doi:10.11659/jjssx.11E021140

·基础研究·

家兔急性右心衰竭模型建立的实验研究

殷 骏,何文娟,廖卫公,高志奇,唐中伟,倪 兵 (陆军军医大学高原军事医学系病理生理学教研室/全军高原医学重点实验室/教育部极端环境医学重点实验室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探索家兔急性右心衰竭模型复制中氢氧化铁注入浓度及剂量的最佳条件,明确它们在右心衰竭形成过程中的作用,优化家兔急性右心衰竭模型。**方法** 对照组家兔未注射氢氧化铁;氢氧化铁设计2个不同浓度,3个不同剂量,得到6个实验组,实验组家兔麻醉、插管、注入氢氧化铁后,观察家兔口唇皮肤颜色、呼吸频率(RF)、心率(HR)、血压(BP)、中心静脉压(CVP)、右室收缩压(RVSP)、右心功能指标[+dp/dtmax(右室压力上升最大速率)、右室舒张压(RVDP)、-dp/dtmax(右室压力下降最大速率)]等栓塞前后变化情况,紧接着快速输入生理盐水后,观察家兔口唇皮肤颜色、RF、HR、BP、CVP、右心功能指标等变化情况,复制家兔急性右心衰竭模型。**结果** 各实验组家兔均发生不同程度的急性右心衰竭,栓塞成功,与对照组比较,各实验组家兔口唇紫绀、皮肤黏膜苍白;CVP、RVDP、-dp/dtmax显著增加($P<0.05$),BP、RVSP、+dp/dtmax显著降低($P<0.05$);分别与实验组5和实验组6相比,对照组、实验组1、实验组2、实验组3家兔RVSP、+dp/dtmax显著增加($P<0.05$)。栓塞成功并注入10 mL、30 mL、50 mL、70 mL生理盐水后,分别与实验组5和实验组6相比,对照组、实验组1、实验组2、实验组3家兔CVP显著下降($P<0.05$);此外,栓塞成功并注入90 mL生理盐水后,分别与实验组5和实验组6相比,对照组、实验组1、实验组2、实验组3家兔CVP、RVDP、-dp/dtmax均显著下降($P<0.05$);与其他组家兔相比,实验组5和实验组6家兔胸水、腹水、肝腹水程度更严重,心腔体积更大。**结论** 用氢氧化铁进行肺栓塞能成功复制家兔急性右心衰竭模型,掌握氢氧化铁浓度、剂量的最佳条件是成功复制家兔急性右心衰竭模型的前提,以1 mL/kg氢氧化铁(4%)进行家兔肺栓塞辅助输液后HR和BP相对稳定,复制家兔急性右心衰竭模型效果最佳。

[关键词] 急性右心衰竭;氢氧化铁浓度;剂量;实验条件
[中图分类号] R563.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-11-24

Experimental study on the establishment of rabbit model of acute right heart failure

YIN Jun, HE Wen-juan, LIAO Wei-gong, GAO Zhi-qi, TANG Zhong-wei, NI Bing (Department of Pathophysiology, College of High Altitude Military Medicine, Army Medical University/Key Laboratory of High Altitude Medicine of PLA/Key Laboratory of Extreme Environmental Medicine, Ministry of Education, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the optimal conditions of the concentration and dose of ferric hydroxide in the replication of rabbit model of acute right heart failure, clarify their roles in the formation process of right heart failure, and optimize the model of rabbit acute right heart failure. **Methods** Rabbits in the control group were not injected with ferric hydroxide; two different concentrations and three different doses of ferric hydroxide were designed, to obtain six experimental groups. After the rabbits of the experimental groups were anesthetized, intubated and injected with ferric hydroxide, the changes of rabbit lip skin color, respiratory rate (RF), heart rate (HR), blood pressure (BP), central venous pressure (CVP), and right ventricular indexes [right ventricular systolic pressure (RVSP), maximum rate of right ventricular pressure rise (+dp/dtmax), right ventricular diastolic pressure (RVDP), maximum rate of right ventricular pressure decline (-dp/dtmax)] before and after embolization were observed. Immediately after the rapid administration of normal saline, the rabbit lip skin color, RF, HR, BP CVP, and right ventricular indexes were observed, and the rabbit model of acute right heart failure was replicated. **Results** All rabbits in the experimental groups had different degrees of acute right heart failure. After successful embolization, compared with the control group, rabbits in each experimental group had cyanosis on lips and pale skin mucosa; the CVP, RVDP and -dp/dtmax increased significantly ($P<0.05$), while the BP, RVSP and +dp/dtmax decreased significantly ($P<0.05$); compared with the experimental group 5 and the experimental group 6, the RVSP and +dp/dtmax of rabbits in the control group, the experimental group 1, the experimental group 2 and the experimental group 3 increased significantly ($P<0.05$). After successful embolization and injection of 10 mL, 30 mL, 50 mL and 70 mL of normal saline, compared with the experimental group 5 and the experimental group 6, the CVP of rabbits in the control group, the experimental group 1, the experimental group 2 and the experimental group 3 decreased significantly ($P<0.05$); in addition, after successful embolization and injection of 90 mL of normal saline, compared with the experimental group 5 and the experimental group 6, the CVP, RVDP, -dp/dtmax of rabbits in the control group, the experimental group 1, the experimental group 2 and the experimental group 3 decreased

