

快速右心室起搏致心力衰竭犬模型的研制^①

周淑娴 张旭明 伍 卫 陈筱潮 张 燕

(中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科; 广州, 510120)

摘 要 目的: 研究快速右心室起搏致心力衰竭犬模型的临床、血流动力学及心脏病理变化。方法: 采用心室内膜电极及起搏器快速起搏(240 min^{-1} 共4~5周)犬右心室建立心力衰竭模型。结果: 快速起搏4~5周后, 所有犬均出现明显的充血性心力衰竭表现; 平均右房压、右室压、肺动脉压及肺毛细管楔嵌压明显升高, 心输出量、心脏指数及每搏输出量明显下降; 病理解剖显示心室腔明显扩大, 室壁变薄, 光镜检查示心肌细胞水肿、脂肪变性、少数坏死溶解, 间质充血、细胞浸润。结论: 提示快速右心室起搏致心力衰竭犬模型为较理想的非缺血性全心衰竭模型。

主题词 心力衰竭, 充血性; 疾病模型, 动物; 电刺激

中图分类号 R 541.6

A RIGHT VENTRICULAR RAPID PACING-INDUCED CANINE HEART FAILURE MODEL

Zhou Shuxian Zhang Xuming Wu Wei Chen Xiaochao Zhang Yan

(Division of Cardiology, Department of internal Medicine, Sun Yat-sen
Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Abstract Objective: To investigate the changes of the clinical, haemodynamic and cardiac pathological characteristics in experimental canine congestive heart failure (CHF) model induced by rapid right ventricular pacing. **Methods:** The CHF model was established by rapid right ventricular endocardial pacing (240 min^{-1}) for 4 to 5 weeks. **Results:** All dogs had clinical conditions of CHF 4 to 5 weeks after rapid right ventricular pacing. There were significant rises in the mean right atrial pressure, right ventricular pressure, pulmonary artery pressure, and pulmonary capillary wedge pressure with significant decreases of cardiac output, cardiac index and stroke volume. The cardiac volume increased and the free wall thickness of ventricle became thin as shown in postmortem examination. Histologic examination of ventricles revealed changes characterized by cardiac cell edema, fatty degeneration, focal cardiac myofiber necrosis, interstitial edema, neutrophils and lymphocytes infiltration and vascular congestion. **Conclusion:** This right ventricular rapid pacing-induced canine CHF model was an ideal non-ischemic CHF animal model.

Subject headings heart failure, congestive; disease models, animal; electric stimulation

充血性心力衰竭(CHF)是许多心脏病患者共同的最终转归, 目前对其基础与临床的研究均十分活跃, 以寻求有效防治 CHF 的对策。基础研究的一个关键问题是建立能够反映临床与病理变化的动物模型, 既往应用的动物模型均不够理想。近年来, 国外学者应用快速心室起搏复制全心衰竭的动物模型^[1, 2]。本实验采用心室内膜电极及起搏器,

经颈静脉快速右心室起搏, 成功复制出较理想的 CHF 动物模型。

1 材料与方 法

1.1 实验分组

16 只健康成年杂种犬, 雌雄不限, 体重(13.7

±1.8)kg, 随机分对照组 7 只和心室起搏组(VP)9 只

1.2 CHF 模型的制备

采用广州无线电研究所研制的埋藏式起搏器及广东新会康明起搏器公司提供的心室内膜电极。将犬以 3% 戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔内麻醉。右侧腋静脉穿刺输液。左颈外静脉切开, 插入心室内膜电极, 在 X 线引导下把电极插至右心室尖。测起搏阈值 $0.3 \sim 1.5 \text{ V}$, R 波高度 $4 \sim 10 \text{ mV}$, 阻抗 $300 \sim 1000 \Omega$ 固定电极。在颈背部作一皮囊, 置入起搏器, 电极经皮下隧道与起搏器连接。起搏器固定频率 240 min^{-1} , 输出电压 5.0 V , 脉宽 0.5 ms 。术中予生理盐水 500 mL 加青霉素 480 万 U 预防感染。术后观察动物食欲、反应性、活动状态及呼吸等变化。持续右心室快速起搏 $4 \sim 5$ 周后作病理检查。

