

龙嘉琪, 赵文丽, 彭发全, 等. 中心静脉导管监测肺动脉压的兔急性肺栓塞模型的制备 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 24-31, 39.

Long JQ, Zhao WL, Peng FQ, et al. A rabbit model of acute pulmonary embolism using central venous catheter to monitor pulmonary artery pressure [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 24-31, 39.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.004

中心静脉导管监测肺动脉压的兔急性肺栓塞模型的制备

龙嘉琪¹, 赵文丽¹, 彭发全², 吴 蓓¹, 李跃兵^{3*}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第二医院病理科, 杭州 310005;
3. 浙江中医药大学附属第二医院麻醉科, 杭州 310005)

【摘要】 目的 通过用单腔中心静脉导管测量实验兔肺动脉压, 结合解剖及病理改变, 探讨该法制备兔急性肺栓塞模型的可行性和成功率。**方法** 中心静脉导管末端塑形后在导丝引导下经兔颈内静脉置入肺动脉, 连接 Medlab 生物信号采集处理系统行动态肺动脉压监测。经中心静脉导管注射自体血栓, 建立兔急性肺栓塞模型。根据目标肺动脉压力来控制注入血栓数量, 可得到严重程度和栓塞范围较为一致的急性肺栓塞模型。**结果** 造模成功率 100%, 栓塞后肺动脉压、血压、心率与栓塞前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。心肺解剖证实导管在肺动脉主干, 病理检查发现肺动脉及肺小动脉存在血栓。**结论** 经颈静脉送入中心静脉导管建立兔急性肺栓塞模型, 既能保证栓子的完整性, 又能够获得连续且准确的肺动脉压力数据, 有效地建立了一种栓塞范围和严重程度可控的动物模型。该方法成功率较高、操作简便、使用经济, 为急性肺栓塞诊治的相关研究提供了实验基础。

【关键词】 急性肺栓塞; 肺动脉压; 中心静脉导管; 动物模型; 兔

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0024-08

A rabbit model of acute pulmonary embolism using central venous catheter to monitor pulmonary artery pressure

LONG Jiaqi¹, ZHAO Wenli¹, PENG Faquan², WU Bei¹, LI Yuebing^{3*}

(1. the Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China.
2. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005.
3. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005)

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and success rate of a rabbit model of acute pulmonary embolism by using a central venous catheter to measure pulmonary artery pressure and assessing the anatomical and pathological changes. **Methods** The central venous catheter was placed into the rabbit pulmonary artery through the internal jugular vein using a guidewire and was connected to the Medlab biological signal acquisition and processing system for dynamic pulmonary artery pressure monitoring. A model of acute pulmonary embolism with relatively consistent severity and embolization range was created by controlling the number of thrombi injected via the catheter to obtain the target pulmonary artery pressure. **Results** The modeling success rate was 100%. After embolization, there were significant

【基金项目】 浙江省中医药科技计划重点项目 (2020ZZ012)。

【作者简介】 龙嘉琪 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 急性肺损伤, 老年患者围术期管理。E-mail: 1694443241@qq.com

【通信作者】 李跃兵 (1972—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 急性肺损伤, 老年患者围术期管理。E-mail: lyb1853@zcmu.edu.cn

changes in the pulmonary artery pressure, blood pressure, and heart rate of the rabbits ($P < 0.05$). Cardiopulmonary anatomic examination confirmed that the catheter was in the main pulmonary artery. Pathological examination revealed thrombi in the pulmonary artery and pulmonary arterioles. **Conclusions** A rabbit model of acute pulmonary embolism was established by inserting a central venous catheter through the jugular vein; this not only ensured the integrity of the thrombi, but also enabled the attainment of continuous and accurate pulmonary artery pressure data and effectively established an animal model with controllable embolization range and severity. This method has a high success rate, is technically simple and economical, and provides an experimental basis for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism.

【**Keywords**】 acute pulmonary embolism; pulmonary artery pressure; central venous catheter; animal model; rabbit

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 是内源性或外源性栓子堵塞肺循环系统导致的一系列病理生理综合征。它是全球死亡的一个重要原因,仅 2018 年就有 10 万多人死亡^[1]。APE 是西方国家住院患者心血管疾病死亡的第三大常见原因,仅次于冠心病和脑卒中^[2-3]。它起病凶险,因其症状不典型,缺乏特异性,极易漏诊和误诊,病死率高^[4]。早期诊断和干预至关重要,因为大多数 APE 死亡发生在最初几个小时至几天内,70% 以上的死亡发生在 1 h 内^[5]。因此建立一种栓塞范围及严重程度可控的动物模型用于实验研究十分重要,对于新药、新的诊疗器械和方法的开发与评估具有重要意义。目前用于 APE 模型制备的动物有很多,比如猴、猪、狗、兔、鼠等,但兔的纤溶系统、肺组织结构以及血管形态与人类更接近,因此,认为兔模型是 APE 比较理想的模型^[6]。当前,制备 APE 模型的方法也有很多,采用导管测量肺动脉压 (pulmonary arterial pressure, PAP) 是较为常用的方法^[7],但在术中准确测量 PAP 较为困难。Yu 等^[8]、贾振宇等^[9]在 X 线引导下,将导管置入肺动脉监测 PAP,该方法复杂、昂贵且具有放射性。也有人采用传统的颈外静脉置管法测量肺动脉压,其中大部分是根据实验动物的解剖结构直接插管的^[10-11],耗时且成功率较低。本研究是对传统颈静脉插管方法的进一步改进。通过在导丝的引导下将塑形的单腔中心静脉导管置入肺动脉,成功制备了可实时监测 PAP 的兔 APE 模型。此外,建立理想的 APE 模型需要解决两个问题:一是如何将血栓引入肺动脉;二是如何控制肺栓塞的严重程度。本研究有效地解决了这两个难题。既保证了血栓的完整性,又实现了 PAP 的实时动态监测。根据要达到的 PAP 来控制注入血栓的数量,使 APE 模型的严重程度能够“可视化”,有效地建立了栓塞范围和严重程度可控的动物模型。该方法成功率高、操作简单、经济适用,

