

食管电极不同置入深度构建心房颤动大鼠模型比较

梁宇明¹ 何燕²

(广西医科大学第一附属医院老年病学心血管内科, 广西 南宁 530021)

【摘要】目的 比较食管电极不同置入深度致心房颤动(房颤)大鼠模型的诱发率。**方法** 将 18 只健康成年雄性 SD 大鼠随机分为 3 组:心房上部组(A 组, $n=6$)、心房部组(B 组, $n=6$)、心房下部组(C 组, $n=6$)。A、B、C 组予不同深度食管电极置入, 然后予电刺激起搏左心房诱发房颤发生, 重复 3 次。**结果** (1) A、B、C 三组的房颤诱发率分别为 5.6%、38.9% 和 27.8%, B、C 两组诱发率比 A 组高, B 组与 A 组差异有统计学意义($P<0.05$), B、C 两组和 A、C 两组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$); (2) A、B、C 三组食管电极置入深度分别为(6.53±0.19) cm、(7.15±0.23) cm 和(7.58±0.75) cm; (3) 三组食管心电图 P 波振幅分别为(1.25±0.10) mV、(2.10±0.09) mV 和(1.67±0.12) mV。**结论** B 组的房颤诱发率最高, 通过正态分布法求参考值范围得出, 当食管电极置入深度为 6.70~7.60 cm, 此时食管心电图 P 波振幅最大, 参考范围是 1.92~2.28 mV, 大鼠房颤诱发率最高, 因此优先选择该食管电极置入深度参考范围, 房颤模型造模成功率最高。

【关键词】 大鼠模型; 食管调搏; 心房颤动

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.026

Comparison of Rat Models of Atrial Fibrillation with Different Depth of Esophageal Electrode Implantation

LIANG Yuming¹, HE Yan²

(Department of Cardiology, Gerontology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

【Abstract】Objective To compare the induction rate of rat model of atrial fibrillation(AF) induced by different depth of esophageal electrode implantation. **Methods** 18 healthy adult male SD rats were randomly divided into three groups: upper atrial group(group A, $n=6$), atrial group(group B, $n=6$) and lower atrial group(Group C, $n=6$). In group A, B and C, esophageal electrodes were implanted in different depths, and then pacing of left atrium was performed to induce atrial fibrillation. **Results** (1) The induction rates of AF in group A, B and C were 5.6%, 38.9% and 27.8% respectively, the induction rate of group B and C were higher than that of group A. The difference between group B and group A was statistically significant($P<0.05$), but there was no significant difference between group B and C, and also between group A and C($P>0.05$). (2) The insertion depth of esophageal electrodes in group A, B and C were (6.53±0.19) cm, (7.15±0.23) cm and (7.58±0.75) cm, respectively. (3) The amplitudes of P wave in three groups were (1.25±0.10) mV, (2.10±0.09) mV and (1.67±0.12) mV respectively. **Conclusion** Group B has the highest atrial fibrillation induction rate. By using the normal distribution method to calculate the reference range, we can draw the conclusion that when the esophageal electrode implantation depth is 6.70~7.60 cm, the esophageal ECG P wave amplitude is the largest, the reference range is 1.92~2.28 mV, and the rat's atrial fibrillation induction rate is the highest. Therefore, it's the first choice of the esophageal electrode implantation depth reference range, which has the highest success rate of atrial fibrillation model.

【Key words】 Rat model; Esophageal pacing; Atrial fibrillation

心房颤动(房颤)是临床中常见的心律失常,且对患者危害较大,可增加患者心血管疾病的发生率和病死率^[1-2],因此对房颤的研究一直以来都是心脏疾病

领域的重点,也是亟需解决的问题之一。目前通过构建动物房颤模型来研究房颤的发病机制较为普遍,大鼠房颤模型是研究房颤的主要模型,目前通过食管电

极置入电刺激左心房诱发房颤的方法是比较普遍造模方法,该方法有操作简洁、成模率较高和所需成本较低等特点。既往已有研究证实,当食管心电图 P 波振幅最大时,此时电极就位于心房部的位置,也是调搏的最佳位置,在最佳起搏位置将食管电极往回抽或往食管更深的部位推都会使得食管心电图 P 波振幅减小^[3]。但有关食管电极置入不同深度,观察食管心电图 P 波振幅大小的改变,构建大鼠房颤模型的研究较少。本研究将食管电极置入不同深度,观察 P 波振幅大小,比较不同电极置入深度大鼠房颤诱发率,为建立大鼠房颤模型的方法提供更多实验室数据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

