

维拉帕米对低温诱发腹水综合征肉鸡右心功能的影响

孙茂红¹, 张建军², 董世山¹, 杨 鹰², 乔 健^{2*} (1. 河北北方学院南校区 牧业工程系, 河北 张家口 075131;
2 中国农业大学 动物医学院, 北京 100094)

摘要: 本试验旨在探讨钙离子内流阻滞剂维拉帕米(verapamil)对腹水综合征肉鸡右心功能的影响。结果显示, 维拉帕米使低温诱发的肉鸡腹水症发生率以及肉鸡腹水心脏指数降低。与低温对照组相比, 维拉帕米组28日龄鸡右心室收缩压显著降低($P < 0.05$), 36、44日龄鸡右心室收缩压有所降低($P > 0.05$), 而28和36日龄鸡右心室舒张压显著降低($P < 0.01$)。

关键词: 维拉帕米; 腹水综合征; 右心功能

中图分类号: S858.31

文献标识码: A

文章编号: 1005-4545(2007)04-0562-02

Effect of verapamil on right ventricle function in ascitic broilers induced by low temperature

SUN Mao-hong¹, ZHANG Jian-jun², DONG Shi-shan¹, YANG Ying², QIAO Jian^{2*} (1. College of Animal Science and Technology, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075131, China; 2. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

Abstract The present experiment was conducted to evaluate the effect of verapamil on the right ventricle function in ascitic broilers. The results showed that both the ascitic incidence and heart index decreased and that the right ventricular diastolic pressure decreased significantly in verapamil-treated group of 28-36 day old chicken as compared with the low temperature control group.

Key words: verapamil; ascites syndrome; function of right ventricle

* Corresponding author

肉鸡腹水综合征(Ascites Syndrome, AS)是普遍发生于商品代肉仔鸡群的一种疾病,其特征是右心肥大、肝脏肿大及明显的腹腔积水^[1]。其中右心肥大和右心衰竭是AS发病的中心环节之一。

AS发生发展过程的主要环节大多受 Ca^{2+} 信号系统的调节,如右心肥大过程中的细胞增殖及右心衰竭过程中心肌兴奋—收缩偶联障碍都与 Ca^{2+} 信号系统有关^[2]。乔健等^[3]的前期研究发现,AS患鸡肺总钙含量增加,同时胞内游离钙出现超载现象,表明钙信号可能参与了AS的发病过程。

维拉帕米是一种钙离子内流阻滞剂,具有负性变力性和变时性。研究表明维拉帕米可用于治疗特发性肥厚型心肌病和高血压引起的心室肥厚。逆转心室肥厚的作用是钙通道拮抗剂对心肌细胞的直接作用,也可能与降低血压,减轻心脏的后负荷有关。

收稿日期: 2006-09-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30070567)

作者简介: 孙茂红(1971-),女,博士。

* 通讯作者

1 材料与方法

1.1 实验动物 150只AA商品代肉仔鸡,购自北京华都肉鸡公司。常规饲养,15日龄随机分为3组,每组50只。在常温(19~24℃)环境饲养为常温组;在低温(8~11℃)环境饲养为低温组;在低温(8~11℃)环境中饲养并饲喂67mg/只维拉帕米,1d3次,为维拉帕米组。

1.2 饲料 肉鸡各年龄段全价颗粒料,购自北京华都肉鸡公司。

1.3 药品 维拉帕米,天津市中央药业有限公司,批号001948;肝素钠,常州新华活性材料研究所,批号20000424;柠檬酸钠,北京化工厂生产,批号991109。

1.4 仪器 360型生理多导仪,日本三荣公司生产;压力传导器(P23D-GOULD),购自美国;聚乙烯动脉导管,购自中国医科院基础所生理室。

1.5 右心室内压的测定 肉鸡禁食4h后,保定在

手术台, 切开右侧中部皮肤, 分离皮下结缔组织, 游离右侧颈静脉 1 cm 左右, 结扎远心端, 在近心端剪 1 小口, 将导管沿向心方向缓慢插入, 经前腔静脉、右心房、右心室, 将压力信号用压力传感器传输给多导仪显示压力波形, 并记录压力值。

1.6 心脏指数的测定 将鸡剖杀后, 取其心脏, 剪除附着的脂肪组织并清除心脏内血凝块, 沿冠状沟剪去心房, 称取全心室体质量。然后沿前后纵沟剪下右心室称重, 最后计算右心室体质量/全心室体质量 $\times 100\%$, 此为心脏指数。

1.7 实验数据处理 用 t 检验分析有关数据的差异显著, 数据分析结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 3 组不同日龄肉鸡右心室收缩压 (RVSP) 的动态变化 见表 1。28、36 和 44 日龄, 低温组 RVSP 高于常温组 ($P > 0.05$)。28 日龄维拉帕米组 RVSP 显著低于低温组 ($P < 0.05$), 36 和 44 日龄, 维拉帕米组 RVSP 低于低温组 ($P > 0.05$)。28 和 44 日龄时, 维拉帕米组 RVSP 平均值和常温组相等 ($P > 0.05$); 44 日龄维拉帕米组 RVSP 稍高于常温组 ($P > 0.05$)。

