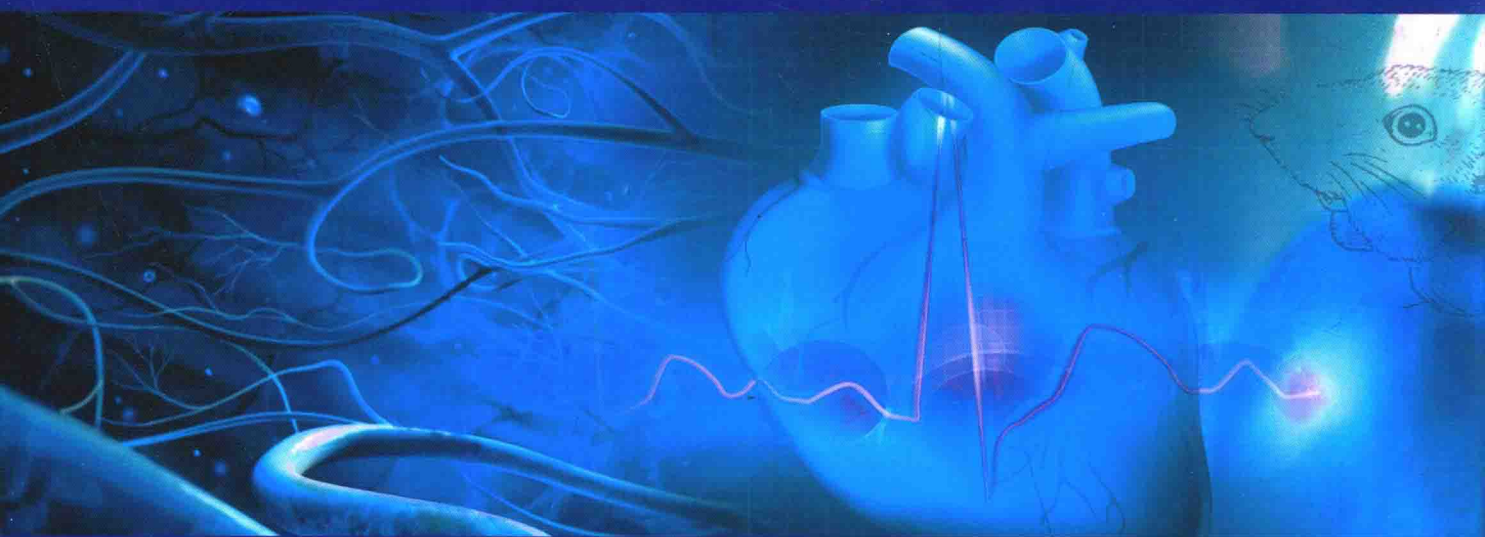


心血管疾病动物模型

ANIMAL MODELS
OF CARDIOVASCULAR DISEASE

主编 王 军 高传玉

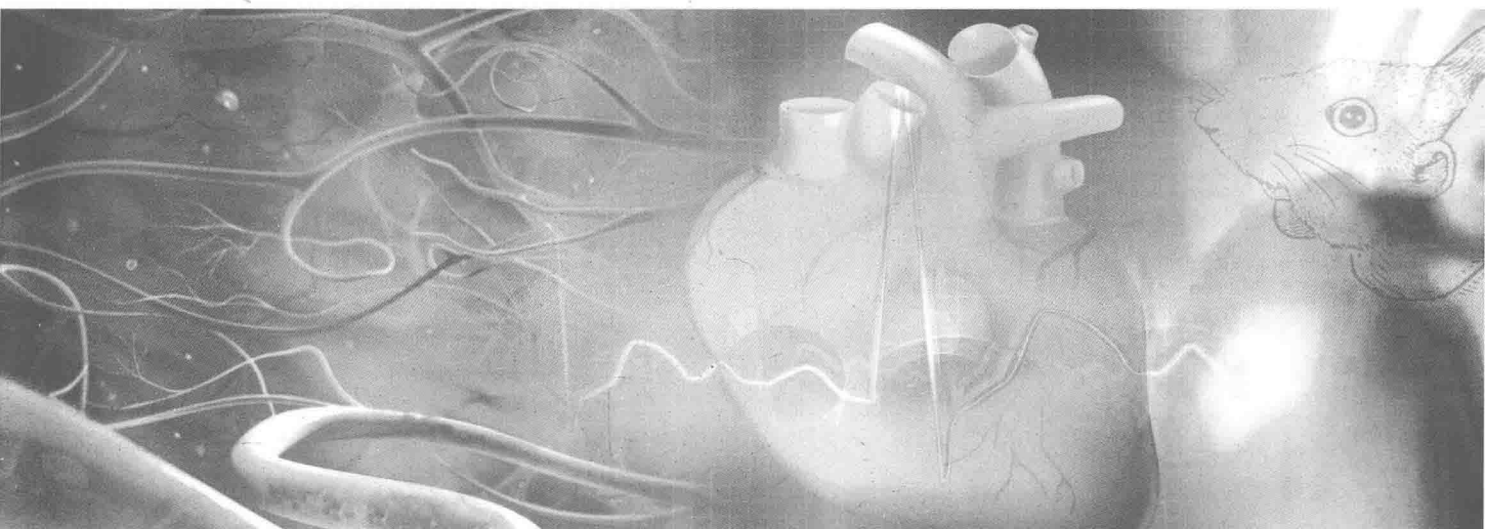


郑州大学出版社

心血管疾病动物模型

ANIMAL MODELS
OF CARDIOVASCULAR DISEASE

主编 王 军 高传玉



图书在版编目(CIP)数据

心血管疾病动物模型/王军,高传玉主编. —郑州:郑州大学出版社,2014.9
ISBN 978-7-5645-1726-7

I. ①心… II. ①王… III. ①心脏血管疾病-医用实验动物-
试验模型 IV. ①R51-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 072022 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:王 锋

