

扩张型心肌病家兔血浆脑钠肽水平的改变及其意义

李文强 李艳 魏捷 李国草 李庚山

【摘要】 目的 观察实验性阿霉素扩张型心肌病(DCM)模型家兔血浆脑钠肽(BNP)的改变,并探讨其意义。方法 22只健康家兔随机分为正常对照组($n=10$)和DCM模型组($n=12$),经兔耳缘静脉注射盐酸阿霉素8周建立DCM模型。分别于给药前及给药后第8周和第11周进行超声心动图、血浆BNP水平检测,第11周测定血流动力学指标并观察心肌病理学改变。结果 模型组动物的超声心动图、血流动力学指标及病理学变化符合DCM的病理改变。模型组给药前的血浆BNP水平与正常对照组比较差异无显著性($P>0.05$);用药后血浆BNP水平显著增高(P 均 <0.01),第11周的血浆BNP水平显著高于第8周($P<0.05$)。血浆BNP水平与左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期压(LVEDP)均呈显著正相关关系,与左室内压峰值(LVSP)和左室射血分数(LVEF)均呈负相关关系。结论 阿霉素DCM模型适合于研究衰竭心脏神经内分泌异常;心室负荷和室壁张力的增加是调节BNP分泌的关键因素;血浆BNP水平是评价DCM心功能损伤严重程度的良好指标。

【关键词】 阿霉素; 心肌病,扩张型; 脑钠素

Change in content of plasma brain natriuretic peptide in dilatatory cardiomyopathy in rabbit LI Wen - qiang *, LI Yan, WEI Jie, LI Guo - cao, LI Geng - shan. * Department of Emergency, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

【Abstract】 Objective To determine the changes in plasma brain natriuretic peptide (BNP) in adriamycin - induced dilatatory cardiomyopathy (DCM) in rabbit, and to evaluate the significance. Methods Twenty - two rabbits were randomly divided into control group ($n=10$) and model group ($n=12$). The DCM model was reproduced by injecting adriamycin via ear vein for 8 weeks. Echocardiogram was performed and plasma BNP were measured before administration, and at 8 th and 11 th week after the challenge. Indexes of hemodynamics and pathological changes were observed. Results Indexes of echocardiogram and hemodynamics of model group were consistent with pathologic changes of DCM. Plasma levels of BNP of the model group were increased significantly after administration of the drug (all $P<0.01$), though the values before the drug administration were approximately the same as in the control group. Plasma BNP levels were significantly higher in DCM group at the 11 th week than at the 8 th week ($P<0.05$). Plasma levels of BNP were positively correlated with and left ventricular end - diastolic volume (LVEDV), left ventricular end - systolic volume (LVESV), left ventricular end - diastolic pressure (LVEDP) and negatively correlated with left ventricular systolic pressure (LVSP), and left ventricular ejection fraction (LVEF). Conclusion Administration of intravenous adriamycin to rabbits results in DCM which is suitable for the conduction of research of neuroendocrine abnormality of heart. Overload of the left ventricle and increasing tension of left ventricular wall are key factors for regulating BNP excretion. Plasma BNP level is a good marker for evaluating degree of severity of cardiac function in DCM.

【Key words】 adriamycin; dilated cardiomyopathy; brain natriuretic peptide

扩张型心肌病(DCM)的发生、发展过程中存在着复杂的神经内分泌调节,其中血浆脑钠肽(BNP)水平变化具有十分重要的意义。近年的研究证明,血浆BNP浓度是左室功能障碍的敏感指标,与充血性心力衰竭(CHF)的严重程度相关^[1,2],而DCM是构成CHF最主要的原因。因此,DCM已成为研究CHF病理生理特征及探索防治途径的窗口。本研究

拟以纯种日本大耳白兔为研究对象,采用阿霉素耳缘静脉注射给药法制备DCM模型,观察模型动物超声心动图改变及血浆BNP变化,并探讨其意义。

1 材料与方法

1.1 动物及模型制备:健康大耳白兔22只,由中国科学院医学科学研究所实验动物中心提供,体重1.8~2.2 kg,雌雄不限,随机分成正常对照组($n=10$)和DCM模型组($n=12$)。阿霉素诱导的兔DCM模型制备按文献[3]方法。注射用盐酸阿霉素(浙江海正药业股份有限公司生产,批号:030701)用生理盐水稀释成1 g/L溶液,按1 mg/kg经兔耳缘静脉注射,每周2次,连续8周。正常对照组经耳缘

