

四个不同种属动物肢体 II 导联心电图比较

谭莹, 苏敏, 廖伟, 史新辉, 杨宏博, 毛勇, 徐红花, 师廷川, 李勇, 那敏, 王京昆*

(云南白药集团创新研发中心, 云南省药物研究所, 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 昆明 650111)

【摘要】目的 对比格犬、恒河猴、日本大耳白兔、树鼩四个不同种属实验动物的 ECG-II 进行分析比较, 归纳其 ECG-II 的特点, 旨在为上述动物在安评中的运用提供参考。**方法** 选择成年比格犬、恒河猴、日本大耳白兔和树鼩, 分别对其在清醒状态下的 ECG-II 进行描记和分析, 并对 ECG-II 各项指标进行测量分析。**结果与结论** 不同种属动物均为窦性心律, 在波型方面基本一致, 未出现特异性改变, 但不同动物在 QRS 波群和 T 波形态上具有一定差异; 各指标测定结果显示, 日本大耳白兔 P 波、T 波振幅和树鼩心率分别小于和快于其他种属动物。

【关键词】 比格犬; 恒河猴; 日本大耳白兔; 树鼩; 心电图, ECG-II

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 02-0194-05

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.02.017

Comparison of the ECG lead II characteristics in four different species of animals

TAN Ying, SU Ming, LIAO Wei, SHI Xin-hui, YANG Hong-bo, MAO Yong,
XU Hong-hua, SHI Ting-chuan, LI Yong, NA Ming, WANG Jing-kun

(Yunnan Baiyao Group Innovation and R&D Center, Yunnan Institute Of Materia Medica, Yunnan Province
Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming 650111, China)

【Abstract】Objective The ECG lead II characteristics of Beagle dog, rhesus monkey, Japanese white rabbit and tree shrew were analyzed and summarized to provide reference for drug safety evaluation studies. **Methods** The ECG lead II of healthy adult Beagle dog, rhesus monkey, Japanese white rabbit and tree shrew were recorded to determine the interval of P, PR, QT (QTc), the QRS waves and amplitude of P, R, T waves and the ST shift. **Results and Conclusion** All the animals had sinus rhythm. All the four species of animals had similar ECG pattern with no particular specific changes, but had some differences of the QRS wave group and T wave. The amplitude of P and T waves in Japanese white rabbit was smaller, and the heart rate of tree shrew was faster than that of the other species of animals. The ECG lead II database of the Beagle dog, rhesus monkey, Japanese white rabbit and tree shrew is established.

【Key words】 Beagle dog; Rhesus monkey; Japanese white rabbit; Tree shrew; ECG lead II

随着药物临床前安全性评价工作发展和毒理学专业化进程, 实验动物在药物安全性评价中的合理应用日益受到关注, 而心电图中的肢体 II 导联 (electrocardiogram-II, ECG-II) 作为考察动物生物学特性的重要指标之一, 其重要地位不言而喻。本文通过分析探讨四种实验动物 ECG-II 相关指标和波型

特点, 旨在建立本中心实验室的相关基础特征数据, 为今后的研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级比格犬 50 只, 雌雄各半, 8.0 ~ 9.5 月

[作者简介] 谭莹 (1979 -), 女, 博士, 高级工程师, 研究方向: 药物安全性评价。E-mail: ty1203@163.com

[通讯作者] 王京昆, 男, 正高级工程师, 研究方向: 新药研发和药物安全性评价。E-mail: wjkyimm@163.com

龄, 8.0 ~ 13.0 kg, 青岛博隆实验动物有限公司【SCXK(鲁)2012-0003】。普通级恒河猴 24 只, 雌雄各半, 3.6 ~ 5.0 周岁, 3.5 ~ 10.6kg, 中国科学院昆明动物研究所【SCXK(滇)K2013-0005】。普通级日本大耳白兔 80 只, 雌雄各半, 3 ~ 4 月龄, 2.4 ~ 3.0 kg, 昆明市艾尼莫实验动物养殖中心【SCXK(滇)K2012-0002】。普通级树鼩 15 只, 雌性 7 只, 雄性 8 只, 6 ~ 12 月龄, 110 ~ 160g, 来源于中国科学院昆明动物研究所实验动物开发中心【SCXK(滇)K2012-0001】。以上动物均饲养于本中心普通环境动物实验室【SYXK(滇)K2012-0001】。

