DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.09.023
第22卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 9
2000年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2000

文章编号:1000-5404(2000)09-0875-04

论著

培哚普利对慢性心功能不全大鼠心肌肌浆网 Ca^{2+} 泵功能的影响

耿召华,李隆贵,黄 坚,胡友勇,耿建萌,何作云,祝善俊 (第三军医大学附属新桥医院心血管内科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)干预慢性心功能不全对心肌肌浆网(SR)Ca^{2+}泵活性和 Ca^{2+} 摄取功能的影响及意义。方法 80只大鼠分为心功能不全组(F组),培哚普利组(P组),对照组(C组)。通过结扎大鼠左冠脉建立慢性心功能不全模型,以培哚普利进行干预,对照观察血流动力学、左室心肌SR Ca^{2+} 泵活性、SR Ca^{2+} 摄取 V_{max}、K_d 值和最大摄取量。结果 F组左室舒张末压(LVEDP)显著升高($P<0.01$),$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$显著降低($P<0.01$);P组LVEDP显著低于F组($P<0.01$),$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$显著高于F组($P<0.01$)。F组心肌SR Ca^{2+} 泵活性、Ca^{2+} 最大摄取量和 V_{max} 显著低于C组($P<0.01$),P组显著高于F组($P<0.01$),3组 K_d 值差异不显著($P>0.05$)。心肌SR Ca^{2+} 泵活性与 V_{max}、$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$ 显著正相关($r=0.7429$, 0.5161, 0.6172, $P<0.01$)。结论 培哚普利长期干预慢性心功能不全,能够增加心肌SR Ca^{2+} 泵活性,改善 Ca^{2+} 摄取功能,可能与其改善心肌舒缩功能及心肌保护作用有关。

关键词:培哚普利;心功能不全;肌浆网 Ca^{2+} 泵;大鼠
中图法分类号:R541.61;R971.1 文献标识码:A

Effect of peridopril on myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump in rats with chronic cardiac insufficiency

GENG Zhao-hua, LI Long-gui, HUANG Jian, HU You-yong, GENG Jian-meng, HE Zuo-yun, ZHU Shan-jun (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the effects and significance of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) on Ca^{2+} pump activity and Ca^{2+} uptake function in myocardial sarcoplasmic reticulum (SR) in the prevention and treatment of chronic cardiac insufficiency. Methods The models of chronic cardiac insufficiency were established with left coronary ligation in 60 rats and then they were divided into group F (Cardiac insufficiency) and group P (Peridopril treated). Other 20 rats were employed as control group. Hemodynamic parameters, SR Ca^{2+} pump activity of left ventricle, Vmax and maximum amount of Ca^{2+} uptake by SR, and Kd of Ca^{2+} uptake were determined. Results Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) was increased significantly in group F than in control ($P<0.01$) but $+dp/dt_{max}$ and $-dp/dt_{max}$ was decreased obviously ($P<0.01$). LVEDP was markedly lower in group P than in group F ($P<0.01$) but $+dp/dt_{max}$ and $-dp/dt_{max}$ was remarkably higher ($P<0.01$). SR Ca^{2+} pump activity, Vmax and maximum amount of Ca^{2+} uptake were highest in group P, higher in group F and lowest in control group ($P<0.01$). But no significant difference was found in K_d of the 3 groups. Myocardial SR Ca^{2+} pump activity was positively correlated with $+dp/dt_{max}$ and $-dp/dt_{max}$ significantly ($r=0.7429$, 0.5161, 0.6172, $P<0.01$). Conclusion Peridopril can improve the Ca^{2+} pump activity and Ca^{2+} uptake function of myocardial SR in the prevention and treatment of chronic cardiac insufficiency, which might due to its enhancement to myocardial function and protection.

Key words: peridopril; cardiac insufficiency; myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump; rat

血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)可通过抑制神经内分泌过度激活,减轻心脏负荷,预防和逆转心肌重塑等机制,有效地预防和治疗心力衰竭[1]。近年研究证实,心肌肌浆

作者简介:耿召华(1968-),男,云南省澄江县人,硕士,主治医师,讲师,主要从事充血性心力衰竭方面的研究。电话:(023)68755539

收稿日期:2000-02-01;修回日期:2000-07-05

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

网(Sarcoplasmic reticulum, SR) Ca^{2+} 转运功能障碍, 在慢性心功能不全病理过程中发挥重要作用[2]。ACEI 长期干预慢性心功能不全是否影响心肌 SR Ca^{2+} 泵活性及 Ca^{2+} 转运功能, 从而影响心肌舒缩功能? 本实验通过结扎大鼠左冠脉复制慢性心功能不全模型, 观察培哚普利干预对心肌SR Ca^{2+} 泵活性及 Ca^{2+} 转运功能的影响, 从细胞内 Ca^{2+} 调节角度探讨ACEI改善心肌舒缩功能及细胞保护作用的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 Wistar 大鼠, 体重 150~250 g(第三军医大学实验动物中心提供)。