基金项目:湖北省卫生厅科研基金资助项目(NX200413)

作者单位:430060 武汉大学人民医院急诊科(李文强,魏捷);
检验科(李艳);心内科(李国草,李庚山)

作者简介:李文强(1967-),男(汉族),湖北省松滋市人,副教授,博士研究生,副主任医师,主要从事心力衰竭的基础及临床研究。

静脉注射生理盐水 1 ml/kg, 每周 2 次, 连续 8 周。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 血浆 BNP 水平: 于给药前及给药后第 8 周和第 11 周耳缘静脉抽血, 质量分数为 10% 的乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝并加抑肽酶, 离心后分离血浆, -70°C 冻存待测。BNP 试剂盒购自上海贝西公司, 采用双抗夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定。

1.2.2 血流动力学指标: 两组动物均于第 11 周末经右侧颈总动脉插管入左心室, 测定其左室内压峰值(LVSP)、左室舒张末期压(LVEDP)和左室内压上升最大变化速率($\pm dp/dt \max$)。

1.2.3 超声心动图: 采用美国 Acuson Sequoia512 型彩色超声诊断仪, 7 V 3 型心脏探头, 其频率为 6.0 MHz, 分别于给药前及给药后第 8 周和第 11 周测定左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(SD)和舒张末期内径(DD), 取 2 个心动周期的均值。

1.2.4 心肌病理学改变: 均于第 11 周末处死两组动物, 取其左心室游离壁中部心肌, 用体积分数为 10% 的甲醛固定, 石蜡切片, 苏木素-伊红(HE)染色, 光镜下观察。

1.3 统计学处理: 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验比较两组血浆 BNP 和血流动力学指标; 单因素方差分析比较模型组用药前后血浆 BNP 水平、超声心动图变化; 直线相关分析比较血浆 BNP 与 LVEDV、LVESV、LVEF、LVEDP 和 LVSP 的相关关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况: 静脉注射阿霉素 2 周后, 少数动物出现腹泻、腹胀。模型组动物于第 6、7 和 10 周分别死亡 1 只, 解剖见有肠胀气, 腹腔、心包少量积液。正常对照组动物无一死亡。

2.2 光镜下心肌病理改变: 模型组心肌细胞呈多灶性肌浆溶解, 有不同程度的颗粒变性与空泡变性, 细胞核固缩、变形或消失, 细胞间隙明显增宽; 受累较重的心肌细胞肌原纤维增粗、纹理模糊或消失, 粗颗粒样变性, 甚则过度收缩而发生凝集、断裂, 形成不规则的大颗粒、团块或横带; HE 染色呈嗜伊红浓染(图 1)。对照组心肌细胞排列整齐, 无心肌纤维的破坏, 细胞间隙正常, 未见水肿(图 2)。

2.3 血浆 BNP 水平变化(图 3): 正常对照组血浆 BNP 水平与模型组给药前水平比较差异无显著性($(43.0 \pm 16.6) \text{ ng/L}$ 比 $(47.0 \pm 19.1) \text{ ng/L}$, $P >$

0.05)。模型组血浆 BNP 水平在给药后第 8 周和第 11 周与给药前比较差异均有显著性(P 均 < 0.01)。

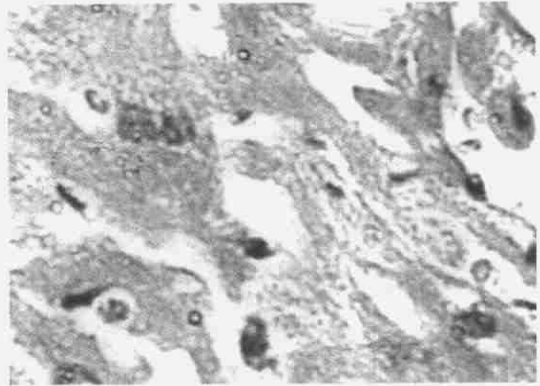


图 1 光镜下模型组动物心肌组织形态学(HE, $\times 400$)

Figure 1 Morphology of myocardial tissue on model group under light microscope(HE, $\times 400$)

