

• 发明与专利 •

一种用于构建小鼠劳力型热射病模型的实验装置设计与应用

吴优 彭宇亮 方宗平 张西京

空军军医大学第一附属医院重症医学科, 陕西西安 710032

通信作者: 张西京, Email: xjzhang0806@163.com

【摘要】 劳力型热射病是指在高温高湿环境下机体出现体温调节功能失稳态, 导致产热大于散热, 引起核心体温超过 40 °C, 伴有中枢神经系统功能障碍和多器官功能障碍的极其严重的临床综合征。目前常用的劳力型热射病动物模型是在高温高湿条件下将小鼠置于跑步机上跑步, 但需额外增加电刺激以维持小鼠持续跑步的状态。然而, 额外电刺激可能会导致小鼠体温进一步上升, 不利于模型的稳定性。为此, 空军军医大学第一附属医院重症医学科的医护人员设计了一种用于构建小鼠劳力型热射病模型的智能实验装置, 获得了国家发明专利(专利号: ZL 2022 1 1101721.2)。该装置将气候室、液晶触摸屏与多组强迫跑轮集为一体。实验者可通过液晶触摸屏实时观察并调控气候室内的温湿度及跑轮转动参数; 每组强迫跑轮分别设有驱动装置, 可独立控制。该装置不仅无需额外刺激也可使小鼠持续跑步, 而且能使实验者清楚地观察和调控气候室内情况, 成功解决了模型不稳定的问题, 且便于实验者进行灵活调控。

【关键词】 劳力型热射病; 动物模型; 实验装置; 气候室; 强迫跑轮

基金项目: 国家发明专利(ZL 2022 1 1101721.2)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241018-00854

Design and application of an experimental device for constructing a exertional heatstroke model in mice

Wu You, Peng Yuliang, Fang Zongping, Zhang Xijing

Department of Intensive Care Unit, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

Corresponding author: Zhang Xijing, Email: xjzhang0806@163.com

【Abstract】 Exertional heatstroke is defined as a serious clinical syndrome typically characterized by impaired thermoregulation in high-temperature and high-humidity environments, resulting in heat production exceeding heat dissipation, causing core body temperature to exceed 40 °C, accompanied by central nervous system dysfunction and multi-organ failure. At present, the commonly used exertional heatstroke animal model is to put mice on a treadmill to run under high temperature and humidity conditions, but additional electrical stimulation is required to maintain the continuous running state of mice. However, additional electrical stimulation may lead to a further increase in mouse body temperature, which adversely affects the stability of the model. Therefore, medical staff from the intensive care unit of Xijing Hospital, Air Force Medical University, specially designed an intelligent experimental device for the exertional heatstroke model in mice, and obtained the national invention Patent of China (ZL 2022 1 1101721.2). The device integrates climate chamber, LCD touch screen and multiple sets of forced running wheel. Experimenters can observe and control the temperature, humidity, and wheel rotation parameters in the climate chamber in real time through a LCD touch screen. Each set of forced running wheel is equipped with a driving device that can be independently controlled. The device makes the mice run continuously without additional stimulation and enables the experimental personnel to observe and control the conditions in the climate chamber. The device successfully solves the problem of instability of the exertional heatstroke animal model and is convenient for the experimental personnel to control flexibly.

【Key words】 Exertional heatstroke; Animal model; Experimental device; Climate chamber; Forced running wheel

Fund program: National Invention Patent of China (ZL 2022 1 1101721.2)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241018-00854

劳力型热射病是指在高温高湿环境下, 机体出现体温调节功能失稳态, 导致产热大于散热, 从而引起核心体温超过 40 °C, 并伴有意识障碍、横纹肌溶解、弥散性血管内凝血、急性肝损伤、急性肾损伤等多个器官或系统功能损伤的极其严重的临床综合征^[1-2]。

目前, 针对劳力型热射病的实验均使用小鼠开展, 制模

设备通常由跑步机和气候室组成。实验者对气候室设置相应的温度和湿度后, 将小鼠放在气候室中的跑步机上, 使其在高温高湿环境下跑步, 直到发生劳力型热射病。

现有劳力型热射病的制模方法是使小鼠在跑步机上持续运动, 但若无额外刺激条件, 小鼠无法保持一种持续运动的状态, 因此实验者往往通过在跑步机皮带后端增加电刺

激,在小鼠停止跑步时刺激其继续跑步,以维持小鼠持续运动的状态^[3-4]。然而,电刺激可能会导致小鼠体温进一步上升,不利于模型的稳定性。此外,由于小鼠个体的实际生理状态不同,引发劳力型热射病所需的时间也不相同,因此急需一种能够进行智能调控的实验辅助装置。为此,空军军医大学第一附属医院重症医学科的医护人员设计了一种小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置,并获得了国家发明专利(专利号:ZL 2022 1 1101721.2)。现将该设备的结构、使用方法和优势介绍如下。

