

舒张性心力衰竭动物模型的建立及超声心动图监测

钟 明¹,张 供²,张 运³,张 薇,王 勇⁴,
马 骁⁵,邢燕秋¹,张圆圆³,赵 静³,王 石真⁶

(1. 山东医科大学附属医院保健科, 山东 济南 250012; 2. 心外科; 3. 心内科;
4. 山东省省立医院; 5. 济南市空军总医院; 6. 济南市交通医院)

[摘 要] 目的 建立舒张性心力衰竭(DHF)兔动物模型。方法 采用腹主动脉缩窄法建立兔压力负荷性心肌肥厚动物模型,通过超声心动图监测和左心导管检查测定左室舒张末压和松弛时间常数,判断是否存在 DHF。结果 DHF 兔室间隔和左室后壁明显增厚,左室舒张末压明显升高,松弛时间常数明显延长。结论 提示本研究成功地建立了 DHF 动物模型;并且在动物模型建立的过程中,超声心动图为心肌肥厚时左室收缩和舒张功能的监测提供了无创性手段。
[关键词] 动物模型; 舒张性心力衰竭; 超声心动图
[中图分类号] R540.45; Q95-33 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2001)02-0130-03

Establishment of Diastolic Heart Failure in Animal Model
ZHONG Ming ,ZHANG Gong ,ZHANG Yun ,et al

(Department of Senior Health Care ,the Affiliated Hospital of Shandong Medical Unersity ,Jinan 250012,China)

[Abstract] Objective To establish animal model of diastolic heart failure. Methods DHF was produced in rabbits by abdominal aortic coarctation. Systolic and diastolic function was assessed by echocardiography and catheterization during left hypertrophy progression. Results The interventricular septum and left ventricular posterior wall thickness of DHF rabbits were significantly increased compared with sham-operated rabbits. Myocardial relaxation was prolonged and left ventricular end diastolic pressure was significant increased in DHF rabbit in 8 weeks obtained through cardiac catheterization,despite normal left ventricular systolic function. Conclusion It is suggesting that rabbit model of DHF was established successfully. Echocardiography is a noninvasive method to access left ventricular diastolic and systolic function during animal model establishment.
[Key words] Animal model; Diastolic heart failure ; Echocardiography

舒张性心力衰竭(DHF)的研究近年来引起了广泛地关注^[1],其治疗和预后与收缩性心力衰竭(SHF)截然不同。为探讨其发生机制和防治办法,我们建立了 DHF 的动物模型,现将模型的建立方法及监测指标报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 随机选择健康新西兰雄性兔 30 只,体重 1.5~2.5kg,平均 2.11±0.35kg,购自山东省齐鲁制药厂。
1.2 方法

(1) 超声心动图检查:将兔仰卧位固定于手术台,胸前区和腹前区剃毛,联接心电图Ⅱ导联,进行超声心动图检查(探头频率 3~8MHz),清晰显示胸骨旁左室长轴切面,测量舒张末期左室内径(LWEDD)、室间隔(VST)和左室后壁厚度(PWT)以及左室射血分数(LVEF)。应用周围血管探头(探头频率 4~10MHz),显示腹主动脉长轴切面,测量其内径

多普勒引导下,利用脉冲多普勒测量二尖瓣血流频谱 E 峰和 A 峰最大流速,计算 E/A 比值;测量肺静脉血流频谱收缩期(PVS)、舒张期(PVD)和心房收缩期逆向血流最大流速(PVA)、计算 PVS/D 比值。

(2) DHF 模型制备:将 30 只兔随机分为假手术组(10 只)和手术组(20 只),并根据腹主动脉内径缩窄程度将手术组分为手术 1 组(缩窄程度为 40%~50%,11 只)和手术 2 组(缩窄程度>50%,但≤60%,9 只)。超声心动图检查后 12h 内行腹主动脉缩窄术^[2]。以 3%戊巴比妥钠(30mg/kg,iv)麻醉后开腹,在肾动脉分支处找到腹主动脉并分离,在游离腹主动脉处用丝线结扎,使腹主动脉内径减少 40%~60%后关闭腹腔。假手术组不做丝线结扎,余处理同手术组。术后给予青霉素静滴预防感染。所有动物均喂标准颗粒饲料,自由饮水,饲养 8 周。

