纪爽,潘慧,李天骐,等. 左向右分流减缓肺动脉高压大鼠心脏重构［J］. 中国比较医学杂志, 2023, 33(10): 1-7.
Ji S, Pan H, Li TQ, et al. Left-to-right shunt slows cardiac remodeling in rats with pulmonary hypertension［J］. Chin J Comp Med, 2023, 33(10): 1-7.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.10.001

左向右分流减缓肺动脉高压大鼠心脏重构

纪　爽[1,2],潘　慧[2],李天骐[2],叶梦婷[5],马铭婕[2],张学佳[2],王晓建[2*],杨晓敏[3,4*]

(1.内蒙古科技大学包头医学院,内蒙古 包头　014040;2.中国医学科学院,北京协和医学院,阜外医院肺血管医学重点实验室,心血管疾病国家重点实验室,国家心血管病中心,北京　100037;3.包头医学院第二附属医院心内科,内蒙古 包头　014030;4.浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科,杭州　310016;5.衢州市柯城区人民医院,浙江 衢州　324000)

【摘要】 目的　左向右分流型先心病相关肺动脉高压患者预后要显著好于特发性肺动脉高压患者,但具体机制不清。本项目旨在制作特发性肺动脉高压与先心病合并肺动脉高压大鼠模型,比较两种模型在肺血管重构和心脏重构方面的异同。**方法**　雄性 SD 大鼠分成 3 组:对照组($n=8$),单纯野百合碱(monocrotaline,MCT)组(50 mg/kg)模拟特发性肺动脉高压($n=8$);颈部动静脉分流手术+MCT 组(50 mg/kg)模拟左向右分流型先心病合并肺动脉高压($n=8$)。造模后 3 周进行超声心动图检测、左右心导管测压和肺组织病理学染色,比较大鼠心肺表型。**结果**　与对照组相比,单纯 MCT 组和手术+MCT 组大鼠在术后 3 周右室肥厚、右室功能障碍、平均肺动脉压、肺血管重构等多项指标上均无明显差异。但在左心相关多项指标上,手术+MCT 组大鼠显著优于单纯 MCT 组。与对照组相比,手术+MCT 组大鼠舒张期左室腔径(left ventricular internal diame,LVID;d)未降低,左心射血分数(ejection fraction,EF)未升高;手术+MCT 组大鼠右心等容收缩期心室内压上升最大速率(maximal ventricular pressure rising rate,dp/dt Max)和等容舒张期心室内压下降最大速率(maximal rate of decrease of ventricular pressure,dp/dt Min)均低于单纯 MCT 组($P<0.05$)。**结论**　左向右分流手术不能改变 MCT 诱导产生的肺动脉高压和右心重构,但能够产生左心代偿作用,可能有利于患者预后。本项目动物模型为研究特发性肺动脉高压及先心病相关肺动脉高压的不同病理机制建立基础。

【关键词】　先天性心脏病相关肺动脉高压;特发性肺动脉高压;肺血管重构;动物模型
【中图分类号】R-33　　**【文献标识码】**A　　**【文章编号】**1671-7856 (2023) 10-0001-07

Left-to-right shunt slows cardiac remodeling in rats with pulmonary hypertension

JI Shuang[1,2], PAN Hui[2], LI Tianqi[2], YE Mengting[5], MA Mingjie[2], ZHANG Xuejia[2], WANG Xiaojian[2*], YANG Xiaomin[3,4*]

(1. Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China. 2. Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Key Laboratory of Pulmonary Vascular Medicine of Fuwai Hospital, State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, National Center of Cardiovascular Diseases, Beijing 100037. 3. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030. 4. Department of General Medicine, Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016. 5. Quzhou Kecheng District People's Hospital, Quzhou 324000)

[**基金项目**]国家自然科学基金(82170408);北京市自然科学基金(7222142);心血管疾病国家重点实验室重点项目(2022ZD-05);北京市自然科学基金面上项目(7222142)。

[**作者简介**]纪爽(1995—),女,硕士研究生,研究方向:肺血管疾病。E-mail:jishuang2020@163.com
[**通信作者**]王晓建(1981—),男,副教授,博士生导师,研究方向:肺动脉高压遗传学。E-mail:wang_xiaojian@vip.163.com
杨晓敏(1973—),女,教授,硕士生导师,研究方向:心血管疾病。E-mail:yangxm209@163.com
* 共同通信作者

