DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.05.002

药物预防和治疗缺氧性右心室肥大的实验观察

谢增柱 刘福玉 万 强 王仕军 仇玉福* （第三军医大学基础部高原医学研究室）630038

提 要 本文观察间断性缺氧的时间对心脏结构和功能的影响及药物是否能预防和治疗缺氧性右心室肥大。结果表明慢性间断性缺氧 30 d 引起右室收缩压、右室 dp/dtmax、红细胞量、双侧心肌血流量和右室重量指数增加，而左室重量指数不变。缺氧时间延长到 60 d，并不进一步增加右室收缩压和右室重量指数，这表明 30 d 间断性缺氧引起稳定的右室肥大。哌唑嗪、开搏通可预防缺氧性右室肥大，尼群地平可预防和治疗右室肥大和改善心肌超微结构的变化。

关键词 缺氧症；心脏扩大；尼群地平；哌唑嗪

高原心脏病及肺心病有明显的右心室肥大[1,2]。因此复制缺氧性右心室肥大的动物模型，应用此模型进行药物预防和治疗的研究具有重大的实际意义。本文探讨慢性间断性缺氧时大鼠血量、心肌血流量及心脏功能和结构的变化，以及药物对缺氧性右心室肥大的预防和治疗作用。

1 方法

Wistar 大鼠 271 只，体重在 280.7±55.8g，雌雄不拘，随机分 5 组：①平原对照组（$n=40$）；②慢性缺氧组：133只大鼠置于减压舱减压到5000m，8 h/d，6 d/每周，其中 63 只持续减压 30 d，19 只减压 42 d，32 只减压 60 d，19 只减压 140 d。③返回平原组：21 只减压 60 d 后，停止减压 30 d，其中 9 只再次减压至 4 000m 4 h。④药物预防组：53 只大鼠在减压同时口服不同药物（以下各组减压条件同②），14 只口服哌唑嗪（4mg/kg），14 只口服人参皂甙（40mg/kg），10 只口服尼群地平（20mg/kg），15 只口服开搏通（4mg/kg）。⑤药物治疗组：24 只大鼠减压至 5 000m 60 d，在第 30 天 10 只口服尼群地平（20mg/kg），14 只口服开搏通（4mg/kg）持续 30 d。对照组动物在平原、缺氧组动物在 4 000m 测定右心室压力及 dp/dtmax。部分动物以 ^{99m}TC 标记蟾蜍红细胞测定心肌血流量[3]，并计算冠状血管阻力。动物活杀后测定左和右心室重量，并作电镜检查，所有结果均经统计学处理。

2 结果

2.1 慢性缺氧的影响

2.1.1 缺氧时间对心功能和心室重量的影响：慢性缺氧 30 d 引起右室收缩压（RVSP）、右室 dp/dtmax（RV dp/dtmax）及右室重量指数（RVWI）明显增加，延长减压时间对上述指标无明显影响。慢性缺氧对左室重量指数（LVWI）无明显影响（表 1）。

表 1 缺氧时间对右室功能和心室重量指数的影响（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 The effects of hypoxic duration on the right ventricular function and ventricular weight index（$\bar{x}\pm s$）

	RVSP (kPa)	RV-dp/dt (kPa/Sec)	RVW1 (mg%g)	LVW1 (mg%g)	LV/RV	Hct
Control	5.09±0.72	198.13± 58.67	67.4± 9.9	227.4±21.4	3.41±0.38	0.47±0.07
30-day hypoxia	8.28±1.68*	245.60±53.20	95.7±16.3*	234.9±31.3	2.45±0.35*	0.61±0.06*
42-day hypoxia	8.19±0.96*	261.07±55.60*	93.9±19.0*	264.6±32.1	2.89±0.30*	0.64±0.06*
60-day hypoxia	7.41±0.93*	327.07±132.67*	98.9±12.3*	248.1±23.8	2.32±0.23*	0.55±0.07*
140-day hypoxia	7.47±0.69*	274.13±42.93*	109.9±14.2*	251.2±25.5	2.47±0.33	0.65±0.06*