(ADD)。(3) 超声心动图监测:于腹主动脉缩窄术后 1 周、4 周、8 周行超声心动图监测,测量兔 VST、PWT、LVEDD、LVEF 以及二尖瓣和肺静脉血流频谱的上述指标,以判断左室舒张功能障碍的程度。

[基金项目] 本课题受国家自然科学基金资助(39970294)。
[作者简介] 钟明(1968—),女,博士,主治医师。
[收稿日期] 2000-07-19

(4) 心导管检查:术后 8 周超声心动图检查后 2h 内行心导管检查。用 3% 戊巴比妥钠麻醉动物,气管插管,分离左侧颈总动脉,用微型心导管经颈总动脉送至左室,记录主动脉收缩压(SBP)和舒张压(DBP)、左室收缩压(LVSP)和舒张末压(LVEDV)、左室压力最大上升和下降速率($\pm LVdp/dtmax$)。以 Weiss 公式^[3]计算左室松弛时间常数(与 LV-dp/dtmax 相对应的左室舒张压除以 LV-dp/dtmax)和左室收缩指数(LV+dp/dtmax 除以相对应的左室收缩压)。

完成上述指标测定后,开胸取出心脏,置入盛有 4℃ 生理盐水的烧杯中,洗净残血,去除脂肪组织、心房及右室,保留左室及室间隔,用滤纸吸干称重(LVW),并利用心室重量与体重之比(LVW/BW)定量心肌肥厚程度。

(5) 统计学分析:各参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间参数比

较采用 t 检验。

2 结果

2.1 动物模型 假手术组术后 72h 围术期的死亡率为 0%,手术 1 组兔 72h 围术期死亡率为 9%(1/11),手术 2 组兔 72h 围术期死亡率为 33%(3/9)。术后 1~4 周超声心动图检查发现手术 2 组存活兔发生了不同程度的左室扩大、LVEF 减低($<50\%$)及心包积液,表明发生了不同程度 SHF,不符合单纯 DHF 的诊断标准,故本组实验动物予以剔除;假手术组的 10 只兔和手术 1 组存活的 10 只兔成为本课题的最终研究对象。

2.2 兔手术前后超声心动图各项指标比较 随着时间的推移手术 1 组兔术后室间隔和左室后壁发生了不同程度的肥厚和左室舒张功能的改变(详见表 1)。

表 1 实验兔术前及术后 1 周、4 周、8 周超声心动图指标 ($\bar{x} \pm s$)($n=10$)

