

• 实验研究 Experimental research •

对比不同剂量腺苷对小型猪左冠状动脉血流及血流储备的影响

张庆勇, 王志华, 姚瑞明, 葛均波, 李京波, 魏 盟

【摘要】 目的 对比不同剂量的腺苷对巴马系小型猪左冠状动脉(冠脉)血流(CBF)及其储备(CFR)测量的影响。**方法** 经导管于巴马系小型猪($n=10$)左冠脉内团注不同剂量的腺苷(12、18、24 和 36 μg),分别记录基础及充血状态下的心率、血压、基础 CBF(rCBF)和最大充血时 CBF(hCBF),以及 CFR 进行比较。**结果** 冠脉内注射 18 μg 腺苷可使血管最大扩张,18、24 和 36 μg 3 种不同剂量下测得的心率、血压、rCBF 及 CFR 差异无统计学意义。而 12 μg 腺苷剂量测得的 hCBF 分别同 24 和 36 μg 测得的 hCBF 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腺苷 18~24 μg 剂量可使巴马系小型猪左冠脉最大扩张,并能获得 CBF 及 CFR 的有效测量。

【关键词】 冠状动脉微栓塞;微导管;动物模型;小型猪

中图分类号:R454.4 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-04-0318-04

Effects of adenosine on left coronary blood flow and flow reserve in mini-swine: a comparative study between different adenosine doses ZHANG Qing-yong, WANG Zhi-hua, YAO Rui-ming, GE Jun-bo, LI Jing-bo, WEI Meng. Department of Cardiology, No.6 People's hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China.

Corresponding author: ZHANG Qing-yong, E-mail: yeakcardio@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To compare the effects of different doses of adenosine (AD) on the left coronary blood flow (CBF) and left coronary flow reserve (CFR) in mini-swine. **Methods** By using Doppler flow wire and intracoronary ultrasound imaging catheter at the middle segment of LAD, coronary average peak flow velocity (APV) and lumen area were measured in 10 healthy mini-swines. CBF was calculated from the equation of 0.6 APV times 0.5 lumen area. Intracoronary bolus injection of different dose AD (12 μg , 18 μg , 24 μg and 36 μg , separately) was used to induce maximal coronary hyperemic reaction. CFR was defined as the ratio of hyperemic CBF to resting CBF. **Results** Intracoronary bolus injection of 18 μg AD level induced a maximal coronary vasodilation. Significant difference in the hyperemic CBF existed between 12 μg AD dose and 24 μg or 36 μg AD dose ($P<0.05$). No significant difference in heart rate, blood pressure, rCBF and CFR was found among three different AD dose groups (18 μg , 24 μg , and 36 μg). **Conclusion** CBF and CFR in mini-swine can be effectively assessed by bolus injection of AD with the dose of (18~24) μg . (J Intervent Radiol, 2010, 19: 318-321)

【Key words】 coronary blood flow; coronary flow reserve; adenosine; mini-swine

近年来,由冠状动脉(冠脉)介入手术所致微循环功能障碍受到越来越多研究者的关注^[1-2]。因此,关于冠脉微血管功能障碍的基础研究也成为目前心血管疾病研究的热点。冠脉血流储备(coronary

flow reserve, CFR)是临床上评价微循环功能的可靠指标,它是最大充血时冠脉血流(hyperemic coronary blood flow, hCBF)和基础状态时冠脉血流(resting coronary blood flow, rCBF)的比值。在无血管狭窄的情况下,该比值异常能准确地反映微血管完整性的破坏程度。而研究中只有冠脉最大扩张时的才可以获得较为理想的 CFR 值。腺苷作为目前较为理想的血管扩张药物在临床上被广泛应用。临床上患者左冠脉血管最大扩张时腺苷团注的剂量一

基金项目:上海市浦江人才计划(2008)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科(张庆勇、王志华、李京波、魏 盟);复旦大学附属中山医院心内科(葛均波、姚瑞明)