全国新华书店经销

洛阳和众印刷有限公司印制

开本:890 mm×1 240 mm 1/16

印张:31.5

字数:1023 千字

版次:2014 年 9 月第 1 版

邮政编码:450052

发行电话:0371-66966070

印次:2014 年 9 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-1726-7

定价:138.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换

作者名单

主 编 王 军 高传玉
副主编 高丽君 杨曙艳 张 薇
王 啸 周红艳
编 委 (以姓氏笔画为序)
于 震 王 军 王 啸
王子华 王晓丽 杨曙艳
张 薇 范军铭 周红艳
高传玉 高丽君 梁瑞峰

主编简介



王军,医学博士,研究员,硕士研究生导师。1983年河南医科大学医疗系毕业,获学士学位;1991年西安医科大学生理学专业研究生毕业,获硕士学位;2007年北京中医药大学中西医结合基础专业博士研究生毕业,获博士学位。主持和参加完成国家自然科学基金课题2项、国家“九五”科技攻关课题1项、国家中医药管理局重点课题1项和青年基金课题2项、河南省重大科技攻关课题1项和其他课题20余项等,完成40余种中药新药药效学和毒理学研究。现任河南省中医药研究院中药研究所所长,中药药理实验室(国家中医药管理局三级实验室)主任,河南省高血压病研究所副所长,中国药理学学会理事、河南省药理学会副理事长兼神经药理专业委员会主任委员、河南省药学会药理专业委员会副主任委员,河南省免疫学会副理事长,河南省生理学会理事,河南省跨世纪学术和技术带头人。共获各级科研成果奖15项,其中省部级科技进步二等奖5项、三等奖4项,发表学术论文80余篇。目前主要从事心、脑血管疾病药理学研究。



高传玉,医学博士,主任医师,博士研究生导师。1984年河南医科大学医疗系毕业,获学士学位;1991年西安医科大学心血管内科硕士研究生毕业,获硕士学位;2005年同济医学院心血管内科博士研究生毕业,获医学博士学位。1991—2013年在河南省人民医院心内科工作,先后任主治医师、副主任医师、主任医师;1996—1999年在澳大利亚墨尔本大学 St Vincent 医院学习心脏病学;2005年在法国冈城大学 CHU 学习心脏病学;2006年在美国 NIH 学习心脏干细胞学技术。现任河南省人民医院心脏内科主任,内科临床医学部主任,河南省心血管介入诊疗质量控制中心主任,河南省心血管专业委员会主任委员。在国内外发表学术论文86篇,编写专业著作4部,包括《冠心病实用诊断技术》、《心脏病学进展2012》、《心脏病学进展2013》和《经桡动脉介入诊疗技术》。2002年、2007年和2010年分别获河南省人民政府科技成果奖二等奖各1项,三等奖2项,享受国务院特殊津贴,2005年被评为全国劳动模范。

心血管疾病是严重威胁人类健康的最常见疾病,具有“发病率高,死亡率高,致残率高,复发率高”及“并发症多”的特点,是人类死亡的主要原因之一。《中国心血管病报告 2011》中指出,我国总体人群的心血管疾病(包括心脏病和脑卒中)患病率仍在持续上升,估计全国心血管病患者有 2.3 亿,其中高血压 2 亿人、脑卒中至少 700 万人、心肌梗死 200 万人、心力衰竭 420 万人、肺心病 500 万人。中国每年约有 350 万人死于心血管疾病,约占总死亡原因的 41%,居各死亡原因首位,农村居民心血管病死亡率增速高于城市居民。近年来,随着医学发展和科技进步,心血管疾病的基础与临床研究取得了很大的进展,对疾病的认识已从整体和组织水平,不断向细胞和分子水平深入,出现了一些新理论、新知识和新技术。

人类疾病的动物模型(animal model of human diseases)是生物医学科学研究中所建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料,是现代生物学、医学、药学等研究领域中不可或缺的实验方法和手段,对探讨病因与发病机制、提高诊断技术和药物疗效评价等具有重要意义。

本专著《心血管疾病动物模型》是根据“人类疾病动物模型”的基本要求,探讨人类心血管疾病的基本研究方法。本书共 12 章分别介绍常见心血管疾病 300 余种动物模型,包括心力衰竭、心律失常、心肌缺血与梗死、高血压、动脉粥样硬化、心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病与心间隔缺损、周围血管病、心包炎、肺动脉高压、血管重建与再狭窄动物模型。为适应不同层次、不同专业背景的读者,在每章的“概述”部分,首先介绍疾病的病因、分类、发病机制、病理解剖与病理生理。每种疾病动物模型的复制主要包括模型制备的基本原理、实验材料、方法步骤、观察指标、模型特点、注意事项、模型评价和参考文献 8 个方面。

本书具有以下特色。

1. 创新性:本书是目前国内外首部介绍心血管疾病动物模型知识的工具书。
2. 全面性:本书模型收录全面,包括 12 大类心脏与血管疾病、300 余种动物模型,为目前收录心脏与血管疾病模型最多的专业书。
3. 实用性:不仅详细地介绍模型的复制方法、步骤和注意事项,并对同类疾病不同动物模型的优缺点进行综合评价,同时列出国内外原始参考文献,并在相应部位加以角注,以便读者在使用过程中查阅、参考与对照。因此,本书适用于基础医学、临床医学、药学及相关学科科研人员和研究生进行心血管疾病病因、病理生理、诊断与疗效评价研究和新药开发研究。
4. 先进性:在介绍经典动物模型的基础上,注重该领域的最新进展,尽可能的收录新方法、新技术在心血管疾病动物模型制备与指标评价中的应用,如基因工程动物模型、自发性或遗传性疾病模型、心脏电生理及微创介入技术应用等。
5. 系统性:在每章的概论部分,分别介绍各病种的病因、分类、发病机制、病理生理等,使读者在复制动物模型前了解该病的基本知识与模型制作原理,以利于科研人员根据其研究目的不同而正确的选择模型种类,并在实验过程中进行改良和创新。

衷心感谢国家中医药管理局心病重点学科(1304487)、卫生部高血压重点专科建设项目(2010—2015)、河南省中医领军人才计划(2003—10)等对本书出版给予大力资助。由于编者水平有限,书中错误及不妥之处,恳请读者予以批评指正。

