

# 清醒犬慢性体外反搏实验方法的建立和评价

伍贵富, 刘磊, 郑振声, 马虹, 钱月桃, 方典秋

(中山医科大学附属第一医院心内科、卫生部辅助循环重点实验室, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】探索一种新的体外反搏实验装置和实验方法。【方法】自行设计制作一套适合比格犬清醒状态下长期接受反搏治疗的装置, 该装置由反搏主机、反搏架、反搏内外囊套等组成。采用导管端式压力传感器检测主动脉根部压力, 评价该系统的即时血流动力学效果。6条比格犬接受了即时血流动力学测定和长期体外反搏治疗, 治疗总时间约28~30h不等(每日1次, 每次1~2h), 历时6~8周。【结果】反搏中实验犬的主动脉舒张期增压波可达 $(174.0 \pm 18.4)$  mmHg, 显著高于反搏前的舒张压( $P < 0.01$ )。舒张压与收缩压比值( $p_D/p_S$ )上升至 $1.24 \pm 0.05$ 。此外, 反搏过程中, 主动脉收缩压平均下降达 $(19.22 \pm 8.70)$  mmHg。全部动物能顺利完成慢性体外反搏治疗观察, 且动物的食欲、精神状态等无异常改变。【结论】该装置应用于体外反搏的慢性动物实验研究是可行的、有效的。

**关键词:** 反搏动术/方法; 反搏动术/仪器和设备; 狗

中图分类号: R654.1 文献标识码: B 文章编号: 1000-257X(2001)02-0093-04

## Establishment and Evaluation of a New Approach for Chronic Enhanced External Counterpulsation in Awakening Dogs

WU Gui-fu, LIU Lei, ZHENG Zhen-sheng, MA Hong, QIAN Yue-tao, FANG Dian-qiu

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital and Key Lab of Ministry of Health on Assisted Circulation, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】 To develop a new device and approach for enhanced external counterpulsation (EECP) in awakening dogs. 【Methods】 The device was designed specially for dogs which consisted of main console, support frame, external and inner balloon cuffs. The hemodynamic effects of the new EECP device were examined in six beagle dogs by direct measurement of aortic pressure. The total EECP time was 28 to 30 hours (1~2 hours daily for each dog). 【Results】 The aortic diastolic pressure ( $p_D$ ) was highly enhanced when augmentation pressure increased to  $(174.0 \pm 18.4)$  mmHg ( $P < 0.01$ ) while aortic systolic pressure ( $p_S$ ) decreased by  $(19.22 \pm 8.70)$  mmHg with  $p_D/p_S$  ratio of  $1.24 \pm 0.05$  during EECP. These dogs didn't develop any changes in appetite and mental state during the long-term EECP experiment. 【Conclusion】 The new device of EECP can achieve good hemodynamic effects and the EECP protocol conducted in this study is reliable and feasible for further study of EECP in awakening dogs.

**Key words:** counterpulsation/methods; counterpulsation/instruments and equipment; dog

自从60年代初体外反搏在临床推广应用以来, 有关反搏作用机制的研究已持续了近30年。由于反搏治疗方法的特殊性, 既往体外反搏的应用基础研究只采用急性动物实验, 即对动物全身麻醉

后将其仰卧于反搏台上进行反搏治疗。由此而得出的研究结论与临床反搏的实际应用存在一定的距离。为进一步把体外反搏的应用基础研究推向深入, 我们在长期反搏实践的基础上, 在国内外首

收稿日期: 2000-03-28

基金项目: 国家“九五攻关”基金资助项目(96-906-02-12); 中美辅助循环研究基金资助项目(040)

作者简介: 伍贵富(1963-)男, 四川资阳人, 医学博士, 讲师, 专长有冠心病介入诊断与治疗, 血管生物学, 心脏辅助循环。

次成功建立了清醒动物的慢性体外反搏实验方法。现将结果报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物选择

选择比格犬 (beagle) 作为实验对象, 动物年龄 8 个月 ~ 2 岁, 体质量 14 ~ 18 kg, 均为雄性, 共 6 条, 均购自广东顺德实验动物研究所。

### 1.2 实验装置的构建

1.2.1 装置的主要部件 整个装置由反搏主机、供气系统、电磁阀组、动物支持系统(反搏架、胸部及臀部吊带)(图 1)和反搏囊套(图 2)组成。采用中山医科大学和佛山分析仪器厂联合生产的 EECP-MC<sub>2</sub> 体外反搏器。



图 1 清醒犬实验用反搏外囊套一维和三维显示

Fig. 1 The 3-dimension and one-dimension presentations of the external cuffs for EECP in awaking dogs

