DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.03.004

钙增敏剂 MCI-154对内毒素休克家兔心功能的影响*

梅建民** 胡德耀 陈惠孙 刘良明 肖 南 卢儒权 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第二研究室) 重庆, 400042

提 要 目的: 研究钙增敏剂 MCI-154对内毒素休克家兔心功能的影响。方法: 家兔耳缘静脉注射 1.0 mg/kg大肠杆菌内毒素, 10 h后先静脉注射 0.1 mg/kg MCI-154, 然后再以 0.7 ml/min速度输入 50 ml/kg生理盐水(NS)+ 0.1 mg/kg MCI-154液体。不同时间用血流动力学分析系统监测心功能指标。结果: 内毒素注射 10 h后, 心率(HR)增加, 平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、等容收缩压(IP)降低, 左室舒张末压(LVEDP)增加, 心肌收缩性能、心肌收缩向量环面积 Lo明显降低。单纯给予 50 ml/kg NS治疗对上述指标无明显改善作用; 而 MCI-154+ NS治疗后, LVSP、心肌收缩性能、Lo明显增加, 各项心室作功指标接近假休克组值, 显著高于单纯 NS治疗组值。同单纯 NS治疗组相比, MCI-154+ NS治疗后 LVEDP降低, MAP上升幅度低于心脏作功指标上升幅度, HR无明显增加。结论: MCI-154能明显改善休克动物心功能, 同时还具有扩张外周血管作用, 且对心率影响小, 表明钙增敏剂对内毒素休克心功能障碍具有良好的治疗效果。

关键词 钙增敏剂; MCI-154; 内毒素休克; 心功能障碍
中图法分类号 R631.4

研究表明脓毒症/感染性休克过程中发生的心肌细胞内钙超载以及心肌收缩蛋白对钙敏感性降低, 是脓毒症/感染性休克时心功能障碍的重要原因[1,2]。目前临床上应用的正性肌力药物均是通过增加心肌细胞内钙浓度而达到强心目的, 因而都有增加心肌细胞内钙超载, 加重心肌损害的可能性。且这些正性肌力药物对因心肌收缩蛋白对钙敏感性降低所致心功能障碍疗效欠佳。所以, 目前临床上使用的正性肌力药物在脓毒症/感染性休克中的应用受到了限制。钙增敏剂 MCI-154是近年来发现的一种新型强心药。研究显示 MCI-154主要通过增加心肌收缩蛋白对钙的敏感性, 增加肌钙蛋白 C对钙的亲和力而增强心功能, 其强心作用不伴心肌细胞内钙浓度的进一步升高[3,4]。从 MCI-154的强心作用特点分析, MCI-154很可能适合于脓毒症/感染性休克的治疗。本实验利用家兔内毒素休克模型, 研究了 MCI-154对内毒素休克家兔心功能的影响。

1 材料和方法

健康家兔 24只, 雌雄不拘, 体重 2.5 kg~3.0 kg, 耳缘静脉缓慢注射 1.0 mg/kg大肠杆菌内毒素(Endotoxin, ET, O111: B4, Sigma)复制内毒素休克模型。注射 ET后禁食, 自由饮水, 约 9 h后用 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)耳缘静脉麻醉。实验前先随机分成 3组, 每组 9只: I: 假休克组, 耳缘静脉注射同 ET等量的生理盐水(NS) 10 h后, 股静脉输入 50 ml/kg NS; II: 单纯 NS治疗组, 耳缘静脉注射 ET 10 h后, 股静脉输入 50 ml/kg NS; III: MCI-154+ NS治疗组, 耳缘静脉注射 ET 10 h后, 股静脉注射 0.1 mg/kg MCI-154, 再从股静脉输入 50 ml/kg NS+ 0.1 mg/kg MCI-154液体。

动物麻醉后作左侧股动、静脉插管, 自右颈总动脉插管至左心室。左股动脉导管经压力传感器接四道生理记录仪(RM-6200, Nihon kohden), 监测平均动脉压(MAP), 左股静脉导管连接蠕动泵(LKB-7662, Sweden)用于给药及输液(输液速度 0.7 ml/min, 下同); 左心室导管连接血流动力学分析系统(微机处理, 第二军医大学研制), 监测血流动力学指标, 包括: 心率(HR), 左室收缩压(LVSP), 等容收缩压(IP), 左室舒张末压(LVEDP), 左室压力上升及下降的最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$), 实测心肌最大收缩速度(V_{pm}), 左室内压为 5.332 kPa(40 mmHg)时的心肌收缩速度(V_{ce40}), 心肌收缩向量环面积(Lo)。插管完毕后, 动物全身肝素化(800 U/kg), 稳定 30 min, 分别在 ET或等量的 NS注射后 10 h(t=0), 治疗后 0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h测定上述有关指标。