22 周龄雄性 SD 大鼠 18 只,清洁级,大鼠体重 350~400 g,购买于广西医科大学动物实验中心,动物使用许可证号:SYXK(桂)2014-0003。实验分组按照随机分组原则分为 3 组,心房上部组(A 组, $n=6$)、心房部组(B 组, $n=6$)和心房下部组(C 组, $n=6$)。3 组大鼠均以标准饲料进行喂养。

1.2 实验仪器

生物信号采集处理仪器(安徽正华生物仪器设备有限公司生产,型号:MD3000),大鼠食管电极(苏州电子仪器厂,规格为头端设计有 2 个直径约 2 mm 的环状电极,两个电极之间间隔 2 mm)

1.3 大鼠房颤模型建立

1.3.1 A 组大鼠模型构建方法

A 组大鼠腹腔均予注射 10% 的水合氯醛麻醉,大鼠麻醉过后仰卧固定在动物实验台上,保温灯维持大鼠体温,大鼠四肢分别连接肢体导联,并用 MD3000 生物信号采集处理系统记录大鼠心电图,然后予食管电极(头端设计有 2 个直径 1 mm 的环状电极,两个电极之间间隔 3 mm)顺着大鼠食管方向置入,电极尾端接入食管心电图导联,同样利用生物信号采集处理系统记录食管心电图,电极顺着食管置入到能捕获食管心电图的位置,然后根据 P 波振幅的不同大小定位,同时记录电极置入深度(食管电极头端至电极与大鼠下切牙相接触的位置)以及 P 波振幅大小,当 P 波振幅最大时,将食管电极往回抽,此时观察食管心电图 P 波振幅,当 P 波振幅减少时,不再回抽食管电极,此时电极置入深度满足 A 组要求,将电极固定好,撤掉电极尾端食管心电图感应器,将正负电极夹接入电极尾端,同时连接生物信号采集处理系统电刺激模式,电刺激起搏大鼠左心房,设置的电刺激参数为脉冲波电压 2 V,电流 50 Hz,每次刺激时间为 30 s,间隔 5 min

后行下一次刺激^[4],重复 3 次,房颤诱发成功的标志为大鼠体表心电图 P 波消失,代替以典型的 f 波,RR 间期不等。

1.3.2 B 组大鼠模型构建方法

大鼠的麻醉方法以及电极置入方法与 A 组相同,当食管心电图捕获 P 波,且 P 波振幅最大时,此时电极置入的深度则满足 B 组的要求,固定好电极后,予与 A 组一样的电刺激模式起搏大鼠左心房。

1.3.3 C 组大鼠模型构建方法

大鼠的麻醉方法以及电极置入方法与 A 组相同,当食管心电图捕获 P 波,且 P 波振幅最大时,将食管电极继续往食管深处推进,此时观察食管心电图 P 波振幅,当 P 波振幅减少时,不再往食管深处推进电极,此时电极置入深度满足 C 组要求,将电极固定好,予与 A 组一样的电刺激模式起搏大鼠左心房。

1.4 统计学方法

本文中所有数据分析均采用 SPSS 17.0 软件。计量资料用均数±标准差来表示,计数资料用数字表示。每组数据全部进行正态分布检验和方差齐性检验,对符合正态分布的数据比较用方差分析,若是非正态分布的数据比较则用非参数检验。计数资料则用卡方检验进行分析。参考值的范围用正态分布法计算。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠存活情况

在本次实验过程中,三组大鼠未出现死亡,存活率为 100%,三组大鼠均未出现进食量和活动量显著下降的情况。

2.2 三组大鼠房颤诱发率

通过卡方检验得出 A、B、C 三组房颤诱发率不一定有明显差异,组间比较中,本研究发现:与 A 组相比,B 组大鼠房颤诱发率明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$),C 组大鼠房颤诱发率虽然较 A 组高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。B、C 两组诱发率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$) (表 1)。大鼠正常心电图(图 1),大鼠房颤诱发成功心电图(图 2)。

