DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.02.006

异搏定(Verapamil)对犬出血性休克氧转运的影响

罗德成 陈流生 王俊元 王 强 陶 军 梁 燕

(病理生理学教研室)

提 要 采用修改的Wigger法复制出血性休克，使mAP维持5.33 kPa (40mmHg) 1h，然后夹闭放血管至90min时，将失血在30min内全部输回，再继续观察2h。于失血后60～80min之间，异搏定组 (N = 6) 和对照组 (N = 7) 3次分别静注异搏定0.15mg/kg和等量生理盐水。结果表明，输血后异搏定组动物的总体耗氧量明显增加，与对照组相比输血后1和2h的P值分别小于0.05和0.01；异搏定动物的mAP和左室收缩和舒张压力变化最大速率 (±dp/dt max) 维持接近失血前水平，输血后2h与对照组相应值相比有明显统计学差异 (P值分别小于0.05和0.01)；两组动物的心肌耗氧量虽未出现明显差别 (P>0.05)，但输血2h异搏定组有改善趋势，对照组继续降低。

关键词 维拉帕米—药效学；休克，出血性—药物疗法；氧消耗—药物作用；心肌—生理学

低血容量休克和复苏引起血浆 Ca^{2+} 降低，细胞线粒体内 Ca^{2+} 过负荷，导致心肌细胞损伤。异搏定是Ca^{2+}阻断剂之一，对出血性休克动物的心肌有保护作用，并能提高出血性休克的活存率[1-2]。异搏定对出血性休克时氧转运的影响未见更多报导，本实验目的在于观察异搏定对犬出血性休克时氧转运的影响，并探讨其可能的意义。

材 料 和 方 法

健康杂种狗13只，体重8～17.5kg，雄性，戊巴比妥钠30mg/kg静注麻醉。

用 YH-2型微压测量仪 (北京航天医学研究所) 测左室内压 (LVP)，压力信号微分处理记录左室内压力变化速率 (±dp/dt)；用心输出量测定仪 (MLC-4200, Nihonkohden Corporation) 以热稀释法测心输出量 (CO)；用汞检压计和水检压计分别测定腹主动脉平均压 (mAP) 和中心静脉压 (CVP)；同时采取动脉和混合静脉血样本，用血液气体分析仪 (ABL-3, Radiometer Copenhagen Denmark) 测血液气体参数；用四导生理记录仪 (RM-6200, 成都仪器厂) 同步描记LVP、±dp/dt和标准Ⅰ导心电图 (ECG)。

根据测定结果计算心指数 (CI)、心搏指数 (SVI)、总外周阻力 (TPR)、心搏功指数(SWI)、心肌耗氧量 (MVO_2)、供氧量 (O_2T)、总体耗氧量 (VO_2) 和氧提取率 (O_2UC)。

实验步骤 操作完毕后，使动物稳定30min，然后观察各项参数。全身肝素化，按Wigger法自股动脉快速放血，在5min内使mAP降至5.33kPa，调节储血瓶高度维持60min。然后夹闭放血管，随机分为两组，异搏定组(简称给药组，N = 6)于放血后60、70、80min分别静注异搏定0.15 mg/kg体重；对照组 (N = 7) 于相同时间内静注等量生理盐水。两组动物于失血后90min，将全部失血在30 min内输回，再继续观察2h。于失血后60、90min及以输血后立即、1和2 h分别观察各项指标。用t测验比较两组组间各项数据的显著性，P<0.05为有差异，P<0.01为有显著差异。

结 果

一、氧转运的改变 (表1、图1) 休克低血压期和输血后2h内，两组动物的血红蛋白(Hb)含量、PaO_2、动脉血氧含量 (CaO_2) 和氧饱和度 (SaO_2)均维持恒定，两组间无统计学差异(表1)。

输血后O_2T和O_2UC改变两组相一致，O_2T进行性降低，而O_2UC增加，两组间无差异 (图1-A、D)；输血后$\dot{V}O_2$改变两组明显不同，给药组增加而对照组降低，输血后1和2 h，两组间分别

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

有差异（P<0.05）和显著差异（P<0.01）（图1-C），输血后2h，给药组动物的MVO_2已恢复接近失血前水平，而对照组动物仍有下降趋势，但两组间尚未出现统计学差异（图1-B）。

