

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.001

小鼠 PE 右心室导管的制作及应用研究*

徐 刚,高文祥,陈德伟,李晓栩,刘福玉,黄斌,高钰琪[△](第三军医大学高原军事医学系病理生理学与高原生理学教研室/高原医学教育部重点实验室/
全军高原医学重点实验室,重庆 400038)

摘要:目的 建立一种制作简单、成本低廉、性能稳定的小鼠右心室压力检测方法。方法 选取一段长度约为 15 cm 的 PE-50 导管(外径:0.9 mm,内径:0.5 mm),将一端制成适宜弧度,另一端插入 7 号注射器针头连接压力换能器。选取 80 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,用自制 PE 右心室导管行右侧颈外静脉插管至右心室,记录成功例数和每次操作时间。另取 40 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组和慢性低压低氧组,每组 20 只。慢性低压低氧组小鼠在模拟海拔 5 000 m 低压舱内不间断喂养 4 周,对照组在舱外同时喂养。模型复制成功后,用自制 PE 右心室导管行右心室插管,记录右心室收缩压;分离左、右心室并称质量,计算 Hermann-Willson 指数并与右心室收缩压进行相关性分析。结果 采用此自制 PE 右心室导管,右心室插管成功率为 90%(72/80),从分离血管至检测出右心室波形所需时间每只 3~5 min。慢性低压低氧组右心室收缩压(39.52±4.34)mm Hg 和 Hermann-Willson 指数 0.356±0.039 均显著高于对照组(21.24±2.70)mm Hg、0.256±0.020,二者呈显著正相关($P<0.01$)。结论 采用本法检测右心室压力,制作简单,使用方便快捷,成功率高,性能稳定且成本低廉,可以推广应用。

关键词:小鼠;右心室导管;右心室收缩压;Hermann-Willson 指数

中图分类号:R331

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)19-2401-03

Design and application research of PE right ventricular catheter for mice*

Xu Gang, Gao Wenxiang, Chen Dewei, Li Xiaoxu, Liu Fuyu, Huang Jian, Gao Yuqi[△]

(Department of Pathophysiology and High Altitude Physiology, College of High Altitude Military Medicine/Key Laboratory of High Altitude Medicine of Education Ministry/Key Laboratory of High Altitude Physiology and High Altitude Disease of PLA, Third Military Medicine University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To establish a simple, low cost and stable method to detect right ventricular pressure in mice. **Methods** A PE-50 duct length 15 cm(outside diameter:0.9 mm, inner diameter:0.5 mm) was bent on one terminal and the other terminal was inserted into a 7# syringe needle to connect to a pressure transducer. This duct was intubated into right ventricle via right external jugular vein to detect right ventricular pressure in 80 SPF grade male C57BL/6 mice. Successful cases and operation time were recorded. Besides, 40 SPF grade male C57BL/6 mice were randomized into the control group($n=20$) and chronic hyperbaric hypoxia group($n=20$). Mice in chronic hyperbaric group were raised in a hyperbaric chamber of simulated 5 000 m high altitude for 4 weeks. The control group was raised outside the chamber simultaneously. Right ventricular systolic pressure was detected with the PE duct. Left and right ventricles were detached and weighed, and Hermann-Willson index was calculated. **Results** With this PE duct, right ventricular intubation success rate was 90% (72/80), the operation cost approximately 3 to 5 min each mouse from the separation of blood vessels to detect the time needed for the right ventricle waveform. right ventricular systolic pressure[(39.52±4.34)mm Hg] and Hermann-Willson index(0.356±0.039) of chronic hyperbaric hypoxia group were significantly higher than that of control group [(21.24±2.7)mm Hg and (0.256±0.020)], which has significant positive correlation ($P<0.01$). **Conclusion** It is simple, fast, stable, costing low and of high success ratio to detect right ventricular pressure with this method.

