

清醒比格犬胸下腔静脉缩窄心衰模型研究

王维亭, 徐向伟, 赵专友*, 何小云, 汤立达*

(天津药物研究院 药代与药效动力学重点实验室, 天津 300193)

摘要: 目的 建立清醒比格犬的心衰模型。**方法** 比格犬分为模型组(将下腔静脉直径缩窄 50%)和假手术组(仅在下腔静脉处穿线不狭窄)。用清醒比格犬胸下腔静脉缩窄法与遥测检测技术, 研究在心衰形成过程中的心脏功能与血流动力学变化。**结果** 模型组动物逐渐出现腹壁静脉曲张、腹壁水肿、腹水等静脉瘀血体征; 术后 τ 时间常数明显延长, $dp/dt_{\min}$ 在 4 周内增加, 6 周后开始降低; LVEDP 术后 1~2 周明显降低 ($P < 0.001 \sim 0.01$), 术后 5 周开始升高, 8~9 周时升高更为显著 ($P < 0.01 \sim 0.05$); 术后 6 周 E 峰开始明显下降, A 峰明显升高, E/A 比值在术后即开始轻度减小, 6~9 周减小最明显; 手术后 1~4 周 $dp/dt_{\max}$ 明显增加, 6~9 周的 $dp/dt_{\max}$ 明显降低; 术后 8~9 周 HR 增加 ($P < 0.05$); 术后 3 周内 SBP 变化不明显, 4 周后开始明显增加, 至 9 周时增加最为显著; 术后 1 周开始 DBP、MABP、LVSP 即明显增加, 持续至第 9 周。模型组术后耗氧量开始稍有增加, 其中 1、7 周后与假手术组比较有明显统计学差异 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。**结论** 采用清醒比格犬与遥测实时检测技术建立的心衰模型, 能模拟临床心衰病人的部分特征, 可用于抗心衰药物研发与心衰疾病机制研究。

关键词: 清醒比格犬; 心脏衰竭; 胸下腔静脉缩窄; 动物模型

中图分类号: R965.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515 (2010) -05-0000-00

Model of heart failure for thoracic inferior vena caval constriction in conscious Beagle dogs

WANG Wei-ting, XU Xiang-wei, ZHAO Zhuan-you*, HE Xiao-yun, TANG Li-da*

(State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To establish the model of heart failure by thoracic inferior vena caval constriction (TIVCC) in conscious beagle dogs. **Methods** Conscious dogs were chosen as experiment animals. Telemetry monitoring technology was applied to measure the hemodynamic parameters, and the peaks of velocity at the tip of opened mitral valve leaflets were measured by echocardiography. **Results** Signs of varicosis, edema and hydroperitoneum appeared in conscious beagle dogs with TIVCC. The τ constant in model group was prolonged, $dp/dt_{\min}$ increased within 4 weeks after operation but declined at 6 weeks after operation, LVEDP reduced at 1 to 2 weeks while increased at 5 weeks. E wave decreased, A wave increased with decline of the ratio of E wave to A wave (E/A ratio) at 6 weeks after TIVCC. $dp/dt_{\max}$ increased from 1 to 4 weeks after operation, but decreased at 6 weeks. Heart rate increased significantly at 8 weeks, while DBP, MABP and LVSP increased at 1 week. The oxygen-consumption was increased, especially at 1 week and 7 weeks. **Conclusion** The model of heart failure established with real-time remote technology in conscious dogs was in accordance with clinical characteristics of patients with heart failure, and can be used in research and development of new agents for

基金项目 国家科技支撑计划项目 (2007BAI41B02); 系列化、国际化的国家生物医药国际创新园新药研发综合性大平台建设项目 (2009ZX09301-008)

作者简介 王维亭 (1974—), 男, 医学硕士, 副研究员, 主要从事心脑血管药理与新药评价研究。

Tel: 022-23006858, E-mail: 23006858@163.com

* **通讯作者** 赵专友, Tel: 022-23006859, E-mail: zhaozy@tjipr.com; 汤立达, Tel: 022-23006908, E-mail: tangld@163.net

treatment and study on mechanism of pathogenesis in heart failure.