为急性肺栓塞的诊断和治疗相关研究提供了实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级雄性新西兰兔 6 只,5 月龄,体重 2.5 ~ 3.0 kg,购自新昌县大市聚镇欣健兔场 [SCXK (浙) 2020-0005],饲养于浙江中医药大学滨文校区动物中心普通环境 [SYXK (浙) 2018-0012],温度为 20℃ ~ 25℃,相对湿度为 60% ~ 70%。实验动物的使用遵循了 3R 原则,所有实验操作均获浙江中医药大学动物伦理委员会批准 (IACUC-20201102-03)。

1.2 主要试剂与仪器

异氟烷 (批号:20102001,厂家:深圳市瑞沃德生命科技有限公司);肝素钠 (批号:2006106,厂家:上海上药第一生化药业有限公司)。中心静脉导管套件 (规格:5 Fr、单腔 20 cm、16 Ga,批号:M201000013,厂家:新加坡柏盛国际有限公司);手术器械 (批号:20200802,厂家:张家港市浦伦医疗器械有限公司);Medlab 生物信号采集处理系统 (U/4C501H,南京美易科技有限公司);电热恒温水槽 (CU-600 型,上海一恒科学仪器有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 研究设计

选取 6 只雄性新西兰兔来建立一种栓塞范围和严重程度可控的急性肺栓塞兔模型。所有的动物都遵循相同的规程 (如图 1),并作为自身前后对照。术前制备好自体血栓以及对中心静脉导管塑形。麻醉诱导后,行股动脉穿刺,动态监测兔血压和心率。随后在导引钢丝的引导下从兔颈外静脉置入中心静脉导管至肺动脉,并连接 Medlab 生物信号采集系统行肺动脉压动态监测。麻醉诱导后约 120 min 后,注入自体血栓,当平均肺动脉压达到 25 mmHg 时停止注栓,待稳定后记录血流动力学参数,

评估过程持续时间约为 30 min。约 180 min 时,对兔实施安乐死,并进行心肺解剖,观察中心静脉导管所在位置和血栓分布情况,以及对肺组织行病理检查。

1.3.2 血栓制作

从实验兔耳缘静脉取血 3 mL,装入无菌聚乙烯管中,室温静置 30 min,自凝后,于 37℃ 电热恒温水槽加热 2 h,用手术刀裁剪成直径为 1.5 mm,长为 4 mm 的柱形血栓(如图 2),用无菌生理盐水反复冲洗后,置于 4℃ 冰箱备用。

1.3.3 导管塑形

将缝合针弯曲为半径为 3 mm 左右的圆滑弧型,将塑形好的缝合针置于中心静脉导管的蓝色端,于 60℃ 电热恒温水槽加热 2 h 塑形。自然冷却后,拔出缝合针,导管形状(如图 3),导管前端的弧形有利于导管钩挂于主肺动脉,不容易从肺动脉滑出。导引钢丝前端弯曲的半径为 3 mm 左右的圆滑弧型(如图 4),该弧度与右室壁和肺动脉所形成的弧度相似,可避免导管在右心室内绕圈折返,而更容易进入肺动脉。有研究表明导管

前端弯曲比前端笔直置入时间缩短,并可减少右心耳和右心室穿孔等心血管损伤的风险^[11]。可利用导引钢丝这一特点在其导引下置入中心静脉导管而到达肺动脉。

1.3.4 麻醉

采用 3% 的戊巴比妥钠溶液按 1 mL/kg 的剂量,经耳缘静脉注射麻醉实验兔,麻醉后用棉绳将其四肢固定于手术板上,术中吸入异氟烷和空气的混合气体,用面罩罩住实验兔的嘴巴和鼻子维持麻醉。右侧大腿根部备皮、消毒、铺巾,手术切口右侧腹股沟区皮肤,暴露右侧股动脉,置入 22 G 静脉针,与三通管 Medlab 生物信号采集处理系统相连,监测有创血压,如图 5。