1.2 测定仪器

心电检测: 美国 Biopac 公司, MP150 十六道生理信号采集分析系统及配套的针式电极。血清生化检测: Beckman Coulter. Inc, Unicel Dx600 全自动生化分析仪。

1.3 测定时间

动物经检疫及适应性饲养后测定 ECG-II 2 次, 其中恒河猴、树鼩、比格犬检疫及适应性 6 周, 间隔 4 周; 日本大耳白检疫及适应性 4 周, 间隔 2 周。

1.4 固定方法

比格犬自然站立位; 恒河猴自然坐立位; 日本大耳白和树鼩自然俯卧位。动物固定后, 将针式电极刺入四肢相应部位皮下, 待其稳定后进行测定和采集。

1.5 测定指标

P 波时限、P 波振幅、PR 间期、QRS 间期、QT 间期、ST 段偏移量、R 波振幅、T 波振幅、心率, 并以 $QTc = QT \text{ 间期} - 0.087 (RR \text{ 间期} - 1000)$ 对 QT 间期进行校正。

1.6 统计方法

由于各种属动物数不等, 无法进行组间比较, 仅以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不进行统计比较。

2 结果

2.1 基本波型特点

图 1-4 为四种参考清醒动物 ECG-II 波型, 四种动物基本波型特点雌雄动物之间的差异不明显。

2.1.1 P 波

四种动物均呈直立正向, 波顶钝圆光滑或波顶略尖, 无明显切迹或偶见轻度切迹呈双峰状; P-QRS-T 规律出现, 节律基本均齐。其中, 比格犬普遍存在典型呼吸性心律不齐, 该现象发生率分别为

14% 和 11%。

2.1.2 QRS 波群

四种动物均表现为 R 波与 T 波相比, R 较高或窄深、波峰或波谷尖锐, 可有轻度含糊。但除比格犬 QRS 波群多呈 R_s 或 qR_s , 且 R 波为正向波, Q、S 波为负向波, 其余三个种属动物的 QRS 波群变异较为明显且形态多样, 变异率分别为恒河猴 37.5%、33.3%, 日本大耳白 55%、58.8%, 树鼩 60%、66.7%, 波型主要呈现为 qR_s 、 qR 、 QR 、 rs 、 Qrs 、 rS , R 波多为正向波, Q、S 波为负向波, 偶见个别动物 R 波负向, 以树鼩 QRS 波群变异最为明显。

2.1.3 T 波

四种动物的 T 波低、圆钝、宽, 其前肢长、后肢短, 为非对称型, T 波与 QRS 的主波方向一致, 直立、正向, 偶有高尖、低平, 波顶轻度切迹呈双峰状或出现 T 波双向、倒置, 部分动物可见 T 波、P 波融合。其中, 恒河猴出现 T 波高尖(与 R 波平齐甚至高于 R 波)和比格犬出现 T 波双向或倒置的概率略高, 概率分别为 50%、54.2% 和 2%、6%。

