

血管通路比例对大鼠颈部心脏移植模型的影响

陈振光¹, 孙培吾¹, 李树浓², 郝元涛³

(中山医科大学 1. 附属第一医院心脏外科, 2. 病理生理教研室, 3. 卫生统计学教研室, 广东 广州 510089)

摘要:【目的】探讨供受体体质量不相近时供心血管通路比例对心脏移植模型成功率的影响。【方法】建立大鼠颈部心脏移植模型, 按供受体体质量比例和移植心流出道与流入道内径比例分组手术, Logistic 回归分析结果。【结果】供体体质量小、供受体体质量相差 > 20% 时, 调整血管通路比例对模型成功率有明显影响。【结论】对小体质量个体供心而言调整流出道与流入道内径比可增加模型成功率、减少并发症。

关键词: 心脏移植; 血管直径; 大鼠

中图分类号: R654.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)02-0119-03

The Influence of Vascular Diameter Ratio in Cervical Heart Transplantation in Rat Models

CHEN Zhen-guang¹, SUN Pei-wu¹, LI Shu-nong², HAO Yuan-tao³

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, First Affiliated Hospital, 2. Department of Pathophysiological, 3. Department of Medical Statistics, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089, China)

Abstract: 【Objective】 To study the influence of vascular diameter ratio of effluent to affluent on the operative successful rate in rat transplanted heart models, under donor-recipient body mass mismatching. 【Methods】 Cervical heart transplantations were performed in rats according to different vascular ratio and body mass ratio of donor to receptor. The results were analyzed with Logistic regression. 【Results】 There was a significant influence of vascular ratio on the surgical successful rate under donor-recipient body mass mismatching. 【Conclusions】 For small body mass donor, selection of suitable vascular ratio increased the surgical successful rate and decreased complications.

Key words: heart transplantation; vessel diameter; rat

同种异体大鼠心脏移植模型在器官移植研究中应用广泛, 供体心脏可移植于受体颈部或腹腔, 供体心脏血液按 Mann 循环运行^[1]。作者采用不同的血管通路比例按 Heron 技术稍作改进建立大鼠颈部心脏移植模型, 发现当供体体质量较小、供受体体质量相差 > 20% 时, 调整移植心流出道与流入道内径比对模型成功率有明显影响。

1 材料与方

1.1 材 料

供体为 Wistar 大鼠, 体质量 150~450 g, 受体为 SD 大鼠, 体质量 350~450 g, 雌雄不限, 均为二级, 由中山医科大学实验动物中心提供。显微外科手术器械为宁波医疗器械厂产品, 6-0 和 8-0 无创伤缝线。血管通路重建采用英国 OHMEDA 公司 Vasculon 2 聚四氟乙烯套管, 套管内径(和流速)分别为 0.4 mm (0.01 L/min)、0.6 mm (0.03 L/min)、1.0 mm (0.08 L/min) 和 1.7 mm (0.27 L/min)。

收稿日期: 2000-10-28

基金项目: 中山医科大学 211 工程资助基金项目(201102); 广东省五个一科教兴国工程科研基金项目(1997)

作者简介: 陈振光(1970-) 男, 广东广州人, 在职博士生, 讲师。

1.2 手术方法

供受体均用 20 g/L 戊巴比妥 40 mg/kg 腹腔注射麻醉, 固定四肢使其呈伸展仰卧位, 受体颈部和供体胸腹部 20 g/L 碘酒消毒皮肤, 采用 Heron 袖套法手术, 供受体手术交叉进行, 1 人完成。受体 SD 大鼠取颈前右外侧横切口。游离颈外静脉和颈总动脉, 近心端无创血管夹阻断, 远心端结扎离断, 肝素生理盐水冲洗近心端后缝牵引线, 穿入 0.4 cm 长聚乙烯套管, 使之套于血管外面, 用显微镊将血管壁翻下套于套管上并环扎, 套管困难时可放置直径约 0.2 mm 的内套管协助。供体 Wistar 大鼠取腹正中切口, 沿两侧腋前线剪开肋骨并分离膈肌, 上翻前胸廓, 结扎上下腔静脉, 经下腔静脉注入 20×10^3 U/L 冷肝素液 0.015 L, 同时切开右肺静脉, 心脏表面放冰屑, 心脏逐渐变白。升主动脉和肺动脉后双重丝线将下方所有血管集束结扎, 紧靠肺动脉分叉和无名动脉起始部剪断肺动脉和主动脉, 于集束结扎处离断摘除心脏, 冷肝素液对供心略作冲洗。将供心主动脉套在受体颈总动脉、肺动脉套在颈外静脉上, 双重环扎。移去血管夹, 可见心脏立即充血、转红并在短时间内自动复跳, 缝合皮肤。

