

· 基础研究 ·

胸部撞击伤致心肺联合损伤动物模型的建立

黄 一¹, 吴秋平², 余祖滨², 闵家新²

(1. 中国人民解放军第三二四医院胸外科, 重庆 400020; 2. 第三军医大学新桥医院胸外科, 重庆 400037)

摘要:目的 建立胸部撞击伤致心肺联合损伤动物模型。方法 采用水平式小型生物撞击机, 以 170、220、270 kPa 驱动压使撞击弹头对大鼠前胸部和侧胸壁分别致伤, 观察不同撞击力度和位置对心肺损伤程度的影响。结果 心肺损伤程度与驱动压力和撞击位置明显相关, 其中以 220 kPa 驱动压, 使弹头对大鼠剑突左侧 0.5 cm 处心尖搏动最强位置进行撞击, 可造成中-重度心肺联合损伤, 肺损伤简明损伤定级(AIS)评分为(4.4±0.843)分, 心脏损伤 AIS 评分为(3.33±0.516)分, 死亡率 20%, 且可观察到伤后 2 h 左心室功能明显下降, 左心室收缩期末压、舒张期末压均明显低于健康对照组, 特别是评价左心室收缩能力的左心室内压最大上升速率下降明显, 与临床中-重度胸部撞击伤较为一致。结论 所建立的大鼠胸部撞击伤致心肺联合损伤动物模型, 具有操作简便、物理参数可精确调整、撞击部位准确、可重复性好、病变典型等特点, 适合中-小型动物的胸部创伤研究。

关键词:胸部撞击伤; 心肺联合损伤; 模型; 动物; 大鼠

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.025

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)30-3188-04

The animal modelling of the collision injury of chest leading to the heart-lung injury

Huang Yi¹, Wu Qiuping², Yu Zubin², Min Jiaxin²

(1. Department of Thoracic Surgery, the 324th Military Hospital of PLA, Chongqing 400020, China;

2. Department of Thoracic Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To build the animal model of the collision injury of chest leading to the Heart-lung injury. **Methods** Using the mini horizontal bio-multi-function impact device to inflict damage on the prothorax and lateral chest wall of the rat with 170 kPa, 220 kPa, and 270 kPa pressure driven each time, to observe the different degree of Heart-lung injury caused by different impact force and impact position. **Results** The degree of the Heart-lung injury related to the impact force and impact position. Guiding the bullet to impact the left xiphoid by 0.5cm of the rat where the apex-beat was the strongest with the driven force of 220 kPa, it caused moderate and server Heart-lung injury, with the AIS evaluation of the lung injury being 4.4±0.843, the AIS evaluation of the heart injury being 3.33±0.516, and the death rate reaching to 20%. Moreover, 2 h after the injury, the function of the left ventricle decreased obviously, the left ventricular end-systolic pressure end-diastolic pressure were below normal, and especially the rise speed of the left intraventricular pressure which usually used to judge the LVSD(Left Ventricular Systolic Function), declines visibly, which was in accordance with the moderate and server collision injury of chest happened in clinic practice. **Conclusion** The animal model of the collision injury of chest leading to the Heart-lung injury owes the following characteristics: the operation is easy, the physical parameter can be trimmed sensitively, the collision position can be set accurately, the experiment can be handled repeatedly, and the pathological change is typical, so it is suitable for the research of the thoracic trauma of medium and small-sized animal.

Key words: collision injury of chest; heart-lung injury; models, animal; rats

交通事故所导致的胸部创伤达 35%~40%, 是仅次于颅脑外伤的第 2 位死亡原因, 其中又以撞击伤为最常见的类型。胸部撞击伤常以肋骨骨折、肺挫伤为主要临床表现, 而心肌挫伤等心脏损伤常常被更严重的肺损伤所掩盖, 且临床缺乏可靠的诊断指标, 易被忽略。以往的大量动物模型均限于对肺或心脏独立进行撞击致伤, 不能完全达到模拟伤情的目的。为此, 作者设计了大鼠胸部撞击伤致心肺联合损伤动物模型, 以利于更好地对撞击所致的心、肺损伤进行研究。

