论著

文章编号:1000-5404(2006)09-0942-03

# 家兔非经胸深低温低流量体外循环模型的建立

王锡峥,陈 林,肖颖彬,刘 梅,杨宗英,商宏伟 (第三军医大学新桥医院心血管外科,重庆 400037)

**提 要: 目的** 建立家兔非经胸深低温低流量(deep hypothermic low flow, DHLF)体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)模型。**方法** 选取体质量2.0~2.5 kg家兔36只,18只供血,18只用于建立模型,采用单侧股动脉灌注,双侧股静脉引流建立CPB,体表冰浴结合血液降温,肛温最低降至18 ℃保持低流量灌注30 min,随后复温至35 ℃脱离体外循环,监测血液动力学、心电图、脑电图、血气等变化。**结果** 14只成功建立CPB,顺利脱离体外循环和呼吸机,存活超过6 h。死亡4只,1只死于术后严重渗血,3只死于严重肺水肿。**结论** 家兔深低温低流量CPB模型,稳定,可行,成功率较高。是进行深低温CPB基础研究的理想模型。

**关键词**: 深低温低流量; 体外循环; 模型; 动物

**中图法分类号**: R-332; R654.1 **文献标识码**: A

# A rabbit model of non-transthoracic cardiopulmonary bypass under deep hypothermia and low flow

WANG Xi-zheng, CHEN Lin, XIAO Ying-bin, LIU Mei, YANG Zong-ying, SHANG Hong-wei (Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract**: **Objective** To establish the rabbit model of non-transthoracic cardiopulmonary bypass (CPB) under deep hypothermia and low flow. **Methods** Thirty-six rabbits weighting 2.0 – 2.5 kg were used in this study, half as blood donors, half subjected to CPB model. CPB was established *via* monolateral femoral arterial perfusion and bilateral femoral vein cannulation. During CPB, the rectal temperature was decreased to 18 ℃ by ice bath and blood cooling. The rabbits were maintained at 18 ℃ with low flow rate for 30 min, then rewarmed to 35 ℃, weaned from the CPB. The hemodynamics, cardiogram, electroencephalogram, and blood gas parameters were monitored during CPB. **Results** Fourteen rabbits were established as CPB models, and successfully weaned from bypass and ventilator. All of them survived more than 6 h. Four rabbits failed for CPB, 3 died of pulmonary edema, 1 died of severe capillary hemorrhage. **Conclusion** Rabbit model of deep hypothermic low flow CPB was feasible and stable to research pathophysiological and pathological changes during CPB.

**Key words**: deep hypothermal low flow; cardiopulmonary bypass; model

深低温低流量体外循环广泛用于大血管手术和新生儿心脏手术,但是此类手术并发症多,病死率高。当前主要采用大动物建立深低温体外循环模型,难以进行大样本量基础研究。本实验旨在探索家兔深低温低流量体外循环模型,为深入开展深低温低流量体外循环研究奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

成年健康家兔(新桥医院实验动物中心提供)36只,雌雄不拘,体质量2.0~2.5 kg,平均(2.2±0.8) kg。术前6 h禁食,术前2 h禁水。其中18只股动脉采血,18只建立体外循环。

### 1.2 实验仪器

CPB滚压式血泵(丹麦 Polystan A/S 公司),配套硅胶管内径4 mm,定制小动物膜肺和热交换器(西安西京医疗器械公司定制),变温水箱(美国3M公司,Sarns),股静脉插管为20 G静脉留置针,动脉压插管和动脉灌注管均为22 G静脉留置针(苏州碧迪医疗器械有限公司,产品号:REF 383402,),表式血压计改装用于监测MAP,温度计测肛温,小婴儿气囊气管插管

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(2005BB5305)
Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing(2005BB5305)