通信作者:张庆勇 E-mail: yeakcardio@yahoo.com.cn

一般为 12 ~ 18 μg 。本研究目的以国内常用的巴马系小型猪为实验对象,探索不同剂量腺苷团注时冠脉的扩张及冠脉血流的变化,并获得冠脉最大扩张时的腺苷剂量。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 巴马系小型猪($n = 10$),雌雄不拘,体重 20 ~ 25 kg,40 ~ 50 周龄。由交通大学附属第六人民医院动物实验中心及复旦大学附属中山医院提供。

1.1.2 试剂和材料 腺苷(30 ml/90 mg,沈阳光大制药有限公司);0.014 英寸多普勒导丝 (15 MHz, FloWire[®] XT,Endosonics)长度 175 cm,前向超声束的角度为 28°;腔内超声导管(3.2 F, 30 Hz, Ultra Cross TM312,Boston Scientific Corporation);指引导管(7 F JR5.0, Cordis Inc)。

1.1.3 仪器 DSA 血管造影仪 (INNOVA 2000, GE,USA);FloMap[®] II 血流描记仪 (FloMap[®] II Ultrasound Instrument “Friendly Flo” CARDIOMETRICS[®]); 血管腔内超声诊断仪 (GalaxyTM IVUS Imaging System, Boston Scientific Corporation)

1.2 方法

1.2.1 实验准备 按本实验室以往的实验方法。动物麻醉:地西洋(10 mg/kg)、盐酸氯胺酮注射液(5 mg/kg)肌肉基础麻醉后,静脉麻醉开始的 2 ~ 5 min 内完成气管插管,然后以 0.12 mg·kg⁻¹·min⁻¹(盐酸利多卡因和氯化琥珀胆碱)静脉维持麻醉。呼吸机氧气和空气混合气体 18 ~ 20 次/min 辅助呼吸。穿刺一侧股动脉置入 7 F 动脉鞘。首剂肝素 200 u/kg 肝素化后,以 100 u·kg⁻¹·h⁻¹ 维持。7 F 冠脉指引导管行左冠脉造影,并确定导管的位置在左冠窦内。0.014 英寸多普勒导丝也放置于前降支内对角支发出前 3 ~ 5 mm 处。然后,冠脉内给予 200 μg 硝酸甘油以消除导丝可能引起的血管痉挛。常规记录血压和心率等生命体征。

1.2.2 测量不同剂量腺苷作用下的冠脉血流量及血流储备 多普勒导丝置入冠脉左前降支(LAD)中段,尾端接 FloMap II 血流描记仪,定位于频谱包罗线光滑的位置。以 12、18、24 和 36 μg 4 种不同剂量的腺苷经指引导管末端团注。然后记录平均峰值流速 APV 值(基础状态和最大充血状态)。同时记录基础和最大充血时的血压和心率(表 1)。

1.2.3 冠脉管腔截面积测定 撤出多普勒导丝后,

经指引导丝置入 3.2 F、30 MHz 腔内超声导管 (Ultra Cross TM312,Boston Scientific Corporation)于 LAD 中段,定位于 Doppler 导丝位置,尾端接腔内超声导管显像仪器。同样的冠脉内给予 200 μg 硝酸甘油以消除腔内超声导管可能引起的血管痉挛。

根据 $\text{CBF} = A \times 0.5 \times \text{APV} \times 0.6$ 计算 rCBF 和 hCBF。CFR 可以从机器中直接读取(图 1)或经 $\text{CFR} = \text{hCBF}/\text{rCBF}$ 计算获得。

1.3 统计分析

使用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析,应用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析,数据用($\bar{x} \pm s$)表示。One-way ANOVA 检验不同腺苷水平各观察指标的变化,如有统计学差异则进一步应用 S-N-K 和 LSD 方法进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

