·基础研究·

压力－容积环评价压力负荷型慢性心力衰竭大鼠左心室功能的意义

王晨阳[1]，曹雪滨[2*]，徐　鹏[2]，曹海涛[1]，刘海燕[1]
（解放军第252医院：[1]动物实验室，[2]心内科，保定 071000）

【摘　要】 **目的**　采用压力－容积（P-V）环研究压力超负荷对大鼠左心室血流动力学的影响。**方法**　13只SD大鼠随机分为2组：假手术（Sham）组（$n=7$）和心力衰竭（HF）组（$n=6$）。HF组采用腹主动脉缩窄法制备模型，Sham组只穿线不缩窄。对两组大鼠进行血流动力学检测，大鼠麻醉后经右颈总动脉向左心室内插入Millar导管（SPR-838），记录两组大鼠的P-V变化。**结果**　与Sham组相比，HF组大鼠的心脏（$P<0.01$）和肺脏（$P<0.05$）重量均显著增加。在稳定状态的P-V环中可以看到，和Sham组相比，在压力超负荷的影响下，HF组左心室P-V环明显增高、右移，P-V曲线斜率也明显高于Sham组，左心室收缩/舒张末期压力（P_{es}/P_{ed}）、收缩/舒张末容积（V_{es}/V_{ed}）、压力衰退的时间常数（Tau）均增高（$P<0.05$），而室内压最大上升速率（dP/dt_{max}）、左室压力最大下降速率（$-dP/dt_{min}$）、射血分数（EF）和每搏输出量（SV）均出现降低（$P<0.05$）。**结论**　压力负荷型慢性HF大鼠左心室发生了舒张和收缩功能障碍，并且伴有一定程度的左心室肥大。P-V环能够准确地定性、定量评价大鼠的心功能。

【关键词】 压力－容积环；压力超负荷；心力衰竭；左心室功能
【中图分类号】 R285.5　　【文献标识码】 A　　【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.147

Significance of pressure-volume loop in assessment of left ventricular function in pressure-overload heart failure rats

WANG Chen-Yang[1], CAO Xue-Bin[2*], XU Peng[2], CAO Hai-Tao[1], LIU Hai-Yan[1]
([1]Department of Animal Experiment, [2]Department of Cardiology, Chinese PLA Hospital No. 252, Baoding 071000, China)

【**Abstract**】 **Objective**　To determine the effect of chronic pressure-overload on the left ventricular hemodynamics in heart failure (HF) rats by pressure-volume (P-V) loop. **Methods**　A total of 13 SD rats were randomly divided into sham operation (Sham) group ($n=7$) and HF group ($n=6$). The rat model of HF was induced by abdominal aorta coarctation, and the rats of the Sham group were inflicted with threading but not narrowing. After the animals were anesthetized, a Millar pressure volume conductance catheter (SPR-838) was inserted into left ventricule through right carotid artery to measure P-V loop. **Results**　Compared with the Sham group, the heart mass ($P<0.01$) and the lung mass ($P<0.05$) were increased in the HF group ($P<0.05$). The steady-state P-V loop showed a notable elevation, rightward shift, and elevated slope of P-V curve in the HF group. Compared with the Sham group, the left ventricular end-systolic pressure/end-diastolic pressure (P_{es}/P_{ed}), end-systolic volume/end-diastolic volume (V_{es}/V_{ed}), relaxation time constant calculated by Weiss method (Tau) were all remarkably increased ($P<0.05$), but the peak rate of pressure rise (dP/dt_{max}), peak rate of pressure decline ($-dP/dt_{min}$), ejection fraction (EF) and stroke volume were obviously decreased in the HF group ($P<0.05$). **Conclusion**　Pressure-overload results in left ventricular systolic and diastolic dysfunction, with partial hypertrophy at the same time. The P-V loop is a useful method for qualitative and quantitative assessment of left ventricular function in rats.

