

❖ 实验研究

Changes of vascular endothelial function and left ventricular diastolic function of different geometric patterns with hyperthyroid cardiomyopathy in rabbits

ZHANG Jie, LI Guang-sen*, SUN Yan-hong, WANG Ya-juan, WANG Wei-dong, BI Wen-jun

(Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes between vascular endothelial function and left ventricular diastolic function of different geometric patterns with hyperthyroid cardiomyopathy in rabbits. **Methods** Thirty purebred New Zealand rabbits were divided into experimental group ($n=20$) and control group ($n=10$). Hyperthyroidism animal model was established with peritoneal injection of levothyroxine (L-Thy) in experimental group. According to ultrasound parameter changes, the ventricular geometries of experimental group were divided into concentric hypertrophy (CH) subgroup and eccentric hypertrophy (EH) subgroup. Endothelial dependent dilation (EDD) and non-endothelial dependent dilation (NEDD) were measured with high frequency sonography. The peak diastolic velocity (V_e) at the mitral annulus were measured by QTVI, the average peak velocity of two sites and E/V_e were calculated. **Results** EDD was significantly lower in CH subgroup and EH subgroup than that of the control group, lower in the EH subgroup than that of the CH subgroup (all $P<0.01$). NEDD was significantly lower in EH subgroup than that of the CH subgroup and control group (both $P<0.01$). V_e was significantly lower in CH and EH subgroups than that of the control group (both $P<0.01$), lower in EH subgroup than that of the CH subgroup ($P<0.01$). E/V_e was significantly higher in CH and EH subgroups than that of the control group (both $P<0.01$), higher in EH subgroup than that of CH subgroup (both $P<0.01$). V_e was positively correlated with EDD and NEDD ($P<0.05$), while E/V_e was negatively correlated with EDD and NEDD in experimental group ($P<0.05$). **Conclusion** The changes between vascular endothelial function and left ventricular diastolic function are closely related in rabbits with hyperthyroid cardiomyopathy.

[Key words] Hyperthyroidism; Ventricular function, left; Rabbits

兔甲亢性心肌病不同左心室构型血管内皮功能与左心室舒张功能的变化

张 洁, 礼广森*, 孙艳红, 王亚娟, 王伟东, 毕文君

(大连医科大学附属第二医院超声科, 辽宁 大连 116027)

[摘要] **目的** 探讨兔甲亢性心肌病不同左心室构型血管内皮功能与左心室舒张功能的变化。**方法** 纯种新西兰大白兔 30 只, 分为实验组 (20 只) 和对照组 (10 只)。对实验组兔每日经腹腔注射左旋甲状腺素 ($45 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体质量) 建立甲亢动物模型, 依超声参数分为向心性肥厚 (CH) 亚组和离心性肥厚 (EH) 亚组, 超声检测各组兔的血管内皮依赖性舒张功能 (EDD) 和血管内皮非依赖性舒张功能 (NEDD), 在 QTVI 条件下测量二尖瓣环平均舒张期峰值速度 (V_e)、计算两个位点平均峰值速度及 E/V_e 。**结果** 与对照组比较, CH 亚组、EH 亚组的 EDD 显著减小, 且 EH 亚组更明显 (P 均 <0.01)。与

[基金项目] 辽宁省科技厅科技计划项目 (2009225009-7)。

[作者简介] 张洁 (1984—), 女, 吉林梅河口人, 在读硕士。研究方向: 心血管疾病的超声诊断。E-mail: zhangjie1266@126.com

[通讯作者] 礼广森, 大连医科大学附属第二医院超声科, 116027。E-mail: liguangsen09@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2011-06-14 **[修回日期]** 2011-09-25

对照组及 CH 亚组比较, EH 亚组 NEDD 显著减小 (P 均 < 0.01)。与对照组比较, CH 亚组、EH 亚组的 V_e 显著减低 (P 均 < 0.01), 且 EH 亚组 V_e 较 CH 亚组减低更显著 ($P < 0.01$); CH 亚组、EH 亚组的 E/V_e 显著增高 (P 均 < 0.01), 且 EH 亚组 E/V_e 较 CH 亚组增高更显著 ($P < 0.01$)。实验组 EDD 和 NEDD 与 V_e 呈正相关 (P 均 < 0.05), 与 E/V_e 呈负相关 (P 均 < 0.05)。结论 兔甲亢性心肌病血管内皮功能变化与左心室舒张功能的改变密切相关。

[关键词] 甲状腺功能亢进症; 心室功能, 左; 兔

[中图分类号] R582.1; R-332; R540.45 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2012)02-0221-04

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)时, 过量甲状腺激素不仅可以造成甲亢性心肌病, 引起心脏结构和功能的改变, 还可造成血管内皮损伤, 引起血管内皮功能障碍。目前关于甲亢性心肌病血管内皮功能和左心室舒张功能障碍相关性的研究报道较少。本研究探讨兔甲亢性心肌病不同左心室构型血管内皮功能与左心室舒张功能改变之间的相关性。