表 1 三组大鼠心电图检查结果和房颤诱发率情况

组	n	AFI(%)
A	6	5.6
B	6	38.9*
C	6	27.8
χ^2		5.67
P		0.059

注:AFI:房颤诱发率;*表示与 A 组相比,房颤诱发率差异有统计学意义,且 $P<0.05$ 。

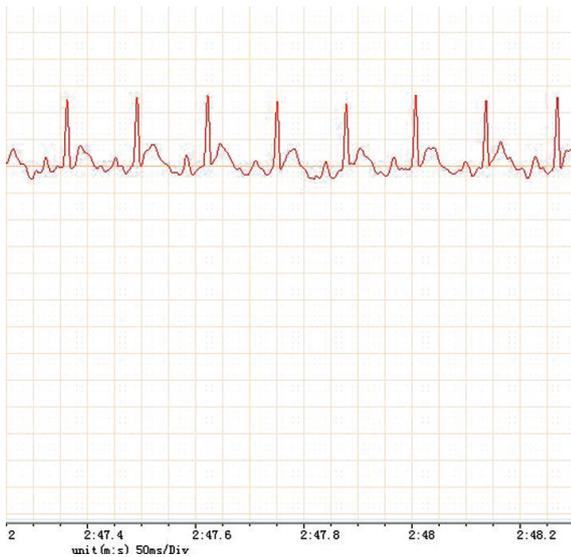


图 1 大鼠正常心电图

2.3 三组大鼠食管电极置入深度

通过方差分析得出 A、B、C 三组电极置入深度有明显差异,组间比较中,本研究发现:与 A 组相比,B 组、C 组大鼠食管电极置入深度显著增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 B 组相比,C 组食管电极置入深度也显著增加($P < 0.01$)(表 2)。

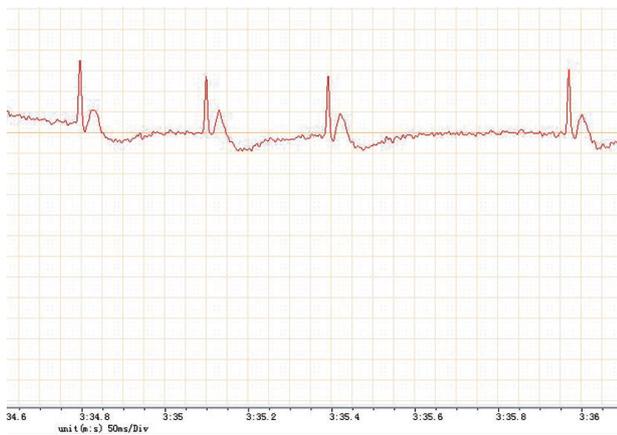


图 2 大鼠房颤诱发成功心电图

表 2 三组大鼠电极置入深度

组	n	电极置入深度 (cm)
A	6	6.53±0.19
B	6	7.15±0.23*
C	6	7.58±0.75*#
F		54.87
P		<0.01

注:*表示与 A 组相比,电极置入深度差异有统计学意义,且 $P < 0.01$;#表示与 B 组相比,电极置入深度差异有统计学意义,且 $P < 0.01$ 。

2.4 三组大鼠食管心电图 P 波振幅

通过方差分析得出 A、B、C 三组食管心电图 P 波振幅有明显差异,组间比较中,本研究发现:与 A 组相比,B 组、C 组大鼠食管心电图 P 波振幅显著增加,差

异有统计学意义($P < 0.01$)。与 B 组相比,C 组食管心电图 P 波振幅偏小,差异有统计学意义($P < 0.01$)(表 3)。大鼠食管心电图见图 3,食管心电图 P 波振幅测量见图 4。

表 3 三组大鼠食管心电图 P 波振幅

组	n	食管心电图 P 波振幅 (mV)
A	6	1.25±0.10
B	6	2.10±0.09*
C	6	1.67±0.12*#
F		96.58
P		<0.01

注:*表示与 A 组相比,食管心电图 P 波振幅差异有统计学意义,且 $P < 0.01$;#表示与 B 组相比,食管心电图 P 波振幅差异有统计学意义,且 $P < 0.01$ 。

