

利用 Pott's 手术建立兔单侧动力性肺动脉高压模型

王治平, 曾亚辉, 孙培吾, 童萃文, 张 希, 钟惠芬, 武亚莉

(中山医科大学附属第一医院心胸外科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】利用 Pott's 手术, 在新西兰白兔建立动力性肺动脉高压模型。【方法】将兔左肺动脉与降主动脉进行侧侧吻合, 并将吻合口近端的左肺动脉环束, 结扎左上肺叶动脉的上部分枝, 使分流血液大部分进入左中、下肺叶。【结果】术后观察 1~3 个月, 分流兔的左肺动脉高压形成率为 86.7%, 其中 3 个月组全形成左肺动脉高压并有肺小动脉的病理形态学变化。左肺动脉压力高于右肺, 右肺小动脉的病理改变亦较左肺为轻。【结论】利用 Pott's 手术可在新西兰白兔成功建立动力性肺动脉高压模型。

关键词: 高血压, 肺性/病理生理学; 高血压, 肺性/外科学; 疾病模型, 动物; 兔

中图分类号: R541.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-257X(2001)04-0254-03

Establishment of Hyperkinetic Pulmonary Hypertension Model in Rabbit

WANG Zhi-ping, ZENG Ya-hui, SUN Pei-wu, TONG Cui-wen, ZHANG Xi, ZHONG Hui-fen, WU Ya-li

(Department of Cardiothoracic Surgery, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University
of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To establish a hyperkinetic pulmonary hypertension (PH) model with Pott's operation in New Zealand rabbits. 【Methods】Left pulmonary artery of rabbit was anastomosed side to side to the descending aorta and proximal left pulmonary artery was banded. Branches in the upper portion of the arteries in left upper lobe were ligated. Therefore, the majority of shunted blood was driven to left middle and lower lobe. 【Results】The left PH model was established in 86.7% of the shunting rabbits 1 to 3 months post operation, and the left PH was formed in all shunting rabbits 3 months post operation with pathological changes on pulmonary arteriole. The left pulmonary arterial pressure was higher than that of right pulmonary arterial pressure and the pathological changes were less evident in the right pulmonary arteriole. 【Conclusion】Hyperkinetic pulmonary hypertension model is successfully established with Pott's operation in New Zealand rabbits.

Key words: hypertension, pulmonary/physiopathology; hypertension, pulmonary/surgery; diseases model, animals; rabbits

肺动脉高压 (PH) 是一常见病, 易出现在先天性心脏病、风湿性心脏病及肺部疾病的病人。PH 的发病机理目前尚不完全清楚, 继续对其进行研究仍是有意義的。建立动力性 PH 模型是研究先天性心脏病伴 PH 病变的一种基本途径, 但大部分已报道的模型是由缺氧或应用药物引起的^[1~6], 仅有个别利用狗建立动力性 PH 的报道^[7]。本文介绍一种兔单侧动力性 PH 模型, 其存活率、通畅率均较

高, 易形成肺高压, 亦较经济, 便于应用。

1 材料与方 法

1.1 动物与分组

新西兰白兔, 体质量 2.0~2.7 kg, 均为雄性。45 只兔共分 3 组: I 组为空白对照组, 5 只兔, 不做手术, 同样条件下饲养 3 个月后测肺动脉压。II 组

收稿日期: 2001-03-20

作者简介: 王治平(1956-), 男, 湖南祁阳人, 博士, 副主任医师, 曾留学芬兰、德国。

为手术对照组, 5 只兔, 仅行开胸手术, 不行吻合术, 3 个月后测肺动脉压。II 组为分流组, 共 35 只兔施行分流手术, 有 15 只兔吻合口保持通畅, 且存活 1 月以上, 可用于分析。其中观察 1 个月后测压的 3 只, 2 个月后测压的 3 只, 3 个月后测压的 9 只。

1.2 麻醉与气管插管

用 30 g/L 戊巴比妥钠静脉麻醉, 剂量为 30 mg/kg。术中常加用万可松静注(每次 0.1 mg/kg), 以打掉呼吸便于血管吻合之操作。气管插管用经口盲插法, 使用不带气囊的硅胶婴儿插管, 方法如下: 麻醉后兔俯卧, 术者左手将兔头上抬与兔身垂直, 右手用镊子拉出兔舌并固定于左手大拇指下。用 20 g/L 利多卡因溶液喷喉, 右手持插管顺兔舌中央沟插至近声门处, 观察插管壁上呼出气流形成的雾珠而调整插管位置至正对气流最大处, 在吸气时插入气管内。此法插管成功率 98%, 几无失败。插管后接小儿呼吸机, 潮气量 8 mL/kg 左右, 频率 35 ~ 40 min⁻¹, 氧气体积分数 40%。头孢唑啉 125 mg 静脉注射预防感染, 所有器械行高压灭菌。