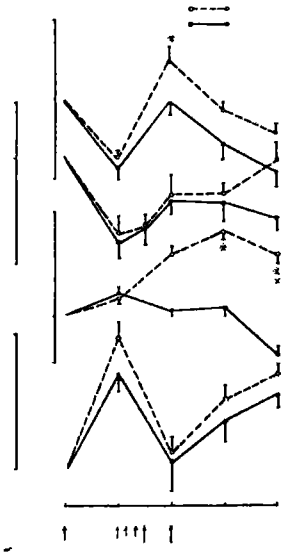


图1。 给药组和对照组供氧(O_2T)；(A)、心肌氧耗量(MVO_2)；(B)、全身氧耗量(VO_2)；(C)、和氧利用系数(O_2UC)；(D)、的改变

与对照组相比：*P<0.05 **P<0.01

二、心功能改变（图2）失血后90min，给药组动物的HR明显减慢，与对照组相比有显著统计学差异（P<0.01），输血后逐渐恢复，至输血后2小时接近失血前水平，而对照组HR于输血后进行性减慢，但两组间无统计学差异（图2-A）；输血后给药组动物的±dp/dt max仍维持接近失血前水平，而对照组明显降低，于输血后2小时两组间出现显著统计学差异（P<0.01）(图2-B、C)。

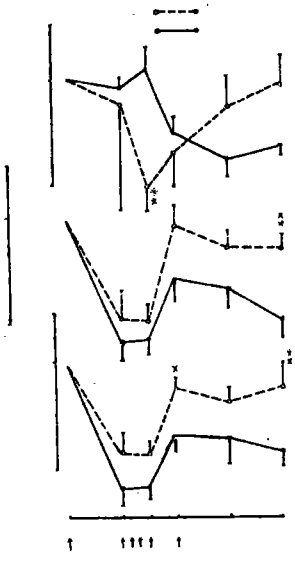


图2。 给药组和对照组心功能改变

A、心率（HR）；B、+dp/dt max；C、-dp/dt max；a，b，c为给药或盐水时间

与对照组相比*P<0.05 **P<0.01

表1 对照组（C）和给药（异搏定）组（V）动物动脉血液气体含量（$\bar{X}\pm SE$）

		放血前	低血压 60min	回输血后 (min) 0	60	120
Hb (g/L)	C	155.2±8.7	149.9±10.9	151.0±8.3	146.4±8.9	141.3±8.4
	V	140.7±6.6	134.0±6.0	139.9±5.8	146.8±8.1	142.8±10.3
PaO_2 (kPa)	C	11.4±0.7	11.8±0.4	12.4±0.5	11.7±0.6	12.2±0.7
	V	11.5±0.6	11.9±0.8	13.1±0.8	11.3±0.9	11.4±1.1
$PaCO_2$ (kPa)	C	6.0±0.6	4.7±0.6	5.4±0.5	4.8±0.5	4.3±0.6
	V	5.1±0.2	4.0±0.3	4.6±0.2	4.4±0.3	3.9±0.2
CaO_2 (ml/dl)	C	20.11±1.08	19.96±1.21	20.33±0.91	19.59±1.02	18.80±0.95
	V	19.93±0.93	18.22±0.90	19.08±0.82	19.92±1.11	19.42±1.48
SaO_2 (%)	C	94.76±1.34	95.23±0.79	85.43±10.69	96.08±0.66	97.03±0.49
	V	96.12±0.72	95.78±0.95	96.47±0.78	95.85±0.81	95.92±1.01

Hb—血红蛋白　CaO_2—动脉血氧含量　PaO_2—动脉血氧分压

SaO^2—动脉血氧饱和度　$PaCO_2$—动脉血CO_2分压

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

三、血流动力学改变（图3）失血期和输血后两组动物的 CI、SWI 和TPR均呈一致性改变，两组间无统计学差异（图3-A、B、D）；给药组动物的 mAP 于输血后 2 h 已恢复接近失血前水平，而对照组仍进行性下降（P<0.05）（图3-C）。

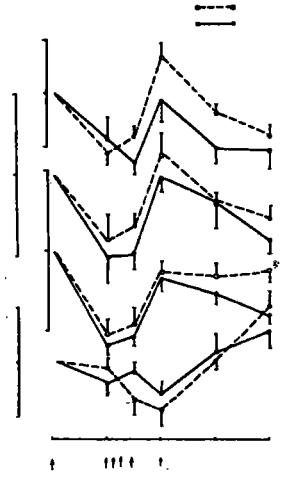


图3 给药组和对照组血流动力学改变
A、心指数（CT）；B、心搏功（SWI）；C、平均动脉压（mAP）；D、全身血管总阻力（TPR）；a、b、c 为给药或盐水时间
与对照组比较*P<0.05

