

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01008

## 采用开胸右室起搏方法建立犬心动过速心肌病模型的初步尝试

庄晓华<sup>1</sup>, 徐涛<sup>2</sup>, 王昊<sup>2</sup>, 廖德宁<sup>2</sup>

1. 上海市浦东医院心内科, 上海 201399

2. 第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 初步尝试建立室性早搏诱发心动过速性心肌病犬模型,并探讨频发室早对左心功能的影响。**方法** 健康杂种犬随机分为假手术组、起搏组( $n=8$ )。起搏组犬在开胸直视条件下,分别于右室心尖和右室流出道缝制起搏电极,连接脉冲发放器,调节起搏参数,建立室性早搏二联律模型。假手术组同样行开胸手术,但不给予起搏。术前及术后4周,所有犬行超声心动图检查。**结果** 4周后,起搏组1只犬死于感染;起搏组犬左室舒张末期内径(cm)较术前增大( $3.35\pm 0.27$  vs  $2.86\pm 0.10$ ,  $P<0.05$ ),左室收缩末期内径(cm)也较术前增大( $2.72\pm 0.21$  vs  $2.07\pm 0.20$ ,  $P<0.05$ ),左室射血分数较术前减小[( $43.66\pm 3.88$ )% vs ( $67.57\pm 4.49$ )%,  $P<0.05$ ]。假手术组手术前后无明显改变。**结论** 采用开胸右室程序起搏可初步建立室性早搏二联律犬模型,频发室性早搏可导致左心室扩大和左心功能减退。

**[关键词]** 室性早搏复合征;二联律;扩张型心肌病;动物模型

**[中图分类号]** R 541.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)09-1008-04

### Implanting dual-chamber pacemaker through right thoracotomy to establish a canine tachycardia-mediated cardiomyopathy model

ZHUANG Xiao-hua<sup>1</sup>, XU Tao<sup>2</sup>, WANG Hao<sup>2</sup>, LIAO De-ning<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China

2. Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To create a canine model of premature ventricular contraction-induced tachycardia-mediated cardiomyopathy, and to explore the effect of frequent premature ventricular contraction on the function of the left ventricular function. **Methods** Sixteen mongrel dogs were randomly divided into sham operation group and paced group. Animals in the paced group underwent the implantation of a dual-chamber pacemaker through right thoracotomy, and the pacemaker was connected to two epicardial right ventricular leads, with one creviced in the cardiac apex and the other one in the outflow tract of the right ventricle, with an atrioventricular delay adjusted to ensure the presence of coupled pacing to simulate ventricular bigeminy. Dogs in the control group were not connected to the leads. Echocardiographic measurements were obtained before and 4 weeks after operation. **Results** One dog in the paced group died of infection after 4 weeks. In the paced group ( $n=7$ ), LV end-diastolic diameter (LV-EDD) increased from ( $2.86\pm 0.10$ ) cm before operation to ( $3.35\pm 0.27$ ) cm after operation ( $P<0.05$ ) and LV end-systolic diameter (LV-ESD) increased from ( $2.07\pm 0.20$ ) cm before operation to ( $2.72\pm 0.21$ ) cm after operation ( $P<0.05$ ). In addition, the left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased from ( $67.57\pm 4.49$ )% before operation to ( $43.66\pm 3.88$ )% after operation ( $P<0.05$ ). No significant changes in LV dimensions or function were noted before and after operation in the control group. **Conclusion** It is feasible to simulate ventricular bigeminy with coupled pacing in canines. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy can lead to increased LV dimensions and decreased LV function.

**[Key words]** ventricular premature complexes; bigeminy; dilated cardiomyopathy; animal models

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(9):1008-1011]

室性早搏 (premature ventricular complexes, PVCs) 是临床上最常见的心律失常之一。研究显 示,不伴有器质性心脏病的频发室性早搏 (>1 000/24 h) 其 10 年的心血管事件发生率或死亡