[基金项目] 国家自然科学基金(81701855)
[通信作者] 倪 兵,E-mail:nibing@tmmu.edu.cn

significantly ($P<0.05$); compared with rabbits in other groups, the degree of pleural effusion, ascites and liver ascites in the experimental group 5 and the experimental group 6 was more serious, and the volume of cardiac cavity was larger. **Conclusion** Pulmonary embolization with ferric hydroxide can successfully replicate the rabbit model of acute right heart failure. Mastering the best conditions of ferric hydroxide concentration and dose is the premise to ensure the successful replication of rabbit model of acute right heart failure. HR and BP are relatively stable after infused with 1 mL/kg of ferric hydroxide (4%) for pulmonary embolism in rabbits, and the effect of replicating the rabbit model of acute right heart failure is the best.

Keywords: acute right heart failure; ferric hydroxide concentration; dosage; experimental condition

右心衰竭指各种原因造成右心室收缩和/或舒张功能不全,不足以产生机体所需要的心输出量或不能形成正常充盈压时所出现的临床综合征,是几种心血管疾病发生和导致患者死亡的原因,如先天性心脏病、左心疾病、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、肺动脉瓣疾病和急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)[1]。目前还没有直接针对右心衰竭靶标的治疗方法,改善右心功能可降低右心衰竭患者的总体发病率和病死率[2]。为了建立新的右心衰竭治疗方法并将其用于基础研究,以及更好地了解右心衰竭的潜在病理生理学机制,对右心衰竭进行预防和治疗,临床需要构建稳定的右心衰竭动物模型。

诱导右心衰竭动物模型的常见方法有肺动脉结扎模型、慢性缺氧模型、野百合碱模型、血管增殖性 PAH 模型、体—肺分流模型、肺动脉瓣反流模型与 APE 模型,其中 APE 模型作为复制右心衰竭动物模型在实验教学中已被广泛使用[3-4]。APE 模型将中心静脉压升高或动脉压降低作为动物模型肺栓塞成功的观测指标,急性右心衰竭时,因肺动脉高压,体循环中回到右心的血液排入肺动脉困难,造成体循环淤血、水肿,此外,心输出量减少,引起动脉压降低[3-4]。

既往 APE 模型所使用的栓子有液体石蜡、即凝血栓、自凝血块等[5-7],但这些栓子的栓塞效果差,复制家兔急性右心衰竭的成功率偏低。在以往教学实验中主要采用氢氧化铁栓塞肺来制备家兔右心衰竭动物模型,氢氧化铁大小均匀、形状规则,能较好地栓塞肺部[8]。但是不同剂量、浓度的氢氧化铁对右心衰竭模型制备的成功率及效果差异显著,氢氧化铁的浓度和剂量过高易引起动物缺血猝死,过低则会导致栓塞失败。因此,本研究拟对不同浓度和剂量的氢氧化铁栓塞肺部后呈现的不同心功能状态进行比较分析,以优化制备急性右心衰竭实验动物模型,为右心衰竭动物教学实验提供参考。