讨 论

休克低灌注引起细胞缺血缺氧的早期损害是细胞内能量（ATP）减少，继之细胞膜功能发生障碍，细胞内Na^+、Ca^{2+}和水含量增加而K^+、Mg^{2+}丧失，Trunkey等[4]研究指出狒狒出血性休克时血浆Ca^{2+}减少而Mg^{2+}增加；狗[5]的离体心脏灌流实验表明，分别缺血25和40min后再灌流导致心肌细胞内Ca^{2+}含量分别增加2.3和10倍，同时伴有心肌ATP和CP减少及机械功降低。因此，缺血后再灌流导致细胞内Ca^{2+}过负荷是多种器官系统缺血性损伤的共同通路[6]。异搏定为钙通道阻断剂，能阻止缺血后再灌注心肌细胞内Ca^{2+}增多[7]，对出血性休克动物的心肌有保护作用。离体心肌缺血再灌注实验研究[8]指出心肌内Ca^{2+}过负荷主要发生于再灌注期，因此本实验给药组动物于休克低血压 60min后静注异搏定，以阻断输血时及输血后Ca^{2+}进入细胞，防止细胞和线粒体内Ca^{2+}过负荷，以维持线粒体功能。$\dot{V}O_2$和MVO_2分别反映全身和心肌代谢指标，间接反映线粒体的代谢功能，输血后给药组动物的$\dot{V}O_2$明显增加，MVO_2维持接近失血前水平，而对照组动物的$\dot{V}O_2$和MVO_2均进行性降低，说明对照组动物的线粒体功能可能受到某种损害，而异搏定有减轻或消除这种损害的作用，从而推测这种损害可能与细胞内Ca^{2+}过负荷有关[5]。由于异搏定能保护和改善细胞代谢功能，特别是维持MVO_2，加上异搏定抑制房室传导[9]所致的 HR 减慢作用，使心肌耗能减少，从而给药组动物心肌细胞内能量贮备的排空延迟，心功能得以维持，使±dp/dt max和mAP于输血后维持恒定，而对照组动物却进行性降低，从而说明异搏定对休克动物心肌的保护作用可能与阻断Ca^{2+}进入细胞，减轻细胞内Ca^{2+}过负荷有关。

参 考 文 献

1. Hess ML, et al. Improved myocardial hemodynamic and cellular function with calcium channel blockade (verapamil)during canine hemorrhagic shock. Circ Shock 1983; 10:119
2. Hackel DB, et al. Treatment of hemorrhagic shock in dogs with verapamil: effects on survival and on cardiovascular lesion. Lab Invest 1979; 41:356
3. Shoemaker WC, et al. Physiologic patterns in surviving and nonsurving shock patients. Arch Surg 1973; 103:630.
4. Trunkey D, et al. Calcium flux during hemorrhagic shock in baboons. J Trauma 1976; 16:C33
5. Shen AC and Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injure. Am J Pathol 1972; 67:417
6. Schanne FAX, et al. Calcium dependence of toxic cell death. A final common path-

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

way. Science 1979; 206:700
7. Nayler WG, et al. Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. Am J Cardiol 1980; 46:242
8. Shine KI, et al. Calcium, strontium, and barium movements during ischemic and reperfusion in rabbit ventricle. Circ Res 1978; 43:712.
9. Ferlinz J, et al. Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coron ry artery disease. Am J Cardiol 1980; 46:1019

Effects of Verapamil on Oxygen Transport during Hemorrhagic Shock in Dogs

Luo Decheng, et al (Department of Pathophsiology, Third Military Medical College)

The effects of verapamil on the oxygen transport during a hemorrhagic shock were studied in dogs. The animals were bled from the femoral artery and the mean arterial pressure(mAP)was maintained at 5.33kPa(40 mmHg) for 90 minutes. During the 60 to 80 minutes of hypotension, the animals of the treated group received 3 intravenons injections of verapamil with the dosage of 0.15 mg/kg of body weight, while those of the control received a same amount of normal saline. Then all the blood shed was transfused back to the animals and they were observed for 2 more hours.

It was found that the total oxygen consumption of the treated gronp was far much higher than that of the control($P<0.01$). The myocardial oxygen consumption, dp/dt max and mAP of the treated group remained constant through the observation period but those of the control were significantly decreased. The difference of dp/dt max and mAP between the 2 groups was significant ($P<0.01$ for dp/dt max, $P<0.05$ for mAP). Though the difference of myocardial oxygen consumption was not significant between the 2 groups, but in the treated group, there was a tendency of improvement of myocardial oxygen consumption after the administration of verapamil.

Hemorrhagic shock and its resuscitation induces a lowering of plasma calcium and an overloading of calcium in the mitochondria to precipitate moycardial damage. Verapamil is one of the blocking agents of calcium, and can abolish the overloading of calcium in cells and mitochondria during hemorrhagic shock, which will improve mitochondria respiration and ATP-generation to alleviate cardiac damage.

Key words: Verapamil/pharmacodynamics; Shock, hemorrhaic/drug therapy; Oxygen consumption/drug effects; Myocardium/physiology

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