	术前		术后 1 周		术后 4 周		术后 8 周	
	假手术组	手术 1 组	假手术组	手术 1 组	假手术组	手术 1 组	假手术组	手术 1 组
EF	0.77 $\pm$ 0.11	0.72 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.21	0.72 $\pm$ 0.15	0.77 $\pm$ 0.10	0.73 $\pm$ 0.13	0.78 $\pm$ 0.09	0.73 $\pm$ 0.14
VST(mm)	3.19 $\pm$ 0.42	3.22 $\pm$ 0.43	3.1 $\pm$ 0.23	3.24 $\pm$ 0.41	3.21 $\pm$ 0.48	3.82 $\pm$ 0.43	3.24 $\pm$ 0.43	4.46 $\pm$ 0.95 *
PWT(mm)	2.99 $\pm$ 0.34	3.04 $\pm$ 0.54	3.01 $\pm$ 0.44	3.05 $\pm$ 0.46	3.02 $\pm$ 0.34	3.84 $\pm$ 0.74 *	3.04 $\pm$ 0.45	4.12 $\pm$ 0.84 *
LVEDD(mm)	12.00 $\pm$ 1.66	12.41 $\pm$ 3.10	12.03 $\pm$ 1.99	12.40 $\pm$ 1.99	12.03 $\pm$ 1.76	12.51 $\pm$ 3.10	12.02 $\pm$ 1.85	12.55 $\pm$ 3.65
E(cm/s)	80.22 $\pm$ 13.69	81.22 $\pm$ 18.23	80.11 $\pm$ 18.21	79.56 $\pm$ 19.21	79.88 $\pm$ 16.74	79.62 $\pm$ 13.41	80.76 $\pm$ 15.74	88.22 $\pm$ 15.61
A(cm/s)	48.33 $\pm$ 13.11	48.11 $\pm$ 15.89	48.23 $\pm$ 13.11	47.21 $\pm$ 14.55	49.56 $\pm$ 14.21	43.22 $\pm$ 15.33	49.79 $\pm$ 13.12	37.88 $\pm$ 15.12
E/A	1.65 $\pm$ 0.23	1.68 $\pm$ 0.24	1.66 $\pm$ 0.24	1.68 $\pm$ 0.26	1.61 $\pm$ 0.21	1.84 $\pm$ 0.22	1.62 $\pm$ 0.18	2.32 $\pm$ 0.23 *
PVS(cm/s)	59.99 $\pm$ 10.76	62.22 $\pm$ 12.11	62.10 $\pm$ 15.66	61.29 $\pm$ 14.11	62.88 $\pm$ 12.34	60.56 $\pm$ 10.99	61.97 $\pm$ 11.97	59.59 $\pm$ 11.21
PVD(cm/s)	45.69 $\pm$ 17.77	46.67 $\pm$ 11.67	46.98 $\pm$ 20.11	47.89 $\pm$ 11.55	47.99 $\pm$ 18.12	48.66 $\pm$ 11.33	48.07 $\pm$ 16.09	49.99 $\pm$ 10.33
PVS/D	1.32 $\pm$ 0.22	1.33 $\pm$ 0.19	1.32 $\pm$ 0.25	1.28 $\pm$ 0.67	1.31 $\pm$ 0.23	1.24 $\pm$ 0.66	1.29 $\pm$ 0.29	1.19 $\pm$ 0.54
PVA(cm/s)	24.46 $\pm$ 4.91	25.11 $\pm$ 8.21	23.98 $\pm$ 5.24	26.22 $\pm$ 8.56	23.99 $\pm$ 5.21	32.46 $\pm$ 8.91	24.49 $\pm$ 4.80	38.82 $\pm$ 9.67 *
AAD(mm)	2.76 $\pm$ 0.44	1.95 $\pm$ 0.19 *	2.77 $\pm$ 0.43	1.96 $\pm$ 0.17 *	2.76 $\pm$ 0.42	1.96 $\pm$ 0.18 *	2.77 $\pm$ 0.54	1.95 $\pm$ 6 *

* $P<0.05$

2.3 兔手术前后解剖结构和血流动力学的比较

(1) 腹主动脉缩窄对心脏重量的影响:腹主动脉缩窄术后 8 周手术 1 组兔 LVW 和 LVW/BW 明显高于假手术组,分别增加 94.23% 和 66.88%($P<0.05$)(详见表 2)。

表 2 实验兔术后 8 周左室重量和血流动力学

指标比较 ($\bar{x} \pm s$)($n=10$)