1 材料与方

1.1 实验动物分组及模型制备 成年健康 SD 大鼠 70 只(第三军医大学大坪医院实验动物中心提供), 雌雄不限, 体质量 230~260 g。按撞击部位的不同, 将动物按胸部正位撞击组(A 组), 胸部侧位撞击组(B 组)进行分类。再随机将实验动物按致伤驱动压力 170、220、270 kPa 分为 A1、A2、A3 组及 B1、B2、B3 组, 每组动物 10 只; 另取 10 只大鼠作为健康对照组(S 组)。

大鼠致伤前 12 h 禁食、自由饮水, 经肌肉注射速眠新 0.2 mg/kg 麻醉后, 应用 BIM-III 小型多功能生物撞击机驱动金属撞击头对大鼠胸部进行撞击致伤。A 组动物将鼠板立位放置, 以大鼠前胸部正对撞击口, 应用激光定位装置定位撞击点于剑突左侧 0.5 cm 心尖搏动最强点。B 组采用鼠板水平放置, 以动物左侧腋前线正对撞击口, 撞击点固定在左腋前线第五肋间。撞击头直径 1.1 cm, 质量 22 g, 撞击距离 18 cm, 撞击后立即予以胸部按压以恢复呼吸。健康对照组麻醉后不致伤, 与撞击组在相同时间点采集数据。

1.2 方法

1.2.1 一般状况及损伤分级 详细记录动物死亡率及死亡原因。致伤后存活的实验组动物进行活杀验伤取材, 详细检查并记录肺、胸壁及心脏损伤的类型、严重程度以及有无合并腹腔脏器损伤。因目前暂无大鼠胸部撞击伤心、肺组织伤情判定依据, 考虑到大鼠肉眼可见心脏损伤不多, 简明损伤定级(AIS)

表 1 大鼠心脏损伤程度判定

程度	伤情描述	AIS 分值
轻度	心外膜点状出血灶; 心包破裂; 轻微心电图改变的钝性心脏损伤	1~2
中度	累及心肌全层的点、灶状出血; 心功能改变明显	3
重度	心肌局部破裂未达心内膜; 中-大量心包积液; 面积小于 50% 的心房、心室斑片状损伤	4
极重	心脏破裂; 大血管钝性撕脱伤; 面积大于 50% 的钝性损伤	5~6

表 2 大鼠肺损伤程度判定

胸壁	肺(肺门区、肺泡区)	AIS 分值
淤血、瘀斑	充血、点状出血, 范围小于 1 个肺叶	1
软组织斑块状出血	灶状出血, 面积小于 20%	2
单根肋骨骨折	单侧挫伤面积超过 1 个肺叶; 肺组织表面浅表裂口	3
2~3 根肋骨骨折	肺组织裂口深度大于 1/4(肺表至肺门距离); 肺实质内局限性血肿; 出血面积大于 40%	4
肋骨骨折大于或等于 4 根	肺段或叶支气管断裂; 出血面积大于 60%	5
多根多段肋骨骨折连枷胸	一侧肺组织损毁; 肺门大血管破裂; 大量胸腔积血	6

评分主要以肺损伤程度为判定依据, 按 AIS 2005 钝性伤的伤情评定方法进行量化, 以下列标准对大鼠胸部撞击伤所致的心肺损伤分别进行判定(表 1、2), 未造成损伤者不纳入计分范围。

1.2.2 心功能检测 动物撞击致伤后行右颈总动脉左心室置管术, 置管连接 power lab 系统测定伤后大鼠左心室波形, 应用软件计算分析心室率(HR)、左心室收缩期末压(LVESP)、左心室舒张期末压(LVEDP)、左心室内压最大上升和下降速率($\pm dp/dt \max$), 见图 1、图 2。

