

动脉粥样硬化模型动物脑血管的拉伸力学特性*

于波¹, 孙长江¹, 权铁刚¹, 许东辉¹, 马洪顺²

Tensile mechanical properties of middle cerebral artery in an atherosclerosis model

Yu Bo¹, Sun Chang-jiang¹, Quan Tie-gang¹, Xu Dong-hui¹, Ma Hong-shun²

Abstract

BACKGROUND: It is necessary to understand the mechanical properties of middle cerebral artery of normal or atherosclerotic rats in order to prevent and cure atherosclerosis and cerebral hemorrhage. However, most previous studies focus on mechanical properties of normal human corpses and animals.

OBJECTIVE: To compare the tensile mechanical properties of middle cerebral artery between normal and atherosclerotic rats.

METHODS: Sprague Dawley rats were randomly divided into the control and model groups. The atherosclerotic models were prepared in the model group. Then rats were performed 5 mm/min tensile test at electron Shimadzu universal testing machine. The experimental data, such as maximum load, maximum displacement, maximum stress, maximum strain, as well as the stress-strain relationship were observed.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the maximum load, maximum displacement, maximum stress, and maximum strain of the model group were obviously decreased ($P < 0.05$). The stress-strain curve changed in an exponential relationship. Accordingly, the middle cerebral artery of atherosclerotic rats exhibits distinct tensile mechanical properties from normal rats, which can not extent greatly.

Yu B, Sun CJ, Quan TG, Xu DH, Ma HS. Tensile mechanical properties of middle cerebral artery in an atherosclerosis model. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(24): 4445-4448.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 脑动脉粥样硬化和脑出血的防治有必要了解正常和动脉粥样硬化模型大鼠大脑中动脉的力学特性, 但以往的研究对象多为正常人尸体与正常动物脑动脉的力学特性。

目的: 比较正常和动脉粥样硬化动物模型大鼠中动脉的拉伸力学特性。

方法: SD 大鼠随机分为正常对照组和模型组。模型组大鼠建立动脉粥样硬化模型。取 2 组大鼠的大脑中动脉以电子万能试验机对其进行 5 mm/min 拉伸载荷实验, 观察 2 组大鼠脑动脉最大载荷、最大位移、最大应力以及最大应变差异及血管应力-应变关系。

结果与结论: 动脉粥样硬化大鼠脑动脉血管拉伸最大载荷、最大应力、最大位移及最大应变均较正常大鼠明显降低($P < 0.05$), 大鼠脑动脉血管应力-应变曲线是以指数关系变化的。因此, 说明动脉粥样硬化模型大鼠大脑中动脉和正常对照组大鼠大脑中动脉具有不同的拉伸力学特性, 脑动脉粥样硬化大鼠脑动脉血管不能像正常大鼠脑动脉一样再作较大的伸展。

关键词: 大鼠; 动脉粥样硬化; 模型; 大脑中动脉; 一维拉伸; 生物力学

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.24.017

于波, 孙长江, 权铁刚, 许东辉, 马洪顺. 动脉粥样硬化模型动物脑血管的拉伸力学特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(24):4445-4448. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

动脉粥样硬化是发生脑卒中的重要病理基础, 易发于血管的分叉、分支、狭窄及弯曲等部位, 预防和治疗动脉粥样硬化预防脑出血, 有必要了解动脉粥样硬化对大脑中动脉力学特性的影响。Busby等^[1]根据容积计算出血管周长的变化, 得出了张力-周长曲线, Sato等^[2]对人颈总动脉轴向力学特性与应变关系、轴向力学特性与内压强及不同动脉壁轴向力学性质差异进行了研究, 得出了轴向力学性质在低应力区与应变无关, 轴向压力下, 压强越大, 其轴向形变越小的结论。Cox等^[3]研究发现被动应力-