【Abstract】 **Objective** The prognosis of patients with left-to-right shunt congenital heart disease-associated pulmonary hypertension is significantly better than that of patients with idiopathic pulmonary hypertension, but the specific mechanism is unclear. The purpose of this study was to establish a rat model of idiopathic pulmonary hypertension and congenital heart disease with pulmonary hypertension, and compare the similarities and differences between the two models in terms of pulmonary vascular remodeling and cardiac remodeling. **Methods** Male SD rats were divided into three groups: control group (n=8), monocrotaline (MCT) group (50 mg/kg) to simulate idiopathic pulmonary hypertension (n=8), and cervical arteriovenous shunt surgery+monocrotaline (MCT) group (50 mg/kg) to simulate left-to-right shunt congenital heart disease with pulmonary hypertension (n=8). Three weeks after establishment of the model, echocardiography, left and right cardiac catheter pressure measurements, and lung histopathological staining were performed to compare cardiac and pulmonary phenotypes of the rats. **Results** Compared with the control group, no significant difference was found between the MCT and the operation+MCT groups in terms of the right ventricular hypertrophy, right ventricular dysfunction, mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular remodeling, or other indicators at 3 weeks after the operation. However, many indexes related to left heart in rats of the operation+MCT group were significantly better than those in the simple MCT group. Compared with that in the control group, the left ventricular lumen diameter (and left ventricular ejection fraction) in the operation+MCT group did not decrease in the diastolic period. The maximum rate of increase in right ventricular internal pressure and the maximum rate of decrease in left ventricular internal pressure in the operation+MCT group were lower than that in the simple MCT group. **Conclusions** Left-to-right shunt surgery cannot change MCT-induced pulmonary hypertension or right heart remodeling, but can produce left heart compensation, which may be beneficial to the prognosis of patients. The animal model of this study establishes the basis to examine various pathological mechanisms of idiopathic pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease.

【Keywords】 congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension; idiopathic pulmonary hypertension; pulmonary vascular remodeling; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是第一大类肺高血压(pulmonary hypertension,PH),根据病因不同可分为先心病相关肺动脉高压(congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension,CHD-PAH)、特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary hypertension, IPAH)、遗传性肺动脉高压、药物和毒素相关肺动脉高压等多种亚型[1]。CHD-PAH 和 IPAH 是我国排名前两位的肺动脉高压类型,分别占第一大类肺动脉高压 43.4%~56.1%、30.8%~35.4%[2-3]。这两种肺动脉高压预后差异很大,CHD-PAH 的 1 年、5 年和 10 年生存率分别是 99%、91%和 85%,而 IPAH 只有 90%、63%和 46%[4]。为何 CHD-PAH 患者的预后优于 IPAH,具体机制尚不十分清楚。

本课题组在之前的研究中发现,单纯左向右分流手术不会诱导大鼠产生肺动脉高压,但会在术后 1 周诱导大鼠出现快速的左心代偿性重构,并在术后 8 周持续存在[5]。有研究表明,严重的 CHD-PAH 患者尽管会产生右心结构的改变,但右心收缩功能却可以在数十年内保持正常。这种改变可能是由于分流的存在,导致左心部分分担了右心的压力[6]。在先天性心脏病的早期关闭心脏内左向右的分流,使肺血流动力学和血管回到正常环境,这些患者仍有部分会发展成肺动脉高压且预后明显比未进行矫治的 CHD-PAH 患者差[7-10]。所以,我们推断左向右分流引起的左心代偿是心脏整体的“预适应”,可能在先心病合并肺动脉高压患者的预后中起积极的作用。

本项目中,我们利用大鼠颈部分流手术叠加野百合碱(monocrotaline, MCT)来模拟左向右分流型 CHD-PAH,设置单纯 MCT 组来模拟 IPAH,比较两组肺动脉高压大鼠在表型差异,进而探究两种不同类型肺动脉高压患者预后不同的可能原因。

1 材料和方法

1.1 实验动物

24 只 SPF 级雄性 SD 大鼠(150~200 g,8 周龄),购买自北京维通利华动物实验技术有限公司[SCXK(京)2021-0006]。动物饲养条件为 12 h/12 h 的明/暗交替、湿度(50±10)%、温度(22±1)℃,自由获取饮食,饲养在清洁环境,饲养于心血管疾病国家重点实验室[SYXK(京)2022-0052]。所有