1.3 血流动力学测定

经切开颈外静脉, 插入 Swan-Ganz 导管, 分别测定右房压、右室压、肺动脉压、肺毛细血管楔嵌压。应用温度稀释曲线技术测定心输出量, 经股动脉插管测动脉压, 计算心脏指数(心输出量/体表面积)、每搏输出量(心输出量/心率)及体循环总阻力(平均动脉压/心输出量 $\times 80$)^[1]。VP 组分别在安置起搏器前及快速右心室起搏 $4 \sim 5$ 周后在闭胸状态下测定血流动力学参数, 各参数在停止起搏 30 min 后测定。对照组在病理检查前测定血流动力学参数。

1.4 病理解剖及心脏检查

将犬以上述方法麻醉, 测定血流动力学参数后沿胸骨正中切开, 检查心包、胸腔积液及双肺的大体变化, 取出心脏, 以 10% 福尔马林溶液固定。测定心脏重量、心脏重量与体重比值、左、右心室游离壁厚度、左心室长径和右心室横径, 计算左心室腔

体积。固定 $12 \sim 24 \text{ h}$ 后石蜡包埋、切片, HE 染色后光镜检查。各项指标定义为^[3]: 左、右心室游离壁厚度分别为左、右房室环与心尖连线中点的室壁厚度; 左心室长径为左心室房室环至心尖的室腔长度; 右心室横径为右心室房室环与心尖连线中点的室腔宽度。左心室腔体积的计算公式为: $(3.14 \times \text{左心室长径} \times \text{右心室横径}^2) \div 6$

1.5 统计学处理

同一犬安置起搏器前后各参数差别比较用配对 t 检验, 两组间差值比较用分组 t 检验。

2 结果

2.1 症状与体征

快速右心室起搏 $4 \sim 5$ 周, 全部犬均逐渐出现食欲减低、反应性下降、活动减少、气促, 呼吸由起搏前的 $(18 \pm 1) \text{ min}^{-1}$ 增加至 $(40 \pm 3) \text{ min}^{-1}$ ($t = 17.407, P < 0.01$), 双肺湿罗音, 部分犬出现四肢浮肿。起搏前体重为 $(13.7 \pm 1.8) \text{ kg}$, 起搏 $4 \sim 5$ 周后为 $(13.6 \pm 1.0) \text{ kg}$ ($t = 0.000, P > 0.05$)。

2.2 血流动力学

与起搏前比较, 起搏 $4 \sim 5$ 周后血流动力学检查显示平均右房压 [p (mRAP)]、右室压 [p (mRVP)]、肺动脉压 (mPAP) 及肺毛细血管楔嵌压 [p (mPCWP)] 均明显升高 ($P < 0.01$), 心输出量 (V_{CO})、心脏指数 [I_C , cardiac index (CI)] 及每搏输出量 (V_{SV}) 明显降低 ($P < 0.01$) (表 1)。与对照组比较, VP 组总外周血管阻力明显增加, $(179.00 \pm 30.39) \mu\text{N} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ vs $(444.47 \pm 163.86) \mu\text{N} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ($t = 4.199, P < 0.01$)。

表 1 快速右心室起搏 $4 \sim 5$ 周对犬血流动力学的影响 ($n = 9$)

Tab 1 Effects of right ventricular rapid pacing for $4 \sim 5$ weeks on haemodynamic parameters in dogs ($n = 9$)

	Before ¹⁾	After ²⁾	t	P
p (mRAP)/kPa	0.187 ± 0.200	1.120 ± 0.413	6.559	< 0.01
p (mRVP)/kPa	0.880 ± 0.680	1.960 ± 0.960	3.830	< 0.01
p (mPAP)/kPa	1.093 ± 0.773	2.307 ± 1.093	3.318	< 0.01
p (mPCWP)/kPa	0.227 ± 0.227	1.173 ± 0.627	5.120	< 0.01
$V_{CO}/\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$	0.005 ± 0.012	0.025 ± 0.005	9.000	< 0.01
$I_C/(\text{L} \cdot \text{s}^{-1}) \text{m}^{-2}$	0.113 ± 0.02	0.042 ± 0.008	11.054	< 0.01
V_{SV}/mL	23.2 ± 4.9	10.7 ± 2.1	8.060	< 0.01