	假手术组	手术组
LVW(mg)	4.33 $\pm$ 0.67	8.41 $\pm$ 1.62 *
BW(kg)	2.80 $\pm$ 0.27	3.40 $\pm$ 0.55
LVW/BW	1.54 $\pm$ 0.11	2.57 $\pm$ 0.80 *
HR(beats/min)	234.16 $\pm$ 25.21	242.60 $\pm$ 28.93
SBP(mmHg)	112.31 $\pm$ 16.21	130.11 $\pm$ 2.49 *
DBP(mmHg)	98.34 $\pm$ 15.23	110.45 $\pm$ 2.15
LVSP(mmHg)	114.25 $\pm$ 17.25	133.36 $\pm$ 2.65 *
LVEDP(mmHg)	3.39 $\pm$ 1.61	10.31 $\pm$ 2.01 *
LV+dp/dtmax(mmHg/s)	4426.67 $\pm$ 1290.64	4243.75 $\pm$ 895.30
收缩指数(s^{-1})	101.21 $\pm$ 9.63	101.80 $\pm$ 23.09
LV-dp/dtmax(mmHg/s)	3463.83 $\pm$ 974.65	2609.38 $\pm$ 414.80
T(ms)	11.98 $\pm$ 3.70	25.77 $\pm$ 7.72

* $P<0.05$, * * $P<0.01$

(2) 腹主动脉缩窄对左室收缩功能的影响 术后 8 周心导管检查发现,手术 1 组兔 SBP 和 LVSP 明显高于假手术组

($P<0.05$),DBP、LV+dp/dtmax 和收缩指数无明显变化($P>0.05$)(详见表 2)。

(3) 腹主动脉缩窄对左室舒张功能的影响 术后 8 周心导管检查发现,与假手术组相比手术 1 组兔 LV-dp/dtmax 略减低,但未达统计学意义($P>0.05$),T 值明显延长,LVEDP 明显升高(P 均 <0.05)(详见表 2)。

3 讨论

研究表明在充血性心力衰竭患者中,大约 1/3 患者表现为单纯性 DHF,而其余 2/3 则表现为 SHF 合并不同程度 DHF 的混合性心衰,且 DHF 往往发生于 SHF 之前^[4]。由于 DHF 具有较 SHF 更高的发病率,DHF 的防治已成为国内外心脏病学界面临的重大课题,为此我们建立了 DHF 动物模型。

心肌肥厚是心脏对压力负荷的适应性反应,使心脏在收缩期维持正常的心室壁应力和缩短的情况下,提高作功能力,但长期的压力负荷,必然导致左室舒张功能受损和 DHF,继而导致 SHF。目前已建立了几种心肌肥厚及合并收缩功能改变的动物模型^[2,5]。但单纯性 DHF 动物模型的建立尚在探索中。

本文通过腹主动脉缩窄建立心肌肥厚动物模型,术中关键是确立腹主动脉缩窄范围,若缩窄范围过大则术后易发生

SHF,若缩窄范围过小则短时间内不易形成心肌肥厚。为此我们术前应用超声心动图测量腹主动脉内径,以确定缩窄范围。结果显示,在腹主动脉内径减少>50%的手术2组兔,围术期死亡率高,术后超声心动图检查亦发现手术2组存活兔发生了不同程度的左室扩大、LVEF<50%及心包积液,提示其发生了不同程度的SHF,这一结果与其他学者的研究相似^[2,5],且得到了尸检的证实;另一方面,腹主动脉内径减少为40%~50%的手术1组,兔术后系列超声心动图检查发现左室解剖结构和舒张功能有明显的动态变化。

左室舒张期分四个阶段,具有两个特性即松弛性和顺应性,因此评价心室舒张功能的指标较多,本研究采用的LV-dp/dtmax和T值是反映心室舒张过程中起主要作用的心室松弛性的金指标。另外,这两项指标受心率影响较少。

本研究采用腹主动脉缩窄法造成兔心肌肥厚后,采用经胸超声心动图技术连续监测发现,术后1周手术1组兔VST和PWT及LVEDD变化不明显,LVEF>50%;术后4周VST轻度增加,PWT显著增加,LVEDD变化不明显,二尖瓣血流E/A比值轻度升高,肺静脉血流逆向PVA轻度增大,LVEF>50%。术后8周VST和PWT均显著增加,LVEDD略增加,二尖瓣血流E/A比值显著升高,肺静脉血流逆向PVA显著增大,LVEF>50%,提示术后8周兔左室舒张功能明显受损,但左室收缩功能正常。此外,术后8周的心导管检查证实,与假手术组相比手术1组兔SBP和LVSP明显升高,DBP、LV+dp/dtmax和收缩指数无明显变化,表明尽管