1.3.5 肺动脉置管

常规右侧颈前区备皮、消毒、铺巾,手术切口右侧颈前区皮肤,暴露右侧颈外静脉。于右侧颈外静脉近心端处,采用血管夹阻断血流,待血管充盈后,行远心端结扎,楔形剪开静脉血管,将上述制备的中心静脉导管内充满肝素盐水,插入右侧颈外静脉。由于导管较软,不易通过三尖瓣。此时可将导

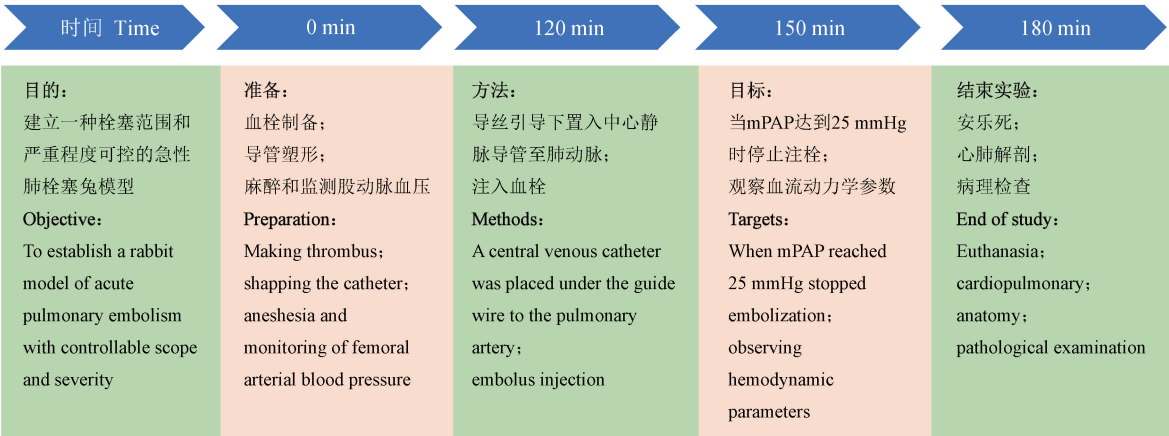
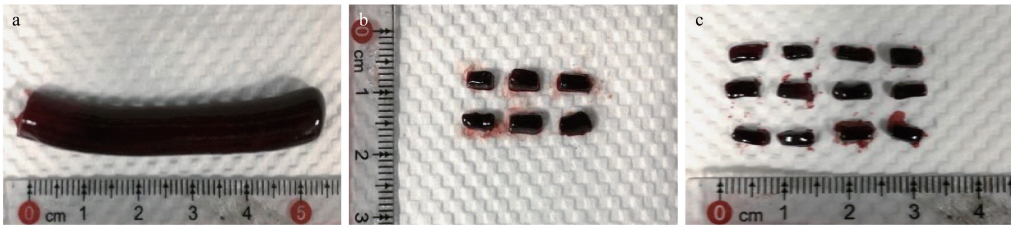


图 1 家兔肺栓塞模型制作流程图

Figure 1 Flowchart of making rabbit pulmonary embolism model

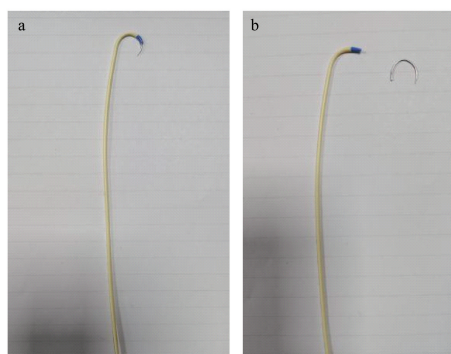


注:a:将血栓从聚乙烯管中取出;b、c:将血栓切成直径为 1.5 mm,长为 4 mm 的柱形血栓。

图 2 血栓制作示意图

Note. a, Removing the thrombus from the polyethylene tube. b/c, Thrombus was cut into a cylindrical thrombus with a diameter of 1.5 mm and a length of 4 mm.

Figure 2 Schematic diagram of thrombus



注:a;将弯曲的缝合针置入中心静脉导管;b:导管水浴冷却后,取出缝合针后导管的形状。

图3 中心静脉导管塑形

Note. a, Placing the curved suture needle into the central venous catheter. b, Shape of the catheter after cooled.

Figure 3 Shapping the central venous catheter



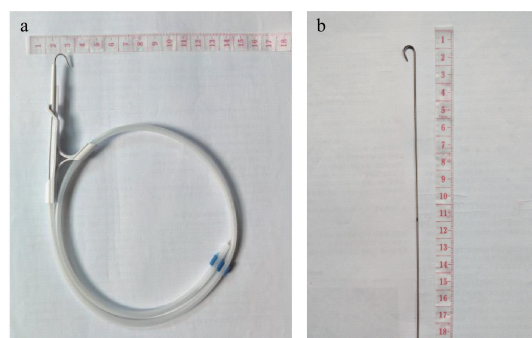
图5 实验兔麻醉后,于右侧股动脉监测有创动脉血压

Figure 5 After anesthesia, the blood pressure of the femoral artery was monitored

