

七氟醚对大鼠离体心脏全心缺血-再灌注心律失常及电生理的影响的实验研究

查木哈格,于建设*

(内蒙古医科大学附属医院 麻醉科,内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要:目的:研究七氟醚对大鼠离体心脏全心缺血-再灌注心律失常及电生理的影响。方法:30个心脏灌注模型制备成功的SD大鼠,以K-H液对其进行15min的灌注,然后将SD大鼠均等分为3个组别,即对照组、再灌注组、七氟醚组。对照组大鼠再利用K-H液对其进行105min的灌注;再灌注组大鼠先利用K-H液对其进行15min的灌注,再利用浓度为20mL/kg的Thomas液(4℃)使大鼠心脏停止跳动1h,在4℃Thomas液对心脏进行低温保护的前提下,以浓度为10mL/kg的Thomas液(4℃)对大鼠心脏进行30min的灌注,结束1h后,再利用K-H液对大鼠心脏进行30min的灌注;七氟醚组:在使用的K-H液中添加1.0MAC强度的七氟醚,其余操作与再灌注组一致。对比3组大鼠在再灌注期间发生心律失常的情况及心脏复跳时间,同时记录4个灌注时间点的HR(心率)、左心室前壁内外膜层心肌单相动作单位,4个灌注时间点分别为T₀(3组均衡灌注15min)、T₁(继续灌注15min)、T₂(再灌注15min/继续灌注105min)、T₃(再灌注15min/继续灌注120min),记录MAPD₅₀(单相动作电位复极50%)、MAPD₉₀(单相动作电位复极90%)、TDR(跨室壁复极离散度)。结果:T₂及T₃时间点时,再灌注组大鼠的HR水平较T₀、T₁时显著降低(P<0.05);T₂及T₃时间点时,七氟醚组大鼠的HR水平较再灌注组明显上升(P<0.05);七氟醚组的心律失常持续时间以及心脏复跳时间较再灌注组明显更短(P<0.05);与再灌注组相比,七氟醚组在T₂、T₃时MAPD₅₀缩短,TDR减少(P<0.05)。结论:七氟醚可降低大鼠离体心脏全心缺血-再灌注的MAPD₅₀及TDR水平,并促进此过程中心脏的复跳以及缩短心律失常的持续时间,降低心律失常的发生风险。

关键词:七氟醚;大鼠离体心脏;全心缺血-再灌注;心律失常;电生理

中图分类号: R54

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)04-0361-04

近年来,心律失常在我国临床上的发生率越来越高,除了患者自身心脏因素外,心脏的再灌注的操作过程,也是导致心律失常情况发生的最主要因素^[1],因此必须采用有效的方法来缓解患者心脏再灌注过程中心律失常的情况。七氟醚是临床上常用的一种吸入麻醉剂,临床研究显示,该麻醉剂的使用较其他麻醉剂而言,对患者心脏功能的影响程度更低^[2-4],但其对心脏再灌注过程中心律失常发生情况的影响效果仍需展开进一步的探讨。本次研究为探究上述问题,选取了30例SD大鼠,研究七氟醚对大鼠离体心脏全心缺血-再灌注心律失常及电生理的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究中,选用30个心脏灌注模型制备成功的SD大鼠,所有SD大鼠均为雄性,均已成年且未进入老年期,经临床检查确定身体无异常情况,属于健康大鼠。将选取的SD大鼠按照离体心脏全心缺血-再灌注方式的不同,以随机数字抽签的方法均等分为3个组别,即对照组、再灌注组、七氟醚组,各10例。对照组大鼠月龄区间为5~18个月,平均月龄范围值为11.55±1.58个月,体重区间为280~320g,平均体重区间为300.89±45.18g;再灌注组大鼠月龄区间为5~18个月,平均月龄范围值为11.87±2.01个月,体重区间为280~320g,平均体重区间为301.19±45.15g;七氟醚组大鼠月龄区间为5~18个月,平均月龄范围值为11.39±1.92个月,体重区间为280~320g,平均体重区间为300.93±49.10g。本次研究在对大鼠进行分组时,除了以随机数字作为分组方法,将离体心脏全心缺血-再灌注方式选择

