文章编号:1000-5404(2007)15-1523-04

论著

主动脉瓣狭窄为主联合瓣膜病左心室病理改变与术后恢复的关系

陈 林,肖颖彬,肖 娟,钟前进,王学锋,郝 嘉,王 伟,陈柏成 (第三军医大学新桥医院全军心血管外科中心,重庆 400037)

提 要:目的 探讨风湿性心脏病主动脉瓣狭窄为主双瓣膜置换手术患者左心室心肌病理改变和手术后恢复的关系。**方法** 本组患者32例,采用超声心动图对比分析手术前、术后3、6、12个月左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD),左心室射血分数(ejection fraction, EF)、短轴缩短率(fractional shortening, FS),主动脉瓣跨瓣压差(pressure gradient, PG),室间隔厚度(interventricular septal, IVS),左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPW),左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)等,评估心脏功能恢复情况。术中取患者二尖瓣乳头肌作Massion病理染色,应用多媒体彩色病理图文分析系统测量心肌胶原纤维含量,并与意外死亡成年人乳头肌进行比较。**结果** 无手术早期死亡,均痊愈出院。手术后随访10~20个月,恢复良好,心脏超声结果显示,PG较术前明显降低($P<0.01$),LVEDD和LVMI也有降低($P<0.05$);EF、FS较术前有改善($P<0.05$),IVS和LVPW与术前比较无差异($P>0.05$)。病理结果显示,手术组左心室心肌肥厚明显,心肌细胞肥大,心肌细胞可见空泡样变,Masson染色显示心肌细胞间质胶原纤维增生明显。定量分析手术组左心室肌间质胶原纤维容积比为(18.11±4.32)%,血管周围胶原纤维面积比例为(1.42±0.80)%,正常组分别为(6.31±1.69)%和(0.87±0.31)%,差异均明显($P<0.05$)。**结论** 胶原成分异常沉积所致心肌纤维化是本组风心病主动脉瓣狭窄为主双瓣膜置换手术患者心肌的主要病理改变之一。术后经心脏超声评估心脏功能有改善,但仍不十分满意,可能与左心室心肌纤维化严重有关。

关键词: 主动脉瓣狭窄;心肌纤维化;心瓣膜假体置换术;康复
中图法分类号: R541.2; R542.520.5; R654.2 **文献标识码:** A

Relationship between pathologic features and left ventricular function recovery in patients with predominate aortic valve stenosis undergoing aortic plus mitral valve replacement

CHEN Lin, XIAO Ying-bin, XIAO Juan, ZHONG Qian-jin, WANG Xue-feng, HAO Jia, WANG Wei, CHEN Bai-cheng (Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To analyze pathologic features of left ventricular myocardium in rheumatic heart disease patients with predominate aortic valve stenosis, and observe their left ventricular function recovery after aortic plus mitral valve replacement. **Methods** Thirty-two rheumatic heart disease patients with predominate aortic valve stenosis underwent aortic plus mitral valve replacement. Echocardiography was used to evaluate the left ventricular function before operation, 3 months, 6 months and 12 months after operation. Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), ejection fraction (EF), fractional shortening (FS) and pressure gradient (PG) of aortic valve, interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular mass index (LVMI) were observed. Meanwhile, mitral papillary muscle samples were obtained during operation. Histological features were studied by using Massion staining, and collagenous contents were quantitated with a computer-assisted imaging analysis system, comparing with control samples obtained from 4 accidently died adults. **Results** All 32 patients were discharged without death or complications. There was no death during 10 to 20 months follow-up. The echocardiographic follow-up demonstrated that aortic valve PG significantly decreased ($P<0.01$), LVEDD and LVMI decreased ($P<0.05$), EF and FS improved ($P<0.05$) after surgery, while no statistic change was found in IVS and LVPW. Pathologic examination revealed significant myocardial hypertrophy in left ventricle, with vesicles in hypertrophied cardiomyocytes.