作者简介:王锡峥(1975-),男,天津市人,硕士,主治医师,主要从事体外循环并发症方面的研究。电话:(023)68774607

通讯作者:陈 林,电话:(023)68774667

收稿日期:2005-08-24;修回日期:2005-10-25

(Mallinckrodt 公司，I. D. 3. 0)，小动物呼吸机(浙江医疗仪器厂)，心电监护仪(成都泰盟公司，BL-420E +)，脑电图监护仪(重庆施尔服公司，service 8000)。

### 1.3　预充

预充液总量 250 ml。成分：血定安 40 ~ 60 ml，新鲜兔血 100 ml(术前由 1 只家兔股动脉穿刺抽取并肝素化)，5% 碳酸氢钠 5 ml，20% 甘露醇 5 ml，一定量林格氏液，保持 HCT 在 0.20 ~ 0.25。

### 1.4　手术方法

①备皮：在动物清醒时，剪光背部、腹部和双侧腹股沟的毛，准备完成后注意保温。②麻醉：术前 30 min 皮下注射阿托品 0.03 mg/kg，2% 戊巴比妥 1 ml/kg 耳缘静脉注射麻醉，根据手术时间追加。家兔仰卧固定于手术台，气管切开插管，呼吸机辅助呼吸，设定呼吸频率 50 次/min，潮气量 20 ml，吸呼比为 1∶2；耳缘静脉建立静脉通道，500 U/kg 的肝素钠静脉推注，全身肝素化，ACT 维持 450 s 左右。③CPB 建立：游离出双侧股动、静脉。双侧股动脉分别插入 22 G 静脉留置针，缝线结扎固定，1 支连接动脉测压管，1 支连接 CPB 动脉管道。双侧股静脉分别插入 20 G 静脉留置针，通过 T 型管连接于 CPB 静脉管道。④转机：转流开始时停辅助呼吸，灌注量 80 ml · $kg^{-1}$ · $min^{-1}$，持续约 10 min；变温水箱置冰结合动物全身水浴降温，水浴使用结冰的乙醇和水的混合物(乙醇占 40%)。随着体温下降，逐渐减低灌注量，至肛温 18 ℃，灌注量平均维持在(25 ± 8.2) ml · $kg^{-1}$ · $min^{-1}$，并维持 30 min。随后逐渐复温，复温至肛温 35℃，循环稳定后停机，恢复机械通气，待自主呼吸恢复稳定后，撤离呼吸机，用 5-0 无创线仔细缝合气管切口。⑤术后注意保温，持续低流量吸氧(2 L/ min)，观察心率、瞳孔、尿量、肺部呼吸音变化。按 1∶1.5 给予鱼精蛋白中和肝素。耳缘静脉抗炎、补液。抗生素使用头孢曲松纳针剂(1.0 g/支，深圳九新药业)0.5 g，静推，2/d。⑥监测指标：转流过程中监测心电图、MAP、肛温、尿量及血气值。

### 1.5　统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 软件包进行 $t$ 检验。

## 2　结果

### 2.1　一般情况

实验中共使用 36 只家兔，其中 18 只股动脉采血，18 只进行体外循环。其中成功 14 只，死亡 4 只，成功率 79%。3 只死于严重的肺水肿，1 只死于严重渗血。模型平均转流时间(3.2 ± 0.7)h，转流全程未出现血红蛋白尿，尿量满意。14 只术后存活均超过 6 h(存活率 100%)，6 只术后存活超过 3 d(存活率 33.3%)。2 只术后存活超过 7 d(存活率 11.1%)。术后 20 ~ 30 min，家兔清醒，术后(20 ± 11.2)min 后，可以脱离呼吸机。

### 2.2　指标检测

降温结束、深低温 30 min 两个时相点分别与转流 10 min 比较，其 pH 值、碱剩余、心率有显著差异($P < 0.05$，$P < 0.01$)，见表 1。