【**Key words**】 pressure-volume loop; pressure overload; heart failure; left ventricular function
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81173585).
Corresponding author: *CAO Xue-Bin*, *E-mail*: *caoxb252@163.com*

收稿日期：2016－05－05；**修回日期**：2016－06－27
基金项目：国家自然科学基金（81173585）
通信作者：曹雪滨，E-mail：caoxb252@163.com

心血管疾病已经成为危害人类健康的头号杀手,高血压是心血管发病的重要原因,可导致心室壁肥厚、心室重构、扩张,进而发生心力衰竭(heart failure,HF)。因此,心室重塑的病因学机制和心功能的关系越来越受到关注。但是,传统的血流动力学检测方法受心肌顺应性、胸腔内压、通气方式等多种因素影响[1],同时,传统的左心插管术相对困难,成功率低。因此,射血分数(ejection fraction,EF)成为测定心脏功能的主要参数,但EF受心脏前负荷的影响较大,无法客观反映心功能的真实变化。压力容积导管系统(pressure-volume conductance cather system)是近几年发展的一种检测心脏收缩和舒张功能变化、且不依赖于前负荷的方法,逐渐成为评价实验动物心功能的标准方法之一。采用心室的压力-容积(pressure-volume,P-V)环对心室压力和容积两个参数的变化过程以及相互关系进行描述。这种方法可以直接反映出心室活动的变化,而且可以通过此环得出多项心功能参数,展示了心脏收缩及舒张功能的多项特性。本研究通过腹主动脉缩窄法建立压力超负荷慢性HF大鼠模型,使用P-V导管对HF组和假手术组(Sham)大鼠的在体左心室P-V关系进行了深入分析,并进一步探讨了该方法的理论和实际应用情况。

1 材料与方法

1.1 仪器与设备

使用MPVS Ultra-400 P-V系统(AD Instrumengts公司),导管型号为SPR-838,采用Power Lab(AD Instrumengts公司)进行数据采集和分析。

1.2 动物与材料

8周龄的雄性Sprague-Dawely大鼠13只,体质量160~170 g,购于中国军事医学科学院实验动物中心(许可证编号:SCXK-2012-0004)。随机分为2组:Sham组($n=7$)和HF组($n=6$)。HF组采用双线腹主动脉缩窄术制备压力超负荷型HF大鼠模型。Sham组只行腹主动脉穿线不缩窄。HF动物模型的建立参照Conrad等[2]的方法并作改进[3,4]。大鼠适应性喂养10 d,术前12 h禁食,自由饮水。称重后,用戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔内注射麻醉。麻醉成功后,在左侧脊肋角区约2 cm^2的范围备皮,1%聚维酮碘(碘伏)消毒,纵向切开皮肤,钝性分离肌肉,暴露腹主动脉,剥离腹主动脉周围结缔组织,根据腹主动脉粗细以直径约0.8 mm的不锈钢探针(或使用去掉圆头的小鼠灌胃针)与腹主动脉一起使用4号丝线结扎,共2次,抽出探针形成腹主动脉狭窄(约50%~60%),缝合肌层和手术切口,同时腹腔注射青霉素10万国际单位。Sham组的腹主动脉只穿线而不进行缩窄,其他手术步骤同模型组。术后10周处死大鼠,比较各参数。

1.3 方法

1.3.1 血压测量 麻醉后将大鼠仰卧位固定在操作台上,在颈部中央切口,分离气管,剪开小口插管,分离右侧颈总动脉,穿过2根手术线:一根结扎颈总动脉的远心端,用动脉夹夹闭颈总动脉近心端后,剪小口插入Millar压力容积导管(SPR-838);另一根手术线打结固定导管,松开动脉夹,连接导管位置,记录大鼠的心率(heart rate,HR)、收缩压和舒张压。

1.3.2 左心室P-V的关系 将压力容积导管沿右颈总动脉插入左心室,用LabChart_v7.3.7软件平台中P-V环v2.0软件检测并记录稳态的P-V波形变化。记录结束后,腹部备皮消毒并在正中切口,触摸到下腔静脉后快速压闭下腔静脉(可使回心血量减少,左心室前负荷降低),记录P-V波形的变化。最后向下腔静脉注射10% NaCl溶液100 μl,记录P-V波形的变化。用浸润过肝素的5 ml注射器在下腔静脉取血,将血注入定标套件,用于导管容积定标。