收稿日期:2020-03-20;修回日期:2020-07-08

作者简介:查木哈格(1979-),女,内蒙古医科大学附属医院麻醉科副主任医师。

通讯作者:于建设,主任医师,E-mail:chana171717@163.com 内蒙古医科大学附属医院麻醉科,010050

的不同作为分组依据之外,还利用SPSS21.0统计学系统,确保了3组大鼠的一般资料的无差异性。

1.2 方法

对30例大鼠均利用3125U/kg的肝素(浓度为3%)以腹腔注射的方式进行抗凝处理后,根据大鼠体重按照60mg/kg的给予剂量,以戊巴比妥钠(浓度为2%)对大鼠进行麻醉,然后迅速打开大鼠胸腔将心脏取出并置于K-H液(温度为4℃)中进行修剪,将大鼠心脏的主动脉充分暴露后进行插管,利用O₂浓度:CO₂浓度=95:5的混合气体对K-H液进行预先平衡,将其温度控制在37℃,然后以此溶液对大鼠心脏进行循环式逆行灌注,速度保持在8mL/min左右,上下浮动不超过1mL/min,灌注时间为15min,心脏复跳后按照分组的不同对大鼠心脏进行不同的灌注方法^[5,6]。

对照组大鼠再利用K-H液对其进行105min的灌注;再灌注组大鼠先利用K-H液对其进行15min的灌注,再利用浓度为20mL/kg的Thomas液(4℃)使大鼠心脏停止跳动1h,在4℃Thomas液对心脏进行低温保护的前提下,以浓度为10mL/kg的Thomas液(4℃)对大鼠心脏进行30min的灌注,结束1h后,再利用K-H液对大鼠心脏进行30min的灌注;七氟醚组:在使用的K-H液中添加1.0MAC强度的七氟醚,其余操作与再灌注组一致^[7,8]。

1.3 观察指标

对比3组大鼠在再灌注期间发生心律失常的情况及心脏复跳时间,同时记录4个灌注时间点的HR(心率)、左心室前壁内外膜层心肌单相动作单位,4个灌注时间点分别为T₀(3组均衡灌注15min)、T₁(继续灌注15min)、T₂(再灌注15min/继续灌注105min)、T₃(再灌注15min/继续灌注120min),记录MAPD₅₀(单相动作电位复极50%)、MAPD₉₀(单相动作电位复极90%)、TDR(跨室壁复极离散度)^[9-11]。

1.4 统计学计算

将有关资料分为两类,即计量资料以百分率表示和计数资料以均数±标准差表示,输入到统计学软件SPSS21.0中,采取对应的卡方和T值检验,最终得到P值,统计学有意义标准为P<0.05。反之则差异不明显,无意义。

2 结果

2.1 SD大鼠离体心脏4个时间点的HR水平对比

T₂及T₃时间点时,再灌注组大鼠的HR水平较T₀、T₁时显著降低(P<0.05);T₂及T₃时间点时,七氟醚组大鼠的HR水平较再灌注组明显上升(P<0.05)(见表1)。

表1 SD大鼠离体心脏4个时间点的HR水平对比(次/min)

组别	T ₀ ^a	T ₁ ^b	T ₂	T ₃
对照组 ₍₁₎	240.9 ± 4.7	239.9 ± 4.4	240.5 ± 4.7	243.5 ± 5.0
再灌注组 ₍₂₎	243.0 ± 5.0	241.0 ± 5.0	172.5 ± 5.5	181.7 ± 4.6
七氟醚组 ₍₁₎₍₂₎	242.5 ± 4.7	244.2 ± 5.0	231.5 ± 2.8	230.0 ± 5.1
T ₍₁₎	0.7612	2.0410	5.2022	5.9773
P ₍₁₎	0.4564	0.0561	0.0001	0
T ₍₂₎	0.2304	1.4211	30.2306	22.2389
P ₍₂₎	0.8204	0.1695	0	0

注:再灌注组与七氟醚组的T₂、T₃较T₀、T₁时间点相比,P_a、P_b均<0.05。

2.2 SD大鼠心律失常情况的持续时间以及心脏复跳所需时间对比

七氟醚组的心律失常持续时间以及心脏复跳时间较再灌注组明显更短(P<0.05)(见表2)。

表2 SD大鼠心律失常情况的持续时间以及心脏复跳所需时间对比

组别	n	持续时间	复跳时间/s
再灌注组	10	7.0 ± 1.6	23.7 ± 5.1
七氟醚组	10	3.2 ± 1.1	12.3 ± 4.7
T		6.1889	5.1980
P		0	0.0001

2.3 内外膜层心肌不同时间点MAPD₅₀对比 无差异($P > 0.05$)(见表3)。
3组大鼠内外膜层心肌不同时间点的MAPD₅₀

表3 内外膜层心肌不同时间点MAPD₅₀对比(ms)

