DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.05.007
第22卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 5
420 2000年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)05-0420-04

高渗盐液灌流对大鼠离体心脏功能的影响

周继红,朱佩芳,刘大维,王正国 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第四研究室,重庆 400042)

提 要:目的 探讨不同浓度高渗盐液对心脏功能的影响。方法 采用大鼠离体灌流模型,用不同钠离子浓度的灌流液进行顺性灌注20 min,随后再用等渗灌流液灌注5 min,连续观察冠状动脉血流量、心率、心输出量(CO)、动脉压及左心室功能等指标的变化,并测心脏含水率。结果 含165 mmol/L Na^+的灌流液可明显增加CO、改善心脏的收缩舒张功能;而用高于215 mmol/L Na^+的灌流液灌流时,最初有短暂但十分明显的心脏收缩舒张功能障碍,但5~10 min后恢复到正常水平以上;各组在由高渗灌流液换为等渗时心脏收缩舒张功能都非常显著的增强。结论 高渗盐液能直接作用于心脏,在一定的条件下有明显地改善心肌收缩舒张功能的作用。

关键词:心脏功能;离体灌流;高渗盐水
中图法分类号:R331.31 文献标识码:A

Effects of hypertonic saline perfusion on the functions of isolated hearts in rats

ZHOU Ji-hong, ZHU Pei-fang, LIU Da-wei, WANG Zheng-guo (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of hypertonic saline of different concentrations on the functions of isolated hearts in rats. **Methods** Isolated hearts of rats were perfused with hypertonic saline of different NaCl concentrations in sequence for 20 minutes and then with isotonic saline for 5 min. Changes of coronary blood flow, heart rate, cardiac output, mean arterial pressure, left ventricle function and cardiac contents of water and calcium were dynamically recorded. **Results** When an isolated heart was perfused with a saline containing 165 mmol/L of Na^+, cardiac output was increased and the systolic and diastolic function improved. When a saline containing more than 215 mmol/L of Na^+ was used for cardiac perfusion, a tansient but significant dysfunction of cardiac contractility was observed in the beginning and it restored its normal function 5 to 10 minutes later. In all the groups, the cardiac systole-diastole function was increased when hypertonic saline was replaced with isotonic one. **Conclusion** Hypertonic saline acts upon the myocardium directly and improves cardiac contractility under certain conditions.

Key words: cardiac function; isolated perfusion; hypertonic saline

创伤后早期一次性输入高渗盐溶液能迅速有效地恢复血压增强心脏功能[1]。但是其机制尚不太清楚,高渗盐溶液对心脏的直接作用如何?不同浓度的钠对心脏的作用有何差异均不清楚。本实验旨在了解和探讨不同浓度钠离子的高渗溶液对离体心脏功能的作用。

1 材料与方法

健康Wistar大鼠45只,雌雄不拘,体重250~310 g,随机分为:①NC组:等渗改良Krebs-Henseleit液(NaCl 118 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, $CaCl_2$ 2.5 mmol/L, KH_2PO_4 1.2 mmol/L, $MgSO_4$ 1.2 mmol/L, Na_2EDTA 0.5 mmol/L, $NaHCO_3$ 25 mmol/L, Glucose 8 mmol/L)液灌流组;②NH1组:含165 mmol/L Na^+的Krebs-Henseleit液灌流组;③NH2组:含215 mmol/L Na^+的Krebs-Henseleit液灌流组;④NH3组:含248 mmol/L Na^+的Krebs-Henseleit液灌流组;⑤NHD组:含215 mmol/L Na^+及0.32%葡聚糖70的Krebs-Henseleit液灌流组。每组动物9只。

参照李靖等[2]的方法进行离体心脏灌流。心脏顺灌流建

基金项目:全军"九五"指令性课题资助项目(96L040)
作者简介:周继红(1964—),男,四川省西昌市人,博士,副研究员,主要从事创伤病理生理、交通医学方面的研究,发表论文25篇。电话:(023)68757854
收稿日期:1999-07-09;修回日期:2000-01-03

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

立 5 min 后, 各指标均稳定, 设此时为零时正常基础值。随后各组分别用相应的灌流液进行灌流, 灌流 20 min 后改用等渗灌流液灌流 5 min。用生理记录仪同步记录各相应指标, 通过我们自己编制的"心功能采集分析系统"软件进行计算机采集和分析。动态观测冠状动脉血流量、心率、心输出量(CO)、主动脉压及左心室功能等指标的变化。灌流完毕后, 心脏组织精确称重, 80℃ 72 h 烤干后再精确称重, 计算心脏组织测含水率; 烤干的心脏组织再加浓硝酸 4 ml, 室温过夜, 然后 130℃ 加温蒸发后改为 200℃ 蒸发, 如有黄色沉淀, 加几滴过氧化氢原液, 直到产生白色沉淀为止, 测定前加 4 ml 去离子水溶解过夜, 用原子吸收分光光度法测定钙离子的浓度, 最后计算单位心脏组织含钙量。

