维普资讯 http://www.cqvip.com



论 著 文章编号:0253-3626(2007)04-0355-04

# 犬离体心室肌粘弹性特性实验研究

李进嵩[1],黄 晶[1],张春晓[2],郑永平[3],邓昌明[1],刘地川[1],邓辉胜[1],袁侨英[1],江永红[1],王志刚[1]

(1.重庆医科大学超声影像学研究所,重庆医科大学附属第二医院心内科,重庆 400010;2.重庆交通大学,重庆 400074;
3.香港理工大学,中国香港)

【摘 要】目的:通过生物力学实验,探讨印压检测心肌粘弹性的可行性及心肌梗死后心肌粘弹性改变。方法:通过结扎前降支方法建立犬陈旧性心肌梗死模型(N,8 只)。应用印压实验装置,对正常和陈旧性梗死离体心室肌试件进行蠕变试验。结果:正常心肌组粘弹性特征参数:$E_1$64 ± 9kPa、$E_2$565 ± 148、$E_\infty$57 ± 7kPa、$\eta$ 1.7 ± 0.9 × $10^5$kPa.s; 陈旧性梗死组:$E_1$130 ± 30kPa、$E_2$1076 ± 466kPa、$E_\infty$113 ± 27kPa、$\eta$ 2.8 ± 1.0 × $10^5$kPa.s。两组比较存在显著差异($P$<0.05)。结论:印压可检测心室肌粘弹性特性。心肌梗死后弹性模量和粘性阻力都增高,心肌顺应性下降。应用基于导管超声的印压方法可望在活体研究不同病理状态下舒张期心肌粘弹性特性。

【关键词】犬离体心室肌;印压蠕变;粘弹性特征参数;陈旧性心肌梗死
【中国图书分类法分类号】R318.01 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-10-08

# Experimental study of viscoelastic characteristics of canine ventricular myocardium in vitro

*LI Jinsong, et al*

(*Institute of Ultrasound Imaging, Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: With biomechanical trial, the feasibility was investigated using the indentation method to assess myocardium viscoelasticity and the change of viscoelasticity after old myocardial infarction was also investigated. *Method*: The old myocardial infarction moldel was established using ligating the left anterior descending branch under thoracotomy. With the instrument of indentation, creep test was applied to the normal and old infarcted canine ventricular myocardium. *Results*: The viscoelastic parameteres of normal group: $E_1$64 ± 9kPa, $E_2$565 ± 148kPa, $E_\infty$57 ± 7kPa, $\eta$ 1.7 ± 0.9 × $10^5$kPa.s; old infarcted group: $E_1$130 ± 30kPa, $E_2$1076 ± 466kPa, 113 ± 27kPa, $\eta$ 2.8 ± 1.0 × $10^5$kPa.s. The difference of parameteres in above two groups is significant in statistics ($P$<0.05). *Conclusion*: The results demonstrated that uniaxial indentation was feasible to be used to detect viscoelastic characteristics. After old myocardial infarction, both elastic modulus and viscous damping increased and myocardial compliance descended. Myocardial viscoelasticity under different pathological status in diastole will be studied in vivo using indentation method based on catheter-ultrasound technique.

【Key words】Isolated canine myocardium; Indentation creep test; Viscoelastic parameteres; Old myocardial infarction

研究生物组织力学特性,探讨力学特性与组织结构、功能的关系,有助于理解力学特性对器官功能的影响。大量研究表明,松弛心肌是一种粘弹性材料[1],具有滞后、蠕变、应力松弛等特性[2]。以往通常在体外通过单轴拉伸小梁肌、乳突肌等研究心肌粘弹性特性[3]。然而单轴拉伸法需要使用特定的力学材料实验机,需要分离小梁肌、乳突肌等特殊的心肌在体外进行研究,同时研究的只是心肌纤维轴向的力学特性,而忽略了心腔内血液施加在心肌上的力学效应。鉴于以上限制,拉伸法难于在活体研究组织、器官生物力学特性及其与生理功能的关系。研究显示,自从 1912 年 Schade 应用一种印压装置研究皮肤蠕变特性以来,应用探头印压组织,同时测定组织受力和相应形变的印压方法已经被应用于肌肉、肺等组织硬度、粘弹性等生物力学特性的研究。而集成压力传感器感受组织压力,超声波