2.1.4 ST 段

四种动物普遍存在一定程度的向上或向下偏移, 但无特异性改变。

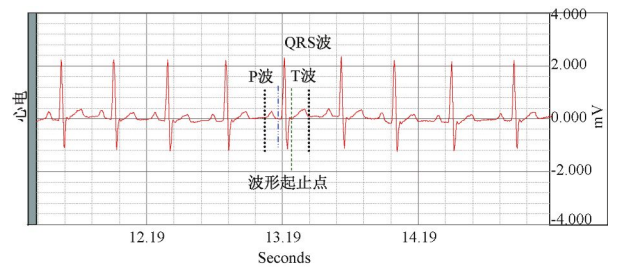


图 1 比格犬 ECG-II

Fig.1 ECG laed II of a Beagle dog

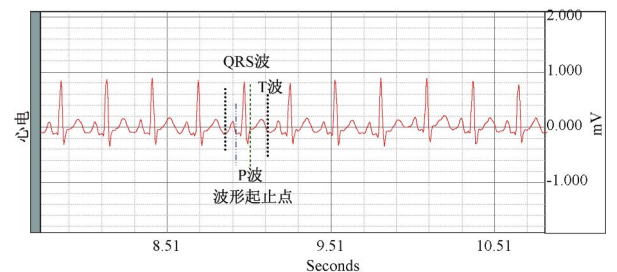


图 2 恒河猴 ECG-II

Fig.2 ECG lead II of a rhesus monkey

2.2 测定数据

结果表明: 日本大耳白 P、T 波明显小于和树鼩心率明显快于其他种属动物。详见表 1-4。

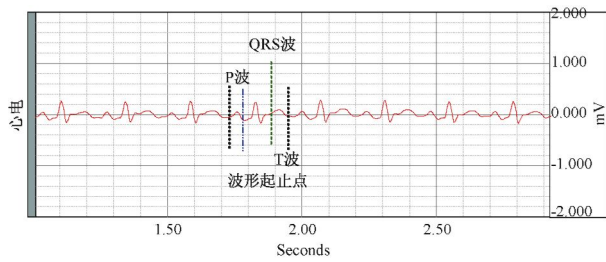


图 3 日本大耳白兔 ECG-II

Fig. 3 ECG lead II of a Japanese white rabbit

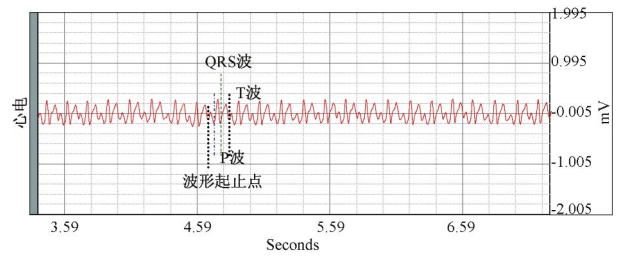


图 4 树鼩 ECG-II

Fig. 4 ECG lead II of a tree shrew

表 1 雌性动物 P 波时限, PR 间期, QRS 间期, QT 间期, QTc 检测结果 ($\bar{x} \pm s, s$)

Tab. 1 Measurement of P wave interval, PR interval, width of QRS, QT interval and QTc of the female animals

种属 Species	动物数 <i>n</i>	P 波时限 P wave interval	PR 间期 PR interval	QRS 间期 Width of QRS	QT 间期 QT interval	QTc 间期 QTc
比格犬 Beagle dog	25	0.0652 ± 0.0058	0.0863 ± 0.0084	0.0755 ± 0.0064	0.210 ± 0.018	0.258 ± 0.014
恒河猴 Rhesus monkey	12	0.0511 ± 0.0077	0.0707 ± 0.0082	0.0704 ± 0.0103	0.189 ± 0.036	0.234 ± 0.027
大耳白兔 Jpn white rabbit	40	0.0377 ± 0.0054	0.0509 ± 0.0073	0.0611 ± 0.0071	0.158 ± 0.024	0.216 ± 0.022
树鼩 Tree shrew	7	0.0259 ± 0.0031	0.0346 ± 0.0036	0.0573 ± 0.0062	0.117 ± 0.028	0.191 ± 0.026

表 2 雄性动物 P 波时限, PR 间期, QRS 间期, QT 间期, QTc 检测结果 ($\bar{x} \pm s, s$)

Tab. 2 Measurements of P wave interval, PR interval, width of QRS, QT interval and QTc of the male animals

种属 Species	动物数 <i>n</i>	P 波时限 P wave interval	PR 间期 PR interval	QRS 间期 Width of QRS	QT 间期 QT interval	QTc 间期 QTc
比格犬 Beagle dog	25	0.0629 ± 0.0045	0.0847 ± 0.0069	0.0771 ± 0.0056	0.202 ± 0.011	0.249 ± 0.010
恒河猴 Rhesus monkey	12	0.0505 ± 0.0094	0.0727 ± 0.0102	0.0676 ± 0.0096	0.175 ± 0.029	0.254 ± 0.024
大耳白兔 Jpn white rabbit	40	0.0375 ± 0.0045	0.0495 ± 0.0069	0.0617 ± 0.0061	0.142 ± 0.029	0.218 ± 0.015
树鼩 Tree shrew	7	0.0277 ± 0.0043	0.0334 ± 0.0025	0.0567 ± 0.0054	0.113 ± 0.033	0.190 ± 0.043