**[收稿日期]** 2013-03-25

**[接受日期]** 2013-07-07

**[作者简介]** 庄晓华, 硕士生, 主治医师. E-mail: zhx020625@163.com

率与普通人群相似<sup>[1-2]</sup>。因此,既往无器质性心脏病的频发 PVCs 一直被认为是良性的,无预后意义。然而,晚近的一系列临床证据显示抗心律失常药物(如索他洛尔、胺碘酮)抑制室早后对左心室功能有所改善<sup>[3-5]</sup>。尤其值得注意的是,Chugh 等<sup>[6]</sup>在 2000 年报道了 1 例扩张型心肌病患者有频繁发作的 PVCs,射频消融 PVCs 后,心肌功能得到完全恢复,从而首次证明 PVCs 会诱发心肌病,并定义为“心动过速性心肌病”。此后,越来越多的学者开始致力于研究心动过速性心肌病的影响因素、发病机制、病理生理及临床诊治。本研究采用开胸直视下于犬右室心外膜缝制两根电极,利用起搏器的程控与感知功能初步尝试建立频发室性早搏犬模型,为研究频发室早诱发的心动过速性心肌病奠定基础。

## 1 材料和方法

1.1 主要仪器及设备 BL-420S 生物信号采集系统(成都,泰盟);LTV-1000 呼吸机(美国 Pulmonetic Systems 公司);S2000 彩色超声诊断仪(德国西门子);患者更换下来的 DDD 起搏器(Medtronic,DDD 起搏器);电极导线(ST. JUDE)。

1.2 主要药品及试剂 戊巴比妥钠:购自 Sigma 公司;青霉素钠针剂:80 万 IU/支,购自华北制药股份有限公司;0.9%氯化钠注射液(100 mL、250 mL、500 mL)购自安徽双鹤药业有限公司。

1.3 实验动物及分组 健康成年杂种犬 16 只,雌

雄不限,体质量 15~20 kg,由第二军医大学实验动物中心提供。实验动物随机分为两组:假手术组 8 只,起搏组 8 只。所有犬精心饲养,实验前适应性饲养 2 周。

1.4 动物模型的建立 实验动物称量,给予 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)静脉麻醉,取右侧卧位(以获取心尖最佳四腔切面图像为准),采用彩色超声诊断仪(西门子-S2000,探头频率 4.25 MHz)测量心脏房室大小、射血分数等心功能参数。检查完毕后,右胸前区及颈背部备皮,取左侧卧位置于手术床上并固定,将心电图肢体导联直接连接固定在动物脚掌背部行肢体心电图监护,心电监护提示心率约 98 次/min,律齐。在喉镜下行气管插管(型号为 7 号),呼吸机辅助呼吸。建立静脉通道,给予青霉素钠针 160 万 IU 静滴,预防感染。常规消毒铺巾,充分暴露胸前区。经右侧第 4、5 肋间行右侧开胸术,切开皮肤及分离皮下组织,剪开心包并制作心包吊篮。在右室流出道及右心室心尖部外膜处各缝制起搏电极 1 根,行起搏器测试,各项参数满意后,固定起搏电极(图 1A)。在颈背部两前腿之间作长 5~6 cm 切口做囊袋,从电极到囊袋处作直线型隧道,将 2 根电极尾端分别与 DDD 脉冲发生器的心房端与心室端相连,起搏频率 100 次/min,起搏/感知 AV 间期 200/150 ms,输出电压 2.5 V,脉宽 0.4 ms。检查体表心电图,确认检查起搏功能良好,起搏心律为室早二联律(图 1B)。随后固定电极逐层缝合至皮肤,术毕。

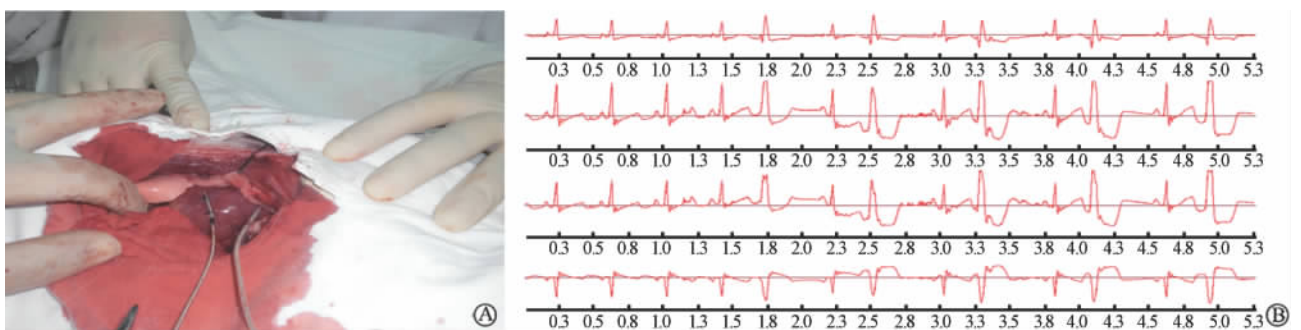


图 1 右心尖部、右室流出道电极缝制(A)及起搏组犬起搏前后心电图变化(B)  
Fig 1 Sewing the right apex, right ventricular outflow tract electrode sewing (A)  
and ECG before and after pacing in paced dogs (B)