部位	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
内膜层	对照组 ^a	17.6 ± 1.9	16.5 ± 2.8	16.2 ± 2.8	17.3 ± 2.3
	再灌注组 ^b	17.4 ± 3.1	16.3 ± 1.8	16.2 ± 2.6	17.2 ± 2.4
	七氟醚组 ^{ab}	17.4 ± 3.0	15.2 ± 2.2	16.9 ± 2.2	17.9 ± 2.5
外膜层	对照组 ^a	18.7 ± 2.1	16.1 ± 3.8	15.4 ± 3.6	16.1 ± 3.5
	再灌注组 ^b	18.8 ± 1.1	16.3 ± 3.7	15.4 ± 3.8	16.9 ± 3.8
	七氟醚组 ^{ab}	18.1 ± 2.8	16.0 ± 3.1	16.9 ± 3.5	17.1 ± 3.7

注: a,b:与七氟醚组相比,无显著差异($P > 0.05$)。

2.4 内外膜层心肌不同时间点MAPD₉₀对比 缩短($P < 0.05$)(见表4)。
与再灌注组相比,七氟醚组在T₂、T₃时MAPD₉₀

表4 内外膜层心肌不同时间点MAPD₉₀对比(ms)

部位	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
内膜层	对照组	34.6 ± 3.9	33.7 ± 3.0	34.0 ± 3.6	32.8 ± 2.5
	再灌注组	33.6 ± 3.3	34.3 ± 2.7	47.2 ± 2.7	45.2 ± 2.4
	七氟醚组	34.5 ± 3.1	33.2 ± 2.4	39.2 ± 3.2 ^a	37.6 ± 2.5 ^a
外膜层	对照组	39.9 ± 2.3	36.1 ± 3.6	35.4 ± 3.6	36.5 ± 3.5
	再灌注组	40.0 ± 2.4	35.5 ± 3.9	47.4 ± 3.9	47.6 ± 3.8
	七氟醚组	39.3 ± 2.8	36.0 ± 3.2	39.8 ± 3.5 ^a	37.8 ± 3.7 ^a

注:a:与再灌注组相比,差异显著($P < 0.05$)。

2.5 不同时间点TDR对比 少($P < 0.05$)(见表5)。
与再灌注组相比,七氟醚组在T₂、T₃时TDR减

表5 不同时间点TDR对比

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
对照组	3.7 ± 1.4	3.7 ± 1.8	3.8 ± 1.1	3.6 ± 1.3
再灌注组	3.8 ± 1.3	3.9 ± 1.8	6.0 ± 1.2	6.2 ± 1.4
七氟醚组	3.4 ± 1.3	3.7 ± 1.4	3.5 ± 1.2 ^a	3.7 ± 1.5 ^a

注:a:与再灌注组相比,差异显著($P < 0.05$)。

3 讨论

心脏再灌注是临床上常用于治疗心肺疾病的方法,并发心律失常情况的出现,不仅会加重患者的病情,而且对于疾病的治疗也会造成不利影响^[11,12]。七氟醚是常用的一种吸入麻醉剂,临床研究显示,由于该麻醉剂的使用会使患者动脉压下降,出现心脏抑制以及血管扩张的情况,并可减少心输出量^[13-15]。因此其对于患者心率的影响是十分小的,而心脏再灌注过程中血管的缩小等机制均是导致心律失常并发出现的主要原因,因此可以猜想,七氟醚的使用对心脏再灌注过程中心律失常的

缓解情况有着较好的效果。

本研究以SD大鼠离体心脏灌注模型为原材料,模拟心肺流转心内直视手术条件下模型心肌缺血-再灌注的情况,根据文献提示设置再灌注时间为30min,全心缺血时间为60min,可排除体液、神经等因素对研究结果的影响,研究结果代表了药物对心脏产生的直接作用。心肌细胞单相动作电位是判断心肌细胞除极和复极过程的关键,其外还可反映心室肌细胞对药物的反应情况,因此本研究中,观察了七氟醚对SD大鼠离体心脏全心缺血-再灌注心律失常及电生理的影响。

本研究的结果显示,七氟醚可降低MAPD₉₀及

TDR,且可缩短复跳时间及心律失常的持续时间,这说明七氟醚可抑制全心缺血-再灌注心肌的电生理过程,从而对心肌起到保护效果,K⁺外流可能是引发此机制的原因,但具体变化情况仍需进一步研究。

