

健康大鼠及急性心肌缺血大鼠心电图表现

刘丹妮 马芹芹 黄秀兰

自1927年 Parkinson 等报道急性心肌梗死时心电图 (electrocardiogram, ECG) 的衍变现象后, 由于 ECG 在急性心肌缺血及心肌梗死诊断中具有特征性改变规律, 特异性强, 敏感性高, 以及便捷、无创、可重复性好等优点, ECG 表现在临床诊断中一直具有不容忽视和取代的重要地位^[1,2]。同样, 在急性心肌缺血及心肌梗死有关实验研究中, 实验动物 ECG 改变是最重要的观察指标之一, 常用于判断急性心肌缺血模型的复制是否成功及评价药物的抗心肌缺血药效。

但对健康动物 ECG 表现及心肌缺血动物 ECG 变化的报道有限。因此, 本文以心肌缺血实验应用较普遍的实验动物大鼠为例, 对本领域相关研究报道进行综述, 旨在为心肌缺血动物实验研究提供一定参考。

一、大鼠 ECG 导联

1. 肢体导联: 早期使用大鼠左右前肢及尾部放置肢体导联电极用于测量肢体导联 ECG^[3]。近年来, 大鼠 ECG 标准肢体导联 I、II、III 及单极加压肢体导联 aVR、aVL、aVF 与人体连接方式基本一致, 电极置于大鼠的左、右前肢及左后肢^[4]。

由于标准肢体导联 ECG 可以基本满足观察心律失常的需要, 目前使用较为普遍。但若需检查测量时间参数变化, 尤其是时限及间期的影响时, 建议采用同步多导 ECG 对动物的心电信息同步记录, 同步分析以提高 P 波时限、P-R 间期、QRS 波群时限及 Q-T 间期等时间参数测量的准确性^[4]。

2. 胸导联: 胸导联电极的放置位置文献报道不一。国外研究将胸导联电极 Va 置于大鼠胸骨左缘心脏搏动最强点, Vc 置于左腋中线平 Va 水平, Vb 置

于 Va 和 Vc 连线中点^[5,6], 或将胸导联电极 Vant 置于胸骨柄与剑突连线中点及 Vlat 置于左腋前线平剑突水平^[3,7]。国内学者将胸前导联 (CL) 电极置于左锁骨中线第 5 肋间^[8], 或将胸导联电极 Va 置于胸骨中点右缘, Vc 置于胸骨下 1/3 的水平线与左腋前线交点, Vb 置于 Va 和 Vc 连线中点^[9]。有学者认为, 由于同步 6 个肢体导联测量结果基本可以满足实验要求, 且大鼠胸廓小、圆, 皮下脂肪较少, 皮肤移动度大, 无明显体表标志, 使胸导联不能准确定位, 故不必要使用胸导联测量结果^[4]。

二、健康大鼠 ECG 表现

大鼠 ECG 表现与人类接近, 由 P 波、QRS 波群与 T 波组成, 各波及间期可反映心脏兴奋、传导及恢复过程。影响大鼠 ECG 的因素很多, 如导联、动物年龄、体重、性别、品系等。

1. 心率: 体重为 180 ~ 350g 的成年大鼠心率约为 475 次/分 (370 ~ 580 次/分)^[10], 且无明显性别差异^[8]。成年后大鼠心率随年龄增长而逐渐下降。雄性大鼠心率从 557 日龄时的 376 次/分下降至 951 日龄时 310 次/分, 雌性大鼠从 583 日龄时的 341 次/分下降至 1085 日龄时 283 次/分^[11]。

2. P 波: P 波代表心房肌除极过程的电位变化。P 波 I、II 导联直立, 易读出, III 导联可能出现直立或倒立^[12], aVR 倒置^[8,13]。P 波时限约为 P-R 间期的 1/3^[5] (表 1)。除 aVL 外, 其他导联 P 波时限雌性与雄性无明显差异。在 III、aVR、aVL、aVF 导联上 P 波振幅雌性大鼠高于雄性^[8], P 波振幅参考值见表 2。

表 1 大鼠 P 波及 P-R 间期时限 (n=91)^[13]

导联	P 波 (ms)	P-R 间期 (ms)
I	14.3 ± 3.6	48.4 ± 7.0
II	15.0 ± 3.7	49.0 ± 7.1
III	14.1 ± 3.1	48.3 ± 6.2
aVR	14.4 ± 3.0	48.2 ± 6.6
aVL	14.0 ± 3.1	49.1 ± 6.7
aVF	14.4 ± 3.2	48.6 ± 6.3