Left: after banded; Right: disassembled

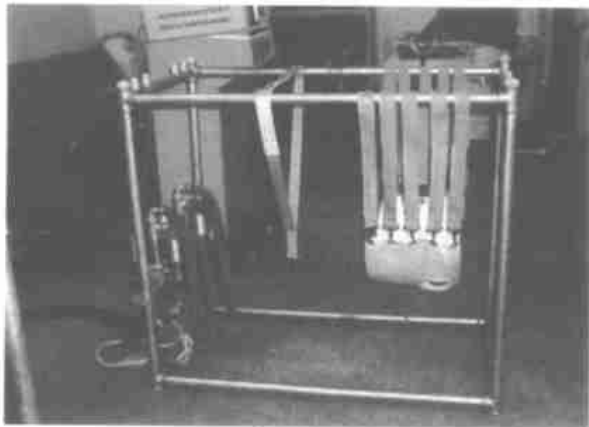


图 2 清醒犬慢性反搏时使用的支持、固定系统

Fig. 2 Animal support system for chronic EECP therapy in awaking dogs

1.2.2 材料选择 ①反搏架: 由外径为 3.0 cm 的铁管组合固定成 105 cm × 55 cm × 100 cm 的长方体形状, 该装置应确保整个反搏过程中的稳定支撑。电磁阀组置于反搏架的后部并可依动物站立

时的高度进行上下移动(图 1)。②外囊套: 根据实验犬正常站立位时臀部和下肢的生理弯曲特点进行设计, 用人造革按图 2 的尺寸双层缝制, 分左右两部分, 应用时左右两部分分别在下腹部和臀部上方经囊套上的“双面粘合带”结合固定。③内囊: 用有聚氨酯涂层的尼龙布制作, 共 3 个, 其中臀部内囊 1 个, 为 22.0 cm × 10.5 cm 的长方形, 大腿内囊左右各一, 呈梯形(23.5 cm × 15.5 cm × 16.0 cm)。④胸部吊带: 起固定动物前半身的作用, 由一般加厚的帆布双层缝制, 动物的前肢可由吊带前下方的两孔自由出入。胸部吊带的长度可根据动物的身高自由调节。

### 1.3 反搏及其血流动力学监测装置

中山医科大学和佛山分析仪器厂联合生产的 EECP-MC<sub>2</sub> 体外反搏器, 6F 血管鞘及相应经皮血管穿刺套件(Cordis 产品), 流量计(MFV-2100 型, 流量探头直径 4 mm, 日本光电), 压力换能器(Mikro-Tip pressure transducer, Millar Instrument, USA), 生理信号自动采集分析系统(本室研制)。

### 1.4 体外反搏方法

反搏前, 按图 2 模拟的形状包扎反搏外囊, 并将动物的前半身置于胸部吊带中, 臀部及下肢用吊带支撑使下肢不接触地面。调节各支持带的长度至最适位置。连接通气管道。将动物前肢剃毛清洁, 安放心电电极。调整好反搏充、排气时间, 即可进行反搏。

### 1.5 反搏效果评价

为检验动物在自然体位下接受反搏治疗的效果, 我们对该装置进行了急性血流动力学对比实验。动物预先用 30 g/L 戊巴比妥钠腹腔内麻醉(1 mL/kg), 分离双侧颈总动脉, 一侧穿刺插入压力换能器监测主动脉根部血压, 一侧安置流量探头监测颈动脉流量。按前述方法将动物置于反搏架内并固定, 反搏 1 h, 定时采集记录血流动力学指标。血流动力学对比实验结束即拔除血管鞘, 局部加压包扎 12 h。术前、术后各静脉推注青霉素钠 160 万单位预防感染。

## 2 结果

### 2.1 新型体外反搏动物实验方法的即时血流动力学效果评价

以前的反搏动物实验均是使动物在麻醉状态下仰卧于实验台上进行, 新设计的体外反搏实验装

置要求动物在自然的站立位下接受反搏治疗, 如此更符合动物的生理特征, 避免了体位改变和麻醉药物对血流动力学的影响。新型反搏装置的实验发现, 反搏中实验犬的主动脉舒张期增压波可达  $(174.0 \pm 18.4)$  mmHg, 显著高于反搏前的舒张压  $(P < 0.01)$ 。舒张压与收缩压比值  $(p_D/p_S)$  上升

