文章编号:1000-5404(2011)13-1353-05

论著

肝脏靶向表达大鼠白介素-10基因对猪血清诱导的大鼠肝纤维化的抑制

黄月红[1],陈运新[1],郑伟达[2],张莉娟[1],陈治新[1],王小众[1] (350001 福州,福建医科大学附属协和医院:消化内科[1],急诊科[2])

【摘要】 **目的** 探讨肝脏靶向表达rIL-10基因对猪血清诱导的大鼠肝纤维化的抑制作用。**方法** rIL-10基因通过尾静脉快速大容量注射法转移至大鼠体内,RT-PCR法检测大鼠肝、肾、脾和肺组织rIL-10 mRNA的表达及S-P免疫组化法检测rIL-10蛋白在肝脏中表达。30只体质量100~120 g清洁级雄性SD大鼠按随机数字表法分为正常对照组($n=6$)、纤维化模型对照组($n=8$)、rIL-10基因干预组($n=8$)和空质粒对照组($n=8$)。正常对照组与其余3组大鼠腹腔分别注射生理盐水和猪血清,0.5 ml/只,每周2次。第5周开始造模同时,rIL-10基因干预组和空质粒对照组大鼠分别从尾静脉注射pcDNA3-rIL-10和pcDNA3空质粒,每周1次。第8周末处死全部大鼠收集组织和血清备用。HE、天狼星红染色分别检测各组肝组织病理形态学和Ⅰ、Ⅲ胶原的改变,生化检测血清ALT和AST含量。**结果** RT-PCR和免疫组化证实rIL-10基因经尾静脉快速大容量注射转染到大鼠体内后主要在肝组织中转录及表达;纤维化模型和空质粒对照组:HE染色显示大鼠肝细胞脂肪变性,炎性细胞浸润,大量胶原沉积形成粗细不等的纤维隔,部分假小叶形成;天狼星红染色显示肝组织中大量Ⅰ、Ⅲ型胶原纤维沉积;血清中ALT和AST表达水平较正常对照组明显升高($P<0.01$)。与对照组比较,rIL-10基因干预组大鼠HE染色显示肝细胞变性坏死程度减轻、炎细胞的浸润减少,胶原沉积明显减少,天狼星红染色显示Ⅰ、Ⅲ型胶沉积面积显著下降($P<0.01$),血清中ALT和AST表达水平显著降低($P<0.01$)。**结论** 尾静脉快速大容量注射法可使rIL-10基因在肝组织靶向表达,靶向表达的rIL-10有效抑制猪血清诱导的大鼠肝纤维化形成。

【关键词】 大鼠白介素-10;裸质粒DNA;尾静脉注射;基因干预;肝纤维化
【中图法分类号】 R575.2;R394.2;R456 【文献标志码】 A

Targeting expression of rat interleukin-10 in liver suppresses pig serum-induced hepatic fibrosis in rats

Huang Yuehong[1], Chen Yunxin[1], Zheng Weida[2], Zhang Lijuan[1], Chen Zhixin[1], Wang Xiaozhong[1] ([1]Department of Gastroenterology, [2]Department of Emergency, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian Province, 350001, China)

