DOI: 10.16016/j.1000-5404.1996.04.020

N^{ω}-硝基-L-精氨酸对兔慢性缺氧心肌区域血流量的影响

黄庆愿 刘福玉 谢增柱 张国斌 (第三军医大学基础部病理生理学教研室) 重庆, 630038

提 要 观察了一氧化氮(NO)合成酶抑制剂 N^{ω}-硝基-L-精氨酸(L-NNA)对慢性缺氧兔心肌区域血流量的影响。结果表明,慢性缺氧兔的动脉血红细胞压积明显增高;心肌区域血流量无明显变化。静脉输入 L-NNA后,右室内、外层心肌区域血流量均明显降低,左室仅外层血流量降低,其余两层无明显变化。说明 NO参与慢性缺氧兔心肌血管基础张力调节。

关键词 缺氧;心肌血流量;N^{ω}-硝基-L-精氨酸;一氧化氮
中图法分类号 R363.125

急性缺氧动物心肌血流量的变化及机理,国内外研究较多,但有关慢性缺氧动物心肌血流量的变化,文献报道较少。近年来的研究表明,一氧化氮(NO)参与冠状血管基础张力调节[1,2],但它在慢性缺氧动物心肌血管调节中的作用尚有待研究。本研究用放射性微球法观察了慢性缺氧兔心肌区域血流量的变化及用 N^{ω}-硝基-L-精氨酸(L-NNA)阻断 NO合成后的影响,目的探讨 NO在慢性缺氧兔心肌血流量调控中的作用。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备

34只健康雌性新西兰白兔(本校实验动物中心),体重 1.7~2.5 kg,随机分为3组:(1)正常对照组(n=10);(2)慢性缺氧组(n=12);(3)慢性缺氧+L-NNA组(n=12)。其中(2)、(3)两组动物每天在模拟海拔 5000 m的减压舱内减压 8 h,持续 29±1 d,正常对照组置舱外饲养。

1.2 实验时的环境条件和程序

正常对照组于平原,慢性缺氧和慢性缺氧+L-NNA组在模拟海拔 4000 m高原的减压舱内进行实验。在3%戊巴比妥钠麻醉下,行左心室、股动脉及股静脉插管。慢性缺氧+L-NNA组用蠕动泵经股静脉恒速(0.3 ml/min)输入 0.5% L-NNA(Sigma公司)生理盐水溶液,其余两组输入生理盐水作对照。输液进行到 20 min时,记录血压(BP)变化,并通过左室导管恒速注入 ^{99m}Tc标记蛙红细胞 3×10^{6}~4×10^{6}个,于注入微球前 10 s开始从股动脉用恒速抽血仪恒速抽血 1 min作为参考血标本,抽动脉血测血气(ABL$_2$型血气分析仪,丹麦)和红细胞压积(Hct)。然后迅速剖胸取心,将左室游离壁平均分为内、中、外三层,右室游离壁平均分为内、外二层,分别称重,并测其放射活性,计算心肌各区域血流量(MBF)、血管阻力(BP/MBF)及心输出量(CO)[2,3]。

2 结果

2.1 慢性缺氧兔动脉血气和 Hct的变化及 L-NNA的影响

慢性缺氧引起动物动脉血氧分压(PaO_2)和二氧化碳分压($PaCO_2$)显著下降。Hct显著增高。L-NNA对血气无明显影响,各组动物血液 pH无明显变化(见表1)。

表1 缺氧及 L-NMA对血气及 Hct的影响

Tab 1 Effects of hypoxia and L-NNA on arterial blood gas parameters and Hct ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	pH	PaO_2(kPa)	$PaCO_2$(kPa)	Hct (%)
Control	9	7.445±0.030	12.37±0.13	4.16±0.19	36.60±1.68
CH	12	7.483±0.063	6.63±0.92*	3.60±0.49*	56.59±2.19*
CH+L-NNA	12	7.478±0.060	7.17±1.45*	3.32±0.38*	54.48±1.51*

CH: chronic hypoxia; *: $P<0.05$ *vs* control

2.2 慢性缺氧兔血流动力学的变化及 L-NNA的影响

慢性缺氧引起动物外周血管总阻力(SVR)显著降低,心输出量显著增高,血压和心率无明显变化。L-NNA可使慢性缺氧兔血压由 11.90±1.13 kPa显著升高到 14.19±0.95 kPa,外周血管总阻力明显增加,心输出量和心率显著下降(见表2)。