动物实验严格遵守 3R 原则,本项目研究方案通过阜外医院动物伦理委员会批准(FW-2022-0028)。

1.2　主要试剂与仪器

异氟烷(广州硕恒生物科技有限公司,批号:20221001);野百合碱(MCT)(美国 Sigma 公司,批号:mfcd00084656);4%多聚甲醛溶液(北京雷根生物技术有限公司,批号:0111A23);EVG 染色试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:GR3382140-1)。小动物超声仪(加拿大 VisualSonics 公司,序列号:041QPR);小动物气麻醉机(美国 Matrx 公司,序列号:V1643859);多导生理记录仪(Powerlab 8/30)及其配套的压力换能器(北京华睿宝科技有限公司,序列号:DB763);全景玻片扫描系统(厦门精艺兴业科技有限公司,序列号:17490957)。

1.3　实验方法

1.3.1　动物分组

将大鼠随机分为 3 组:对照组(control,$n=8$);单纯野百合碱组(simple MCT,$n=8$),皮下注射 MCT(50 mg/kg);手术+MCT 组(operation+MCT,$n=8$),颈部动静脉吻合术的同时注射 MCT(50 mg/kg)。造模后 3 周为实验终点,各组大鼠进行超声心动图检查、右心导管检测和肺组织病理学分析。

1.3.2　颈部动静脉吻合术

吸入异氟烷麻醉后,大鼠仰卧固定于手术台,颈部剃毛备皮后,做一斜形切口。分离颈部动、静脉,腹腔注射肝素 200 U,夹住动、静脉近端,绑扎远端,剪断动、静脉,吻合动、静脉残端。动静脉吻合后,拔除血管夹,立即可见静脉搏动,吻合口无漏血,手术成功。缝合颈部皮肤,消毒伤口表面。

1.3.3　MCT 皮下注射

在大鼠后颈背部皮下注射 MCT(50 mg/kg)。

1.3.4　超声心动图检查

将大鼠吸入异氟烷麻醉,仰卧于测量台上,暴露胸部皮肤并涂抹耦合剂,使用小动物超声装置(Vevo 2100 成像系统)检测主动脉短轴切面上右心室流出道宽度,在多普勒模式下的主动脉短轴图像上测量肺动脉血流量,在四腔切面上观察三间瓣环收缩期位移,舒张期右心室游离壁厚度和管腔直径是在胸骨旁右心短轴切面上测量的。

1.3.5　左右心导管检查

当大鼠吸入异氟烷麻醉后,在胸骨上方 1 cm 处切开皮肤,暴露颈外静脉。剥离并切断颈外静脉,结扎远端,近端打松结,拉紧近端结扎线以防止出血。用针刺破颈外静脉,将导管插入血管,将近心端结扎线扎紧以固定导管。导管缓慢推进,导管穿过右心进入肺动脉。用波形验证导管位置,并记录右心室和肺动脉压力。取 3 个稳定波形,每个波形由 10 个心动周期组成,记录平均肺动脉压和右心室收缩压。保存 3 组数据的平均值作为大鼠的压力值,并采用相同的方法测量左心。

1.3.6　病理检查

取出完整的大鼠左叶肺组织,在室温下用 4%多聚甲醛固定 2 周,然后脱水并包埋在石蜡中。HE 和 EVG 染色后计算肺小动脉(<50 μm 和 50~100 μm)中膜厚度(肌层厚度/血管外径)的百分比。每组至少计数 5 只大鼠,每只大鼠至少有 15 只血管。

1.4　统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行分析,连续变量表示为平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)。多组间均值比较采用单因素方差分析,两组间均值比较采用独立样本 t 检验两组比较,$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　手术+MCT 组大鼠的左心室重构优于单纯 MCT 组大鼠

与对照组相比,单纯 MCT 组和手术+MCT 组的舒张期右室前壁厚度(right ventricular wal,RVAW;d)和舒张期右室腔径(right ventricular internal diameter,RVID;d)显著增加(表 1,$P<0.01$);三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion,TAPSE)和肺动脉血流加速时间/肺动脉射血时间(acceleration time of pulmonary blood flow/pulmonary ejection time,PAT/PET)均降低,提示两组大鼠均出现右心重构和右心功能障碍(表 1,$P<0.01$)。单纯 MCT 组与手术+MCT 组两组之间在右心重构指标上无明显差异。单纯 MCT 组大鼠的左心受扩张的右心室压迫,舒张期左室腔径(left ventricular internal diame, LVID;d)减小,左心射血分数(ejection fraction, EF)升高,显著高于对照组(图 1,$P<0.05$)。与单纯 MCT 组相反,手术+MCT 组大鼠虽然右心室也发生重构,但是 LVID;d 未降低,EF 值未升高,总体上更接近正常对照组,提示左向右分流手术部分缓解了 MCT 引起的左心重构。