不同剂量腺苷作用下的 CBF 和 CFR 见表 1。4 种不同腺苷剂量下基础和充血时的血压、心率及基础状态下的冠脉血流量 rCBF 差异均无统计学意义。同一剂量下充血时的血压和心率较基础状态时也无显著性增加。12 μg 时 hCBF 分别与 24 和 36 μg 腺苷剂量下的 hCBF 差异有统计学意义($P < 0.05$)。18、24 和 36 μg 3 种腺苷剂量下 rCBF 差异无统计学意义($P = 0.98$)。尽管 CFR 在各个剂量下无显著性差异,但是 12 μg 的 CFR 相比 18、24 和 36 μg 的 CFR 有一定的差异,其 CFR 的数值较低,而 18、24 和 36 μg 三者的 CFR 值较为接近。

表 1 不同腺苷剂量的各观察指标及其比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 观察指标 | 腺苷剂量 | | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | 12 μg | 18 μg | 24 μg | 36 μg |
| 基础血压 (mmHg) | 118 \pm 15 | 117 \pm 22 | 116 \pm 23 | 118 \pm 21 |
| 充血血压 (mmHg) | 120 \pm 18 | 120 \pm 20 | 119 \pm 22 | 120 \pm 20 |
| rCBF(ml/s) | 0.23 \pm 0.05 | 0.25 \pm 0.06 | 0.26 \pm 0.07 | 0.26 \pm 0.07 |
| hCBF(ml/s) | 0.45 \pm 0.22 | 0.54 \pm 0.2 | 0.59 \pm 0.24 ^a | 0.57 \pm 0.2 ^a |
| CFR | 1.95 \pm 0.44 | 2.16 \pm 0.6 | 2.27 \pm 0.57 | 2.19 \pm 0.5 |
| 基础心率 (bpm) | 95 \pm 19 | 102 \pm 23 | 97 \pm 20 | 96 \pm 19 |
| 充血心率 (bpm) | 97 \pm 22 | 103 \pm 17 | 98 \pm 19 | 95 \pm 22 |

a 与腺苷 12 μg 相比 $P < 0.05$

3 讨论

目前临床研究冠脉血管微循环功能及心肌负荷实验最常用的药物是腺苷。它的细胞外半衰期约为 10 s 左右,整个扩张过程只持续 40 s,腺苷能安全

可靠地重复应用,并可明显增加 rCBF,而对狭窄动脉血流的增加很小或没有增加,从而造成心肌供血重新分布。腺苷在体内主要被红细胞和内皮细胞摄取而清除,超生理部分可能通过腺苷脱氨的形式进行脱氨作用降解。其主要不良反应为潮红、气急、胸痛等,多在 1~2 min 内消失,为一过性。另外,腺苷受体在心脏不同部位分布不均一,具有物种依赖性。

临床研究表明,腺苷可以经外周静脉 140 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 滴注和冠脉内团注(右冠脉 15~20 μg 、左冠脉 18~24 μg)两种主要方式扩张冠脉^[3]。外周静脉注射腺苷剂量较大、滴注持续时间较长而不良反应较大,并且费用较为昂贵。而冠脉内团注可以迅速有效的扩张冠脉,具有剂量小、作用时间短、费用低及不良反应小等特点^[4]。而本研究采用微导管技术,可以选择性的在冠脉内注射腺苷,从而提高腺苷的效能。本研究发现左冠脉团注 18~24 μg 腺苷可引起小型猪冠脉微血管的最大扩张,并且可以获得较为理想的 CFR 值评价微循环的功能。另外在安全性方面,本实验同 Yoon 等^[5]的研究相似,冠脉内选择性的注射腺苷和外周静脉应用一样安全可靠。

