维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)03－0322－03

腹主动脉缩窄大鼠模型制作及临床意义

胡咏梅，李法琦，罗羽慧，余江恒

(重庆医科大学临床学院心内科，重庆 400016)

【摘 要】目的：不同时限腹主动脉缩窄造成后负荷增高型大鼠心室肥厚和心衰模型。方法：Wistar 大鼠随机分为 A 组：腹主动脉缩窄 4 周；B 组：腹主动脉缩窄 8 周及假手术组。比较心室肥大指数，心肌组织镜下改变，血液动力学变化及模型达心衰时间。结果：A 组、B 组心衰率分别为 16.67%、73.68%，大鼠死亡均发生在术后 1 周内；A 组 MBP、LVSP 升高，B 组 HR、MBP、LVSP 及 ± dp/dt 下降、LVEDP 升高($P<0.01\sim0.05$)；A、B 组 LVMI 及 RVMI 分别升高 16.9%、27.8%，和 19.8%、40.7%($P<0.01\sim0.05$)，两组间无差异($P>0.05$)；光镜下见心肌纤维排列紊乱，小血管壁增厚，炎症细胞浸润，心肌细胞肥大，间质增生。结论：Wistar 大鼠腹主动脉缩窄术后 4 周可达高血压心室肥厚模型，8 周可达心衰模型，手术应激可能是大鼠死亡的主要原因；腹主动脉缩窄大鼠发生心室重构，心室重构早于心衰的发生，建议尽早开始逆转心室肥厚治疗。

【关键词】大鼠；腹主动脉缩窄；心衰；动物模型；心室重构

【中国图书分类法分类号】R－332 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－09－02

Rat model of abdominal aortic banding and its clinical significance

HU Yongmei, et al

(*Department of Cardiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medicine University*)

【Abstract】*Objective*: To establish rat model of ventricular hypertrophy and heart failure by partially banding abdominal aorta for different time limits. *Methods*: 60 Wistar rats were randomly divided into three groups: A group which were ligated for 4 weeks; B group being ligated for 8 weeks; and sham－operated group (each containing 20 Wistar rats). Left and right ventricular mass index, hemodynamic parameters, cardiac morphological changes and the time of achieving heart failure model were investigated in different groups. *Results*: There were 16.67% heart failure rats in A group, while 73.68% in B group. The death of models occurred in the first week after experimental procedure. MBP and LVSP were increased greatly in A group, and HR, MBP, LVSP and ± dp/dt were decreased while LVEDP increased in B group compared with A and sham－operated groups($P<0.01\sim0.05$). LVMI and RVMI were risen up by 16.9% and27.8%, 19.8% and 40.7% respectively in A and B groups($P<0.01\sim0.05$). No significant difference about ventricular mass index existed in A and B rats. Under optical microscope, turbulent cardiomyocytes, hypertrophic myocytes and thickoned small vessel wall were seen in experimental rats compared with sham－operated group. *Conclusion*: Hypertensive hypertrophy and heart failure model will be achieved by partially banding abdominal aorta for 4weeks, 8 weeks, respectively. And the main reason of death of experimental rats may be operation stress. Ventricular remodelling, which exists in aortic banding rats, is prior to occurrence of heart failure. It is suggested that the therapy of reversing ventricular hypertrophy should be given as early as possible.

【Key words】Rat; Abdominal aorta banding; Heart failure; Animal model; Ventricular remodelling

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段，高发病率、高死亡率严重影响着病人的生活质量，其病理生理过程及分子生物学、药物干预一直是研究的热点[1,2]。腹主动脉缩窄因经济、实用成为心力衰竭基础研究常用的动物模型。本实验对 Wistar 大鼠腹主动脉给予不同时限的缩窄，获得后负荷增加所致心室肥厚—心衰的动物模型，讨论此模型构建过程中的具体问题及其相关临床意义。

作者介绍：胡咏梅(1970－)，女，硕士，主治医师，
主要研究方向：高血压、冠心病基础与临床研究。

1 材料与方法

1.1 腹主动脉动物模型制作

健康 Wistar 大鼠、雌雄各半共 60 只，体重 200～220g，购于第三军医大学附属大坪医院动物房，标准啮齿动物喂养。10%乌拉坦(0.7g/kg)腹腔麻醉，左上腹切口，使腹主动脉充分暴露，在双肾动脉上方 0.5cm 处将 8 号针头与腹主动