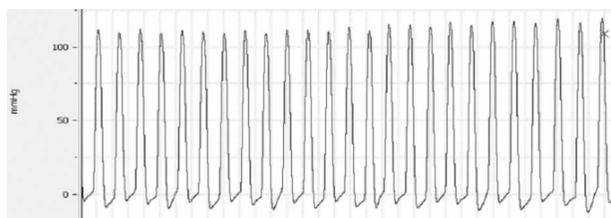


图 1 动脉压力波形

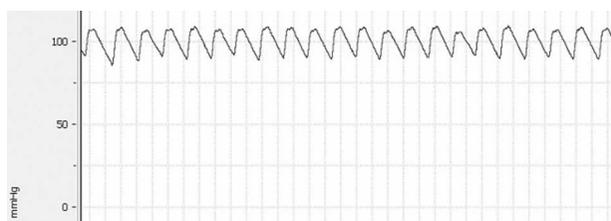


图 2 左心室压力波形

1.2.3 病理学观察 所有动物均行大体解剖, 各组随机选取 2 只动物进行病理学观察, 于肉眼病理特征的脏器受损部位取材, 以 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 5 μm 切片, HE 染色, 光学显微镜下观察其组织形态学变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行处理分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动物伤后一般情况 各组大鼠均在致伤后表现为短暂的呼吸抑制, 持续 20~120 s, 大部分通过胸外按压后恢复呼吸; 随后出现呼吸急促、口唇发绀、毛发竖立、精神萎靡、活动减少等表现; 部分伤势较重者出现寒战、口鼻血性分泌物以及叹气样呼吸; 伤后早期可触及心前区较强的心室搏动, 频率较慢。动物死亡率随撞击驱动压的增加而升高, 早期死亡原因多为不可逆性的呼吸停止、心肺大血管破裂所致的失血性休克、肺内出血窒息以及张力性气胸等。其中, A 组随驱动压增高死亡率平稳上升, 各驱动压下死亡率分别为 10%、20%、40%; B 组在较高驱动压下死亡率剧增, 分别为 0%、30%、70%。

2.2 动物大体解剖及 AIS 评分 所有致伤动物肺损伤发生率 100% (60/60), 以多发肋骨骨折、中-重度肺挫伤为主要表现(封 3 图 3)。各组动物伤后解剖均有部分肉眼可见心脏损伤, 其中 A1 组 2 例(20%)、A2 组 6 例(60%)、A3 组 8 例(80%)、B1 组 1 例(10%)、B2 组 3 例(30%)、B3 组 9 例(90%), 以 A3 组心脏损伤最为明显, 表现为心肌挫伤及心肌全层出血(封 3 图 4)。各组随着驱动压力的增加, AIS 评分逐渐升高, A2 组(220 kPa 正面致伤)肺损伤 AIS 评分为(4.4 \pm 0.843)分, 心脏损伤 AIS 评分为(3.33 \pm 0.516)分, 符合中-重度胸部撞击伤情, 致伤情况稳定, 死亡率低。B 组肺损伤明显, 但由于体位关系, 各驱动压下心脏损伤 AIS 评分均较 A 组低, 且当驱动压升至 270 kPa 时, 动物死亡率极高。各组大鼠伤后肺、心脏 AIS 评分, 见图 5、6。

2.3 心功能变化情况 与健康对照组比较, 各组在撞击后心功能均有不同程度的下降, 主要表现为伤后早期心率减慢, LVESP、LVEDP、 $\pm dp/dt \max$ 均降低。随着撞击驱动压加大, 心功能下降明显, 提示伤后左心功能受损, 且随着驱动压的增加, 左心功能受损情况加重。A、B 两组各驱动压力下的心功能指标相比, B1 组- $dp/dt \max$ 大于 A1 组, B3 组- $dp/dt \max$ 小于 A3 组($P < 0.05$); B2 组与 A2 组各项心功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 各组动物伤后死亡率及心功能变化情况

