

· 论 著 ·

L-精氨酸在婴幼儿心内直视手术中的心肌保护研究

张建卿 孟树萍 崔识远 王 锋 顾以苒 程兆云 谢周良 张 燕

摘要 目的:观察一氧化氮体内代谢的前提之一—L-精氨酸在婴幼儿心脏手术中的心肌保护作用。方法:48例先天性心脏病患者随机分为3组,每组16例,A组为对照组,常规温血停搏液。B组在其中加入R-精氨酸,C组加入L-精氨酸。各组病人选取不同时段测MDA,CK及 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$,并用电镜观察左心房心肌细胞线粒体变化。结果:C组MDA,CK及 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 各指标,心肌细胞线粒体半定量测定积分与A、B组相比有明显差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:婴幼儿心脏手术中在温血停搏液中加入适量L-精氨酸(30mg/kg)可有效改善内皮细胞一氧化氮代谢,从而起到心肌保护作用。

关键词 L-精氨酸 婴幼儿 心脏直视手术 心肌保护

中图分类号:R 654.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1672-3457(2003)05-362-02

Effect of L-arginine on myocardial protection in children's congenital heart disease ZHANG Jianqing, MENG Shuping, CUI Shiyuan, et al. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

[Abstract] Objective To study the effect of infusion to L-arginine, a precursor of NO in children's heart surgery with warm blood cardioplegia. **Methods** Forty-eight patients undergoing operation were divided randomly into 3 groups. Group A (16 patients) underwent warm blood cardioplegia, group B underwent R-arginine together with warm blood cardioplegia and group C underwent L-arginine together with warm blood cardioplegia. MDA, CK and $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ were examined at different time and changes of mitochondrion of left artium myocardium were detected by electroscope. **Results** The content of MDA, CK and $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ and the score of mitochondrion in group C were statistically different from those in group A and B ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** L-arginine, a precursor of nitric oxide in children's heart operation, could effectively protect myocardium.

[Key words] L-arginine; infant; open heart surgery; myocardium protect

内皮依赖舒张性(EDR)功能障碍是近年来被关注的心肌损害原因之一,而一氧化氮(NO)的代谢异常则被认为与EDR有关。L-精氨酸是产生NO的一系列反应的前提物质。故本实验拟用温血停搏液中加与不加L-精氨酸或R-精氨酸来探讨其在婴幼儿心内直视手术中心肌保护作用。

1 资料和方法

48例行室间隔缺损修补术的患者随机分为A、B、C三组,A组用常规温血停搏液($n=16$,年龄 3.87 ± 2.86 岁,体重 15.12 ± 4.89 kg),B组温血停搏液中加R-精氨酸(30mg/kg,为左旋之无活性镜像体)($n=16$,年龄 4.07 ± 2.97 岁,体重 16.23 ± 5.4 kg),C组停搏液中加L-精氨酸(30mg/kg)($n=16$,年龄 4.6 ± 2.36 ,体重 14.43 ± 4.33)。

手术常规体外循环下进行,中低温麻醉(温度 $26 \sim 32^\circ\text{C}$),流量 $2.2 \sim 2.4\text{L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$,予充液常规加

入白蛋白10g,活动凝血时间维持在480s以上,停搏液经主动脉根部灌入,首量 $20\text{ml}/\text{kg}$,以后每30min出现心电活动时以 $10\text{ml}/\text{kg}$ 灌入。

各组病人分别在阻断升主动脉前,开放主动脉5min、30min、1h、2h、24h、48h抽血测定丙二醛(MDA)及CK,MDA含量由硫化巴比妥酸-醋酸法测定,CK由CK-NAC法测定。并与上述时相测(亚硝酸盐/硝酸盐($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$),Criss重氮化反应法),各组于升主动脉阻断后即刻,主动脉开放前1min取左心房心肌放入2.5%戊二醛磷酸冰冻保存,JEN-1200电镜观察线粒体结构。

全部数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计方法用 t 检验,方差不齐用 t 检验, $P < 0.05$ 为显著差异。

2 结果

2.1 MDA含量 A组、B组MDA含量开放主动脉后1h是阻断前的2倍,2h是阻断前4倍,24、48h后仍保持较高水平,而C组各时间点数值则无明显差异。

2.2 CK的变化 A、B两组开放升主动脉后1、2、24、48h分别是阻断前的4、9、7、6倍,C组各时间点无明显变化。

2.3 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 变化 A、B两组主动脉开放后即下

作者单位:450003 河南省人民医院心胸外科

个人简介:张建卿(1969年—)男,医学硕士,现攻读博士学位。曾赴新加坡、法国留学。研究方向:心脏大血管外科及婴幼儿复杂性先天性心脏病。

降,30min 后与阻断前相比明显减少 ($P < 0.05$),60min 时减少 21.8%,达最低值。而 C 组开放后即明显上升 ($P < 0.05$),60min 达顶峰,12~24h 保持较高水平。

2.4 心肌超微结构 Flameng 法随机取 100 个线粒体进行半定时评价,各组停跳后即刻心肌线粒体改变为 0 级、1 级。积分分别为 A 组 0.192 ± 0.198 ; B 组 0.478 ± 0.312 ; C 组 0.512 ± 0.304 ($P > 0.05$); 主动脉开放前 1min 时 C 组改变以 1、2 级为主 (积分 2.286 ± 0.798),而 A、B 组则以 2、3 级改变为主 (积分 A 组 2.784 ± 0.892 ; B 组 2.812 ± 0.923),与 C 组相比均有显著差异 ($P < 0.01$)。