引钢丝置入于中心静脉导管,在导引钢丝的引导下,使中心静脉导管经过右心房、右心室到达肺动脉。插入过程中,保持中心静脉导管和导丝的弧向下方,并根据插管的标记判断到达心脏部位,将插管左旋并向前推进。到达肺动脉后,利用头端的弯曲使导管前端钩挂于肺动脉瓣上,然后退出导引钢丝,将中心静脉导管通过三通管压力换能器和 Medlab 多通道生物信号分析系统相连。此时密切观察生理记录仪显示屏,当压力基线上升并出现肺动脉波形时(如图6),立即将导管固定,并开始描记肺动脉压。如果插管失败,可将导管回拉 1 cm 左右,再次向前推进,直到出现肺动脉压波形。最后缝合颈部切口。

1.3.6 栓子注入

用注射器经导管注入自体血栓与生理盐水的混合液 5 mL,血栓注入时,控制注入速度,每注入一



注:a;前端弯曲半径为 3 mm 左右的圆滑弧型导引钢丝;b:导引钢丝的整体观。

图4 导引钢丝

Note. a, A smooth arc guide wire with a front bending radius of about 3 mm. b, Overall view of guide wire.

Figure 4 Guide wire

条血栓间隔 30 s,当注入血栓约 5~7 个,平均肺动脉压达到 25 mmHg 时停止输注。

1.3.7 心肺解剖

数据采集结束后,过量麻醉(3%异戊巴比妥钠 100 mg/kg)处死家兔。解剖心脏及肺动脉,观察导管所在位置以及肺动脉内是否有栓子存在。

1.3.8 病理标本制作

观察肺组织外观,沿肺梗死区寻找血栓,并于血栓所在区域取材,切取肺组织块,灌注冲洗后甲醛固定 48 h,常规乙醇脱水、石蜡包埋、切片、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。本实验属于自身配对设计,对连续性变量进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验进行比较;非正态分布计量资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型建立结果

6 只实验兔于血凝块注入即刻出现呼吸、心跳加快,血压一过性升高后出现下降,鼻翼扇动,呼吸困难,腹式呼吸加强,伴嘴唇紫绀,双肺可闻及干湿罗音,个别可闻及高调哮鸣音,少数有短暂呛咳,部分可见明显肌肉颤动,持续约 15~30 min 好转。实验观察期间,均无死亡,建模成功率 100%。

2.2 血流动力学指标

记录注栓前后的兔肺动脉压、血压、心率,所得压力波形(如图7)。

2.3 血流动力学检测结果

对血栓注入前后的血流动力学进行比较, SPAP、DPAP、MPAP 均升高, MBP、SBP、HR 均降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 如表 1 和图 8。

2.4 病理结果

2.4.1 肉眼观察

(1) 导管在肺动脉内

打开实验兔胸腔, 剪开右心室, 找到导管末端, 可观察到导管末端钩挂于主肺动脉(如图 9)。

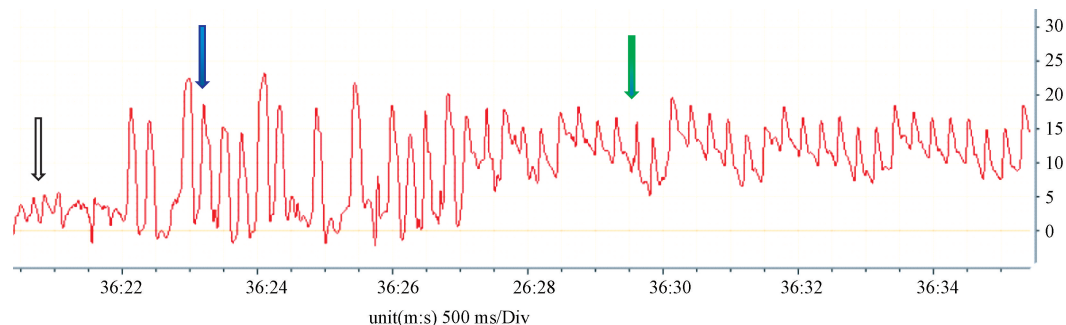
(2) 肺内发现血栓条

对 APE 兔离体肺组织标本进行肉眼观察, 并沿肺动脉走形剪开血管, 寻找血栓。于肺叶动脉及以

上肺动脉内和肺段动脉及以下均发现血栓若干(如图 10)。大多数栓子栓塞于肺动脉段水平, 多分布在膈叶动脉及其前基底段支、外基底段支、后基底段支, 少量分布于尖叶和心叶, 且右叶检塞率明显高于左叶。

2.4.2 显微镜下观察病理改变

对光, 调整好放大倍数, 在光学显微镜下观察兔 APE 肺组织病理改变。显微镜示兔肺动脉管腔内见较大血栓, 以混合血栓为主; 部分血管内皮细胞脱落坏死, 纤维素样变性; 动脉内膜平滑肌细胞部分透明及黏液样变性, 动脉壁增厚, 向腔内形成突起, 弹力纤维增生, 以及左心室壁肥厚(如图 11)。