* $P<0.05$ compared with the control

* 病理解剖学教研室

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

2.1.2 对全血量及心肌血流量的影响：慢性缺氧引起红细胞量及心肌血流量明显增加，延长缺氧时间，红细胞有进一步上升趋势，而心肌血流量有下降倾向(表 2,3)。

表 2 缺氧对血量的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The effects of hypoxia on the blood volume ($\bar{x} \pm s$)

	Blood Voloume (ml/100g)	RVC-Volume (ml/100g)	Plasma Volume (ml/100g)
Control	5.2±0.6	2.2±0.3	3.0±0.4
30-day hypoxia	5.2±1.2	3.6±0.8*	1.6±1.2*
140-day hypoxia	7.3±0.7*	4.5±0.7*	2.8±0.3

*$P < 0.05$ compared with control

表 3 缺氧对心肌血流量的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The effects of hypoxia on the myocardial blood flow ($\bar{x} \pm s$)

	RVBF (ml/min/g)	RVVR (kPa/ml/min/100g)	LVBF (ml/min/g)	LVVR (kPa/ml/min/100g)
Control	2.97±2.20	0.629±0.172	3.03±1.60	0.660±0.129
30-day hypoxia	6.95±2.51*	0.276±0.072*	6.61±2.40*	0.264±0.073*
60-day hypoxia	4.69±0.70*	0.344±0.133*	5.31±0.89*	0.383±0.025*

*$P < 0.05$ compared with the control; BF=blood flow; VR=vascular resistance

2.1.3 对心肌超微结构的影响：缺氧引起心肌纤维排列紊乱，甚致溶解，线粒体数目增加，但大小不均，有的发生肿胀。肌浆网扩张，毛细血管内皮肿胀，有的毛细胞管内红细胞呈锥钱状(图 1,2)。

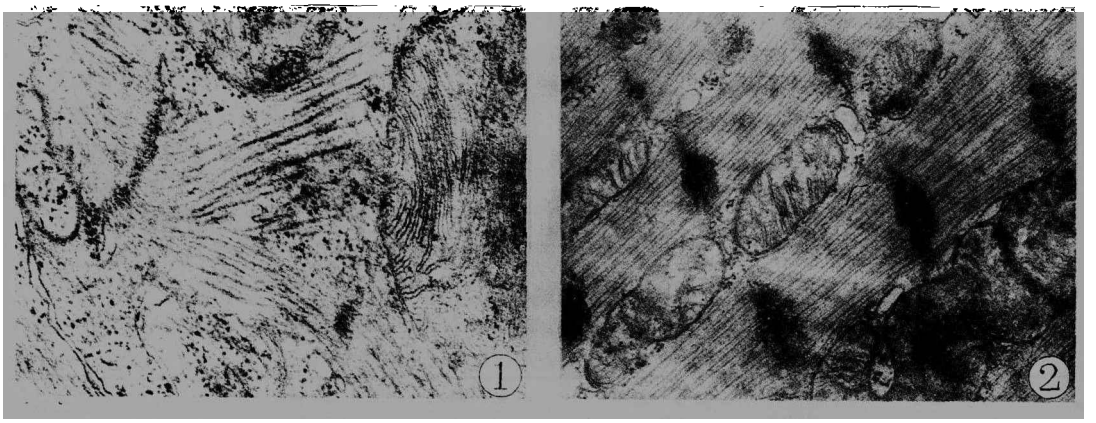


图 1 大白鼠在模拟 5 000m 高原 60 d 右心室心肌肌原纤维和线粒体排列紊乱 ×25 000

Fig 1 A partion of RV-myocarolium from a rat exposed to simulated 5 000m for 60 days. The arrangement of the mitochondria and myofibril in the myocardium are in disorder ×25 000