表 3 雌性动物 P 波振幅, R 波振幅, T 波振幅, ST 偏移量, 心率检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Measurements of P wave amplitude, R wave amplitude, T wave amplitude, ST shift and HR of the female animals

种属 Species	动物数 <i>n</i>	P 波振幅/mv P wave amplitude	R 波振幅/mv R wave amplitude	T 波振幅/mv T wave amplitude	ST 偏移量/mv ST shift	QTc 间期/min HR
比格犬 Beagle dog	25	0.316 ± 0.063	1.476 ± 0.392	0.349 ± 0.165	0.0372 ± 0.0363	137.1 ± 20.8
恒河猴 Rhesus monkey	12	0.214 ± 0.068	0.553 ± 0.404	0.268 ± 0.137	0.0470 ± 0.0491	234.0 ± 43.6
大耳白兔 Jpn white rabbit	40	0.0701 ± 0.0275	0.140 ± 0.059	0.0894 ± 0.0317	0.0339 ± 0.0394	260.9 ± 37.2
树鼩 Tree shrew	7	0.132 ± 0.068	0.223 ± 0.184	0.177 ± 0.144	0.0171 ± 0.0674	457.9 ± 69.9

2.3 不同种属动物血清 CK、LDH、ALP 检测结果
结果表明:除恒河猴外,其余各种属动物仅进行 CK、ALP 检测,结果均在本中心正常参考值范围内,

初步排除动物患有心脏疾病的可能。详见表 5(注:表中数据为两次检测的平均值)。

表 4 雄性动物 P 波振幅, R 波振幅, T 波振幅, ST 偏移量, 心率检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Measurements of P wave amplitude, R wave amplitude, T wave amplitude, ST shift and HR of the male animals

种属 Species	动物数 <i>n</i>	P 波振幅/mv P wave amplitude	R 波振幅/mv R wave amplitude	T 波振幅/mv T wave amplitude	ST 偏移量/mv ST shift	QTc 间期/min HR
比格犬 Beagle dog	25	0.311 ± 0.069	1.621 ± 0.405	0.379 ± 0.139	0.0384 ± 0.0552	128.1 ± 18.0
恒河猴 Rhesus monkey	12	0.206 ± 0.074	0.5563 ± 0.311	0.260 ± 0.141	0.0454 ± 0.0488	228.5 ± 37.9
大耳白兔 Jpn white rabbit	40	0.0715 ± 0.0325	0.146 ± 0.047	0.0940 ± 0.0389	0.0329 ± 0.0401	278.9 ± 40.3
树鼩 Tree shrew	7	0.144 ± 0.071	0.215 ± 0.176	0.187 ± 0.151	0.0183 ± 0.0754	473.9 ± 82.9

表 5 动物 CK、ALP、LDH 检测结果 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

Tab. 5 Serum levels of CK, LDH and ALP of the female and male animals

种属 Species	动物数 <i>n</i>	雌性 female			雄性 male		
		肌酸激酶 CK	碱性磷酸酶 ALP	乳酸脱氢酶 LDH	肌酸激酶 CK	碱性磷酸酶 ALP	乳酸脱氢酶 LDH
比格犬 Beagle dog	25	244.6 ± 64.2	96.8 ± 35.7	-	247.8 ± 54.8	107.5 ± 32.4	-
恒河猴 Rhesus monkey	12	196.1 ± 102.9	275.9 ± 106.4	302.3 ± 103.4	247.8 ± 118.1	373.1 ± 140.0	332.4 ± 122.1
大耳白兔 Jpn white rabbit	40	1243.5 ± 555.2	155.8 ± 49.2	-	1210.9 ± 625.5	155.1 ± 54.8	-
树鼩 Tree shrew	7	617.8 ± 330.4	132.7 ± 82.1	-	851.1 ± 442.2	100.8 ± 32.4	-

注:表中 Beagle 犬、日本大耳白和树鼩的 LDH 未进行检测。

Note. the LDH of Beagle dog, Jpn white rabbit and tree shrew had not tested.