Key words: mice; right ventricular catheter; right ventricular systolic pressure; Hermann-Willson index

肺动脉高压是临床上一种常见疾病,对其发病机制和防治措施的研究是众多学者瞩目的领域。目前对于人及大型动物肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)的检测方法较为成熟,常用的有 Swan Ganz 肺动脉导管或 Doppler 等。其中肺动脉导管可直接检测 PAP,结果较准确。但小鼠等小动物难以检测 PAP,一般采用右心室质量指数或者 Hermann-Willson 指数作为替代指标^[1-3]。近年来,国外实验室开始尝试检测小鼠右心室压力来替代 PAP,例如经隔膜直接穿刺入右心室测量、通过 X 线透视在导丝引导下经颈静脉插管到右心室、利用

微型压力导管经颈静脉插管到右心室、超声心动图、经皮穿刺右心室压力测量等^[4-11]。上述检测方法存在操作不便、价格昂贵、成功率低以及检测结果不准确等缺点,不利于推广应用。本研究选取与压力换能器连接的 PE-50 导管,自行加工为弧形末端,由颈外静脉插入右心室,探讨建立一种成本低廉、简便易行的小鼠右心室压力检测方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 120 只,体质量(20±2)g,购自第三军医大学第三附属医院实验动物中心。

表 1 两组小鼠 RVSP、Hermann-Willson 指数及右心室 $\pm dp/dt \max$ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RVSP(mm Hg)	Hermann-Willson 指数	+dp/dt max(mmHg/s)	-dp/dt max(mmHg/s)
对照组	19	21.24 \pm 2.70	0.256 \pm 0.020	1 152.60 \pm 196.13	-1 065.29 \pm 223.92
慢性低压低氧组	20	39.52 \pm 4.34	0.356 \pm 0.039	1 822.04 \pm 225.50	-1 832.11 \pm 306.60

1.2 药品和仪器 乌拉坦(国药集团化学试剂有限公司)以生理盐水溶解配制成 10% 溶液,肝素钠(成都市科龙化工试剂厂)以生理盐水溶解配制成 0.3% 溶液。PE-50 导管(AD INSTRUMENTS)、多道生理记录仪(PowerLab 4/35)、压力换能器(AD INSTRUMENTS MLT844)、小动物低压环境模拟舱(贵州风雷厂制造)。

1.3 右心室导管制备 选取一段长度约为 15 cm 的 PE-50 导管(外径:0.9 mm,内径:0.5 mm),穿入细铜丝,将导管一端弯成直径 1 mm 的圆形,沸水加热定型。取出铜丝,将圆形端剪成适宜弧度,另一端与 7 号注射针头连接,针头尾端接三通开关,后者可与压力换能器连接。见图 1。

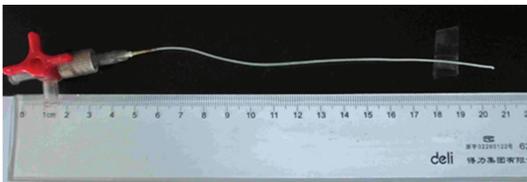


图 1 自制右心室导管

1.4 动物模型 选取 40 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,随机分为对照组和慢性低压低氧组,每组 20 只。将慢性低压低氧组小鼠放入模拟海拔 5 000 m 的低压舱内连续饲养 4 周,利用低压舱的自动给水、给料、自动冲洗装置进行给水、给料及冲洗粪便。对照组在舱外同时饲养。

1.5 右心室压力检测及右室内压最大变化速率($\pm dp/dt\text{-max}$)计算 将 80 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠用 10% 乌拉坦腹腔注射麻醉,仰卧固定于鼠台。分离右侧颈外静脉,结扎远心端,作一切口,将充满肝素钠生理盐水的自制导管插入右侧颈外静脉,并慢慢推进。连接压力换能器,采用多道生理记录仪记录右心室压力波形,并根据压力波形判断导管位置及确定导管是否成功进入右心室。记录成功例数、每只小鼠自分离血管至插进右心室所需时间。慢性低压低氧组和对照组小鼠尚需记录其右心室收缩压(RVSP),并通过多道生理记录仪软件计算右心室 $\pm dp/dt\max$ 。

1.6 Hermann-Willson 指数的测量 右心室压力检测完毕后,将小鼠断头处死,开胸取出心脏,剪去心房组织,沿室间隔剪开,分离右室自由壁(RV)和左室加室间隔(LV+S),用滤纸吸除血液并分别称其质量,Hermann-Willson 指数 = RV/(LV+S)。