1.1.2 主要试剂 ATP-2Na、EGTA、Fura-2(游离型)、HEPES(Sigma 公司, 美国), 其它试剂均为进口或国产分析纯级产品。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型复制 大鼠 80 只随机分为 3 组: ①心功能不全组(30 只, F 组), 参照文献[3]方法开胸结扎左冠脉主干。②培哚普利组(30 只, P 组), 手术方法同前, 术后 2 周管饲法给药(培哚普利, 3 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)。③对照组(20 只, C 组), 行假手术, 不结扎冠脉。各组大鼠于术后 10 周进行指标检测。

1.2.2 检测指标及方法 ①血流动力学指标: 经颈动脉插管, 用八导生理记录仪(RM-600 型)记录左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室压力上升和下降最大速度(+ dp/dt_{max}、- dp/dt_{max})、主动脉收缩压及舒张压(SAP、DAP)、心率(HR)。②SR Ca^{2+} 泵活性检测: 参照 Afzal 等[4]方法提取左室心肌SR, Lowry 法蛋白定量。参照陈兰英等[5]方法检测心肌 SR Ca^{2+} 泵活性。③SR Ca^{2+} 摄取测定: 参照 Kargacin 等[6]方法略加修改, 反应介质: 20 mmol/L Tris-HCl(pH 6.8)、100 mmol/L KCl、4 mmol/L $MgCl_2$、20 mmol/L HEPES、5 mmol/L Na_2N_3、10 mmol/L 草酸钾、2 μmol/L 游离酸型 Fura-2、SR 蛋白 0.02 mg。室温孵育 10 min 后, 加入 0.1 mmol/L $CaCl_2$ 和 4 mmol/L ATP-2Na 启动 Ca^{2+} 摄取反应, 反应总体积 2 ml。观察 Ca^{2+} 浓度对 SR Ca^{2+} 摄取速度的影响时, 加入 4 mmol/L EGTA 和不同浓度的 $CaCl_2$ 调整游离 Ca^{2+} 浓度, 双波长荧光分光光度计(LS50B 型, 美国 PE 公司)连续监测 340 nm 和 380 nm 激发波长荧光强度比值的变化, 发射波长 510 nm, 快速转换频率 300 Hz。荧光强度比值每秒计算 1 次。采用 Fura-2 软件(美国 PE 公司)计算 SR 外游离和总 Ca^{2+} 浓度, 用总 Ca^{2+} 浓度变化计算 SR 摄取 Ca^{2+} 量和速度, Lineweaver-Burk 作图求 Ca^{2+} 摄取最大速度(V_{max})和平衡解离常数(K_d)。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 Excel 统计软件进行 t 检验和相关分析。

2 结果

2.1 实验大鼠一般情况

C 组大鼠死亡 4 只, F 组死亡 12 只, P 组死亡 14 只, 主要死于术中及术后并发气胸和出血等。术后 10 周, F 组和 P 组大鼠有不同程度紫绀、活动及进食减少, F 组部分大鼠出现肢端水肿。3 组左室重量指数(LVMI)、术前平均体重差异不显著($P>0.05$); 术后 10 周, F 组和 P 组平均体重显著低于 C 组($P<0.05$), F 组和 P 组差异不显著($P>0.05$), 见表 1。

表 1 各组体重和左室重量指数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of body weight and LVMI($\bar{x}\pm s$)

Group	Body weight(m/g)		LVMI(ω_B/$mg\cdot g^{-1}$)
	Before operation	10 weeks after operation	
C	196.1±47.3(n=20)	328.4±52.1(n=16)	2.16±0.27(n=16)
F	187.3±39.5(n=30)	279.6±43.7(n=18) #	2.29±0.23(n=18)
P	189.4±37.6(n=30)	283.2±45.3(n=16) #	2.18±0.29(n=16)

C: Control; F: Cadiac insufficiency; P: Perindopril treated; LVMI: Left ventricular mass index(left ventricular mass/body weight); #: $P<0.05$ vs C

2.2 血流动力学指标变化见表 2

表 2 血流动力学指标的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of hemodynamic parameters($\bar{x}\pm s$)