作者简介:陈 林(1964-),男,云南省会泽县人,博士,主任医师,教授,主要从事心脏外科的临床与相关基础方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68774607
收稿日期:2006-08-28;修回日期:2006-11-01

Significant collagen fibroplasia in myocardial interstitium was observed with Masson's staining. Comparing with the control group, left ventricular myocardial collagen volume fraction (CVF) and perivascular circumferential area (PVCA) increased significantly ($P<0.05$), (18.11 ± 4.32)% *vs* (6.31 ± 1.69)% for CVF, and (1.42 ± 0.80)% *vs* (0.87 ± 0.71)% for PVCA. **Conclusion** Myocardial fibrosis caused by abnormal collagen accumulation was one of the main characteristics of myocardial tissue observed with Masson's staining. Left ventricular function was improved after aortic plus mitral valve replacement in rheumatic heart disease patients with predominate aortic valve stenosis. Significant myocardial fibrosis may be one of the reasons obstructing left ventricular functional recovery.

Key words: aortic valve stenosis; myocardial fibrosis; heart valve prosthesis replacement; recovery

临床研究表明,以主动脉瓣狭窄为主的风湿性联合瓣膜疾病患者,在接受心脏瓣膜置换手术血流动力学改善后,部分患者临床疗效并没有达到预期的目的,究其原因,可能由于该类患者,长期遭受容量负荷和阻力负荷的双重打击,接受手术治疗的患者,则多数有过反复心力衰竭发作的病史,可能已形成一定的心室重构基础。本研究旨在探讨在主动脉瓣狭窄为主的双瓣膜置换手术(double valve replacement, DVR)后患者的恢复与其心肌病理特点的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择和临床观察指标

2004年8月至2005年10月间,入住新桥医院心脏外科,需择期行二尖瓣和主动脉瓣置换手术的患者32例,年龄20~50岁,男性13例,女性19例。手术前经心脏超声等辅助检查,明确诊断为风湿性心脏病,联合心脏瓣膜疾病,其中,主动脉瓣以狭窄为主,瓣口长轴≤1.0 cm,收缩期流速≥300 cm/s,跨瓣压差≥45 mmHg,反流面积≤3.5 cm^2,瓣膜有增厚、黏连和/或钙化改变,二尖瓣病变性质不作特别要求。采用超声心动图对比分析手术前、术后3、6及12个月左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD),左心室射血分数(ejection fraction, EF)、短轴缩短率(fractional shortening, FS),主动脉瓣跨瓣压差(pressure gradient, PG),室间隔厚度(interventricular septal, IVS),左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPW),左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)等,进而评估心脏功能恢复情况。

1.2 心肌标本留取和制作

1.2.1 心肌病理标本制作 取意外死亡的4例男性成年人和32例手术患者二尖瓣乳头肌基底部组织,经生理盐水冲洗后,经10%多聚甲醛液固定,常规石蜡包埋,连续系列切片,片厚4 μm。分别行HE和Massion染色,光镜下观察。

1.2.2 心肌胶原纤维测定 每例标本选5张组织切片,应用Leica图像分析软件,分析心肌胶原纤维,各测量数据由计算机自动统计得出。Masson染色下胶原纤维为蓝绿色丝状或条带状,心肌细胞为深红色。

1.2.2.1 心肌胶原容积分数(collagen vollume fraction, CVF) Massion染色100倍镜下,将每张切片以中心为圆点分成4个象限,每个象限随机取4个视野,另从玻片中心处取4个视野,将20个视野数据输入计算机:CVF = 组织Massion染色阳性标记区/总取样区,定量检测心肌纤维化面积所占比例。

1.2.2.2 心肌血管周围胶原面积比(perivascular collagen area, PVCA) 同上方法检测心肌血管周围胶原面积比。PVCA = 心肌血管周围胶原面积/管腔面积。

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示;用SPSS 10.0统计软件,对于判断同组患者治疗前后各指标的变化用配对 t 检验;两组间比较用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 临床资料

本组主动脉瓣狭窄为主双瓣膜置换手术患者32例,均痊愈出院。手术后随访10~20个月,无死亡患者,心脏超声随访结果见表1。

表1 主动脉瓣狭窄为主双瓣置换手术前、后患者心脏超声资料($n=32$, $\bar{x}\pm s$)