基金项目: 国家民族事务委员会资助项目 (08zy13), 中央民族大学“985 工程”资助项目

作者单位: 100081 北京, 中央民族大学中国少数民族传统医学研究院

通讯作者: 黄秀兰, 电子信箱: hxlcn@sina.com

表 2 Wistar 大鼠肢体导联 ECG 参考值 ($n=10$)^[14]

周龄(周)	P(mV)	R(mV)	S(mV)	T(mV)	RR(ms)	PR(ms)	QRS(ms)	QT(ms)
4	0.128 ± 0.005	0.77 ± 0.06	-0.44 ± 0.05	0.19 ± 0.01	113.4 ± 2.0	46.6 ± 1.3	12.0 ± 0.4	61.2 ± 0.7
12	0.064 ± 0.010	0.42 ± 0.04	-0.15 ± 0.02	0.09 ± 0.01	153.4 ± 6.2	51.4 ± 0.7	13.0 ± 0.4	62.6 ± 3.0

3. P-R 间期: P-R 间期反映自心房开始除极至心室开始除极的时间,雌雄间无明显差异^[8]。P-R 间期参考值见表 1。

4. QRS 波群: QRS 波群代表心室肌除极过程的电位变化。QRS 波群多表现为简单的 R 波,无 Q 波^[15]。aVR 导联呈 QS 波型,且雌性较雄性深^[8]。各导联 QRS 波群时限差别不大(表 3)^[15],无明显性

别差异^[8]。QRS 波群波幅较小,aVL 导联 Q 波波幅相对较高,其他导联 Q 波波幅不明显。R 波电压在 II、aVF 导联上雌性高于雄性^[8]。S 波波幅各导联均明显,III 导联最大,I 导联最小^[15]。也有学者认为大鼠可能无 S 波,可能是 R 波降支与 T 波升支的夹角形成了所谓的 S 波^[5]。

表 3 大鼠 QRS 波群及 T 波波幅与时限 ($n=91$)^[15]

导联	波幅(mV)				时限(ms)	
	Q	R	S	T	QRS	T
I	0.025 ± 0.019	0.550 ± 0.191	0.125 ± 0.082	0.070 ± 0.043	14.4 ± 1.8	51.5 ± 12.7
II	0.030 ± 0.017	0.775 ± 0.226	0.255 ± 0.147	0.145 ± 0.055	15.1 ± 1.5	63.8 ± 13.4
III	0.035 ± 0.019	0.495 ± 0.238	0.280 ± 0.218	0.130 ± 0.060	15.1 ± 1.5	67.1 ± 13.0
aVL	0.135 ± 0.096	0.350 ± 0.178	0.155 ± 0.117	-0.045 ± 0.055	14.3 ± 1.8	58.1 ± 17.6
aVF	0.030 ± 0.016	0.620 ± 0.223	0.255 ± 0.184	0.150 ± 0.059	15.3 ± 1.6	68.3 ± 12.5
	r	Q 或 S	R 或 R'	T	QRS	T
aVR	0.025 ± 0.014	0.685 ± 0.169	0.165 ± 0.094	-0.105 ± 0.044	14.8 ± 1.6	57.9 ± 13.5

5. S-T 段: S-T 段代表心室肌除极完毕后至心室肌开始复极的电位变化。早期研究认为^[3,11],T 波与 QRS 波群终点重合,各导联均无法辨认及测量 S-T 段。另有文献报道^[5],T 波升支出现时,R 波降支还未达到基线,这时出现了虚假的类似于 S-T 段抬高的波形,实际上并无 S-T 段。近年来的研究普遍认为^[12,16],大鼠 ECG 可能没有明显的 S-T 段。对 S-T 段及其高度的定位各不相同。有报道将 QQ 基线以下 S 波的升支定义为 S-T 段^[17],有研究将 QRS 波群终点与 J 点(QRS 波群终点和 T 波的交接处)后 20ms 处之间的连线定义为 S-T 段^[18],有研究将 J 点与基线的垂直距离定义为 S-T 段高度^[19],还有研究将 J 点后 60ms 位置与基线的垂直距离定义为 S-T 段高度^[20]。