指标	S 组	A1 组	A2 组	A3 组	B1 组	B2 组	B3 组
伤后死亡数	0	1	2	4	0	3	7
伤后死亡率(%)	0	10	20	40	0	30	70
HR(次/分)	320.40±30.67	290.00±44.34	254.00±25.35	223.00±40.62	304.00±19.14	289.00±33.39	204.00±30.61
LVESP(mm Hg)	121.70±12.75	102.40±16.04	87.80±8.62	74.10±12.26	109.40±12.77	94.00±11.23	68.00±8.98
LVEDP(mm Hg)	-8.40±2.12	2.00±2.90	4.39±0.88	6.70±1.77	-3.70±3.62	3.30±2.03	8.40±2.23
+dp/dt max(mm Hg/s)	7 187.60±598.12	5 475.00±684.46	4 305.10±231.20	3 556.20±413.50	6 527.90±700.64	4 928.70±609.67	3 728.00±891.87
-dp/dt max(mm Hg/s)	4 803.60±611.09	3 911.40±592.16	2 388.40±372.87	2 052.00±404.34	4 569.50±643.36	3 751.30±593.72	1 694.70±413.52

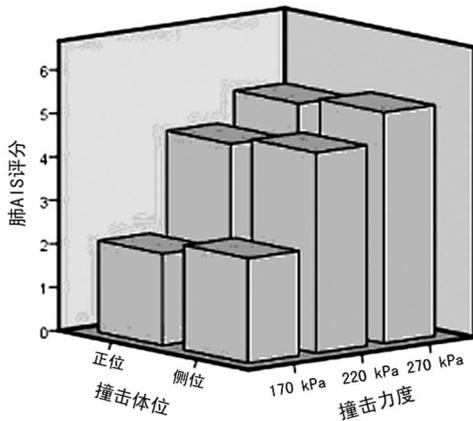


图 5 各组动物伤后肺 AIS 评分

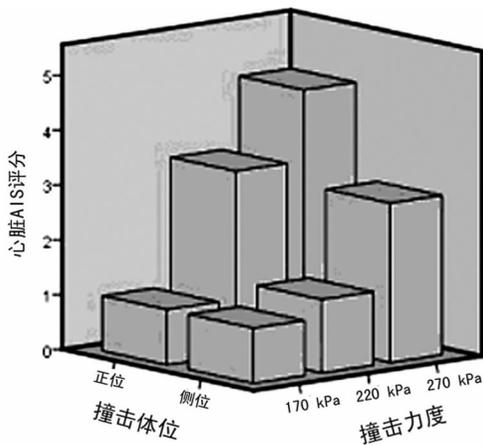


图 6 各组动物伤后心脏 AIS 评分

2.4 病理学观察 正常大鼠肺组织未见病变; A、B 两组肺组织损伤均以左肺下叶为主, 部分累及左肺上叶及右肺, 表现为局限性水肿、肺挫裂伤、肺门血管破裂等。显微镜下可见广泛的肺出血及水肿, 肺泡实质及间质内大量淋巴细胞、中性粒细胞浸润, 细支气管内部分纤维蛋白渗出。心脏损伤病理改变为显微镜下可见心肌不同程度红细胞浸润和出血, 受伤心肌横纹不清或消失, 肌纤维断裂、结构扭曲, 排列紊乱; 心肌细胞内可见少量淋巴细胞、中性粒细胞浸润, 见封 3 图 7~10。

3 讨 论

随着城市化进程及道路交通运输业的迅速发展, 交通事故的发生率越来越高。在一项对 3 542 例交通事故患者的调查中发现, 在胸部创伤中, 有 60% 是闭合性的心、肺联合损伤, 其

中有 16%~76% 的患者均伴有不同程度的心脏挫伤, 有约 6% 的患者因严重心脏损伤而危及生命^[1]。胸部撞击伤除了引起严重的肺损伤外, 还可引起心肌挫伤并导致心功能障碍, 甚者可导致血流动力学改变^[2-4]。其致伤因素可能有以下 3 个方面: (1) 外力对心脏造成的直接性损伤, 或胸廓因外力撞击导致压缩变形, 胸内压急剧增高, 导致血管内压升高, 大量血流瞬间涌入心肺所致的灌注伤; (2) 创伤后引起的呼吸困难和血流动力学紊乱, 使机体处于缺血、缺氧状态下的继发性损伤; (3) 创伤后炎症反应过度激活, 各种炎症因子大量释放, 血管收缩加剧, 进一步加重心肺的缺血、缺氧状态和机体各器官的损伤, 直至诱发 MODS^[5-6]。