1.5 术后处理及心脏超声检查 术后起搏组给予持续起搏,假手术组不给予起搏。所有犬给予青霉素预防感染,应用 3 d。同时每天观察犬切口情况及

有无烦躁、饮食减少等异常临床表现并记录。每周复查心电图 1 次,了解起搏心律是否维持在室早二联律状态。4 周后将犬全麻后停止起搏,行心脏彩

超检查,测量心脏房室大小、射血分数等心功能参数。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,手术前后比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用  $t$  检验。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

### 2 结果

2.1 动物模型建立情况 术后 4 周,起搏组中 1 只犬因感染死亡,其余犬均正常存活。假手术组为 8 只,起搏组为 7 只,均顺利完成术后心超检查(图 2)。

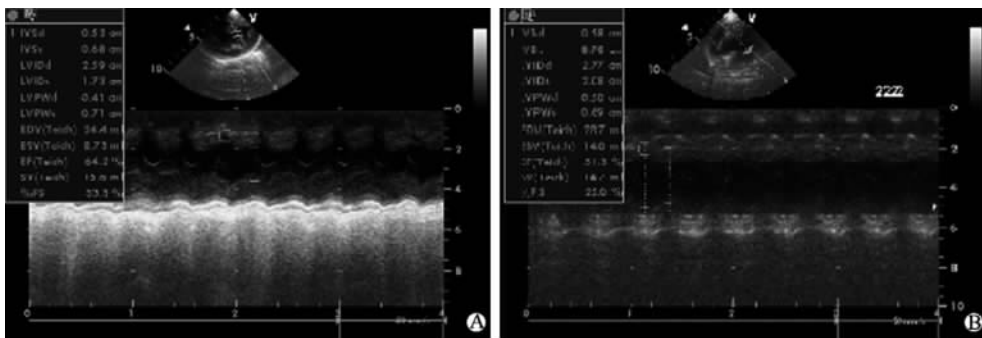


图 2 术前(A)及术后 4 周(B)犬超声心动图检查  
Fig 2 Echocardiography before (A) and 4 weeks after operation (B)

2.3 左室射血分数的比较 结果表明:术前假手术组和起搏组相比,两组犬左室射血分数差异无统计学意义。假手术组术前和术后 4 周犬左室射血分数差异无统计学意义[(69.31±4.27)% vs (68.96±3.47)%]。起搏组术后 4 周犬左室射血分数较术前降低[(43.66±3.88)% vs (67.57±4.49)%, $P < 0.05$ ]。术后 4 周,起搏组犬左室射血分数较假手术组降低[(43.66±3.88)% vs (68.96±3.47)%, $P < 0.05$ ]。

2.4 左房室瓣反流的发生情况 在起搏 4 周后,起搏组犬不仅出现左室射血分数下降和左室心腔扩大,所有 7 只犬均出现了不同程度的左房室瓣反流。而假手术组所有犬未发现左房室瓣反流。

### 3 讨论

长期频发的室性早搏可引起心动过速性心肌病,其心脏征象及临床表现与扩张型心肌病相似。已有临床案例和病例研究证实射频消融 PVCs 可逆转此类心肌病。Yarlagadda 等<sup>[7]</sup>对 27 例有心力衰

2.2 左室内径/左室收缩功能的比较 术前假手术组和起搏组相比,两组犬左室收缩末期内径、左室舒张末期内径差异无统计学意义。假手术组术前和术后 4 周犬左室舒张末期内径无差异[(2.93±0.11) cm vs (2.92±0.18) cm],犬左室收缩末期内径无差异[(2.08±0.18) cm vs (2.04±0.28) cm]。起搏组术前和术后 4 周超声心动图检查示:术后 4 周犬左室舒张末期内径较术前增大[(3.35±0.27) cm vs (2.86±0.10) cm, $P = 0.0001$ ],术后 4 周犬左室收缩末期内径也较术前增大[(2.72±0.21) cm vs (2.07±0.20) cm, $P = 0.0000$ ]。