心脏移植: 将供体心脏主动脉套在受体颈总动脉套管上, 6-0 丝线双重环扎。同样方式将肺动脉吻合于颈外静脉。移去血管夹, 可见心脏立即充血、转红并在短时间内自动复跳, 缝合皮肤。

1.3 实验分组

按心脏移植常用的供体体质量选择指标进行分组, A 组为供体体质量/受体 ≥ 0.8 , 供受体体质量差 $\leq 20\%$, B 组为供体体质量/受体 < 0.8 , 供受体体质量差 $> 20\%$ 。两组各按移植心流出道与流

入道内径比 4.3、2.8 和 1.7 进行手术, 流出道内径 1.7 mm (流速 0.27 L/min), 流入道内径分别为 0.4 mm、0.6 mm 和 1.0 mm (流速为 0.01 L/min、0.03 L/min 和 0.08 L/min), 每个比例手术 9 次。

1.4 观察指标

移植心复跳后触摸颈部跳动观察移植心跳动情况, 同时记录心电图。移植心跳动超过 24 h 为手术成功, 24 h 内移植心停跳为手术失败, 心电活动消失为移植心死亡标志。观察该模型常见并发症, 移植心停跳后即解剖心脏, 心脏胀大、暗黑为心脏急性扩张, 心脏小而空虚、苍白为流入道血栓形成。

1.5 统计方法

为了解血管通路比例对两组手术成功率的影响程度, 将血管通路比例作为影响因素、体质量比例作为控制因素分别按全组、A、B 组进行 Logistic 回归分析(采用 SPSS for Windows 10.0 版统计软件进行统计学处理)。

2 结果

供心总缺血时间(28.2 ± 2.5) min。手术结果见表 1, 不同内径比下两组手术成功率、心脏急性扩张和血栓形成发生率明显不同, A 组两种内径比的手术成功率较高, 小体质量供体的 B 组只有内径比 2.8 时手术成功率较高。作 Logistic 回归分析以了解血管内径比对手术成功率的影响程度, 结果见表 2。以手术成功与否为因变量, 0 为手术失败, 1 为手术成功; 内径比作为影响因素, 1.7 的内径比为对照。从表 2 中可以发现, 控制体质量比因素下, 2.8 的内径比是影响手术成功的有益因素[$b = 1.93, P = 0.04, \exp(b) = 6.89$, 置信区间

表 1 不同血管内径比下各组手术成功率和并发症

Table 1 Operative successful rates and complications after different vascular diameter ratio

	Body mass ratio ¹⁾ ($\bar{x} \pm s$)	Diameter ratio ²⁾	Cardiac dilatation (%)	Thrombosis (%)	Successful rates (%)
Group A	0.93 \pm 0.06	4.3	9.1	63.6	27.3
	0.97 \pm 0.04	2.8	0	11.1	88.9
	0.99 \pm 0.06	1.7	11.1	0	88.9
	all ≥ 0.8 ³⁾		1.000 ⁵⁾	0.002 ⁵⁾	0.003 ⁵⁾
Group B	0.70 \pm 0.09	4.3	28.6	57.1	14.3
	0.65 \pm 0.08	2.8	33.3	11.1	55.6
	0.74 \pm 0.04	1.7	77.8	11.1	11.1
	all < 0.8 ⁴⁾		0.101 ⁵⁾	0.086 ⁵⁾	0.106 ⁵⁾

1) Body mass ratio of donor to receptor; 2) It is the vascular diameter ratio of effluent to affluent; 3) donor-recipient body mass differ $\leq 20\%$; 4) donor-recipient body mass differ $> 20\%$; 5) Fisher's exact test. *P* value

表2 血管通路内径比例影响手术成功的 Logistic 回归分析
Table 2 Logistic regression of diameter ratio influencing the successful rates