Key words: conscious dog; heart failure; thoracic inferior vena caval constriction; animal model

清醒自由活动动物遥控实时检测技术, 是人用药品注册技术国际协调会议 (ICH) S7A、S7B 推荐用于新化合物实体临床前安全性药理研究的技术, 在心血管、呼吸系统等领域的安全性药理学研究中已经取得应用^[1-2]。但是用于药效学研究较少, 尤其针对疾病动物模型的研究仅有肾切除术后肾衰模型研究的报道^[3]。采用清醒自由活动动物建立疾病模型与评价相应药物效应, 有其科学与合理性, 不仅动物状态、疾病的病理生理过程反应与临床更加一致, 同时采用遥控实时检测技术, 可以使模型的进展过程得以准确模拟, 对探讨疾病与药物作用机制更为有利。心衰动物模型一直是药理学实验技术研究的热点, 能为抗心衰药物研发及临床治疗提供优越的研究对象与方法。胸下腔静脉缩窄是心衰模型的重要制备方法之一, 对其血流动力学研究以往均采用麻醉动物进行^[4], 采用清醒动物, 长期、连续、实时、动态地进行血流动力学研究尚未报道。在本实验中, 采用比格犬胸下腔静脉缩窄法, 并采用遥控实时检测技术, 研究心衰发生、进展过程, 为模型建立、药物评价、疾病治疗提供依据。

1 材料

1.1 动物

比格犬, 体质量 (9.4 ± 1.5) kg (8~12 kg), 雌雄兼用, 安徽阜阳维光实验动物中心提供, 许可证号 SCXK 06-001。

1.2 仪器

D70-PCTP 信号发射植入子、RMC—1 信号接收器、DATA Exchange Matrix 信号转换系统、DATAquest A. R. T. (Version 4.2) 信号采集与分析软件, 均为美国 DATA Sciences International (DSI) 产品。SC—5 型电动呼吸机, 上海医疗设备厂生产。VIVID 3 Pro 彩色多普勒超声仪, GE 公司产品。

2 方法

2.1 心衰模型的建立

比格犬 8 只, 雌雄兼用。给动物 iv 3%戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉, 并按需要补充麻药以维持麻醉。动物麻醉后, 经喉气管插管, 接 SC—5 电动呼吸机, 行人工正压呼吸。常规手术部位消毒, 铺无菌巾。腹

正中中线切开, 将植入子置于腹腔并固定于腹壁上, 将血压压力导管经皮下穿至腹股沟处并经股动脉测定血压, 对应心尖部膈肌切一小口, 将心室压力导管经膈肌切口置入胸腔备用。沿左侧第 4 肋间隙开胸, 暴露心脏, 切开心包, 心尖处做荷包缝合, 将心室压力导管置入左室固定, 缝合心包。沿心包外缘分离胸下腔静脉, 模型组 ($n=4$) 将下腔静脉直径缩窄 50%, 假手术组 ($n=4$) 仅在下腔静脉处穿线不狭窄^[4-5]。将心电图导线电极置皮下固定测定 II 导联心电图。缝合犬肌肉筋膜及皮肤切口, 清醒后回笼饲养, 每日 im 青霉素 1.6×10^6 IU, 连续 7 d。

2.2 信号采集与测定

比格犬置饲养笼中自由活动, 手术后每天打开植入子开关, 经接收器接收信号。测定心电图 (ECG)、血压 (BP), 以及左室压 (LVP), 并将数字信号储存在计算机中, 经计算机分析心率 (HR)、心肌收缩指数 (CI)、Tau 时间、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MABP)、左室收缩压 (LVSP)、左室舒张末期压 (LVEDP)、左室压变化率最大峰值 ($dp/dt_{\max}$)、最小峰值 ($dp/dt_{\min}$)。上述信号每天上午 9:00 采集 1 次, 每次采集 30 min。

