

一种新型胎儿宫内生长迟缓大鼠动物模型

胎儿宫内生长迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)是导致围产儿死亡的主要原因之一,并且对新生儿及其以后的患病率、生长发育及智力发育均有影响[1],其病因及发病机制至今尚未完全明了。建立一种良好的IUGR动物模型,对IUGR的病因、病理、治疗学方面的研究是非常必要的。已有许多学者采用子宫动脉结扎法[2]、饥饿法[3]、烟熏法[4]等多种方法建立IUGR模型动物,但各有利弊,有的死亡率高、有的实验繁琐复杂等。我们采用子宫动静脉中段的部分结扎法,建立了一种新型的IUGR动物模型,有助于有关IUGR的进一步研究。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

选用第一军医大学南方医院动物所提供的雌性纯种SD大鼠共19只,体质量200~280 g,其中实验组10只,对照组9只。动物由专人饲养,每日定量供给混合动物饲料和充足水,在安静、通风、清洁环境下分笼饲养。

1.2 实验方法

1.2.1 妊娠确定 将雌性SD大鼠与雄性SD大鼠合笼饲养,于第2天早上8时检查雌性大鼠阴道口,发现阴道栓者为妊娠第1天,并称其体质量,分笼喂养。

1.2.2 双侧子宫动静脉部分结扎术 实验组于妊娠第17天,行双侧子宫动静脉部分结扎术。3%戊巴比妥腹腔麻醉(按0.1 ml/100 g·b.w. 给药),剃除下腹部毛,常规碘酒、酒精消毒后铺巾。取下腹部正中切口约3 cm,切开皮肤、皮下及腹膜,轻轻取出一侧子宫角,放于温生理盐水大纱垫内,并不断以温生理盐水淋浴。暴露该侧子宫血管中段,分离并游离子宫动静脉,以000肠线作衬垫,000丝线结扎子宫血管,抽取出肠线(图1),将子宫放回腹腔;取出另一侧子宫角,同上法操作;关闭腹腔。对照组于妊娠17 d,上述方法给予3%戊巴比妥腹腔麻醉后,不做特殊处理。

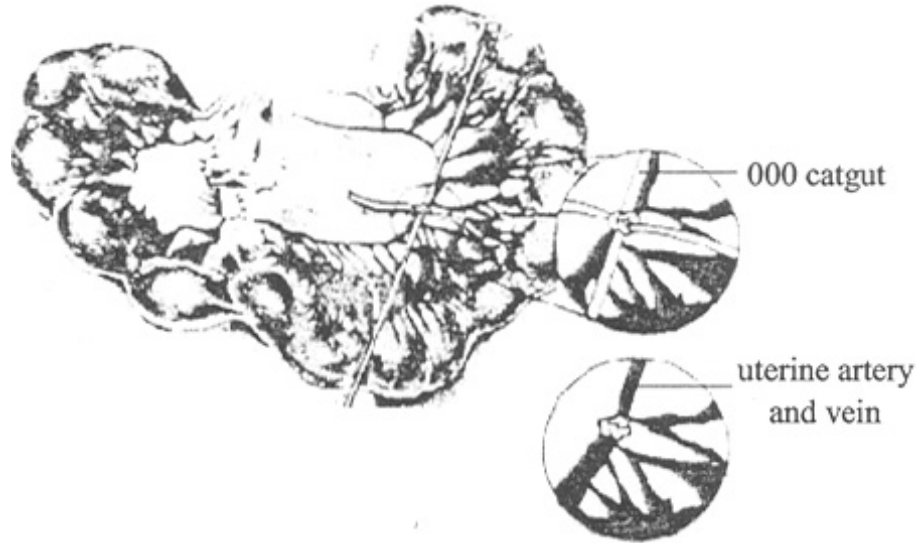


图1 子宫动静脉部分结扎术

Fig.1 Partial ligation of the uterine artery and vein in midhorn

1.2.3 动物标本的采集 实验组和对照组均于妊娠第21天剖宫取胎。3%戊巴比妥麻醉后，剖开腹腔，暴露子宫，剖宫取胎，擦干羊水及血液，测定胎鼠、胎盘质量。

1.2.4 动物模型IUGR诊断标准[4] 以正常胎鼠体质量的平均值减2倍标准差作为标准。

1.3 统计学分析

数据采用t检验、 χ^2 检验。

2 结果

结扎组大角子宫内胎鼠及胎盘质量均明显低于对照组 ($P < 0.05$)，但远端与近端之间差异不显著 ($P > 0.05$)，详见表1。

表 1 两组动物大角子宫内的胎鼠和胎盘质量 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Larger horn fetal and placenta weights in control and experimental group ($Mean \pm SD$)

Group	Total body (g)			Placenta (g)		
	No. of fetuses	Upper horn	Lower horn	No. of fetuses	Upper horn	Lower horn
Ligated	26	3.24±0.57*	3.39±0.63*	25	0.37±0.05**	0.38±0.04*
Nonligated	28	4.46±0.79	4.51±0.75	27	0.44±0.12	0.42±0.11

* $P < 0.05$, ** $P < 0.005$ vs nonligated group

结扎组小角子宫远端的胎鼠及胎盘质量均明显低于对照组 ($P < 0.05$)，近端的胎鼠体质量明显低于对照组 ($P < 0.025$)，近端胎盘质量与对照组差异不显著 ($P > 0.05$)，远端与近端间胎鼠体质量差异不显著 ($P > 0.05$)，实验组远端胎盘质量明显小于近端 ($P < 0.025$)，详见表2。

表 2 两组动物小角子宫内的胎鼠和胎盘质量 ($\bar{x}\pm s$)Tab.2 Smaller horn fetal and placenta weights in control and experimental group (*Mean±SD*)