至  $1.24 \pm 0.05$ , 提示该装置达到反搏装置设计的基本要求(表 1)。此外, 反搏过程中, 主动脉收缩压平均下降达  $(19.22 \pm 8.70)$  mmHg, 类似血流动力学效应在以往的研究已有报道<sup>[1]</sup>。反搏过程中犬颈总动脉血流量明显增加, 表现为典型的反搏双脉冲(收缩期和舒张期)波形(图 3)。

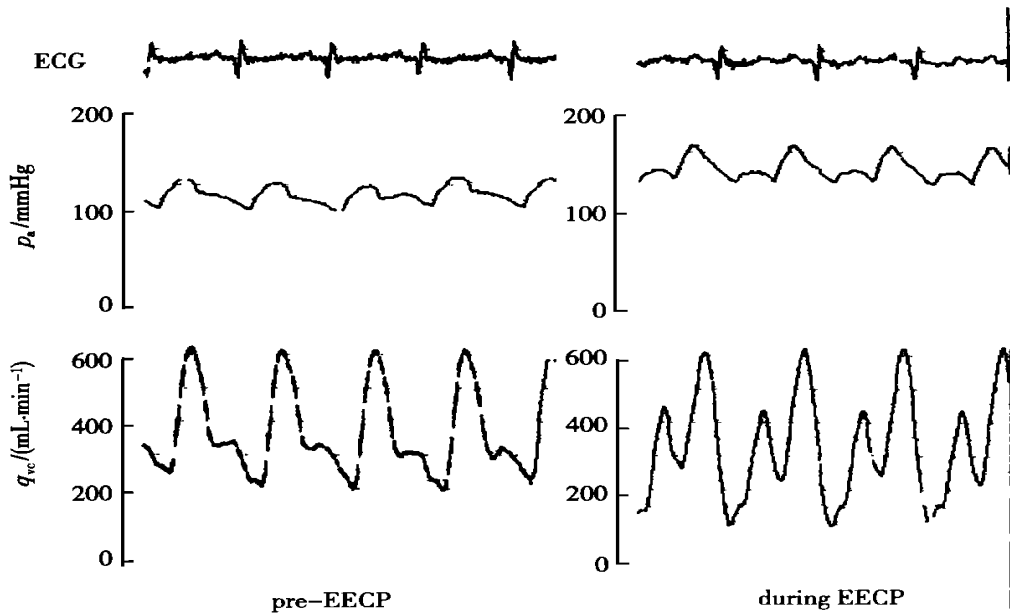


图 3 反搏前和反搏过程中犬主动脉压力和颈总动脉血流量的变化

Fig. 3 The aortic diastolic pressure and carotid flow increased significantly during the EECP

It showed the obvious carotid double pulsatile flow during EECP; animal ID: B92707;  $q_{vc}$ : Carotid flow volume;  $p_a$ : Aortic pressure

表 1 新型体外反搏犬实验装置的即时血流动力学效果

Table 1 The instant hemodynamic effects of EECP conducted by the new device in beagle dogs ( $p / \text{mmHg}$ )

Animal ID	pre-EECP		During EECP			post-EECP	
	$p_S$	$p_D$	$p_S$	Augmentation	$p_D/p_S$	$p_S$	$p_D$
B92707	193.5	153.0	165.0	191.3	1.16	182.8	147.5
B92731	168.0	131.6	144.0	189.8	1.32	153.1	133.0
B63909	151.9	121.4	124.0	153.3	1.24	154.2	124.3
B91915	132.4	107.8	123.9	155.6	1.27	125.2	97.7
B85112	164.1	130.5	153.4	190.2	1.23	159.7	137.6
B92709	148.3	119.2	132.6	163.7	1.23	139.4	120.0
$\bar{x} \pm s$	$159.7 \pm 20.8$	$127.3 \pm 15.3$	$140.5 \pm 16.7$	$174.0 \pm 18.4^{1)}$	$1.24 \pm 0.05$	$152.4 \pm 19.0$	$126.7 \pm 17.2$

$p_S$ : systolic pressure;  $p_D$ : diastolic pressure; 1)  $P < 0.01$  when compared to the diastolic pressure of pre-EECP

## 2.2 比格犬慢性体外反搏实验的依从性观察

6 例比格犬均接受了慢性体外反搏实验, 每只犬接受体外反搏治疗的总时间约 28 ~ 30 h (每日 1 次, 每次 1 h)。反搏中动物过度兴奋者, 临时给予安定 5 ~ 10 mg 静脉注射。结果发现, 尽管给予比

格犬每日 1 次的长期反搏治疗, 动物的食欲、精神状态仍然保持良好, 对整个装置和反搏实验方法均表现出良好的依从性, 能顺利完成整个实验观察。个别犬有轻度下肢皮肤擦伤者, 给予局部皮肤保护处理或改进反搏气囊包扎方法即可避免此副作用