**表 1　体外循环各时间点肛温、血气及血液动力学指标($n = 14$，$\bar{x} \pm s$)**

| 体外循环各时间点 | 肛温 | 动脉氧分压(mmHg) | 动脉二氧化碳分压(mmHg) | pH 值 | 碱剩余 | 红细胞压积(%) | 心率(次/min) | MAP(mmHg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 转流 10 min | 32.3 ± 2.3 | 211 ± 98.2 | 26 ± 7.8 | 7.43 ± 0.08 | −0.78 ± 2.12 | 23 ± 2.1 | 226 ± 34 | 96 ± 12.6 |
| 降温结束 | 18.2 ± 2.6 | 87 ± 13.3 | 43 ± 5.8 | 7.34 ± 0.07[a] | −3.14 ± 1.12[b] | 21 ± 2.3 | 59 ± 17[a] | — |
| 深低温 30 min | 19.3 ± 3.6 | 81 ± 14.2 | 44 ± 4.2 | 7.31 ± 0.06[a] | −3.24 ± 1.12[b] | 19 ± 1.8 | 62 ± 18[a] | — |
| CPB 结束 | 35.2 ± 2.8 | 192 ± 45.3 | 34 ± 11.2 | 7.45 ± 0.1 | −1.13 ± 1.98 | 20 ± 2.4 | 217 ± 45 | 87 ± 14.5 |

a：$P < 0.05$，b：$P < 0.01$，与转流 10 min 比较

## 3　讨论

深低温 CPB，能够降低组织代谢率，提高组织耐缺氧时间，延长低灌注时间，对于救治复杂先心病和大血管疾病，有重要意义[1]。此类手术对机体影响较大，术后并发症多，目前研究不够深入[2]。国内外主要采用大动物建立深低温 CPB 模型，并以 CPB 术后 2 h 作为 CPB 存活标准[3]，但实验费用昂贵，操作困难。小动物深低温低流量体外循环模型尚少[4]。我们使用家兔建立深低温低流量体外循环模型，术中指标满意，术后 79% 存活超过 6 h，部分家兔可长期存活，为深入研究深低温体外循环提供了一个较为可靠的模型。家兔体重小，总血量少，建立深低温低流量体外循环模型难度很大，我们有以下体会。

麻醉：戊巴比妥麻醉后呼吸平顺，生命体征平稳，麻醉效果持续时间长，但镇痛效果往往不理想。我们体会在戊巴比妥全麻基础上加 1% 利多卡因局麻，效果满意。同时利多卡因还可以解除因操作导致血管痉挛状态，提高血管腔内径，使穿刺过程更顺利，减少术中出血。

氧合问题：以往实验中建立动物体外循环模型大都采用鼓泡式氧合器，存在氧合效率差、血球破坏多、炎症反映重等问题[5]。我们转机使用的是专门为小动物定制的膜式氧合器，氧合满意。高效率的氧合减少了酸中毒的发生，保持了血液动力学的稳定，减少了术后呼吸机使用时间，有助于提高术后生存率。每次转机时间平均 4 h，无 1 例出现血红蛋白尿，说明该膜式氧合器对血球无明显损伤作用。

管道预充：采用小婴儿膜肺及定制管道，虽然预充量只有 250 ml，但是相对于成年家兔体重较轻，血容量

有限，为避免血液过度稀释，在预充液中必须加入同种家兔新鲜血液，可以提高 HCT 水平，使其保持在 0.20～0.25 之间。从而增加红细胞的携氧能力，减少酸中毒的发生，保证重要脏器的氧供，术中失血及血气分析的血量也必须及时补充。预充液中加部分血定安，维持胶体渗透压，可以有效的减少组织水肿和肺水肿的发生。