图 2 大白鼠在模拟高原 5 000m 60 d 用尼群地平治疗后心肌超微结构基本恢复正常 ×10 000

Fig 2 A partion of RV-myocarolium from a rat exposed to simulated 5 000m for 60 days. The myocardial ultrostructure return to normal after treatment with nitrendipine ×10 000

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

2.2 返回平原的影响

动物缺氧 60 d 后停止减压 30 d，血球比积(Hct)和右室重量指数大致恢复正常，但再次急性缺氧右心室收缩压上升与缺氧 60 d 组相同(见表 4)。

表 4 停止减压对心室功能和重量的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The effects of stoped depression on the cardiac function and ventricular weigth index ($\bar{x} \pm s$)

	RVSP (kPa)	RV dp/dtmax (kPa/sec)	LVSP (kPa)	LV dp/dtmax (kPa/sec)	RVWI (mg%g)	LVWI (mg%g)	LV/RV	Hct
1.	5.09±0.72	198.4± 58.7	16.24±2.25	596.4±136.2	67.4± 9.9	227.4±21.2	3.41±0.38	0.474±0.045
2.	7.41±0.93*	327.1±132.7*	15.11±2.49	611.6±252.4	98.9±12.3*	228.1±23.8	2.32±0.25*	0.551±0.068*
3.	5.99±0.63	174.3± 59.9	16.95±3.39	537.5±197.8	76.4±12.8	231.1±47.3	3.03±0.44	0.441±0.020
4.	7.68±0.77*	228.1± 46.4*	17.97±2.19	576.5± 94.3	71.7± 7.6	231.4±28.7	3.24±0.40	0.418±0.021

*$P < 0.05$ compared with control

1. Control; 2. 60-day hypoxia; 3. return sea level for 30 day; 4. acute hypaxic after retum to sea level for 30 days

2.3 药物的影响

在减压同时服用哌唑嗪及开搏通均明显降低右室收缩压及右室重量指数，而人参皂甙则无明显影响(见表 5)。

表 5 不同药物预防右心室肥大的作用($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 The preventive effects of the different drugs on the right ventricular hpertrophy ($\bar{x} \pm s$)

	RVSP (kPa)	RV dp/dtmax (kPa/sec)	LVSP (kPa)	LV dp/dtmax (kPa/sec)	RVWI (mg%g)	LVWI (mg%g)	LV/RV	Hct
Control	5.09±0.72	198.4±58.7	16.24±2.25	596.5±136.2	67.4± 9.9	227.4±21.2	3.41±0.38	0.474±0.074
30-day hypoxia	8.16±0.16*	252.9±66.0*	16.75±2.49	542.5±100.9	95.7±16.3*	233.5±48.3	2.45±0.40*	0.613±0.092*
Prazosin(4mg/kg)	4.37±0.79	115.5±38.3*	13.24±0.88*	519.8± 89.3	73.4± 7.3	217.5±27.4	2.97±0.33	0.601±0.040*
Ginsenosides (40mg/kg)	7.47±1.08*	199.7±40.0	19.7 ±2.49*	703.6±196.3	93.4±12.6*	258.4±25.9	2.78±0.23	0.619±0.040*
Captorli(4mg/kg)	6.01±1.04	272.7±79.5	14.12±1.91	529.1±132.3	78.2± 9.4	219.3±22.5	2.83±0.36	0.580±0.076*
Nitrendipin (20mg/kg)	6.07±1.09	212.4±49.9	15.16±1.61	555.3± 87.2	86.2± 3.6	243.9±43.0	3.09±0.37	0.587±0.057*

*$P < 0.05$ compared with the control

大白鼠已发展右心室肥大后服用开搏通后无疗效，而服用尼群地平则明显降低右室压，减少右室重量指数(表 6)。心肌超微结构基本恢复正常。

表 6 尼群地平和开搏通治疗右心室肥大的作用($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 The treated effects of nitrendipin and captopril on the right ventricular hypertrophy ($\bar{x} \pm s$)