而不中断反搏。

### 2.3 实验装置的可靠性和稳定性

新型反搏实验装置在应用过程中,具有操作简单和省时的特点,整个装置的稳定性和动物的固定均属良好,反搏过程中能全程拾取稳定的心电信号并按设置触发反搏。反搏过程中未出现反搏囊套移位、滑脱、心电伪波干扰、反搏误触发等现象。

## 3 讨论

长期以来,由于动物观察和管理方面的原因,体外反搏实验研究都是采用急性动物实验的方法,这在很大程度上限制了反搏研究的范围和深度。况且,麻醉状态和仰卧体位的反搏试验对生物个体的生理干扰难以避免。根据医学实验方法和动物模型都应追求最大可能地符合生物个体正常生理环境的原则,我们探索并设计出目前的新型体外反搏实验方法。

近年来随着血管生物学和动脉粥样硬化损伤机制研究的深入,已经证实血流切应力对血管内皮细胞的生物学力学作用和动脉粥样硬化的发生发展关系密切<sup>[2]</sup>。低切应力状态能促进动脉内膜的损伤,提高切应力则可保护血管内皮,从而维持血管内膜的完整性。体外反搏的直接效应正是以增加动脉舒张压及器官灌注血流,加速血液流动为主<sup>[3]</sup>。但长期体外反搏能否改善血管内皮细胞功能,预防或逆转动脉粥样硬化损伤,都需要在实验中加以深入、全面的探讨。因此,体外反搏慢性实验方法的成功建立为反搏基础与临床研究的深入奠定了必要的实验基础。

体外反搏实验研究的基本要求是在反搏中能使动脉舒张期增压显著增加,并使其与收缩压的比值( $p_D/p_S$ ) $\geq 1.2$ ,同时收缩压也有一定程度的下降<sup>[1]</sup>。本文反搏中主动脉舒张期增压波可高达(174.0 $\pm$ 18.4)mmHg,舒张期增压波与收缩波比值也上升至1.24 $\pm$ 0.05,表明现行反搏方案达到设计要求。反搏中收缩压的下降比较大,估计与实验犬的动脉内膜完整,血管的顺应性良好有关。

比格犬性情温顺,喂养简单,品系来源可靠,反搏时无须麻醉,成为体外反搏慢性实验的理想对

象<sup>[4]</sup>。我们的实践说明,每日1~2h的反搏对动物的食欲、精神状态等均无异常干扰。随着实验经验的积累和研究项目的需要,今后体外反搏慢性实验的对象可能进一步扩大至其它动物,如小型猪、猴等。

采用比格犬进行体外反搏慢性实验,需特别注意心电信号的采集,仔细清洁心电极粘贴部位的皮肤,以保证拾取稳定的心电信号。治疗前尽量不让动物过多活动以免增加心率。如果心率过快( $> 130 \text{ min}^{-1}$ ),可选择2:1的反搏模式,或给予选择性 $\beta_1$ 受体阻断剂美托洛尔(metoprolol)12.5~25mg口服。过分活跃的动物治疗前可给予地西泮(安定)5~10mg静脉或肌肉注射。

作者首次应用比格犬成功建立了清醒动物的体外反搏试验方法,通过即时血流动力学和长期反搏治疗的观察证明该方法是成功和切实可行的。但清醒动物反搏实验中脉搏波的检测仍是一个十分棘手的问题。由于脉波图极易受到机械震动的干扰,很难在治疗过程中采集到稳定的脉波图。尽管我们已经在多次重复的动脉内插管测压中证实了采用指脉波监测反搏疗效的可靠性<sup>[1]</sup>,但如何在慢性动物反搏实验中获得稳定的脉波图以藉此连续监测反搏的血流动力学效果,仍是今后需要解决的难题。

### 参考文献:

- [1] 伍贵富,郑振声,杜志民,等. 容积型指脉波图监测及评价体外反搏效果的对照研究[J]. 生物医学工程学杂志, 1999, 16(4): 493.
- [2] Malek A M, Alper S L, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis[J]. JAMA, 1999, 282(21): 2035.
- [3] 周少春,郑振声,王怀阳,等. 体外反搏搏动性血流在动、静脉系统中的传递[J]. 中国医学物理学杂志, 1998, 15(3): 132.
- [4] Rossi G, Rossi M, Vitali C G, et al. A conventional beagle dog model for acute and chronic infection with *Helicobacter pylori*[J]. Infect Immun, 1999, 67(6): 3112.

(编辑 刘清海,张敏瑞)