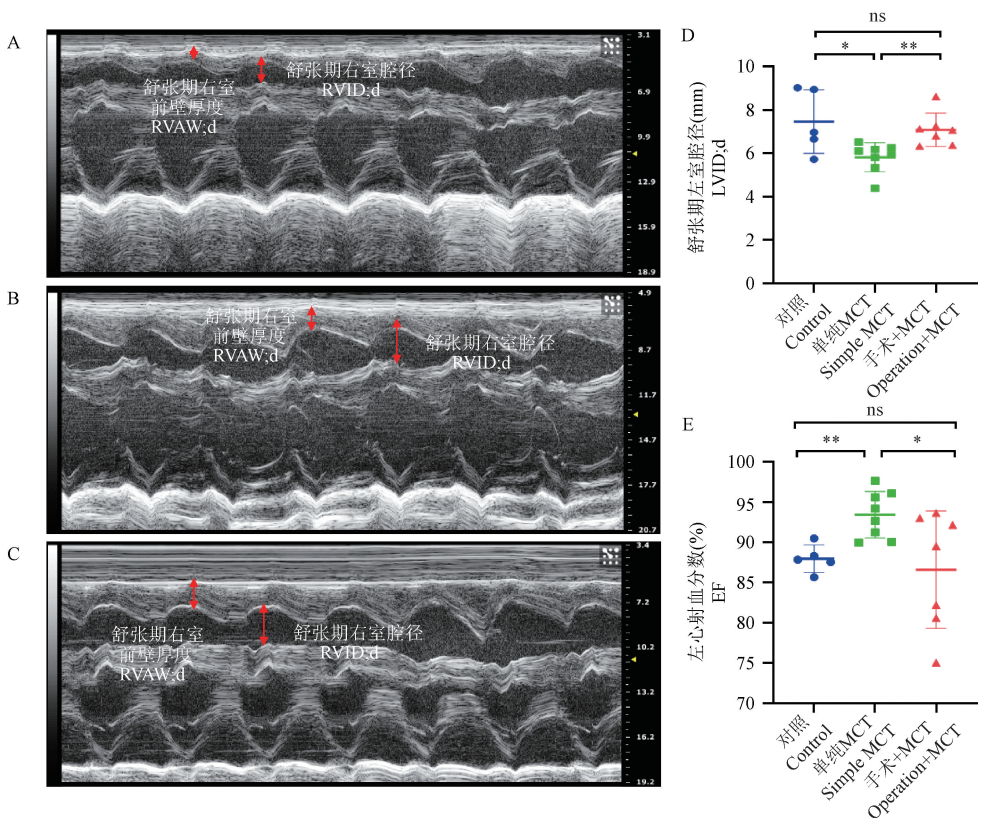
表 1　实验终点三组大鼠超声结果

Table 1　Ultrasonic results of rats in three groups at the end of the experiment

组别 Groups	舒张期右室前壁厚度（mm）RVAW；d	舒张期右室腔径（mm）RVID；d	三尖瓣环收缩期位移（mm）TAPSE	肺动脉血流加速时间/肺动脉射血时间 PAT/PET	舒张期左室前壁厚度（mm）LVAW；d	舒张期左室腔径（mm）LVID；d	舒张期左室后壁厚度（mm）LVPW；d	左心射血分数（%）EF
对照 Control	1. 5±0. 7	2. 4±0. 4	3. 8±0. 1	0. 4±0. 1	1. 94±0. 2	7. 46±1. 2	2. 1±0. 4	88. 0±1. 4
单纯 MCT Simple MCT	1. 6±0. 3[a]	4. 5±1. 1[a]	2. 4±0. 4[a]	0. 2±0. 1[a]	1. 9±0. 3	5. 8±0. 7[a]	2. 1±0. 2	93. 0±2. 7[a]
手术+MCT Operation+MCT	1. 7±0. 7[a]	4. 7±1. 7[a]	2. 2±0. 6[a]	0. 2±0. 1[a]	2. 0±0. 5	7. 0±0. 7[b]	2. 0±0. 3	86. 0±6. 7[b]

注：与对照组相比，[a]P<0. 05；与单纯 MCT 组相比，[b]P<0. 05。

Note. Compared with control group, [a]P<0. 05. Compared with simple MCT group, [b]P<0. 05.