6. T 波: T 波代表心室肌复极过程所引起的电位变化。T 波时限约为 0.0638 ± 0.0134s(表 3),T 波波幅在 II、III、aVL、aVF 导联上雌性高于雄性^[8,10]。

7. Q-T 间期: Q-T 间期代表心室肌除极结束至复极开始的电位变化。大鼠的 Q-T 间期极短,雌雄间无明显差异^[8,16]。

三、急性心肌缺血大鼠 ECG 表现

1. 药物法致急性心肌缺血大鼠 ECG 变化: 药物法常应用垂体后叶素(pituitrin, Pit)法,也可使用异丙

肾上腺素(isoprenaline, ISO)法。

Pit 中的加压素能使冠状动脉痉挛,引起心肌供血不足及外周阻力增加,导致心脏后负荷增加,从而出现心肌供血不全及心肌损伤等一系列典型 ECG 改变。此种复制方法简便有效,实验周期短,作为冠状动脉痉挛急性发作的简单模型,较接近人心绞痛病理状态,可广泛用于筛选抗心肌缺血药物的研究^[21]。

静脉注射 Pit 后,大鼠 ECG 呈现典型的两期变化。注射 Pit 后即刻出现 S-T 段抬高,T 波高耸,甚至出现单向曲线,此即第一期 ECG 变化;第二期变化多在注射 Pit 20~30s 后出现,ECG 表现为 T 波低平、双相或倒置,P-R 间期延长,心率下降等^[22,23]。腹腔注射 Pit 后,大鼠 ECG 表现以 II 导联 T 波高耸、S-T 段抬高($\geq 0.01\text{mV}$)、心率明显下降等改变作为造模成功标志^[23]。也有学者直接采用加压素复制大鼠急性心肌缺血模型,在快速静脉注射加压素后 1~5min 内,ECG 出现 S-T 段一过性压低表现^[17]。

2. 冠脉结扎法致大鼠急性心肌缺血 ECG 变化: 冠状动脉左前降支是为左心室前壁、室间隔及左心室前侧壁供血最主要的血管,结扎冠状动脉左前降支是目前研究心肌缺血及心肌缺血/再灌注最常用的方法。由于大鼠心脏侧支循环少,模型复制成功率高、重复性好,冠脉结扎法致急性心肌缺血大鼠模型已被

公认为研究缺血性心肌病的经典实验动物模型^[24,25]。

冠脉结扎法致心肌缺血以大鼠 ECG S-T 段抬高 ($\geq 0.1\text{mV}$) 和(或) T 波高耸或倒置^[26,27] 为造模成功标志。造模成功后 I 导联 S-T 段压低 ($\geq 0.1\text{mV}$) , II、III 导联 S-T 段抬高 ($\geq 0.1\text{mV}$)^[20] , 雌性较雄性 S-T 段抬高幅度明显^[28]。其他特征性 ECG 改变还包括短暂的 R 波波峰异常增高^[18]。

心肌缺血/再灌注损伤造模成功的大鼠 ECG 表现为,再灌注后 15min 内抬高的 S-T 段下降 50% 以上,或高耸的 T 波下降^[26,29]。大鼠冠状动脉结扎后还可能出现 QRS 波群增高增宽,再灌注后 QRS 波群波幅降低等特征性 ECG 改变,并可见室性期前收缩、室性心动过速等心律失常表现^[30,31]。

ECG 是心脏兴奋的产生、传导和恢复过程中生物电变化的记录。因心脏功能变化常与生物电变化相联系,因此 ECG 是药理实验方法学中的一个重要手段。动物 ECG 与人体 ECG 在记录原理、基本波形等方面并无本质区别,但在具体记录方法、图形识别与判断及影响 ECG 波形的因素等许多方面与人体 ECG 有所不同。不同实验室采用不同方法的判断标准可能导致实验结果不一致,从而降低了其参考价值,甚至影响实验结论的准确性。因此,亟待建立公认的大鼠心电图测量方法及正常值范围以供实验人员参考。