作者介绍:李进嵩(1974- ),男,住院医师,在读博士,
主要研究方向:介入心脏病学、心脏生物力学、医学超声。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(NO:30371361)。

维普资讯 http://www.cqvip.com



无创检测组织形变的印压方法已经在活体被广泛应用于残肢、下肢、乳房、糖尿病足跖肌等[1-4]软组织力学特性的检测。随着介入心导管技术的完善和推广，应用心腔内超声检测心肌形变，压力传感器检测心肌受力的印压方法有望在活体状态研究舒张期心肌的粘弹性特性，并进一步探讨其与心脏舒张功能障碍的关系。同时，印压方法检测心肌粘弹性还未见相关文献报道。结合本课题组前期以印压法检测兔离体心肌僵硬度的研究基础[1]，本文利用自行研制的印压装置，对保持活性的犬离体心室肌试件进行蠕变试验，探讨印压法检测离体犬心室肌粘弹性特性的可行性。并探讨心肌梗死瘢痕形成后心肌粘弹性特征参数的改变。

## 1 理论分析

本实验应力为心肌单位面积上所承受的作用力，表示为：$\sigma=F/S$，$F$ 为作用力，单位为 N；$S$ 为探头面积，单位为 $mm^2$；应力单位换算成 KPa。应变为受力方向上心肌厚度压缩量与初始厚度的比值，表示为：$\varepsilon=dl/l_0$，为心肌发生的形变量，$l_0$ 为心肌的初始厚度。鉴于本实验形变属于大应变情况，因此采用真实应变作为分析用应变，这符合生物组织应变的计算[5]。当形变为 $\Delta l$ 时，印压名义应变为：

$$\varepsilon=\frac{\Delta l}{l_0}=\frac{l_0-l}{l_0}$$

真实应变为：

$$\tilde{\varepsilon}=\int_{all}d\tilde{\varepsilon}=\int_{l_0}^{l_{all}}\frac{dl_p}{l_p}=\ln\left(\frac{l_{all}}{l_0}\right)=\ln\left(\frac{l_0-\Delta l}{l_0}\right)=\ln(1-\varepsilon)$$

检测正常心肌获得的典型真实应变和名义应变所得蠕变曲线见图 1。

因为心肌具有粘弹性特性，通过实验建立蠕变曲线，然后探讨它们与哪些模型相符，如发现某个粘弹性模型的微分方程式，其蠕变与实验数据相一致，则可以用这一模型来表达实验材料的粘弹性特性[6]。正是基于此，本实验根据蠕变试验数据曲线形状选用线性三参量固体粘弹性模型来拟合蠕变试验数据。三参量固体粘弹性模型见图 2。

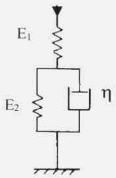



图 2 三参量固体模型

$E_1$、$E_2$ 分别为瞬时弹性模量和蠕变弹性模量，$\eta$ 为阻尼元件粘性阻尼系数。对于上述模型，在恒定应力 $\sigma$ 下，其蠕变方程可表示为：

$$\varepsilon=\frac{\sigma}{E_\infty}\left\{1-\exp\left[-\frac{E_2}{\eta}t\right]\right\}+\varepsilon_0\exp\left[-\frac{E_2}{\eta}t\right]$$

$$E_\infty=\frac{E_1E_2}{E_1+E_2}$$

$E_\infty$ 为松弛模量。

## 2 印压蠕变试验

### 2.1 负荷-形变印压实验装置

该装置由重庆医科大学与重庆交通大学共同研制(见图 3)。其主要构件包括数显千分表(精确度 0.001mm，测量范围 0~12mm，成都远恒精密测控技术有限公司)和各种不同直径的圆柱形探头(316 号不锈钢制成，重庆钟表厂提供)。工作原理：通过在漏斗中加减载砝码可调节所需施加载荷大小。心肌所承受的力为砝码重力加上系统自重力，心肌发生