所有结果均用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 Student's t test 进行统计学分析。

2　结果

NH1 组 2 min 时心率明显加快($P<0.05$), 随后回降; 而其它高渗盐溶液灌流组则在 2 min 时心率明显减慢($P<0.05$), 随后逐渐回升至基础值, 在灌流 20 min 后换等渗灌流液时心率明显增快($P<0.05$)。

冠状动脉血流量和 CO 的变化基本一致, 在 NH2 组、NH3 组和 NHD 组 2 min 时均明显下降($P<0.05\sim P<0.01$), 5~10 min 后恢复到基础值水平, 换为等渗灌流液后它们均非常地显著升高($P<0.01$), 持续约 5 min; 而 NH1 组在高渗液灌流时 CO 就开始增加, 并在 10 min 和 20 min 明显高于基础值($P<0.05$), 在换为等渗灌流液后升高非常显著($P<0.01$), 见表 1、2。

表 1　各组冠状动脉血流量(ml/min)变化

Tab 1　Changes of coronary blood flow (ml/min)

Group	Base level	Perfusion time(min)						
		2	5	10	15	20	22	25
NC	5.08±1.46	4.60±1.15	4.19±1.17	4.55±1.48	4.16±0.77	4.35±0.55		
NH1	5.19±1.17	5.93±1.37	5.59±1.37	5.02±1.20	4.59±1.29	4.40±0.99	5.20±1.38	4.07±0.98*
NH2	4.37±1.34	3.24±1.22*	5.36±1.41	5.09±0.99	4.13±1.55	3.87±1.34	3.77±0.91	3.11±1.00*
NH3	4.31±0.73	3.27±1.72**	4.73±2.29	5.09±1.57	4.24±1.65	2.78±1.15**	4.13±1.51	3.13±1.19*
NHD	4.96±1.32	2.77±2.06*	5.48±2.22	5.07±1.79	4.42±1.71	2.92±1.37*	5.50±1.88	3.78±1.37*

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* base level

表 2　各组 CO(ml/min)变化

Tab 2　Changes of CO (ml/min)

Group	Base level	Perfusion time(min)						
		2	5	10	15	20	22	25
NC	8.96±1.85	8.36±0.74	7.71±1.38	8.50±2.54	8.41±2.25	8.00±2.19		
NH1	9.34±2.31	10.28±2.48	12.28±4.15	12.26±3.30*	11.32±3.81	12.09±3.41*	14.56±2.83**	11.33±2.36
NH2	8.93±1.00	4.00±1.59**	7.27±3.26	9.72±2.92	7.54±2.66	7.14±3.18	12.67±1.89**	11.79±2.02**
NH3	8.27±2.46	1.33±2.47**	7.46±3.53	8.80±3.93	9.38±3.47	6.17±2.88	13.89±3.17**	10.67±3.32
NHD	8.90±0.05	1.00±1.43**	6.43±3.39*	8.31±3.39	8.03±4.30	6.37±3.99	13.35±3.55**	11.30±3.15*

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* base level

NH1 组平均动脉压和左心室收缩压力峰值(LVSP)逐渐升高, 在 10 min 后明显高于基础值($P<0.01$), 持续约 5 min, 换等渗灌流液后进一步升高; 其它高渗溶液灌流者在 2 min 时明显低于基础值($P<0.05$), 5~10 min 后恢复基础值水平, 换等渗灌流液后迅速明显升高, 持续约 5 min($P<0.05\sim P<0.01$), 见表 3。

NH1 组左心室最大压力变化率(dp/dt_{max})在高渗溶液灌流后逐渐升高, 5 min 明显高于基础值($P<0.05$); 其它各组 2 min 时明显低于基础值($P<0.05$), 5~10 min 后恢复到基础值水平, 其中 NH2 组和 NHD 组在 10~15 min 分别高于基础值; 换等渗灌流液后各组 dp/dt_{max} 均升高非常显著($P<0.01$), 持续约 5 min, 见表 4。NH1 组负最大压力变化率($-dp/dt_{max}$)数值在高渗灌流后逐渐增大, 5 min 后高于基础值($P<0.05$); 其它高渗液灌流者 2 min 时明显低于基础值($P<0.05$), 5~10 min 后恢复到基础值水平; 换等渗灌流液后各组 $-dp/dt_{max}$ 数值均非常显著升高($P<0.01$), 持续约 5 min。各组心肌最大收缩(V_{max})和最大舒张速度($-V_{max}$)的变化类似 $\pm dp/dt_{max}$ 的变化。