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

表 2 慢性缺氧和 L-NNA对血流动力学的影响

Tab 2 Effects of chronic hypoxia and L-NNA on hemodynamics ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	BP (kPa)	SVR (kPa·ml^{-1}·min^{-1})	CO (ml·min^{-1})	HR (beats·min^{-1})
Control	8	12.44± 0.88	0.0476± 0.0092	265.4± 66.9	281± 22
CH	11	12.10± 0.96	0.0329± 0.0078*	422.3± 105.9*	307± 30
CH+ L-NNA	10	14.19± 0.95☆	0.0768± 0.0141*☆	189.5± 31.2☆	255± 31☆

CH: chronic hypoxia; BP: blood pressure; SVR: systemic vascular resistance; CO: cardiac output; HR: heart rate; *: $P<0.01$ *vs* control; ☆: $P<0.01$ *vs* CH

2.3 慢性缺氧兔左、右心室心肌区域血流量和血管阻力的变化及 L-NNA的影响

慢性缺氧兔左、右室心肌各区域血流量和血管阻力无明显变化。静脉输入 L-NNA,抑制 NO合成后,右室内、外层和右室游离壁及左室外层血流量显著降低,血管阻力明显升高;左室中层和内层及左室游离壁心肌血流量和血管阻力无明显变化,左室内/外层心肌血流量比值显著升高(见表 3,表 4)。

表 3 右室心肌区域血流量和血管阻力的变化及 L-NNA的影响

Tab 3 Changes of regional myocardial blood flow (MBF) and vascular resistance (MVR) and the effect of L-NNA in right ventricle of chronic hypoxic rabbits ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MBF (ml·min^{-1}·g^{-1})				MVR (kPa·ml^{-1}·min^{-1}·g^{-1})		
		RV	End	Epi	End/Epi	RV	End	Epi
Control	9	2.38± 0.66	2.51± 0.71	2.31± 0.76	1.14± 0.25	6.06± 1.68	5.67± 1.12	6.49± 2.59
CH	10	2.59± 0.79	2.79± 0.90	2.43± 0.70	1.15± 0.11	5.70± 2.06	5.12± 2.26	5.97± 1.99
CH+ L-NNA	10	1.61± 0.40*	1.72± 0.42*	1.52± 0.38*	1.13± 0.07	9.53± 2.41*	8.92± 2.26*	10.12± 2.59**

RV: right ventricular free wall myocardium; Epi, End: subepicardial, subendocardial layers of right ventricular wall; CH: chronic hypoxia; *: $P<0.01$, **: $P<0.001$ *vs* CH

表 4 左室心肌区域血流量和血管阻力的变化及 L-NNA的影响

Tab 4 Changes of regional myocardial blood flow (MBF) and vascular resistance (MVR) and the effect of L-NNA in left ventricle of chronic hypoxic rabbits ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MBF (ml·min^{-1}·g^{-1})					MVR (kPa·ml^{-1}·min^{-1}·g^{-1})			
		LV	End	Mid	Epi	End/Epi	LV	End	Mid	Epi
Control	9	2.45± 0.84	2.62± 0.94	2.58± 0.96	2.29± 0.81	1.16± 0.16	6.13± 2.12	6.16± 2.43	5.82± 2.05	6.65± 2.29
CH	10	2.55± 0.75	2.76± 0.79	2.56± 0.72	2.49± 0.84	1.13± 0.08	5.07± 1.08	4.75± 1.02	4.98± 0.90	5.25± 1.34
CH+ L-NNA	10	2.24± 0.58	2.70± 0.81	2.48± 0.78	1.84± 0.43*	1.51± 0.26**	6.32± 1.49	5.47± 1.22	5.81± 1.45	8.02± 1.60**

LV: left ventricular free wall myocardium; Epi, Mid, End: subepicardial, midmyocardial and subendocardial layers of right ventricular wall; CH: chronic hypoxia; *: $P<0.01$, **: $P<0.001$ *vs* CH

3 讨论

急性缺氧引起心肌血流量增加已成定论。慢性缺氧时,心肌血流量的变化,文献报道不一。Manohar等[4]观察到,牛在 3500 m高原 53 d后,右心室心肌血流量增多,而左室心肌血流量无明显变化。Vogel等[5]发现牛在 4316 m高原 20 d后,其心肌血流量降低。Scheel等[6]发现,狗在 5486 m高原 1个月后,左、右室心肌血流量均增加,而 3个月后与平原组相比无明显差异。我们观察到,兔在 5000 m高原,间断性缺氧 29± 1 d后,不论左室还是右室心肌血流量与平原相比无明显差异,心肌各区域血流量及内/外层血流量比值也无明显变化。这种现象可能与 Hct增高有关。Hct增高,血液粘滞性增加,使心肌血流量减少;另一方面,提高了血液携氧能力,使慢性缺氧兔心肌可能处于氧供需相对平衡状态。