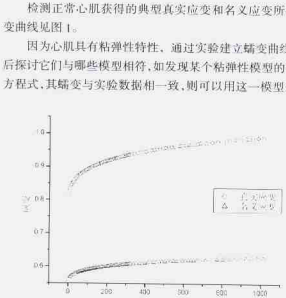



图 1 真实应变和名义应变所得蠕变曲线

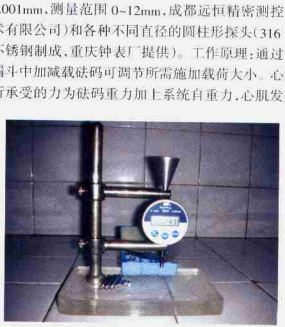


图 3 负荷-形变印压实验装置

维普资讯 http://www.cqvip.com



的形变可由数显千分表直接实时读取。系统中轴垂直于试件。

2.2 陈旧性心肌梗死模型建立

健康成年杂种犬 8 只(由重庆医科大学实验动物中心提供),雌雄不拘,体重 10±2kg,3%戊巴比妥钠注射液(30mg/kg)腹腔注射麻醉后,以结扎冠状动脉前降支法[10]建立急性心肌梗死模型。术后给予肌注青霉素($400\times10^4$IU/d)抗感染 1 周。饲养 3 个月。

2.3 印压蠕变试验

8 只模型犬用上述方法麻醉后开胸,10%KCl 注射液使心脏停跳于舒张期,迅速剪下心脏。在盛有 4℃生理盐水冰浴中浸泡清洗,然后将左心室梗死后瘢痕形成的陈旧性梗死心肌和正常心肌分别剪下制作成约 20mm×20mm 试件,浸浴在盛有约 37℃的 Krebs-Henseleit 缓冲液(K-H 氏液,Sigma 公司)培养皿中,并用 95%$O_2$~5%$CO_2$ 气体持续氧合,以保持心肌活性。

印压蠕变试验:用上述装置选用合适探头在试件中心印压,预先加载、减载 3 次,进行预调处理。然后使试件承受恒定载荷后,记录形变随时间变化的过程,每次记录均在形变连续三个值之间差值小于规定计数后结束。时间设定:试验数据采集从轻轻释放载荷时刻开始,从数显千分表读取心肌形变数值,每 5s 采集一个数据。

2.4 试验结果与数据处理

2.4.1 试验结果 时间进行到一定时刻,蠕变试验数据变化趋于平稳,记录结束。将获得的印压蠕变试验数据用 Microcal Origin6.0 软件按照上述蠕变理论方程进行曲线拟合,典型的蠕变试验数据曲线和拟合曲线结果见图 4。

2.4.2 数据处理与统计分析 通过蠕变试验数据和上述曲线拟合可分别获得正常心肌和陈旧性梗死心肌 $E_1$、$E_2$、$E_\infty$、$\eta$(结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示)等粘弹性参数,然后应用 SPSS11.0 统计软件对数据进行统计学处理,两组间比较采用两样本 $t$ 检验,$P<0.05$ 为有统计学意义。结果见表 1。应用印压法在同一条正常犬的游离壁和其周围部位进行检测,发现其粘弹性特征参数没有存在差异($P>0.05$)。特征参数比较见图 5。