Group	Variable	b	SE	P	exp(b)	95% CI for exp(b)	
						Lower	Upper
Group A+B ¹⁾	Diameter ratio = 1.7			0.01			
	Diameter ratio = 2.8	1.93	0.95	0.04 ⁴⁾	6.89	1.080	44.03
	Diameter ratio = 4.3	-1.20	2.86	0.14	0.30	0.059	1.53
	Body mass ratio	8.93	2.50	0.001	7 592.69	29.28	1 968 824.40
	Constant	-7.73		0.002			
Group A ²⁾	Diameter ratio = 1.7			0.01			
	Diameter ratio = 2.8	-5.5E-16	1.50	1.00 ⁵⁾	1.00	0.053	18.91
	Diameter ratio = 4.3	-3.06	1.26	0.02	0.047	0.004	0.55
	Constant	2.08	1.06	0.05			
Group B ³⁾	Diameter ratio = 1.7			0.10			
	Diameter ratio = 2.8	2.30	1.26	0.05 ⁶⁾	10.00	0.855	117.02
	Diameter ratio = 4.3	0.29	1.51	0.85	1.33	0.069	25.91
	Constant	2.08	1.06	0.05			

1) Group A+B; $-2 \text{ Log likelihood} = 51.348$, $\chi^2 = 23.438$, $df = 3$, $P = 0.000$; 2) Group A; body mass ratio ≥ 0.8 , $-2 \text{ Log likelihood} = 25.449$, $\chi^2 = 11.914$, $df = 2$, $P = 0.003$; 3) Group B; body mass ratio < 0.8 , $-2 \text{ Log likelihood} = 24.386$, $\chi^2 = 5.262$, $df = 2$, $P = 0.072$. And compare with control group(diameter ratio=1.7); 4) $P < 0.05$, 5) $P = 1$, 6) $P = 0.05$

(1.080, 44.03)], 呈正相关, 手术成功机会较 1.7 内径比大; 4.3 和 1.7 的内径比无统计学差异。在小体质量供体的 B 组, 2.8 的内径比对手术成功的影响明显增加[$b = 2.30$, $P = 0.05$, $\exp(b) = 10.00$, 置信区间(0.855, 117.02)], 手术成功机会均大于其他两组。显然, 当供体体质量较小、供受体体质量比 ≤ 0.8 时, 调整合适的血管内径比有助于提高手术成功率。

3 讨论

供受体体质量相近是保证心脏移植供心血流动力学稳定的关键之一, 目前常以供受体体质量相差 $< \pm 20\%$ 作为指标^[2]。大鼠异位心脏移植时移植心按 Mann 循环工作, 血液沿受体颈动脉→供心主动脉→冠状循环→右房→右室→供心肺动脉→受体颈静脉运行, 受体单侧颈动脉直接提供移植心充盈压和充盈血, 供心承受负荷大, 因此过去认为符合上述指标的供体才能保证模型的成功^[3]。本实验中我们主要观察当供体体质量偏小、不符合上述指标时, 是否能够通过调节血管通路比例来提高模型成功率。小体质量个体的供心在受体循环工作时必须依赖增加心率和提高充盈压来维持心输出量, 超过其承受能力时即出现心脏急性扩张和功能衰竭^[4]。由于本模型中移植心充盈压来源于受体一侧颈动脉, 所以当供体体质量偏小时也许可通过调

节血管通路比例来控制供心过高的充盈压和充盈血量, 增加模型成功机会。结果表明, 移植心流出道与流入道的内径比例是影响模型成功率的重要参数, 当供受体体质量较接近时, 流出道内径是流入道 1.7 倍和 2.8 倍时手术成功率较接近, 供心心率 160 min^{-1} 左右; 当供体体质量偏小、体质量差距较大时, 1.7 倍内径比供心心率 180 min^{-1} 左右, 且跳动一段时间后心脏逐渐增大, 最后心脏胀大、心跳无力, 调整为 2.8 倍内径比时模型成功率有一定程度提高, 心脏急性扩张发生率下降, 且该比例与手术成功率有正相关性, 继续缩小流入道内径时供心血栓形成增加。