王 军 高传玉
2014 年 6 月

目 录

第一章 心力衰竭模型	1
概述	1
第一节 心肌缺血性心力衰竭模型	14
一、犬心肌缺血性心力衰竭模型	14
二、大鼠心肌缺血性心力衰竭模型	18
三、小鼠心肌缺血性心力衰竭模型	22
四、兔心肌缺血性心力衰竭模型	24
第二节 药物诱导法心力衰竭模型	27
一、戊巴比妥诱导心力衰竭模型	27
二、大鼠异丙肾上腺素诱导心力衰竭模型	29
三、大鼠阿霉素诱导心力衰竭模型	32
四、兔阿霉素诱导心力衰竭模型	34
第三节 快速心室起搏法心力衰竭模型	35
第四节 犬二尖瓣关闭不全心力衰竭模型	39
第五节 主动脉缩窄心力衰竭模型	41
第六节 大鼠动静脉造瘘法慢性心力衰竭模型	46
第七节 小鼠病毒性扩张型心肌病心力衰竭模型	47
第二章 心律失常模型	49
概述	49
第一节 病态窦房结综合征模型	59
一、犬甲醛湿敷法窦房结损伤模型	59
二、犬射频消融法窦房结损伤模型	61
三、兔窦房结损伤模型	62
第二节 房性心律失常模型	66
一、犬低通气量心房颤动模型	66
二、犬二尖瓣关闭不全心房颤动模型	67
三、犬快速右房起搏心房颤动模型	69
四、犬迷走神经刺激心房颤动模型	71
五、犬乙酰胆碱静脉注射心房颤动模型	73
六、犬心脏自主神经丛刺激心房颤动模型	74
七、犬无菌性心包炎心房颤动模型	76
八、猪快速左心耳起搏心房颤动模型	77

九、兔快速左房起搏心房颤动模型	79
十、其他心房颤动模型	81
第三节 房室传导阻滞模型	83
一、犬房室结消融法房室传导阻滞模型	83
二、猪房室结消融法房室传导阻滞模型	86
三、右冠状动脉缺血再灌注性房室传导阻滞模型	88
四、药物注射法房室传导阻滞模型	91
五、兔希氏束手术切割法房室传导阻滞模型 ^[2]	92
第四节 室性心律失常模型	93
一、药物诱导法室性心律失常模型	93
二、电刺激法室性心律失常模型	101
三、冠状动脉阻断法室性心律失常模型	107
第五节 心脏骤停与复苏模型	122
一、兔心脏电刺激心脏骤停与复苏模型	122
二、窒息法心脏骤停与复苏模型	124
三、犬体外电刺激心脏骤停与复苏模型	127
四、犬心脏电刺激心脏骤停与复苏模型	128
五、猪闭胸心内电刺激心脏骤停与复苏模型	130
六、大鼠电刺激心室颤动和机械心肺复苏模型	132
七、小鼠电刺激心室颤动与心肺复苏模型	133
第三章 心肌缺血与梗死模型	135
概述	135
第一节 药物诱导法心肌缺血模型	147
一、垂体后叶素诱导的心肌缺血模型	147
二、异丙肾上腺素诱导的急性心肌缺血模型	149
第二节 开胸冠状动脉结扎法心肌梗死模型	152
一、犬冠状动脉结扎法心肌梗死模型	152
二、兔冠状动脉结扎法心肌梗死模型	155
三、大鼠冠状动脉结扎法心肌缺血模型	159
四、小鼠冠状动脉结扎法心肌缺血再灌注模型	162
五、猫冠状动脉结扎法急性心肌缺血模型	163
第三节 闭胸介入法心肌梗死模型	165
一、犬经股动脉明胶海绵栓塞介入法心肌梗死模型	165
二、小型猪经皮冠脉内球囊堵闭法慢性心肌缺血模型	167
三、小型猪冠状动脉栓塞法心肌缺血模型	170
四、小型猪高脂饲料加球囊拉伤慢性心肌缺血模型	172
第四节 清醒可控性心肌缺血模型	173
一、清醒大鼠冠状动脉阻断法心肌缺血模型	173
二、冠状动脉气囊梗阻法心肌缺血模型	175
三、清醒犬冠状动脉阻断法心肌缺血模型与遥控实时检测	177
第五节 冠状动脉血栓形成性心肌缺血模型	179
一、犬冠状动脉血栓形成性心肌缺血模型	179
二、猪冠状动脉血栓形成性心肌缺血模型	182
三、大鼠冠状动脉血栓形成性心肌缺血模型	184
四、猫冠状动脉血栓形成性心肌缺血模型	186

第六节 冠状动脉微栓塞模型	187
一、大鼠冠状动脉微栓塞模型	187
二、猪冠状动脉微栓塞模型	191
三、犬冠状动脉微栓塞模型	193
四、兔冠状动脉微栓塞模型	197
第七节 冠状动脉缩窄法心肌缺血与冬眠模型	198
一、犬冠状动脉缩窄法心肌缺血与冬眠模型	198
二、猪冠状动脉缩窄法心肌缺血与冬眠模型	202
三、兔冠状动脉缩窄法心肌缺血与冬眠模型	207
第四章 高血压模型	209
概述	209
第一节 肾性高血压模型	224
一、大鼠双肾双夹法肾血管性高血压模型	224
二、大鼠一肾一夹法肾血管性高血压模型	227
三、大鼠双肾一夹法肾血管性高血压模型	229
四、大鼠肾外包扎法高血压模型	231
五、犬肾性高血压模型	232
六、小鼠肾性高血压模型	237
第二节 盐敏感性高血压模型	238
一、大鼠 DOCA 盐敏感性高血压模型	238
二、大鼠单纯高盐饲养高血压模型	239
三、大鼠辣椒辣素盐敏感性高血压模型	241
第三节 犬神经源性高血压模型	242
第四节 大鼠慢性应激性高血压模型	245
第五节 遗传性高血压模型简介	249
一、选择性近亲繁殖高血压模型	249
二、基因工程高血压模型	252
第五章 动脉粥样硬化模型	257
概述	257
第一节 大鼠动脉粥样硬化模型	266
第二节 金黄地鼠高脂饲料法动脉粥样硬化模型	270
第三节 小型猪动脉粥样硬化模型	272
第四节 兔动脉粥样硬化模型	275
一、兔高脂饲料与微球损伤动脉粥样硬化模型	275
二、兔动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成模型	278
三、兔高脂饲料与空气干燥复合法动脉粥样硬化模型	280
四、兔高脂饲料与氧化应激复合法动脉粥样硬化模型	283
五、兔牙龈卟啉单胞菌感染动脉粥样硬化模型	283
六、兔高脂饲料与免疫损伤复合法动脉粥样硬化模型	285
第五节 C57BL/6J 小鼠动脉粥样硬化模型	286
第六节 基因工程和自发性动脉粥样硬化模型	289
一、基因工程小鼠动脉粥样硬化模型	289
二、基因工程家兔动脉粥样硬化模型	293
三、自发性动脉粥样硬化模型	295