表 1 3 组不同日龄肉鸡 RVSP 的动态变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) kPa

分组	28 d	36 d	44 d
常温组	3.4 ± 1.2	4.2 ± 1.3 ^A	4.9 ± 0.5
低温组	4.5 ± 1.6	5.1 ± 0.8	5.2 ± 0.5
维拉帕米组	3.4 ± 1.1 ^b	4.5 ± 0.3	4.9 ± 0.7

注: 与同日龄常温组比 A、B 为差异显著, C 为差异极显著; 与同一日龄低温组比 a、b 为差异显著, c 为差异极显著。下同

2.2 3 组不同日龄肉鸡右心室充盈压 (RVEDP) 的动态变化 见表 2。28 日龄, 低温组极明显高于常温组 ($P < 0.01$), 36 日龄, 低温组显著高于常温组 ($P <$

0.05)。44 日龄, 低温组的 RVEDP 高于常温组, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。

28 和 36 日龄, 维拉帕米组 RVEDP 分别极显著低于低温组 ($P < 0.01$); 44 日龄, 维拉帕米组 RVEDP 为 1.3 ± 0.5 kPa, 低温组 RVEDP 是 1.3 ± 0.6 kPa, 2 组相比无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 3 组不同日龄肉鸡 RVSP、RVEDP 的动态变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) kPa

分组	28 d	36 d	44 d
常温组	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.5
低温组	1.4 ± 0.4 ^C	1.2 ± 0.4 ^B	1.3 ± 0.6
维拉帕米组	0.5 ± 0.5 ^c	0.7 ± 0.2 ^c	1.3 ± 0.5

2.3 3 组不同日龄腹水心脏指数的动态变化 见表 3。28 日龄时, 常温组与低温组呈现显著差异, 与维拉帕比差异显著, 36 日龄时, 常温组与低温组比差异显著。其他组之间无显著差异。从表中看出, 用药组与常温组比 AHI 有所增加, 与低温组比有所降低, 提示它们在降低肺动脉压的同时, 由于降低心脏的前后负荷, 提高心脏指数, 与心血管药理学报道一致^[3]。

表 3 3 组不同日龄 AHI 的动态变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

日龄	常温组	低温组	维拉帕米组
28 d	0.19 ± 0.02 ^A	0.26 ± 0.04 ^B	0.25 ± 0.03 ^B
36 d	0.22 ± 0.02 ^A	0.26 ± 0.02 ^B	0.24 ± 0.06
44 d	0.23 ± 0.02	0.28 ± 0.05	0.25 ± 0.03

2.4 3 组不同日龄肉鸡腹水发病的统计 从腹水发病率看低温组最高, 这进一步证实了低温是诱发肉鸡腹水综合征的有效手段, 维拉帕米组的发病率最低, 低于低温组 4 个百分点, 在本试验中维拉帕米具一定降低腹水发病率的作用。

表 4 3 组不同日龄鸡腹水发病的统计

分组	26 d	27 d	28 d	30 d	31 d	34 d	37 d	40 d	45 d	50 d	累计发病率
常温组			1	1	1			1	1		10% (5/50)
低温组	2	1	1	1			2		1	1	18% (9/50)
维拉帕米组		1		1	2	1	1	1			14% (7/50)

3 讨论

Olkowski 等^[4]证明, 在肉鸡 AS 的发生和发展过程中右心功能和结构出现代偿、失代偿直至右心衰竭, 从而使心脏输出功能减弱。

AHI (右心室/全心室) 反映右心室肥大程度, Julian^[5]提出 AHI $> 25\%$ 为右心肥大, AHI $> 29.9\%$ 为右心严重肥大, 如果同时伴有后腔静脉淤血为右心衰竭。董山等^[6]研究发现 AS 肉鸡心肌细胞存 (下转 567 页)

本试验结果显示, 试验鸡在给药结束后, 腹水阳性率为6.7%, 继续饲养到44日龄, 腹水阳性率则达到13.3%, 对照组鸡的发病率为0%。同时, 该鸡场内环境、温度控制较好, 空白对照鸡群的发病率也极低, 只有不足1.5%, 试验组鸡出现了明显腹水阳性率。PCV值在停止给药初期, 试验相互间的差异较大, 估计不同个体之间对ET-1长期给予后耐受力有差异, 试验组和对照组也存在极显著差异, 但这2种差异在后期都逐渐减小, 最终差异不明显。AHI的变化与PCV值接近, 前期组间差异较大, 后期逐渐缩小。并且在停止给药早期, 试验鸡的PCV、AHI值与发病鸡的水平很接近。在ET-1停止给予后, 由于ET-1作用时间较短, 肉鸡在失去外源性增高肺动脉压的因素后, 逐渐代偿而恢复为正常水平估计是后期组间差异不明显的原因。