供体体质量明显小于受体时移植术后易出现供心急性扩张和血栓形成, 即使选择了合适的流出道与流入道比例, 供心流入道开放仍宜逐渐进行, 先开放 1/2 流量后视心脏复跳情况再继续开放, 避免供心在未恢复较快心率前短时间承受较大的充盈压和充盈血量而出现急性扩张, 也不宜反复夹闭流入道造成血栓形成。有时, 当心脏增大较快时容易出现肺静脉结扎处少量出血, 及时给予恰当的心脏按摩辅助和局部应用止血海绵有一定效果。血栓形成除与上述原因有关外, 流入道过小、套管时血管扭曲、多次反复放置内套管造成血管内膜损伤粗糙均可增加血栓形成机会。

(下转第 132 页)

干无手术条件仅探查证实诊断, 1 例因为严重肺高压仅行肺动脉环缩术, 仅 2 例为单纯室间隔缺损修补术。本组早期死亡率为 50%, 无晚期死亡, 主要的死亡原因为低心排量综合征和充血性心力衰竭(4/6, 66. 67%), 另外 2 例中, 1 例由于残存左上腔静脉流入左心房, 1 例因为术气管插管部分脱位所致。我们认为肺动脉高压、肺血管发育不良、心肌劳损及术中残余病变未能矫治是本组手术失败的主要原因, 术后护理不当亦是不可忽视因素。在本组存活的 6 例病人中, 有 3 例为改良 Fontan 术和全腔静脉-肺动脉连接术(3/6, 50%)。由于左旋心和孤立左位心伴随的心血管畸形非常复杂, 进行完全心内解剖矫治术往往很困难, 因此生理矫治术成为主要的治疗方法, 改良 Fonan 术和全腔静脉-肺动脉连接术成了治疗复杂先心病的比较有前途的生理矫治方法。我们认为改良 Fontan 术和全腔静脉-肺动脉连接术的主要手术条件是: ①肺动脉压 $< 2 \text{ kPa}(15 \text{ mmHg})$; ②Mc Goon 指数 $> 0. 75$; ③

主要心室舒张末压 $< 1. 3 \text{ kPa}(10 \text{ mmHg})$; ④无房室瓣返流。

参考文献:

[1] Anselmi G. Systematization and clinical study of dextroversion, mirror-image dextrocardia and levoverision[J] . B Heart J, 1972, 34(4): 1085.
 [2] Chacko G, Krishnaswani S, Sukumar I P. Isolated levocardia two cases with abdominal situs inversus thoracic situs solitus, and normal circulation[J] . Am Heart J, 1983, 106(1): 155.
 [3] Campbell M, Deuchar D C. Dextrocardia and isolated levocardia. I . Isolated levocardia[J] . Br Heart J, 1965, 27(1): 69.
 [4] 孙培吾, 胡佳心, 张 希. 复杂先心病病变类型以及与心脏位置相关性分析[J] . 中山医科大学学报, 2001, 22(2): 125.

(编辑 张敏瑞)

(上接第 121 页)

参考文献:

[1] Hoerstrup S P, Stammberger U, Hillinger S *et al.* Modified technique for heterotopic rat heart transplantation under cardioplegic arrest [J] . J Invest Surg, 2000, 13(2): 73.
 [2] Tamisier D, Vouhe P, Le-Bidois J, *et al.* Donor-recipient size matching in pediatric heart transplantation: a word of caution about small grafts [J] . J Heart Lung Transplant

1996, 15(2): 190.

[3] Suh C H, Oaks M K, Kress D C, *et al.* A rat model for evaluation of small caliber vascular grafts [J] . J Invest Surg, 1997, 10(3): 115.
 [4] Shirali G S, Lombano F, Beeson W L, *et al.* Ventricular remodeling following infant pediatric cardiac transplantation. Does age at transplantation or size disparity matter? [J] . Transplantation, 1995, 60(12): 1467.

(编辑 张敏瑞)

(上接第 128 页)

[5] Kuengler R. Positional anomalies of the heart. In: Graham G, Rossi E. Heart disease in infants and children. Stuttgart; Georg Thieme Verlag, 1980. 387.
 [6] Danielson G K, McMullan M H, Kinseley R H. Successful repair of complete A-V canal with dextroversion, com-

mon atrium and total anomalous systemic venous return [J] . J Thorac Cardiovasc Surg, 1973, 66(5): 817.

(编辑 张敏瑞)