第六章 心肌炎模型	300
概述	300
第一节 小鼠巨细胞病毒性心肌炎模型	302
第二节 小鼠柯萨奇病毒性心肌炎模型	303
第三节 大鼠免疫性心肌炎模型	305
第四节 小鼠免疫性心肌炎模型	307
第七章 心肌病模型	309
概述	309
第一节 扩张型心肌病模型	314
一、阿霉素诱发扩张型心肌病模型	314
二、呋喃唑酮诱发大鼠扩张型心肌病模型	317
三、病毒性扩张型心肌病模型	318
第二节 肥厚型心肌病模型	319
一、甲状腺素诱发肥厚型心肌病模型	319
二、异丙肾上腺素诱发心肌肥厚模型	322
三、主动脉缩窄压力超负荷心肌肥厚模型	323
第三节 乙醇性心肌病模型	334
第四节 糖尿病性心肌病模型	336
第五节 心律失常性心肌病模型	339
一、犬快速心室起搏扩张型心肌病模型	339
二、猪快速右房起搏扩张型心肌病模型	341
第八章 心脏瓣膜病及心间隔缺损模型	343
概述	343
第一节 犬二尖瓣关闭不全模型	349
第二节 主动脉瓣关闭不全模型	351
一、急性主动脉瓣关闭不全模型	351
二、犬慢性主动脉瓣关闭不全模型	353
第三节 房间隔缺损模型	354
一、犬房间隔缺损模型	354
二、猪房间隔缺损模型	356
第四节 室间隔缺损模型	358
一、犬室间隔缺损模型	358
二、猪室间隔缺损模型	359
第九章 周围血管疾病动物模型	362
概述	362
第一节 动脉闭塞性血栓模型	367
一、大鼠月桂酸注射法血栓闭塞性脉管炎模型	367
二、大鼠复合法血栓闭塞性脉管炎模型	368
三、犬后肢闭塞性血栓模型	370
第二节 大鼠多发性大动脉炎模型	371
第三节 静脉血栓模型	372
一、大鼠创伤性深静脉血栓模型	372
二、大鼠静脉结扎法深静脉血栓模型	373
三、犬凝血酶注入法深静脉血栓模型	375
四、犬球囊阻断法深静脉血栓模型	377

五、兔创伤性深静脉血栓模型	379
六、兔复合法深静脉血栓模型	380
七、兔肠系膜静脉血栓模型	381
第十章 心包炎模型	383
概述	383
第一节 无菌性心包炎模型	386
一、犬无菌性心包炎模型	386
二、兔无菌性心包炎模型	387
第二节 化脓性心包炎模型	389
一、兔金黄色葡萄球菌性化脓性心包炎模型	389
二、兔绿脓杆菌性化脓性心包炎模型	390
第十一章 肺动脉高压模型	392
概述	392
第一节 手术分流肺动脉高压模型	395
一、犬手术分流肺动脉高压模型	395
二、猪手术分流肺动脉高压模型	397
三、兔手术分流肺动脉高压模型	399
四、大鼠手术分流肺动脉高压模型	402
第二节 缺氧性肺动脉高压模型	404
一、急性缺氧性肺动脉高压模型	404
二、慢性缺血性肺动脉高压模型	406
第三节 栓塞性肺动脉高压模型	409
一、犬栓塞性肺动脉高压模型	409
二、猪栓塞性肺动脉高压模型	414
三、兔栓塞性肺动脉高压模型	417
四、大鼠栓塞性肺动脉高压模型	422
五、小鼠栓塞性肺动脉高压模型	425
第四节 野百合碱诱导肺动脉高压模型	426
第十二章 血管重建与再狭窄模型	430
概述	430
一、经皮冠状动脉介入治疗	430
二、冠状动脉旁路移植术	434
三、血管再狭窄	436
第一节 猪血管再狭窄模型	439
一、猪球囊扩张法冠状动脉再狭窄模型	439
二、猪支架植入法冠状动脉再狭窄模型	441
三、猪静脉桥再狭窄模型	443
四、冠状动脉旁路移植术后乳内动脉桥竞争血流模型	445
五、猪球囊扩张法髂动脉再狭窄模型	447
第二节 犬血管再狭窄模型	449
一、犬支架植入后血管再狭窄模型	449
二、犬球囊扩张法血管再狭窄模型	454
三、犬血管桥血管狭窄模型	456
第三节 兔血管再狭窄模型	461
一、兔球囊扩张法血管再狭窄	461

二、颈动脉外膜损伤+粥样硬化狭窄和再狭窄复合模型	463
三、兔颈动、静脉移植桥血管狭窄模型	466
第四节 大鼠血管再狭窄模型	469
一、大鼠球囊扩张法血管再狭窄模型	469
二、大鼠化学性血管再狭窄模型	472
三、大鼠静脉桥再狭窄模型	473
附录一 常用实验动物生物学特性	478
一、小鼠	478
二、大鼠	478
三、豚鼠	479
四、兔	480
五、犬	480
六、猪	481
附录二 常用英文缩略词	482