	LVEDD(mm)	FS(%)	EF(%)	CO(l/min)	PFV(cm/s)	PG(mmHg)	IVS(mm)	LVPW(mm)	LVMI(g/m^2)
术前	54.78±8.18	29.31±7.14	57.27±14.49	5.56±2.49	346.95±113.25	55.10±35.32	11.60±0.91	12.37±1.97	177.09±34.61
术后3个月	50.98±8.75	31.66±6.48	59.39±13.07	6.10±2.93 [a]	220.21±14.72[b]	20.26±2.61[a]	10.95±0.83	11.00±2.11	147.09±34.58[a]
术后6个月	1.76±9.36	33.37±9.64[a]	63.22±12.87[a]	6.44±1.34[a]	222.25±30.99[b]	19.95±5.08[a]	11.05±0.86	11.08±2.01	146.34±28.61[a]
术后12个月	52.86±9.42	32.50±9.05[a]	62.81±15.77[a]	6.37±1.29[a]	218.57±20.95[b]	19.15±3.60[a]	11.50±0.74	11.17±1.83	139.09±32.21[a]

LVEDD:左心室舒张末内径;LVFS:短轴缩短率;LVEF:左心室射血分数;PG:主动脉瓣跨瓣压差;IVS:室间隔厚度;LVPW:左心室后壁厚度;LVMI:左心室重量指数。a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与术前比较

2.2 心肌病理学改变

2.2.1 大体形态变化 主动脉瓣狭窄为主DVR手术患者,可见主动脉瓣增厚,瓣叶交界黏连融合,瓣口缩小至6~10 mm,多呈鱼口状,瓣体多有钙化,以右、左冠瓣最明显,活动严重受限,有4例患者整体瓣膜钙化,呈三角形,见图1。二尖瓣也明显增厚,瓣叶交界融合,瓣口呈漏斗或半漏斗状,以狭窄多见,伴关闭不全,瓣膜失去弹性,活动受限。14例患者瓣体有钙化斑,多见后瓣,2例瓣体完全钙化,见图2。25例瓣下腱索

融合，乳头肌黏连、挛缩。因此，与单纯主动脉瓣狭窄或关闭不全有差异，左心室室壁肥厚，心腔内径增大，但程度均不是非常明显，与心脏超声结果一致。

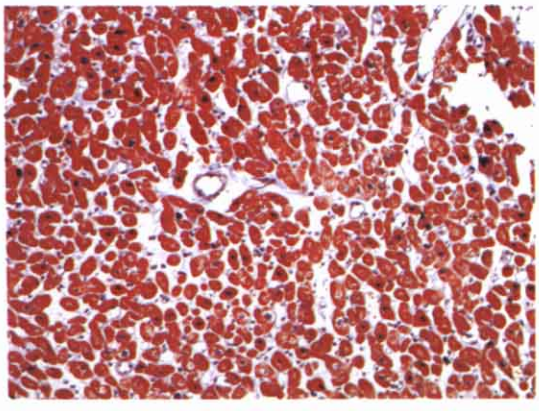


图 1　钙化主动脉瓣膜



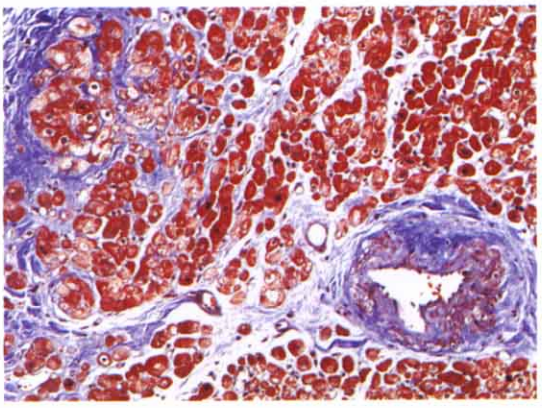
图 2　钙化二尖瓣膜

2.2.2　心肌组织显微结构变化　　和正常人心肌组织比较，本组患者，HE 染色下左心室肌肥厚明显，心肌细胞肥大，同时心肌细胞伴空泡变性。Masson 染色，心肌间质可见丰富胶原纤维沉着，纵切面下胶原纤维为蓝绿色条带状，呈网状分布，横切面下胶原纤维仍为蓝绿色条带状，血管壁增厚明显，管腔变狭窄，心肌细胞为深红色，见图 3、4。左心室肌胶原纤维含量定量分析，见表 2。