1.3.3 左心室血流动力学参数 在LabChart_v7.3.7软件中,打开保存的数据,选取波形稳定的P-V环,对原始数据完成校正后,计算出稳定状态和改变前负荷时的心输出量(cardiac output,CO)、每搏输出量(stroke volume,SV)、收缩末期容积(end-systolic volume,V_{es})、舒张末期容积(end-diastolic volume,V_{ed})、压力最大值(maximum pressure,P_{max})、压力平均值(mean pressure,P_{mean})、收缩末期压力(end-systolic pressure,P_{es})、舒张末期压力(end-diastolic pressure,P_{ed})、HR、心室后负荷值[arterial elastance(measure of ventricular afterload),Ea]、搏出功(stroke work,SW)、EF、左室压力最大上升速率(dP/dt_{max})、最大功率(maximum power,Pow_{max})、左室压力最大下降速率($-dP/dt_{min}$)、压力衰退的时间常数(Tau)等血流动力学参数。

1.3.4 心、肺、肝、肾重 两组大鼠在术后10周处死,分别称取体质量后开胸取出心、肺、肝、肾,生理盐水冲洗淤血,再用滤纸吸干水分,修剪边缘的组织,用精密天平测定各脏器的湿重并记录。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行数据处理。实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组大鼠的心、肺、肝、肾质量比较

与Sham组相比，HF组大鼠的心脏（$P<0.01$）和肺脏（$P<0.05$）质量均显著增加（表1）。

表1 两组大鼠各脏器质量情况

Table 1 Comparison of organ mass between two groups

（g，$\bar{x}\pm s$）

Organ	Sham group（$n=7$）	HF group（$n=6$）
Body	509±42	503±38
Heart	1.77±0.2	2.65±0.05**
Lung	2.09±0.17	2.74±0.02*
Liver	15.09±0.26	15.86±0.54
Kidney	3.83±0.10	4.00±0.19

HF：heart failure. Compared with sham group，*$P<0.05$，**$P<0.01$

2.2 两组大鼠左心室收缩及舒张功能参数

在压力负荷作用下，HF组左心室P-V环相对于Sham组大鼠有明显增高、右移。心脏的前负荷改变后，左心室P-V环收缩末各时间点连接可得到左室收缩末压力容积关系（left ventricular end systolic pressure-volume relationship，LVESPVR）。HF组的LVESPVR斜率（$r=0.62$）明显低于Sham组（$r=0.87$）。稳态的P-V环显示了HF组的心脏最大左室收缩压和容积都明显高于Sham组、dP/dt_{max}明显低于Sham组（图1）。

2.3 左心室舒缩功能

与Sham组大鼠相比，HF组大鼠的V_{es}、V_{ed}、P_{max}、P_{mean}、P_{es}、P_{ed}、Ea、SW、Tau值均显著增加（$P<0.05$），而dP/dt_{max}、$-dP/dt_{min}$、EF和SV值则显著降低（$P<0.05$），CO虽降低，但差异无统计学意义（$P>0.05$；表2）。

3 讨 论

HF是一种复杂的临床症状群，是由于各种原因导致的初始心肌损伤，进而引起心肌结构和功能的变化，最终导致心室收缩或舒张功能低下。它是各种心脏病的严重阶段，具有很高的致残率及病死率。高血压造成的心脏压力负荷是导致HF的常见病因之一。研究表明[5]，我国高血压占HF病因的30.4%，可见我国高血压致HF的发病率非常高，提示高血压治疗现状仍需改善。

在血压过高的情况下，心脏压力负荷过重，左心室会产生代偿性肥大以保证射血量，维持正常的生理机能。长期的负荷过重，必然导致心肌发生结构和功能改变最终失去代偿功能。诱发心肌肥大和