1 材料与方 法

1.1 实验动物分组及给药方法 纯种新西兰大白兔 30 只(大连医科大学动物实验中心提供), 雌雄不限, 体质量 1.8~2.2 kg, 实验组 20 只, 按 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体质量每日定时、定量腹腔注射左旋甲状腺素(生理盐水溶解成 5 ml 混悬液)至实验结束。对照组 10 只, 每日定时、定量腹腔注射 5 ml 生理盐水至实验结束。

实验组分组标准: 参照 Ganau 的标准^[1]分为 2 个亚组: 向心性肥厚(concentric hypertrophy, CH)亚组: 左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)增加, 相对室壁厚度(relative wall thickness, RWT) ≥ 0.42 , 8 只(实验中死亡 1 只); 离心性肥厚(eccentric hypertrophy, EH)亚组: LVMI 增加, RWT < 0.42 , 12 只(实验中死亡 1 只)。

1.2 仪器与方法 使用 GE Vivid 7 彩色超声诊断仪, 探头分别为相控阵型 4~8 MHz、线阵型 5.2~13.0 MHz。给药结束时对两组兔进行常规超声心动图检查, 检查前肌内注射地西洋 2 mg/kg 体质量镇静, 于胸前及左腹股沟区备皮, 然后接心电图。使用 7S 探头测量心脏常规超声参数, 计算 LVMI 和 RWT, 并测量二尖瓣口血流 E 峰。在 QTVI 条件下采集具有完整心动周期的四腔心切面的动态图像并存储待分析。将速度取样点分别置于二尖瓣环上两个位点(后间隔、左侧壁), 记录瓣环长轴方向运动曲线, 测量二尖瓣环平均舒张期峰值速度(V_e), 取 5 个心动周期的均值, 并计算两个位点平均峰值速度及 E/V_e 。于兔左腹股沟韧带中点内上方检查左髂外动脉, 至少获得长轴 1.5 cm 血管显像后, 于心电图 R 波顶点时测定其内径(D), 即前后壁内膜管腔界面间的垂直距离。先测量

基础状态内径(D_0), 兔左下肢中下段充气加压至 280 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 持续 5 min 后迅速放气, 放气后 30~60 s 内记录左髂外动脉图像。令动物休息 15 min 后, 对其舌下滴服硝酸甘油 0.125 mg/kg 体质量, 2~3 min 内记录左髂外动脉图像, 所有结果记录在磁盘中以备分析。测量连续 3 个心动周期内径, 取其平均值。放气后内径为 D_1 , 血管内皮依赖性舒张功能(EDD) = $[(D_1 - D_0)/D_0] \times 100\%$ 。滴服硝酸甘油后内径为 D_2 , 血管内皮非依赖性舒张功能(NEDD) = $[(D_2 - D_0)/D_0] \times 100\%$ 。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间均数比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为两组间差异有统计学意义。双变量比较采用直线相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验分组结果(表 1) CH 亚组 RWT、LVMI 与对照组比较明显增加 (P 均 < 0.01)。EH 亚组 LVMI 与对照组及 CH 亚组比较明显增加 (P 均 < 0.01)。

表 1 各组左心室 RWT 和 LVMI 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RWT	LVMI(mg/g)
实验组		
CH 亚组 ($n=7$)	0.47 \pm 0.06*	1.99 \pm 0.47*
EH 亚组 ($n=11$)	0.39 \pm 0.02 $\Delta\Delta$	2.40 \pm 0.42* Δ
对照组 ($n=10$)	0.36 \pm 0.04	1.21 \pm 0.14

注: * : 与对照组比较, $P < 0.01$; 与 CH 亚组比较, Δ : $P < 0.05$, $\Delta\Delta$: $P < 0.01$

2.2 血管内皮功能变化结果(表 2) CH 亚组及 EH 亚组动脉 D_0 与对照组比较明显增加 (P 均 < 0.01), 而 CH 亚组与 EH 亚组比较动脉 D_0 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。CH 亚组及 EH 亚组 EDD 均较对照组显著减小 (P 均 < 0.01), 且 EH 亚组较 CH 亚组减小更显著 ($P < 0.01$)。EH 亚组 NEDD 与对照组及 CH 亚组比较显著减小 ($P < 0.01$), CH 亚组 NEDD 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 舒张功能变化结果(表 3) 与对照组比较, CH