1.3 手术方法

右侧卧位固定兔四肢及头、腹部, 剪毛、消毒、铺巾。切口处加 10 g/L 普鲁卡因局麻。左肩胛下第四肋间隙切开肋间肌进胸。撑开肋骨, 将左肺拉向前下方, 显露左肺动脉主干及降主动脉。游离左肺动脉, 远端套粗丝线, 近端用阻血镊阻断。降主动脉靠近左肺动脉处上自行改制的无损伤侧壁血管钳, 注意不能完全阻断降主动脉血流。用双刃尖刀在降主动脉壁上刺一 2 mm 大小的洞, 左肺动脉对应处剪一相应小口。用 8-0 prolene 线连续吻合后壁, 吻合完后壁后收紧缝线, 再连续吻合前壁。松钳后视吻合口膨胀程度可判断是否通畅。环束近端左肺动脉至原 1/2 大小, 结扎左上肺动脉上部分枝, 促使分流血液大部分进入左中下肺, 加速肺高压的形成。分层关胸, 置小硅胶管在胸内作引流及抽液用, 关胸前膨肺。

1.4 术后处理

术毕继续用呼吸机辅助 30 min 以上, 待呼吸恢复后停呼吸机, 经氧管给氧。兔清醒挣扎时再拔气管插管, 此时呼吸音应清晰, 心率应接近术前水平(通常在 170 min⁻¹以上)。拔管后给兔输注少量高渗糖以补充热量并补加一次抗生素。送动物房后 8 ~ 12 h 可抽一次胸液(引流管夹闭固定于兔背

上)。当天及第 2 天给兔进食青菜叶, 并可视引流情况拔除引流管, 第 3 日多可进食干饲料。10 d 后可拆除皮肤缝线。

1.5 血流动力学测定及病检

兔饲养 1 ~ 3 个月后再次麻醉(方法同前)、气管插管, 于四肢接上心电电极记录心电图。右股动脉插入 F5 号插管, 可监测血压、抽血气。依照 Owen-Thomas^[1]介绍的方法自制小的猪尾导管, 将猪尾导管经右颈内静脉插到右心室再到肺动脉。操作时先用引导钢丝将猪尾导管变直, 待进入右心室后再拔出引导钢丝, 管端便弯曲, 易入肺动脉。平均肺动脉压(P_{pa})与主动脉压(AOP)同时测定, 慢慢退猪尾导管测右室压、右房压。再次左侧开胸, 松解原左肺动脉的环束线, 用 1.1 mm 套管针刺到吻合口远端测平均左肺动脉压(L_{ppa}), 同时抽取血样测血气。处死动物用 100 g/L 氯化钾 10 mL 于动脉管注入。立即切断左主支气管, 插管结扎, 将 100 g/L 福尔马林经气道灌入(20 cm 水柱压力)。钳夹左下叶周边部分, 切下后浸入 100 g/L 福尔马林中 1 星期。石蜡包埋切片厚度 5 μm, 行 HE 及弹力纤维染色, 光镜了解肺小血管病变情况。

1.6 统计学处理

本组资料统计学处理采用近似法 *t* 检验及秩和检验。

2 结果

2.1 存活情况

35 只兔进行了 Pott's 手术, 总存活率 71%, 存活 1 个月以上的 51%。18 只存活 1 月以上的兔中, 3 只吻合不通畅; 15 只通畅, 形成左→右分流, 通畅率为 83%(15/18)。

2.2 测压

经直接测压及病检判断, 有 13 只兔形成左侧肺动脉高压[以肺动脉收缩压 > 4 kPa (30 mmHg), 平均肺动脉压(P_{pa}) > 2.67 kPa (20 mmHg) 为标准], 病检显示肺小血管内膜及中层增厚, 占分流兔的 86.7%(13/15), 占总手术兔的 37.1%(13/35)。15 只分流兔中除观察 1 个月的有 2 只未形成肺高压外, 余均有左肺动脉压升高, 且右肺动脉压低于左肺, 分流组与对照组相比有明显差异。