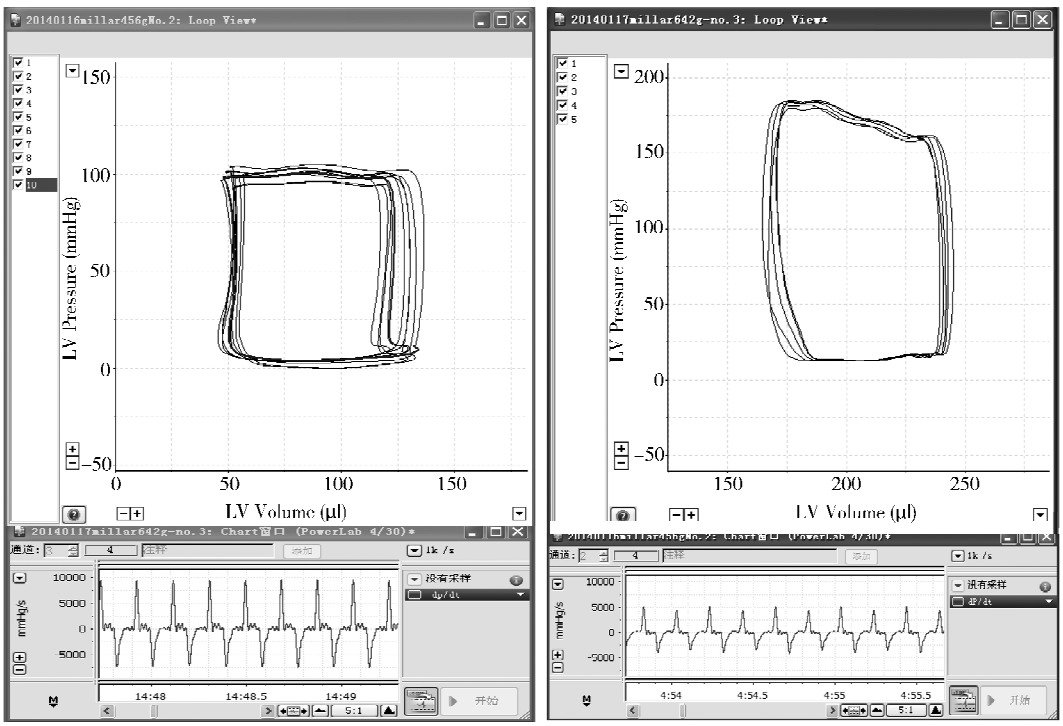


图1 P-V环分析图

Figure 1 Analysis diagrams of P-V loop

Representative traces of steady-state P-V loops (top) and dP/dt_{max} (bottom). P-V: pressure-volume; HF: heart failure

表2 两组大鼠左心室功能参数比较

Table 2 Comparison of function parameters of left ventricule between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Sham group($n=7$)	HF group($n=6$)
Parameters		
CO(μl/min)	25 510 ± 210	23 495 ± 945
SV(μl)	84.96 ± 0.92	58.24 ± 3.04 *
V_{es}(μl)	37.77 ± 8.37	120.51 ± 31.59 *
V_{ed}(μ)	114.45 ± 8.15	190.45 ± 34.55 *
P_{max}(mmHg)	98.46 ± 2.64	182.95 ± 5.65 *
P_{mean}(mmHg)	45.93 ± 1.75	91.71 ± 2.3 *
P_{es}(mmHg)	94.715 ± 3.71	180 ± 4.70 *
P_{ed}(mmHg)	6.226 ± 1.65	17.925 ± 0.77 *
HR(bpm)	300.15 ± 0.65	313.15 ± 0.05
Ea(mmHg/μl)	1.12 ± 0.03	2.31 ± 0.15 *
Shrinkage index		
SW(mmHg · μl)	6812 ± 417	10 835 ± 75 *
EF(%)	74.66 ± 5.66	42.03 ± 5.76 *
dP/dt_{max}(mmHg/s)	5410 ± 31	2098 ± 199 *
Pow_{max}(mmHg · μl/s)	79 010 ± 1300	270 500 ± 1305 *
Diastolic index		
$-dP/dt_{min}$(mmHg/s)	4906 ± 103	3194 ± 272 *
Tau(ms)	12.90 ± 0.36	16.63 ± 0.44 *

CO: cardiac output; SV: stroke volume; V_{es}: end-systolic volume; V_{ed}: end-diastolic volume; P_{max}: maximum pressure; P_{mean}: mean pressure; P_{es}: end-systolic pressure; P_{ed}: end-diastolic pressure; HR: heart rate; Ea: arterial elastance (measure of ventricular afterload); SW: stroke work; EF: ejection fraction; Pow_{max}: maximum power. Compared with sham group, * $P<0.05$