综上,七氟醚可降低大鼠离体心脏全心缺血-再灌注过程中心脏的复跳以及缩短心律失常的持续时间,降低心律失常的发生风险。

参考文献

- [1]张静,王琛,胡素梅,等.七氟醚后处理对大鼠离体心脏缺血再灌注时心肌细胞凋亡和凋亡的影响:与ERK1/2信号转导通路的关系[J].中华麻醉学杂志,2014;34(1):98-101
- [2]王晓丽,徐桂萍,管小萌.七氟醚预处理对大鼠肝缺血再灌注致肺损伤的干预作用及机制探讨[J].山东医药,2015;(39):16-18
- [3]庞勇.七氟醚预处理对缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用及机制研究[J].现代预防医学,2015;42(21):3959-3961
- [4]姚允泰,龚志毅,李力兵,等.不同七氟醚缺血处理方式对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的作用及其对基因表达谱的影响[J].山东医药,2015;55(29):17-19+22
- [5]姚允泰,李立环,陈雷,等.不同方式七氟醚缺血处理对大鼠离体心脏缺血-再灌注损伤的保护作用的比较[J].中国分子心脏病学杂志,2014;14(01):796-801
- [6]韩冲芳,贺建东,王晓鹏,等.七氟醚预处理联合后处理对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的影响[J].临床麻醉学杂志,2015;31(6):592-596
- [7]陈红生,曹苏.七氟醚后处理对大鼠脑缺血-再灌注后炎症因子水平的影响[J].江苏医药,2016;42(15):1641-1643
- [8]田环环,邓倩,庞韵婷,等.七氟醚预处理对大鼠心肌缺血再灌注时紧密连接蛋白1的影响:离体实验[J].中华麻醉学杂志,2014;34(10):1263-1266
- [9]陈春艳,王仙丽,宋海燕,等.丹红注射液对大鼠脑缺血性卒中后神经功能行为和肌力改善[J].内蒙古医科大学学报,2018;40(4):329-333
- [10]王贵龙,高鸿,王子君,等.七氟醚对大鼠离体心脏全心缺血-再灌注心律失常及电生理的影响[J].临床麻醉学杂志,2018;34(12):1223-1226
- [11]刘军,董友靖.七氟醚预处理联合后处理对大鼠缺血-再灌注损伤心肌的保护作用及机制[J].临床和实验医学杂志,2018;17(24):2591-2595
- [12]吴玉小,丽丽,萨仁高娃,等.蒙药吉如很新-Ⅱ号对“赫依”偏盛型心肌缺血大鼠模型的药效研究[J].内蒙古医科大学学报,2017;39(5):458-462
- [13]吴江丽,刘悦,蒋素芳,等.七氟醚预处理早期对大鼠心肌缺血再灌注心肌细胞自噬的影响[J].麻醉安全与质控,2017;1(6):311-315
- [14] Hong X, Jing Z, Jiang Z, et al. Sevoflurane post-conditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury via activation of the ERK1/2 pathway[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2014;35(12):1504-1513
- [15] Xin J. ASSA14-03-10 Effects of MG53 preconditioning on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat hearts[J]. Heart, 2015;101(Suppl 1):A12.2-A12
- (上接第357页)
- [7] Kyun Jin Yun, Jeonghoon Ha, Min Hee Kim, et al. Comparison of natural Course Between Thyroid Cancer nodules and Thyroid Benign nodules. Endocrinol Metab (Seoul)[J], 2019; 34(2): 195-202
- [8] Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, et al. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up[J]. World J Surg, 1994;18(4):495-498
- [9] Erdogan MF, GURSOY A, Erdogan G. natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area[J]. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65(6):767-771
- [10] Michael Cordes, Theresa Ida Götz, Karen Horstrup, et al. Growth Rates of Malignant and Benign Thyroid nodules in an Ultrasound Follow-Up Study: A Retrospective Cohort Study. BMC Cancer, 2019;19(1): 1139-1145
- [11] Sohn YM, Kim EK, Moon HJ, et al. Suspiciously malignant findings on ultrasound after fine needle aspiration biopsy in a thyroid nodule with initially benign ultrasound and cytologic result: to repeat or to follow-up[J]. Clin Imaging, 2011;35(6): 470-475
- [12] Reverter JL, Lucas A, Salinas I, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1992;36(1): 25-28
- [13] Bryan R Haugen, Erik K Alexander, Keith C Bible, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients With Thyroid nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2016;26(1):1-133
- [14] Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion?[J]. Thyroid, 2008;18(6):597-602
- [15] Jie Ren, Jung Hwan Baek, Sae Rom Chung, et al. Degenerating Thyroid nodules: Ultrasound Diagnosis, Clinical Significance, and Management[J]. Korean J Radiol, 2019; 20(6): 947-955