维普资讯 http://www.cqvip.com

脉共同结扎,拔除针头,造成腹主动脉管腔环形缩窄约 50%~60%。术后随机分为 A 组,缩窄 4 周;B 组,缩窄 8 周;假手术组同期开腹不结扎作对照。术后青霉素 50000U/只肌肉注射 1 周,预防感染。

1.2 血液动力学检测

术后 4 周,A 组 20 只 Wistar 大鼠 10% 乌拉坦(0.7g/kg)腹腔麻醉,导管内充满肝素,右颈总动脉逆行插管至左心室,另一端接压力换能器输入多媒体生物信号记录仪系统,记录分析后得左室收缩压(LVSP),左室舒张末压(LVEDP),左室内压上升下降最大速率(±dp/dt),心率(HR),外周收缩压(SBP),外周舒张压(DBP)及平均动脉压(MBP)。术后 8 周同方法检测余下大鼠。LVEDP≥15mmHg(1mmHg=0.133kPa)判断心衰模型构建成功[3]。

1.3 心室肥大指数检测

将麻醉大鼠开胸迅速取出心脏,冰生理盐水冲洗,滤纸吸干,剪去心房及血管组织,沿室间隔分离左右心室,用电子天平称重。左右心室质量除以体重得左、右心室肥大指数(LVMI、RVMI)。

1.4 心肌组织形态学观察

取 10% 福尔马林固定的心肌组织左室游离壁标本,石蜡包埋,常规 HE 染色。光镜下观察心肌细胞及心肌间质的变化,摄片对比。

1.5 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用 q 检验,计数资料用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为显著性差异水平。

2 结 果

2.1 一般情况

腹主动脉缩窄后 1 周大鼠进食减少,轻度脱水,体重下降,第 2 周渐恢复。假手术组死亡 1 只,A、B 组各死亡 2 只、1 只;3 只死亡在术后 72h 围手术期内,1 只在第 5 天,解剖未见明显感染,胸腹腔无积液。

2.2 心功能指标

A 组心衰率为 16.67%(3/18),B 组心衰率为 73.68%(14/19),两组存在显著性差异($P<0.001$)。与假手术组相比,A 组 MBP、LVSP 升高($P<0.05$),而 ± dp/dt、LVEDP 无明显改变;与假手术组和 A 组相比,B 组 HR、MBP、LVSP 及 ± dp/dt 下降、LVEDP 升高($P<0.01\sim0.05$)。

2.3 心室肥大指数

A 组 LVMI、RVMI 分别较假手术组升高 16.9%($P<0.05$)和 27.8%;B 组 LVMI、RVMI 升高 19.8% 和 40.7%($P<0.01\sim0.05$);A、B 组间无差异($P>0.05$)。3 组间体重无显著差异($P>0.05$)。见表 2。



图 1 假手术组(×150)



图 2 腹主动脉缩窄组(×150)

表 1 各组血液动力学指标的比较

指标	假手术组	A 组	B 组
HR(beat/min)	463.95±33.15	459.31±54.98	384.69±35.80
MBP(mmHg)	110.52±8.82	141.57±7.88*	93.18±8.29**▲▲
LVSP(mmHg)	139.25±6.57	159.64±7.67*	119.13±12.40**▲▲
LVEDP(mmHg)	4.36±1.68	6.06±1.23	19.95±10.34**▲▲
+dp/dt(mmHS/s)	6554.42±176.57	6280.88±282.30	4876.31±318.24**▲▲
−dp/dt(mmHS/s)	4382.31±110.30	4035.62±181.25	2979.32±199.74**▲▲

注:与假手术组相比,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与 A 组比较,▲$P<0.05$,▲▲$P<0.01$;

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 各组心室肥大指数的比较

指标	假手术组	A 组	B 组
weitht(g)	285.70±20.73	267.36±26.55	276.94±16.59
LVMI(mg/g)	2.27±0.13	2.68±0.16*	2.72±0.14**
RVMI(mg/g)	0.54±0.04	0.69±0.08	0.76±0.15*

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.4 光镜下心肌组织形态学改变

假手术组 HE 染色镜下见心肌纤维排列正常,无血管扩张及血管壁增厚等表现;A、B 组镜下相似,心肌纤维排列紊乱,小血管壁增厚,管壁外有少量炎细胞浸润,心肌细胞肥大,间质中有炎症细胞浸润,间质增生。见图 1、2(×150)。