1.7 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检测进行组间比较, Pearson 法进行相关分析,采用探索性分析对 RVSP 和 Hermann-Willson 指数进行描述性统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 右心室压力检测 典型的正常小鼠右心室压力波形如图 2。成功检测右心室压力 72 只,成功率为 90%。平均每只小

鼠从分离血管至检测出右心室波形所需时间为 3~5 min。

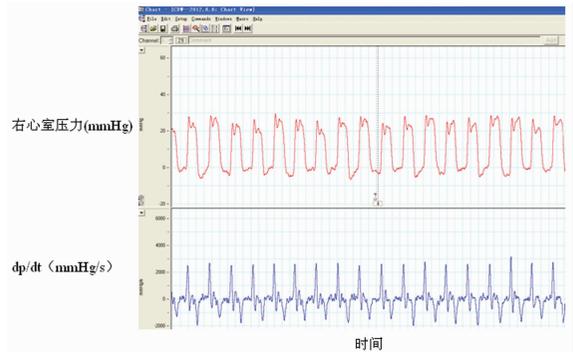


图 2 典型正常小鼠右心室压力波形

2.2 两组小鼠 RVSP、Hermann-Willson 指数及右心室 $\pm dp/dt \max$ 比较 慢性低压低氧组的 RVSP、Hermann-Willson 指数、 $\pm dp/dt\max$ 均显著高于对照组 ($P < 0.01$),见表 1(对照组手术时 1 只操作失败)。RVSP 与 Hermann-Willson 指数呈显著正相关 ($R^2 = 0.832, P < 0.01$),见图 3。两组小鼠 RVSP 和 Hermann-Willson 指数的箱图所示,对照组的 Hermann-Willson 指数有一个异常数据(偏小),它的编号是 13。见图 4、5。