2.3 彩色多普勒超声测定

采用 VIVID 3 Pro 彩色多普勒超声仪 (3S 线性矩阵变频探头频率为 3 MHz; 探测深度 10 cm; 探测角度 90°; 2D 扫描灰度为 60, 帧速为 130 f/s) 测定。在左室长轴上作 2D 图像^[6], 在左心室二尖瓣房室流出道处作脉冲式多普勒成像 (PW), 计算 E 峰、A 峰, 及其比值参数的变化。

2.4 统计方法

实验数据计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 t 检验比较模型组与假手术组均数差异的显著性。

3 结果

3.1 一般体征变化

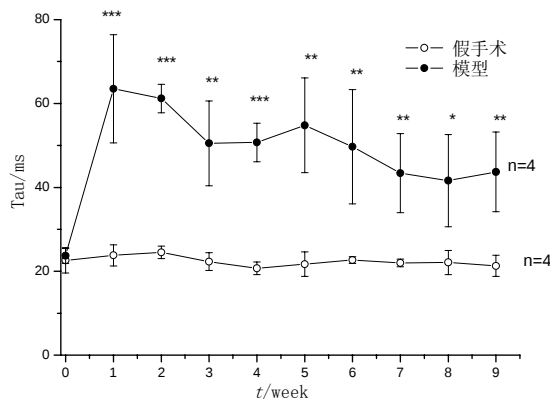
模型组比格犬造模后逐渐出现腹壁静脉曲张、腹壁水肿、腹水、呼吸困难, 紫绀等静脉瘀血体征, 提示胸下腔静脉狭窄后静脉回流受阻, 外周静脉压逐渐升高。手术 9 周后模型组与假手术组体质量较基础值分别增加 56%、22%, 差异显著 ($P < 0.01$), 提示模型组因腹水导致动物体质量明显增加。假手

术组动物的状态、行为无明显异常。

3.2 舒张功能变化

3.2.1 Tau 变化

假手术组比格犬术后 9 周内 Tau 时间基本稳定, 模型组比格犬术后 9 周内 Tau 时间均明显延长, 与假手术组比较有明显差异 ($P<0.05\sim0.001$)。结果见图 1。



与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

图 1 比格犬胸腔静脉狭窄造模后 Tau 变化

($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

3.2.2 $dp/dt_{\min}$ 变化

假手术组比格犬术后 9 周内 $dp/dt_{\min}$ 基本保持不变 ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$), 模型组比格犬 $dp/dt_{\min}$ 在 4 周内增加, 6 周后开始降低, 7 周后与假手术组比较有明显差异。结果见图 2。

3.2.3 LVEDP 变化

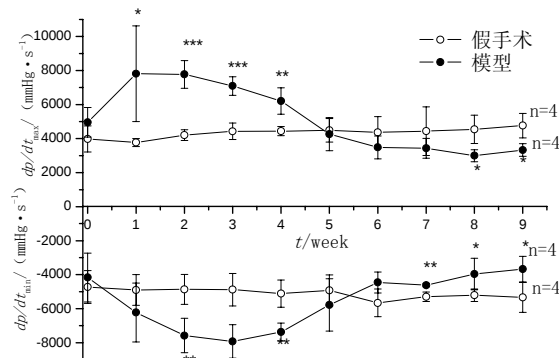
假手术组比格犬术后 9 周内 LVEDP 无明显变化; 模型组比格犬术后 1~2 周 LVEDP 与假手术组比较明显降低, 差异显著 ($P<0.001\sim0.01$), 术后 5 周开始升高, 8~9 周时差异更为显著 ($P<0.01\sim0.05$)。结果见图 3。