近年来的研究表明,NO能够引起冠状血管扩张,并在冠状动脉基础张力的调节中起重要作用。在体内

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

NO是以 L-精氨酸为合成底物,在 NO合成酶的作用下生成 NO和 L-瓜氨酸。L-精氨酸的类似物 L-NNA可以作为 NO合成酶的假性底物竞争性抑制 NO的合成[1]。NO在慢性缺氧动物心肌血流量调节中的作用国内尚未见文献报道。我们发现,慢性缺氧兔心肌区域血流量并不增加,但静脉输入 L-NNA后,右室心肌血流量明显降低(约降低 37%),心肌内/外层血流量比值无明显变化,整个右室血管阻力升高 67%。说明 L-NNA引起右心室心肌血管均匀收缩。但在左室,L-NNA仅引起外层心肌血流量下降,其余两层无明显变化,心肌内/外层血流量比值显著增高,整个左室心肌血流量和心肌血管阻力无明显变化。说明:(1) NO在维持慢性缺氧兔心肌血管基础张力中起重要作用。(2)慢性缺氧兔心肌不同部位血管对 L-NNA的反应存在差异性。Benyó 等[2]在平原猫心脏亦观察到类似现象。Lüscher等[7]认为,内皮依赖性血管扩张存在明显的种属和器官差异性。在动、静脉间,在大、小动脉间,甚至在同一器官的不同部位间这种差异性也存在[2,8]。产生这种差异性的机理还不清楚,尚需进一步研究。

参考文献

1 Kirkeboen KA, Naess PA, Offstad J *et al*. Effects of regional inhibition of nitric oxide synthesis in intact porcine hearts. Am J Physiol, 1994; 266(4 pt 2): H1516

2 Benyó Z, Kiss G, Szaba C *et al*. Importance of basal nitric oxide synthesis in regulation of myocardial blood flow. Cardiovasc Res, 1991; 25(8): 700

3 谢增柱,刘福玉.尼莫地平对缺氧性右心室肥大和心肌血流量的影响.高原医学杂志, 1992; 2(1): 1

4. Manohar M, Parks CM, Musch MA *et al*. Transmural coronary vasodilator reserve and flow distribution in unanesthetized calves sojourning at 3500 m. J Surg Res, 1985; 39(6): 499

5 Vogel JHK, Jamineson G, Delivoria-Papadopoulos M *et al*. Coronary blood flow during short term exposure to high altitude. Adv Cardiol, 1970; 5(1): 80

6 Scheel KW, Ellis S, John FG *et al*. Coronary and myocardial adaptation to high altitude in dogs. Am J Physiol, 1990; 259(6 Pt2): H1667

7. Lüscher TF, Richard V, Tschudi M *et al*. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary artery. J Am Coll Cardiol, 1990; 15(3): 519

8 Jones LF, Brody MJ. Coronary blood flow in rats is dependent on the release of vascular nitric oxide. J Pharmacol Exper Ther, 1992; 260(2): 627

(收稿: 1995-11-24;修回: 1996-05-10)

(编辑　刘　鹏)

Effects of N$^{\omega}$-nitro-L-arginine on regional myocardial blood flow in chronic intermittent hypoxia in rabbits

Huang Qingyuan, Liu Fuyu, Xie Zengzhu, Zhang Guobin (Department of Pathophysiology, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract The effects of N$^{\omega}$-nitro-L-arginine (L-NNA) on the regional myocardial blood flow (MBF) were observed in rabbits after the animals were exposed to intermittent hypoxia in a hypobaric chamber for 29 ± 1 d. It was found that intermittent chronic hypoxia resulted in an increase of arterial hematocrit but no significant change of MBF was shown. After intravenous infusion of L-NNA, MBF of the inner and outer layers of the right ventricle was significantly reduced and that of the outer layer of the left ventricle was reduced without the involvement of its middle and inner layers. These findings suggest that NO takes part in the modulation of coronary vascular tone in chronic hypoxia in rabbits.

Key words hypoxia; myocardial blood flow; N$^{\omega}$-nitro-L-arginine; nitric oxide; rabbit

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