DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.02.024
第25卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 2
2003年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2003

文章编号:1000-5404(2003)02-0147-04

论著

缺血再灌注对家兔房室传导功能影响的实验研究

姚 青,宋治远,李永华 (第三军医大学附属西南医院心血管内科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨缺血-再灌注对家兔心脏房室传导功能的影响,为临床防治提供实验依据。方法 以家兔为实验对象,开胸暴露心脏,通过结扎及再通右冠状动脉,建立房室结缺血-再灌注模型,监测血流动力学、希氏束电图及体表心电图,观察不同时间缺血及缺血-再灌注时的AH及HV间期的变化。结果 结扎右冠状动脉后,94.8%的动物出现AH间期明显延长($P<0.01$),再灌注后延长的AH间期明显缩短($P<0.01$);缺血120 min再灌注组,AH间期恢复结扎前水平后,随着再灌注的继续,AH间期则再次出现延长。结论 缺血可引起家兔在体心脏房室传导功能障碍,及时的再灌注可使房室传导功能完全恢复,延迟的血供恢复则可残留部分的房室传导障碍。

关键词:缺血-再灌注;希氏束电图;房室结
中图法分类号:R331.31;R364.12;R654.1 文献标识码:A

Effects of heart ischemia-reperfusion on atrioventricular node conduction in rabbits

YAO Qing, SONG Zhi-Yuan, LI Yong-hua (Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the effects of heart ischemia-reperfusion on conductive function of atrioventricular node (AVN) in rabbits. Methods Animal models of ischemia-reperfusion of AVN were established by ligating and re-opening the right coronary artery of rabbits. A total of 60 adult rabbits were divided into control groups ($n=10$), right coronary artery occlusion group ($n=10$), and ischemia-reperfusion groups with ligation of the right artery occlusion for 10, 30, 60 and 120 min respectively ($n=10$ for every subgroup). The hemodynamics, His bundle electrography and epicardial electography were carried out and recorded. Results After occlusion of right coronary artery, 94.8% animals in experimental groups were found to have prolonged atrial-His interval (AH) ($P<0.01$) when compared with control group, but His-ventricular interval (HV) and blood pressure (BP) had not obviously changed. After reperfusion, prolonged AH intervals were shortened dramatically ($P<0.01$). In ischemia/reperfusion group for 120 min, AH intervals were found to recover firstly, and then prolonged again in the process of reperfusion. Conclusion Ischemia can induce the dysfunction of the AVN conduction of rabbits. Early reperfusion is essential for the full recovery of the atrioventricular conduction function, and delayed reperfusion results in part recovery.

Key words: ischemia-reperfusion; His bundle electrogram; atrioventricular node

缺血性心脏病临床常见,对人类健康危害极大。其中,急性下壁心肌梗死(Acute inferior myocardial infarction, AIMI)因常伴有不同程度的房室传导阻滞(Atrioventricular block, AVB),使其病死率增加[1]。但血管急性闭塞后心脏传导系统电生理功能改变的规律及再灌注后对其电生理功能的影响如何,尚不十分清楚。本研究通过在体条件下记录家兔希氏束电图,观察缺血再灌注对房室传导功能的影响。

1 材料及方法

1.1 缺血再灌注动物模型的建立

成年健康家兔60只(由第三军医大学实验动物中心提供),雌雄不拘,体重2.0~3.0 kg,麻醉后,放置气管插管,开胸暴露心脏,从主动脉根部分离右冠状动脉,并在右冠状动脉起始部下方套一丝线,丝线穿过一细塑料管,通过塑料管钳夹或放松两端丝线造成右冠状动脉的闭塞和再通。将一用0.3%肝素钠溶液润湿的导管插入右股动脉,连通U型血压计,监测血压(BP)的变化。由右颈动脉插入自制电极至主动脉根部记录希氏束电图[2](滤波:1 kHz;灵敏度:1 mv/cm)。监护导线与兔四肢相连,记录动物体表标Ⅱ导心电图,以上信号输入二道生理记录仪并显示于示波器的荧光屏。