3.2.4 E、A、E/A 变化

假手术组比格犬术后 9 周 E、A、E/A 基本保持稳定。模型组比格犬术后 4 周内 E 峰变化不明显, 6 周后开始明显下降, 6~9 周与假手术组比较分别降低 18% ($P<0.05$)、20% ($P<0.05$)、22% ($P<0.05$)、17% ($P<0.05$); A 峰 6 周后开始明显升高, 6~9 周与假手术组比较分别升高 41% ($P<0.05$)、41% ($P<0.05$)、38% ($P<0.05$)、40% ($P<0.05$); E/A 比值在术后即开始轻度减小, 6~9 周减小最明显, 与假手术组比较分别减小 34% ($P<0.05$)、36% ($P<0.01$)、48% ($P<0.01$), 41% ($P<0.001$)。结果见表 1。

3.3 收缩功能变化

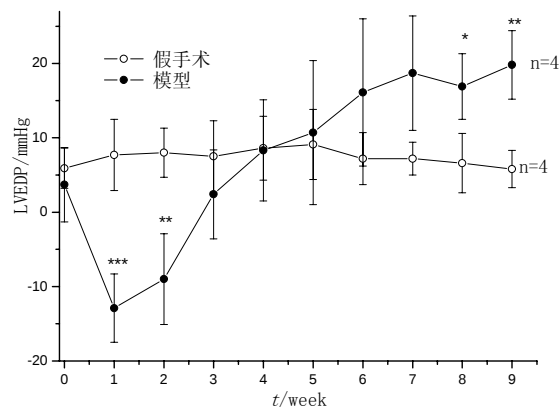
假手术组比格犬术后 9 周内 $dp/dt_{\max}$ 基本维持不变, 模型组比格犬术后 1~4 周内 $dp/dt_{\max}$ 明显增加, 较假手术组分别增加 107% ($P<0.05$)、85% ($P<0.001$)、60% ($P<0.001$)、40% ($P<0.01$), 6~9 周的 $dp/dt_{\max}$ 也明显降低, 较假手术组分别降低 20% ($P>0.05$)、23% ($P>0.05$)、34% ($P<0.05$)、30% ($P<0.05$)。结果见图 2。



与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

图 2 比格犬胸腔静脉狭窄造模后 dp/dt 变化

($\bar{x} \pm s$, $n=4$)



与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

图 3 比格犬胸腔静脉狭窄造模后 LVEDP 变化

($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

3.4 血流动力学变化

假手术组比格犬术后 9 周内 HR 基本稳定; 模型组比格犬术后 1 周开始 HR 稍有增加, 但与假手术组比较无明显统计学差异, 8~9 周 HR 明显增加 ($P<0.05$)。假手术组比格犬术后 9 周内 SBP、DBP、MABP 基本稳定; 模型组比格犬术后 3 周内 SBP 变化不明显, 4 周后开始明显增加, 至 9 周时增加最为显著, 与假手术组比较增加达 39%, 术后 1 周开始 DBP、MABP 即明显增加, 持续至第 9 周。模型组术后 1 周后 LVSP 即明显升高。

表 1 比格犬胸下腔静脉缩窄造模后 E、A、E/A 参数变化 ($\bar{X} \pm s$, $n=4$)