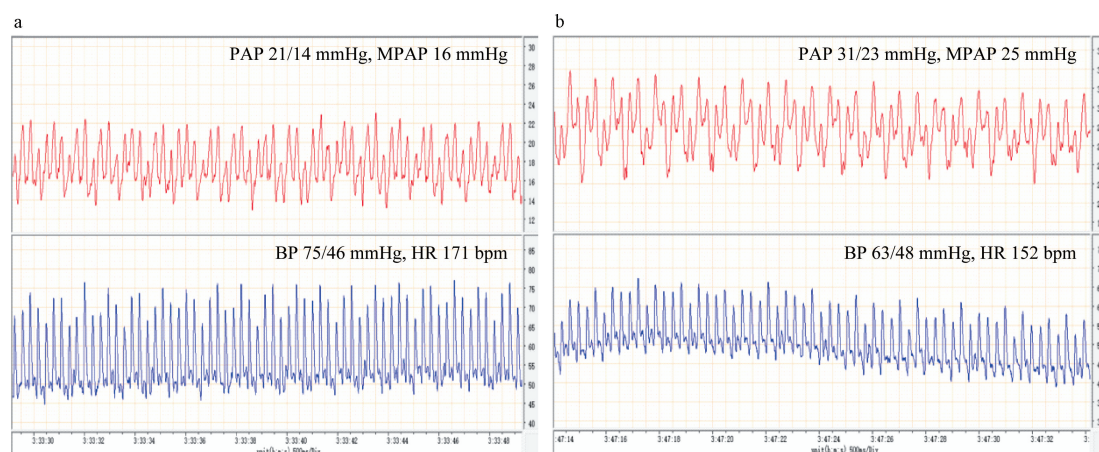


注: 黑色箭头: 导管在右心房, 压力较低; 蓝色箭头: 导管在右心室, 压力曲线波动幅度增大; 绿色箭头: 导管在肺动脉, 压力曲线波动幅度降低(走纸速度 500 ms/Div)。

图 6 从右房至右室再到肺动脉的压力波形变化

Note. Black arrow, Catheter is in the right atrium and the pressure is low. Blue arrow, Catheter is in the right ventricle, and the fluctuation of the pressure curve increases. Green arrow, Catheter in the pulmonary artery, and the fluctuation of the pressure curve decreases (at 500 ms/Div).

Figure 6 Pressure waveform changes from right atrium to right ventricle and then to pulmonary artery



注: a: 某实验兔注栓前的血流动力学参数: PAP: 21/14 mmHg, MPAP: 16 mmHg, BP: 75/46 mmHg, HR: 每分钟 171 次; b: 注入 5 个栓子后实验兔的 MPAP 达到 25 mmHg 停止注栓, 观察 5 min 后的血流动力学参数: PAP: 31/23 mmHg, BP: 63/48 mmHg, HR: 每分钟 152 次 (PAP: 肺动脉压; BP: 血压; HR: 心率; 走纸速度为 500 ms/Div)。

图 7 注栓前后血流动力学参数的变化

Note. a, Hemodynamic parameters of an experimental rabbit before embolization. PAP, 21/14 mmHg. MPAP, 16 mmHg. BP, 75/46 mmHg. HR, 171 bpm. b, After the injection of 5 embolus, the MPAP of the experimental rabbits reached 25 mmHg and the embolus was stopped, and the hemodynamic parameters were observed 5 min later. PAP, 31/23 mmHg. BP, 63/48 mmHg. HR, 152 bpm (PAP, Pulmonary arteria pressure. BP, Blood pressure. HR, Heart rate, at 500 ms/Div).

Figure 7 Hemodynamic changes before and after embolization

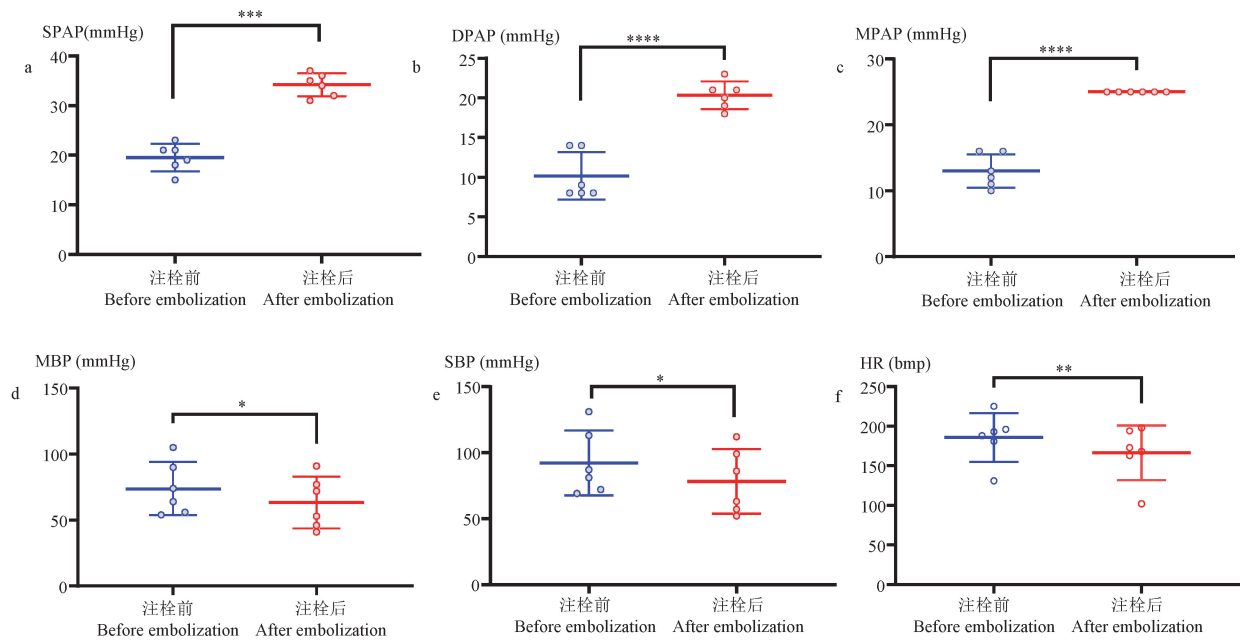
表 1 注栓前后兔 SPAP、DPAP、MPAP、MBP、SBP、HR 的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Comparison of SPAP, DPAP, MPAP, MBP, SBP and HR in rabbits before and after embolization