横切面示，胶原纤维稀疏分布均匀

图 3　正常心肌组织切片　（Masson × 200）



胶原纤维丰呈网状分布，血管壁增厚，管腔狭窄

图 4　患者左室心肌组织切片　（Masson × 200）

表 2　手术患者与正常对照左心室肌胶原纤维含量（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	CVF（%，$\bar{x} \pm s$）	PVCA
正常组	4	6.31 ± 1.69	0.87 ± 0.31
手术组	32	18.11 ± 4.32[a]	1.42 ± 0.69[a]

CVF 心肌胶原容积分数；PVCA 心肌血管周围胶原面积比；a：$P < 0.05$，与正常组比较

3　讨论

风心病联合瓣膜疾病是常见的心脏瓣膜疾病，以主动脉瓣合并二尖瓣最常见，双瓣膜置换术（DVR）是治疗联合瓣膜疾病的主要手段，也是常见的心脏瓣膜手术。近年来，随着心肌保护的进步，DVR 手术后早期死亡率明显降低[1,2]。目前，临床上对瓣膜置换手术后的康复研究逐步引起重视。本研究显示，在接受瓣膜置换手术血流动力学改善后，部分患者临床疗效并没有达到预期的目的，探究其原因，我们分析，在以主动脉瓣狭窄为主的风湿性联合瓣膜疾病患者，长期遭受容量负荷和阻力负荷的双重打击，接受手术治疗的患者，则多数有过反复心力衰竭发作的病史，并可能存在一定的心室重构基础[3]。

一般认为，在风湿性联合瓣膜病变中，风湿热侵犯导致二尖瓣、主动脉的炎性病变，起始于瓣膜交界边缘，瓣膜水肿、渗出、交界黏连，形成瓣膜口狭窄。在炎症反复发作和瓣口狭窄所致湍流冲击下进行性发展，导致瓣膜纤维性增厚、钙化，腱索乳头肌融合和缩短，瓣膜活动严重受限。本组显示，所有患者病理改变基本一致。主动脉瓣均广泛增厚，瓣膜明显纤维化、弥漫性硬化，瓣膜活动严重受限，三个交界黏连融合，瓣口较小，为 6 ~ 10 mm，多呈鱼口状，瓣体部分钙化，以右、左冠瓣最明显，整个瓣膜都钙化的比例不高。二尖瓣也见明显增厚，交界融合，瓣膜钙化多在后瓣，腱索间黏连融合，乳头肌挛缩，瓣口呈漏斗或半漏斗状，多以

狭窄为主，伴关闭不全。因此，与单纯主动脉瓣狭窄或关闭不全不同，左心室室壁肥厚，心腔增大，但程度不是非常明显，与心脏超声结果吻合。

主动脉瓣狭窄为主双瓣膜联合病变患者，光镜下显示左心室心肌肥厚明显，心肌细胞肥大，心肌细胞可见空泡样变，细胞排列紊乱。采用 Masson 染色[4]，证实心肌细胞间质胶原纤维增生明显，胶原成分异常沉积所致心肌纤维化是本组风心病心肌的主要病理改变之一。Masson 染色显示胶原纤维为蓝绿色条带状，呈网状分布，横切面见血管腔变狭窄明显，肥厚的心肌细胞为深红色。左心室肌间质胶原纤维定量分析显示，手术组左心室肌间质胶原纤维容积比为（18.11 ± 4.32）%，血管周围胶原纤维面积比例为（1.42 ± 0.80）%，正常对照组分别为（6.31 ± 1.69）% 和（0.87 ± 0.31）%，差异均明显（$P<0.05$）。