MCI-154, 6-[4-(4′-pyridyl) aminophenyl]-4, 5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, 由第二军医大学药学院提供。

实验结果经统计学处理后以 $\bar{x} \pm s$ 表示。用 t 检验分析不同组间的差异性。

2 结果

2.1 一般状况及心率的变化

内毒素注射后, 家兔出现了内毒素休克症状, 表现为活动减少, 萎靡, 并出现了稀水样大便, 少数动物甚至出现了血性大便。在整个 6 h实验期间, I 组、III组动物全部存活, II 组在治疗

* 全军"九五"攻关项目, No. 96L041
** 梅建民, 男, 32岁, 主治医师, 博士, 现在北京军区总医院肝胆外科, 北京, 100700
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

后 4 h有 1只动物死亡。内毒素注射后 HR明显增加,NS MCI-154+ NS治疗后 HR仍明显高于I 组 ($P < 0.01$),但与II 组无明显差别 ($P > 0.05$)。

2.2 左室压力的变化

内毒素休克后,MAP LVSP IP均明显降低,LVEDP明显上升。单纯给予 NS治疗后,MAP LVSP IP均有所上升,但上升幅度不大,且 LVEDP仍进行性上升。MCI-154治疗后 0.5 h MAP低于II 组值,治疗后 1 h与II 组无明显差别,但在治疗后 2 h 4 h 6 h LVSP IP明显升高,接近I 组值,高于II 组值 ($P < 0.05$);MCI-154治疗后 0.5 h 1 h 2 h LVEDP低于治疗前值,并在各时相点上明显低于II 组值 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1　MCI-154对 MAP LVSP IP LVEDP的影响 (ρ /kPa)

Tab 1　Effect of MCI-154 on MAP, LVSP, IP, LVEDP in endotoxic shock rabbits (ρ /kPa)

	Group	After treatment (t /h)					
		0	0.5	1	2	4	6
MAP	I	13.08± 0.92	14.1± 0.89	14.97± 1.21	14.91± 1.05	14.57± 0.88	14.16± 0.91
	II	8.25± 1.22##	9.40± 1.17##	9.88± 1.18##	9.85± 0.76##	9.10± 0.81##	8.04± 1.08##
	III	8.37± 1.06##	8.88± 1.10##	9.25± 1.02##	11.33± 0.87*#	11.04± 0.83*#	10.86± 0.88*#
LVSP	I	16.56± 1.95	20.20± 2.33	20.36± 2.48	19.69± 2.28	18.87± 1.77	18.66± 2.13
	II	12.10± 1.12##	13.80± 1.45##	14.21± 1.54##	14.65± 1.56##	13.07± 1.96##	11.85± 1.61##
	III	11.87± 0.97##	17.73± 1.99*	17.53± 1.67*	17.17± 1.55*	15.30± 1.43*#	14.20± 1.25*#
IP	I	15.20± 1.31	17.17± 1.19	17.31± 1.21	16.89± 1.01	16.56± 1.03	15.47± 1.12
	II	9.41± 1.59##	11.40± 1.91##	11.92± 2.15##	11.24± 1.56##	10.21± 1.37##	9.73± 1.28##
	III	9.23± 1.51##	13.71± 1.24*#	14.24± 1.48*#	13.67± 1.40*#	12.91± 1.32*#	12.13± 1.25*#
LVEDP	I	0.20± 0.09	0.25± 0.07	0.28± 0.08	0.27± 0.08	0.29± 0.06	0.29± 0.08
	II	0.92± 0.17##	1.08± 0.25##	1.20± 0.32##	1.33± 0.38##	1.45± 0.36##	1.57± 0.32##
	III	0.91± 0.19##	0.65± 0.15*#	0.67± 0.12*#	0.75± 0.14*#	0.86± 0.26*#	0.95± 0.21*#

#: $P < 0.05$,##: $P < 0.01$ *vs* I ;*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$ *vs* II

2.3 左室心肌收缩性能的变化

内毒素休克后,左室心肌收缩性能明显降低,表现为反映心肌收缩速率的指标± dp /dt_{max}、Vpm、V_{ce40}均明显低于假休克组 ($P < 0.01$),单纯 NS治疗后上述指标无明显增加;而 MCI-154治疗后上述指标明显上升,治疗后 0.5 h 1 h上述指标接近I 组,明显高于II 组 ($P < 0.01$),且在整个实验期间上述指标均高于II 组值 ($P < 0.05, 0.01$),见表 2。