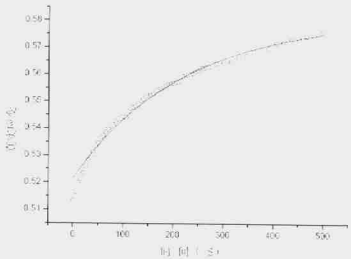



图 4 典型蠕变试验数据曲线和拟合曲线

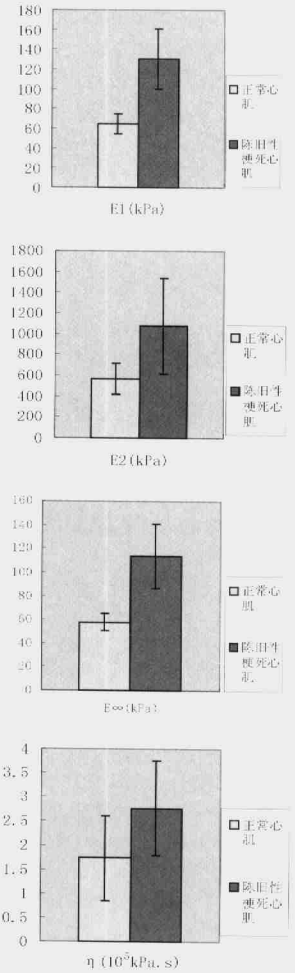



图 5 正常和陈旧性梗死组心肌粘弹性特征参数($\bar{x}\pm s$)比较

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 1 正常和陈旧性梗死组粘弹性特征参数及统计分析结果

| 特征参数 | 正常组 $\bar{x}\pm s$ | 陈旧性梗死组 $\bar{x}\pm s$ | $t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| $E_1$(kPa) | 64±9 | 130±30 | -5.83 | 0.000* |
| $E_2$(kPa) | 565±148 | 1076±466 | -2.95 | 0.017* |
| $E_\infty$(kPa) | 57±7 | 113±27 | -5.63 | 0.000* |
| $\eta$(kPa.s) | 1.7±0.9×10$^5$ | 2.8±1.0×10$^5$ | -2.21 | 0.044* |

*$P$<0.05

从上表可知,正常心室肌和陈旧性梗死心肌粘弹性特征参数存在着差异。陈旧性心肌梗死组心肌弹性模量和粘性阻尼系数都较正常组高, 其中:$E_1$ 增加了 101.67%,$E_2$ 增加了 90.35%,$E_\infty$ 增加了98.07%,$\eta$ 增加了 59.32%。在心肌粘弹性特征参数中,$E_2$>$E_1$,单位应变率下的阻尼应力远远大于单位应变下的弹性应力。

## 3 讨 论

心脏舒张功能障碍导致的舒张性心力衰竭(DHF)是心脏病学面临的重大课题。美国用于治疗 DHF 的费用约占全部心衰治疗费用的 1/4 以上;我国单纯性 DHF 患者至少 400 万[11]。积极防治 DHF具有重要的社会和经济效益。确定心脏舒张功能的主要因素是心肌在应力作用下产生应变的能力及方式(心肌粘弹性特性),它在舒张中晚期起主导作用[12],粘弹性模型能准确地反映舒张期心肌力学特性[13],因此心肌粘弹性蕴藏着丰富的可用于DHF 检测、诊疗的力学属性信息,准确地评估舒张期心肌粘弹性特性对 DHF 防治有较大临床意义。

通常心肌应力-应变关系由被动的弹性硬度和粘性阻力等能影响心肌材料特性的因素决定[14]。本实验蠕变曲线特点表明, 恒定应力作用于心肌后,形变逐渐发生并随时间延伸趋于稳定;可随时间衰减的是粘性成分,稳定的是弹性成分,因此舒张状态心肌是一种由弹性成分和粘性成分构成的粘弹性材料。$E_1$、$E_2$ 分别是心肌瞬时弹性成分和蠕变弹性成分,蠕变更多的是 $E_2$ 与 $\eta$ 共同作用引起,$E_1$、$E_2$ 的共同作用可由松弛模量 $E_\infty$ 来表征, 它反映了心肌的硬度。$\eta$ 反映的是在心肌受到应力作用时,心肌粘性阻力对形变的影响。