应变曲线随年龄增加而增加, 胶原纤维和弹性纤维的含量与月龄无相关性的结论。周安国等^[4]对自体动、静脉移植动物血管进行了单向拉伸实验, 观察了大鼠颈总动脉原位移植、颈外静脉-颈总动脉自体移植模型最大载荷、最大应力、最大应变、弹性模量、伸长比等。王桂琴等^[5]对正常大鼠颈总动脉和脑膜中动脉进行了应力松弛和蠕变实验, 观察了大鼠颈总动脉和脑膜中动脉应力松弛, 蠕变的变化规律, 建立了应力松弛和蠕变函数方程。但以往的研究多为研究正常人尸体与正常动物的脑动脉的力学特性^[6-9]。正常大鼠大脑中动脉和动脉粥样硬化模型大鼠大脑中动脉拉伸力学特性会相似吗? 本文通过复制大鼠动脉粥样硬化模型, 对大鼠

¹China-Japan Union Hospital,
²Department of Engineering Mechanics, Nanling Campus, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China

Yu Bo★, Master, Attending physician, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China

Correspondence to: Ma Hong-shun, Professor, Department of Engineering Mechanics, Nanling Campus, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China mahs@jlu.edu.cn

Received: 2010-03-03
Accepted: 2010-03-20

吉林大学, ¹中日联谊医院, 吉林省长春市 130031, ²南岭校区工程力学系, 吉林省长春市 130022

于波★, 男, 1969年生, 吉林省长春市人, 硕士, 主治医师, 主要从事心血管内科临床与生物医学工程方面的研究。mahs@jlu.edu.cn

通讯作者: 马洪顺, 教授, 主要从事生物医学工程方面的研究。吉林大学南岭校区工程力学系, 吉林省长春市 130022 mahs@jlu.edu.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)24-04445-04

收稿日期: 2010-03-03
修回日期: 2010-03-20
(20100125005/YJ·Z)

大鼠中动脉进行一维拉伸实验, 探索大鼠大脑中动脉应力-应变关系表达式。

1 材料和方法

设计: 随机对照, 体外实验。

时间及地点: 实验于2009-03在吉林大学力学实验中心完成。

材料:

实验动物: 普通级雄性SD大鼠20只, 鼠龄6个月, 体质量185~210 g, 由长春高新医学动物实验中心(动物许可证号: SCXK(吉)2003-0004)提供。动物饲养室自然光照, 温度为20 °C, 相对湿度40%。实验中对动物处置方法符合科学技术部2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[10]。

试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
维生素 D3	厦门金达威集团
尼古丁	上海基隆生物有限公司
胆固醇	保定绿德尔生物制品有限公司
胆酸钠	安徽科保生物工程有限公司
丙基硫氧嘧啶	苏州恒益医药原料有限公司
AG-10TA	日本岛津制作所
电子万能试验机	长春市第三光学仪器厂

方法:

分组与建模: SD大鼠40只随机分为正常对照组和模型组, 各20只。模型组大鼠参照杨晓玲等^[11]的方法建立动脉粥样硬化模型: 实验前禁食过夜, 自由饮水, 第1天8: 00于大鼠后肢股部肌肉注射300 000 IU/kg维生素D3, 尼古丁25 mg/kg溶于花生油中灌胃(0.01 mL/g), 18: 00相同剂量的尼古丁重复灌胃1次, 同时给予高脂饲料(3%胆固醇, 0.5%胆酸钠, 0.2%丙基硫氧嘧啶, 5%白糖, 10%猪油, 81.3%基础饲料)。正常对照组大鼠以生理盐水肌注和单纯花生油灌胃, 同时给予基础饲料喂养, 饲养4周后以腹主动脉放血法处死大鼠, 取出大鼠大脑中动脉, 以生理盐水浸湿的纱布包裹, 密封后-20 °C保存备用。

一维拉伸实验: 将大鼠升主动脉在常温下解冻, 以手术刀切取试样, 试样长10.2~10.8 mm, 内径0.778~0.781 mm, 外径1.83~1.85 mm。将试样的长度和直径输入到电子万能试验机中, 动物大脑中动脉为生物黏弹性固体材料, 在变形的过程中有熵的改变, 有机能损失, 所以实验前必须对试样进行预调处理。按参考文献^[11-19]的方法在同一应力水平下分别对每个标本反复加-卸载20次, 预调处理后进行实验。将标本置于含生理盐水(pH7.4)的有机玻璃缸内, 将有机玻璃缸置于试验机工作台上, 标本上端部与上夹头连接, 下端与