1.2 实验分组

将60只成年家兔随机分为6组,每组10只。(1)对照组(假手术组):施行上述手术,但不结扎右冠状动脉,持续时间为6 h。(2)单纯缺血组:结扎右冠状动脉120 min。(3)缺血再灌注组:按缺血时间不同分为A、B、C、D 4个亚组,分别结扎右冠状动脉致缺血10、30、60、120 min后松开丝线再灌注4 h。

1.3 观察指标

各实验组分别于结扎右冠状动脉前、结扎右冠状动脉后1、

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39770324)
作者简介:姚 青(1976-),女,重庆市人,硕士,医师,主要从事心脏临床电生理方面的研究。电话:(023)68754000-73050
收稿日期:2002-03-07;修回日期:2002-06-18

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2、5、10、20、30、60、120 min 及再灌注后 1、2、5、10、20、30、60、120、180、240 min 同步记录 BP、Ⅱ导联体表心电图及希氏束电图，测量心动周期时间(AA 间期)，AH 间期 (A 波的起点至 H 波起点的时间间期)，HV 间期 (H 波起点至 V 波起点的时间间期)[3]，并记录有无心律失常发生。以 AV 或 AH 间期延长≥20 ms 作为Ⅰ度房室传导阻滞(AVB)诊断标准[4]，Ⅱ、Ⅲ度 AVB 及其它心律失常按人类心律失常诊断标准判定。对照组每小时记录一次，连续观察 6 h，观察指标同上。

1.4 统计学分析

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用医用统计程序包 SPLM 软件，行 t 检验和方差分析。

2 结果

2.1 对照组 AA、AH、HV 及 BP 的变化

为排除开胸本身对房室传导功能及血压的影响，对照组被连续观察6 h，结果显示各时相点的 AA、AH、HV 及 BP 均无显著变化($P>0.05$)，见表 1。

表1 对照组 AA、AH、HV 及 BP 的变化($n=10$，$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of AA, AH and HV intervals and BP in control rabbits($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

	Pre-operationt	Post-operation (h)					
		1	2	3	4	5	6
AA (ms)	256±41	259±50	251±29	261±41	257±40	256±38	258±46
AH (ms)	46.1±5.9	47.6±11	45.8±9.8	46.1±9.6	48.2±11	47.3±14	46.5±7.9
HV(ms)	19.9±1.9	20.1±0.8	19.7±21	19.8±0.6	19.9±0.8	20.2±0.6	19.9±12
BP(kPa)	13.7±0.17	13.0±0.13	12.9±0.11	12.7±0.21	12.6±0.24	12.6±0.17	12.7±0.19

2.2 缺血时心律失常发生及 AA、AH、HV、BP 的变化情况

2.2.1 缺血时心律失常发生情况　实验组 60 只动物中，2 只(3.33%)于结扎右冠状动脉后发生心室颤动死亡，共有 58 只动物完成实验。而 58 只动物中 56 只(94.8%)于结扎右冠状动脉后出现不同程度的 AV、AH 间期延长及其它心律失常，其中 40 只(72.6%)出现Ⅰ度 AVB，见图 1，8 只(13.6%)出现Ⅱ度 AVB，见图 2，3 只(5.4%)出现Ⅲ度 AVB，见图 3。Ⅱ度、Ⅲ度 AVB 出现的时间均在缺血 30 min 内，且阻滞部位均在希氏束以上。另有 5 只(6.5%)动物发生心房颤动，见图 4。

2.2.2 缺血时 AA、AH、HV 及 BP 的变化　缺血 120 min 组及缺血 120 min 再灌注组共 20 只动物，结扎右冠状动脉后，其中 2 只因发生Ⅱ度、Ⅲ度 AVB 的 AV 无关或不固定而无法精确测量 AH 及 AV 间期，其余 18 只动物的 AA、AH、HV 及 BP 变化情况见表 2。