除 NHD 组外, 用高渗溶液灌流的各组心肌组织含水率均有所升高, 但与 NC 组比差异不显著($P>0.05$)。用高渗盐液治疗的各组心脏组织含钙量均显著高于正常对照组($P<0.05$), 其中以 NH3 组最高, 见表 5。

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

表 3 各组 LVSP(p/kPa)变化

Tab 3 Changes of LVSP(p/kPa)

Group	Base level	Perfusion time(min)							
		2	5	10	15	20	21	22	25
NC	9.61±1.56	9.39±1.68	9.47±1.74	9.70±1.57	9.68±1.56	9.77±2.01			
NH1	10.40±1.26	10.96±2.08	11.85±1.58 *	13.55±1.03 **	12.13±2.46	12.35±2.40 *	14.61±3.52 **	14.74±2.19 **	11.46±1.82
NH2	9.88±2.21	4.99±1.18 **	8.09±2.18	9.32±2.67	9.02±1.27	8.57±1.98	15.87±2.59 **	13.27±3.40 *	11.68±2.03
NH3	9.39±1.40	3.67±1.16 **	7.72±2.58	9.67±3.03	9.99±2.14	7.85±1.39 *	14.49±4.27 *	13.55±4.99 *	11.52±4.05
NHD	9.45±1.44	3.71±0.82 **	8.83±2.19	9.89±2.52	9.60±1.97	8.38±2.46	15.51±3.24 **	14.15±3.46 **	11.58±2.33 *

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* base level

表 4 各组 dp/dt_{max}(kPa/s)变化

Tab 4 Changes of dp/dt_{max}(kPa/s)

Group	Base level	Perfusion time(min)							
		2	5	10	15	20	21	22	25
NC	238±22	207±52	219±61	237±67	235±78	237±70			
NH1	239±56	253±71	332±111 *	340±67 **	315±105	334±87 *	430±164 **	434±92 **	276±51
NH2	241±52.7	100±49 **	240±81	291±50 *	203±56	205±45	494±98 **	385±127 *	299±78
NH3	238±30	41±20 **	215±66	258±78	240±84	196±88	621±237 **	449±221 *	319±144
NHD	232±37	37±16 **	227±44	299±78 *	245±77	214±78	591±192 **	459±162 **	292±61 *

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* base level

表 5 各组心脏含水率和含钙量

Tab 5 Water content and calcium content of heart

	NC	NH1	NH2	NH3	NHD
Water content(%)	76.60±5.75	78.76±2.76	78.96±3.98	78.56±4.96	76.93±2.58
Calcium content(ω_B/μg·g^{-1})	91.4±40.1	155.1±72.3 *	138.6±48.3 *	188.5±86.9 **	177.5±35.4 **

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* NC group

3 讨论

烧伤后等渗盐溶液复苏时，烧伤所致的心肌收缩功能减弱和等容舒张期延长等心肌功能障碍仍然持续存在[3]。在体动物实验中一次性输入 HSD 溶液能显著地增强心肌收缩力、增加 CO 和升高血压[1]。对 HSD 增强心脏功能的机制有多种猜测。有人认为高渗盐溶液可能是通过直接作用于心肌纤维，加强心脏[4]，或是通过升高局部渗透压，可直接作用于心肌纤维，加强心脏功能[4]，或是通过升高局部渗透压，可直接引起冠状血管扩张，因而改善冠状血管等的血流，改善心脏循环[5,6]；有人认为它是通过迷走神经等交感和副交感神经起作用的[7]；也有文章认为高渗盐溶液对心脏就没有直接作用，而仅是通过增加血容量及降低外周血管阻力来增加 CO。

通过本实验结果可以看出：含 165 mmol/L Na^+ 的灌流液进行灌流(相当于输入 3% NaCl 4 ml/kg)可明显增加 CO、改善心脏的收缩舒张功能；而用高于 215 mmol/L Na^+ 的灌流液(相当于输入 7.5% NaCl 4 ml/kg)进行灌流时，虽最初有短暂而明显的心脏收缩舒张功能障碍，但是很快就得到恢复，并且在高渗灌流液换为等渗时有非常显著的心脏收缩舒张功能的作用，其作用效果与钠离子浓度有密切关系。有研究表明高渗溶液可通过多种途径促进冠状血管扩张，改善心肌供血供氧，因而增强心肌收缩力[5,6]。

在本实验中随着冠脉血流量的改变，CO 也随之变化，提示高渗盐溶液灌流过程中，冠状血流量变化影响着心脏功能；在用高于 215 mmol/L Na^+ 的高渗液灌流的初期 CO 显著下降，可能与突然高渗条件下心肌自律性受到影响等，导致冠脉血流量减少有关。在本实