此外,能引起冠脉微血管最大扩张的其他方法和药物有:①通过阻断冠脉血流使远端微血管反应性充血的冠脉阻塞(coronary occlusion),这种方法多用于开胸的动物实验,有研究证实这种方法并不总是引起血管床的最大扩张。②冠脉内给予 8~12 mg 的罂粟碱能使血管床完全扩张,10~20 s 内达到最大效应,扩张反应持续 120 s,但罂粟碱静脉应用引起严重的低血压、代谢和排除缓慢,半衰期是 3.5 h 左右和延长 QT 间期,可能引起尖端扭转型室速。③双嘧达莫(dipyridamole)在 2~4 min 内达到血管床最大扩张,扩张反应持续超过 30 min,持续时间过长,无法进行重复测定,更适合用于非侵入性检查评价冠脉微循环功能的方法,此外双嘧达莫引起冠脉窃血现象也限制其应用。④ATP(adenosine 5'-triphosphate)是腺苷的前体成分,冠脉内和静脉内应用安全,房室传导阻滞发生罕见。达最大充血时间较腺苷稍长,充血持续时间也较腺苷长,同等剂量的 ATP 和腺苷引起最大血管扩张程度有很好的相关性^[6]。

当然,本实验也存在一定的不足之处,我们未能评价不同剂量腺苷时右冠脉血流及血流储备。主要原因主要在于,巴马系小型猪右冠脉较左冠脉细小,而本实验中腔内超声导管较为粗大非常容易导致血管痉挛,影响 CFR 等的测量。另外,微导管的置入造

成了前降支近端约 30% 狭窄。目前研究表明前降支近端短时间(90 min 左右)内狭窄 30% 不会引起前降支供血区域的缺血,也不影响微血管功能的测量^[7]。此外,有文献报道动物实验的 CFR 在 3.0 以上^[8-9],但本实验基础状态的 CFR 平均值只有 2.16,考虑原因为平均心率过快(102 次/min)降低 CFR 所致^[10]。

最后,我们认为本研究的意义在于明确了巴马系小型猪左冠脉内注射腺苷 18~24 μg 可引起小型猪冠脉微血管的最大扩张,并且可以获得较为理想的 CFR 值评价微循环的功能。为今后以小型猪为实验对象,如何测得理想的 CFR 等提供了腺苷用量的参考标准,具有实际的基础研究应用价值。

[参考文献]

- [1] Ramaraj R, Movahed MR. Microvascular dysfunction following primary percutaneous coronary intervention in the setting of ST-elevation myocardial infarction [J]. J Invasive Cardiol, 2008, 20: 603 - 614.
- [2] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. N Engl J Med, 2007, 356: 830 - 840.
- [3] Rosales OR, Eades B, Assali AR. Cardiovascular drugs: adenosine role in coronary syndromes and percutaneous coronary interventions [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 62: 358 - 363.
- [4] 张庆勇, 王志华, 李晓波, 等. 介入法建立长期可随访冠状动脉微栓塞动物模型[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 920 - 922.
- [5] Yoon MH, Takh SJ, Yang HM, et al. Comparison of the intracoronary continuous infusion method using a microcatheter and the intravenous continuous adenosine infusion method for inducing maximal hyperemia for fractional flow reserve measurement[J]. Am Heart J, 2009, 157: 1050 - 1056.
- [6] Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, et al. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics[J]. Circulation, 2000, 101: 318 - 323.
- [7] Geschwind HJ, Kern MJ. Guidebook to endovascular coronary diagnostic techniques [M]. Armonk, New York: Futura publishing company, 1997, 348 - 349.
- [8] Hori M, Tamai J, Kitakaze M, et al. Adenosine-induced hyperemia attenuates myocardial ischemia in coronary microembolization in dogs[J]. Am J Physiol, 1989, 257: H244 - 251.
- [9] Cleary RM, Ayon D, Moore NB, et al. Tachycardia, contractility and volume loading alter conventional indexes of coronary flow reserve, but not the instantaneous hyperemic flow versus pressure slope index[J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 20: 1261 - 1269.
- [10] de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary

pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index,

and fractional flow reserve[J]. Circulation, 1996, 94: 1842 - 1849.

