DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.05.022

GIK对大鼠离体心脏能量代谢的影响

曹新来* 刘桥义 (第三军医大学附属新桥医院麻醉科) 重庆,400037

提 要 目的:探讨葡萄糖-胰岛素-氯化钾(GIK)对离体作功心脏能量代谢的影响。方法:通过离体作功心脏模型,测定对照组、缺血再灌注组与GIK防护组心肌的三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)与总腺嘌呤核苷酸(TAN)、能量负荷(EC)、心肌膜 Na^+-K^+-ATPase活性,线粒体钙含量。结果:缺血再灌注可明显降低ATP、ATP/ADP、TAN、EC及 Na^+-K^+-ATPase活性,增加心肌线粒体钙含量。GIK能使以上指标恢复至对照值水平。结论:GIK可明显提高心肌ATP含量,降低心肌线粒体钙负荷,改善心功能。

关键词 心肌;缺血再灌注;线粒体;钙;三磷酸腺苷
中图法分类号 R333.6;R542.2

心肌在缺血缺氧后因有氧氧化中断,高能磷酸化合物迅速耗竭,而影响到所有依赖能量的生理过程;再灌流后,由于钙超负荷等影响,进一步引发心肌结构和功能的损害。体外循环手术GIK溶液,将有利于增强心肌对缺血缺氧的耐受力[1]。本实验利用离体心脏作功模型,继续探讨GIK对心肌的直接保护作用。

1 材料的方法

1.1 动物及分组处理

参照文献[2],用Wistar大鼠42只,体重250±30 g,随机分为对照灌流组、缺血再灌组、GIK防护组,每组14只。GIK防护组实验前1 h静输GIK液(每100 g体重葡萄糖1 g胰岛素2 u氯化钾0.1 mmol)。对照灌流组及缺血再灌组静输生理盐水5 ml/100 g·bw。开胸取出心脏,置于富氧的4℃冷灌流液内停跳,先于5.87 kPa(60 cm H_2O)压力下行Langendorff逆灌,10 min后改为顺灌,以0.98 kPa(10 cm H_2O)压力灌注左房,左室在5.87 kPa(60 cm H_2O)压力下将液体泵出。待心跳稳定后,按分组进行实验:①对照灌流组:富氧灌流60 min;②缺血再灌组:停灌(旷置)40 min,再灌流20 min(先逆灌10 min后改为顺灌);③GIK防护组:同缺血再灌组,亦停灌(旷置)40 min,再灌流20 min。灌流液均用Krebs-Henseleit缓冲液,该液通以95% O_2+5% CO_2混合气,使 PO_2>80 kPa(600 mm Hg)、PCO_2 5.3 kPa(40 mm Hg)、pH 7.4

1.2 心肌组织游离腺苷酸测定

按Jennings法用高效液相分析仪检测。

1.3 心肌膜 Na^+-K^+-ATPase活性测定

按Kim法检测。酶活性以单位时间内单位蛋白分解ATP而产生磷的多少表示(μmol pi/mg·pr·10 min)。

1.4 心肌线粒体钙含量

用原子吸收分光光度计以火焰法测定。

1.5 统计处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用单因素方差分析(PDA-2)程序进行统计。

2 结果

2.1 心肌游离腺苷酸的变化见表1

表1 心肌游离腺苷酸的变化

Tab 1 Change of myocardialenergy metabolism

Group	Control	Ischemiaz-reperfusion	GIK
ATP(nmol/mg·pr)	24.03±3.64	2.52±1.19**	20.26±4.64**▲▲
ADP(nmol/mg·pr)	6.69±0.88	7.48±3.06	6.79±0.70
AMP(nmol/mg·pr)	35.72±0.75	4.58±1.99*	5.93±0.61▲
ATP/ADP(nmol/mg·pr)	3.62±0.95	0.38±0.19**	3.02±0.81**▲▲
TAN(nmol/mg·pr)	36.44±4.62	14.59±4.50*	32.97±4.60▲▲
EC	0.75±0.02	0.42±0.06**	0.71±0.05▲▲

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control; ▲: $P<0.05$, ▲▲: $P<0.01$ *vs* ischemia-reperfusion

TAN=ATP+ADP+AMP, EC=(ATP+1/2ADP)/TAN

* 曹新来,男,34岁,主治医师,硕士,现在北京304医院麻醉科 北京,100037

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

缺血再灌组 ATP、TAN、ATP/ADP、EC均明显下降,与对照灌流组比较,分别减少了 89.5%、60%、90.5%、68% ($P < 0.01$),ADP、AMP的含量无变化 ($P < 0.05$)。与缺血再灌组比较,GIK防护组 ATP、AMP均增加 ($P < 0.01$),TAN、ATP/ADP、EC亦增加 ($P < 0.01$)。