HF的主要原因就是压力超负荷。本实验采用腹主动脉双线缩窄法制备压力超负荷型HF大鼠模型，该模型与人类扩张型心肌病模型十分相似，且所需器械及设备简便、手术易操作，为压力负荷型HF的治疗研究提供了一个很好的平台。

到目前为止，有很多技术用于大鼠心功能的测定，如超声心动图、核磁共振、左心室插管、心脏称重、Langendorff灌流系统等[6]，而这些方法都依赖于前负荷。新发展的压力容积导管系统则不属于前负荷依赖性技术，它能够检测心室内的即时压力、容积信号，确立左心室P-V关系并以此判断心功能的改变[7]。目前，P-V系统已经广泛用于各种实验动物[8,9]和人类[10,11]生理、病理情况下的心功能研究。

从两组大鼠的稳态左心室P-V环可以看出，HF组稳态P-V环相对于Sham组出现了增高和右移，说明HF组心室扩张程度的增加。和Sham组相比，左心室收缩功能参数V_{es}和P_{es}在HF组中增高，表明HF组与Sham组大鼠达到相同的V_{es}时需要提供更大的P_{es}；同样，左心室舒张功能参数V_{ed}和P_{ed}在HF组中增高，说明HF组的左心室舒张功能同样受损。此外，HF组中代表心室排血功能的参数SV和EF都出现了下降，进一步说明了压力超负荷导致了HF组大鼠左心室收缩和舒张功能的降低。本研究结果表明，心脏长期处于压力超负荷状态下，可以导致左心室收缩和舒张功能下降，最终导致心室肥大增厚乃至HF。

在左心室血流动力学参数中，dP/dt_{max}是对心肌变力性干预的敏感指标[12]，dP/dt_{max}降低，心肌收缩功能降低。$-dP/dt_{min}$是心室内压快速下降期的最大下降速率，反映左心室的舒张功能，是反映早期心肌舒张功能改变的重要指标，$-dP/dt_{min}$降低，心肌舒张功能降低。和dP/dt相比，LVESPVR的斜率r能够更加准确地反映左心室收缩功能，而且r值不依赖心脏前、后负荷的变化，是可以定性定量判断左心室收缩功能的可靠指标[1]。我们的结果表明HF组的LVESPVR斜率r比Sham组大鼠明显降低，也说明HF组的左心室收缩功能降低，这与dP/dt_{max}所得的结果一致。此外，在HF组中，反映左心室主动舒张功能的参数Tau明显延长，由于Tau值大小与左心室的主动舒张功能成反比，说明长期的压力超负荷损伤了HF组大鼠左心室的主动舒张功能。

综上所述，HF组大鼠在慢性压力超负荷的作用下，出现了左心室主动舒张功能和收缩功能障碍，并在此基础上伴有一定程度的左心室扩张及心肌重构。因此，左心室稳态P-V分析能够准确地评价压力负荷型慢性HF大鼠的心功能变化。

【参考文献】

[1] Pacher P, Mabley JG, Liaudet L, *et al*. Left ventricular pressure-volume relationship in a rat model of advanced aging-associated heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(5): H2132-H2137.

[2] Conrad CH, Brooks WW, Robinson KG, *et al*. Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure[J]. Am J Physiol, 1991, 260 (1 Pt 2): H136-H145.

[3] Wang YF, Ren Y, Cao XB, *et al*. Study on improved chronic pressure overload rats model[J]. Med Res Edu, 2010, 27(6): 25-27. [王艳飞, 任 越, 曹雪滨, 等. 改良慢性压力超负荷大鼠模型的对比研究[J]. 医学研究与教育, 2010, 27(6): 25-27.]

[4] Wang CY, Sun WW, Xu P, *et al*. Vasomotor effect of salidroside on mesenteric artery in rats with chronic cardiac failure[J]. Med Pharm J Chin PLA, 2014, 26(11): 11-13. [王晨阳, 孙卫卫, 徐 鹏, 等. 红景天苷对慢性心力衰竭大鼠肠系膜动脉舒缩作用的影响[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11): 11-13.]

[5] Cao YM, Hu DY, Wang HY, *et al*. A survey of medical therapies for chronic heart failure in primary hospitals in China[J]. Chin J Intern Med, 2006, 45(11): 907-909. [曹雅旻, 胡大一,