试验机下夹头连接, 以5 mm/min的实验速度对标本施加拉伸载荷。实验在(36.5±0.5) °C下进行。

主要观察指标: 正常和动脉粥样硬化动物模型大脑中动脉的应力、应变数据和应力-应变曲线。

设计、实施、评估者: 实验设计、实施、评估为全体作者, 采用盲法评估, 参加人员均受过专门培训。

统计学分析: 由第一作者以SPSS 11.0进行统计分析, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用随机分组设计的单因素法进行分析, 采用Dunnett 3方法进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

2 结果

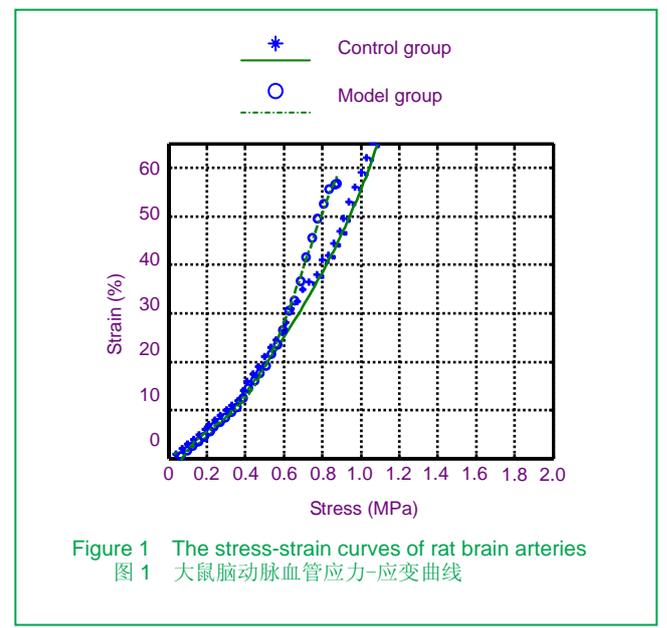
2.1 实验动物数量分析 大鼠20只全部进入最终结果分析。

2.2 各组脑动脉血管拉伸实验结果 各组大鼠脑动脉经过拉伸后, 显示了不同的力学状况, 动脉粥样硬化大鼠脑动脉血管的最大载荷、最大位移、最大应力以及最大应变明显低于正常大鼠($P < 0.05$), 见表1。

Group	Maximum load (N)	Maximum displacement (mm)	Maximum stress (MPa)	Maximum strain (%)
Control	2.28±0.19	4.55±0.43	1.05±0.08	64.84±6.30
Model	1.87±0.41 ^a	4.00±0.40 ^a	0.89±0.40 ^a	57.27±5.85 ^a

^a $P < 0.05$, vs. control group

根据实验仪器记录的正常大鼠与动脉粥样硬化大鼠脑动脉血管应力-应变曲线, 同样显示动脉粥样硬化大鼠脑血管的应变能力明显降低, 大鼠脑动脉血管应力-应变曲线是以指数关系变化的, 见图1。



以多项式用最小二乘法建立的2组大脑中动脉应力-应变关系:

$$\begin{aligned} \text{正常对照组 } \sigma(\varepsilon) &= -0.09632e^5 + 1.2754e^4 - 5.1637e^3 + 18.362e^2 + 2.968e \\ \text{模型组 } \sigma(\varepsilon) &= -1.0672e^5 + 1.5261e^4 - 8.3694e^3 + 14.3684e^2 + 3.8642e \end{aligned}$$

注: 应力-应变表达式中 e 表示指数函数, ε 表示应变, σ 表示应力。

3 讨论

随着社会老龄化进程的加快及饮食结构和生活方式的改变, 脑血管疾病的发病率近年来在全球呈上升趋势。血管的力学性质主要取决于弹性纤维、胶原纤维和平滑肌的性质、含量及空间构型^[19]。血管壁中平滑肌细胞总是和弹性纤维相连, 胶原纤维似乎是独立的。收缩状态下, 血管壁层壳内胶原纤维随机的屈曲; 但受张时, 胶原纤维呈螺旋构造, 血管外层是松散的结缔组织。