3 讨论

3.1 波型分析

3.1.1 相似性

比格犬、恒河猴、日本大耳白和树鼩在 ECG -II 波型方面大体一致,均可见:①P 波呈直立正向,波顶钝圆光滑或波顶略尖。②QRS 波群中,R 波一般较高或窄深,波峰或波谷尖锐,可有轻度含糊。③T 波低、圆钝、宽、其前肢长,后肢短,为非对称型,偶有高尖、低平,波顶轻度切迹呈双峰状或出现 T 波双向、倒置。④ ST 段均有一定程度的偏移。

3.1.2 差异性

主要表现在以下几个方面:①比格犬普遍存在典型的呼吸性心律不齐(或称窦性心律不齐)。依照拟定的心律不齐判断标准:窦性 P 波,P 波后有 QRS, P-R 周期明显不等,本研究中比格犬该现象发生率约为 12.5%,与国内相关文献报道基本一致。绝大多数的窦性心律不齐都和呼吸及迷走神经张力变化有关,此种心跳快慢的变化随呼吸运动呈周期性改变^[1,2]。研究也发现^[3],该现象的发生率与比

格犬的自发病变-心肌纤维溶解现象的比例非常接近,因此,在试验过程中需积累大量背景数据,排除动物自发病变对试验的影响。②与比格犬相比较,其余三个种属动物 QRS 波群变异较为明显且形态多样,波型主要呈现为 qRs、qR、QR、rs、Qrs、rS, R 波多为正向波,Q、S 波为负向波,偶见 R 波负向,其中恒河猴的 QRS 波群形态主要为 qR 和 rS,日本大耳白为 rs 和 rS,树鼩 QRS 波群变异最为明显,部分甚至难以区分各波起始位置。其中恒河猴 QRS 波群变化与相关文献报道基本一致^[4]。③研究认为,可能引发 T 波变动的因素很多,原发性主要见于心肌损伤、心肌缺血、电解质紊乱、恐惧、焦虑导致的交感神经兴奋性增高,呼吸时因膈肌呈规律性升降导致心脏位置发生相应转动,以及前肢位置的改变^[5]。本研究结合血清生化学 CK、LDH、ALP 等指标的检查,已初步排除动物发生心脏疾病和体位改变的影响,故推测恒河猴 T 波高尖,比格犬 T 波双向和倒置等可能与动物焦虑等情绪变化导致的交感神经兴奋性增高或呼吸时心脏位置发生相应转动有关。

综上,可认为四种动物清醒状态的 ECG - II 波

型变化以比格犬最接近于人类,其次是恒河猴,日本大耳白和树鼯各波型变异较大,其中以树鼯 QRS 波群的变异尤为明显。

3.2 ECG lead-II 各指标分析

3.2.1 间期指标

本研究结果显示,四种动物的时间指标:P 波时限、PR 间期、QRS 间期、QT 间期及 QTc 与动物的体型、体重呈现正相关;心率与体型、体重呈现负相关,但其数值波动与体重变化的关系仅为一种趋势性改变。上述变化特点与文献报道研究结果基本相符,其原因可能为心脏受交感,迷走神经双重支配,交感神经兴奋时,表现为心率加快心搏加强,传导速度加快,兴奋增加,不应期缩短,冠状动脉扩张,即 PR 间期、QT 间期缩短,P 波、T 波增大;同时体型较小,体重较轻的动物神经兴奋性较强^[6]。因此,相比较而言体型最小,体重最轻且生性胆小易受惊吓的树鼯,在检测过程中,因交感神经兴奋性大幅度增加导致其心率加快,甚至早搏,QT 间期缩短,T 波出现高尖、底窄,这与相关文献报道均相符^[7]。