1 小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置的结构

小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置主要包括气候室(图 1-1)、液晶触摸屏(图 1-2)和多组强迫跑轮结构。

1.1 气候室:气候室为一个封闭箱体,由亚克力透明材料构建,出口开于一侧,配有主活动门。实验者需放置或拿取小鼠时,只需开启主活动门,移动组件使跑轮结构整体移动即可。

主活动门设置于气候室一侧,包括主控门(图 1-3)和第一电机(图 1-4)。主控门通过转轴连接于气候室侧板,第一电机固定于转轴一端,其输出轴与转轴传动连接。

气候室内设有一套自动化控制装置,包括温度传感器(内置芯片)、加热灯(图 1-5)、加热板(图 1-6)、湿度传感器(内置芯片)和加湿器(图 1-7)。温度传感器用于监测环境温度,湿度传感器用于监测环境湿度,加湿器用于为气候室内加湿。

接粪池(图 1-8)在移动组件固定下安置于气候室内,在移动组件驱动下能够水平移动,可通过主活动门伸出气候室。接粪池内设有接粪凹板(图 1-9),插接配合于接粪池的一端。在接粪凹板顶部设有压力传感器,用于监测接粪池的满溢程度。

移动组件包括 2 块直立板(图 1-10)、驱动板(图 1-11)、螺丝杠(图 1-12)、第四电机(图 1-13)。2 块直立板位于气候室的背侧;驱动板固定于接粪槽的顶部,一侧抵接于气候室的背侧;螺丝杠与驱动板螺纹配合,分别与 2 块直立板转动连接;第四电机固定于其中 1 个直立板的外侧、螺丝杠一端,其输出轴与螺丝杠传动连接。

1.2 多组强迫跑轮结构:跑轮结构中,2 个环状架(图 1-14)固定于接粪池顶部,之间设有内轮架和转动架,一侧设有次活动门,另一侧设有转动轴(图 1-15),每个环状架相对的一侧均开设槽体。

内轮架包括 2 个竖直设置转动环(图 1-16)、多个跑步动杆(图 1-17)、防护板(图 1-18)。竖直设置转动环互相远离的一侧分别与 2 个环状架的槽体抵接;多个跑步动杆两端分别转动连接于 2 个转动环相对的一侧;防护板中部固定连接于转动轴,外沿固定连接于一侧转动环的内环。

次活动门包括调控门(图 1-19)和第三电机(图 1-20)。调控门上端固定设置有转动板(图 1-21);第三电机顶部固定在环状架顶部,其输出轴与转动板的端部传动连接。

1.3 多组强迫跑轮仓同步运动的驱动结构及单独开闭调控机制:在接粪槽顶部设有旋转轴(图 1-22),分别通过多组传

动组件与多个转动轴配合;在伸缩组件配合下,每组传动组件与旋转轴的配合端连接,调节控制面板(图 1-23);旋转轴一端设有第二电机(图 1-24),在移动组件与旋转轴啮合控制板驱动下实现传动。

驱动组件包括架板(图 1-25)和旋转轴。架板在接粪池的顶部固定,旋转轴两端分别转动连接于 2 个架板。传动组件包括第一带轮(位于旋转轴外侧,无法在图中标识)和第二带轮(图 1-26)。第一带轮固定配合于旋转轴,第二带轮通过轴承与旋转轴转动配合,并通过同步带(图 1-27)与第一带轮传动。伸缩组件包括多个气缸(图 1-28)和位于旋转轴上的多个花键(图 1-29)。气缸内侧端设置在第二带轮的一侧,伸缩端与控制板的端面连接,每个控制板通过气缸驱动移动时与花键脱离啮合。