Parameter	C(n=16)	F(n=18)	P(n=16)
SAP(p/kPa)	16.77±2.08	15.16±1.94 #	12.79±1.58 #*
DAP(p/kPa)	13.65±1.81	12.87±1.91	10.54±1.54 #**
MAP(p/kPa)	14.84±1.39	13.45±1.27 #	11.26±1.11 #**
LVSP(p/kPa)	18.61±2.56	16.34±2.31 #	13.12±1.51 #**
LVEDP(p/kPa)	0.90±0.18	2.87±0.49 ##	1.36±0.29 #**
+dp/dt_{max}(kPa/s)	794.20±56.32	556.39±55.31 ##	737.75±58.04 #**
-dp/dt_{max}(kPa/s)	616.48±51.52	438.63±45.56 ##	573.15±46.77 #**
HR(min^{-1})	406.1±56.1	403.3±61.7	394.6±54.4

SAP: Systolic arterial pressure; DAP: Diastolic arterial pressure; MAP: Mean arterial pressure; LVSP: Left ventricular systolic pressure; LVEDP: Left ventricular end-diastolic pressure; HR: Heart rate; dp/dt: First derivative of ventricular pressure; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ vs C; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ vs F

2.3 左室心肌SR Ca^{2+} 泵活性和 Ca^{2+} 摄取功能的变化

F 组左室心肌 SR Ca^{2+} 泵活性显著低于 C 组($P<0.01$), P 组显著高于 F 组($P<0.01$)但仍低于 C 组($P<0.01$)。F 组 SR Ca^{2+} 最大摄取量和 V_{max} 显著低于 C 组($P<0.01$), P 组均显著高于 F 组($P<0.01$)但仍低于 C 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 3 组 K_d 差异不显著($P>0.05$), 见图 1、2, 表 3。

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

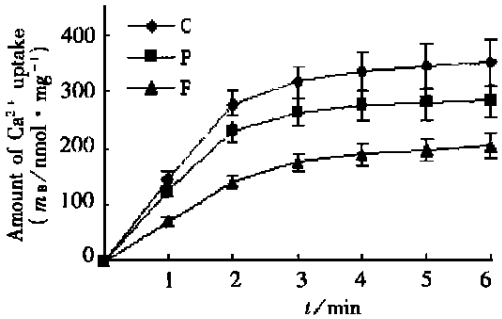


图 1　心肌肌浆网 Ca^{2+} 摄取时间曲线

Fig 1　Time course of Ca^{2+} uptake of myocardial SR

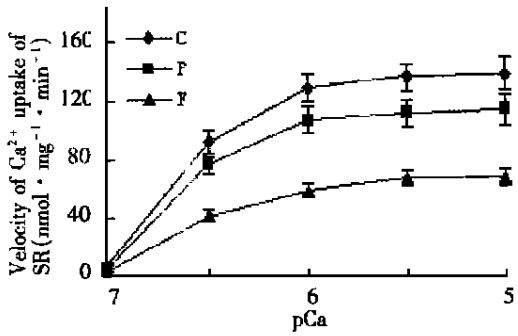


图 2　Ca^{2+} 浓度对心肌肌浆网 Ca^{2+} 摄取速度的影响

Fig 2　Effect of Ca^{2+} concentration on the velocity of Ca^{2+} uptake of myocardial SR

表 3　心肌 SR Ca^{2+} 泵活性和 Ca^{2+} 摄取功能的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of SR Ca^{2+} pump activity and function of Ca^{2+} uptake($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Group		
	C	F	P
Activity of SR Ca^{2+} pump ($\mu mol\cdot mg^{-1}\cdot h^{-1}$)	9.73±0.36	4.64±0.21 ##	7.90±0.29 ##**
Amount of Ca^{2+} uptake (m_B/nmol·mg^{-1})	389.6 ±39.7	241.6 ±28.2 ##	337.8 ±36.3 #**
V_{max} of Ca^{2+} uptake ($nmol\cdot mg^{-1}\cdot min^{-1}$)	158.3 ±12.7	78.4 ±5.9 ##	124.8 ±9.4 ##**
K_d of Ca^{2+} uptake (C_B /μmol·L^{-1})	0.81±0.08	0.78±0.06	0.76±0.07

#: $P<0.05$　## $P<0.01$ *vs* C;　*: $P<0.05$,　**: $P<0.01$ *vs* F

2.4　心肌 SR Ca^{2+} 泵活性与血流动力学关系

心肌 SR Ca^{2+} 泵活性与+ dp/dt_{max}、− dp/dt_{max} 值显著正相关($y=0.0142x+0.0065$, $y=0.0150x+0.0053$; $r=0.5161$, $r=0.6172$, $P<0.01$), SR Ca^{2+} 泵活性与 V_{max} 显著正相关($y=0.0547x+0.0136$, $r=0.7429$, $P<0.01$)。