表 2　MCI-154对± dp/dt_{max}、Vpm、V_{ce40}、Lo的影响

Tab 2　Effects of MCI-154 on± dp_{max}, Vpm, V_{ce40}, Lo in endotoxic shock rabbits

	Group	After treatment (t /h)					
		0	0.5	1	2	4	6
+ dp /dt_{max} (kPa/s)	I	977.6± 139.6	1001.3± 106.1	958.6± 113.5	941.4± 132.0	938.6± 125.7	940.5± 106.9
	II	653.1± 84.4##	809.6± 118.2#	771.5± 126.4#	729.1± 129.2##	635.9± 118.6##	563.9± 106.7##
	III	629.8± 87.6##	960.2± 137.6**	939.0± 139.5*	862.5± 105.1*	742.3± 106.6*#	678.3± 111.2##
− dp /dt_{max} (kPa/s)	I	803.4± 94.1	837.8± 98.4	821.1± 96.3	815.1± 88.7	789.5± 89.2	755.4± 79.1
	II	458.5± 80.9##	546.2± 105.2##	517.7± 91.6##	487.1± 87.2##	439.8± 85.4##	396.2± 72.6##
	III	476.5± 103.9	795.2± 105.8**	703.9± 115.3**	611.6± 102.5*#	574.8± 83.7*#	509.3± 86.4##*
Vpm(1/s)	I	10.54± 1.64	11.10± 1.67	10.89± 1.36	10.62± 1.16	10.02± 1.30	9.53± 1.20
	II	6.14± 1.31##	7.03± 0.98##	6.71± 1.02##	6.38± 1.10##	5.48± 1.14##	4.68± 1.05##
	III	5.30± 1.66##	10.18± 1.35**	9.46± 1.24**	8.51± 10.5*#	7.19± 0.82*#	6.49± 1.26*#
V_{ce40}(1/s)	I	7.82± 1.27	8.21± 1.32	8.15± 1.28	7.91± 1.30	7.51± 1.03	7.14± 0.92
	II	3.26± 0.77##	4.09± 1.03##	3.90± 0.61##	3.58± 0.92##	3.48± 0.94##	3.06± 0.74##
	III	3.35± 0.93##	6.25± 1.43*#	5.87± 1.13*#	5.65± 1.06*#	5.28± 0.76*#	4.68± 1.08*#
Lo	I	98.5± 19.2	100.8± 13.1	108.1± 11.1	105.3± 14.3	102.5± 13.7	96.5± 16.2
	II	53.8± 9.6##	63.1± 8.9##	62.3± 8.4##	58.4± 10.5##	54.3± 9.4##	47.8± 10.1##
	III	56.2± 8.7##	94.9± 12.8**	95.6± 14.7**	90.1± 10.9*#	82.4± 9.5*#	65.1± 10.4*#

#: $P < 0.05$,##: $P < 0.01$ *vs* I ;*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$ *vs* II

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

2.4 左室心肌收缩向量环面积的变化

各组动物左室心肌收缩向量环面积 L_o的变化趋势同左室心肌收缩速率的变化类似,见表2

3 讨论

大量的研究显示,脓毒症/感染性休克早期即发生了心功能障碍,晚期出现心功能衰竭[5],因此,在其治疗过程中正性肌力药物的应用常常是不可避免的。鉴于心肌细胞内钙超载是引起脓毒症/感染性休克心功能障碍的重要原因之一,较理想的正性肌力药物应是既能有效地增加心肌收缩力,同时又不进一步加重心肌细胞内钙超载的药物。但目前临床上使用的正性肌力药物,其最终作用机制均是通过增加心肌细胞内钙浓度而达强心目的,且均伴有一定的副作用[6]。因此,这些正性肌力药物用于脓毒症/感染性休克心功能障碍的治疗不十分理想。

钙增敏剂(Calcium sensitizer)是在研究治疗充血性心力衰竭药物过程中发现的一种新型正性肌力药物,这类药物主要通过增加心肌肌钙蛋白(TnC)对钙的敏感性而增加心肌收缩力,其中哒嗪酮 MCI-154在此类药物中的效果最佳。研究显示 MCI-154主要作用特点为:增加心肌收缩力,对心率影响小,同时伴有扩张外周血管作用,且在其强心作用过程中对心肌细胞内钙浓度的影响较小[7~10]。目前对 MCI-154的研究主要集中于正常及充血性心力衰竭动物上。