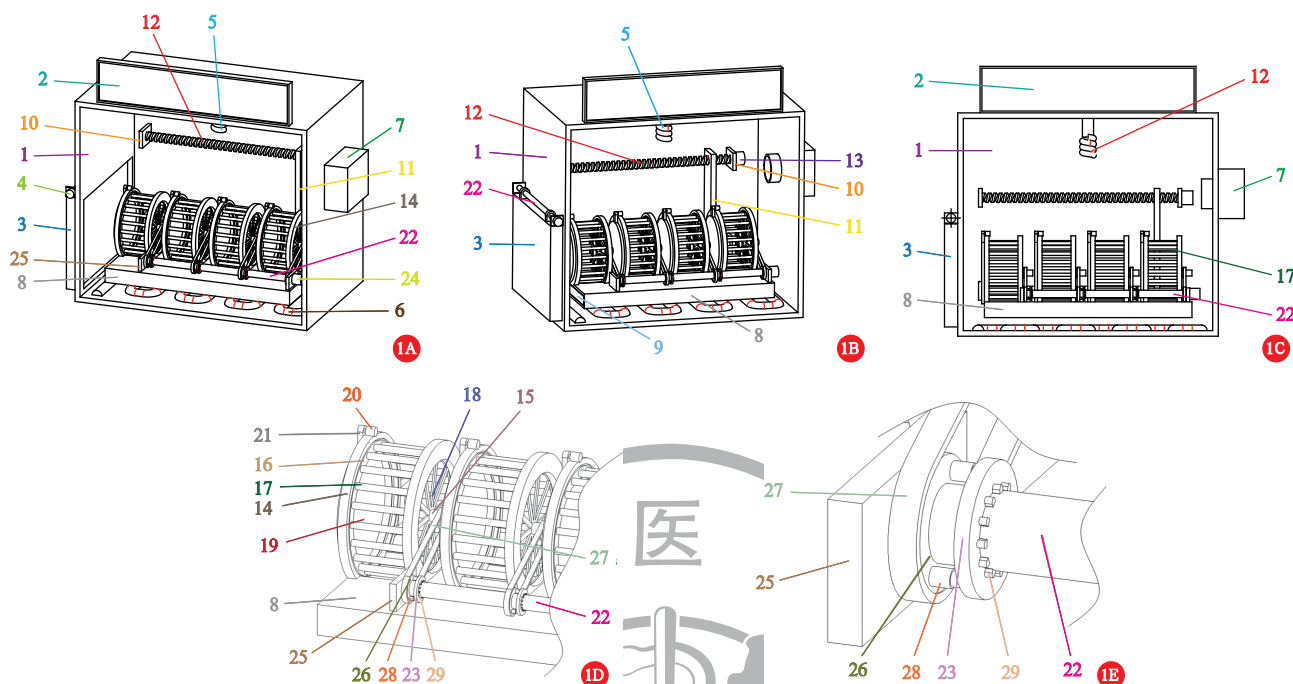
在气候室的顶部设有液晶触摸屏,能够实时显示气候室内的温度、湿度、接粪池的满溢程度,并同时调节多组强迫跑轮结构的速度、循环次数和循环时间。

2 小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置的使用方法

将小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置连接电源,通过液晶触摸屏操作,打开加热灯、加热板和加湿器,根据既往文献报道构建小鼠劳力型热射病模型制备条件设置所需要的环境温度和湿度^[4-5],使气候室温度为 38.5℃、相对湿度为 65%。该装置经过约 20 min 的加热加湿达到设置条件,然后将小鼠放入强迫跑轮中,通过液晶触摸屏设置强迫跑轮结构的转速、循环时间和循环次数,启动强迫跑轮,使小鼠在高温高湿条件下持续跑步。制模过程中应该持续观察小鼠在装置中跑步时的状态,并通过埋入植入子监测体温,当小鼠核心体温超过 42.5℃和(或)发生晕厥时(跑轮滚动 3 圈后,小鼠无任何反应),表明小鼠已发生劳力型热射病,从强迫跑轮中取出。

3 小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置的优势

小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置的主要特征在于特异性设计了气候室、液晶触摸屏和多组强迫跑轮结构。气候室内含有加热组件、加湿组件、接粪组件及多个传感器检测组件;气候室外设有液晶触摸屏,可实时显示室内的温度、湿度、粪便池容量等情况,并且实验者能够通过直接调控参数进而控制整个气候室内部情况。气候室内还设有多个同步驱动的强迫跑轮结构(便于同步控制多组强迫跑轮结构的转速、循环时间和循环次数),避免既往使用电刺激来维持小鼠处于持续运动状态,使得模型更加稳定。同时,强迫跑轮结构具有相对独立性,例如:当每只小鼠在强迫跑轮内轮架中进行跑动构建模型时,能够根据实际模型建立情况独立断开相应的强迫跑轮,从而可个体化完成小鼠劳力型热射病模型的构建。此外,该装置特色性设置了主活动门和多个次活动门,每个门的开闭可独立控制,在主活动门开启状态下,实验者可将强迫跑轮结构伸出室外,便于放置和拿取小鼠;次活动门的开启状态也提供了较佳的放置小鼠的方式。因此,该装置能够解决模型不稳定的问题,且便于实验人员进行灵活调控。