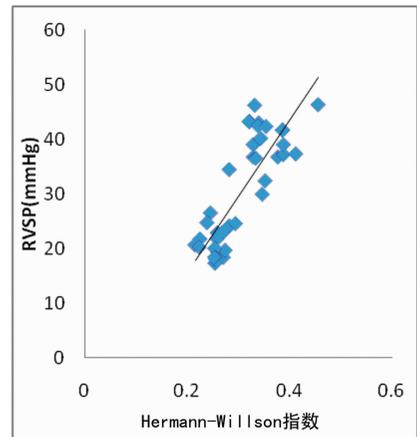


图 3 小鼠 RVSP 与 Hermann-Willson 指数相关分析

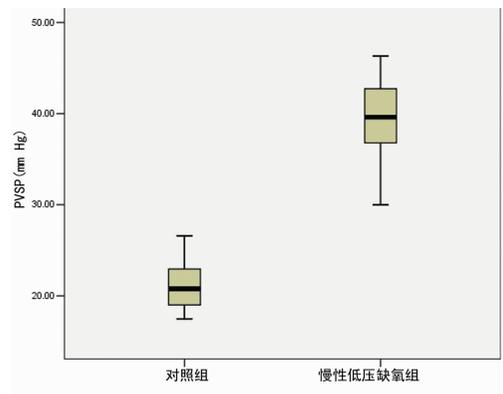


图 4 小鼠 RVSP 箱图

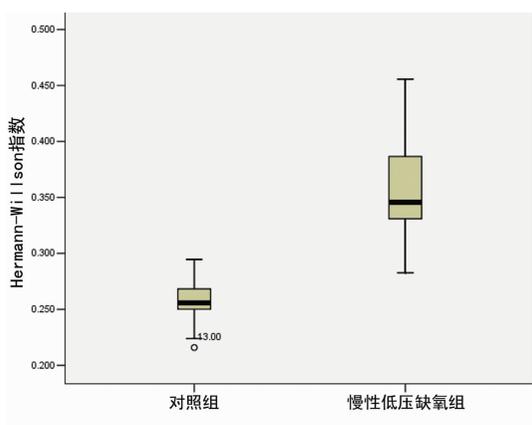


图 5 小鼠 Hermann-Willson 指数箱图

3 讨论

本研究应用自制的 PE-50 右心室压力导管,建立了直接检测小鼠右心室压力的方法。该方法所需均为生理实验常用器材,PE 右心室导管制作简便易行,手术操作简便快捷,且成功率高、重复性好。采用本方法检测发现慢性低压低氧小鼠 RVSP 显著高于对照组。通过检测小鼠 RVSP 并将其与 Hermann-Willson 指数进行相关分析发现,RVSP 与 Hermann-Willson 指数显著性相关,说明采用本法检测的 RVSP 与 Hermann-Willson 指数可以作为相互替代、相互印证的指标。采用探索性分析对两组小鼠的 RVSP 和 Hermann-Willson 指数进行描述性统计分析发现,对照组的 Hermann-Willson 指数有一个异常数据(偏小),而 RVSP 则未出现异常数据,表明 RVSP 检测受人为因素影响小,结果更为客观。同时,采用本法检测的 RVSP 绝对值与文献[12-15]报道的使用微型压力导管所测量的 RVSP 绝对值相似,进一步说明采用本方法检测右心室压力准确、可靠。在采用本法检测右心室压力的同时,可以通过软件计算分析右心室 dp/dt_{max} ,了解右心室收缩和舒张能力变化,也是其他多种检测方法无法完成的。

综上所述,作者认为,采用本法检测右心室压力具有制作简单、使用方便快捷、成功率高,性能稳定且成本低廉等优点,值得推广应用。

参考文献:

- [1] 陈伯銮.关于肺动脉压测定的若干问题[J].中国急救医学,1981,1(3):22-25.
- [2] 章新华,陈磊,王怀良,等.大鼠肺动脉压检测方法学研究[J].中国医科大学学报,2004,33(5):388-389.
- [3] Koskenvuo JW, Mirsky R, Zhang Y, et al. A comparison of echocardiography to invasive measurement in the evaluation of pulmonary arterial hypertension in a rat model[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2010, 26(6): 509-518.
- [4] Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1 α [J]. J Clin Invest, 1999,

103(5):691-696.

- [5] Champion HC, Bivalacqua TJ, D'Souza FM, et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the lung of the mouse In vivo effect on agonist-induced and flow-mediated vascular responses[J]. Circ Res, 1999, 84(12): 1422-1432.
- [6] Woldbaek PR, Stromme TA, Sande JB, et al. Evaluation of a new ber-optic pressure recording system for cardiovascular measurements in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(5): H2233-2239.
- [7] Thibault HB, Kurtz B, Raheer MJ, et al. Noninvasive assessment of murine pulmonary arterial pressure validation and application to models of pulmonary hypertension[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2010, 3(2): 157-163.
- [8] Marcel L, Lieve M, Ann B, et al. Deficiency of urokinase type plasminogen activator Mediated plasm in generation Impairs vascular remodeling during hypoxia induced pulmonary hyperension in mice[J]. Circulation, 2001, 103(15): 2014-2020.
- [9] Huha JW, Kimb SY, Leec JH, et al. YC-1 attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(6): 638-646.
- [10] Nozik-Grayck E, Suliman HB, Majka S, et al. Lung EC-SOD overexpression attenuates hypoxic induction of Egr-1 and chronic hypoxic pulmonary vascular remodeling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(3): 422-430.
- [11] Ramiro-Diaz JM, Nitta CH, Maston LD, et al. NFAT is required for spontaneous pulmonary hypertension in superoxide dismutase 1 knockout mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 304(5): 613-625.
- [12] 徐漫欢,范小芳,王小同,等.吸入低氧高二氧化碳对小鼠右心室收缩压及肺小动脉重建的影响[J].浙江医学, 2008, 30(1): 41-43.
- [13] Chen WS, Li XQ, Cao W, et al. Vardenafil ameliorates calcium mobilization in pulmonary artery smooth muscle cells from hypoxic pulmonary hypertensive mice[J]. Arch Med Res, 2012, 43(4): 265-273.
- [14] Cruz JA, Bauer EM, Rodriguez AI, et al. Chronic hypoxia induces right heart failure in caveolin-1 mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302(12): 2518-2527.
- [15] Ochoa CO, Yu L, Al-Ansari E, et al. Thrombospondin-1 null mice are resistant to hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 5: 32.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-03-02)