注：A：对照组（n=5）；B：单纯 MCT 组（n=8）；C：手术+MCT 组（n=8）；D：舒张期左室腔径统计图；E：左心射血分数统计图。与对照组相比，[*]P<0. 05，[**]P<0. 01。

图 1　实验终点大鼠胸骨旁右心短轴切面 M 模式检测图及结果统计图

Note. A, Control group(n=5). B, Simple MCT group (n=8). C, Operation+MCT group (n=8). D, Statistical diagram of left ventricular cavity diameter in diastole. E, Statistical diagram of left ventricular ejection fraction. Compared with control group, [*]P<0. 05, [**]P<0. 01.

Figure 1　M-mode detection diagram and result statistics of parasternal right heart short-axis section in rats at the end of the experiment

2. 2　手术+MCT 组大鼠的右心室功能处于代偿期

与对照组相比，其余两组的平均肺动脉压（mean pulmonary artery pressure，mPAP）和右室收缩压（right ventricular systolic pressure，RVSP）均升高（表 2，P<0. 01），提示两组大鼠均发生肺动脉高压。与单纯 MCT 组相比，手术+MCT 组的 mPAP 和 RVSP 稍低，左室收缩压（left ventricular systolic pressure，LVSP）显著升高（71. 2 vs 105. 1，P<0. 05）（表 2，P<0. 01），在右心功能方面，单纯 MCT 大鼠的右心等容收缩期心室内压上升最大速率（maximal ventricular pressure rising rate，dp/dt Max）和等容舒张期心室内压下降最大速率

(maximal rate of decrease of ventricular pressure, dp/dt Min)均显著高于对照组,提示肺动脉压力升高使该组大鼠右心室处于功能代偿期。如图 2 所示,MCT+分流组大鼠右心代偿虽然高于对照组,但显著低于单纯 MCT 组,提示该组大鼠右心后负荷和代偿反应明显低于单纯 MCT 组($P<0.05$)。这与 MCT+分流组大鼠肺血管压力稍低于单纯 MCT 组相一致。