竭症状、左室射血分数降低、有单形性频发 PVCs 的患者进行 PVCs 射频消融治疗,术后 PVCs 明显减少,8 个月内所有患者心功能恢复正常( $P < 0.01$ )。2007 年,Bogun 等<sup>[8]</sup>进行了一项针对频发的、特发性 PVCs( $>10/h$ )的射频消融的对比研究,60 例患者射频消融术前 PVCs 与 LVEF 呈反比。对 22 例有心衰症状的患者行 PVCs 消融,术后 18 例 LVEF 在 6 个月内恢复正常,从 34% 增加到 59%;选择 11 例 PVCs 数量相近的患者作为对照组,LVEF 在(19±17)个月内未发生显著变化。

本实验采取开胸直视下于右心室流出道及心尖部外膜各缝制 1 根电极,利用起搏器的程控与感知功能成功制作室性早搏二联律犬模型。该犬模型起搏 4 周后,超声心动图检查发现,左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径扩大( $P < 0.05$ ),左室射血分数下降( $P < 0.05$ ),并出现左房室瓣反流。采用动物模型的方式进一步验证了频发室性早搏可诱发心肌病。

室性早搏诱发心肌病的可能机制:(1)室早不能

形成有效的心脏输出,每天有5~6万次室早会损失将近50%的心脏有效搏出量,类似于严重的心动过缓诱发的心功能不全。(2)室早造成房室和室内、室间的机械收缩不同步,长此以往引起心室重构进而导致左心收缩功能下降。(3)Zhu等<sup>[9]</sup>试图从室早造成的心肌除极速度和复极顺序的改变来解释室早造成心衰的原因,认为与QRS波群主波方向一致的正T波,是具有一定厚度心室功能所必需的,在心室起搏、室性早搏、完全性左束支传导阻滞等情况下,不但会造成QRS增宽,也会引起正常复极顺序的反转,导致T波反向,进而引起收缩失同步及室壁张力及心肌耗氧增加,最终导致扩张型左室心肌病及心功能下降。

当然,本研究仅仅是初步尝试,存在不少局限,如样本量不够充足等。另外,本实验采用的是室性二联律,即有50%的QRS波群异常,而在早搏数量减少后,能否引起心室的扩大及心功能的降低仍不明确。

综上所述,本研究采用开胸右室程序起搏初步建立了室性早搏二联律犬模型,并证实频发室性早搏可导致左心室扩大和左心功能减退,为后续研究奠定了基础。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Kennedy H L, Whitlock J A, Sprague M K, Kennedy L J, Buckingham T A, Goldberg R J. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy[J]. *N Engl J Med*, 1985, 312:193-197.
- [2] Gaita F, Giustetto C, Di D P, Richiardi E, Libero L, Brusin M C, et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38:364-370.
- [3] Trobaugh G B, Kudenchuk P J, Greene H L, Tutt R C, Kingston E, Gorham J R, et al. Effect of amiodarone on ventricular function as measured by gated radionuclide angiography[J]. *Am J Cardiol*, 1984, 54:1263-1266.
- [4] Massie B M, Fisher S G, Radford M, Deedwania P C, Singh B N, Fletcher R D, et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators [J]. *Circulation*, 1996, 93:2128-2134.
- [5] Singh S N, Fletcher R D, Fisher S G, Singh B N, Lewis H D, Deedwania P C, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333:77-82.
- [6] Chugh S S, Shen W K, Luria D M, Smith H C. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11: 328-329.
- [7] Yarlagadda R K, Iwai S, Stein K M, Markowitz S M, Shah B K, Cheung J W, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract[J]. *Circulation*, 2005, 112:1092-1097.
- [8] Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling T M, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention[J]. *Heart Rhythm*, 2007, 4:863-867.
- [9] Zhu T G, Patel C, Martin S, Quan X, Wu Y, Burke J F, et al. Ventricular transmural repolarization sequence: its relationship with ventricular relaxation and role in ventricular diastolic function[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 372-380.

[本文编辑] 贾泽军