参考文献

- 鲁端. 心电图诊断急性心肌梗死的研究进展[J]. 心电学杂志, 2001, 20(2): 115-120
- 周从义. 急性心肌梗死心电图进展[J]. 实用心电学杂志, 2008, 17(1): 44-46
- Normann SJ, Priest RE, Benditt EP. Electrocardiogram in the normal rat and its alteration with experimental coronary occlusion[J]. Circ Res, 1961, 9(3): 282-287
- 何涛, 陈蒙华, 宋凤卿, 等. 大鼠多导联同步心电图与单导联心电图的对比分析[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(8): 630-631
- Sambhi MP, White FN. The electrocardiogram of normal and hypertensive rat[J]. Circ Res, 1960, 8(1): 129-134
- Honda T, Goshima K, Takeda Y, et al. Demonstration of the Cardiotoxicity of the Thermostable Direct Hemolysin (Lethal Toxin) Produced by *Vibrio parahaemolyticus*[J]. Infect Immun, 1975, 13(1): 163-171
- Olivares EL, Costa-e-Sousa RH, Werneck-de-Castro JP, et al. Cellular cardiomyoplasty in large myocardial infarction: Can the beneficial effect be enhanced by ACE-inhibitor therapy? Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts[J]. Eur J Heart Fail, 2007; 558-567
- 闫日成. 48 只大白鼠心电图分析[J]. 实用心电学杂志, 2003, 12(2): 125
- 何涛, 陈蒙华, 宋凤卿. 105 只健康大鼠心电图分析[J]. 实用心电学杂志, 2006, 15(4): 289-290
- 方厚华. 医学实验模型动物[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2002: 315
- Berg BN. The electrocardiogram in aging rats[J]. Exp Gerontol, 1955, 10(10): 420-423
- 石岩, 梅世昌. 医学动物实验实用手册[M]. 北京: 中国农业出版社, 2002: 218
- Beinfeld WH, Lehr D. P-R interval of the rat electrocardiogram[J]. Am J Physiol—Legacy Content, 1968, 214(1): 205-211
- Machida K, Doi K, Kaburaki M, et al. Electrocardiographical findings of WBN/Kob rats[J]. Lab Anim, 1990, 24(7): 288-291
- Beinfeld WH, Lehr D. QRS-T variations in the rat electrocardiogram[J]. Am J Physiol—Legacy Content, 1968, 214(1): 197-204
- Suzuki J, Tsubone H, Sugano S. Studies on the positive T wave on ECG in the rat—based on the analysis for direct cardiac electrograms in the ventricle[J]. Adv Anim Cardiol, 1993, 26(1): 24-32
- Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, et al. Effect of SMP-300, a new Na^+/H^+ exchange inhibitor, on myocardial ischemia and experimental angina models in rats[J]. Jpn J Pharmacol, 2000, 84(2): 196-205
- 王砚青, 江时森, 刘平, 等. 大鼠心肌缺血-再灌注模型心电图变化分析[J]. 医学研究生学报, 2006, 19(8): 700-702
- Heidi LL, Stephen ED. Sex differences to myocardial ischemia and β -adrenergic receptor blockade in conscious rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(4): H1523-H1529
- Ren B, Lukas A, Shao Q, et al. Electrocardiographic changes and mortality due to myocardial infarction in rats with or without imidapril treatment[J]. J Cardiovasc Pharm, 1998, 3(1): 11-21
- 郑振辉. 实用医学实验动物学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 218
- 苗明三. 常用医药研究动物模型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 64
- 黄国钧, 黄勤挽. 医药实验动物模型——制作与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 123
- 王月兰, 刘婧, 龙迪和, 等. 非人工呼吸下大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的复制[J]. 中国中医急症, 2008, 17(7): 969-970
- Verdouw PD, Doel MA, Zeeuw S, et al. Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes[J]. Circ Res, 1998, 39(7): 121-135
- 陈业农, 周逸平, 汪克明, 等. 急性心肌缺血再灌注损伤大鼠模型制备方法的改进与评价[J]. 中国中医急症, 2008, 17(3): 359-363
- Georg H, Oliver B, Axel H, et al. Surgical procedure affects physiological parameters in rat myocardial ischemia: need for mechanical ventilation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1999, 276(2): H472-H479
- Heidi LL, Victoria JK, Stephen ED. Sex influences the susceptibility to reperfusion-induced sustained ventricular tachycardia and β -ad-

- renergic receptor blockade in conscious rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(11): H2799 - H2808
- 29 Ke YS, Wang DG, Wang HG, *et al*. Endoxin antagonist lessens myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2004, 18(4): 289 - 293
- 30 张英杰, 刘仁光. 大鼠急性心肌缺血早期心电图 QRS 波群和 ST 段改变[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2005, 3(6): 456 - 458
- 31 Heidi LL, Victoria JK, Stephen ED. Electroacupuncture decreases the susceptibility to ventricular tachycardia in conscious rats by reducing cardiac metabolic demand[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H2550 - H2555