早期研究显示[4]，细胞外基质对维持心室组织、细胞的结构和正常功能有着十分重要的作用。过多的胶原纤维在左心室过度沉积，引起心肌细胞外基质（ECM）重塑，降低心肌的顺应性，可能是造成心室壁僵硬度增加、心功能异常、室壁运动障碍及舒张期顺应性降低的主要原因之一。有报道称[5,6]，由于心肌内小动脉对调节动脉阻力起重要作用，对心肌灌注亦有重要意义，小动脉内膜下增殖性损害势必引起心肌长期慢性缺血、缺氧，更重要的是在术中可造成心肌麻痹灌注液分布不均，直接削弱心肌保护效果，并可使再灌注早期心肌血流恢复不均衡，引起收缩、舒张功能恢复不协调，从而构成全心肌缺血后功能障碍的基础。加上心肌间质纤维化和心内膜纤维组织增生，改变了心肌正常结构，破坏细胞的营养及微环境，使心肌细胞变性、萎缩、溶解消失甚至修复性纤维化，造成心肌收缩成分减少和左心室顺应性降低等，从而严重影响术后左心室功能恢复。

由此提示，临床上部分接受瓣膜置换术的患者，在改进了血流动力学后，心功能恢复仍受限的原因可能与心肌纤维化有关，早期手术可能会取得更满意的效果。

参考文献：

[1] 陈 林，肖颖彬，肖 娟，等. 不同心肌保护方法对双瓣膜置换术心肌氧摄取率的影响[J]. 第三军医大学学报，2005，27(21)：2167-2170.

[2] Cohen G，Borger M A，Weised R D，*et al*. Intraoperative myocardial protection：current trends and future perspectives[J]. Ann Thorac Surg，1999，68(5)：1995-2001.

[3] Elliott P，Mckenna W J. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. Lancet，2004，363(9424)：1881-1891.

[4] Hein S，Arnon E，Kostin S，*et al*. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart：structural deterioration and compensatory mechanisms[J]. Circulation，2003，107(7)：984-991.

[5] Ciulla M M，Paliotti R，Ferrero S，*et al*. Left ventricular remodeling after experimental myocardial cryoinjury in rats[J]. J Surg Res，2004，116(1)：91-97.

[6] Holmes J W，Borg T K，Covell J W. Structure and mechanics of healing myocardial infarcts[J]. Ann Rev Biomed Eng，2005，7：223-253.

（编辑 陈聪连）

关于计量单位的使用

在医学领域中几乎时时处处都离不开计量单位。国务院于1984-02-27公布了《关于在我国统一实行法定计量单位的命令》和《中华人民共和国法定计量单位》。1993-12-27国家技术监督局发布了《量和单位》国家强制标准，全国必须统一采用的计量单位。

我国的法定计量单位包括：①国际单位制的基本单位，如长度（m）、质量（kg）、时间（s）等；②国际单位制的辅助单位；③国际单位制中具有专门名称的导出单位，如频率（Hz）、压力（Pa）、能量（J）；④国家选定的非国际单位制单位，如时间（min、h、d）、转速（r/min）；⑤由以上单位构成的组合形式单位，如速度（m/s）、浓度（mol/L）；⑥由词头和以上单位所构成的倍数和分数单位，如μm、kPa、ml等。在医学写作时必须严格执行国务院的命令和有关的国家标准。

各种单位除在无数值的叙述性文字中和科普读物中可使用中文名称或中文符号外，均应使用符号。单位符号都是正体拉丁和希腊字母，无复数形式，符号后不附加圆点（正常语法名字尾标点符号除外）。来源于人名的单位，例如：Pa、Gy、W等和10^6以上的词头，例如：M、G、T等的首字母大写以外均为小写，容积"升"的符号可用大写（L）也可用小写（l），一般在单独使用不加词头时用大写。数值与单位符号之间、单位符号与相邻的其他符号（例如：化学元素符号）之间应留半个阿伯数字空隙，词头与其所组合的单位符号之间不需空隙。词头不能单独使用，也不能重叠使用（例如："mμm"应为"nm"）。

本刊编辑部