1) before right ventricular rapid pacing; 2) $4 \sim 5$ weeks after right ventricular rapid pacing; p (mRAP): mean right atrial pressure; p (mRVP): mean right ventricular pressure; p (mPAP): mean pulmonary arterial pressure; p (mPCWP): mean pulmonary capillary wedge pressure; V_{CO} : cardiac output; I_C : cardiac index (CI); V_{SV} : stroke volume (per beat)

2.3 病理检查

病理检查示 VP 组双肺充血水肿,大部分犬出现心包积液,部分犬出现胸腔积液。与对照组比较,VP 组心脏大体解剖显示心脏质量 m (HW) 及心脏质量与体重比值 m (HW/W) 明显增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),左心室长径 d (LVLD)、右心室横径 d (RVTD) 及左心室腔体积 V (LVV) 明显增大 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),右心室游离壁厚度 d

(RVFWT) 明显变薄 ($P < 0.05$),左心室游离壁厚度 d (LVFWT) 有变薄的趋势 ($P > 0.05$) (表 2)。VP 组左、右心室光镜检查显示心内外膜小血管充血,较多中性细胞、淋巴细胞浸润,心肌层心肌细胞水肿,脂肪变性,肌核增多,少数坏死溶解,间质小血管炎伴充血,偶见出血灶,较多中性细胞、淋巴细胞浸润。

表 2 快速右心室起搏 4~5 周对犬心脏大体解剖指标的影响

Tab 2 Effects of right ventricular rapid pacing for 4~5 weeks on heart anatomy in dogs

	Control ($n=7$)	VP ($n=9$)	t	P
m (HW)/g	121±28	145±13	3.	< 0.01
m (HW/W)/g·kg ⁻¹	9.4±1.5	11.5±1.4	367	< 0.05
d (LVFWT)/mm	13.3±2.0	10.7±2.3	23	> 0.05
d (RVFWT)/mm	7.4±0.9	5.4±1.5	61	< 0.05
d (LVLD)/mm	42.3±5.6	55.3±4.0	468	< 0.01
d (RVTD)/mm	43.0±3.5	51.6±4.8	45	< 0.01
V (LVV)/mL	38.6±11.2	77.8±16.5	62	< 0.01
			240	

Note: m (HW): heart weight; m (HW/W): the ratio of heart weight to body weight; m (LVFWT): left ventricular free wall thickness; m (RVFWT): right ventricular free wall thickness; m (LVLD): left ventricular longitudinal diameter; m (RVTD): right ventricular transverse diameter; V (LVV): left ventricular volume

3 讨论

既往用于研究 CHF 的动物模型包括冠脉结扎或冠脉多次栓塞致 CHF 模型、心肌毒性药物致 CHF 模型、主动脉或肺动脉缩窄致心室压力超负荷模型、主动脉瓣或肺动脉瓣撕裂以及快速补液致心室容量超负荷模型^[4]等。这些模型的共同缺点是,研究者较难预测 CHF 发生的时间及控制心功能受损的程度,部分模型仅导致右心室衰竭。

近 10 多年来,国外学者对快速心室起搏致 CHF 动物模型进行了研究。大多数以犬为实验动物,也有采用猪或羊。快速左心室或右心室起搏 ($210 \sim 280 \text{ min}^{-1}$) 2~8 周后,动物出现食欲下降、活动减少、气促、浮肿等表现。血流动力学测定提示右房压、右室压、肺动脉压、肺毛细管楔嵌压明显升高,心输出量、心脏指数及每搏输出量明显下降,左室收缩、舒张功能明显受损。血浆去甲肾上腺素、肾素活性、血管紧张素 II、精氨酸加压素及心

房利钠素等明显上升^[1,2,5]。病理解剖示左、右心室扩大,心室游离壁变薄,心肌细胞肿胀,嗜伊红细胞增多,间质水肿,血管充血^[1]。由此可见,快速心室起搏致心功能损害的时间、程度确切,该模型为全心衰竭模型,在血流动力学、心功能变化、神经内分泌障碍以及心脏病理改变等方面均十分类似于临床上非缺血性扩张型心肌病改变。