本实验初步检验了 MCI-154治疗内毒素休克心功能障碍的效果。家兔内毒素休克后出现了明显的心功能障碍,表现为:MAP、LVSP、IP明显降低,LVEDP明显增加,反映心肌收缩性能的指标±dp/dt$_{max}$、Vpm、$V_{\infty 40}$明显降低,心肌收缩向量环面积减少。单纯给予 NS治疗后,各项心脏作功指标虽有所上升,但上升幅度不大,且 LVEDP仍进行性上升,说明内毒素休克后出现了心功能障碍,心功能降低的原因不是由回心血量减少、前负荷降低引起的,单纯输入 NS对内毒素休克心功能障碍无明显的治疗作用。而应用了钙增敏剂 MCI-154后,左室压力、左室心肌收缩性能、收缩向量环面积明显增加,左室舒张末压明显降低,治疗后早期各项心脏作用指标接近假休克组值,显著高于单纯 NS治疗组值。同单纯 NS治疗组相比,MCI-154治疗后心率无明显增加。这些结果表明 MCI-154用于内毒素休克的治疗后,可在不明显增加心率的情况下,显著地改善心脏的收缩和舒张功能。舒张功能的改善还可能与 MCI-154具有扩张外周血管、降低外周血管阻力有关。本实验显示 MCI-154治疗内毒素休克后,心脏作功明显增加,而治疗后早期 MAP低于 NS组值,且在整个6h实验期间 MAP上升的幅度低于其它心脏作功指标上升的幅度,说明 MCI-154用于内毒素休克的治疗后可能还具有扩张外周血管的作用。

不论采取何种先进的治疗方法,心血管功能的维持和改善仍然是各种休克治疗中最基本的措施,脓毒症/感染性休克的治疗也不例外。本实验显示 MCI-154治疗内毒素休克家兔后,可明显改善家兔的心功能,表明 MCI-154对脓毒症/感染性休克心功能障碍具有良好的治疗效果,值得进一步研究。

参考文献

1 董林旺,佟利家,张 力等.败血症休克时心肌及心肌线粒体钙转运的变化.生理学报,1993;45(2):158

2 Hung J, Lew W Y. Cellular mechanisms of endotoxin-induced myocardial depression in rabbits. Circ Res, 1993; 73(1): 125

3 Narimatsu A, Kitada Y, Satoh R *et al*. Cardiovascular pharmacology of 6-[4-(4′-pyridy) aminophey1]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone hydrochloride, a novel and potent cardiotonic agent with vasodilater properties. Arzneim Forsch/Drug Res, 1987; 37(1): 398

4 Kitada Y, Narimatsu A, Matsumura N *et al*. Increase in Ca^{2+} sensitivity of the contractile system by MCI-154, a novel cardiotonic agent, in chemically skinned fibers from the guinea pig papillary muscles. J Pharmacol Exp Ther, 1987; 243(2): 633

5 Snell R J, Parrillo J E. Cardiovascular dysfunction in septic shock. Chest, 1991; 99: 1000

6 江明性.正性肌力作用的方式及新药.中国药理学通报,1991;7(1):1

7 Abe Y, Sekioka K, Ishisu R *et al*. Restoration of ischemic contractile failure of indol-1 loaded guinea pig heart by a calcium sensitizer, MCI-154. J Pharmacol Exp Ther, 1996; 279(1): 47

8 Mori M, Takeuchi M, Takaoka H *et al*. Lusitropic effects of a Ca^{2+} sensitization with a new cardiotonic agent, MCI-154, on diseased human hearts. Cardiovasc Res, 1995; 30(6): 915

9 Abel Y, Ishisu R, Onishi K *et al*. Calcium sensitization in perfused guinea heart by a positive inotropic agent MCI-154. J Pharmacol Exp Ther, 1996; 276: 433

10 Sata M, Sugiura S, Yamasyita H *et al*. MCI-154 increases Ca^{2+}-sensitivity of reconstituted thin filament. A study using a novel *in vitro* motility assay technique. Circ Shook, 1995; 76(4): 624

(收稿:1997-08-21;修回:1998-02-11)

(编辑 冷怀明)

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

Effects of calcium sensitizer MCI-154 on cardiac function after endotoxic shock in rabbits*

