维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)01-0085-02

小鼠→大鼠异位心脏移植模型的建立

黄 平，姚檬祥

（重庆医科大学临床学院器官移植研究室 400016）

【摘 要】目的：建立小鼠→大鼠异种心脏移植动物模型。方法：选择NIH小鼠和Wistar大鼠分别作为供体和受体。小鼠升主动脉与大鼠右颈总动脉端端吻合，小鼠肺动脉与大鼠右颈外静脉端端吻合以建立小鼠→大鼠颈部异位心脏移植模型。排斥后取移植心脏作病理学检查。结果：移植成功率87%(13/15)。移植心脏平均存活时间2.15±0.90天。病理检查发现排斥心脏中广泛血管内血栓形成，出血及炎症细胞浸润，部分心肌有局灶性梗塞和凝固性坏死。结论：本模型容易操作，易于观察，稳定可靠，是研究异种移植较理想的动物模型。

【关键词】异种移植；心脏移植；排斥反应

【中国图书分类法分类号】R645.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-06-12

The establishment of the model for Mouse-to-rat heart transplantation

HUANG Ping, et al

（Research Laboratory of Organ Transplantation, Chongqing Medical University, 400016）

【Abstract】 *Objective*: To establish mouse-to-rat heart transplantation for the rejection of xenografts.*Methods*: NIH mice and Wistar rats were served as donors and recipients respectively. Heart from the donor was transplanted heterotopically into the recipient. The aorta of the donor heart was anastomosed end-to-end to the right common carotid artery of the recipient and the pulmonary artery was anastomosed end-to-end to the right external jugular vein using a microsurgery technique. Xenograft function was assessed by daily palpation, and the day of rejection was defined as the day when no pulsations could be detected in the transplanted heart. The rejected xenografts were analysed histologically. *Results*: 15 times of transplantation were done with the successful rate of 87%. The mean survival time of the xenografts was 2.15 ± 0.90 days. The histology of the rejected xenografts showed widespread intravascular thrombosis, less hemorrhage associated with a large number of infiltrated inflammatory cells, focal ischemic infarcts and coagulative necrosis. *Conclusion*: These data suggest that mouse-to-rat heart transplantation with its simplicity, easiness and reliablity, is a good model in studying xenotransplantation.

【Key words】 Xenotransplantation; Heart transplantation; Rejection

移植器官的短缺严重制约器官移植的发展，异种动物器官将是解决这一矛盾的有力措施。为此，本研究改进了小鼠→大鼠异位心脏移植技术，以建立异种移植动物模型。

1 材料和方法

1.1 实验动物

供体采用健康，雄性NIH小鼠，体重20～25g。受体采用健康，雄性Wistar大鼠，体重250～300g。均由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.2 心脏移植模型的建立和移植心脏存活时间的判断

1.2.1 受体手术

3%戊巴比妥钠30mg/kg腹腔内注射麻醉，大鼠平卧位固定，颈胸部备皮、消毒。取右颈部自上颌基底部至锁骨切口，分离右侧颈外静脉，尽可能长地游离血管。自颈中部仔细分离至气管右侧之颈动脉鞘，小心解剖出右侧颈总动脉，并尽可能长地游离。

1.2.2 供体心脏的摘除，灌注和保存

0.3%戊巴比妥钠30mg/kg腹腔内注射麻醉，麻醉成功后小鼠平卧位固定，胸腹部备皮、消毒。取腹部正中切口入腹，向下推肝脏及胃，沿两侧腋前线剪开肋骨，分离隔肌，向上尽量掀起前胸廓，最大限度暴露胸腔。用7-0丝线结扎并切断上腔静脉。于胸廓左侧暴露胸主动脉后剪断，分离下腔静脉并于远端用血管钳阻断，经下腔静脉注入0～4℃ 20U/ml肝素生理盐水15～20ml，使心脏肝素化，然后在穿刺口近端用7-0丝线结扎并离断下腔静脉。用手指向下轻压心脏，分离升主动脉及肺动脉，在两血管后与肺静脉间置一根7-0丝线，将心脏上掀并推向一侧，集束结扎除升主动脉和肺动

作者介绍：黄 平（1969- ），男，主治医师，博士

维普资讯 http://www.cqvip.com

脉外的所有进出心脏血管、神经等组织。小心解剖升主动脉和肺动脉使二者完全游离，在无名动脉起始部及紧靠肺动脉分叉处剪断主动脉和肺动脉以尽量延长其长度。于集束结扎处远心端离断，摘除心脏，放入0～4℃林格液中保存。