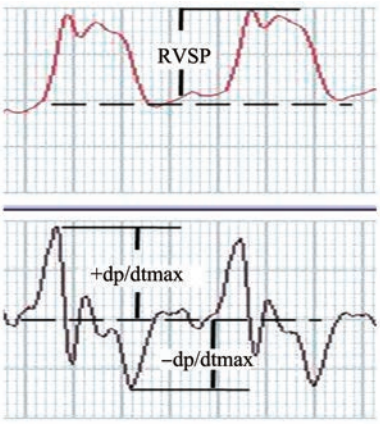
1 材料与方法

1.1 动物与试剂

健康 6 月龄家兔 21 只,雌雄不拘,由陆军军医大学实验动物研究所提供,体质量 2 ~ 3 kg。3% 戊巴比妥钠(批号:050604,上海思域化工科技有限公司),1% 普鲁卡因(批号:20200818,北京奇松生物科技有限责任公司),生理盐水(批号:F322BA0005,北京索莱宝科技有限公司),肝素生理盐水(批号:S22GS161117,北京索莱宝科技有限公司),2% 氢氧化铁(批号:C11520243,上海麦克林生化科技有限公司),4% 氢氧化铁、6% 氢氧化铁(批号:C11520243,上海麦克林生化科技有限公司),自制中心静脉压测定装置,压力换能器(型号:YPJ01,成都仪器厂),多道生理记录仪(型号:RM6240,成都仪器厂)。

1.2 动物麻醉及插管

家兔称重,耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠(1 mL/kg),待麻醉成功后将其仰卧固定于手术台上,剪去颈部手术区兔毛,耳缘静脉注射 0.3% 肝素生理盐水(2 mL/kg)。于颈部正中作长 4 ~ 5 cm 切口,钝性分离气管,穿线备用,在气管 3 ~ 4 软骨环处剪一 T 形切口,插入气管插管,用线结扎固定;钝性分离左颈总动脉,结扎远心端,于近心端插入带有三通活塞的动脉导管(导管内充满 0.3% 肝素生理盐水),结扎固定,将动脉导管和接有多道生理记录仪的压力换能器紧密连接,压力换能器压力室和整个管路充满生理盐水,确保无气泡存在,观察血压变化情况;钝性分离左颈外静脉,结扎远心端,于近心端插入充满肝素生理盐水的静脉导管,结扎固定后与中心静脉压测定装置相连,观察中心静脉压的变化情况;钝性分离右颈外静脉,结扎远心端,在结扎线下约 0.5 cm 处静脉壁上剪一小斜口,插入右心导管,插入时注意让右心导管前段的弯曲朝家兔身体的左前方,将静脉壁和心导管先扎一单结,然后继续插入,在插管过程中注意保持导管位置,不要使其旋转,插入时压力波形从静脉压力波形变为心室压力波形时,即表示导管已插入右心室(图 1),再插入 0.5 ~ 1 cm,将导管和颈外静脉结扎固定,观察右心室压力变化情况,导管插入深度为 6 ~ 8 cm,若导管插入较深,而压力波形仍为静脉压力波形时,表明导管可能已经进入下腔静脉,可退出一段后重新插入。



RVSP:右心室收缩压;+dp/dtmax:右心室压力上升最大速率;-dp/dtmax:右心室压力下降最大速率

图1 家兔右心室压力测量示意图

1.3 急性右心衰竭模型复制

调节中心静脉压测定装置,使用多道生理记录仪检测动脉压及右心室压力,待家兔安静平稳约5 min后,记录血压(blood pressure,BP)、中心静脉压(central venous pressure,CVP)、右心功能指标[右心室收缩压(right ventricular systolic pressure,RVSP)、右心室舒张压(right ventricular diastolic pressure,RVDP)、+dp/dtmax、-dp/dtmax]、心率(heart rate,HR)和呼吸频率(respiratory frequency,RF),换算右心室平均压(right ventricular mean pressure,RVMP)=(RVSP+2×RVDP)/3。根据正交设计表将家兔分为对照组(未注射氢氧化铁)、实验组1、实验组2、实验组3、实验组4、实验组5、实验组6,每组3只,用10 mL注射器吸取37 ℃氢氧化铁,分别按照0.5 mL/kg氢氧化铁(2%)、1 mL/kg氢氧化铁(2%)、2 mL/kg氢氧化铁(2%)、0.5 mL/kg氢氧化铁(4%)、1 mL/kg氢氧化铁(4%)、2 mL/kg氢氧化铁(4%)注入实验组家兔耳缘静脉,观察家兔BP、CVP和呼吸等的变化情况,BP下降或CVP开始上升则暂停注射,观察3~5 min,如恢复到实验前水平则再缓慢注入氢氧化铁,直至BP出现大幅下降(下降20 mmHg)或CVP明显升高(CVP大于1 cmH_2O)为止,测定并记录BP、CVP、RVSP、RVDP、+dp/dtmax、-dp/dtmax、HR和RF,并换算为RVMP。5~10 min后,以5 $mL\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$的速度输入生理盐水,输液量为10 mL时,检测一次各项指标,后每增加20 mL,即检测一次各项指标,输液总量为90 mL。输液完毕后,挤压家兔胸壁,观察气管内有无分泌物流出,处死家兔,解剖胸、腹腔,注意胸腔及腹腔内有无积水,观察肝的体积和外观,观察心脏的大小及心腔体积改变情况,注意肺外观有无淤血,肺切面有无液体流出。家兔急性右心衰竭可表现为气管分泌物、胸水、腹水、肺水肿、肝腹水与心腔体积增大。