2.3　MCT 注射诱导严重肺血管重构

在明确右室重构和肺动脉压力变化的前提下,对三组大鼠肺组织病理学染色,分析肺血管病变程度(图3)。将肺小动脉分为直径<50μm和直径50~

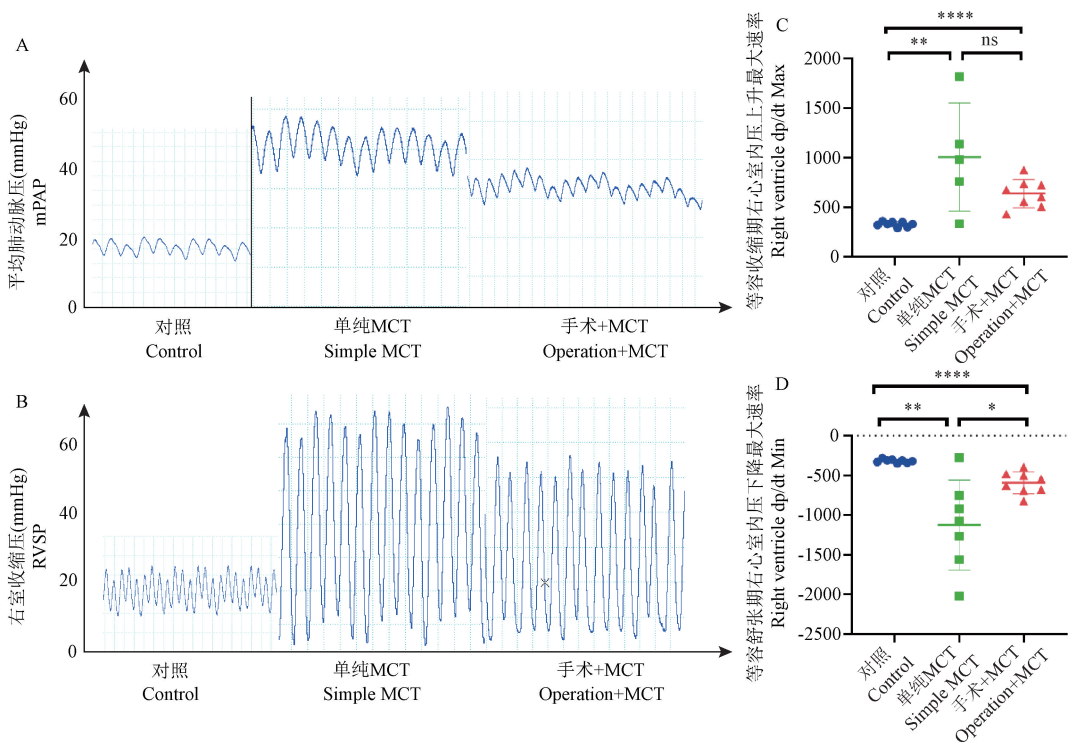
表 2　实验终点三组大鼠导管结果

Table 2　Results of catheter in three groups of rats at the end of the experiment

组别 Groups	对照 Control	单纯 MCT Simple MCT	手术+MCT Operation+MCT
平均肺动脉压(mmHg) mPAP	17.6±2.3	43.6±11.1[a]	33.8±8.4[a]
右室收缩压(mmHg) RVSP	19.1±2.4	59.8±20.5[a]	47.8±13.8[a]
右室舒张压(mmHg) RVDP	10.9±2.7	8.1±9.0	47.8±13.8[a]
右心等容收缩期心室内压上升最大速率 Right ventricle dp/dt Max	328.8±23.2	1088.4±453.5[a]	638.5±133.6[a]
右心等容舒张期心室内压上升最大速率 Right ventricle dp/dt Min	−317.5±21.1	−1123.6±524.2[a]	−592.1±129.0[ab]
左室收缩压(mmHg) LVSP	71.2±7.4	92.0±9.6	105.1±6.9[a]
左室舒张压(mmHg) LVDP	−3.0±8.0	2.9±1.7	−3.9±3.0[ab]
左心等容收缩期心室内压上升最大速率 Left ventricle dp/dt Max	2275.0±292.6	3458.0±596.2[a]	3464.3±464.3
左心等容收缩期心室内压上升最大速率 Left ventricle dp/dt Min	−2112.5±455.6	−2184.6±363.6	−2754.8±357.6[a]

注:与对照组相比,[a]$P<0.05$;与单纯 MCT 组相比,[b]$P<0.05$。

Note. Compared with control group, [a]$P<0.05$. Compared with simple MCT group, [b]$P<0.05$.



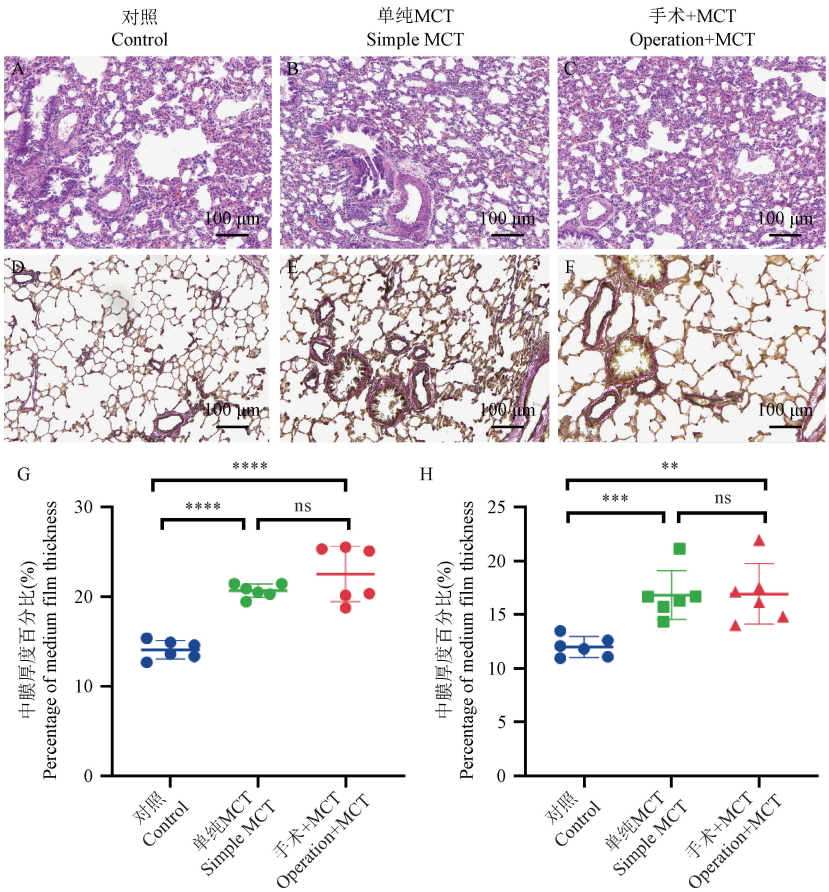
注:A:各组大鼠平均肺动脉压力波形图($n=8$);B:各组大鼠右室收缩压波形图($n=8$);C:右心等容收缩期心室内压力上升最大速率(dp/dt Max)统计图;D:右心等容舒张期心室内压下降最大速率(dp/dt Min)统计图。与对照组相比,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{****}P<0.0001$。