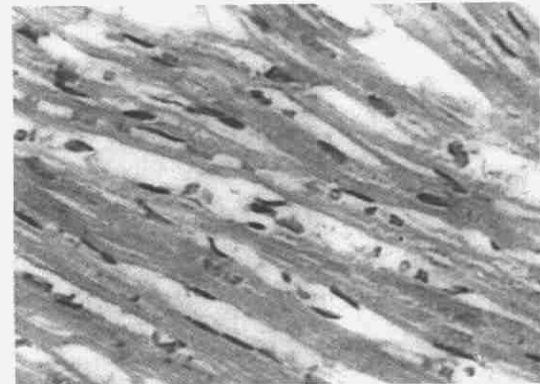
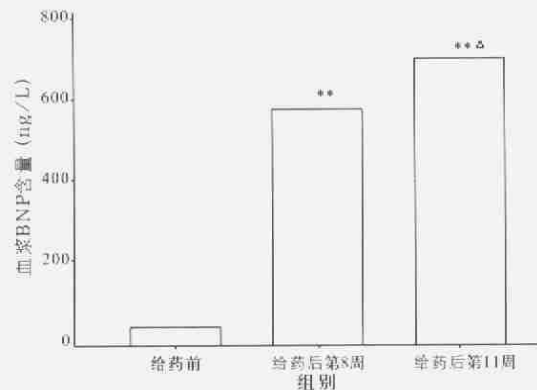


图 2 光镜下正常对照组动物心肌组织形态学(HE, $\times 400$)

Figure 2 Morphology of myocardial tissue on normal control group under light microscope(HE, $\times 400$)



注:与给药前比较: ** $P < 0.01$; 与给药后第 8 周比较: $\Delta P < 0.05$

图 3 模型组用药前后血浆 BNP 水平的变化

Figure 3 Changes of plasma BNP level before and after administration in the model group

2.4 血流动力学指标比较(表 1): 与正常对照组比较, 模型组动物除 LVEDP 明显升高外, 其余血流动力学指标均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 DCM 模型动物血流动力学指标的变化($\bar{x}\pm s$)Table 1 Changes of hemodynamics in the DCM model rabbits($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数 (只)	HR (次/min)	+dp/dt max (mm Hg/s)	-dp/dt max (mm Hg/s)	LVSP (mm Hg)	LVEDP (mm Hg)
正常对照组	10	269±42	6 174±1 123	-5 213±883	136±13	3.5±1.2
DCM 模型组	9	220±29*	4 012±781*	-3 953±687*	93±11**	23.1±6.4**

注:与正常对照组比较;* $P<0.05$,** $P<0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 对照组和模型组动物用药前后超声心动图变化($\bar{x}\pm s$)Table 2 Changes of echocardiogram in the control group and in the model group before and after administration($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	LVEF	LVESV(ml)	LVEDV(ml)	SD(mm)	DD(mm)
正常对照组	10	0.76±0.07	0.61±0.15	2.27±0.66	6.4±1.5	10.2±1.7
DCM 模型组 用药前	12	0.76±0.07	0.62±0.18	2.31±0.69	6.5±1.4	10.1±1.9
用药后第 8 周	10	0.59±0.09** $\Delta\Delta$	1.10±0.41* $\Delta\Delta$	3.51±0.79* Δ	8.8±1.7* Δ	13.6±2.5* Δ
用药后第 11 周	9	0.51±0.10** $\Delta\Delta$	1.21±0.38* $\Delta\Delta$	3.58±0.77* Δ	8.9±1.9* Δ	14.1±2.6* Δ

注:与 DCM 模型组用药前比较;* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 DCM 模型组用药后第 8 周比较:# $P<0.05$;与正常对照组比较: $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2.5 超声心动图变化(表 2):模型组动物中有 3 只出现了心包积液(图 4)。正常对照组与模型组用药前超声心动图指标差异均无显著性(P 均 >0.05);用药后第 8 周,DCM 模型组除 LVEF 下降外,其余各指标均升高,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),用药后第 11 周变化更明显,但仅 LVEF 与用药后第 8 周比较差异具有显著性。



图 4 模型组动物停药后 3 周,超声心动图示心脏扩大,并出现心包积液

Figure 4 Three weeks after ceasing administration, echocardiogram indicates cardiac dilatation and hydropericardium