1.4 统计学分析

采用SPSS 11.5软件分析数据,实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组数据比较采用多因素方差分析,多组间两两比较采用q检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同实验条件引起肺栓塞后各指标比较

与对照组比较,注入氢氧化铁后,各实验组家兔口唇紫绀、皮肤黏膜苍白,RF、HR、RVDP、CVP、-dp/dtmax显著较高($P<0.05$),RVSP、+dp/dtmax、BP显著降低($P<0.05$);与实验组5和实验组6比较,对照组、实验组1、实验组2、实验组3家兔CVP、RVDP、-dp/dtmax显著较低($P<0.05$),RVSP、+dp/dtmax显著较高($P<0.05$),其中实验组6家兔BP最低($P<0.05$),见表1。

2.2 不同实验条件引起急性右心衰竭心功能的比较

栓塞成功并注入10 mL、30 mL、50 mL、70 mL、90 mL生理盐水后,与对照组比较,各实验组家兔、口唇紫绀、皮肤黏膜苍白,CVP及-dp/dtmax显著较高($P<0.05$),BP、RVSP、+dp/dtmax均显著较低($P<0.05$);对照组、实验组1、实验组2和实验组3家

表1 不同实验条件引起家兔栓塞各指标比较($n=3$)

组别	对照组	实验组1	实验组2	实验组3	实验组4	实验组5	实验组6
口唇皮肤颜色	粉色	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白
RF/(次·分$^{-1}$)	47.00±4.00	65.00±3.00*	66.00±5.00*	64.00±5.00*	65.00±7.00*	66.00±8.00*	65.00±8.00*
HR/(次·分$^{-1}$))	162.00±15.00	196.00±18.00*	198.00±19.00*	192.00±18.00*	193.00±20.00*	196.00±23.00*	195.00±24.00*
RVSP/mmHg	36.00±3.00#△	22.00±2.00*#△	20.00±2.00*#△	21.00±2.00*#△	14.00±1.60*	12.00±1.43*	14.00±1.52*
+dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	2 020.00±105.00#△	1 020.00±90.00*#△	980.00±75.00*#△	1 090.00±95.00*#△	680.00±65.00*	600.00±50.00*	630.00±60.00*
RVDP/mmHg	-2.00±0.20#△	4.00±0.42*#△	3.00±0.21*#△	4.00±0.33*#△	6.00±0.51*	7.00±0.52*	7.00±0.60*
-dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	-3 100.00±110.00#△	-2 600.00±120.00*#△	-2 500.00±130.00*#△	-2 400.00±110.00*#△	-2 200.00±120.00*	-2 100.00±125.00*	-2 050.00±135.00*
BP/mmHg	125.00±11.00#△	93.00±7.00*#△	90.00±8.00*#△	88.00±6.00*#△	68.00±6.00*△	61.00±7.00*△	48.00±6.00*#
CVP/cmH_2O	1.00±0.20#	1.70±0.22*#	1.90±0.30*#	1.90±0.21*#	3.80±0.22*	4.00±0.31*	4.20±0.32*

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与实验组5比较,$P<0.05$;△:与实验组6比较,$P<0.05$

兔 RVSP、+ dp/dtmax 显著高于实验组 5 和实验组 6（$P<0.05$）。栓塞成功并注入 10 mL、30 mL、50 mL、70 mL 生理盐水后，对照组、实验组 1、实验组 2 和实验组 3 家兔 CVP 低于实验组 5 和实验组 6（$P<0.05$）；栓塞成功并注入 90 mL 生理盐水后，对照组、实验组 1、实验组 2 和实验组 3 家兔 CVP 与 - dp/dtmax 低于实验组 5 和实验组 6（$P<0.05$），RVDP 与 + dp/dtmax 高于实验组 5 和实验组 6（$P<0.05$）；与实验组 5 和实验组 6 比较，对照组、实验组 1、实验组 2、实验组 3、实验组 4 家兔胸水、腹水、肝腹水程度更轻，心腔体积更小，各组家兔均未出现肺水肿及气管分泌物，见表 2、3。