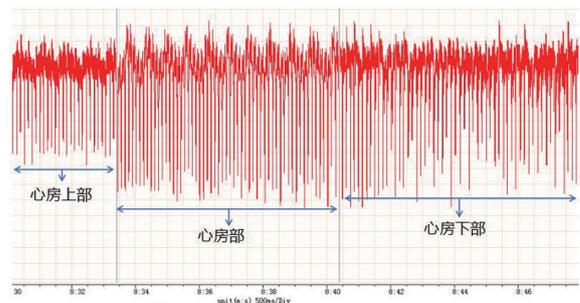
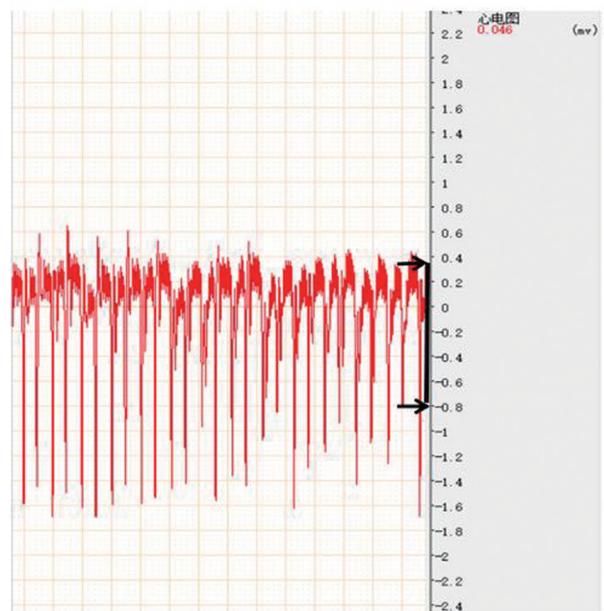


图 3 大鼠食管心电图



注:图中两个黑色箭头之间的长度为 P 波振幅大小,右侧的刻度为振幅测量刻度,单位是 mV,食管心电图 P 波可出现正负双向,然后通过右侧的刻度可知 P 波正向振幅为 0 以上的刻度,负向振幅为 0 以下的刻度,可得出 P 波振幅=P 波正向振幅(mV)+P 波负向振幅(mV)

图 4 食管心电图 P 波振幅测量

2.5 最佳诱发部位食管电极置入深度、食管心电图 P 波振幅的参考范围

根据上述数据可知 B 组的诱发率最高,因此通过正态分布法,求 B 组食管电极置入深度和食管心电图

P 波振幅的 95% 参考值范围,结果如下:食管电极置入深度 95% 参考值范围为 6.70 ~ 7.60 cm,食管心电图 P 波振幅 95% 参考值范围为 1.92 ~ 2.28 mV。

3 讨论

目前房颤模型的建立,可主要通过药物注射、基因修饰和电刺激心房这三种方法,电刺激心房这种方法可评估动物模型房颤易感性,因此应用较为广泛。电刺激起搏诱发房颤的方法主要有三种:开胸置入电极、经颈静脉置入电极和经食管置入电极^[5-6]。开胸置入电极需先开胸,暴露心脏,将电极放置于左心房处,通过电刺激快速起搏心房,诱发房颤;经颈静脉置入电极则需通过有创的手术方法,暴露颈内静脉,然后切开颈内静脉,将电极顺着颈静脉导入右心房,通过电刺激快速起搏模型右心房诱发房颤;经食管置入电极需将电极顺着食管置入到靠近左心房的位置,快速起搏模型左心房诱发房颤,这三种方法均是通过电刺激的方法起搏心房,诱发房颤,在原理上三种方法均一致,且这三种方法可使得心脏完整的神经支配系统以及内环境得以保留,可较好地模拟房颤诱发的过程,因此上述三种方法较为常用。但经食管置入电极的方法与前两种方法有着以下不同:(1)食管置入电极的方法最为无创,前两种方法由于需开胸以及剪开颈静脉,对大鼠创伤较大,且容易引起模型的死亡。经食管置入电极的方法,利用大鼠左心房紧贴大鼠食管的结构特性,通过食管这一管道置入电极,不会对大鼠造成创伤,大大降低了模型的死亡率,增加了模型重复使用率。(2)食管置入电极的方法最为简单,前两种方法分别需暴露大鼠的胸腔以及颈静脉,这个过程由于对大鼠创伤较大,极大可能需对大鼠气管插管,甚至连接呼吸机进行辅助呼吸,同时大鼠的器官、血管较小较细,在解剖和分离血管时需一定的经验,因此操作难度较大,但经食管置入电极的方法非常简单,将大鼠的体位摆好,暴露大鼠口腔,将电极沿着大鼠舌后顺势置入电极即可,操作简便。(3)食管置入电极的方法可明显降低实验成本,前两种方法对大鼠创伤大,造成模型死亡的概率大,模型重复使用率低,明显增加了实验动物的只数,在做房颤的动物实验时,往往需研究某种疾病下房颤的发生以及进展情况,这种疾病类型的动物模型价格昂贵,且造模困难,若是模型重复使用率低且死亡率高,可明显增加实验成本,因此通过无创、重复使用率高的食管置入电极方法,可较大程度上降低实验成本。鉴于上述优点,食管电极置入电刺激起搏心房诱发大鼠房颤的造模方法也被国际高影响因子的文章研究所采纳^[7]。因此探讨如何通过此方法成功构建大鼠房颤模型具有一定的意义。