3　讨论

本实验结果显示, 培哚普利长期干预慢性心功能不全, 可显著改善血流动力学, 使左室 + dp/dt_{max}、− dp/dt_{max} 值显著升高, 与其他作者报道一致[7,8]。3 组左室重量指数差异不显著, 可能与结扎左冠脉主干梗塞范围较大, 观察时间相对较短有关。

大量研究表明, SR Ca^{2+} 转运在介导心肌舒缩过程及维持细胞内 Ca^{2+} 稳态过程中发挥关键作用; 心肌 SR Ca^{2+} 泵活性及 Ca^{2+} 摄取功能异常是导致慢性心功能不全心肌舒缩功能障碍的重要原因, 也是导致细胞内 Ca^{2+} 超载及引起心肌损伤的重要原因之一[2,9]。ACEI 能够有效地预防和治疗慢性心功能不全, 并具有一定心肌保护作用[1,7,8]。上述作用是否与改善 SR Ca^{2+} 转运功能有关至今未见报道。为此本实验观察了培哚普利长期干预慢性心功能不全对心肌 SR Ca^{2+} 泵活性及 Ca^{2+} 摄取功能的影响。结果表明, 心肌梗死后慢性心功能不全心肌 SR Ca^{2+} 泵活性和 Ca^{2+} 摄取功能显著降低, 培哚普利长期干预慢性心功能不全, 可增加 SR Ca^{2+} 泵活性, 改善 SR Ca^{2+} 摄取功能; 3 组 K_d 无显著差异, 表明 SR Ca^{2+} 摄取功能的变化可能与 Ca^{2+} 结合亲合力无关; 相关分析还显示, SR Ca^{2+} 泵活性与 Ca^{2+} 摄取最大速度及+ dp/dt_{max}、− dp/dt_{max} 值显著正相关, 表明心肌 SR Ca^{2+} 泵活性降低是引起 SR Ca^{2+} 摄取功能障碍的重要原因, SR Ca^{2+} 摄取功能障碍是引起左室舒缩功能减退的原因之一, 提示 ACEI 改善左室心肌舒缩功能可能与改善 SR Ca^{2+} 泵活性及 Ca^{2+} 摄取功能有关。ACEI 改善 SR Ca^{2+} 泵活性及 Ca^{2+} 摄取功能, 一方面有利于心肌快速舒张; 另一方面可促进 SR 释放 Ca^{2+}, 增强心肌收缩力; 此外, 还有利于维持细胞内 Ca^{2+} 稳态, 从而发挥心肌保护作用。Spinale 等[10] 的研究表明, ACEI 长期治疗心功能不全可使心肌 SR Ca^{2+} 泵密度增加, 支持本实验结果, 并提示 ACEI 可能影响 Ca^{2+} 泵基因表达水平, 其机制有待于进一步研究。

参考文献:

[1] Macfden R J. Role of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in the development of heart failure: implications for therapy[J]. Cardiology, 1993, 83(1): 38−48.

[2] Lompre A M, Anger M, Levitsk D, *et al*. Sarcoplasmic reticulum calcium pumps in the cardiovascular system: function and gene expression[J]. J Mol Cell Cardiol, 1994, 26(9): 1 109−1 121.

[3] Drexler H, Depenbusch J W, Truog A G, *et al*. Effects of diltiazem on cardiac function and regional blood at rest and during exercise in a conscious rat preparation of chronic heart failure (myocardial infarction)[J]. Circulation, 1985, 71(6): 1 262−1 270.

[4] Afzal N, Dhalla N S. Different changes in left and right ventricular SR calcium transport in congestive heart failure[J]. Am J Physiol, 1992, 262(4): H868−H874.

[5] 陈兰英, 陈　曦. 两亲化合物与肌浆网 Ca ATPase 作用的研究Ⅱ. 影响酶活力因素的初步探讨[J]. 生物化学与生物物理学报, 1987, 19(6): 437−445.