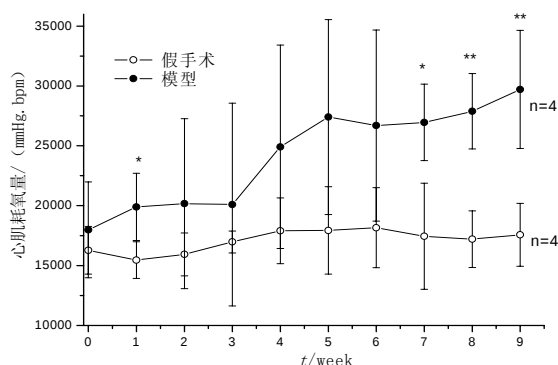
术后时间/周	E/(m·s ⁻¹)		A (m·s ⁻¹)		E/A	
	假手术	模 型	假手术	模 型	假手术	模 型
0	0.81 ± 0.04	0.85 ± 0.12	0.42 ± 0.05	0.44 ± 0.07	1.92 ± 0.15	1.83 ± 0.13
1	0.82 ± 0.04	0.80 ± 0.15	0.41 ± 0.04	0.44 ± 0.05	1.96 ± 0.21	1.81 ± 0.10
2	0.79 ± 0.02	0.73 ± 0.11	0.43 ± 0.05	0.50 ± 0.11	1.89 ± 0.17	1.66 ± 0.23
3	0.78 ± 0.05	0.76 ± 0.03	0.43 ± 0.08	0.48 ± 0.13	1.89 ± 0.45	1.66 ± 0.13
4	0.82 ± 0.07	0.73 ± 0.06	0.42 ± 0.09	0.55 ± 0.14	1.93 ± 0.41	1.71 ± 0.14
5	0.80 ± 0.06	0.72 ± 0.02	0.44 ± 0.05	0.60 ± 0.16	1.89 ± 0.17	1.63 ± 0.40
6	0.84 ± 0.08	0.69 ± 0.05*	0.46 ± 0.09	0.65 ± 0.11*	2.00 ± 0.36	1.33 ± 0.21*
7	0.82 ± 0.11	0.66 ± 0.05*	0.44 ± 0.08	0.62 ± 0.08*	1.97 ± 0.33	1.26 ± 0.18**
8	0.83 ± 0.11	0.65 ± 0.07*	0.45 ± 0.05	0.62 ± 0.10*	2.04 ± 0.35	1.07 ± 0.20**
9	0.77 ± 0.06	0.64 ± 0.04*	0.45 ± 0.06	0.63 ± 0.09*	1.78 ± 0.09	1.05 ± 0.15***

与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

结果见表 2。

3.5 心肌耗氧量变化

假手术组比格犬在术后 9 周内心肌耗氧量基本稳定, 模型组比格犬术后耗氧量开始稍有增加, 其中 1、7 周后与假手术组比较有明显差异 ($P<0.05\sim 0.01$)。结果见图 4。



与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

图 4 胸下腔静脉缩窄犬造模后耗氧量变化

($\bar{X} \pm s$, $n=4$)

4 讨论

4.1 心衰模型的建立与特点

心衰模型是研究心衰疾病发生、进展、转归病理生理特点与抗心衰药物效应评价及药物作用机制研究的重要工具。心衰模型的制备方法较多, 主要有前负荷型 (包括动静脉瘘法、瓣膜关闭不全法、下腔静脉缩窄法), 后负荷型 (包括缩窄主动脉、肺动脉法及高血压法), 缺血性心脏病冠脉阻断法 (冠脉结扎、血栓形成、冠脉栓塞), 阿霉素、肌球蛋白自身免疫致心肌损害法, 戊巴比妥、心得安、维拉帕米致心肌

功能抑制法, 快速起搏法, 基因敲除、转基因模型等^[7]。每种模型均有其适合选用的动物, 也代表了不同的发病机制以及独特的与临床患者相似的病理生理特征, 这些不同的模型对不同类别与作用机制抗心衰药物的研发提供了丰富的实验资源。