在本研究中发现,B 组大鼠房颤诱发率最高,同时与 A、C 两组相比,此时 B 组食管心电图 P 波振幅也最

大,且均显著大于 A、C 两组,差异具有统计学意义,因此当食管电极置入到食管心电图捕获 P 波最大振幅时,此时食管电极处于左心房的最佳起搏点,这也与景远文等^[8]的研究结果相一致。但目前针对食管电极处于左心房最佳起搏点时,此时食管电极的置入深度,以及此时食管心电图 P 波振幅大小无相关研究进行记录,因此对这些数据进行记录,同时通过记录的数据推算出当食管电极位于心房最佳起搏位置时,食管电极置入深度 95% 参考值范围为 6.70 ~ 7.60 cm,食管心电图 P 波振幅 95% 参考值范围为 1.92 ~ 2.28 mV。通过参考这些数据,可为大鼠房颤模型的构建提供一定的参考。但本研究仍存在一些不足:(1)本研究每组大鼠数量偏少;(2)食管电极较软,在对大鼠左心房进行电刺激时,大鼠有时会出现较剧烈的抽搐,此时电极容易折弯,电极不再紧贴左心房,因此需重新将电极抽出,重新通过食管心电图进行定位,增加了工作量;(3)大鼠胃内容物对食管心电图的监测有一定的干扰。针对本研究存在的不足之处,在今后的研究中拟增加每组大鼠的数量,同时寻求更好的电极材料,避免大鼠出现剧烈抽搐时电极容易发生弯折,且还可改进大鼠的麻醉方式,减少大鼠在电刺激左心房时剧烈抽搐的次数。最后针对大鼠胃内容物对食管心电图监测造成的影响,首先可在以后的实验中可等待大鼠胃排空后再进行食管电极置入,避免大鼠在饱食状态下置入食管电极容易引起胃内容物反流到食管,影响食管心电图信号接收。

综上,在通过食管电极置入电刺激左心房构建大鼠房颤模型时,当食管电极置入深度为 6.70 ~ 7.60 cm,此时食管心电图 P 波振幅达到最大,为 1.92 ~ 2.28 mV,此时对左心房进行电刺激起搏,房颤的诱发率较高。

参考文献

- [1] 曹凡,高艳香,王勇. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心房颤动患者心房重构中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2018,39(4):528-531.
- [2] 曾莉钧,姜运秋,田颖,等. 持续性心房颤动内外科杂交消融手术进展[J]. 心血管病学进展,2017,38(1):1-3.
- [3] Haerberlin A, Niederhauser T, Marisa T, et al. The optimal lead insertion depth for esophageal ECG recordings with respect to atrial signal quality[J]. J Electrocardiol, 2013, 46(2):158-165.
- [4] 李闯,钟理,杨攀,等. SD 大鼠房颤模型的构建及其外周血 IL-17A 变化的实验研究[J]. 第三军医大学学报,2017,39(3):253-258.
- [5] 陈雯雯,罗章源,陈颖敏. 心房颤动物模型建立的方法学[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2010,24(5):390-393.
- [6] Kamel H, Okin PM, Elkind MS, et al. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model[J]. Stroke, 2016, 47(3):895-900.
- [7] Hiram R, Naud P, Xiong F, et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10):1332-1347.
- [8] 景远文,李海瑞,黄驰雄,等. 超声引导食管起搏电极定位建立大鼠快速心房起搏房颤模型的实验研究[J]. 临床超声医学杂志,2017,19(2):73-76.

收稿日期:2019-11-06