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

验中各高渗液灌流组心肌含钙总量均明显升高，提示在高渗盐液灌流的心脏，心功能变化与心肌钙的增加的有一定关系。有人推测认为高渗盐溶液能直接作用于心肌纤维，造成细胞内钠离子明显升高，细胞内钠载增加，促进钠离子和钙离子交换，使细胞内钙离子浓度升高[4]。但这种心肌钙的增加对机体是利还是弊，还需作深入研究。

HSD 灌流组（相当于输入 4 ml/kg 的 7.5% NaCl/6%葡聚糖 70）心脏功能与同等浓度高渗 NaCl 灌流液组间无明显差异，表明 HSD 对心脏功能影响作用的主要成分还是其中的 NaCl。但是 HSD 灌流者的心脏含水率与正常对照相似，并低于同等浓度高渗 NaCl 灌流液灌流组，表明它在防止和减轻心脏水肿和改善冠脉等方面可能有着其独特的优越性。但在 HSD 组 2 min 时心功能指标较 H2 组低，其原因不清楚，也未见到有葡聚糖 70 对心功能有抑制的报道，有待于进一步研究观察。

以往的在体实验中没观察到应用高渗盐溶液后有明显心脏收缩舒张功能下降的过程。这可能有多方面的原因。首先在体实验时，HSD 的输入有一个过程，在此过程中高渗盐液可能与机体血管内和细胞间的液体很快达到平衡，因此达不到体外实验的浓度。事实上，动物实验观察到的血浆钠浓度远低于理论值，而与较低浓度的高渗（如 165 mmol/L Na^+）接近，故具有增强心肌收缩舒张功能的作用。此外，心脏还受到神经、体液等多种因素的影响和作用，如高渗溶液还可通过迷走神经反射或中枢神经系统等调节心脏功能[4,7]。

参考文献：

[1] 周继红，王正国，朱佩芳，等. HSD 对烧冲复合伤狗早期复苏效果的观察[J]. 中国病理生理杂志，1995，11(7)：787.
[2] 李 靖，肖家思. 小哺乳动物心脏顺行性离体灌流技术[J]. 第三军医大学学报，1990，12(5)：424—425.
[3] Horton J W, White J, Baxter C R. Aging alters mycardial response during resuscitation in burn shock[J]. Am Coll Surg, Surgical Forum, 1987, 38(2): 249—251.
[4] Horton J W, White D J, Hunt J L. Delayed hypertonic saline dextran administration after burn injury[J]. J Trauma, 1995, 38(2): 281—286.
[5] Crystal G J, Gurevicius J, Kim S J, *et al*. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation[J]. Circ Shock, 1994, 42(1): 27—38.
[6] Vacca G, Papillo B, Battaglia A, *et al*. The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anaesthetized pigs[J]. J Physiol Lond, 1996, 491(Pt3): 843—851.
[7] 郑惠珍，刘锡仪，冯德志，等. 7.5% 氯化钠溶液对失血性低血压狗升压作用的中枢机制[J]. 生理学报，1994，46(4)：338—346.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2000)05-0423-01

经验与短篇

环孢菌素依赖型再生障碍性贫血 2 例报告

Report of 2 cases of cyclosporine—dependent aplastic anemia

宫立众[1]，张茂宏[2]，徐从高[2]（[1] 第三军医大学附属西南医院血液内科，重庆 400038；[2] 山东医科大学附属医院血液病研究室，济南 250012）

环孢菌素依赖型再生障碍性贫血（Cyclosporine-dependent aplastic anemia）是指环孢菌素 A 单用或与其它药物联合应用治疗再生障碍性贫血（AA）有效，停用或减量后又出现全血细胞减少，增量或重新开始量治疗后又有效的再生障碍性贫血[1]。国外应用 CsA 治疗 AA 较早，已有环孢菌素依赖型再生障碍性贫血的报道[2]，国内应用较晚，尚未见这方面的报道。我们经治 2 例，现报道如下。

1 临床资料

例 1：男性，14 岁，主诉乏力、不规则发热 1 月。根据临床表现、血象、骨髓象及其它辅助检查，诊断：AA。给予康力龙、一叶秋碱、再障生血片、氨肽素、CsA300 mg/d（5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$）治疗。10 周后不需输血及血小板就能维持血象稳定，至 14 周时血象：HGB 110 g/L，WBC 4.1×10^9/L，N 0.58，L 0.40，E 0.01，M 0.01，PLT 176×10^9/L。续服康力龙和 CsA，CsA 减量至 240 mg/d。18 周时自行停药。停药后6周偶然发现双下肢皮肤出血点。查

（下转 427 页）

作者简介：宫立众（1966—），男，河北省巨鹿市人，博士，主治医师，讲师，主要从事外周血造血干细胞移植、再生障碍性贫血方面的研究，发表论文 10 篇。电话：（023）68755395

收稿日期：1999-09-11；修回日期：2000-03-28

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