(收稿: 2009 - 11 - 20)

(修回: 2009 - 12 - 10)

鼻窦和中耳气压性损伤的发病机制及相关研究

应乐安

“气压变化对人体的生理影响”是航空、航天与航海医学中一个重要的研究内容。人体的耳朵、鼻窦、肺脏、胃脏内都含有气体。由于海拔高度的变化,飞机等载人机电产品在升降过程中会伴随气压的变化。这一气压变化会对人体上述含气的组织器官产生生理和病理反应。

一、鼻窦的气压性损伤

鼻窦是人体头颅内部鼻腔周围的空腔,其中含有气体,其作用主要是湿润空气,对发音产生共鸣。人体共有 4 对鼻窦:额窦、上颌窦、筛窦和蝶窦。它们开口于鼻道和鼻甲的不同部位,都与鼻腔相通。正常情况下,鼻窦内外的气压平衡。但当外界气压变化时,这种平衡被打破。例如,在飞机的上升过程,外界环境气压随海拔高度的增加而降低,窦内的气压大于窦外。在飞机的下降过程,外界环境气压随海拔高度的减少而增加,窦外的气压大于窦内,窦内成了局部负压。当窦内形成局部负压时,鼻腔内的阻塞物容易被吸入鼻窦,导致窦腔内外通气发生困难,鼻窦黏膜充血、水肿,并伴有鼻塞、头痛等症状。

高空中的飞行员和深海下的潜水员在气压骤变时,通常会有这种现象。在航空航天医学领域,人们把飞行员从高空迅速下降时,由于窦腔内负压、鼻腔内炎性物或污物被吸入鼻窦而产生的鼻窦黏膜的急性炎症称为“航空性鼻窦炎”^[1]。患有鼻窦炎的人在周围大气压强发生较大变化时,例如乘坐超高速电梯或飞机时,有时会有病变部位的不舒适感。

闫建齐等人分析了歼击机飞行员鼻窦冠状扫描 CT 影像后认为,飞行员鼻窦炎发病率显著高于一般

人群,而且飞行员随着年龄的增长和飞行时间的增加,鼻窦炎的患病率也增加^[2]。Xu X 等研究了鼻窦炎、鼻息肉与飞行安全之间的关系。他们的研究对象是 11 名患有急性鼻窦炎和 82 名患有慢性鼻窦炎和鼻息肉的飞机机组人员。研究发现,飞机驾驶员患有鼻窦炎或鼻息肉将会对飞行安全造成威胁,两者之间具有明确的因果关系^[3]。Weitzel EK 等人研究了航空性鼻窦炎(aerosinlogusitis)的病理生理学基础及其防治措施。口服抗组胺药或局部喷涂缓解鼻黏膜充血的药物,是飞机机组和乘客预防航空性鼻窦炎的有效措施^[4]。Bolger WE 等人研究了“计算机断层扫描技术”与“功能性鼻内镜手术(functional endoscopic sinlogus surgery, FESS)”相结合,治疗气压损伤性鼻窦炎的可行性^[5]。Parsons DS 等人对 54 名实施过 FESS 的飞行员进行调查后发现,92% 的飞行员在术后能重新胜任飞行工作^[6]。

二、中耳的气压性损伤

1. 中耳对外界气压变化的反应:与鼻窦相比,气压变化对人体耳朵的影响更大。王勇等人的研究数据表明,“气压损伤性中耳炎”在歼击机飞行员耳鼻喉咽喉疾病中的发病率最高^[7]。

人体耳朵由外耳(outer ear)、中耳(middle ear)和内耳(inner ear)3 部分组成。外耳、中耳和内耳的耳蜗共同组成了人体的听觉器官^[8]。中耳是一个容积为 1~2cm³ 的小空腔,包括鼓膜、鼓室、听小骨、中耳肌和咽鼓管等结构。直接感受外界气压变化的是中耳。鼓膜(tympanic membrane)是一层椭圆形的、半透明的、韧性很强的薄膜,呈漏斗状,其顶指向中耳,是外耳和中耳的分界。鼓室位于鼓膜和内耳外侧壁之间,向前经咽鼓管通往咽部。咽鼓管(eustachian tube)又称耳咽管,是耳朵和鼻咽部的唯一通道。在正常情况下,咽鼓管的鼻咽部开口通常是关闭的。