(收稿日期:2010-01-06)

·病例报告 Case report·

肝血管瘤由胰十二指肠下动脉供血一例

蔡东顺, 朱望东, 龚雪鹏

【关键词】肝血管瘤; 胰十二指肠下动脉; 血供; 介入治疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2010)-04-0321-01

Hepatic hemangioma supplied by inferior pancreaticoduodenal artery: report of one case CAI Dong-shun, ZHU Wang-dong, GONG Xue-peng. Interventional Therapeutic Center, No.451 Hospital of People's Liberation Army, Xi'an, Shaanxi Province 710054, China (J Intervent Radiol, 2010, 19: 321)

Corresponding author: CAI Dong-shun

【Key words】hemangioma; hepatic; inferior pancreaticoduodenal artery; blood supply; interventional therapy

患者,男,34岁。2009年7月体检时作B超发现肝右叶4.6 cm × 4.8 cm 均质强回声,肝内占位性病变,边界清楚。CT平扫所见肝右叶后段一约4.9 cm × 4.8 cm 低密度区,其内密度均匀,边界清楚。增强扫描示病变周边呈结节状强化,逐步向病灶中心进展。延迟15 min 整个病灶完全充填与肝脏等密度。CT诊断肝右叶血管瘤。为求诊治收入院。入院后检查:胎甲球蛋白(AFP)11 μg/L,HBsAg(+),肝功能检查各项指标正常。

治疗经过:常规消毒铺巾,局麻下行Seldinger技术穿刺插管,导管头端分别置于腹腔动脉、肠系膜上动脉内。造影所见:肝脏左、右动脉形态、大小、走行正常,其分支未见肿瘤血管及肿瘤染色。肠系膜上动脉分支胰十二指肠下动脉轻度增粗,远端见丛状扩大的瘤血管和约5.0 cm × 5.2 cm 椭圆形瘤染色灶(图1)。随后用微导管超选择性插入胰十二指肠下动脉瘤体供血血管内,经导管注入超液化碘油5 ml 与平阳霉素16 mg + PVA 颗粒混悬液行瘤血管床栓塞^[1-2],栓塞后造影见瘤血管完全堵塞。2个月后复查CT瘤内碘油密度沉积,血管瘤缩小90%以上。

讨论:肝脏一般由肝动脉,迷走肝动脉或副肝动脉供血。肝脏良、恶性肿瘤均由上述血管供血^[1]。通常在肠系膜上动脉供应肝脏时,同时供应肝血管瘤,本病例肝动脉及其分支血管正常。而肝血管瘤由胰十二指肠下动脉单独供血,肠系膜上动

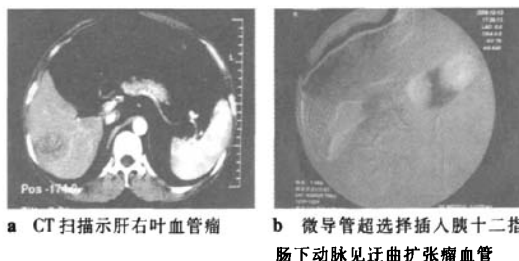


图1 肝右叶血管瘤来源于胰十二指肠下动脉供血

脉亦未供应肝脏其他组织实属罕见。本例血管变异可能是胰十二指肠下动脉分支进入肝十二指肠韧带,走行于胆总管和门静脉之间,单独供应肝血管瘤。了解这些变异对今后治疗肝脏良、恶性肿瘤极为重要。可以避免遗漏未治疗肿瘤供血血管,栓塞治疗更彻底,疗效更肯定^[2-3]。

【参考文献】

- [1] 王伟昱,吕富富,侯昌龙,等.原发性肝癌肝外血供的血管造影分析及介入治疗[J].介入放射学杂志,2007,6: 538 - 540.
- [2] 潘龙,纪东华,王峰.选择性肝动脉栓塞治疗海绵状血管瘤[J].介入放射学杂志,2001,10: 341 - 485.
- [3] 陈波,肖越勇.不同栓塞剂介入治疗肝海绵状血管瘤的疗效[J].中国医学影像学杂志,2005,13: 98 - 100.