表 2 各组高频超声各参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	D ₀ (mm)	D ₁ (mm)	D ₂ (mm)	EDD(%)	NEDD(%)
实验组					
CH 亚组(n=7)	1.46±0.14*	1.58±0.14	1.75±0.13	8.65±2.06*	20.93±4.15
EH 亚组(n=11)	1.56±0.12*	1.59±0.13	1.69±0.14	5.45±1.89*△	13.77±2.26*△
对照组(n=10)	1.31±0.12	1.52±0.14	1.60±0.13	15.97±1.46	22.37±2.65

注: * :与对照组比较, P<0.01; △:与 CH 亚组比较, P<0.01

表 3 各组 QTVI 各参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	后间隔 Ve(cm/s)	左侧壁 Ve(cm/s)	平均 Ve(cm/s)	E/Ve
实验组				
CH 亚组(n=7)	6.97±0.87*	7.04±0.68*	7.01±0.76*	12.51±1.41*
EH 亚组(n=11)	5.43±1.54*△	5.45±0.98*△	5.44±1.03*△	15.75±4.49*△
对照组(n=10)	9.12±2.24	9.18±2.12	9.15±2.34	8.69±2.20

注: * :与对照组比较, P<0.01; △:与 CH 亚组比较, P<0.01

亚组及 EH 亚组平均 Ve 明显减低(P 均<0.01), 且 EH 亚组较 CH 亚组减低更显著(P<0.01); CH 亚组及 EH 亚组 E/Ve 明显增高(P 均<0.01), 且 EH 亚组较 CH 亚组增高更显著(P<0.01)。

2.4 血管内皮功能与左心室舒张功能指标的相关性(图 1、2) 实验组 EDD 与 Ve 呈正相关($r=0.548, P<0.05$), 与 E/Ve 呈负相关($r=-0.786, P<0.05$)。NEDD 与 Ve 呈正相关($r=0.474, P<0.05$), 与 E/Ve 呈负相关($r=-0.582, P<0.05$)。

3 讨论

甲亢性心肌病是甲状腺激素诱导甲亢负荷和心肌蛋白合成增加所致^[2]。心脏是甲状腺素的靶器官之一, 甲状腺功能亢进时, 过量甲状腺激素对心肌有直接毒性作用或通过儿茶酚胺间接影响, 促进蛋白合成、心肌中 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性增加、肌浆网中的 Ca²⁺-

ATP 酶活性增加、肌球蛋白 ATP 酶活性增加, 从而造成心脏的结构和功能的改变, 长时间甲亢易出现心力衰竭。通过 QTVI 测量兔二尖瓣环运动的 Ve 等指标, 能够对左心长轴整体舒张功能作出准确评价^[3]。本研究中 CH 亚组兔 Ve 明显减低, 且 EH 亚组减低更显著, CH 亚组兔 E/Ve 明显增高, 且 EH 亚组增高更显著, 说明甲亢性心肌病兔左心室舒张功能减低, 同时证实不同左心室构型的甲亢性心肌病左心室舒

张功能可有不同程度减低。

研究^[4]表明甲状腺激素通过作用于血管内皮细胞而影响血管生理功能。Carrillo-Sepulveda 等^[5]认为, 甲亢时动脉血管舒张反应性升高是由于甲状腺激素可使动脉血管内皮细胞产生某些舒张因子, 增强血管环的舒张反应性。本实验中, CH 亚组和 EH 亚组兔的髂外动脉 D₀较对照组明显增大, 可能是甲亢可引起动脉血管平滑肌扩张。CH 亚组和 EH 亚组兔髂外动脉的 EDD 均较对照组显著减小, 且 EH 亚组兔 EDD 减低更显著, 此时内皮细胞释放 NO 减少, 血管内皮舒张功能减弱, 同时证实不同左心室构型甲亢性心肌病兔的血管内皮功能可有不同程度受损。本实验结果还表明, CH 亚组兔 NEDD 未见明显减低, 而 EH 亚组兔 NEDD 明显减低, 说明本组兔髂外动脉不仅有血管内皮功能受损, 而且血管平滑肌细胞也可能有不同程度