2.6 相关性分析(表 3):模型组血浆 BNP 水平与 LVEDV、LVESV、LVEDP 均呈显著的正相关关系(P 均 <0.05),而与 LVSP 和 LVEF 则均呈显著的负相关关系(P 均 <0.01)。

3 讨论

阿霉素损伤细胞生物膜,影响线粒体氧化磷酸化,可以在人体及动物造成剂量依赖性的类似 DCM 样病理生理改变,已被用于复制动物心肌病模型。阿霉素性 DCM 模型适合于研究衰竭心脏结构改变及神经内分泌异常^[4]。本实验中模型组动物血流动力

表 3 BNP 与血流动力学和超声心动图指标变化的相关性($\bar{x}\pm s$)Table 3 Relativity of BNP and the changes of hemodynamics and echocardiogram indexes($\bar{x}\pm s$)

指标	相关性	LVEDV	LVESV	LVEDP	LVSP	LVEF
动物数(只)		31	31	9	9	31
BNP 值	r 值	0.61	0.73	0.82	-0.65	-0.69
	P 值	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

学和心脏超声指标改变以及病理学变化符合 DCM 的病理改变,提示此剂量的阿霉素可损伤兔心功能,造成 DCM 模型。

BNP 是利钠肽家族的成员之一,是一种由心室合成和分泌的循环激素,心室负荷和室壁张力改变是刺激 BNP 分泌的主要条件,具有利钠、利尿、扩张血管和抑制肾素、醛固酮分泌等作用。DCM 存在一系列神经内分泌异常,包括 BNP 分泌升高^[5]。在血流动力学指标中,LVEDP 可反映左心室前负荷^[6]。本组资料显示,静脉注射阿霉素后血浆 BNP 水平较正常对照组显著升高,模型组的 LVEDP 显著高于正常对照组,模型组 BNP 与 LVEDP 呈正相关关系,说明血浆 BNP 水平升高是由于心室负荷和室壁张力增加所致。超声心动图显示,模型组室腔增大、室壁变薄,据 Laplace 公式[室壁张力=压力+心室半径/2(室壁厚度)]显示,室壁张力增大可导致 BNP 分泌增加。

本实验的给药方式决定了阿霉素对家兔心肌损伤是渐进性的,随着模型组动物心功能的减退、室腔的扩大,BNP 水平进一步增加,且 BNP 与 LVEDP 呈正相关关系,与 LVSP 和 LVEF 呈负相关关系,提示 DCM 时 BNP 是评价心功能损伤严重程度的较好指标,这与有关理论及文献[1]的结论相符。比

较 BNP 与 LVESV、LVEDV 的相关系数可见, BNP 与 LVESV 的相关系数较与 LVEDV 高(0.73 比 0.61)。这一结果表明,收缩功能障碍对增加 BNP 分泌的作用较舒张功能障碍重要。LVEF 与 BNP 的密切相关更进一步支持这一结论,但对这一结论需进一步研究。

因家兔的心率较快,行超声心动图检测时超过 200 次/min,使测得的左室心功能各项指标的误差较大^[7]。另外,家兔的心腔较小,因而超声心动检查时二维和彩色多普勒检查都相对困难。但在本实验中用超声心动图与心导管检测的指标均与血浆 BNP 水平有良好的相关性,说明在临床研究中,超声心动图可作为临床检测心功能的主要参考依据。

综上所述,可得出以下结论:①用阿霉素可成功复制出家兔 DCM 模型,该模型适合于研究衰竭心脏神经内分泌异常;②心室负荷和室壁张力的增加是调节 BNP 分泌的关键因素;③血浆 BNP 水平是

评价 DCM 心功能损伤严重程度的良好指标。

参考文献:

- 1 Martin R C, Gustavo F M. BNP and congestive heart failure[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2002, 44: 293 - 321.
- 2 任众环,王金良. B 型钠尿肽在诊治充血性心力衰竭中的价值[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 319 - 封三.
- 3 Schwarz E R, Pollick C, Dow J, et al. A small animal model of non - ischemic cardiomyopathy and its evaluation by transthoracic echocardiography[J]. Cardiovasc Res, 1998, 39: 216 - 223.
- 4 郭玉涛,谭毅. 充血性心力衰竭的动物模型[J]. 中国医科大学学报, 2001, 21: 122 - 125.
- 5 Meune C, Fulla Y, Martins E, et al. B - type natriuretic peptide for the diagnostic and prognostic assessment in cardiology; its interest and perspectives of application[J]. Presse Med, 2003, 32: 181 - 185.
- 6 李慧,金章安,霍艳明. 生脉注射液对充血性心力衰竭患者即刻血流动力学的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 572 - 573.
- 7 Sabbah H N, Mohyi J, Hawkins E T, et al. Longitudinal evaluation of left ventricular performance in dogs following nonpenetrating cardiac trauma[J]. J Trauma, 1989, 29: 175 - 179.

(收稿日期:2004 - 07 - 18 修回日期:2005 - 02 - 24)

(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

胰心综合征临床特点与发病机制

栾开建 马东升

【关键词】 胰腺炎; 胰心综合征; 临床特点

对 51 例胰心综合征(PCS)患者进行回顾性分析,报告如下。

1 临床资料

1.1 病例:我院 1991—2004 年共收治急性胰腺炎(AP)376 例,其中 51 例发生 PCS,发生率为 13.6%;男 31 例,女 20 例;年龄 16~72 岁,平均 44.3 岁;38 例为水肿型,13 例为坏死型,发病前均无心血管病史。51 例均有心悸、胸闷、心前区不适感,26 例出现气短,4 例有心绞痛,4 例发生心力衰竭。心电图 ST-T 改变 26 例次,窦性心动过速 6 例次,室上性心动过速 4 例次,1 度房室传导阻滞 4 例次,完全性右束支传导阻滞 2 例次,室性期前收缩 2 例次;6 例显示急性心肌梗死(AMI)图形,同时进行血清心肌酶学测定,检测结果均在正常范围内。心脏超声心动仪示心包积液 2 例。

作者单位:118000 辽宁省丹东市第一医院

作者简介:栾开建(1953-),男(汉族),山东省人,副主任医师。

1.2 结果:死亡 3 例,均为出血坏死型 AP 合并心力衰竭、心包积液、休克;余 48 例均治愈,心电图随诊均恢复正常,心脏症状消失,1 例心包积液全部吸收。

2 讨论

PCS 发生在 AP 基础上,其发生率高达 8.0%~24.2%^[1];本组为 13.6%。

引起 PCS 发生冠状动脉痉挛的原因可能有:内脏神经反射途径^[2-4];疼痛反射途径^[2,3,5];加压反射途径^[1,3];坏死的胰腺细胞释放多种毒素造成心肌中毒^[2,3,6];胰酶经淋巴转入心包,引起心外膜脂肪坏死和心包积液^[3];电解质紊乱^[2,3]等。

PCS 的心血管临床表现多样化,因此要重视诊断与鉴别诊断。AP 时伴有心脏表现或心电图异常,并排除心脏原发性疾病即可诊断 PCS。PCS 易误诊为心绞痛和 AMI,应鉴别。

PCS 的治疗原则主要是积极治疗原发病,严密监视心脏损害的情况,并给予相应的处理,应注重去除活性胰酶、抗感

染、电解质紊乱及液体补充综合治疗。PCS 预后主要取决于原发病严重程度及对心脏损害的情况,本组 3 例死亡病例均为重症 AP。对重症 AP 患者应进行心电监护,以便早期发现,及时纠正。

参考文献:

- 1 曾靖. 胰心综合征的临床特点及其意义[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9: 174.
- 2 张开滋,曲德萍,曲晓燕,等. 实用心血管综合征学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 1999. 137 - 138.
- 3 赵孟君. 急性坏死性胰腺炎并发多器官功能不全综合征[J]. 河北医学, 2003, 5: 166.
- 4 葛颖,万勇,王大庆,等. ICU 重症急性胰腺炎的中西医结合治疗[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 390.
- 5 李广阔,田伏洲,粟永萍,等. 继发性胰腺感染对重症胰腺炎患者预后的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 2 - 5.
- 6 虞文魁,李维勤,李宁,等. 急性胰腺炎并发急性肺损伤的影响因素及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 100 - 102.

(收稿日期:2004 - 11 - 15)

修回日期:2005 - 02 - 24)

(本文编辑:李银平)