流量问题：转机时稳定的灌注流量是模型建立成功的关键，主要取决于静脉血回流。静脉血回流不畅，转机时的流量就达不到试验模型设计的指标，就不得不向机器内加液体以维持流量，最后可导致严重血液稀释和组织水肿。尤其对肺的损伤明显，动物可因严重肺水肿而死亡。文献[6]报道为保证流量大多采用颈静脉穿刺直抵右房，这样虽然保证了静脉回流，但是颈静脉插管和术后结扎，影响脑部血液循环，不利于对神经系统的远期并发症的研究。实验中我们改用双侧股静脉穿刺，手术台高于血泵 40 cm，保证部分静脉血靠重力差可以引流，此外其中 1 条静脉管道与静脉泵相联，间断使用滚压泵，使管道维持一定负压，以保证静脉回流。

CPB 术后并发症：我们观察到，家兔在 CPB 术后 6 h内出现的主要并发症：一是创口严重渗血；二是严重的肺水肿。我们考虑原因有：晶体液入量过多，术中及术后利尿不够；术中给予皮质激素不足；呼吸机使用时间过长。为此我们改进措施有：①术中操作严格止血，减少分离组织，减少创面渗血；术后适量使用止血药。②术中、术后密切观察尿量，间断给予速尿，剂量 2 mg/kg，术中每小时尿量至少要达到 30 ml。严格控制晶体液入量。③我们体会在实验中可以适量使用皮质激素。分别在转机开始、及降温前 2 次给地塞米松，每次 2 mg。④停机后，若肺部无湿啰音，复查血气无异常，尽可能减少机械通气时间。

术后护理：精心的术后护理是减少动物死亡和并发症发生的重要环节，我们强调以下几点：①体外循环结束后，注意保温。我们采用小型取暖用电烤灯，距离手术台 30 cm，缓慢加热 2～3 h，保持肛温在 37 ℃左右，并观察末梢循环情况；②保持耳缘静脉输液通路通畅，控制输液速度在 1 ml/min，术后 2 h 静推 1 次抗生素；③停呼吸机后，给予持续低流量吸氧(2 L/min)，观察呼吸频率及口唇有无发绀。

**参考文献：**


[1] COSELLI J S, BUKET S, DJUKANOVIC B. Aortic arch operation: current treatment and results[J]. Ann Thorac Surg, 1995, 59(1): 19-27.

[2] NEWBURGER J W, JONAS R A, WERNOVSKY G, *et al*. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery [J]. N Engl J Med, 1993, 329(15): 1057-1064.

[3] BALLAUX P K, GOURLAY T, RATNATUNGA C P, *et al*. A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats[J]. Perfusion, 1999, 14(6): 411-417.

[4] 商宏伟，肖颖彬，刘 梅，等. 大鼠非经胸体外循环模型的建立[J]. 中华实验外科杂志，2005，22(3)：370-371.

[5] GOURLAY T, BALLAUX P K, DRAPER E R, *et al*. Early experience with a new technique and technology designed for the study of pulsatile cardiopulmonary bypass in the rat[J]. Perfusion, 2002, 17(3): 191-198.

[6] 于 洋，叶 明，夏求明. 兔体外循环模型的建立[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2003，10(2)：151-152.


(编辑 薛国文)

## 关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母，也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母 $\bar{x}$，卡方的符号是希腊字母 $\chi^2$，自由度的符号是希腊文“$\upsilon$”，不是拉丁文“V”。样本的相关系数是英文“$r$”，不能误为希腊文“$\gamma$”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号，都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 $Na^+$、$Ca^{2+}$、$P^{3-}$ 等等，不采用 $Ca^{++}$、$P^{---}$、$Al^{+3}$、$O^{-2}$ 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角，例如：$^{131}I$、$^{32}P$。表示激发状态的 m 写在右上角，例如：$^{99}Tc^{m}$、$^{113}In^{m}$。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称，即不能写成$^{131}$碘、铟$^{113m}$、$P^{32}$、$Tc^{99m}$。

近几年分子生物学发展很快，并已渗透到许多学科，大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式，要对符号的来源及其内涵有深刻的了解，使用时不致发生错误，例如：RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写，RNA 应大写。

本刊编辑部