【**Abstract**】 **Objective** To determine the effect of the targeting expression of rat interleukin-10 (rIL-10) gene in the liver on the progress of porcine serum-induced hepatic fibrosis in rats. **Methods** pcDNA3-rIL-10 was transferred to the rat liver by hydrodynamic-based transfection. RT-PCR and SP-immunohistochemistry analysis were used to detect the expression and distribution of rIL-10 mRNA and protein in the kidneys, lungs, spleen, liver and heart in 24 h after transfection. A total of 30 clean-grade male SD rats were randomly divided into normal control group ($n=6$), liver fibrotic model group ($n=8$), rIL-10 treatment group ($n=8$) and null-plasmid control group ($n=8$). Rat liver fibrotic model was established by intraperitoneal injection of pig serum, 0.5 ml/d, twice a week for 8 weeks, and the rats of normal control group received an injection of saline. From the 5th week after pig serum injection, the rats of the later 3 groups underwent an intraperitoneal injection of Ringer's solution containing 1 μg/g pcDNA3-rIL-10 or pcDNA3 through tail vein once a week. At the end of the 8th week, all rats were put to death and then collected blood and liver sample. HE staining was used to detect the changes of liver tissue sections pathomorpholohy. The change of ALT and AST in serum and collagen type Ⅰ, Ⅲ in the liver were measured by biochemistry analysis and Picrosirius staining respectively. **Results** RT-PCR and immunohistochemistry confirmed that the presence of rIL-10 transcription and expression mainly in the liver. HE staining showed that rat hepatic fibrosis model induced by pig serum was established successfully. Compared with the null-plasmid control group, the liver in the fibrotic model group showed hepatocytic fatty degeneration, inflammatory cells invasion, massive collagen deposition to form fiber partition in difference thickness, and even false hepatic lobules. Compared with liver fibrotic model and null-plasmid control group, rIL-10 treatment group showed significant therapeutic effects: decreased necrosis in hepatocytes

【基金项目】 福建省自然科学基金(2009J05065,2010J05062,2010J01165);福建卫生厅青年科研项目(2010-1-10)
【通信作者】 黄月红,E-mail:2003huangyh@sina.com

and lesser invasive inflammatory cells, reduced the disposition of collagen fibers and the lower levels of ALT and AST in the serum ($P < 0.01$), significantly inhibited expression of collagen type Ⅰ and Ⅲ ($P < 0.01$). **Conclusion** Injection of pcDNA3-rIL-10 *via* tail vein in rats results in targeting expression of rIL-10 in the liver, and efficiently prevent the progression of hepatic fibrosis induced by pig serum.

[Key words] interleukin-10; plasmid DNA; tail vein injection; gene therapy; rat; hepatic fibrosis

Supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (2009J05065, 2010J05062, 2010J01165), and the Youth Research Project of Fujian Department of Health (2010-1-10). Corresponding author: Huang Yuehong, E-mail: 2003huangyh@sina.com

肝纤维化是各种慢性肝病共同的病理改变,是肝硬化发生的前奏和必经的中间环节。肝纤维化的基因治疗正成为抗肝纤维化的研究热点之一,目前有关抗纤维化细胞因子肝脏靶向表达治疗肝纤维化的研究报道甚少。白介素-10(IL-10)是一种Th2细胞产生的具有多种生物学功能的细胞因子[1],具有抗纤维化特性[2]。有研究表明肝纤维化时肝脏内IL-10的表达减少或缺失与肝纤维化的进展密切相关[3]。故本研究拟通过尾静脉快速大容量注射法将大鼠IL-10(rIL-10)真核表达质粒转移至大鼠体内,并使其在肝脏组织中靶向表达,观察肝脏靶向表达IL-10基因对猪血清诱导的大鼠肝纤维化形成的抑制作用,进一步探讨rIL-10基因治疗肝纤维化的可行性。

1 材料与方法

1.1 实验试剂和实验动物

pcDNA3-rIL-10真核表达质粒(本实验室构建[4])、rIL-10单克隆抗体(购自美国Biosourse公司)、羊抗兔二抗(北京中杉生物公司)、Qiagen Maxi-Prep质粒大抽试剂盒(购自美国Qiagen公司)、猪血清(购自芬兰PAA细胞培养公司)、rIL-10和β-actin引物(上海英骏生物有限公司合成)、RNA抽提试剂盒和逆转录试剂盒(购自美国Promega公司),30只体质量100~120 g清洁级雄性SD大鼠购自中国科学院上海实验动物中心提供,许可证号SCXK(沪)2003-0003],按清洁级标准喂养,自由进食进水。

1.2 真核表达质粒的制备

大鼠体内注射的pcDNA3-rIL-10真核表达质粒的大量抽提原理是碱裂解法,严格按Qiagen质粒大抽试剂盒操作说明进行。

1.3 裸质粒DNA大容量快速尾静脉注射法

裸质粒DNA大容量快速尾静脉注射法参见文献[5],清洁级雄性SD大鼠在无麻醉或10%水合氯醛(0.3 ml/100 g)麻醉下,尾静脉注射大鼠体质量8%林格氏液(内含pcDNA3-rIL-10真核表达质粒或空质粒),质粒浓度为1 μg/g,注射时间控制在10 s以内。