下腔静脉缩窄法主要用于较大动物, 犬是较为适合的动物之一, 尤其比格犬, 其性情温顺、血统纯正, 便于手术后护理与后续实验操作, 同时个体对模型制备干预、药物反应差异相对较小, 实验结果更加科学、可靠。本研究结果表明, 模型组比格犬造模后出现腹壁静脉曲张、腹壁水肿、腹水等现象, 提示胸下腔静脉狭窄后静脉回流受阻, 外周静脉压逐渐升高, 但这些变化是逐渐形成的, 在不同的动物中该体征出现时间略有差异, 一般为 1 个月左右。静脉狭窄后并未立即出现这些体征的原因可能与静脉回流受阻后, 静脉系统本身庞大的被动扩张与容量储存能力有关。该模型动物在出现静脉瘀血体征的同时, 亦出现呼吸困难、紫绀现象, 这可能是腹水导致的腹腔内压升高挤压膈肌, 使胸腔体积缩小, 肺扩张受限所致。实验结束后尸检发现, 模型动物肝、脾肿胀明显。上述体征均符合充血性心衰患者后期的临床特点, 这些特点与心衰后神经内分泌系统包括交感兴奋、水钠滞留的改变密切相关。因此, 该模型能较好地模拟临床患者心衰的充血性特征, 可以用于抗心衰药物的评价研究。

4.2 检测方法的优势

传统血流动力学检测方法为动物麻醉后进行手术, 用直接插管压力测定法进行检测。动物麻醉后神经反射消失, 神经内分泌反射对疾病状态及药物

表 2 比格犬胸腔静脉缩窄造模后血流动力学参数变化 ($\bar{X} \pm s$, $n=4$)

术后时间/周	HR/bpm		SBP/mmHg		DBP/mmHg	
	假手术	模 型	假手术	模 型	假手术	模 型
0	123.3 ± 15.2	127.2 ± 18.4	132.2 ± 5.8	140.3 ± 13.1	90.5 ± 8.0	93.4 ± 14.6
1	121.1 ± 12.1	133.8 ± 19.3	128.0 ± 10.1	149.4 ± 16.4	84.1 ± 7.9	98.8 ± 4.3*
2	126.2 ± 13.0	133.1 ± 24.7	126.4 ± 7.8	148.6 ± 32.4	84.4 ± 4.5	114.1 ± 12**
3	128.1 ± 7.0	133.1 ± 32.6	132.8 ± 10.1	146.0 ± 31.2	90.6 ± 8.4	122.4 ± 19.4*
4	128.4 ± 12.0	136.8 ± 29.0	139.4 ± 16.2	178.8 ± 24.1*	96.5 ± 11.4	138.0 ± 20.2*
5	126.2 ± 14.3	140.8 ± 20.0	141.4 ± 17.5	192.7 ± 33.2*	97.3 ± 10.4	140.2 ± 25.5*
6	129.0 ± 15.7	140.4 ± 17.2	140.2 ± 13.1	187.6 ± 32.5*	96.9 ± 10.2	136.6 ± 27.5*
7	127.6 ± 19.7	146.3 ± 20.5	135.6 ± 16.0	184.9 ± 11.8**	94.5 ± 14.1	144.4 ± 24.7*
8	124.0 ± 12.7	152.2 ± 10.0*	139.5 ± 21.7	182.9 ± 12.5*	94.6 ± 14.4	142.6 ± 21.9*
9	125.3 ± 14.9	152.2 ± 15.2*	139.8 ± 7.1	194.5 ± 13.5***	96.3 ± 5.9	151.5 ± 24.7**

术后时间/周	MABP/mmHg		LVSP/mmHg	
	假手术	模 型	假手术	模 型
0	105.8 ± 10.3	111.5 ± 12.3	139.6 ± 7.4	158.2 ± 40.0
1	94.3 ± 12.4	122.3 ± 5.2**	132.5 ± 5.1	247.9 ± 68.0*
2	91.4 ± 9.8	128.8 ± 14.1**	128.9 ± 6.6	234.9 ± 35.4**
3	100.9 ± 13.5	135.4 ± 19.1*	139.0 ± 9.6	216.5 ± 35.5**
4	101.7 ± 18.1	154.1 ± 30.4*	151.7 ± 18.0	224.2 ± 44.6*
5	102.6 ± 18.6	168.5 ± 44.7*	149.3 ± 11.8	211.1 ± 45.4*
6	105.2 ± 14.0	160.1 ± 45.8	151.1 ± 17.3	207.4 ± 35.2*
7	96.1 ± 23.3	160.1 ± 18.8**	145.2 ± 11.2	194.0 ± 16.6**
8	98.5 ± 21.9	155.8 ± 17.0**	149.8 ± 17.4	190.8 ± 12.0**
9	101.1 ± 10.7	157.9 ± 29.4*	146.2 ± 7.9	202.7 ± 15.5***