3 讨 论

腹主动脉缩窄动物模型通过增加外周循环阻力造成压力超负荷心力衰竭,与临床相关性好,是研究心衰病理生理过程、神经激素改变、分子生物学机制以及心血管药理学较为理想的动物模型,尤其适合探讨压力负荷过度时心肌肥大的发生,和心衰从代偿走向失代偿过程中的形态及代谢变化。但目前对该模型制作经验报道甚少,钟明等[4]对兔腹主动脉进行不同程度缩窄发现可获得舒张性或收缩性心力衰竭模型,我们选择对 Wistar 大鼠腹主动脉进行不同时限的缩窄,发现 8 号针头缩窄腹主动脉 8 周心衰率达 73.68%,4 周心衰成功率为 16.67%,提示腹主动脉缩窄心衰模型与缩窄时间密切相关。心功能指标显示 A 组 MBP、LVSP 升高 28%、14%($P<0.05$),但反映心功能的 LVEDP 和 ± dp/dt 并无明显改变,结合组织学改变和 LVMI 增加 16.9%($P<0.05$),表明缩窄 4 周大鼠处于高血压心室肥厚阶段,心功能尚代偿。亦有报道用直径 0.5mm 针头缩窄腹主动脉,术后 1 周[5]和 2 周[6]达高血压心室肥厚模型。B 组心功能指标恶化($P<0.01\sim0.05$),大鼠收缩、舒张功能均明显异常,达心衰模型。我们的实验提示对大鼠腹主动脉给予不同时限的缩窄可以模拟高血压心室肥厚—心衰的病理全过程,是心脏后负荷增高动物模型中较为理想的一种,其高血压、心衰出现时间可以预测,对动物损伤小,操作简单、准确,而且经济,动物死亡率低。在鼠腹主动脉缩窄 4 周、8 周可得到高血压心室肥厚、心力衰竭模型,有利于研究者根据不同的研究目的选择动物模型。

实验用心室肥大指数和光镜下心肌组织形态学改变来反映心室重构,4 周时大鼠 LVMI、RVMI 升高 16.9% 和 27.8%,其中 LVMI 与假手术组有显著差异($P<0.05$);缩窄 8 周后 LVMI、RVMI 进一步增加($P<0.01\sim0.05$),同时 73.68% 大鼠达心衰。故证实心室重构早于心衰的发生,组织学上出现细胞肥大,间质增生,炎细胞浸润及血管壁增厚,心室重构是心衰的病理生理基础,提示逆转心室肥厚关系到心衰的远期预后,临床逆转心室重构治疗应尽早开始,心脏存在压力和(或)容量超负荷早期及时使用 ACE 抑制剂、β 受体阻滞剂等[5]。

此外,实验中腹主动脉缩窄大鼠死亡均发生在术后 1 周内,75% 在术后围手术期 72h 内,解剖未见感染、出血,无急性肺水肿、肾衰表现,考虑手术应激可能性大。术后 1 周预防感染、标准啮齿动物喂养也是保证实验顺利的条件。

参 考 文 献

[1] Remme MJ. Prevention of worsening heart failure: future focus[J]. Eur Heart J, 1998; 19(Suppl B): B47 - B53.

[2] Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure[J]. Circulation, 2000; 102: IV14 - IV23.

[3] Tonnessen T, christensen G, Qie E, et al. Increased cardiac expression of endothelin - 1 mRNA in ischemic heart failure in rats[J]. Cardiovascular Research, 1997; 33: 601 - 610.

[4] 钟 明,张 燕,卜培莉,等. 兔舒张性心力衰竭模刑的建立[J]. 基础医学与临床, 2001; 21: 379 - 382.

[5] Massart PE, Donckier J, Kyselovic J, et al. Carvedilol and lacidipine prevent cardiac hypertrophy and endothelin - 1 gene overexpression after aortic banding[J]. Hypertension, 1999; 34: 1197 - 1201.

[6] Bouloumie A, Bauersachs J, Linz W, et al. Endothelial dysfunction coincides with anenhanced natric oxide synthase expression and superoxide anion production[J]. Hypertension, 1997; 30: 934 - 941.

[7] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus pager from an international forum on cardiac remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000; 35: 569 - 582.