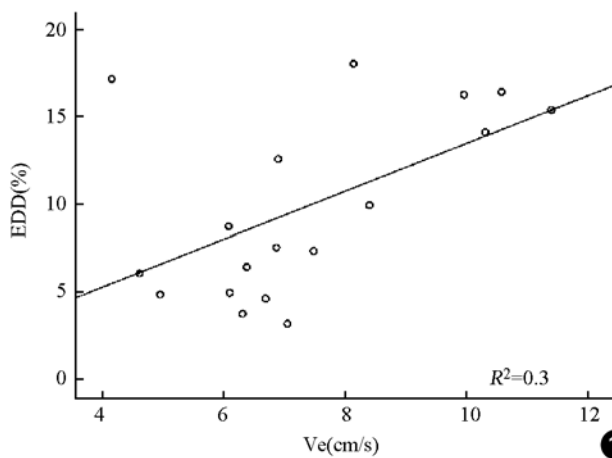


图 1 EDD 与 Ve 相关性散点图

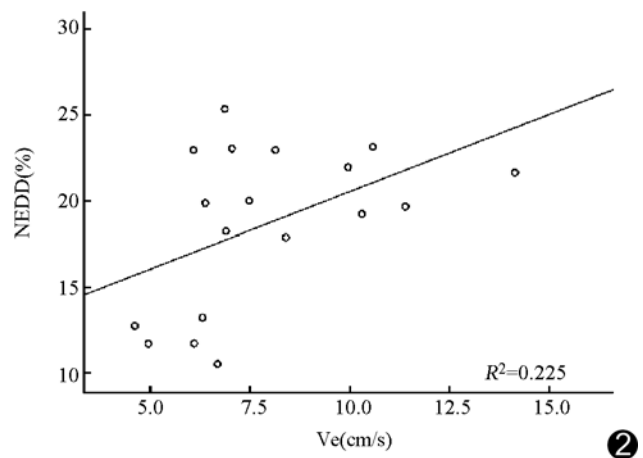


图 2 NEDD 与 Ve 相关性散点图

受损。

临床实验证明^[6],心功能减低时,内皮功能明显受损。研究已经证实,在跳动的心脏中存在 NO 的周期性释放,且释放的高峰时间就在早期舒张充盈期^[7],故可认为 NO 的周期性异常释放可能是血管内皮功能障碍和左心室舒张功能不全的基础。EDD 的原理为阻断肢体远端血流后,再放松,造成反应性充血,刺激血管内皮 NO,导致血管扩张,当内皮功能受损时血管扩张减弱。有学者^[8]报道甲亢患者血浆 NO 明显增高并失衡。而 NEDD 实验是基于硝酸甘油是 NO 前体物,不依赖于内皮细胞,直接作用于血管平滑肌,引起血管扩张。甲状腺激素可以直接作用于血管平滑肌,可引起血管平滑肌细胞核变大及排列不规则^[9]。本实验结果表明,EDD 和 NEDD 与 Ve 呈正相关,与 E/Ve 呈负相关,提示随 Ve 减低血管内皮舒张功能减低,随 E/Ve 增高血管内皮舒张功能减低,提示兔甲亢性心肌病血管内皮功能障碍与左心室舒张功能改变之间有相关性。

综上所述,甲亢时不仅可以造成心肌结构和功能的改变,而且还可以造成血管内皮功能障碍,二者之间存在相关性。本研究的局限性:本实验样本数较少,而且未观察剂量较小、未造成心肌病时的血管内皮功能改变的情况。

[参考文献]

[1] Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1992,19(7):1550-1558.

[2] Klein R, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 2007,116(15):1725-1735.

[3] 礼广森,任卫东,张卓,等.定量组织速度成像评价阿霉素致兔早期心脏毒性左心室舒张功能的研究. *中国超声医学杂志*, 2006,22(9):644-646.

[4] Napoli R, Guardasole V, Angelini V, et al. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007,92(1):250-254.

[5] Carrillo-Sepulveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res*, 2010,85(3):560-570.

[6] 冯雪虹,张平洋,王冲,等.高血压病左室舒张功能与血管内皮功能的关系. *实用医学杂志*, 2009,25(19):3212-3214.

[7] Tamargo J, Caballero R, Gomez R, et al. Cardiac electrophysiological effects of nitric oxide. *Cardiovasc Res*, 2010,87(4):593-600.

[8] 柴国禄,谭丽艳,杨玉红,等.甲状腺功能亢进症患者血浆内皮素一氧化氮水平的变化及其临床意义. *黑龙江医药科学*, 2004,8(27):34-35.

[9] 金松南,金景玉,苏延友,等.钙通道阻滞剂对甲亢性高血压大鼠胸主动脉舒张反应的影响. *中国药理学通报*, 2009,25(12):1615-1618.

《心血管磁共振诊断学》已出版

由阜外心血管病医院赵世华教授主编的《心血管磁共振诊断学》现已由人民军医出版社出版发行。刘玉清院士和胡大一教授充分肯定和高度评价本书,并亲自作序;戴建平教授为之撰写了题为“《心血管病磁共振诊断学》——磁共振著作领域的一朵奇葩”的书评;韩美林先生题写书名。全书 40 余万字、600 余幅图片,系统阐述了心脏 MR 成像技术及其在常见心血管疾病中的诊断价值、优势及不足。本书全部内容皆根据作者的丰富临床经验,总结多年心得凝练而成,具有突出的临床实用性。所有图片基本均取材于阜外医院,病种全面,内容翔实,具有国内领先水平,可供医学影像学、心脏内外科医师和技术人员参考阅读,也可作为研究生和进修生的辅导教材。

本书定价 98 元,各地新华书店和当当网有售。邮购联系人:高爱英;手机:13611070304