第一章 心力衰竭模型

概述

第一节 心肌缺血性心力衰竭模型

- 一、犬心肌缺血性心力衰竭模型
- 二、大鼠心肌缺血性心力衰竭模型
- 三、小鼠心肌缺血性心力衰竭模型
- 四、兔心肌缺血性心力衰竭模型

第二节 药物诱导法心力衰竭模型

- 一、戊巴比妥诱导心力衰竭模型

二、大鼠异丙肾上腺素诱导心力衰竭模型

三、大鼠阿霉素诱导心力衰竭模型

四、兔阿霉素诱导心力衰竭模型

第三节 快速心室起搏法心力衰竭模型

第四节 犬二尖瓣关闭不全心力衰竭模型

第五节 主动脉缩窄心力衰竭模型

第六节 大鼠动静脉造瘘法慢性心力衰竭模型

第七节 小鼠病毒性扩张型心肌病心力衰竭模型

概 述

生理条件下,心脏的泵血功能能够满足机体的代谢需求,表现为心输出量(cardiac output, CO)可随机体代谢率的增强而增加。在各种致病因素的作用下,由于心脏结构与功能的改变,收缩和(或)舒张功能发生障碍,即心脏泵血功能发生障碍,心室充盈或射血能力下降,CO绝对或相对不足,不能充分满足机体代谢需要的病理过程或综合征,称为心力衰竭(heart failure)。

心脏泵血功能障碍的最基本机制是心脏的收缩和(或)舒张功能原发性和继发性下降,由心肌舒缩功能障碍所致的心力衰竭,称为心肌衰竭(myocardial failure),是心力衰竭的基础。

大多数心力衰竭呈慢性过程,由于CO和静脉回流量不相适应,导致钠、水潴留和血容量增多,使静脉淤血及组织间液增多,出现明显组织水肿,心腔扩大,称为充血性心力衰竭(congestive heart failure)。CO不足和心室充盈受限是心力衰竭时各种临床症状和体征发生、发展的始动环节。

(一)病因^[1]

1. 心肌原发病变

(1)病毒、细菌、重金属中毒、严重持续缺血等导致的心肌细胞坏死。

(2)缺血、毒性物质、自由基、细胞因子等可引起严重心肌梗死、心肌炎和心肌病,主要通过促凋亡基因导致心肌细胞过度凋亡,诱发弥漫性心肌病变。

2. 心肌代谢障碍

(1)冠心病、肺心病、严重贫血等,由于心肌缺血、缺氧、维生素B₁(VitB₁)缺乏使ATP生成减少,酸性代谢产物增多,心肌舒缩功能障碍。

(2)糖尿病心肌病、继发于甲状腺功能亢进或减低的心肌病及心肌淀粉样变性等导致的心肌代谢障碍。

3. 心脏负荷过重

(1)压力负荷过重 压力负荷(pressure load)又称后负荷(afterload),是指心肌收缩时所承受的负荷。左心室压力负荷过重见于高血压、主动脉瓣狭窄所致射血阻抗增大;右心室压力负荷过重见于肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄、肺栓塞和慢性阻塞性肺部疾病等。后负荷增加早期,心室肌代偿性肥厚以保证射血量。持久的负荷过重,心肌发生结构和功能改变而至失代偿,心脏排血量下降。

(2)容量负荷过重 容量负荷(volume load)又称前负荷(preload),是指心脏舒张时所承受的负荷。导致左心室前负荷过重的主要原因为主动脉瓣或二尖瓣关闭不全;引起右心室前负荷过重的主要原因为肺动脉瓣或三尖瓣关闭不全、室间隔或房间隔缺损伴有左向右分流及高动力循环状态(如甲状腺功能亢进、贫血、动-静脉瘘)等。容量负荷增加早期,心室腔代偿性扩大,心肌收缩功能尚能维持正常,但超过一定限度,心肌结构和功能发生改变出现失代偿表现。

4. 心室充盈受限 主要见于缩窄性心包炎、心包填塞等心包疾病。

(二)诱因

在基本病因的基础上诱发心力衰竭的因素称为心力衰竭的诱因。

1. 感染 各种感染尤其是呼吸道感染是诱发心力衰竭的重要因素。感染可通过多种途径增加心脏负担和(或)妨碍心肌的舒缩功能。呼吸道感染尤其是肺部感染,肺淤血后清除呼吸道分泌物的能力下降;发热、代谢亢进及窦性心动过速等可增加心脏的血流动力学负荷;急性风湿热复发、感染性心内膜炎、各种变态反应性炎症和感染性疾病所致的心肌炎症均会直接损害心肌功能,加重原有的心脏疾病。

2. 心律失常 心律失常既是心力衰竭的原因,也是心力衰竭的诱因,以心房纤颤、室性心动过速、室性纤颤等快速型心律失常多见,可使心排血量降低,增加心肌耗氧量,诱发和加重心肌缺血。

3. 肺栓塞 心力衰竭患者长期卧床,易产生血栓而发生肺栓塞,增加右心室的血流动力学负荷而加重右心心力衰竭。

4. 妊娠和分娩 妊娠和分娩时,由于心脏负荷加重和心肌耗氧量增加而易诱发心力衰竭,其中伴有出血或感染时更易诱发和加重心力衰竭。

5. 贫血与出血 慢性贫血时,由于CO代偿性增加,心脏负荷增加;血红蛋白的摄氧量减少,使心肌缺氧甚至坏死,引起贫血性心脏病;大量出血使血容量减少,回心血量和心排血量降低,并使心肌供血量减少和反射性心率增快,心肌耗氧量增加,从而诱发心肌缺血缺氧性心力衰竭。

6. 其他 主要包括输血、输液过多或过快、电解质紊乱和酸碱平衡失调等,如酸中毒是诱发心力衰竭的常见诱因,电解质紊乱诱发心力衰竭最常见于低血钾、低血镁和低血钙。洋地黄过量、利尿过度、心脏抑制药物、抗心律失常药物及糖皮质激素类药物引起水钠潴留等。过度体力活动、情绪激动和气候变化、饮食过度或摄盐过多。