组别 Groups	SPAP (mmHg)	DPAP (mmHg)	MPAP (mmHg)	MBP (mmHg)	SBP (mmHg)	HR (bpm)
注栓前 Before embolization	19.5 $\pm$ 2.8	10.2 $\pm$ 3.0	13.0 $\pm$ 2.5	73.8 $\pm$ 20.2	92.2 $\pm$ 24.6	185.7 $\pm$ 30.7
注栓后 After embolization	34.2 $\pm$ 2.3	20.3 $\pm$ 1.76	25.0 $\pm$ 0.0	63.3 $\pm$ 19.7	78.2 $\pm$ 24.5	166 $\pm$ 34.5
<i>t</i> 值 <i>t</i> value	-7.546	-12.200	-11.619	3.548	3.863	4.963
<i>P</i> 值 <i>P</i> value	<0.001	<0.0001	<0.0001	<0.05	<0.05	<0.01

注: SPAP: 肺动脉收缩压; DPAP: 肺动脉舒张压; MPAP: 平均肺动脉压; MBP: 平均动脉压; SBP: 动脉收缩压; HR: 心率。

Note. SPAP, Systolic pulmonary arterial pressure. DPAP, Diastolic pulmonary arterial pressure. MPAP, Mean pulmonary arterial pressure. MBP, Mean arterial pressure. SBP, Systolic arterial pressure. HR, Heart rate.

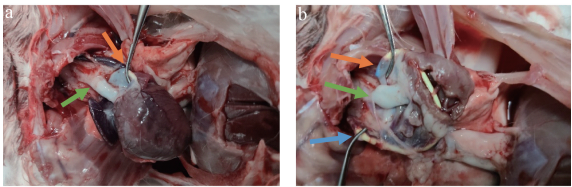


注: a~f: 兔注栓前与注栓后 SPAP、DPAP、MPAP、MBP、SBP、HR 的变化; c: 根据目标肺动脉压 25 mmHg, 来控制注入栓子的数目, 因此注栓后的肺动脉压都是相同的。与注栓前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

图 8 注栓前后兔的 SPAP、DPAP、MPAP、MBP、SBP、HR 变化趋势的比较($n=6$)

Note. a~f, Changes of SPAP, DPAP, MPAP, MBP, SBP and HR in rabbits before and after embolization. c, Controls the number of embolus injection according to the target pulmonary artery pressure of 25 mmHg, so the pulmonary artery pressure after embolization is the same. Compared with before embolization, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$.

Figure 8 Comparison of SPAP, DPAP, MPAP, MBP, SBP and HR before and after embolization

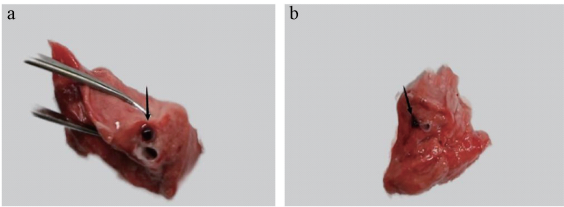


注: a: 打开胸腔后心肺的示意图; b: 剪开右心室, 暴露导管。黄色箭头: 肺动脉; 绿色箭头: 主动脉; 蓝色箭头: 上腔静脉。

图 9 实验兔的心肺解剖

Note. a, Schematic diagram of heart and lung after opening the chest. b, Cut open the right ventricle to expose the catheter. Yellow arrow, Pulmonary artery. Green arrow, Aorta. Blue arrow, Superior vena cava.