由表 2 可知，结扎右冠状动脉后，AH 间期立刻快速延长，1~5 min 其延长速度最快，5 min 后延长速度逐渐回落，10 min 后稳定保持在较高的水平。AA、HV 间期及血压均无明显变化。

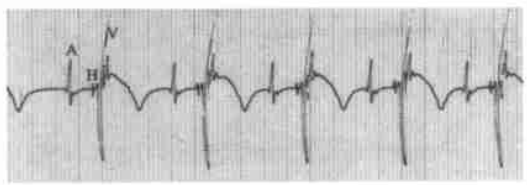


图 1 示动物结扎右冠状动脉后出现Ⅰ度 AVB

Fig 1 Electrocardiogram of the rabbits with occlusion of the right coronary artery shows Ⅰ° atrioventricular block (AVB)

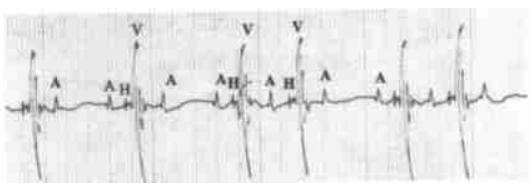


图 2 示动物结扎右冠状动脉后出现Ⅱ度 AVB

Fig 2 Electrocardiogram of the rabbits with occlusion of the right coronary artery shows Ⅱ° AVB

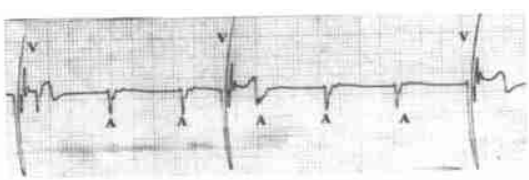


图 3 示动物结扎右冠状动脉后出现Ⅲ度 AVB

Fig 3 Electrocardiogram of the rabbits with occlusion of the right coronary artery shows Ⅲ° AVB

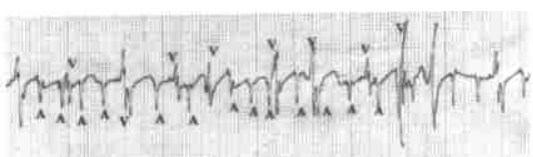


图 4 示动物结扎右冠状动脉后出现心房颤动

Fig 4 Electrocardiogram of the rabbits with occlusion of the right coronary artery shows atrial fibrillation

表2 结扎左冠状动脉后 AA、AH、HV 及 BP 的变化($n=18$，$\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of AA, AH, and HV intervals and BP in rabbits after ligation of the right coronary artery($n=18$, $\bar{x}\pm s$)

	Pre-operationt	Post-operation(min)							
		1	2	5	10	20	30	60	120
AA (ms)	254±45	258±60	258±58	253±44	262±49	268±59	261±52	270±66	265±36
AH (ms)	44.1±5.1	26.1±13 *	62.7±15 **	72.0±18 **	76.3±21 **	76.5±20 **	81.0±29 **	80.4±31 **	81.7±16 **
HV(ms)	19.9±1.7	19.6±1.3	19.4±1.3	19.9±1.7	20.1±2.2	202±1.8	20.7±1.8	20.2±2.0	20.3±1.6
BP(kPa)	13.7±0.17	13.0±0.13	12.9±0.11	12.7±0.21	12.6±0.24	12.6±0.17	12.7±0.19	12.6±0.14	12.8±0.16

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* Pre-ligation

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.3　再灌注后心律失常的演变及 AA、AH、HV、BP 变化

2.3.1　再灌注后心律失常发生及演变情况　　松开夹闭的右冠状动脉进行再灌注后, 有 2 只动物发生新的心律失常(1 只缺血 60 min 再灌注组动物发生心房颤动; 1 只缺血 120 min 再灌注组动物发生心室颤动), 均于再灌注后 1 min 内发生, 持续约 30 ~60 s 后恢复窦性心律。缺血过程中延长的 AH 间期于再灌注后均明显的缩短, 缺血过程中出现的 II、III度 AVB 于再灌注后 30 min 内遵循 III度→II 度→I 度→正常的变化规律基本恢复结扎前水平, 2 只持续性心房颤动动物也于再灌注后 30 min 内恢复窦性心律, AH 及 HV 间期恢复正常水平。