研究表明,胶原纤维是影响心肌粘弹性的重要因素[14],它通过阻止和限制心肌细胞应变,降低了心脏的舒张功能。Mirsky 等[3]研究表明,正常犬心肌僵硬度 37.3g/cm$^2$, 急性梗死心肌僵硬度 23.9g/cm$^2$,急性心肌梗死后心肌的僵硬度有所下降,心肌顺应性增加[15]。这可能是由于急性心肌梗死初期,心肌缺血,心肌细胞坏死,通过自身调整心肌顺应性增加从而减轻由于心肌缺血对舒张能力的不利影响,但是随着心肌细胞大量的坏死, 细胞浸润和水肿,心肌细胞外胶原纤维的增加,最终瘢痕形成[16],力学特性相应将发生改变。本实验结果显示,陈旧性梗死心肌弹性模量和粘性阻力都增加,从而导致心肌顺应性下降,心肌变得僵硬,进而心肌舒张能力下降,心脏舒张功能障碍。这与 Stroud 等[14]关于降低心肌组织胶原纤维含量将降低心肌的弹性僵硬度和粘性阻力研究结果相一致。同时,无论在正常心肌还是陈旧性梗死心肌中,单位应变率下的阻尼应力远远大于单位应变下的弹性应力,可见在相同应力作用下,粘性阻力对应变的影响很大,因此,心肌的粘性在心肌被动舒张中起着重要作用。

由于心肌活性保持方法并不能完全模拟循环状态下的活体心肌,有必要进行活体心肌粘弹性研究来深入认识心肌被动力学属性对心脏舒张功能的影响。掌握不同病变心肌粘弹性变化特点,有助于治疗策略的优化, 有针对性地调整临床治疗策略。如以降低粘性阻力为目标的方法和药物,可为 DHF 的治疗提供新的靶点。

本研究表明,印压方法可用于心室肌粘弹性的检测,并为深入认识舒张功能障碍的力学机制提供基础。印压方法是一种直接可行的评估心室肌粘弹性的方法。在活体状态下,可望通过联合心腔内超声技术和压力传感器技术的介入超声印压方法来评估不同病理状态下舒张期心肌粘弹性的改变,从而更早地检测出心肌舒张功能异常,为舒张功能障碍早期诊断和治疗提供依据。

(通讯作者:黄 晶, 教授, 博士生导师,E-mail: huangjing2@vip.163.com)

## 参 考 文 献

[1] Helmes M,Trombitas K,Centner T,et al.Mechanically driven contour-length adjustment in rat cardiac titin's unique N2B sequence:titin is an adjustable spring[J].Circ Res,1999;84:1339-1352.

[2] Starc V,Yellin E.L,Nikolic S.D. Viscoelastic behavior of the isolated guinea pig left ventricle in diastole[J].Am J Physiol,1996;271(Heart Circ.PhysioZ.40):Hl314-H1324.

[3] Mirsky I,Parmley WW.Assessment of passive elastic stiffness

(下转第 409 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com



## 参 考 文 献


[1] LuoJD,ZhangWW,ZhangGP,et al.Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis[J].Clin Exp Pharmacol Physiol,1999;26:903-908.

[2] SuSF,HsiaoCL,ChuCW,et al.Effects of Pravasatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension[J].Am J Cardiol,2000;86:514-518.

[3] 覃 数,陈运贞.大白鼠实验性心肌缺血再灌注模型制备与心电图改变的特点[J].重庆医科大学学报,1998;23:8-11.

[4] 陈跃峰,杨跃进.大鼠急性心肌梗死后的心肌细胞凋亡[J].中国临床康复,2004;36:8202-8203.

[5] Martin W,Bergmann,Cindy Rechner,et al.Statins inhibit reoxygeneration-induced cardiomyocyte apoptosis:Role for glycogen synthase kinase 3βand transcription factor β-catenin[J].Mol and Cel cardio,2004;37:681-690.

[6] Wolfrum S,Denderfer A,Schutt M,et al.Simvastatin acutely reduces myocardial reperfusio injury in vivo by activating the phosphatidylinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. Cardiov Pharma,2004;44:348-355.