表 2 不同实验条件引起家兔右心衰竭各指标比较

组别		对照组	实验组 1	实验组 2	实验组 3	实验组 4	实验组 5	实验组 6
输液 10 mL	口唇皮肤颜色	粉色	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白
	RF/(次·分$^{-1}$)	45.00±4.00	64.00±5.00*	64.00±5.00*	65.00±6.00*	66.00±7.00*	64.00±7.00*	63.00±6.00*
	HR/(次·分$^{-1}$)	162.00±15.00	178.00±18.00	173.00±17.00	177.00±18.00	162.00±16.00	155.00±16.00	153.00±15.00
	BP/mmHg	122.00±11.00$^{\#}$	88.00±8.00$^{*\#\triangle}$	85.00±7.00$^{*\#\triangle}$	84.00±9.00$^{*\#\triangle}$	59.00±5.00$^{*\triangle}$	56.00±5.00$^{*\triangle}$	44.00±4.00$^{*\#\triangle}$
	CVP/mmH_2O	1.22±0.21$^{\#\triangle}$	2.32±0.42$^{*\#\triangle}$	2.51±0.42$^{*\#\triangle}$	2.72±0.40$^{*\#\triangle}$	3.91±0.42*	4.53±0.51*	4.70±0.61*
	RVSP/mmHg	35.03±3.02$^{\#\triangle}$	18.03±2.23$^{*\#\triangle}$	16.02±1.62$^{*\#\triangle}$	17.03±1.80$^{*\#\triangle}$	13.03±1.40*	11.00±1.32*	13.01±1.50*
	+dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	2 010.00±110.00$^{\#\triangle}$	980.00±85.00$^{*\#\triangle}$	960.00±75.00$^{*\#\triangle}$	995.00±85.00$^{*\#\triangle}$	620.00±55.00*	570.00±60.00*	580.00±65.00*
	RVDP/mmHg	-2.02±0.40$^{\#\triangle}$	3.70±0.32$^{*\#\triangle}$	2.81±0.30$^{*\#\triangle}$	3.63±0.40$^{*\#\triangle}$	5.73±0.51*	5.10±0.41*	5.20±0.42*
	-dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	-3 020.00±220.00$^{\#\triangle}$	-2 020.00±160.00*	-1 980.00±170.00*	-1 955.00±185.00*	-1 880.00±180.00*	-1 850.00±160.00*	-2 060.00±180.00*
输液 30 mL	口唇皮肤颜色	粉色	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白
	RF/(次·分$^{-1}$)	46.00±3.00	60.00±4.00*	61.00±4.00*	60.00±3.00*	61.00±4.00*	59.00±5.00*	58.00±5.00*
	HR/(次·分$^{-1}$)	155.00±18.00	161.00±17.00	163.00±15.00	158.00±14.00	142.00±14.00	138.00±13.00	125.00±13.00*
	BP/mmHg	117.00±10.00$^{\#\triangle}$	82.00±8.00$^{*\#\triangle}$	80.00±8.00$^{*\#\triangle}$	78.00±7.00$^{*\#\triangle}$	53.00±4.00$^{*\triangle}$	50.00±4.00$^{*\triangle}$	38.00±3.00$^{*\#}$
	CVP/mmH_2O	1.52±0.20$^{\#\triangle}$	3.11±0.42$^{*\#\triangle}$	3.33±0.41$^{*\#\triangle}$	3.51±0.42$^{*\#\triangle}$	4.92±0.50*	5.73±0.53*	5.92±0.60*
	RVSP/mmHg	33.00±3.00$^{\#\triangle}$	15.00±1.40$^{*\#\triangle}$	13.00±1.22$^{*\#\triangle}$	14.00±1.51$^{*\#\triangle}$	12.00±1.71*	11.00±1.50*	11.02±1.71*
	+dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	1 950.00±105.00$^{\#\triangle}$	700.00±75.00$^{*\#\triangle}$	670.00±70.00$^{*\#\triangle}$	655.00±65.00$^{*\#\triangle}$	450.00±65.00*	405.00±50.00*	425.00±45.00*