Figure 9 Cardiopulmonary anatomy of experimental rabbits

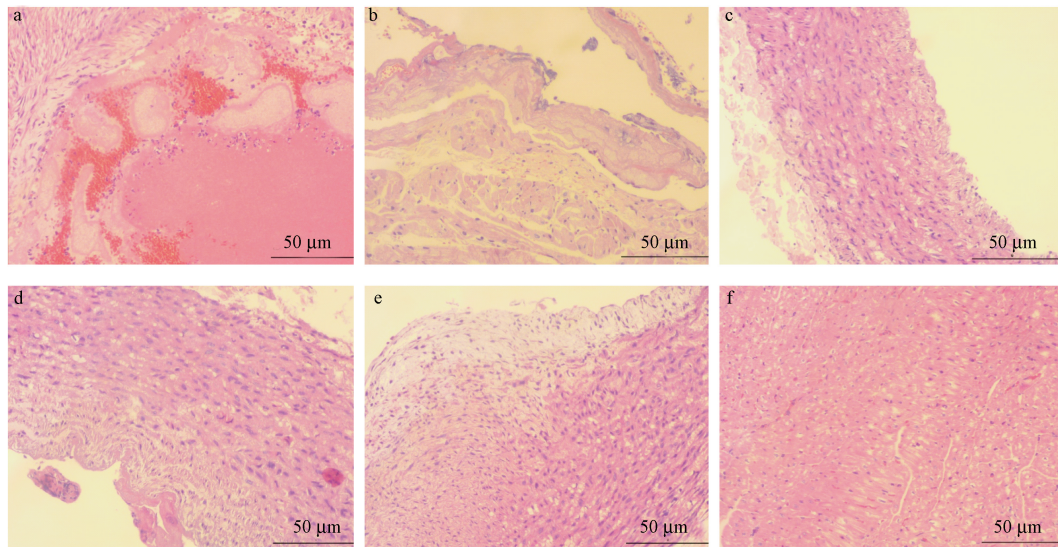


注: a: 左下肺发现血栓; b: 右下肺发现血栓。黑色箭头: 血栓。

图 10 肺内发现血栓条

Note. a, Thrombus was found in the left lower lung. b, Thrombus was found in the right lower lung. Black arrows, Thrombus.

Figure 10 Thrombus strips found in lung



注:a:肺动脉血栓形成;b:内皮细胞坏死脱落,血栓形成;c:动脉壁增厚,部分内皮细胞脱落;d:内皮细胞脱落,纤维素样变性;e:动脉壁增厚,向腔内突起;f:左心室壁增厚。

图 11 图 11 肺栓塞后实验兔肺组织病理改变(HE 染色)

Note. a, Pulmonary artery thrombosis. b, Endothelial cell necrosis and shedding, thrombosis. c, Arterial wall thickening, partial endothelial cell shedding. d, Endothelial cells abscission and fibrinoid degeneration. e, Arterial wall thickening and protruding into the lumen. f, Left ventricular wall thickening.

Figure 11 Pathological changes of experimental rabbit lung tissue after pulmonary embolism(HE staining)

3 讨论

在研究中,我们通过中心静脉导管建立了肺动脉栓塞的“可视化”模型。建模成功率高达 100%。如图 9 所示,心肺解剖证实导管位于肺动脉主干。如图 10、图 11 所示,组织病理学检查显示肺动脉和肺小动脉血栓形成,是诊断肺栓塞的金标准。稳定可靠的动物模型是研究 APE 发病机制和评估药物疗效的重要手段。建立理想的 APE 模型需要解决两个主要的问题:将栓子确切地引入肺动脉和有效地控制肺栓塞的严重程度。我们的发现有助于解决这些问题。首先,该方法确保了栓子的完整性。通过从颈外静脉置入中心静脉导管至肺动脉,自体血栓在进入肺动脉前一直在导管中流动,避免了其分解和自溶;另外,导管尖端位于肺动脉,血栓会确切地进入肺动脉。其次,值得注意的是,以往多根据肺血管内血栓的形状、分布、及血栓量来评估 APE 的病情严重程度是不准确的,由于血栓量的多少与病情的严重程度并不一定呈平行关系^[12]。肺动脉压对急性肺栓塞的严重程度和危险分层有一定的指导作用^[13-14]。因此在本研究中,采用的是控制相同的 PAP 的方法来确保肺栓塞的严重程度一致。

肺栓塞引起的肺动脉压的改变是肺循环障碍的重要临床表现和诊断依据^[15]。在心脏的 4 个腔室的右心室栓塞是最危险的,表现出更多的血流动力学不稳定性^[16]。栓子从右心室脱出,栓塞肺血管,导致肺血管横截面积减少,肺血管阻力渐进性增加。肺动脉有比较好的代偿功能,当栓子比较小且量不多时,肺动脉的横截面积减少低于 30% 时不会引起肺动脉压力升高;但当栓子比较大且量较多时,导致栓塞面积过大,肺动脉的横截面积减少超过 30%~50% 时,会使肺动脉压力升高^[17]。因此,肺动脉压监测被广泛应用于肺栓塞和肺动脉高压的诊断和治疗评价^[18]。右心导管测量 MPAP 是诊断肺动脉高压的金标准。肺动脉高压的血流动力学诊断标准为右心导管在海平面静止时测得的 MPAP 为 25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[19]。故在本研究中,当 MPAP 超过 25 mmHg 时即停止注入栓子。