3.2.2 振幅指标

日本大耳白的 P 波、R 波和 T 波振幅均明显小于其余三个种属动物,除日本大耳白以外,比格犬、恒河猴和树鼯在上述 3 个指标的数值变化上仍然呈现与动物体型、体重呈正相关的趋势;从本研究原始数据可以发现,ST 偏移量数据差异较大,这种差异不仅体现在不同种属动物之间,而且同一种属不同动物,甚至同一动物在不同测定时间也存在较大差别,且没有任何规律,提示在研究过程中,需注意甄别该指标变化与药物的相关性。

3.3 注意事项

影响动物 ECG lead II 检测的因素较多,主要包括动物自身因素(如动物种属、性别、年龄、健康状况等)和人为操作因素(如动物状态、体位、仪器等)两个方面,而多种因素间还有可能产生叠加累积或者相互抵消作用,在研究中需加以严格控制。值得一提的是动物饲养方式、条件等对于动物的健康状态具有很大影响,处于应激或者亚健康状态的动物虽然在一般行为、体征,甚至血清生化学、血液学相关指标检测方面均无明显异常,但据文献报道^[8],亚健康比格犬心脏的泵血功能会出现障碍,该种情况的发生会对药物安全性评价工作产生很大干扰,造成假阳性结果。此外动物由各种原因引发的交感

神经或副交感神经功能紊乱,也会引起 ECG lead II 波型异常和多个指标异常波动,这种情况在研究中普遍存在,我们可运用心率变异性等指标进行甄别^[9],也可进行了血清生化学、血液学、体温、尿液、粪便等多指标的检测,综合、全面的反应动物机体状态,排除疾病等引起的 ECG-II 检测异常。

本研究对常用的四个种属动物的 ECG -II 进行了比较研究,结果提示:首先,虽然用清醒动物进行心血管系统方面的研究较麻醉动物具有明显优势,可以排除麻醉动物活动和测定时长受限等因素对所获数据稳定性、准确性、有效性的干扰,在增加检测灵敏度的同时可排除使用麻醉剂对动物的干扰,但对于部分实验动物,例如:树鼯、大鼠、小鼠、豚鼠等,为提高 ECG lead II 检测的准确性,应采用适当的方式对动物进行麻醉,但需注意控制麻醉时间、深度及麻醉剂的选择。其次,虽然 ECG lead II 虽具有 P 波、QRS 综合波主波及 T 波均向上,波型具有简单、直观,测量便捷等特点,但其所能获得的心电信息是相当有限,特别是需要对某些病变进行确证和甄别正常心电图变异的时候,因此在后续研究中增加其他导联十分必要。

参 考 文 献

- [1] 李常青,黄玲,张奉学,等. 比格犬的心电图研究[J]. 中国实验动物杂志, 1999, 9(4): 225-227.
- [2] 刘启德,许庆文,杨守凯,等. 200 只比格犬心电图分析[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2002, 16(3): 231-234.
- [3] 罗灼玲,张立群,李文,等. 实验动物比格(Beagle)犬自发性病变的研究[J]. 广州中医药大学学报 1999, 16(2): 151-154.
- [4] 齐卫红,李伟,李继红,等. 健康恒河猴心电图研究[J]. 实验动物科学, 2011, 28(3): 47-49.
- [5] 肖溢,蒋星,刘小波,等. 成年比格犬生物学指标及心电图检测值统计分析[J]. 四川动物, 2009, 28(2): 262-165.
- [6] 许克诚主编. 临床心电图教程[M]. 北京:人民卫生出版, 1994: 14-32.
- [7] 角建林,俞志成,陈丽玲,等. 树鼯心电图特征与分析[J]. 昆明医学院学报, 2009, (11): 19-22.
- [8] 潘永明,陈方明,陈亮,等. 长途运输致亚健康的比格犬心功能观测[J]. 实验动物与比较医学, 2007, 27(2): 107-111.
- [9] 潘永明,何欢,陈亮,等. 心率变异性评估运输应激对比格犬自主神经功能的影响[J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(1): 69-73.

[收稿日期] 2014-11-05