2.2 心肌膜 Na^+ -K^+ -ATPase活性和线粒体钙变化

心肌缺血 40 min再灌 20 min时,缺血再灌组心肌膜 Na^+ -K^+ -ATPase活性下降,与对照灌流组比较下降了 57.5% ($P < 0.01$);线粒体钙含量明显上升,与对照灌流组比较升高了 1.2倍 ($P < 0.01$);GIK防护组心肌膜 Na^+ -K^+ -ATPase活力较对照灌流组下降了 7.2% ($P < 0.05$),较缺血再灌组提高了 118.2% ($P < 0.01$),说明 GIK能保护心肌膜 Na^+ -K^+ -ATPase活性;线粒体钙含量较对照灌组升高了 9.8% ($P < 0.01$),与缺血再灌组比较明显减少 ($P < 0.01$)。见表 2

表 2　心肌膜 Na^+ -K^+ -ATPase活性和线粒体钙的变化

Tab 2　Changes of the activity of myocardial membrane Na^+ -K^+ -ATPase and mitochondrial calcium

Group	Na^+ -K^+ -ATPase (μ mol Pi/mg· Pr 10 min)	Calcium (nmol Pi/mg· Pr)
Control	0.362± 0.016	2.75± 0.28
Ischemiaz-reperfusion	0.154± 0.014**	6.12± 0.46**
GIK	0.336± 0.018*▲▲	3.02± 0.28**▲▲

*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$ *vs* control;
▲▲: $P < 0.01$ *vs* ischemia-reperfusion

3　讨论

细胞能量代谢障碍是心肌缺血和再灌注损伤的基础。能量缺乏的心肌既无力纠正本身内环境的紊乱,更不能恢复并维持正常的代谢和机械功能。多数学者认为 ATP下降至 10%、能荷 EC < 0.30可作为心肌细胞死亡的标志,ATP在对照组 20%以上、EC < 0.6时,为可逆性损伤,心肌 ATP含量减少 20% ~ 50%,即可出现缺血后的心肌顿抑 (Myocardial stunning)[3]。研究表明,GIK能改善心肌的能量代谢,对缺血心肌有保护作用[4]。并且可改善全身与肾的灌注[5]。

本实验缺血再灌组 ATP、TAN含量下降,EC减少;而 GIK组细胞能量代谢改善,Na^+ -K^+ -ATPase活性增强,其原因为预先使用了 GIK,增加了心肌糖原的储备,这在本实验心肌超微结构观察上可以得到证实[1]:缺血再灌组糖原颗粒消失,而 GIK防护组虽然也经历了缺血 40 min,但其胞浆内仍可见一定数量的糖原颗粒,且略多于对照灌流组。心肌糖原是糖酵解及三磷酸腺苷合成的重要基质,当缺氧发生时,它可增加无氧酵解提供的能量,提高心肌对缺血缺氧的耐受性,有作者在临床术前 24 h,应用低剂量胰岛素的 GIK (10%葡萄糖 1 000 ml+ 胰岛素 10 u),可增加心肌糖原的储备;本实验仅在实验前 1 h静输 GIK,亦达到了增加糖原的目的。至于 GIK减轻线粒体钙聚积可能与以下因素有关:① 增加糖原的储备,糖原及糖原酵解酶近肌浆网分布,糖原酵解产生的 ATP可保护肌浆网功能及维持细胞内正常钙浓度。② 提高心肌 ATP的含量,保护 Na^+ -K^+ -ATPase活性,使心肌细胞及亚细胞膜的结构保持完整,减少了钙的漏入。③ 增加膜钙调素的含量及其对钙的亲和力,增加 Na^+ -K^+ -ATPase基因表达,刺激 Ca^{2+} ATPase活性,促使 Ca^{2+} 向细胞外转移[8]。④ 此外,GIK尚能清除氧自由基,保护 Ca^{2+} -Mg^{2+} ATPase活性。

临床研究证明了冠状动脉搭桥术及心瓣膜替换术病人,术前与术中应用 GIK可明显改善心功能,促进康复,提高手术的成功率[6,7]。因此在这些手术中应用 GIK越来越普遍。

参考文献

1 Rudez I, Stutic Z, Husedzinovic I *et al*. The importance of glucose-insulin-potassium with cardiopulmonary bypass prior to cardioplegic arrest in open-heart surgery. Lijec-Vjesn, 1995, 117(Suppl 2): 105

2 曹新来,刘桥义. GIK对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤保护作用的研究.第三军医大学学报, 1997, 19(3): 237

3 Neumar R W, Lathers C M, Tumer N *et al*. Myocardial high energy phosphate metabolism during ventricular fibrillation with total circulatory arest. Resusitation, 1990, 19(3): 199

4 Nilsson B, Berggren H, Ekroth R *et al*. Glucose-insulin-potassium (GIK) prevents derangement of myocardial in braindead pigs. Eur J Cardiothorac Surg, 1994, 8(8): 442

5 Jeppsson A, Ekroth R, Kirno K *et al*. Insulin and amino acid infusion after cardiac operations: effects on systemic and renal perfusion J Thorac-Cardiovasc-Surg, 1997, 113(3): 594