	RVDP/mmHg	-1.00±0.20$^{\#\triangle}$	3.00±0.42*	2.80±0.42*	2.71±0.50*	3.62±0.43*	3.21±0.40*	3.42±0.41*
	-dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	-2 950.00±150.00$^{\#\triangle}$	-1 560.00±180.00*	-1 490.00±150.00*	-1 475.00±190.00*	-1 760.00±140.00*	-1 580.00±170.00*	-1 625.00±180.00*
输液 50 mL	口唇皮肤颜色	粉色	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白
	RF/(次·分$^{-1}$)	44.00±4.00	56.00±4.00*	54.00±5.00*	55.00±4.00*	56.00±5.00*	53.00±4.00*	53.00±5.00*
	HR/(次·分$^{-1}$)	152.00±17.00$^{\#\triangle}$	145.00±13.00$^{\#\triangle}$	142.00±16.00$^{\#\triangle}$	149±16$^{\#\triangle}$	121±15$^{*\triangle}$	113±10$^{*\triangle}$	98±11$^{*\#}$
	BP/mmHg	112.00±11.00$^{\#\triangle}$	78.00±7.00$^{*\#\triangle}$	74.00±6.00$^{*\#\triangle}$	75.00±6.00$^{*\#\triangle}$	47.00±3.00$^{*\triangle}$	44.00±3.00$^{*\triangle}$	33.00±3.00$^{*\#}$
	CVP/mmH_2O	1.91±0.32$^{\#\triangle}$	3.81±0.42$^{*\#\triangle}$	4.03±0.52$^{*\#\triangle}$	4.13±0.60$^{*\#\triangle}$	6.12±0.81$^{*\#\triangle}$	7.52±0.60*	7.71±0.60*
	RVSP/mmHg	31.00±3.01$^{\#\triangle}$	11.02±1.00$^{*\#\triangle}$	10.00±1.00$^{*\#\triangle}$	10.00±1.31$^{*\#\triangle}$	6.05±0.70*	5.52±0.60*	5.73±0.50*
	+dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	1 980.00±120.00$^{\#\triangle}$	510.00±55.00$^{*\#\triangle}$	480.00±50.00$^{*\#\triangle}$	495.00±60.00$^{*\#\triangle}$	250.00±45.00$^{*\#\triangle}$	215.00±40.00$^{*\#\triangle}$	235.00±45.00$^{*\#\triangle}$
	RVDP/mmHg	-0.50±0.11$^{\#\triangle}$	2.60±0.41*	2.30±0.32*	2.50±0.30*	2.61±0.32*	2.30±0.33*	2.40±0.21*
	-dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	-2 920.00±210.00$^{\#\triangle}$	-1 250.00±110.00$^{*\#\triangle}$	-1 160.00±120.00$^{*\#\triangle}$	-1 185.00±150.00$^{*\#\triangle}$	-660.00±50.00*	-530.00±55.00*	-550.00±45.00*
输液 70 mL	口唇皮肤颜色	粉色	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白
	RF/(次·分$^{-1}$)	48.00±4.00	51.00±3.00	48.00±4.00	49.00±4.00	48.00±3.00	47.00±3.00	45.00±4.00
	HR/(次·分$^{-1}$)	148.00±16.00$^{\#\triangle}$	121.00±15.00$^{*\#\triangle}$	125.00±14.00$^{*\#\triangle}$	119.00±13.00$^{*\#\triangle}$	96.00±9.00$^{*\triangle}$	88.00±8.00$^{*\triangle}$	61.00±8.00$^{*\#}$
	BP/mmHg	110.00±12.00$^{\#\triangle}$	63.00±7.00$^{*\#\triangle}$	61.00±5.00$^{*\#\triangle}$	59.00±5.00$^{*\#\triangle}$	42.00±3.00$^{*\triangle}$	40.00±2.00$^{*\triangle}$	26.00±2.00$^{*\#}$