1.2.3　心脏移植

经大鼠阴茎背静脉缓慢推注100U/ml肝素生理盐水1.0ml、腹腔内注射生理盐水5.0ml。先后用7-0丝线结扎颈总动脉远心端和颈外静脉远心端，用微血管夹阻断近心端后切断，肝素生理盐水冲洗血管腔。把供心的升主动脉、肺动脉用9-0带针线分别与受体颈总动脉、颈外静脉端端吻合。显微血管吻合采用二定点缝合法[1]，动脉吻合8～10针，静脉吻合10～12针。血管吻合完毕后开放颈外静脉、颈总动脉近心端，恢复血流，移植心脏复跳。血管吻合口无渗血后，用生理盐水冲洗并关闭皮肤切口。供心冷缺血时间平均约40min。

1.2.4　移植心脏存活时间的判断

术后每日定期在大鼠颈部触膜移植心脏跳动，以心跳停止作为发生排斥反应的时间。自移植心脏复跳至心跳停止的时间为移植心脏存活时间。

1.3　病理学检查

移植心脏被排斥或大鼠死亡后，取移植心脏之右心室，经10%甲醛固定，常规石蜡包埋，作厚5 μm的组织切片，HE染色，光镜观察。

2　结　果

2.1　移植心脏存活时间

共手术15次，成功13次，成功率87%。手术失败的2例均为血管吻合口出血。移植心脏平均存活时间为2.15±0.90天。

2.2　病理学检查

肉眼可见被排斥的心脏体积增大。显微镜下见被排斥心脏的心肌中有广泛血管内血栓形成及出血，伴炎症细胞浸润，部分心肌凝固性坏死及溶解。

3　讨　论

心脏移植模型是同种和异种器官移植研究中最常用的模型，应用小动物如小鼠、大鼠、豚鼠之间的心脏移植模型尤其常见，具有麻醉容易，管理和观察方便，价廉，仪器设备要求较低，手术较简单，术后便于观察移植心脏存活时间等优点。

心脏原位移植模型由于手术复杂，需要特殊仪器，很少用于小动物。异位心脏移植模型可把供心移植到受体腹腔、腹股沟和颈部。血管吻合方法多采用两血管端端吻合或端侧吻合外，也有采用带肺叶心脏的单一血管吻合法，即把供心主动脉与受体腹主动脉作端侧吻合[2]；或采用聚乙烯管行袖套法吻合[3]。

本模型的供心主动脉与受体颈总动脉吻合，肺动脉与颈外静脉吻合后，供心血液循环途径为：受体颈总动脉→供心主动脉→冠状动脉→心肌→冠状静脉→右心房→右心室→肺动脉→受体颈外静脉。本模型与所有类似血管吻合的模型一样存在缺点，即由于血液动力学变化，供心左心房和左心室不参与血液循环，易发生左心室血栓形成和内膜下缺血引起梗塞，供心长期存活将发生左侧心肌萎缩和右心室容量负荷增加[4]。但异种心脏移植的动物模型所要求的供心存活时间不长，可无此顾虑。

本实验主要参照Ono[5]和兰平[3]的方法并加以适当改进，具有下述优点：①先准备手术待吻合的血管，再取供心，显著缩短供心缺血时间。②供心摘除前仔细游离主动脉和肺动脉，剥离其周围脂肪组织，既简化操作又减少供心缺血时间。③受体行心脏移植前使其肝素化，防止血栓形成。而血栓形成是未行肝素化致手术失败的主要原因[3]。④受体行心脏移植前腹腔内注射5.0ml生理盐水以扩充血容量，减少血管吻合口出血可能导致的休克，增加手术成功率。

总之，小鼠→大鼠心脏移植模型，操作简单，稳定可行，便于观察，且供受体遗传背景清楚，易于进行基因操作等，是研究异种移植排斥反应发生机理及防治措施，筛选免疫抑制药物，诱导适应和免疫耐受等较好的动物模型。

参 考 文 献

[1] 朱盛修. 现代显微外科学[M]. 第1版，湖南：湖南科学技术出版社，1994;109-126.

[2] Lee S, Macedo AR, Curtis GP, et al. A simplified model for heterotopic rat heart transplantation[J]. Transplantation, 1982; 33:438-442.

[3] 兰　平，王吉甫. 袖套法异种心脏移植模型[J]. 中华显微外科杂志，1997;20:134-135.

[4] Steinbrchel DA, Nielsen B, Salomon S, et al. A new model for heterotopic heart transplantation in rodents: graft atrial septectomy[J]. Transplant Proc, 1994;26: 1298-1299.

[5] Ono K, Lindsey ES. Improved technique of heart transplantation in rats[J]. J Thorac Cardiovas Surg, 1969;57:225-229.