后负荷明显增加及左室肥厚,但手术组兔左室收缩功能正常;与假手术组相比手术1组兔LV-dp/dtmax略减低,T值明显延长,LVEDP明显升高,提示左室松弛性和僵硬性均明显异常。上述结果表明,本研究成功地建立了可靠的DHF动物模型,从而为研究DHF的发病机制提供了可靠的实验对象;在动物模型建立的过程中,超声心动图检查技术为心肌肥厚时左室收缩和舒张功能的监测提供了无创性手段。

[参考文献]

[1] Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, et al. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure[J]. Am Heart J, 1995,130:153-166.
[2] Morris BJ, Davis JO, Zataman ML, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in rabbits with congestive heart failure produced by aortic constriction. Circ Res, 1977, 40:276-282.
[3] Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure[J]. J Clin Invest, 1976, 58:751-760.
[4] Dorgherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al. Congestive heart failure with normal systolic function[J]. Am J Cardiol, 1984, 54:778-782.
[5] Hamrell BB, Alpert NR. The mechanical characteristics of hypertrophied rabbit cardiac muscle in the absence of congestive failure[J]. Circ Res, 1977, 40:20-25.

肾外伤后肾周血肿合并感染1例报道

严 军,陈 悦,党渭楞

(上海市杨浦区中心医院超声科,上海 200090)

[中图分类号] R445.1; R641; R322.61 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2001)02-0132-01

患者男,年龄49岁,因间歇性右侧腰痛伴血尿入院。以往有肾结石病史。入院诊断为肾结石。次日行体外震波碎石治疗,2天之后患者右侧腰痛加剧,体检右侧肾区叩击痛(+)。实验室检查:尿白细胞增多,>500/HP。临床诊断为尿路感染,给予抗感染治疗,效果不佳,疼痛依旧,并出现发热症状。2天后体检发现右上腹出现鸭蛋大小肿块,有压痛,有波动感。超声检查:右肾形态失常,明显缩小,右肾大小87mm×39mm,肾内结构模糊,肾内见多枚结石回声;肾包膜欠清晰,肾周见不规则液性暗区,宽度

区内充满絮状回声和低回声团块。超声提示:右肾周包膜下弥漫性血肿,右肾压迫缩小,右肾多发结石。CT及IVP检查证实为右肾挫裂伤,包膜下血肿。再次追问病史,患者一月前有外伤史,最后诊断:右肾挫裂伤伴包膜下血肿合并感染。即刻行右肾切除术,术中于右肾上极见一长4cm陈旧裂口,伴多个陈旧性血凝块附着,肾周有大量脓性液体约1000ml,肾周脂肪包裹增厚,僵硬。术后病理诊断:右肾陈旧性破裂伴肾周脓血肿形成。

讨论 外伤性肾周血肿由闭合性或开放性肾外伤所引起。常见的为车祸,挤压,重力打击肾区所致。近年来,随着

程度挫裂伤,常在震波碎石后1~2周内出现,国内报道也有多例,本院泌尿科也发生多例。声像图主要表现为肾周少量血肿形成,肾包膜基本完整,肾内结构基本正常。而肾挫裂伤声像图表现为肾包膜完整性消失,肾周围有不同程度血块聚集,呈不规则低回声区,有时可见肾脏部分或完全断裂,断裂口呈楔形,出血量多者可使肾脏受压变形,且肾脏内结构回声往往模糊不清。合并感染时,可使图像进一步复杂化。结合病史有发热,腰痛,白细胞升高等;探头局部压痛明显,或局部出现肿块,并且声像图中出现混合性回声,即可做出诊断。

[作者简介] 严军(1967—),男,上海人,大专,主治医师。

[收稿日期] 2000-09-28

暗 泛应用,震波碎石后亦可出现肾脏不同