	CVP/mmH_2O	2.10±0.32$^{\#\triangle}$	4.72±0.50$^{*\#\triangle}$	4.92±0.43$^{*\#\triangle}$	5.03±0.54$^{*\#\triangle}$	7.21±0.80$^{*\#\triangle}$	8.60±0.71*	8.82±0.71*
	RVSP/mmHg	29.00±3.02$^{\#\triangle}$	6.00±0.53$^{*\#\triangle}$	5.82±0.70$^{*\#\triangle}$	5.70±0.61$^{*\#\triangle}$	3.30±0.52*	2.72±0.41*	3.20±0.42*
	+dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	1 880.00±125.00$^{\#\triangle}$	250.00±55.00$^{*\#\triangle}$	230.00±50.00$^{*\#\triangle}$	215.00±55.00$^{*\#\triangle}$	185.00±15.00*	170.00±10.00*	180.00±15.00*
	RVDP/mmHg	0.51±0.22$^{\#\triangle}$	2.01±0.30*	1.92±0.23*	1.90±0.30*	2.22±0.31*	2.02±0.30*	2.30±0.33*
	-dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	-2 870.00±160.00$^{\#\triangle}$	-850.00±110.00$^{*\#\triangle}$	-790.00±85.00$^{*\#\triangle}$	-765.00±75.00$^{*\#\triangle}$	-330.00±25.00*	-280.00±20.00*	-300.00±35.00*
输液 90 mL	口唇皮肤颜色	粉色	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白	苍白
	RF/(次·分$^{-1}$)	45.00±5.00	46.00±3.00	45.00±4.00	47.00±3.00	45.00±3.00	43.00±2.00	45.00±3.00
	HR/(次·分$^{-1}$)	142.00±15.00$^{\#\triangle}$	102.00±13.00$^{*\#\triangle}$	106.00±12.00$^{*\#\triangle}$	97.00±10.00$^{*\#\triangle}$	78.00±9.00$^{*\#\triangle}$	63.00±7.00$^{*\triangle}$	40.00±6.00$^{*\#}$
	BP/mmHg	108.00±11.00$^{\#}$	57.00±6.00$^{*\#\triangle}$	52.00±5.00$^{*\#\triangle}$	54.00±6.00$^{*\#\triangle}$	38.00±2.00$^{*\triangle}$	36.00±2.00$^{*\triangle}$	20.00±2.00$^{*\#\triangle}$
	CVP/mmH_2O	2.50±0.41$^{\#\triangle}$	5.92±0.51$^{*\#\triangle}$	6.13±0.62$^{*\#\triangle}$	6.22±0.70$^{*\#\triangle}$	8.31±0.72$^{*\#\triangle}$	9.42±0.80*	9.72±0.83*
	RVSP/mmHg	28.02±3.00$^{\#\triangle}$	4.00±0.70$^{*\#\triangle}$	3.70±0.62$^{*\#\triangle}$	3.90±0.50$^{*\#\triangle}$	1.52±0.21*	1.30±0.40*	1.42±0.22*
	+dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	1 780.00±115.00$^{\#\triangle}$	150.00±15.00$^{*\#\triangle}$	110.00±10.00$^{*\#\triangle}$	120.00±15.00$^{*\#\triangle}$	52.00±5.00*	36.00±3.00*	42.00±5.00*
	RVDP/mmHg	0.70±0.11$^{\#\triangle}$	1.50±0.22$^{*\#\triangle}$	1.31±0.22$^{*\#\triangle}$	1.42±0.20$^{*\#\triangle}$	0.71±0.20*	0.52±0.10*	0.51±0.22*
	-dp/dtmax/(mmHg·s^{-1})	-2 810.00±200.00$^{\#\triangle}$	-450.00±50.00$^{*\#\triangle}$	-310.00±35.00$^{*\#\triangle}$	-320.00±25.00$^{*\#\triangle}$	-50.00±6.00*	-45.00±4.00*	-47.00±5.00*