(三)分类

1. 按心力衰竭发展的速度分类

(1)急性心力衰竭(acute heart failure) 发病急骤,CO在短时间内急剧减少,机体不能及时充分发挥代偿功能,常伴有心源性休克(cardiogenic shock),见于急性心肌梗死、严重心肌炎或由慢性心力衰竭演变而来,主要表现为急性肺水肿。

(2)慢性心力衰竭(chronic heart failure) 发病缓慢,病程较长,心力衰竭发生前机体有较长的代偿期,在此阶段患者心力衰竭症状往往不明显。随着疾病发展,机体代偿能力逐渐丧失,CO不能满足机体代谢需要,逐渐表现出心力衰竭症状,心功能进入失代偿期。慢性心力衰竭为临床常见的心力衰竭类型。

2. 按心力衰竭发生的部位分类

(1)左心衰竭(left heart failure) 主要由于左室心肌舒缩功能障碍或负荷过重,导致左室泵血功能下降。临床主要表现为肺淤血和CO降低,多见于冠心病、高血压病、主动脉瓣狭窄或关闭不全、二尖瓣关闭不全等。

(2)右心衰竭(right heart failure) 主要由于右心室搏出功能障碍,不能将体循环回流的血液充分排至肺循环,右心室压力增加,临床主要表现为CO减少、体循环淤血和静脉压增高,常伴有下肢水肿,严重时可发生全身性水肿,主要见于肺心病、三尖瓣关闭不全和肺动脉瓣狭窄等。

(3)全心衰竭(whole heart failure) ①某些疾病如心肌炎、心肌病或严重贫血等,可同时累及左、右心室,使两心室泵血功能受损,引起全心衰竭;②持久的左心衰竭可使右心负荷长期加重而导致右心衰竭。

3. 按心力衰竭出现的时相分类

(1) 收缩性心力衰竭(systolic heart failure, SHF) 因心脏收缩功能障碍致收缩期排空能力减弱而引起的心力衰竭称为收缩性心力衰竭, 主要是由于心肌细胞变性、坏死及过度凋亡所致, 常见于高血压性心脏病、冠心病等。其临床特点是心腔扩大、收缩末期容积增大和射血分数降低。见图 1-1。

(2) 舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF) 指由于舒张期心室主动松弛能力受损和心室顺应性降低, 心室舒张期充盈受损, 心搏量降低, 左室舒张末期压增高而发生心力衰竭, 而代表收缩功能的射血分数正常。常见于二尖瓣或三尖瓣狭窄、缩窄性心包炎、肥大性心肌病、心肌缺血等。舒张功能障碍可与收缩功能障碍同时出现, 亦可单独存在。见图 1-1。

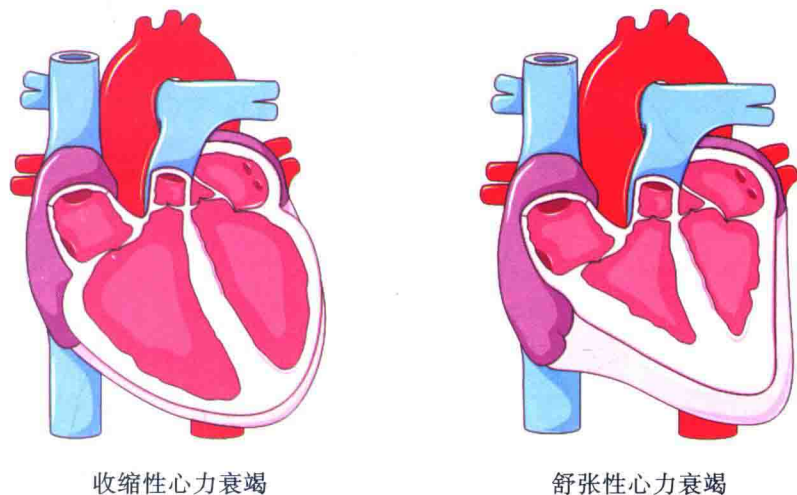


图 1-1 舒张性和收缩性心力衰竭

4. 按心力衰竭心输出量高低分类

(1) 低输出量性心力衰竭(low output heart failure) 指在静息状态下 CO 低于正常水平, 见于冠心病、瓣膜病、高血压病、心肌病。由于血流缓慢, 而组织利用氧的能力往往代偿性增强, 故动-静脉氧差增大。

(2) 高输出量性心力衰竭(high output heart failure) 指心力衰竭发生时 CO 较发生前有所下降, 但在正常范围或高于正常。各种原因引起血容量增大, 静脉回流增加, 心脏过度充盈, CO 相应增加, 又称为高动力循环状态。由于循环血量增多或循环速度加快, 心室前负荷增加, CO 代偿性增高, 供氧相对不足, 能量消耗过多, 故容易发生心力衰竭。此时 CO 仍可高于正常水平, 但低于发生心力衰竭前的水平。其常见于甲状腺功能亢进、严重贫血、脚气病和动-静脉瘘等。

(四) 发病机制

心力衰竭的发病机制复杂, 不同原因引起的心力衰竭或心力衰竭的不同发展阶段, 其基本机制是心脏收缩和(或)舒张功能障碍, 导致心脏射血不能满足机体的需要。见图 1-2。

1. 心肌收缩性减弱 引起心肌收缩性减弱的基本机制包括: ①心肌细胞死亡, 数量减少, 心肌收缩相关蛋白(收缩蛋白和调节蛋白)破坏; ②心肌能量代谢障碍; ③心肌兴奋-收缩偶联障碍; ④肥大心肌的不平衡生长。

(1) 心肌细胞数量减少 心肌收缩性下降与心肌细胞数量减少及心肌细胞功能密切相关, 心肌细胞死亡包括坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis)两种形式。

1) 心肌细胞坏死 ①缺血、缺氧: 可见于急性心肌梗死、心脏负荷增加、心肌肥大及心肌间质网络重建、休克、心率加快等引起心肌缺血、缺氧和心肌耗氧量增加。②生物性因素: 如病毒、细菌及其毒素所致心肌炎, 可导致心肌细胞坏死。③体液因子: 如血管紧张素 II (Ang II) 和高浓度肾上腺素等可直接通过毒性作用导致心肌细胞坏死, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 也可导致心肌细胞死亡。