2.3.2　再灌注后 AA、AH、HV 及 BP 的变化　　再灌注过程中, AA、HV 间期仍无显著变化, 血压于再灌注后出现轻微的回升, 10 min 后恢复结扎前的水平, 但无统计学意义。再灌注后, 各组早期 AH 间期的变化规律如下: 随着房室结血供的恢复, AH 间期逐渐缩短, 1~5 min 缩短速度最快, 后缩短速度逐渐减慢 10 min 后基本恢复到结扎前的水平。缺血 10、30、60 min 再灌注组, 再灌注后 AH 间期恢复结扎前水平后, 保持稳定直到实验结束; 缺血 120 min 再灌注组, 再灌注后 AH 间期短时间内恢复结扎前水平, 但随着再灌注的继续, AH 间期再次出现延长, 见表 3。

表 3　不同缺血时间再灌注各组再灌注前、后 AH 间期的变化($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of AH intervals before and after reperfusion in ischemia-reperfusion rabbits($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Pre-reperfusion	Time of reperfusion (min)									
		1	2	5	10	20	30	60	120	180	240
A	76.3±21	65.2±15 *	58.6±12 *	46.2±16 **	42.7±11 **	43.1±14 **	45.2±13 **	44.2±9.8 **	46.9±12 **	43.8±6.7 **	45.4±12 **
B	81.0±29	69.6±16 *	60.1±12 **	52.9±15 **	46.8±13 **	42.1±18 **	44.1±9.8 **	46.3±11 **	45.3±9.9 **	44.0±14 **	43.9±9.4 **
C	80.4±31	70.1±19 *	61.8±18 **	53.6±12 **	49.7±11 **	45.2±14 **	43.2±12 **	44.2±10 **	45.6±17 **	46.3±21 **	47.6±10 **
D	81.7±16	73.2±11 *	65.1±9.8 *	54.2±11 **	48.5±14 **	45.6±13 **	43.9±9.2 **	44.2±16 **	51.2±12 **	56.8±12 **	61.2±13 **

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Pre-reperfusion

3　讨论

临床研究表明右冠状动脉闭塞引起的急性下壁心肌梗死(AIMI), 常伴有不同程度的 AVB[1]。通常认为上述情况是由于供给房室结动脉的右冠状动脉血流受阻, 引起房室结细胞的急性缺血性损害所导致[2], 也有学者认为缺血导致的迷走神经张力增高[5,6], 以及坏死组织释放大量的钾离子和腺苷是引起房室传导阻滞的重要原因[7]。尽管有以上诸多观点, 但缺血无疑是这种阻滞发生的最主要原因或启动因子, 故探讨缺血对房室传导功能影响的规律, 有助于为临床防治提供实验依据。

本实验结果显示, 结扎右冠状动脉主干后, 有 94.8%的动物出现不同程度的房室传导时间延长, 其中 72.6%的动物表现为 I 度 AVB (AH 延长超过 20 ms), 13.6%出现 II 度 AVB, 5.4%出现 III度 AVB。以上结果表明, 缺血可引起房室传导功能障碍, 支持了 AIMI 时缺血是导致 AVB 发生的直接原因的观点。本实验同时发现, 房室传导时间的延长以 AH 间期延长为主, HV 间期无明显变化, 表明房室传导功能障碍发生在房室结水平。AH 间期在缺血不同时期有着一定的变化模式: 在缺血 1~5 min, AH 延长的速度最快, 而后其延长速度减慢, 但 AH 仍继续延长, 10 min 后 AH 稳定在较高的水平, 不再随缺血时间的延长而发生明显改变。其可能与缺血引起房室结细胞的急性损伤有关, 使之随后处于一种持续的低功能状态[8]。本实验中大约 5.2%的动物未出现明显的 AH 间期延长, 其可能与房室结动脉未起源于右冠状动脉有关, 也可能存在房室传导功能的隐性障碍, 表现为房室结调节功能的下降, 在心率增快时才出现房室传导功能障碍[9]。