本试验说明, ET在25 ng/kg剂量水平下可以引起试验肉鸡肺动脉压水平显著升高; 在试验鸡给予外源性ET-1后, 可引起肉鸡PHS发病率的增加。根据之前提出的假设, 此试验可以证明, 在肉鸡肺动

脉高压综合征发病过程中, ET是一个极其重要的诱导因子。

(感谢华中农业大学动物医学院基础教研室伍小雄老师, 临床教研室邓干臻老师, 还有提供田间实验场地的朱劲松场长)

参考文献:

- [1] 李锦春, 王小龙, 孙卫东. 高钠所致肺动脉高压肉鸡毛细小动脉病理改变的图像分析[J]. 畜牧兽医学报, 2000, 31(5): 441-447.
- [2] 周东海, 郭定宗, 杨世锦, 等. 心钠素在肉鸡腹水综合征发生发展中的作用[J]. 中国兽医学报, 2006, 26(5): 554-557.
- [3] Steward D J, Levy R D, Cernace K P. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension marker or mediator of disease[J]. Am Intern Med, 1991, 114: 464-469.
- [4] 万春云, 郭定宗, 沈亚菊. 肉鸡肺动脉高压综合征自然病例肺动脉压的动态变化[J]. 华中农业大学学报, 2004, 23(3): 320-322.
- [5] 周东海, 郭定宗, 杨世锦, 等. 内皮素对肺动脉高压综合征肉鸡的影响[J]. 中国农业科学, 2004, 37(6): 912-916.
- [6] 王金勇, 王小龙. L-精氨酸对肉鸡肺动脉压和腹水综合征发生的影响[J]. 南京农业大学学报, 2001, 24(2): 98-101.

(上接563页)

在明显的钙超载现象。目前, 在人类医学, 维拉帕米已被广泛用于治疗人的肥大型心脏病。可缓解心室舒张功能异常。在本试验表明, 在28、36和44日龄, 维拉帕米缓解右心肥大。28、36和44日龄, 低温组的AHI>25%发生右心肥大。维拉帕米组AHI分别不同程度的低于低温组AHI, 心肌肥大, 但并没有严重肥大, 低温缺氧可能刺激其它信号转导系统导致心肌细胞肥大。在本试验中维拉帕米具一定降低腹水发病率的作用。可能与其缓解右心肥大有关。

右心肥大是右心舒张功能障碍的重要因素, 可使右心室的顺应性降低, 僵硬性升高, 最终导致右心灌注减少, 舒张压升高。本试验中, 在28、36和44日龄, 维拉帕米与低温组比不同程度降低RVSP, 我们可以推测维拉帕米阻止了 Ca^{2+} 内流, 降低心肌收缩力, 28和36日龄, 维拉帕米组RVDP分别极显著低于低温组($P < 0.01$);

钙拮抗剂阻滞经钙通道之 Ca^{2+} 内流, 降低胞浆内的游离 Ca^{2+} 浓度, 故心肌收缩力相应减弱而呈负性肌力作用。钙离子内流抑制使心肌细胞兴奋-收缩偶联中钙离子的利用减低, 影响收缩蛋白的活动, 心肌收缩减弱^[7]。从数据显示, 维拉帕米有利于维护肉鸡右心功能的收缩和舒张功能。可能与其阻滞钙通道 Ca^{2+} 内流, 降低心肌细胞胞浆内的游离钙浓度有

关。

从试验结果可以看出, 维拉帕米可有效的预防AS肉鸡右心功能的衰竭, 并可不同程度缓解右心肥大。这一方面说明维拉帕米的确参与了低温诱发肉鸡腹水综合征的发病过程, 另一方面说明维拉帕米能够有效预防肉鸡腹水综合征的发生发展。

参考文献:

- [1] Odom T W. Ascites Syndrome: Overview and update[J]. Poultry Dig, 1993, 1: 14-22.
- [2] Shlosberg A, Bendheim U, Emsan B, et al. The effect of poor ventilation, low temperatures, type of feed and sex of bird on the development of ascites in broilers, Physiopathological factors[J]. Avian Pathol, 1991: 369-382.
- [3] 乔健, 李树春, 李连海, 等. 复方中药哈特维(腹水消)对肉鸡腹水综合征的预防作用研究[J]. 中国农业大学学报, 1999, 3(1): 110-112.
- [4] Olkowski A A, Classen H L. Echocardiographic evaluation of heart function in normal chickens and chickens with heart failure and ascites[J]. Poultry Sci, 1999, 78: 250.
- [5] Odom T W, Hargis B M, Lopez C C, et al. Use of electrocardiographic analysis for investigation of ascites syndrome in broiler chicken[J]. Avian Dis, 1991, 35: 738-744.
- [6] 董世山, 利凯, 王迎春, 等. 肉鸡腹水综合征患鸡右心组织钙含量的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2005, 36(11): 202-205.
- [7] 苏定冯. 心血管药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 227-237.