在分流组中, L_{ppa} 是 (3.33 ± 0.80) kPa[当测

表1 兔的测压及病理检查结果

Table 1 Hemodynamic and pathologic parameters in rabbits

($\bar{x} \pm s$)

	Normal control group ($n = 5$)	Operation control group ($n = 5$)	Shunting group ($n = 5$)
p (AOP)/ kPa	13.30 \pm 0.80	12.70 \pm 1.07	12.00 \pm 1.07
\bar{p} (Ppa)/ kPa	1.47 \pm 0.26	1.60 \pm 0.40	2.26 \pm 0.66
\bar{p} (Lppa)/ kPa	1.47 \pm 0.66	1.60 \pm 0.66	3.33 \pm 0.80 ^D
H-E classify (0-III)	0	0	0(3), I(4), II(3), III(5) ^D

1) Compared with control group, $P < 0.05$. p (AOP) = aortic systolic pressure; \bar{p} (Ppa) = mean pulmonary arterial pressure; \bar{p} (Lppa) = mean left pulmonary arterial pressure; H-E classify = Heath-Edwards classify

Lppa 时, 主动脉收缩压应在 10.67 kPa (80 mmHg) 以上, 而两对照组的 Lppa 均不超过 (1.6 \pm 0.66) kPa, 差别显著(表1)。但分流组中主肺动脉压与右肺动脉压仅轻度增高。

2.3 病理

病理检查显示: 对照组均未发现明显的肺血管病变(依 Heath-Edwards 分级为 0 级), 而分流组中除 3 例(分流后观察 1 个月 2 例, 2 个月 1 例)肺血管病变不明显外, 绝大部分肺小动脉出现中层增厚及广泛的内膜增生。其中分流 3 个月的兔均已发生肺小血管病变(依 Heath-Edwards 分级为 I—III 级), 部分病变严重的肺小血管出现管腔闭塞(III 级)。分流 2 月的兔有 2 只发生病变(I—II), 在发生病变的分流组兔中, 左右肺病变有明显差异, 右肺血管病变较左肺明显为轻。

3 讨论

PH 由于严重影响原发病的预后, 仍是有待研究攻克的课题之一。目前研究 PH 的动物模型有: 缺氧、药物及动力性 3 种, 以动力性 PH 模型的建立较为困难及费时。但因引起 PH 的病因各不相同, 而动力性 PH 又占较大比例, 因此, 研究较好的动力性 PH 模型具有重要的意义, 目前有关动力性 PH 模型中尚无利用兔的报道。本研究用新西兰白兔作为实验动物, 依上述结果来看, 其形成率较高, 且较狗等大动物经济, 是其优点。本模型尚可用作自身左、右肺对照, 对于研究肺高压形成及发展的机理、探讨延缓肺高压血管病变形成的措施应有较好

的利用前景。

参考文献:

- [1] Owen-Thomas J B, Reeves J T. Hypoxia and pulmonary arterial pressure in the rabbit [J]. J Physiol, 1969, 201(3): 665.
- [2] Goldsmith J A, Kavanagh B P, Pearl R G. Plasma potentiates the priming effects of endotoxin on platelet activating factor-induced pulmonary hypertension in the rabbit lung [J]. Anesth Analg, 1996, 83(2): 242.
- [3] Liu F, Orr J A, Wu J Y. Prostaglandin B2-induced pulmonary hypertension is mediated by TxA2/PGH2 receptor stimulation [J]. Am J Physiol, 1994, 267(5 Pt 1): L602.
- [4] Ohar J A, Pyle J A, Waller K S, et al. A rabbit model of pulmonary hypertension induced by the synthetic platelet-activating factor acetylgllycerol ether phosphorylcholine [J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(1): 104.
- [5] Kawaguchi A T, Mizuta T, Matsuda H, et al. Single lung transplantation in rats with chemically induced pulmonary hypertension [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103(3): 483.
- [6] Okada M, Yamashita C, Okada M, et al. Establishment of canine pulmonary hypertension with dehydromonochromal [J]. Transplantation, 1995, 60: 9.
- [7] Geer J C, Glass B A, Albert H M. The morphogenesis and reversibility of experimental hyperkinetic pulmonary vascular lesions in the dog [J]. Exper Mole Pathol, 1965, 4(3): 399.

(编辑 张敏瑞)