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

[6] Kargacin M E, Kargacin G J. Methods for the determining cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump kinetics from fura-2 measurements[J]. Am J Physiol, 1994, 267(4): C1 145—C1 151.
[7] Spinale F G, Holzgrefe H H, Mukherjee R, *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibition and the progression of congestive cardiomyopathy: effects on left ventricular and myocyte structure and function[J]. Circulation 1995, 92(3): 562—578.
[8] Spinale F G, Gasparo M D, Whitebread S, *et al*. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: 1. Effects on left ventricular performance and neurohormonal system[J]. Circulation, 1997, 96(7): 2 385—2 396.
[9] Barry W H, Bridge J H B. Intracellular calcium homeostasis in cardiac myocytes[J]. Circulation, 1993, 87(6): 1 806—1 815.
[10] Spinale F G, Mukherjee R, Iannini J P, *et al*. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: 2. Effects on myocyte contractile processes[J]. Circulation, 1997, 96(7): 2 397—2 406.

（编辑 陈聪连）

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2000)09-0878-01

洛本清与碘酒皮肤消毒效果的对比观察

Comparative observation effects of Luobenqin antiseptic and tincture of iodine on skin sterilization

宋 娟 （第三军医大学附属西南医院普通外科，重庆 400038）

为了解洛本清的皮肤消毒效果，我们进行了皮肤细菌学监测，并与碘酒酒精的消毒效果进行比较，现将结果报告如下。

1 材料和方法

1∶750洛本清消毒液购自汕头保税区洛斯特实业有限公司（生产批号991005），2%碘酒，75%酒精。

穿刺部位先用2%碘酒消毒皮肤，30 s后用75%酒精脱碘，10 s后采样做细菌培养。另一侧以无菌棉签蘸取1∶750洛本清溶液涂擦皮肤，待60 s后同法采样做细菌培养。每组各做50例次，受试者均为普外科住院病人，年龄和性别不限。

2 结果

全部受试者均无皮肤过敏现象，未发生与注射和穿刺有关的并发症。皮肤细菌培养结果见表1。其中洛本清消毒组与碘剂消毒组无菌率相差无显著性意义（$P>0.05$），而两组与未消毒组无菌率相差均非常显著（洛本清消毒组 $\chi^2=84.95$，$P<0.01$；碘剂消毒组 $\chi^2=88.50$，$P<0.01$）。

表1 皮肤细菌培养结果

组别	总例数	有菌例数	无菌例数	无菌率(%)
洛本清消毒组	50	3	47	94.0
碘剂消毒组	50	2	48	96.0
未消毒组	50	50	0	0

3 讨论

皮肤消毒剂的种类繁多，各有其优缺点。理想的皮肤消毒剂应具备下列条件[1]：①迅速彻底的灭菌效果，能快速杀灭一切微生物；②无腐蚀性和毒性；③无刺激性，不引起过敏反应；④成本低廉，使用方便；⑤性质稳定，便于存放；⑥可穿透油脂和皮肤角质层等，达到消毒灭菌效果。碘酒是广泛使用的皮肤消毒剂，满足了上述理想消毒剂的大部分条件，其突出特点是灭菌效果迅速彻底。但碘酒在使用时需脱碘，且有一定刺激性，一般不宜用于伤口、创面、粘膜及阴囊皮肤等处。

洛本清是一种新型复方消毒剂，主要成分为苯汞醇（属阳离子表面活性剂）和夷兰油等，临床上消毒时主要使用1∶750的原液。其优点是：①可杀灭一切微生物，对各种细菌繁殖体、病毒、真菌及原虫尤其有效。从本实验结果也可以看出，洛本清消毒的无菌率达94%。②洛本清作用迅速持久，60 s即可杀灭细菌繁殖体，虽较碘酒酒精消毒需时略长，但因不具挥发性，消毒液存留皮肤可起到持续杀菌作用。③使用方便，仅需以原液涂擦即可，且性质稳定，易保存。④毒副作用少。因洛本清无刺激性，不引起皮肤过敏和刺激性疼痛，故可用于阴囊皮肤、粘膜、创口和新生儿皮肤消毒，适用范围广。洛本清为无色无味液体，用于输液时消毒皮肤不影响浅静脉走行的观察，也不造成环境、物品染色。但在使用时禁止与肥皂等阴离子表面活性剂接触，以免降低消毒效果。对大范围的皮肤消毒，因其无色易造成皮肤遗漏而消毒不全，且价格较贵，是其不足之处。

关键词：洛本清；碘酒；皮肤消毒
中图法分类号：R979.7 文献标识码：B

参考文献：

[1] 罗莲霞. 护理原理与技术[M]. 北京：科学技术出版社，1999.93.

作者简介：宋 娟（1965—），女，四川省崇州市人，主管护师。电话：(023)68754000-73074

收稿日期：1999-09-12；修回日期：2000-05-13

（编辑 薛国文）

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