*：与对照组比较，$P<0.05$；#：与实验组 5 比较，$P<0.05$；△：与实验组 6 比较，$P<0.05$

表3 不同实验条件引起急性右心衰竭家兔各内脏解剖观察

指标	对照组	实验组1	实验组2	实验组3	实验组4	实验组5	实验组6
气管分泌物	-	-	-	-	-	-	-
胸水	-	+	+	+	++	+++	+++
腹水	-	+	+	+	++	+++	+++
心腔体积	-	+	+	+	++	+++	+++
肺水肿	-	-	-	-	-	-	-
肝腹水	-	+	+	+	++	+++	+++

“-”表示家兔未出现气管分泌物、胸水、腹水、肺水肿、肝腹水,且心腔体积未增大;与对照组比较,实验结果以“+”表示出现气管分泌物、胸水、腹水、肺水肿、肝腹水,且心腔体积增大;“++”及“+++”表示出现气管分泌物、胸水、腹水、肺水肿、肝腹水严重程度及心腔体积依次增加

3 讨论

急性右心衰竭是由于右心室前后负荷的过度增加,造成右心室收缩和舒张功能障碍,从而导致心输出量降低,不能满足机体组织代谢需要的一种病理生理过程。右心室前后负荷改变是引起右心功能受损的重要因素,不同的病因(如肺栓塞等)引起右心室前负荷和/或后负荷增加,导致右心室充盈受损以及右心房压力增高,最后逐渐发展成右心衰竭[9]。目前急性右心衰竭动物模型的复制主要是以增加右心室后负荷来实现,复制急性右心衰竭动物模型的方法主要有APE等[10]。在APE动物模型中,目前大多采用通过耳缘静脉注入即凝血栓[5]、液体石蜡[6]与自凝血块[7]等,但由于这些栓子大小不均一、形状不规则、易反复溶解,在实验中操作较为复杂,复制出的心衰症状不够典型,动物状态不稳定和成功率低。相较而言,氢氧化铁颗粒均匀,肺栓塞后的家兔急性右心衰竭症状较为典型,且操作简单,成功率高[8]。因此本实验中我们采用氢氧化铁代替液体石蜡进行肺栓塞复制急性右心衰竭动物模型。

本研究利用氢氧化铁进行肺栓塞后,家兔BP降低,静脉系统充盈增加,CVP增高,并随着肺栓塞程度加重,回心血量进一步降低,心输出量进一步减少,BP明显降低,静脉回流障碍加重,CVP明显增加,其中以实验组6家兔右心衰竭程度最严重,同时,各实验组家兔RF、HR和右心功能指标(RVSP、RVDP、+dp/dtmax和-dp/dtmax)均与对照组家兔差异显著,这提示家兔肺栓塞后出现了一系列心肺功能代偿变化。

本研究中,肺栓塞和快速大量输液后,与对照组比较,各实验组家兔的右心功能指标(RVSP、RVDP、+dp/dtmax和-dp/dtmax)均出现显著变化,初步表明各实验组家兔出现不同程度右心功能障碍,并且随着肺栓塞程度的严重右心功能明显降低。本研究解剖结果表明,各实验组家兔均有一定的右心衰竭导致体循环淤血后的临床表现,包括肝腹水、腹水等,其中以实验组5和实验组6家兔胸水、腹水与肝腹水程度最为严重,心腔体积最大,且不存在肺气管分泌物及肺水肿,这进一步证实通过耳缘静脉注射氢氧化铁复制家兔右心衰竭模型成功,且随着栓塞程度的严重右心衰竭的症状更为典型。但由于本研究实验组6家兔HR、BP过低,家兔生命体征不稳定,以1 mL/kg氢氧化铁(4%)剂量栓塞家兔辅助输液后家兔HR和BP相对稳定,且生命体征相对稳定,这表明实验组5复制的右心衰竭动物模型更为成功,且动物状态稳定,更适合开展后续实验。

综上所述,用氢氧化铁进行肺栓塞能成功复制家兔急性右心衰竭模型,以1 mL/kg氢氧化铁(4%)进行家兔肺栓塞辅助输液复制家兔急性右心衰竭模型的效果最佳。

[参考文献]

[1] Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A. Pathophysiology of acute and chronic right heart failure[J]. Cardiol Clin, 2020, 38(2): 149-160. doi: 10.1016/j.ccl.2020.01.009.

[2] Tabucanon T, Tang WHW. Right heart failure and cardiorenal syndrome[J]. Cardiol Clin, 2020, 38(2): 185-202. doi: 10.1016/j.ccl.2020.01.004.

[3] 董庆斐,袁卫红. 肺栓塞诊断进展[J]. 影像研究与医学应用,2022,6(5):1-4. doi:10.3969/j.issn.2096-3807.2022.05.001.

[4] Rali PM, Criner GJ. Submassive pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): 588-598. doi: 10.1164/rccm.201711-2302CI.

[5] 何 渊,张军亚. 用即凝血栓制备家兔肺栓塞模型探讨[J]. 中国医学创新,2011,8(1):16-17. doi:10.3969/j.issn.1674-4985.2011.01.008.

[6] 杨 永,张艳敏,梁明亭,等. 急性肺栓塞家兔血清中细胞因子的变化及其意义[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(12):12-15. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2014.12.003.

[7] 季颖群,高鹤立,张中和. 家兔自体血凝块制备肺栓塞模型的探讨[J]. 实验动物科学与管理,2001(4):1-4. doi:10.3969/j.issn.1006-6179.2001.04.001.

[8] Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary embolism[J]. Med Clin North Am, 2019, 3(3): 549-564. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.013.

[9] 张格庆,张二伟,桑 翠,等. 1例慢性心衰合并肺栓塞的诊治体会[J]. 中国实验诊断学,2018,22(3):508-510. doi:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.03.046.

[10] Riehle C, Bauersachs J. Small animal models of heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(13): 1838-1849. doi: 10.1093/cvr/cvz161.

(编辑:贺绍梅)