(收稿日期:2010-01-06)

作者单位:710054 陕西省西安市解放军451医院介入中心
通信作者:蔡东顺

响

作者: 张庆勇, 王志华, 姚瑞明, 葛均波, 李京波, 魏盟, ZHANG Qing-yong, WANG Zhi-hua, YAO Rui-ming, GE Jun-bo, LI Jing-bo, WEI Meng

作者单位: 张庆勇, 王志华, 李京波, 魏盟, ZHANG Qing-yong, WANG Zhi-hua, LI Jing-bo, WEI Meng (上海交通大学附属第六人民医院心内科, 200233), 姚瑞明, 葛均波, YAO Rui-ming, GE Jun-bo (复旦大学附属中山医院心内科)

刊名: 介入放射学杂志 

英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

年, 卷(期): 2010, 19(4)

被引用次数: 0次

参考文献(10条)

1. Ramaraj R, Movahed MR Microvascular dysfunction following primary percutaneous coronary intervention in the setting of ST-elevation myocardial infarction 2008
2. Camici PG, Crea F Coronary microvascular dysfunction 2007
3. Rosales OR, Eades B, Assali AR Cardiovascular drugs: adenosine role in coronary syndromes and percutaneous coronary interventions 2004
4. 张庆勇, 王志华, 李晓波 介入法建立长期可随访冠状动脉微栓塞动物模型 2009
5. Yoon MH, Tahk SJ, Yang HM Comparison of the intracoronary continuous infusion method using a microcatheter and the intravenous continuous adenosine infusion method for inducing maximal hyperemia for fractional flow reserve measurement 2009
6. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics 2000
7. Geschwind HJ, Kern MJ Guidebook to endovascular coronary diagnostic techniques 1997
8. Hori M, Tamai J, Kitakaze M Adenosine-induced hyperemia attenuates myocardial ischemia in coronary microembolization in dogs 1989
9. Cleary RM, Ayon D, Moore NB Tachycardia, contractility and volume loading alter conventional indexes of coronary flow reserve, but not the instantaneous hyperemic flow versus pressure slope index 1992
10. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve 1996

相似文献(1条)

1. 期刊论文 张庆勇, 王志华, 李晓波, 殷莲华, 李京波, 魏盟, ZHANG Qing-yong, WANG Zhi-hua, LI Xiao-bo, YIN Lian-hua, Li Jing-bo, WEI Meng 介入法建立长期可随访冠状动脉微栓塞动物模型 - 介入放射学杂志 2009, 18(12)

目的 应用微导管介入技术建立可随访的冠状动脉微栓塞动物模型。方法 10只巴马系小型猪经导管选择性的于前降支(LAD)内注入 15×10^4 个微栓塞球(直径 $45 \mu\text{m}$),致使冠状动脉微血管栓塞,分别测量冠脉血流储备分数(CFR)和左室射血分数(LVEF);心肌组织切片染色和超微结构变化观察;及术后1个月再行血管造影及CFR测量等检验。结果 冠脉内注射微栓塞球可导致微血管完整性的破坏($\text{CFR} < 2.0$)及左室功能障碍($\text{LVEF} < 50\%$)。组织切片NBT和HE染色均证实存在微血管栓塞;透射电镜微栓塞区心肌细胞水肿、纤维化明显;术后动物存活率高($n=10$),且可再行经皮血管造影及CFR的测量。结论 应用微导管介入技术可建立创伤小、死亡率低并可长期随访观察的小型猪冠状动脉微栓塞模型,是临床研究冠脉微血管栓塞发病机制的理想动物模型。