文献报道,通过改变起搏频率、起搏持续时间,能复制出心功能损害程度不同的 CHF 模型。用 180 min^{-1} 的频率持续起搏 10 d,可复制出无症状的 CHF 模型^[6],因此,该模型具有可控性的特点。此外,该模型尚具有可逆性特点,在停止起搏约 1 周内,动物的血流动力学、心功能、神经内分泌水平基本回复至正常的水平。Herry 等^[7]学者发现,该模型的心肌磷酸肌酸、三磷酸腺苷浓度明显下降,故认为能量耗竭是心功能下降的主要原因。

本实验中,快速右心室起搏 (240 min^{-1}) 4~5 周后,全部犬均出现明显的 CHF 表现。血流动力学检查示平均右房压、右室压、肺动脉压、肺毛细管楔嵌压明显升高,心输出量、心脏指数及每搏输

出量明显下降,外周血管阻力增加。病理解剖显示心包积液,部分犬出现胸腔积液,心室腔明显扩大,室壁变薄。光镜检查示心肌细胞水肿、脂肪变性、少数坏死溶解,间质充血、细胞浸润。本实验模型的临床、血流动力学及心脏病理改变与文献报道相符。本研究应用自制的埋藏式起搏器,费用低廉,在国内首次成功制作该模型,为我国广泛开展CHF的实验研究提供了1个切实可行的较理想的非缺血性CHF动物模型。

(本研究承中山医科大学孙逸仙纪念医院内科严荣教授悉心指导,特此致谢)

参 考 文 献

- 1 Armstrong P W, Stopps T P, Ford S E, *et al.* Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiological studies of heart failure. *Circulation*, 1986, 74(5): 1075
- 2 Travill C M, Williams T D M, Pate P, *et al.* Haemodynamic and neurohumoral response in heart failure produced

- by rapid ventricular pacing. *Cardiovasc Res* 1992, 26: 783
- 3 谷伯起. 心血管病理学. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 1~14
- 4 Pye M P, Cobbe S M. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1992, 26: 740
- 5 Komamura K, Shannon K P, Pasipoularides A, *et al.* Alteration in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing-inducing heart failure. *J Clin Invest*, 1992, 89(6): 1825
- 6 Redfield M M, Aarhus L L, Wright R S, *et al.* Cardiorespiratory and neurohumoral function in a canine model of early left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1993, 87(6): 2016
- 7 Coleman III H N, Taylor R R, Pool P E, *et al.* Congestive heart failure following chronic tachycardia. *Am heart J*, 1971, 81(6): 790

(1997-02-20 收稿 1997-11-15 修回)

(上接第6页)

- 9 Prigent P, Blanpied C, Aten J, *et al.* A safe and rapid method for analyzing apoptosis-induced fragmentation of DNA extracted from tissues or cultured cells. *J Immunol Methods* 1993, 160: 139
- 10 朱振宇, 潘景轩, 赵群, 等. 地塞米松诱导裸鼠细胞程序性死亡的研究. *中国病理生理杂志*, 1996, 12(2): 113

- 11 张智清, 姚立红, 侯云德. 含P_RPL启动子的原核高效表达载体的组建及其应用. *病毒学报*, 1990, 6(2): 111
- 12 Stolzenberg M C, Ooka T. Purification and properties of Epstein-Barr virus DNase expressed in Escherichia coli. *J Virol*, 1990, 64: 96

(1997-04-28 收稿 1997-11-26 修回)

· 简 讯 ·

中国工程院吴咸中院士受聘为我校名誉教授

1997年12月1日下午在我校永生楼四楼讲学厅举行了由颜光美副校长主持并代表黄洁夫校长授予中国工程院院士、原天津医学院院长吴咸中教授为我校名誉教授授聘仪式。吴咸中院士长期从事普通外科医疗工作,尤其是中西医结合治疗急腹症研究方面有高深造诣。在授聘仪式后,吴咸中院士还作了题为“中西医结合治疗重症胰腺炎”的学术报告,通过大量临床资料充分论证了中西医综合治疗重症胰腺炎的效果。报告会后吴咸中院士在侯灿教授、吴伟康教授陪同下参观了我校中西医结合研究所,他对研究所近期的发展成绩表示极大关注。

(冯世容)