	RVSP (kPa)	RV dp/dtmax (kPa/sec)	LVSP (kPa)	LV dp/dtmax (kPa/sec)	RVWI (mg%g)	LVWI (mg%g)	LV/RV	Hct
Control	5.09±0.72	198.4±58.7	16.24±2.25	596.5±136.2	67.4± 9.90	227.4±21.2	3.41±0.38	0.474±0.074
60-day hypoxia	7.41±0.93*	327.1±13.27*	15.11±2.49	611.7±252.5	98.9±12.30*	228.1±23.8	2.32±0.23*	0.598±0.052*
The treatment with nitrendipin(20mg/kg)	6.23±0.93	380.8± 7.37*	15.0 ±1.40	526.8± 73.5	83.5± 8.10	256.6±36.6	2.93±0.28	0.548±0.051*
The treatment with captopril(4mg/kg)	7.48±1.17*	238.9±38.70	13.05±1.17*	562.1± 79.7	92.6±11.62*	225.1±36.0	2.42±0.28	0.553±0.063*

*$P < 0.05$ compared with the control

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

3 讨论

给大鼠慢性间断性减压 30 d 后，右室收缩压明显增加。右室收缩压等于或大于肺动脉收缩压，提示存在着肺动脉高压。红细胞量、右室重量指数及心肌血流量均明显增加。电镜下既有代偿性线粒体增生，又有心肌肌原纤维及肌浆网变性变化，这些改变很类似人类变化。延长缺氧时间并不能使上述变化更加明显，提示已发生稳定性右心室肥大，正好利用此点进行药物疗效观察。

缺氧动物返回平原后心功能和心室重量变化国内研究甚少。Fried 给大鼠在 380mmHg 减压 15 d，停止减压 30 d 右室重量尚未完全恢复[4]。我们结果表明慢性缺氧 60 d返回平原30 d后右室收缩压、dp/dtmax、Hct 及右室重量指数大致恢复正常，但再次缺氧后右室收缩压则明显比急性缺氧大鼠高，与慢性缺氧 60 d 动物相似。这似乎可以解释高原人返回平原后，再次进入高原易发生肺水肿。这可能是肺血管肌层增厚尚未完全恢复，或神经体液反应过高，尚须进一步研究。

我们曾用 α 阻断剂酚妥拉明降低慢性缺氧猪和狗的肺动脉压[5]。现在又观察到减压同时服用哌唑嗪可降低右室收缩压及右室重量指数。最近还观察到大鼠缺氧 7 d 心肌 α_1 受体数目增加持续 30 d[6]。Simpson 给离体培养大鼠心肌细胞加入儿茶酚胺后，心肌细胞体积增大，RNA 及蛋白质合成增多，若加入哌唑嗪则抑制此种变化，他认为肾上腺素能 α_1 受体在心肌肥大发生上起着重要作用[7]。因此，哌唑嗪的作用不仅降低肺动脉高压，也可能直接抑制心肌肾上腺素能 α_1 受体作用有关。

Michned 给大鼠服尼群地平(10mg/kg)可预防右室肥大[8]。我们观察到 20mg/kg 不仅预防还可以治疗缺氧性心肌肥大，更符合临床实际。这可能是尼群地平降低 Ca^{++} 进入肺血管平滑肌，从而降低肺动肺高压减轻右心室后负荷。心肌缺氧可出现 Ca^{++} 超负荷，从而引起心肌损伤，尼群地平降低心肌 Ca^{++} 超负荷，从而减轻心肌超微结构的变化。