6 Lazar H L, Philippides G, Fitzgerald C *et al*. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary aftery bypass grafting. J Thotac-Cardiovasc-Surg, 1997, 113(2): 354

7 Svedjeholm R, Hakanson E, Vanhanen I. Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery. Ann-Thorac-Surg, 1995, 59(Suppl 2): S15

(收稿: 1997-01-08;修回: 1997-08-13)
(编辑　张大春)

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

Effects of glucose-insulin-potassium on isolated rat myocardial energy metabolism

Cao Xinlai, Liu Qiaoyi (Department of Anesthesiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037)

Abstract Objective: To study the effect of glucose-insulin-potassium (GIK) solution on energy metabolism in isolated working heart after ischemia/reperfusion. Methods: Wistar rats were randomized into the control, ischemia/reperfusion and GIK-protected groups. After the model of isolated working heart was established with Langendorff device, the contents of adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP) and adenosine monophosphate (ATP) were detected with high performance liquid chromatography (HPLC), total adenine nucleotides (TAN) and energy charge (EC) of myocardium calculated, the activity of myocardial membranaceous Na^+-K^+-ATPase measured with biochemistry and the content of myocardial mitochondrial calcium assayed with atomic absorption spectrophotometry. Results: Ischemia/reperfusion resulted in the significant decrease of ATP content, ATP/ADP ratio, TAN and EC of myocardium and activity of myocardial membranaceous Na^+-K^+-ATPase and the remarkable increase of the content of myocardial mitochondrial calcium. All these changes were restored normal by administration of GIK solution. Conclusion: GIK solution can improve the cardiac function through increasing myocardial ATP content and decreasing the content of myocardial mitochondrial mitochondrial calcium.

Key words myocardium; ischemia/reperfusion; adenosine triphosphated; mitochondrion; calcium; rat

T型管造影致休克2例报告

Report of 2 cases of shock caused by radiography with T-shaped tube

李义兵* (第三军医大学附属大坪医院普通外科) 重庆, 400042

1 临床资料

T型管造影有时可引起严重反应,现将我们所遇到的两例报告如下。

病例1,女,67岁。三月前因阻塞性黄疸在外院行剖腹探查,诊断为"胆管癌",仅行T型管引流术,黄疸部分消退后带管出院。来我院后为进一步明确诊断而行T型管造影,见T型管内胆汁呈淡绿色,推注25%的国产胆影葡胺40 ml, 1 min后患者出现寒战,停止造影,送回病访后测血压8/4 kPa,予以抗休克和抗感染治疗,升压药维持24 h后,血压逐渐恢复正常。

病例2,男,53岁。因胆总管结石,化脓性胆管炎行胆囊切除、胆总管切开取石、T型管引流术,术后14 d黄疸消退,体温血象正常,但引流胆汁内有较多絮状物。行T型管造影,造影剂同上例,推注后3 min,患者出现寒战,回病房后持续寒战继而高热,血压9.4/6.6 kPa,予以抗休克抗感染治疗,次日患者发现严重应激性溃疡、上消化道大出血,经抢救无效死亡。

2 讨论

正常肝脏胆汁分泌压为1.96 kPa,大于2.94 kPa时,胆汁分泌停止,肝内毛细胆管破裂,胆汁经肝内静脉或淋巴返流入血[1]。经T型管推注造影剂时,胆管内瞬间压力可超过7.84 kPa[2],为肝胆汁分泌压的数倍,此时如胆道感染未控制,胆道内细菌和毒素可随造影剂返流入血,由于胆道感染主要是G-菌,所产生的内毒素可迅速引起休克。病例1因带管时间长,T型管污染严重。病例2胆汁内有较多的絮状物,提示可能有感染存在,因而在造影时均出现严重中毒反应。此外,也不能排除两例患者系碘过敏可能性,术前由于严重黄疸或急性发病未行静脉胆道造影,故而未做过碘过敏试验,造影时造影剂返流入血,引起了严重过敏反应。

防止T型管造影严重毒性反应的措施:① 胆道感染完全控制后再造影,即体温血象正常、临床症状消失、黄疸基本消退。此外,引流的胆汁应清亮无混悬物。② 造影前轻轻抽吸T型管内胆汁,必要时用生理盐水10~20 ml轻缓冲洗2~3次,以稀释和排出可能存在的细菌和毒素。③ 推注造影剂时力度适中,切勿用力过猛,采用滴注法最为安全[2]。④ 为防止造影剂本身毒性反应,必要时在造影前可小剂量应用地塞米松。

关键词 胆管;休克;造影
中图法分类号 R816.5

参考文献

1 Hultrorn A, Jacobsson B, Rosengren B. Cholangio-venous reflux during cholangiography. Acta Chir Scand, 1962, 123: 11
2 刘宝华,王志如,钟进华等.胆道压力与胆汁返流关系的实验观察.中华实验外科杂志, 1990, 7(1): 27

(收稿: 1997-01-25;修回: 1997-03-28)
(编辑 张大春)

* 李义兵,男,43岁,副主任医师,硕士

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