注: A~C 为实验装置不同视角结构图, D 为多组强迫跑轮结构局部图, E 为强迫跑轮同步运动的驱动结构局部图; 1 为气候室, 2 为液晶触摸屏, 3 为主控门, 4 为第一电机, 5 为加热灯, 6 为加热板, 7 为加湿器, 8 为接粪池, 9 为接粪凹板, 10 为直立板, 11 为驱动板, 12 为螺丝杠, 13 为第四电机, 14 为环状架, 15 为转动轴, 16 为转动环, 17 为跑步动杆, 18 为防护板, 19 为调控门, 20 为第三电机, 21 为转动板, 22 为旋转轴, 23 为控制面板, 24 为第二电机, 25 为架板, 26 为第二带轮, 27 为同步带, 28 为气缸, 29 为花键

图 1 小鼠劳力型热射病模型构建用实验装置示意图

4 讨论

热射病是一种极其严重的热致疾病,通常表现为核心体温不受控制地升高(超过 40℃)和出现中枢神经系统功能障碍(如谵妄、惊厥或昏迷)^[6-7]。根据发病原因和易感人群不同,热射病可分为经典型热射病和劳力型热射病。劳力型热射病主要发生于高温环境下进行长时间剧烈体力活动的年轻和健康个体(如士兵、运动员、消防员、建筑工人等),是运动员在体育活动中死亡的第三大主要原因^[8-10]。

动物模型广泛用于人类疾病病因、发病机制和防治技术的探索,因此,建立一个可靠的劳力型热射病临床前模型对于劳力型热射病的预防和治疗非常重要。目前广泛使用的劳力型热射病模型是使小鼠于高温高湿环境下在跑步机上持续运动,通过在跑步机皮带后端增加电刺激,在小鼠停止跑步时刺激其继续跑步,以维持小鼠持续运动状态^[3-4]。然而,电刺激可能会导致小鼠核心体温进一步上升,不利于模型的稳定性;此外,小鼠个体的实际生理状态不同,导致引发劳力型热射病所需时间亦不相同^[6]。

基于目前的劳力型热射病模型构建用实验装置存在额外的干扰因素导致模型的稳定性较差的缺点,空军军医大学第一附属医院重症医学科的医护人员设计了一种智能型劳力型热射病模型构建用实验装置,可更加方便、稳定地构建劳力型热射病模型。该装置通过对小鼠进行强迫跑轮训练,可在制模过程中使小鼠无需额外电刺激持续在跑轮中跑步。多只小鼠在强迫跑轮内轮架中进行跑动构建模型时,可根据实际模型建立情况独立断开相应的强迫跑轮,从而个体化完

成小鼠劳力型热射病模型的构建。同时,该装置特色性使用了便于观察的气候室,且能够实时显示和控制气候室情况的液晶触摸屏,以及便于开关放置小鼠的活动门。使用该装置构建劳力型热射病模型更加稳定和方便,有利于疾病研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Adams T, Stacey E, Stacey S, et al. Exertional heat stroke [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73 (2): 72-78. DOI: 10.12968/hmed.2012.73.2.72.
- [2] 易昂昊, 陈峰, 赵贵锋. 热射病相关肺损伤机制及治疗研究进展 [J]. 中华灾害救援医学, 2022, 10 (2): 102-106. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2022.02.010.
- [3] Lin PH, Huang KH, Tian YF, et al. Exertional heat stroke on fertility, erectile function, and testicular morphology in male rats [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 3539. DOI: 10.1038/s41598-021-83121-3.
- [4] He SX, Li R, Yang HH, et al. Optimization of a rhabdomyolysis model in mice with exertional heat stroke mouse model of EHS-rhabdomyolysis [J]. Front Physiol, 2020, 11: 642. DOI: 10.3389/fphys.2020.00642.
- [5] Peng YL, Fang ZP, Li J, et al. Optimizing a mouse model of exertional heat stroke to simulate multiorgan and brain injuries [J]. Brain Circ, 2024, 10 (3): 240-249. DOI: 10.4103/bc.bc_119_23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.021.
- [6] Leon LR, Bouchama A. Heat stroke [J]. Compr Physiol, 2015, 5 (2): 611-647. DOI: 10.1002/cphy.c140017.
- [7] Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, et al. Classic and exertional heatstroke [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8 (1): 8. DOI: 10.1038/s41572-021-00334-6.
- [8] 王洪萍, 陈玮, 李淑萍, 等. 劳力性热射病的快速识别与降温治疗进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (10): 1006-1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.021.
- [9] 高金卯, 张水宽, 谢晓莉. 热环境对军队战斗力的影响及热致疾病防治策略 [J]. 中华灾害救援医学, 2021, 9 (4): 946-949. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2021.04.011.
- [10] Howe AS, Boden BP. Heat-related illness in athletes [J]. Am J Sports Med, 2007, 35 (8): 1384-1395. DOI: 10.1177/0363546507305013.

(收稿日期: 2024-10-18)

(责任编辑: 张耘菲 李银平)