2) 心肌细胞凋亡 ①氧化应激:在心力衰竭发生、发展过程中,由于氧自由基生成过多和(或)抗氧化能力下降导致氧化应激的发生,引起心肌细胞凋亡。②细胞因子:细胞因子产生增多,如 TNF- α 、白介素(IL-6)及干扰素等,其中 TNF- α 负性肌力作用可通过自由基的生成诱导心肌细胞凋亡。③线粒体功能异常:心力衰竭时由于缺氧和能量代谢紊乱,线粒体跨膜电位下降,线粒体膜通透性增大,细胞凋亡启动因子如细胞色素 C、凋亡蛋白酶激活因子和凋亡诱导因子等从线粒体内释放,引起和促进细胞凋亡。

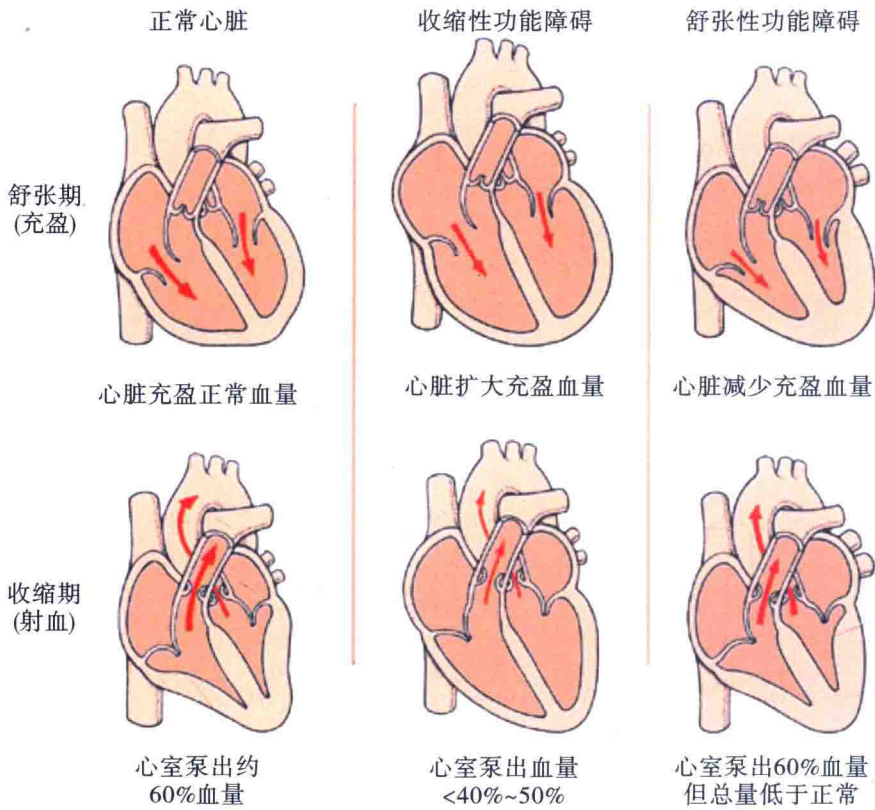


图 1-2 心室舒张性和收缩性功能障碍

(2) 能量代谢障碍 心肌能量代谢过程包括能量生成、储存和利用 3 个阶段,任一环节发生障碍,均将影响心肌的收缩性。

1) 能量生成障碍 心脏活动所需的能量主要来源于营养物质的有氧氧化,是绝对需氧器官。凡能影响心肌供氧或有氧氧化过程的因素,均可导致心肌内能量生成不足。①心肌供血供氧绝对不足:正常静息状态下,心肌从冠状动脉血液中摄取氧的比例已达最大值,当心肌需氧量增加时,主要依靠扩张冠脉、增加冠脉血流量满足代谢需要。严重贫血、冠状动脉硬化等所引起的心肌缺氧,是导致心肌细胞内能量生成不足的常见原因。维生素 B₁ 缺乏时,由于焦磷酸硫胺素(丙酮酸脱羧酶的辅酶)生成不足,丙酮酸的氧化发生障碍,故也可引起心肌能量生成不足。②心肌供血供氧相对不足:心肌肥大过程中,一方面由于心肌毛细血管的增长滞后于心肌细胞体积的增加,与心肌纤维间的血氧弥散距离增大,导致供氧障碍;另一方面线粒体所占肥大心肌细胞比例下降,能量产生减少。③生物氧化过程障碍:维生素 B₁ 缺乏时,导致丙酮酸氧化脱羧障碍,乙酰辅酶 A 不能有效进入三羧酸循环进行有氧氧化,使 ATP 生成减少。

2) 能量利用障碍 心肌收缩利用能量的过程是通过肌球蛋白头部酶水解 ATP 而将化学能转变为机械能的过程。心肌细胞内氧化磷酸化过程中所产生的 ATP,在心肌兴奋-收缩偶联过程中受到肌球蛋白头部 ATP 酶的作用而水解,为心肌收缩提供能量。当心肌负荷过重而发生心肌肥大时,心肌收缩蛋白结构发生变化,肌球蛋白头部 ATP 酶的活性降低,ATP 水解与能量利用发生障碍,心肌收缩性减弱。

(3) 心肌兴奋-收缩偶联障碍 心肌兴奋-收缩偶联过程是心肌细胞电活动转变为机械活动的过程,其中 Ca²⁺ 起核心作用。Ca²⁺ 跨膜内流不仅参与心肌细胞的除极,并直接参与心肌细胞肌丝的横桥滑动、机械收缩与舒张。任何影响 Ca²⁺ 转运、分布、结合的因素均可引发心肌兴奋-收缩偶联障碍。