本实验结果显示, 急性缺血引起的 AH 间期延长于再灌注后 1~5 min 内可快速缩短, 之后缩短速度减慢, 10 min 后基本恢复结扎前的水平。缺血引起的 II 度、III度 AVB, 于再灌注后也遵循 III→II→I →正常的变化规律恢复, 30 min 后稳定。表明缺血引起的房室传导功能障碍是可逆的, 及时的再灌注可使房室传导功能得以恢复。提示缺血所致的房室传导功能改变, 可能是由于缺血导致房室结细胞处于顿抑状态, 而并非坏死(我们注意到, 缺血后光镜下可见房室结细胞肿胀, 电镜下可见线粒体肿胀、内质网扩张; 但未见核浓缩或核碎裂等细胞坏死征象; 姚青等, 待发表), 再灌注使房室结血供恢复后, 其房室传导功能也逐渐得以恢复, 此与文献[8~10]报道结果一致。同时我们发现, 短时间(60 min 以内)缺血后再灌注, 房室传导功能恢复正常后相对保持稳定; 而较长时间(120 min)缺血后再灌注, 房室传导功能虽可在短时间恢复正常, 但随着再灌注时间的延长, 房室传导功能再次出现障碍, 此可能与再灌注损伤有关。

综上所述, 短时间缺血引起的 AVB 在很大程度上是可逆的, 但是由于再灌注损伤的影响, 再灌注后仍可能遗留部分房室传导障碍。故对于消除缺血引起的房室传导阻滞, 给予及时的再灌注治疗, 以及于再灌注治疗过程中运用抗再灌注损伤的措施是十分重要的。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

参考文献：

[1] Harpaz D, Behar S, Gottlieb S, *et al*. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT Study Group and the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(6): 1721—1728.

[2] Martin P. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction[J]. Circ Res, 1977, 41(5): 593—599.

[3] Nayebpour M, Talajic M, Villemaire C, *et al*. Vagal modulation of the rate-dependent properties of the atrioventricular node[J]. Circ Res, 1990, 67(5): 1152—1166.

[4] 施新猷. 医学动物实验方法[M]. 北京：人民卫生出版社, 1979. 300—304.

[5] Thames M D, Klopfenstein H S, Abboud F M, *et al*. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferioposterior wall of left ventricle activated during coronary occlusion in the dog[J]. Circ Res, 1978, 43(4): 512—519.

[6] Onodera S, Ito M, Odakura H, *et al*. Atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction[J]. Kokyu To Junkan, 1992, 40(3): 255—260.

[7] Wesley R C, Lerman B B, DiMarco J P, *et al*. Mechanism of atropine-resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction: possible role of adenosine[J]. J Am Coll Cardiol, 1986, 8(5): 1232—1234.

[8] Waller B F, Gering L E, Branyas N A, *et al*. Anatomy, histology and pathology of the cardiac conduction system (part Ⅳ)[J]. Clin Cardiol, 1993, 16(6): 507—511.

[9] 陈士良, 冯胜强. 猫冠状动脉缺血与再灌注对房室传导的影响[J]. 生理学报, 1999, 51(3): 272—278.

[10] 傅向阳, 李公信. 闭塞的右冠状动脉延迟再通对心律失常转归的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 1999, 7(3): 107—109.