与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

反应发生较大变化;另外麻醉动物的胃肠动力下降,ig 给药及十二指肠给药时,药物的消化、吸收特性与清醒机体差异较大,而且只能进行急性实验(麻醉动物检测时间一般不超过 6~8 h),不能用于慢性、长期、动态、实时血流动力学研究。清醒动物实时检测系统可较好解决这些问题,该系统将发射子植入体内,植入子压力导管与血管、心脏室腔相连可长期测定压力,通过植入子将发射信号送出,经接收器接收与数据转换器转换后,进入计算机采集。该系统可在动物清醒自由活动的状态下,无麻醉药物刺激,可长期(2 个月以上)、动态、实时地进行血流动力学检测,观察模型发展、进程过程中的动力学变化,同时胃、肠系统对药物的反应与临床一致,动物可长期、反复给药并观察药物效应,也可以利用交叉设计重复利用动物模型,大大减少动物例数,提高利用率,节省时间和成本,同时符合动物福利;并且可观察同一个体的不同药物反应,

减少差异性,提高研究准确率。另外,动物手术后护理更加方便,所有导管均埋植于体内,无外接导管的易感染、体位影响,以及因动物撕咬损坏导管、仪器而使实验失败的缺点^[8-9]。

4.3 心衰发展与进程特点

Tau 时间常数又叫左室松弛时间常数,反映等容舒张期左室压力曲线下降的过程,且相对不受心脏负荷和心率的影响,是定量左室心肌松弛性的可靠指标。 dp/dt_{min} 为舒张变化率最大值,与 LVEDP 亦均表示心肌舒张功能,但 dp/dt_{min} 仅反映左室压力曲线下降肢中某一点的斜率,而且受到主动脉瓣关闭时动脉压力水平的显著影响^[10-11]。本研究表明,模型动物造模后舒张功能发生变化,下腔静脉缩窄后 Tau 时间常数明显增加,表示心脏舒张功能受损,4 周内 dp/dt_{min} 增加,LVEDP 明显降低,可能与静脉回流受阻,心脏回流减少时心脏的自身容量负荷调节与代偿强度增加,心室舒张幅度增大、舒

张时间延长增加血液回流量有关,另外也可能受到主动脉压力增加的影响。因此该模型在心脏代偿期内, $dp/dt_{\min}$ 可能不是反应心室舒张功能受损与否的最佳指标。随造模时间的延长, $dp/dt_{\min}$ 下降,LVEDP明显增高,二者在6~7周后较为明显,提示舒张功能逐渐受损。E峰表示左心室快速充盈波,A峰表示左心房充盈波,E/A比值表示心室的舒张功能,比值降低表示左心室舒张功能减弱。脉冲式多普勒成像显示,尽管4周内 $dp/dt_{\min}$ 代偿性增加明显,但E峰并未增加,可能与回心血量减少,心脏内的血容量减少有关;E峰变化与Tau时间常数基本一致,这也说明虽然舒张功能有代偿,但已经受损;同时A峰轻度升高但不明显,可能与左心室的代偿舒张功能尚可以使心房内的血液全部回流有关。6周后由于心脏舒张功能的失代偿,出现E峰下降,同时心房开始收缩加强,以弥补心室血液量充盈的不足,从而导致A峰明显升高,相应的E/A比值出现下降,8~9周时接近1。因此,LVEDP、 $dp/dt_{\min}$ 在心衰过程中,可反映先代偿增加后代偿失调的心衰形成过程,而Tau时间常数、E/A比值可真实反映心肌功能是否受损,这对于研究心衰发病中神经内分泌调节、药物作用与机制提供了进程与时间点选择的研究基础。