Group	Total body (g)			Placenta (g)		
	No. of fetuses	Upper horn	Lower horn	No. of fetuses	Upper horn	Lower horn
Ligated	13	3.32±0.41*	3.37±0.48**	17	0.36±0.06*	0.40±0.06*
Nonligated	16	4.66±0.87	4.64±0.68	17	0.42±0.11	0.47±0.11

* $P<0.05$, ** $P<0.005$ vs nonligated group

从总体来看, 结扎组胎鼠平均体质量和胎盘平均质量均明显小于对照组 ($P<0.005$); IUGR发生率实验组明显高于对照组 ($P<0.005$); 实验组与对照组的胎鼠死亡率相差不显著 ($P>0.05$), 详见表3。

表 3 两组动物平均胎鼠体质量、胎盘, 及胎鼠 IUGR 发病率、死亡率 ($\bar{x}\pm s$)Tab.3 Average fetal and placental weight, morbidity of IUGR and mortality in the rats (*Mean±SD*)

Group	No. of fetuses	Total body weight (g)	Placenta (g)	Incidence of IUGR(%)	Mortality (%)
Ligated	81	3.32±0.54*	0.38±0.05*	33.33*	4.94
Nonligated	88	4.55±0.76	0.44±0.11	1.14	3.41

* $P<0.005$ vs nonligated group

3 讨论

IUGR是产科的重要并发症之一, 发生率为2.75%~15.35%, 可导致围产儿患病及死亡, 影响患儿儿童期、青春期的体格和智力发育, 甚至与成年期某些疾病, 如心血管疾病、糖尿病等的发生也有一定关系[5]。

曾有许多学者采用子宫动脉结扎法、饥饿法、低氧法、抗代谢药物法等方法建立IUGR动物模型, 还有学者采用吸烟的方法建立IUGR动物模型[4], 这一系列方法各有利弊, 有的胎崽死亡率高, 有的实验操作烦琐。我们曾试用烟熏法建立IUGR大鼠模型, 早期流产的发生率很高。Hayashi等[6]以子宫动脉中段部分结扎法建立IUGR大鼠模型。我们在实验中发现SD大鼠子宫动静脉间粘连紧密, 且妊娠期血管扩张, 静脉壁较薄弱, 行动静脉分离手术时极易受损。且实验条件要求较高, 需在显微镜下, 采用显微操作技术。

由于上述因素, 本实验改进前人所做的子宫动脉中段部分结扎法, 采用子宫动静脉部分结扎法建立IUGR动物模型。结果发现, 实验组胎鼠质量均明显低于对照组, 但远端与近端之间差异不显著, 可能是由于子宫动静脉同时结扎后, 动脉血流和静脉回流影响局部的血供及代谢物的排泄所致。实验组大角内的胎盘质量明显小于对照组, 虽然远近端胎盘质量差异不显著, 但远端胎盘质量减少更明显; 实验组小角子宫远端的胎盘质量明显低于近端及对照组, 而近端胎盘质量与对照组差异不显著。由此可见, 子宫动静脉中段部分结扎术对远端血供及代谢影响仍比近端大。

以此方法建立IUGR动物模型, 不但简化了手术操作, 缩短了手术及麻醉时间, 还减少了因子宫暴露于腹腔外时间长对胎儿所造成的影响。本研究获得了良好的IUGR动物模型, IUGR发生率高达33.33%; 胎鼠死亡率低, 仅为4.94%。另外, 动物来源容易, 实验条件易控制, 可用于IUGR病理及生理研究, 对研究IUGR治疗学更具实用价值。

参考文献:

[1] Barker DJP, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in

childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease[J]. Br Med J, 1989, 298: 564-7.

[2] Wigglesworth JS. Experimental growth retardation in the fetal rat[J]. J Pathol, 1964, 88: 1-3.

[3] Lin Y. Surfactant content and type II cell development in fetal guinea pig lungs during pregnant starvation[J]. Pediatr Res, 1991, 29(3): 288-90.

[4] 张秀泉, 严隽鸿, 洪素英, 等. 被动吸烟法建立IUGR动物模型[J]. 上海第二医科大学学报, 1993, 13(4): 314-7.

Zhang XQ, Yan YH, Hong SY, et al. Influence of passive smiking on the uterine blood flow and the fetal development in rabbit[J]. Acad Univ Med Second Shang Hai, 1993, 13(4): 314-7.

[5] 邵 勇, 吴味辛. 胎儿生长迟缓诊断的新认识[J]. 国外医学·妇产科学分册, 1997, 24(1): 5-8.

[6] Hayashi TT, Dorko ME. A rat model for the study of intrauterine growth retardation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158(5): 1203-7.

参考文献:

[1] Barker DJP, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease[J]. Br Med J, 1989, 298: 564-7.

[2] Wigglesworth JS. Experimental growth retardation in the fetal rat[J]. J Pathol, 1964, 88: 1-3.

[3] Lin Y. Surfactant content and type II cell development in fetal guinea pig lungs during pregnant starvation[J]. Pediatr Res, 1991, 29(3): 288-90.

[4] 张秀泉, 严隽鸿, 洪素英, 等. 被动吸烟法建立IUGR动物模型[J]. 上海第二医科大学学报, 1993, 13(4): 314-7.

Zhang XQ, Yan YH, Hong SY, et al. Influence of passive smiking on the uterine blood flow and the fetal development in rabbit[J]. Acad Univ Med Second Shang Hai, 1993, 13(4): 314-7.

[5] 邵 勇, 吴味辛. 胎儿生长迟缓诊断的新认识[J]. 国外医学·妇产科学分册, 1997, 24(1): 5-8.

[6] Hayashi TT, Dorko ME. A rat model for the study of intrauterine growth retardation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158(5): 1203-7.