3 讨论

近年来,国外心肌保护领域研究发展较快,研制了多种停搏液配方,各有所长,随着各种与心肌保护有关的基础理论不断深入,如从 20 世纪 70 年代的心肌缺血-再灌注损伤到 20 世纪 90 年代的缺血预适应,从低温灌注到常温氧合血灌注到最近的微温血灌注等,临床及实验室对心肌保护的研究经历了从外原性到内源性,从宏观到微观,从单一、局部到全面、整体的过程,而近年来内皮依赖舒张性功能 (EDR) 的重视又为心肌保护从理论上指出了一个新的方向。Ma 等^[1]认为 EDR 有关的主要机制之一是 NO,体内各种因子的作用使 NO 降低,从而导致内皮舒张功能降低,冠状血管功能障碍等被认为是心肌损害的主要机制之一。Takeshi 等^[2]指出,在心停搏液中及开放循环后加入 L-精氨酸有释放 NO 的作用。

在心停搏液中加 10ml/L 左旋精氨酸灌注新生小羊心,结果提示可以为内皮细胞提供缺血时更多 NO 底物,在缺血心肌恢复时对内皮功能有重要益处,并进一步支持新生羊心内皮在低温缺血与再灌注时反应性产生 NO 的重要作用。生物体中释放出的 NO 很快被转变为 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$,其浓度反映了体内 NO 的损耗^[3-4],本研究通过测定来间接反应左旋精氨酸生成 NO 的量,讨论其与心肌结构与功能的关系,由实验得

知, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度在 60min 时下降至最低,提示缺血再灌注造成冠状动脉 NO 释放明显减少,实验组开放后 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度含量升高,在 60min 到达顶峰,可能与提供左旋精氨酸有关^[5],实验组开放后 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 的含量超过对照组,说明 NO_3^- 活性增高系内皮 NO_3^- 激活心肌内皮合成 NO 增加,进而使血管保持一定舒张状态,增加冠脉流量和心肌血供。

心肌超微结构改变是心肌缺血/再灌注损伤的最直接证据之一。本实验组于主动脉开放前 1min 线粒体基质稍变浅,部分区域出现嵴断裂;对照组线粒体基质变浅,嵴断裂或消失,部分呈空泡样改变,肌丝溶解。本实验结果表明,左旋精氨酸能良好地保护线粒体超微结构。从 MDA 及 CK 含量变化来看,L-精氨酸可以减轻缺血/再灌注损伤中氧自由基反应,减少心肌细胞死亡,从而使酶漏出减少,推测可能与 L-精氨酸可以维持冠状动脉 EDR,从而减少冠脉缺血,进行保护心肌。

总之,心停搏液中加入 L-精氨酸可以维持 EDR,减少冠脉的缺血缺氧,进而与其他心肌保护措施一起减轻氧自由基反应,减少心肌酶的漏出,维护线粒体的功能,从而保持心肌超微结构与功能的稳定,提高心肌保护的效果。

参考文献

- 1 Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, et al. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res*, 1993, 72: 403.
- 2 Takeshi Hiramatsu, Joseph M. Effect of L-arginine and L-nitro-argininemethylester on recovery of neonatal lamb hearts after cold ischemia. *J Thoracary surg*, 1995, 109: 81.
- 3 Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Lefer DJ, et al. Intracoronary L-arginine injection during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *Am J Physio*, 1992, 263: H1650.
- 4 叶磊. 左旋精氨酸对心肌结构影响研究. 体外循环, 1999, 2: 14.
- 5 Bath PMW, Macgregor GA. Spontaneous nitric oxide donors inhibit monocyte chemotaxis and increase intracellular cGMP concentration. *J Vasc Res*, 1992, 29: 170.

(收稿日期 2003-06-28)

(上接第 361 页)

参考文献

- 1 金大北, 陈建庭, 张浩, 等. 胸腰椎前路“Z”形钛钢板内固定系统应用的初步报告. *中华骨科杂志*, 1999, 19: 201.
- 2 Kaneda K, Taneichi H, Abumik, et al. Anterior decompression and stabilization with the kaneda device for thoracolumbar burst fracture associated with neurological deficits. *J Bone and Joint Surg (Am)*, 1997, 79(1): 69.
- 3 Been HD, Bouma GJ. Comparison of two types of surgery for thoracolumbar burst fractures: combined anterior and posterior stabilization vs. Posterior in stramentaction only. *Acta Menuochirwien*, 1999, 141(4): 349.

- 4 Trafton PG, Body CA. Computed tomography of thoracic and lumbar spine injuries. *J Trauma*, 1984, 24: 506.
- 5 Deward RL. Burst fractures of the thoracic and lumbar spine. *Clin Orthop*, 1984, 189: 150.
- 6 Hashimoto T, Kaneda K, Abumi K. Relationship between traumatic spinal canal stenosis and neurologic deficits in thoracolumbar burst fractures. *Spine*, 1988, 13: 1268.
- 7 阮狄克, 沈根标, 巫发祥. 胸腰椎爆裂骨折的后路器械复位固定. *骨与关节损伤杂志*, 1999, 14(1): 17.
- 8 吕厚山. 人工关节的新进展. *中华骨科杂志*, 2000, 20: 254.

(收稿日期 2003-06-18)