动脉粥样硬化是动脉硬化的血管病中常见的最重要的一种, 受累动脉病变主要从内膜开始。一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成, 纤维组织增生及钙质沉着, 并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化, 病变常累及弹性及大中等肌性动脉, 一旦发展到足以阻塞动脉腔, 则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。由于动脉粥样硬化使动脉壁上沉积了一层脂类, 使动脉弹性减低、管腔变窄。且动脉粥样硬化伴生高血压致使血液冲击血管内膜, 导致管壁增厚、管腔变细。管壁内膜受损后易为胆固醇、脂质沉积, 加重了动脉粥样斑块的形成^[20]。动脉粥样硬化多由脂肪代谢紊乱, 神经血管功能失调引起。常导致血栓形成、供血障碍等。粥样硬化的血管发生了结构变化, 使其柔顺性减小。以致于达极限荷载时血管不能象正常动脉那样再作较大的伸展。颈动脉硬化病变初期, 中膜平滑肌细胞分裂增殖, 并迁移到内膜, 分泌结缔组织基质, 包括胶原纤维、弹性纤维和蛋白多糖, 引起内膜增厚。参与内膜粥样硬化斑块的形成, 但病变进一步发展, 管壁内膜增厚明显, 中膜萎缩, 弹性结构排列紊乱, 甚至断裂、消失, 胶原大量增生, 平滑肌由结缔组织代替, 并出现纤维化, 加之组织中钙盐沉积, 使中膜变薄, 整个管腔呈负性重塑表现。病变大小不等, 多隆起于内膜表面, 呈灰黄或珠白色。切面上斑块中央基底部含有软而黄的粥样物质, 表层覆盖有厚薄不一的纤维组织^[21]。以纤维组织为主称为纤维性斑块, 以粥样物为主的称为粥样斑块。这些斑块的发生、发展、停顿或吸收, 可以交替出现反复发作, 因而常呈层状结构, 脂质沉积和纤维组织增生互相重叠交替。内膜深层脂质沉积的量增多, 吞噬脂质的泡沫细胞也随之增多。较大病灶中心部细胞发生坏死、崩解、脂质析出, 形成无细胞的形状不定的物质, 其中含有大量胆固醇结

晶, 后者在病理制片过程中常常被溶解而留下针形空隙。此外细胞外基质成分也增多。由于脂质刺激以及内皮损伤后血小板的聚集或反复形成的附壁血栓的机化, 可引起局部纤维组织增生并呈帽状被覆斑块表面, 其中含有平滑肌细胞, 通常无血管成分。陈旧性斑块表面纤维致密并发生玻璃样变, 平滑肌细胞减少^[22-23]。脂蛋白的量与纤维结缔组织成熟的程度成反比。在粥样硬化的边缘和基底部, 常可见到营养血管新生, 从中膜长入内膜灶的外围部。斑块底部的内弹力板及中膜的弹性纤维可以发生断裂崩解, 平滑肌细胞内常含有脂质。随着病灶不断扩大, 斑块下的中膜可呈不同程度的破坏、萎缩和纤维化而变薄。外膜一般无明显改变, 偶有慢性炎细胞浸润及纤维组织增生^[24]。

动物动脉粥样硬化后胶原纤维的排列方向、胶原纤维的数目相关。在应变作用下胶原纤维的排列方向发生改变, 如果超过动脉的生理载荷胶原纤维会发生损伤, 动脉的弹性结构发生变化, 动脉壁变硬, 内膜灶纤维增生^[24]。弹性纤维和胶原纤维会受到一定的损伤, 硬化后的管壁弹性降低脆性增加, 改变了动脉血管的拉伸力学特性, 降低了动脉血管的拉伸最大载荷、最大位移、最大应力、最大应变、强度和韧性指标。