图 2　各组大鼠右心导管测压波形图

Note. A, Waveform of mean pulmonary artery pressure of rats in three groups ($n=8$). B, Right ventricular systolic pressure waveform of rats in three groups ($n=8$). C, Statistical diagram of the maximum rate of ventricular pressure rise (dp/dt Max) during isovolumic contraction of the right heart. D, Maximum rate of decrease of ventricular internal pressure (dp/dt Min) of right heart during isovolumic relaxation. Compared with control group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{****}P<0.0001$.

Figure 2　Waveform of right ventricular catheter pressure measurement of rats in each group

100 μm 两组，分别统计中膜厚度百分比。与对照组相比，单纯 MCT 组和手术+MCT 组肺小动脉中膜增厚，肺血管明显重构（表 3，$P<0.001$）。单纯 MCT 组和手术+MCT 组两组之间肺小动脉重构程度没有明显差异（图 3G、3H，$P<0.05$），提示左向右分流不影响肺血管重构，主要影响心脏重构，进而影响预后。



注：A～C：对照组、单纯 MCT 组、手术+MCT 组大鼠肺小动脉 HE 染色图；D～F：对照组、单纯 MCT 组、手术+MCT 组大鼠肺小动脉 EVG 染色图；G：直径 50 μm 以下血管中膜厚度百分比统计图（$n=8$）；H：直径 50～100 μm 血管中膜厚度百分比统计图（$n=8$）。与对照组相比，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.0001$。

图 3　各组大鼠肺组织病理染色及统计图

Note. A～C, HE staining of pulmonary arterioles of rats in control group, simple MCT group and operation+MCT group. D～F, EVG staining of pulmonary arterioles in rats of control group, simple MCT group and operation + MCT group. G, Statistical chart of percentage of vascular media thickness below 50 μm ($n=8$). H, Statistical chart of the percentage of vascular media thickness 50～100 μm ($n=8$). Compared with control group, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.0001$.

Figure 3　Pathological staining and statistical diagram of lung tissue of rats in each group

表 3　实验终点三组大鼠肺小动脉中膜厚度百分比结果

Table 3　Percentage results of pulmonary arteriolar media thickness of rats in three groups at the end of the experiment

分组 Groups	<50 μm	50～100 μm
对照 Control	14.1±1.0	12.0±0.9
单纯 MCT Simple MCT	20.7±0.7[a]	16.8±2.1[a]
手术+MCT Operation+MCT	22.6±2.8[a]	16.9±2.6[a]

注：与对照组相比，$^{a}P<0.05$。

Note. Compared with control group, $^{a}P<0.05$.

3　讨论

本研究中，单纯 MCT 组和手术+MCT 组大鼠术后 3 周均出现肺动脉高压和右心室重构，且两组大鼠之间无明显差异。但对更多表型数据进行分析后，发现手术+MCT 组大鼠的 LVID；d、EF、右心 dp/dt Max 和 dp/dt Min 均明显优于单纯 MCT 组，提示 CHD-PAH 与 IPAH 在心脏重构方面有很大的不同。