近年来, 随着对创伤后肺保护的逐渐重视, 已有多种比较成熟的实验动物模型能够有效模拟撞击后中-重度的肺损伤, 但其多以撞击后肺损伤为研究目的, 且撞击方式也分垂直撞击、水平撞击等多种模式, 致伤情况也各不相同。而对于心脏损伤的研究仍局限于开胸后对心脏直接撞击方式^[7-8]或采用大中型动物胸部撞击两种方式, 前者受限于心脏单一损伤, 不能完全达到伤情模拟的目的; 后者则需要大量的实验人员及资金, 不利于大样本重复实验。

本实验参考了廖克龙和朱佩芳^[9]建立大鼠胸部撞击伤致肺损伤动物模型的经验并作适当调整, 采取水平撞击模式, 以胸部正位及侧位撞击分别模拟机动车驾驶员受正面及侧面撞击的情况, 通过加装在发射管上的激光定位系统对致伤点进行精确定位 (± 2 mm), 致伤距离及撞击强度可灵活调整, 撞击面积可根据实验动物大小和实验要求对弹头进行选定和更换。实验发现, 对胸部的正面撞击常直接导致大鼠心脏及大血管破裂死亡, 而侧位撞击时, 由于肋骨的柔韧性和活动性起到缓冲作用, 可耐受较大的撞击力度, 心脏损伤不明显^[10]。将胸部正位撞击组的撞击点调整至剑突左侧 0.5 cm, 近心尖搏动最强处, 既可对心脏造成直接损伤, 又远离了心肺大血管, 有效降低了致伤后动物的死亡率。通过对不同体位、不同撞击力度的实验比较, 结果发现: (1) 以较大撞击力度对大鼠侧胸壁进行致伤, 死亡率极高; 而降低撞击力度后, 由于侧胸壁的缓冲及纵隔摆动等因素, 心脏损伤不明显, 总体致伤控制不稳定; (2) 正位撞击组中, 动物伤后早期死亡率与撞击力度成线性关系。其中 220 kPa 驱动压下, 肉眼可见心脏损伤达 60%, 死亡率为 20%, 肺损伤 AIS 评分为 (4.4 ± 0.843) 分, 心脏损伤 AIS 评分为 (3.33 ± 0.516) 分, 且可观察到伤后 2 h 左室功能明显下降, LVESP、LVEDP 均明显低于健康对照组, 特别是评价左室收

缩能力的 $\pm dp/dt \max$ 下降明显,这与临床中-重度胸部撞击伤较为一致,此模型可作为可靠的大鼠胸部撞击伤致心肺联合损伤动物模型。

在交通事故伤中,因胸部撞击伤所致的心脏损伤往往因伤情隐匿、临床表现不明显而被严重的肺损伤及肋骨骨折等所掩盖^[11-12]。本实验所建立的撞击伤致心肺联合损伤模型具备以下优点:(1)适用于中-小型动物,撞击设备操作简便,物理参数可精确调整,撞击部位准确,可重复性好;(2)符合交通事故的致伤特点,心、肺损伤的病理表现、类型及伤情与临床较为接近;(3)能在致伤模型上完成血流动力学及分子生物学等多项实验指标的检测;(4)为临床研究胸部撞击伤后心肺联合损伤的各种病理生理变化提供了理想的模型基础,对后期深入研究其发生机制,并探讨有效的预防措施具有重要的临床和社会意义。

参考文献:

- [1] 王正国. 全国道路交通事故伤流行病学——1998 年回顾[J]. 中华创伤杂志, 2000, 16(5): 308-312.
- [2] Noland RB, Quddus MA. Improvements in medical care and technology and reductions in traffic-related fatalities in Great Britain[J]. *Accid Anal Prev*, 2004, 36(1): 103-113.
- [3] 荔志云, 周杰. 兰州市 2004 年度道路交通事故伤流行病学分析[J]. 西北国防医学杂志, 2006, 27(5): 342-344.
- [4] 童建菁, 陈尔真, 史以珏, 等. 上海市 2003 年道路交通事故

故伤流行病学分析[J]. *中国急救医学*, 2005, 25(10): 738-741.