Mei Jianming, Hu Deyao, Chen Huisun, Liu Liangming, Xiao Nan, Lu Ruquan (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To observe the effects of MCI-154, a calcium sensitizer, on cardiac function after endotoxic shock. Methods: Ten hours after the rabbits were given injection of 1.0 mg/kg endotoxin (E. coli, O111: B4) via marginal ear veins, 0.1 mg/kg MCI-154 was intravenously injected and then 50 ml/kg normal saline (NS)+ 0.1 mg/kg MCI-154 continuously infused at a rate of 0.7ml/kg. During this process, the parameters of cardiac function were measured. Results: Ten hours after the endotoxin injection, heart rate (HR) was significantly increased while the mean arterial blood pressure (MAP), left ventricular systolic pressure (LVSP), isovolumetric pressure (IP), myocardial contractility (MC) and the area of P-dp/dtmax vector loop (Lo) were all markedly decreased. Treatment with 50 ml/kg NS alone had slight effects on these parameters. On the contrary, LVSP, MC and Lo were significantly increased after treatment with MCI+NS. Conclusion: MCI-154 can exert significant therapeutic effects on cardiac dysfunction after endotoxic shock for it improves cardiac function, dilates peripheral blood vessels and slightly affects HR.

Key words calcium sensitizer; MCI-154; endotoxic shock; cardiac dysfunction; rabbit

* This project was supported by the "Ninth Fine" budget of PLA, No. 96L041

高选迷切加半胃切除的实验研究

个案与短篇

An experimental study of highly selective vagotomy plus hemigastrectomy

孙念绪** 马宏敏 蔡志民 (第三军医大学附属西南医院普通外科) 重庆, 400038

为解决传统胃大部切除术后胃肠功能紊乱和高选迷切(HSV)因迷切不完全,以及迷切后胃窦 G细胞过度分泌胃泌素所致的术后复发,我们于 1988年设计了高选迷切加半胃切除(简称 HSV+ HG)治疗消化性溃疡,为证实该术式对防止胆汁返流和对胃功能的影响,我们从 1992年开始,进行动物实验研究,将结果报告如下。

1 材料和方法

杂种狗 30条,雌雄不限,随机分成 3组,每组 10条。选氯胺酮麻醉,上腹正中切口入腹,然后测十二指肠、胃窦、胃体底的肌电图,于胃大弯切开胃壁探查有否胆汁返流入胃,取 15 ml胃液测定胆酸。A组: 先游离胃大弯,距幽门环 6 cm处,沿胃大弯依次切断、结扎胃网膜血管至无血管区,然后按常规完成 HSV,重复测定肌电图,距鸦爪神经第一分支 1 cm处环形切开胃窦浆肌层,于粘膜下分离胃窦粘膜到幽门上方 2 cm处切断,测量十二指肠、胃窦浆肌层的肌电图,然后切除含胃窦粘膜在内的半胃,小弯侧关闭,大弯侧全层与胃窦粘膜及粘膜肌层吻合,吻合完成后,将胃窦浆肌层间断缝合于胃体,再次测量肌电图。B组: 按胃大部切除游离,然后按上述方法分离胃窦浆肌层切除含胃窦粘膜在内的半胃并吻合,分别测量十二指肠、胃窦浆肌层、胃底体肌电图。C组: 按胃大部切除常规切胃并行 Billroth I 式吻合,最后测量胃、十二指肠肌电图。分别于术后 3 6个月再次手术,测肌电图、肉眼观察胃、切开胃壁观察有否胆汁返流并取胃液测胆酸浓度, A B两组切除胃窦做病理检查,胆酸测量采用放免方法。

2 结果

A组: HSV术后胃体、底张力降低,肌电图较正常频率明显减少,波幅低平,胃窦浆肌层间断缝合于胃体后上述改变明显改善,至术后 3月基本恢复到正常,十二指肠、胃窦浆肌层肌电图接近正常。再次手术见胃窦浆肌层色泽正常,触之柔软有弹性,胃的张力恢复,无胃潴留及胆汁返流,吻合口通畅。病理见浆肌层与胃壁之间有较多肉芽、毛细血管和少量纤维组织、肌间神经丛及神经节细胞,吻合口周围轻度炎性反应。胆酸手术前、后无明显差异。B组: 残胃张力、肌电图接近正常,而胃窦浆肌层、十二指肠肌电图几乎呈一条直线, 3 6个月后再次手术见胃窦浆肌层色苍白、无光泽、触之无弹性、变硬变薄,十二指肠、幽门肌电图仍呈一条直线,切开胃壁见胃潴留,胃液呈绿

(下转 20页)

** 孙念绪,男,4岁,副主任医师,副教授

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