

一种新型胎儿宫内生长迟缓大鼠动物模型

潘石蕾¹, 余艳红² (第一军医大学¹珠江医院妇产科, 广东 广州 510282;²南方医院妇产科, 广东 广州 510515)

摘要:目的 建立一种良好的胎儿宫内生长迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)动物模型,以利于 IUGR 的病因、病理及治疗学方面的研究。方法 采用子宫动静脉中段部分结扎法,结扎孕龄为 17 d 的 SD 大鼠子宫动静脉。结果 结扎组 SD 大鼠体质量为(3.32±0.54) g 和胎盘质量为(0.38±0.05) g,对照组 SD 大鼠体质量为(4.55±0.76) g 和胎盘质量为(0.44±0.11) g,实验组和对照组有显著性差异($P<0.005$);实验组 IUGR 发病率(33.33%)较对照组(1.14%)明显增高($P<0.005$);实验组胎鼠死亡率(4.94%)与对照组(3.41%)无显著性差异($P>0.05$)。结论 采用双侧子宫动静脉中段部分结扎法可建立良好的 IUGR 动物模型。

关键词:胎儿宫内生长迟缓;动物模型;大鼠

中图分类号:R714.432 文献标识码:A 文章编号:1000-2588(2002)04-0339-02

Establishment of a new rat model of intrauterine growth retardation

PAN Shi-lei¹, YU Yan-hong²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To establish intrauterine growth retardation (IUGR) models in rats for study of the etiology, pathology and therapy of this disease. **Method** Partial ligation of the medial segment of the uterine artery and vein was performed in 10 Sprague-Dawley rats with pregnancy (17 d) to establish IUGR models, and another 9 rats with pregnancy of the same length which did not receive the operation were used as control. On day 21 of pregnancy, the fetuses and placentas in both groups were surgically taken and weighted, and the incidence of IUGR and mortality in the fetus were observed. **Results** Significant decrease in the average weight of the fetuses (3.32±0.54 g) and placentas (0.38±0.05 g) occurred in the ligated group as compared with those of the control group (4.55±0.76 g and 0.44±0.11 g, $P<0.005$). An incidence of IUGR as high as 33.33% was resulted in the fetus of ligation group, significantly higher than that in the control group (1.14%, $P<0.005$), but no significant difference was observed in the mortality between the 2 groups (4.94% vs 3.41%, $P>0.05$). **Conclusion** IUGR models can be successfully established in SD rats by partial ligation of the medial segment of the uterine artery and vein.

Key words: intrauterine growth retardation; model; rat

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

收稿日期:2001-07-18

作者简介:潘石蕾(1963-),女,湖南礼陵人,1999年毕业于第一军医大学,硕士,主治医师,讲师,电话:020-85143360

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。

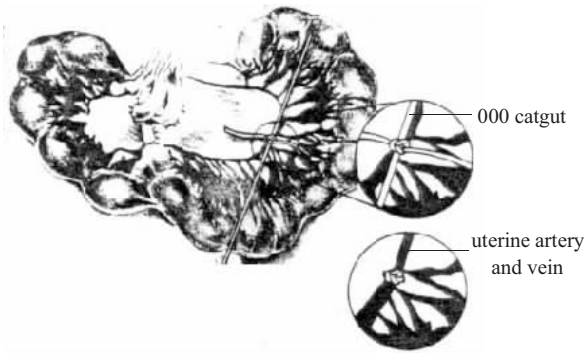


图 1 子宫动静脉部分结扎术

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。

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。

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 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±SD)

Group	No. of fetuses	Total body (g)		No. of fetuses	Placenta (g)	
		Upper horn	Lower horn		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

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	No. of fetuses	Total body (g)		No. of fetuses	Placenta (g)	
		Upper horn	Lower horn		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

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, 有的胎鼠死亡率高, 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

(下转 343 页)

另一方面反映肝星状细胞的活化性(活化的肝星状细胞具有收缩性^[8,9])是调节门脉阻力的关键因素。因此,活化的肝星状细胞可能是影响 PBFV_e 的另一重要因素。而 PBFV_o 不受肝纤维化程度的影响,随肝内炎症的活动而降低,分析慢性肝炎肝纤维化形成时门脉阻力增加可导致门静脉扩张,使门静脉横截面积增大,造成 PBFV_o 不随肝纤维化程度加重后改变,同时 PBFV_o 与 PBFV_e 的变化没有明显相关性,进一步同时门脉内径的变化是造成 PBFV_o 与 PBFV_e 无明显相关性的重要因素,而炎性介质可影响门静脉的横截面积,导致 PBFV_o 的改变。

总之,在慢性肝炎肝纤维化发展过程中,PBFV_e 是门脉血流动力学中较敏感的一项判定指标,当 PBFV_e 与血清 HA 及IV型胶原水平相结合时能够更好地反映肝纤维化程度;而 PBFV_o 与血清 PCIII水平相结合对于判定肝内炎症活动较有意义。

参考文献:

- [1] Ciono G, Alimonte DP, Cristani A, *et al.* Duplex-Doppler assessment of cirrhosis in patients with chronic compensated liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1992, 7, 382-6.
- [2] Ljubicic N, Duvnjak M, Rotkvic L, *et al.* Influence of the degree of

liver failure on portal blood flow in patients with cirrhosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1990, 25: 395-9.

- [3] 中华医学会传染病及寄生虫分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华传染病杂志*, 1995, 13(4): 241-7.
- [4] Ozaki CF, Anderson JC, Lieberman RP, *et al.* Duplex ultrasonograph as a noninvasive technique for assessing portal hemodynamics [J]. *Am J Surg*, 1988, 155: 70-5.
- [5] 郑荣琴,姚鲁集,吕明德,等. 慢性病毒性肝炎门静脉血流多普勒定量分析与肝组织炎症分级的相关性 [J]. *中国超声医学杂志*, 1998, 14(9): 25-7.
- Zheng RQ, Yao LJ, Lv MD, *et al.* Quantitative measurement of portal hemodynamics in patients with chronic hepatitis: relation to liver histology[J]. *Chin J Ultras Med*, 1998, 14(9): 25-7.
- [6] 张世兰,陈伟英,宋喜秀,等. 慢性肝病III型其前胶原肽、透明质酸、板层素的检测及其意义[J]. *中华医学检验杂志*, 1992, 15(6): 329-32.
- [7] Mathew J, Geerts A, Bur5t AD. Pathobiology of hepatic stellate cells [J]. *Hepat Gastroenterol*, 1996, 43: 72-7.
- [8] Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hyoertension: stellate cell contractility, indothelin, and nitric oxide[J]. *Hepatology*, 1997, 25(1): 2-8.
- [9] Zimmermann H, Fellay M, Zimmermam A. Hepatic stellate cells (Ito cells)but not collagen IV may partly be responsible for lower portal pressure after reversing secondary biliary cirrhosisinthe rat [J]. *J Hepatol*, 1997, 28(1): 158-63.

(责任编辑:段咏慧)

(上接 340 页)

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 I-UGR 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.