本次实验通过对动脉血管拉伸或者挤压作用, 使其发生一定的变形, 进而发生断裂, 结果表明脑动脉粥样硬化模型组大鼠大脑中动脉最大载荷、最大位移、最大应力、最大应变较正常对照组大鼠大脑中动脉明显降低, 差异有显著性意义($P < 0.05$), 说明粥样硬化的血管发生了结构变化, 使其柔顺性减小, 以致于达极限荷载时血管不能像正常动脉那样再作较大的伸展。本文得出的结论和应力应变关系表达式的建立, 对研究动脉粥样硬化的发病机理提供了生物力学基础。

4 参考文献

- [1] Busby DE, Burton AC. The effect of age on the elasticity of the major brain arteries. *Can J Physiol Pharmacol.* 1965;43: 185-202.
- [2] Sato M, Hayashi K, Niimi H, et al. Axial mechanical properties of arterial walls and their anisotropy. *Med Biol Eng Comput.* 1979; 17(2):170-176.
- [3] Cox RH. Passive mechanics and connective tissue composition of canine arteries. *Am J Physiol.* 1978;234(5):H533-541.
- [4] Zhou AG, Zuo DH, Ma HS. Shiyuan Jishu yu Shiyuanji. 2005;45(4): 41-42.
周安国, 左东辉, 马洪顺. 自体动、静脉移植动物血管拉伸实验研究[J]. 试验技术与试验机, 2005,45(4):41-42.
- [5] Wang GQ, Wang ML, Ma HS, et al. Shengwu Yixue Gongcheng Yanjiu. 2007;26(2):121-124.
王桂琴, 王墨林, 马洪顺, 等. 大鼠颈总动脉与脑膜中动脉粘弹性测试[J]. 生物医学工程研究, 2007,26(2):121-124.
- [6] Nerem RM, Cornhill JF. The role of fluid mechanics in atherogenesis. *J Biomech Eng.* 1980;102(3):181.
- [7] Campbell GJ, Roach MR. Fenestrations in the internal elastic lamina at bifurcations of human cerebral arteries. *Stroke.* 1981;12(4):489-496.
- [8] Yamazoe N, Hashimoto N, Kikuchi H, et al. Study of the elastic skeleton of intracranial arteries in animal and human vessels by scanning electron microscopy. *Stroke.* 1990;21(5):765-770.
- [9] Cook TA, Salmo NA, Yates PO. The elasticity of the internal lamina. *J Pathol.* 1975;117(4):253-258.

[10] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30. 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.

[11] Yang XL, Zhao XX, Wang F, et al. Ningxia Yixueyuan Xuebao. 2007;29(4):350-351,F0004. 杨晓玲,赵迅霞,王菲,等. 实验大鼠动脉粥样硬化模型的建立[J]. 宁夏医学院学报, 2007,29(4): 350-351,F0004.

[12] Quan TG, Chen P, Tang GZ, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(2):289-291. 权铁刚,陈鹏,唐广智,等. 中指伸肌腱损伤缝合修复前后的应力变化特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008,12(2):289-291.

[13] Luo M, Meng GW, Ma HS. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(33):6466-6469. 罗民,孟广伟,马洪顺. 骨质疏松动物模型骨的拉伸、压缩、扭转实验研究[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008,12(33):6466-6469.

[14] Sun SD, Zhao CF, Ma HS. Shengwu Yixue Gongcheng Yanjiu. 2007;26(2):128-130,134. 孙树东,赵长福,马洪顺. 腰椎L4松质骨应力松弛蠕变方程[J]. 生物医学工程研究, 2007,26(2):128-130,134.

[15] Zhao BL, He FJ, Zhong XC, et al. Shengwu Yixue Gongcheng Yanjiu. 2007;26(2):125-127. 赵宝林,何凤江,钟显春,等. 模拟股骨颈骨折螺丝钉固定应力松弛分析[J]. 生物医学工程研究, 2007,26(2):125-127.

[16] Wang GQ, Wang ML, Ma HS, et al. Shengwu Yixue Gongcheng Yanjiu. 2007;26(2):121-124. 王桂琴,王墨林,马洪顺,等. 大鼠颈总动脉与脑膜中动脉粘弹性测试[J]. 生物医学工程研究, 2007,26(2):121-124.