（编辑 郭建秀）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)02-0150-01

以双下肢骨痛伴双肾结石为主要表现的库兴综合征1例

One case of Cushing syndrome presenting as osteodynia of both lower extremities and nephrolith

金小岚，游志清，郭 蔚 （成都军区总医院内分泌科，成都 610083）

患者，女，30岁。因反复双下肢骨痛伴双踝部凹陷性水肿3年，于2000年4月20日入院。3年前，反复出现双下肢、足跟部疼痛，尤以站立、行走时明显，间歇性加重，加重时须持杖行走，伴踝部轻度凹陷性水肿和腰痛不适，休息后自行缓解。在西安某大医院就诊，诊断不明。3年中反复作了以下检查：血、尿常规(－)，血抗"O"、类风湿因子(－)，ESR 2 mm/h，未找见狼疮细胞，自身抗体检查，SSA(－)，SSB(－)，ANA(－)，Rib(－)，ss-DNA(－)，ds-DNA(－)，Scl-70(－)，血电解质 K^+ 4.2 mmol/L，Na^+ 142 mmol/L，Cl^- 90 mmol/，Ca^{2+} 2.1 mmol/L，CO_2CP 23 mmol/L Bun 3.8 mmol/L正常。双下肢肌电图：右胫前肌EMG除多相电位增多外，余未见明显异常，左腓肠肌EMG未见明显异常，双侧胫、腓神经MCV正常。Medacord PVL双下肢深静脉回流通畅[瓣膜轻度反流(Ⅰ°)]，双下肢隐静脉瓣膜功能无异常。桡尺骨单光子骨密度检测(0.662 g/cm²)降低，PRL(17.0 ng/ml)正常。蝶鞍片，蝶鞍骨质结构正常，垂体窝大小正常。甲状腺功能检查，血 T_3(0.5 μg/L)，T_4(42 μg/L)低于正常，血TSH(1.7 mU/L)正常，TMAb(8%)，TGAb(13%)正常，1年后复查，血 T_3(＜0.5 μg/L)低于正常，T_4(53 μg/L)正常低值，TSH(1.9 mU/L)正常，TMAb(4%)，TGAb(4%)正常，血 FT_3(2.7 pmol/L)，FT_4(6.6 pmol/L)低于正常。患者结婚已3年，不育，月经紊乱，入院后查体：患者情绪忧郁，血压120/90 mmHg，身高160 cm，体重53 kg，面部微胖，色红，无典型满月脸和水牛背，皮肤无明显色素沉着，体毛分布正常，无多毛和痤疮，无男性化，左前臂采血后留下大片瘀斑，心肺(－)，双肾区轻度叩痛，双下肢肌肉萎缩，皮肤变薄，右大腿内侧可见一条紫纹。实验室检查：复查甲状腺功能：血 FT_3(0.97 pg/ml)，FT_4(7.27 pg/ml)低于正常，TSH(3.42 μIU/ml)正常，空腹血糖(FPG)5.85 mmol/L，血皮质醇水平升高昼夜节律消失：8：00 620.01 ng/ml，16：00 483.96 ng/ml，24：00 625.13 ng/ml，肾功(－)，ECG正常，胸片，心肺无异常，腹部B超显示，双肾结石，左输尿管中上段结石伴肾盂积水。CT：右侧肾上腺有一直径2.4 cm占位病变。2000年5月16日于持续硬膜外麻醉下行右侧肾上腺腺瘤摘除术，包块直径约2.0 cm，包膜完整，完整摘除，瘤旁正常肾上腺组织萎缩。病理诊断：右侧肾上腺皮质腺瘤，术后9 d复查，血皮质醇7.31 ng/ml。

患者出院已近2年，目前，双下肢骨痛及踝部水肿等体征全部消失，月经恢复正常，已生育1子，无其他异常表现。

讨论

库兴综合征临床表现复杂多样，一些不典型的病例常未能早期诊断，文献[1]报道，从初发症状到确诊之间的时间延误平均约4年。本例缺乏库兴综合征的典型临床表现，而以明显的双下肢骨痛伴双肾结石和持续存在的"低 T_3 综合征"为突出

（下转154页）

作者简介：金小岚(1956－)，男，浙江省绍兴市人，博士，主任医师，主要从事骨质疏松等代谢性骨病的临床和基础方面的研究，发表论文20余篇。电话：(028)6570340

收稿日期：2001-12-12；修回日期：2002-07-08

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net