- [5] 闵家新, 朱佩芳, 王正国. 胸部撞击伤后心功能障碍及其诊断研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2008, 24(6): 406-408.
- [6] 闵家新, 朱佩芳. 不同致伤参数对兔胸部撞击伤后心血管损伤的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(8): 463-464.
- [7] Meier R, Van Griensven M, Pape HC, et al. Effects of cardiac contusion in isolated perfused rat hearts[J]. *Shock*, 2003, 19(2): 123-126.
- [8] 刘维永, 蔡建辉. 心脏撞击伤生物力学致伤机制及心肌挫伤分级[J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(5): 540-542.
- [9] 廖克龙, 朱佩芳. 大鼠胸部撞击伤肺损伤模型的建立[J]. *创伤外科杂志*, 2001, 3(4): 263-265.
- [10] Liu B, Wang Z, Leng H, et al. Pathologic study of thoracic impact injury involving a relatively static impact pattern[J]. *J Trauma*, 1996, 40(1): 85-89.
- [11] El-Chami MF, Nicholson W, Helmy T. Blunt cardiac trauma[J]. *J Emerg Med*, 2008, 35(2): 127-133.
- [12] Sybrandy KC, Cramer MJ, Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights[J]. *Heart*, 2003, 89(5): 485-489.

(收稿日期: 2012-03-10 修回日期: 2012-05-16)

(上接第 3187 页)

- [2] Tudor RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 1-9.
- [3] Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 21-31.
- [4] 熊迈, 姚尖平, 徐颖琦, 等. 两种大鼠肺动脉高压模型肺血管重塑的血流力学、组织学和体视学指标变化[J]. *中华实验外科杂志*, 2009, 26(8): 1043-1045.
- [5] 刘斌, 彭军. 氧化应激和肺动脉高压血管重构[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(6): 539-542.
- [6] 魏倩萍, 邓华聪. 活性氧簇调控的信号通路和糖尿病肾病[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3): 446-448.
- [7] 韩玫瑰, 韩子明, 郭勇. 水飞蓟素对大鼠肾小管间质纤维化的影响及作用机制探讨[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(3): 339-344.
- [8] 卢献灵, 何建国. 肺动脉高压的炎症发病机制[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(11): 862-865.
- [9] 董旭, 王钢, 王怀良, 等. 蛋白激酶 C 亚型在慢性“炎症性”

肺动脉高压大鼠肺动脉中的表达[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(6): 558-560.

- [10] 丁晶, 曾超美, 杜军保. 气体信号分子与肺动脉高压的发病机制[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(13): 1026-1029.
- [11] 王占海, 沈凌鸿, 陈向东, 等. 水飞蓟素对脂多糖性大鼠急性肺损伤的拮抗作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(2): 280-283.
- [12] 陈晓英, 王玉林, 王伟. 核因子- κ B 抑制剂 PDTC 在肺动脉高压中的作用[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2008, 47(1): 55-63.
- [13] 陆俊羽, 姚伟, 钱桂生, 等. Fas 和 FasL 在 Na/H 交换器-1 抑制诱导缺氧大鼠肺动脉平滑肌细胞凋亡中的作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9): 515-518.
- [14] 王蕾蕾, 王国贤. 水飞蓟素对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(8): 625-629.
- [15] 曾红军, 庞玉生, 梁秀安. 基质金属蛋白酶-1、9 在小儿先天性心脏病肺血管重构中的作用[J]. *广西医学*, 2009, 31(10): 1409-1411.

(收稿日期: 2012-04-09 修回日期: 2012-06-21)