[17] Wang YF, Gao M Ma HS. Beijing Shengwu Yixue Gongcheng. 2007;26(5):535-538. 王玉发,高明,马洪顺. 拇展肌与拇收肌移位吻合术前、后黏弹性实验研究[J]. 北京生物医学工程, 2007,26(5):535-538.

[18] Luo M, Meng GW, Ma HS. Beijing Shengwu Yixue Gongcheng. 2007;26(4):418-421. 罗民,孟广伟,马洪顺. 骨质疏松动物模型治疗的黏弹性实验研究[J]. 北京生物医学工程, 2007,26(4):418-421.

[19] Feng YZ. Beijing: Science Press. 1983:168. 冯元楦. 生物力学[M]. 北京: 科学出版社, 1983: 168.

[20] Yang YZ. Zhongguo Dongmai Yinghua Zazhi. 2004;12(4):381-389. 杨永宗. 中国动脉粥样硬化病理生理学研究近况[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004,12(4):481-489.

[21] Han YS, Wang J. Shandong Zhongyi Zazhi. 2008; 27(10):716-719. 韩永升,王瑾. 颈动脉粥样硬化的研究进展[J]. 山东中医杂志, 2008, 27(10):716-719.

[22] Labropoulos N, Zarge J, Mansour MA, et al. Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis. Am J Surg. 1998;176(2):140-143.

[23] Jiao H. Guowai Yixue: Shengwu Yixue Gongcheng Fence. 1994; 17(2):78-82. 焦辉. 脑动脉壁弹性结构及生物力学特性[J]. 国外医学: 生物医学工程分册, 1994,17(2):78-82.

[24] Li SR, Jin WW, Zhu WX. Zhongxiyi Jiehe Yanjiu. 2009;1(1):52-53. 李少锐,金伟伟,朱文翔. 动脉粥样硬化的中西医结合研究进展[J]. 中西医结合研究, 2009,1(1):52-53.

来自本文课题的更多信息--

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的创新点: 以往对动脉粥样硬化对大脑中动脉影响的研究多是基于正常人尸体或正常动物大脑动脉的一维拉伸力学性质实验, 本实验的创新之处是复制动脉粥样硬化模型和正常动脉一维拉伸力学特性对比分析, 以函数为描述方式建立了动物大脑中动脉的应力-应变关系表达式, 可以更加彻底的揭示动物大脑中动脉的力学特性。

课题评估的“金标准”: 目前国内模型小鼠动脉力学检测通常均通过拉伸、应力松弛、蠕变实验方法, 然后模拟数学模型进行研究。

设计或课题的偏倚与不足: 由于模型动物的个体差异性, 实验数据有一定的离散, 但对临床还是有一定参考价值的。

提供临床借鉴的价值: 实验得出的正常和模型组实验动物大脑中动脉拉伸力学性能指标、应力-应变曲线、应力-应变关系表达式, 可为搞清动脉粥样硬化的发病机制提供参考数据。

医学英文句型正误辨析：本刊编辑部

中文	修前	修后
早晨抽取空腹静脉血	Following admission (within 3 days), at 6, 12, and 30 days subsequent to disease attack, 3 mL venous blood was taken from each patient before morning meal, followed by 10-minute centrifugation at 3000 r/min.	Following admission (within three days), at days 6, 12, and 30 days subsequent to disease attack, 3 mL venous blood was taken from each patient before the morning meal, and were centrifuged at 3000 r/min for 10 minutes.
预后良好 预后不良	Basic recovery, marked improvement, and improvement were regarded as good prognosis, and no changes and deterioration were considered poor prognosis.	Basic recovery, marked improvement, and improvement were regarded being signs of good prognosis, and no change and deterioration were considered signs of poor prognosis.
比例 at a dilution of	When 80%-90% confluent, adhesive cells were passaged at 1:3 or 1:4.	When the cells reached 80%-90% confluency, the cells were passaged at a dilution of 1:3 or 1:4.