开博通预防缺氧性右心室肥大可能与降低右心室收缩压有关，对心肌 Ag I 含量影响正在研究中。

参考文献

1. Heath D, Willianle DR. High altitude medicine and pathology. London Butter Words & Co, 1989:186～196
2. 谢增柱 王俊元 宋德颂，等。高原心脏病超声心动图表现。解放军医学杂志，1982;7:19
3. Bachler RW, catanzaro AJ, Stein JH, et al. The radil－labeled frog red blood cell, a new marker of cortical blood flow distribution in the kindey of the dog. Circ Res, 1973;23:1718
4. Fried R, Rcid LM. Early rccovery from hypoxic pulmonary hypertension, a structure and functional study. J Appl Physiol, 1984;57:1247
5. 谢增柱 王俊元 宋德颂，等。慢性缺氧对动物肺动脉压和血气的影响。高原医学杂志，1984;1:1
6. 牟信兵 谢增柱。α_1、β_1 肾上腺素能受体在缺氧大鼠心肌肥大发生中的作用。中国应用生理学杂志，1992;8:294
7. Simpson P. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cell through an α_1-adrenergic receptor and induction an β_1 and β_2 adrenergic receptor interaction. Cirs Res, 1985;56:884
8. Micheal JR. Nitrendipine attenuate the pulmonary vascular remodeling and right vetricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia in rats. Am Rev Dis, 1986;133:375

(收稿：1992-12-29；修回：1993-07-24)

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

Experimental observation on medicinal prevention and treatment of hypoxic right ventricular hypertrophy

Xie Zengzhu, Liu Fuyu, Wan Qiang, Wang Shijun, Chou Yufu (Lab of High Altitude Medicine, Department of Pathophysiology, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The purpose of this study is to determine how long a duration of intermittent hypoxia is essential to result in strutural and functional changes of the heart and to assess the preventive and therapeutic efficiency of drugs on hypoxic right ventricular hypertrophy.

It was found that 30-day chronic hypoxia could induce an increase of the systolic pressure and dp/dtmax of the right ventricale, the number of perpheral erythrocytes, the myocardial blood flow of both the right and left ventricles and the weight index of the right ventricle, but no change of the function and weight index of the left ventricle was observed simultaneously. In addition, an increase of myocardial mitochondria in number, degeneration of myocardial fibrils and swelling of capillary endothelial cells were found in the period of chronic hypoxia. When chronic hyp-oxia was prolonged to 60 days or more, no further increase of the systolic pressure and weight index of the right ventricle was seen. These findings suggest that 30-day intermittent chronic hypoxia can induce a stable hypertrophy of the right ventricle.

Besides, prazosin and captoril could prevent right ventricular hypertrophy, and nitrendipine could prevent and treat hypoxic right ventricular hypertrophy and improve the ultrastructural changes of the myocardium.

Key words anoxia; heart enlargement; nitrendipine; prazosin

个案与短篇

输血引起抗-E 抗体缓慢升高一例

肖瑞卿 林武存 郭永芳 吴 毅 李 兵 (第三军医大学西南医院输血科) 630038

同种抗体抗-E,在疑难配血中属于最常见。但抗-E 效价不断升高尚未见报道。我们遇到一例,现报道如下。

1 病例介绍

患者鹿某,男 54 岁,住院号 30614,患者从 1979～1989 年,因肝硬化,食道下段静脉曲张,上消化道大出血,5 次住院治疗。输血 7550ml,讯问病史均无输血不良反应。1990 年 8 月 29 日再次入院。木瓜酶配血时主侧出现凝集。

2 血清学检查

2.1 血型:B CCDee

2.2 直接抗人球蛋白试验阴性。

2.3 抗体鉴定,鹿某血清同谱细胞鉴定结果(表 1)。

表 1 鹿某血清同谱细胞反应结果

方 法	谱细胞					自身对照
	C$\bar{c}$DE	$\bar{c}\bar{c}$DE	CCDee	$\bar{c}\bar{c}$Dee	$\bar{c}\bar{c}$ddee	
木 瓜 酶	$4+^{w}$	3+	−	−	−	−
抗人球蛋白	3+	2+	−	−	−	−

(下转 404 页)

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