Ca^{2+} 经心肌细胞膜上L型钙通道进入细胞内,与肌浆网RyR结合并触发“钙制钙”效应,使肌浆网瞬间释放大量的 Ca^{2+} 而形成钙瞬变。钙瞬变使胞浆中游离 Ca^{2+} 数量骤然升高,并与肌钙蛋白结合,暴露并激活肌动蛋白与肌凝蛋白横桥的接合点,引起横桥滑动和心肌细胞收缩。收缩后,与肌钙蛋白结合的 Ca^{2+} 释放,肌浆网通过钙泵快速摄取胞浆内的 Ca^{2+} 并贮存于肌浆网;同时细胞膜上的 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体将约20%的游离 Ca^{2+} 转运到细胞外,形成舒张期的钙外流。当胞浆中游离 Ca^{2+} 下降至一定浓度,横桥滑动的反向运动使心肌细胞舒张。因此,周而复始的心肌收缩与舒张过程实际是一种稳态的 Ca^{2+} 循环过程。循环 Ca^{2+} 浓度与肌丝横桥滑动的数量及心肌收缩力呈正相关。交感神经兴奋可使 Ca^{2+} 循环量加大,横桥滑动数量增加,心肌收缩力增强。见图1-3。

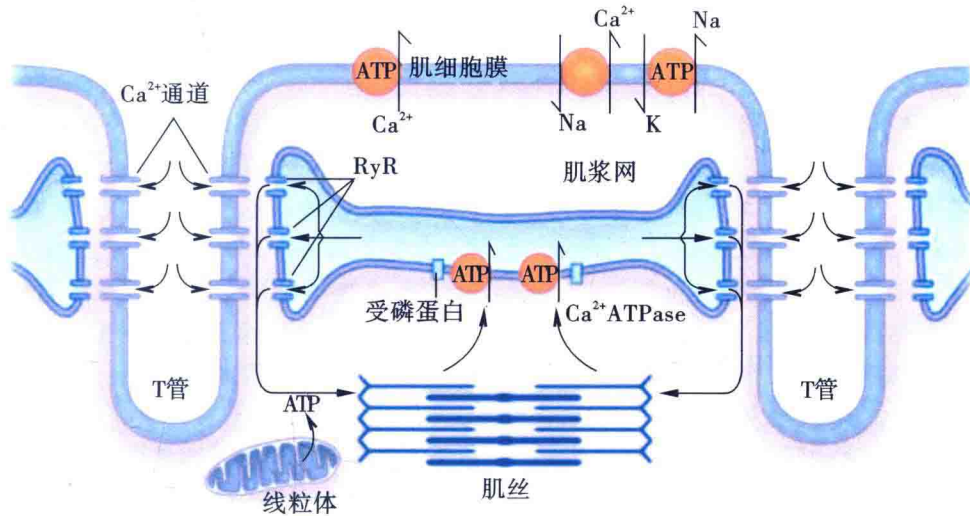


图1-3 正常心肌细胞的 Ca^{2+} 循环

1) 肌浆网 Ca^{2+} 摄取、储存和释放障碍 在生理条件下,肌浆网通过对 Ca^{2+} 的摄取、储存和释放3个环节调节细胞内 Ca^{2+} 浓度,影响兴奋-收缩耦联过程。任一环节发生障碍,都将影响兴奋-收缩耦联过程,而使心肌收缩力下降。①肌浆网摄取 Ca^{2+} 能力下降:正常心肌复极化时,肌浆网通过 Ca^{2+} 泵($\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶)将胞浆中的 Ca^{2+} 摄入肌浆网。当心肌缺血、缺氧使ATP供能减少,肌浆网 Ca^{2+} 泵活性减弱以及 Ca^{2+} 泵本身酶蛋白含量的减少,导致肌浆网从胞浆中摄取 Ca^{2+} 能力下降,心肌舒张时,肌浆网不能迅速从胞浆中摄回 Ca^{2+} ,使胞浆 Ca^{2+} 处于高于舒张阈值水平,导致收缩后的心肌不能充分舒张,影响心室的充盈状态(前负荷)。②肌浆网对 Ca^{2+} 的储存量下降:正常心室舒张时,通过 Ca^{2+} 泵摄入肌浆网的钙以结合形式储存。心力衰竭时,由于肌浆网 Ca^{2+} 摄取减少,从而储存 Ca^{2+} 减少,导致心肌舒张时,由肌浆网向胞浆中释放的 Ca^{2+} 减少而影响心肌的收缩性。此外,肌浆网对 Ca^{2+} 的摄取减少使线粒体对 Ca^{2+} 的摄取增多,导致线粒体内 Ca^{2+} 超载而使其功能受损。③线粒体内 Ca^{2+} 超载:在肌浆网释放 Ca^{2+} 减少的同时,线粒体摄取 Ca^{2+} 增多,但线粒体在心肌兴奋时向胞浆中释放的 Ca^{2+} 量极少且速度缓慢。这种 Ca^{2+} 在细胞内的异常分布,不仅进一步降低胞质内浓度,而且使线粒体内的生物氧化过程发生障碍,导致能量生成不足。④肌浆网释放 Ca^{2+} 减少:正常心肌收缩时,胞浆中升高的 Ca^{2+} 浓度大部分来自肌浆网的释放。心力衰竭时, Ca^{2+} 泵功能降低、肌浆网释放 Ca^{2+} 通道和膜受体减少、酸中毒时导致 Ca^{2+} 与肌浆网中钙储存蛋白结合牢固等,均可导致心肌收缩时释放的 Ca^{2+} 减少。

2) 胞外 Ca^{2+} 内流障碍 心肌收缩时,胞外 Ca^{2+} 可通过 Ca^{2+} 通道进入胞浆;心肌舒张时,胞浆 Ca^{2+} 可通过 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体排出胞外。心肌细胞膜上的 Ca^{2+} 通道主要包括电压依赖性 Ca^{2+} 通道和受体操纵型 Ca^{2+} 通道。

▶电压依赖性 Ca^{2+} 通道:电压依赖性 Ca^{2+} 通道(voltage-dependent Ca^{2+} channel, VDC)的开放与膜电位有关,在膜去极化时,膜电位达到一定程度,通道开放,胞外 Ca^{2+} 跨细胞膜流入细胞内;复极化时膜电位变负,通道关闭, Ca^{2+} 跨膜内流停止。