通常用于引入栓子的外周静脉为耳缘静脉、颈外静脉或股静脉等,但由于受限于外周静脉血管的直径,仅能引入直径较小的栓子,造成周围性肺栓塞。虽然通过节段性阻断下腔静脉能够在原位形成较大血栓,释放后形成中央型肺栓塞,但是这种方法操作繁琐,并且栓子大小不容易控制,肺动脉

栓塞程度难以一致。兔的肺动脉分支较小,主肺动脉直径约为 4~8 mm,左、右肺动脉主干约为 2.5~5.0 mm,肺段动脉为 1.0~2.5 mm。因此本研究将自体血栓剪成 1.5 mm×1.5 mm×4 mm 的柱形血栓,一方面可以保证栓子不阻塞肺动脉主干,防止急性右心衰竭而致死亡;另一方面,自体血栓经中心静脉导管送入主肺动脉处,血栓能确切地进入肺动脉并避免了血栓的自溶,尸检及病理学检查均显示栓子较恒定地嵌顿于双侧下肺动脉内,因此不同个体间肺栓塞程度趋于一致。该方法成功地模拟了人类肺栓塞的形成过程,同时通过肺动脉压控制肺栓塞面积不至于过大。

本研究是对传统颈静脉插管方法的进一步改进。通过放置中心静脉导管和导丝,成功制备了可实时监测 PAP 的兔 APE 模型。该模型具有以下优点:第一,导丝前端塑形的弧度与右室壁和肺动脉所形成的弧度相似,便于进入肺动脉,避免在心室内折返。此外,导丝具有良好的韧性和可控性。与直接置管相比,避免了软导管造成的置管困难,可显著缩短手术时间。第二,中心静脉导管前端的弯弧可使其更牢固地钩住肺动脉瓣,避免其从肺动脉脱垂。第三,导管前端放置于目标肺血管,可选择性地置入肺血栓主体中,为局部接触性溶栓、碎栓和吸栓等肺动脉腔内介入治疗提供便捷的操作,对评价导管技术及药物干预措施等 APE 诊治的相关研究提供实验基础^[20]。第四,模型的栓塞范围和严重程度可控。因此,该方法对 APE 的研究具有较高的科学和临床价值。然而,本研究方案也存在一定的局限性,由于实验设备的不足,未能测定家兔的心排量和分析其血气变化,若在后续的研究中进行补充,将会使该肺栓塞模型更加完善以及具有更加重要的临床指导意义。

综上所述,此种方法建立的 APE 模型操作方便、成功率较高、经济适用。通过导引钢丝引导,中心静脉导管较容易置入到肺动脉,且能实时、连续监测 PAP。根据所要达到的 PAP 来控制注入栓子的数量,使 APE 模型的严重程度变得“可视化”。因此,本研究很好地解决了 APE 模型制备的两大难题,既保证了栓子能确切地进入肺动脉,又有效地控制了肺栓塞的严重程度,是一种稳定性和可靠性较高的急性肺栓塞模型。本方法操作简便且接近真实的病理状态,具有很高的科研价值和可行性,可作为动物实验研究及临床研究的理想模型。

参考文献:

- [1] LeVarge BL, Wright CD, Rodriguez-Lopez JM. Surgical management of acute and chronic pulmonary embolism [J]. Clin Chest Med, 2018, 39(3): 659-667.
- [2] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(11): 2363-2371.
- [3] Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects [J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1340-1347.
- [4] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2015, 36(39): 2642.
- [5] Fukuda I, Daitoku K. Surgical embolectomy for acute pulmonary thromboembolism [J]. Ann Vasc Dis, 2017, 10(2): 107-114.
- [6] 缪冉, 翟振国. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压动物模型研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(6): 474-476.
- [7] 吕翠平, 杨慧, 董小黎. 兔急性肺血栓栓塞模型建立及右心室压和心电图监测 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(11): 27-30, 83.
- [8] Yu D, Wang Y, Yu Y, et al. Acute beneficial effects of sodium nitroprusside in a rabbit model of massive pulmonary embolism associated with circulatory shock [J]. Am J Pathol, 2018, 188(8): 1768-1778.
- [9] 贾振宇, 赵林波, 卢光东. 不同程度急性肺动脉栓塞犬模型右心室功能变化的实验研究 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2016, 25(1): 5-8.
- [10] Li LS, Lou YM, Liu J. Icaritin inhibits pulmonary hypertension induced by monocrotaline through enhancement of NO/cGMP signaling pathway in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 7915415.
- [11] Tontodonati M, Ridley D, Remie R, et al. Improved method for the catheterization of the right ventricle in a rat model of pulmonary artery hypertension [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(4): 535-537.
- [12] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.
- [13] Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, et al. Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) [J]. BMC pulmonary medicine, 2021, 21(1): 28.
- [14] Zhou W, Lin D, Zhong Z, et al. Roles of TRAFs in ischemia-reperfusion injury [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 586487.

(下转第 39 页)