[7] Abraham S,Osorio C,Homma S,et al.Simvastatin preserves cardiac function in genetically determined cardiomyopathy[J].Cardiov Pharma,2004;43:454-461.

[8] Sven W,Ulrich L,Kirsten M,et al.Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo[J].Arteriosclr Thromb and Vasc Biol,2002;22:300.

[9] Maack C,Kartes T,Kilter H,et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment[J].Circ Res,2003;108:1567-1574.

[10] WeiGL,Asgar Zr,Lawrence C,et al. Activation of JNK in the remote myocardium after large infarction in rats[J].Bioch and Biop Res Commu,1998;246:816-820.

[11] Pimentel DR,Amin JK,XiaoL,et al.Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes[J].Circ Res,2001;89:453-460.

[12] Jones SP,TeshimaY,Akao M,et al. Simvastatin attenuates oxidant-iduced mitochodrial dysfunction in cardiac myocytes[J].Circ Res,2003;93:697-699.

[13] Kureishi Y,Luo Z,Shiojima I,et al.The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in nomocholesterolemic animals[J].Nat Med,2000;6:1004-1010.

[14] Robert MB,MBBS BSc,Derek M,et al.Yellon Atorvastatin,administerd at the onset of reperfusion o,and independent of lipid lowering,protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway[J].J Am Coll Cardiol,2003;41:508-515.

[15] Yasuhiro M,Sumusu A,Kino M,et al.Ntric oxide inhibits myocardial apoptosis by preventing caspase-3 activity via S-nitrosylation[J].J Mol and Cel Cardiol,2005;38:163-174.


(上接第 358 页)


for isolated heart muscle and the intact heart[J].Circ Res,1973;33:233-243.

[4] Grossman W,Stefadouros M A,McLaurin LP,et al.Quantitative assessment of left ventricular diastolic stiffness in man[J].Circulation,1973;47:567-574.

[5] Zheng Y.P,Mark A.F.T.Extraction of quasi-linear viscoelastic parameters for lower limb soft tissues from manual indentation ex periment[J].Journal of Biomechanical Engineering,1999;121:330-337.

[6] Han L,Nobel JA,Burcher M,et al.A novel ultrasound indentation system for measuring biomechanical properties of in vivo soft tissure[J].Ultrasound Med Biol,2003;29(6):813-823.

[7] 苟怀宇,黄 晶,张春晓,等.正常和肥厚兔离体心肌僵硬度的比较[J].重庆医科大学学报,2005;2:172-177.

[8] 冯元桢,主编. 生物力学—活组织的力学特性[M].第 1 版,湖南:湖南科学技术出版社,1986.57.

[9] 冯元桢,主编.生物力学[M].第 1 版,北京:科学出版社,1983.104.

[10] 沈 理,陈 丽,沈学东,等.彩色多普勒组织成像定量分析心肌梗塞面积的实验研究[J].中华超声影像学杂志,1996;5(4):180-184.

[11] 张 运.舒张性心力衰竭的研究进展[J].心肺血管病杂志,2004;2(23):51.

[12] Villars PS,Hamlin SK,Shaw AD,et al.Role of diastole in left ventricular function,I:Biochemical and biomechanical events[J].Am J Crit Care,2004;13(5):394-403.

[13] Hess OM,Grimm J,Krayenbuehl HP,et al.Diastolic simple elastic andviscoelastic properties of the left ventricle in man[J].Circulation,1979;59(6):1178-1187.

[14] Stroud J, Baicu C.F,Barnes M.A,et al.Viscoelastic properties of pressure overload hypertrophied myocardium:effect of serine protease treatment[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2002;282(6):2324-2335.

[15] Forrester J S,Diamond G,Parmley W.W.Early increase in left ventricular compliance after myocardial infarction[J].J Clin Invest,1972;51:598-603.

[16] Tennant R,Grayzel D.M,Sutherland F.A,et al.Studies on experimental coronary occlusion: chemical and anatomical changes in the myocardium after coronary ligation[J].Am Heart J,1936;12:168.