注射 MCT 是制造肺动脉高压动物模型的经典方法，单次皮下注射剂量范围为 40～80 mg/kg 体

重,最常用的的剂量为 60 mg/kg 体重[11-12]。本研究中,我们将 MCT 的注射量从常规的 60 mg/kg 体重降低到 50 mg/kg 体重,更好地展示了左向右分流在 CHD-PAH 中所起的作用。与腹主动脉-腔静脉分流术模型相比[13-14],本研究采用的颈部分流更靠近大鼠心脏,所产生的分流也更加强烈,更加符合患者的临床特征。本研究所模拟的 CHD-PAH 在肺动脉压力、右室重构、肺血管病理重构等多方面与 IPAH 大鼠没有明显差别,但 CHD-PAH 大鼠的左室功能更好,右室因肺动脉压力升高引起的代偿性反应性更低。这些发现与临床研究相一致。2013 年一项针对不同类型肺动脉高压患者临床特征的研究表明,CHD-PAH 患者肺动脉压力和肺血管阻力最高,但患者肺动脉高压功能分级(WHO-FC)和运动耐量较好,提示 CHD-PAH 患者心功能与肺动脉压力和肺血管阻力并不一致[15]。关于中国肺动脉高压特征的多中心人群队列研究结果显示,与 IPAH 患者相比 CHD-PAH 组患者更容易延误诊断导致肺动脉压力更高,但心脏的性能更好,生存率明显优于其他病因组[16-17]。

真实世界中,CHD-PAH 与 IPAH 患者病程很长。本次实验时间较短,仅观察了造模后 3 周的表型变化,并且未设计多个实验终点对各组大鼠进行超声心动图、左右心导管和肺组织病理学检测,观察左心代偿作用产生的时间点。后续我们将做更多研究,明确这两个模型在长期预后和各个时间点心肺功能的改变。

肺动脉高压患者的病灶部位在肺血管,但预后主要取决于心脏整体功能和代偿能力。本研究比较了 IPAH 和 CHD-PAH 两种不同病理情况大鼠模型心脏结构、肺动脉压力和肺小动脉病理变化,发现先心病合并肺动脉高压与特发性肺动脉高压的心脏重构有着很大不同,在肺血管重构相似的情况下,左向右分流的先心病显著改变了心脏整体对肺动脉压力升高的代偿反应。我们的初步实验结果为后续研究这两种不同肺动脉高压亚型的病理机制打下基础。

参考文献:

[1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2023, 61(1): 2200879.

[2] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(7): 481-496.

[3] Jiang X, Humbert M, Jing ZC. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and its prognosis in the modern management era in developed and developing countries [J]. Prog in Respi Res. 2012, 41: 85-93.

[4] Manes A, Palazzini M, Leci, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups [J]. Eur Heart J, 2014, 35(11): 716-724.

[5] 潘慧, 温彬, 李天骐, 等. 先天性心脏病合并肺动脉高压大鼠模型心脏重构趋势 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(2): 4582-4588.

[6] Rosenzweig EB, Krishnan U. Congenital heart disease-associated pulmonary hypertension [J]. Clin Chest Med, 2021, 42(1): 9-18.

[7] Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(3): 261-272.

[8] Dickinson MG, Bartelds B, Borgdorff MA, et al. The role of disturbed blood flow in the development of pulmonary arterial hypertension: lessons from preclinical animal models [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 305(1): L1-L14.

[9] Tuder RM, Archer SL, Dorfmüller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25): D4-D12.

[10] Lévy M, Maurey C, Celermajer DS, et al. Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(7): 803-810.

[11] Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, et al. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 297(6): L1013-L1032.

[12] Sztuka K, Jasińska-Stroschein M. Animal models of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of data from 6126 animals [J]. Pharmacol Res, 2017, 125: 201-214.

[13] Garcia R, Diebold S. Simple, rapid, and effective method of producing aortocaval shunts in the rat [J]. Cardiovasc Res, 1990, 24(5): 430-432.

[14] van Albada ME, Schoemaker RG, Kemna MS, et al. The role of increased pulmonary blood flow in pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2005, 26(3): 487-493.

[15] 陈果, 何建国, 柳志红, 等. 不同类型肺动脉高压患者临床特征和血流动力学的比较分析 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(4): 300-303.

[16] Quan R, Zhang G, Yu Z, et al. Characteristics, goal-oriented treatments and survival of pulmonary arterial hypertension in China: insights from a national multicentre prospective registry [J]. Respirology, 2022, 27(7): 517-528.

[17] Qian Y, Quan R, Chen X, et al. Characteristics, long-term survival, and risk assessment of pediatric pulmonary arterial hypertension in China: insights from a national multicenter prospective registry [J]. Chest, 2023, 163(6): 1531-1542.

〔收稿日期〕2022-02-13