$dp/dt_{\max}$ 表示心肌收缩功能强弱。动物造模后收缩功能也发生变化,4周内 $dp/dt_{\max}$ 明显增加,由心脏的代偿反应性所致。该时期心脏代偿性舒张更加充分,血液回流尚能部分弥补回心量的不足,同时后负荷的轻度增加,使心脏收缩性代偿加强,导致 $dp/dt_{\max}$ 增加,但随着后负荷的进一步加大,舒张功能代偿达到极限并受损,收缩功能亦开始出现下降,表现在6周后的 $dp/dt_{\max}$ 逐步下降。

动物造模型后HR轻度增加,8周后最为明显;SBP在4周内轻度增加,且较平稳,4~6周呈线性增加,6周后较稳定;DBP、MABP在1周后逐渐增加,这与动脉收缩,外周阻力增加,同时由于静脉压的升高导致逆行性动脉压升高有关。该模型血压的变化特点与我们以前采用麻醉动物进行实验的结果有一定差异,麻醉动物造模1周后血压轻度下降约17%^[4],这可能与麻醉动物的神经反射抑制有关,但具体原因与作用机制尚需进一步探讨。

心肌耗氧量的增加是心肌病变的重要诱因之一,耗氧量过度增加时的能量饥饿状态,可导致心肌细胞病变与坏死,这也是心衰的发病机制之一。

本研究表明,模型动物造模后心肌耗氧量明显增加,这可能是诱发心衰的原因之一。

该模型的生化特征、心衰标志物,以及对药物的反应特点尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Hess P, Rey M, Wanner D, *et al.* Measurements of blood pressure and electrocardiogram in conscious freely moving guineapigs: a model for screening QT interval prolongation effects [J]. *Lab Anim*, 2007, 41 (4): 470-480.
- [2] Fleury A, Lavé T, Jonsson F, *et al.* A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for cardiovascular safety assessment of R1551 [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2010: doi: 10.1016/j.vascn.2010.08.003.
- [3] Mishina M, Watanabe T. Development of hypertension and effects of benazepril hydrochloride in a canine remnant kidney model of chronic renal failure [J]. *J Vet Med Sci*, 2008, 70 (5): 455-460.
- [4] 徐向伟,曾贵云,杨 熠,等.重组人脑钠肽对慢性心衰犬血流动力学和肾功能的影响[J].*药理学杂志*,2002,37(10): 758-762.
- [5] Wei C M, Clavell A L, Burnett J C. Atrial and pulmonary endothelin mRNA is increased in a canine model of chronic low cardiac output [J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 1997, 273 (2): R838-844.
- [6] Ahmet I, Krawczyk M, Heller P, *et al.* Beneficial effects of chronic pharmacological manipulation of β -adrenoreceptor subtype signaling in rodent dilated ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2004, 110 (9): 1083-1090.
- [7] Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 39 (1): 60-76.
- [8] 王维亭,徐向伟,赵专友,等.清醒比格犬心肌梗死超急性期缺血模型研究[J].*现代药物与临床*,2010,25(1): 35-40.
- [9] 徐向伟,王维亭,赵专友,等.狭窄冠脉致心肌缺血模型在清醒与麻醉状态下的比较[J].*药物评价研究*,2010,33(1): 46-50.
- [10] Weiss J L, Frederiksen J W, Weisfeldt M L. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure [J]. *J clin Invest*, 1976, 58 (3): 751-760.
- [11] 张 运,张 梅,葛志明,等.连续波多普勒超声估测左室松弛时间常数的研究[J].*中华心血管病杂志*,1992,20(5): 315-316.

(收稿日期 2010-09-03)