1.4 RT-PCR法检测不同组织中rIL-10 mRNA的表达

分别抽提rIL-10基因尾静脉注射后大鼠肾、肺、脾、心和肝组织总RNA,反转录cDNA,用rIL-10和β-actin上下游引物进行PCR双扩增,产物片段分别为559bp和660bp,PCR条件为94 ℃预变性5 min,94 ℃变性30 s,60 ℃退火45 s,72 ℃延长1 min,共30个循环。将8 μl PCR产物与标准DNA分子质量Marker一同在1.5%琼脂糖凝胶上电泳,在紫外灯下观察rIL-10 mRNA的表达。

1.5 免疫组织化学检测肝组织中rIL-10蛋白的表达

在pcDNA-rIL-10质粒尾静脉注射24 h后,取大鼠肝组织用10%甲醛固定,制备石蜡切片。脱蜡水化,枸橼酸盐微波抗原修复,3% H_2O_2阻断内源性过氧化物酶,封闭非特异性抗原,一抗(兔抗大鼠rIL-10单抗1∶100),二抗,DAB显色,苏木精复染,以PBS代替一抗作阴性对照,检测肝组织中rIL-10蛋白的表达。阳性着色为棕黄色。

1.6 猪血清诱导的大鼠肝纤维化造模及实验分组

30只清洁级SD大鼠分为正常对照组(6只)和猪血清诱导的肝纤维化模型大鼠(24只)。正常对照组大鼠腹腔注射生理盐水,肝纤维化模型大鼠腹腔注射猪血清,每周2次,每次0.5 ml/只,共8周;从第5周开始,肝纤维化模型大鼠按随机数字表分为3组:纤维化模型对照组(8只),rIL-10质粒干预组(8只),空质粒对照组(8只)。在造模的同时,纤维化模型对照组和正常对照组大鼠尾静脉注射林格氏液作为试剂对照,rIL-10质粒干预组大鼠尾静脉注射pcDNA3-rIL-10质粒,空质粒对照组大鼠尾静脉注射pcDNA3.0空质粒,每周1次。所有大鼠于实验第8周末处死,收集各组大鼠肝组织、血浆-70 ℃保存备用。

1.7 肝组织病理学检查

于第8周末,将各实验组大鼠麻醉后处死取肝组织,经10%甲醛固定后石蜡包埋,切片,肝组织行HE染色,大鼠肝脏组织学评分采用组织学活动指数(Histological activity index, HAI)予以分级和分期。

1.8 肝功能检测

于第8周末,收集各组大鼠血浆,全自动生化分析仪检测各实验组血浆中AST、ALT的浓度。

1.9 苦味酸天狼猩红染色法检测肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原表达

各实验组大鼠肝组织石蜡切片常规脱蜡至水,入天青石蓝液10 min,蒸馏水洗3次,苦味酸天狼星红染色30 min,纯酒精分化2 s,脱水、透明,中性树胶封片。胶原纤维增生程度图像分析:BX-41奥林巴斯显微呈像系统,对阳性染色区域进行图像半定量分析。每张切片随机选5个不同视野,以5个不同视野面积百分比的平均值为每张切片半定量数值。

1.10 统计学处理

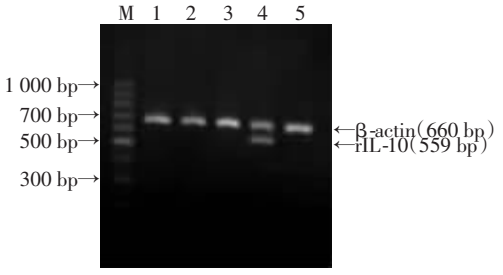
实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用SPSS 11.5统计软件进行方差分析和秩和检验。

2 结果

2.1 rIL-10基因在大鼠肝组织中的靶向表达

大鼠肝组织标本可扩增出rIL-10和β-actin两条带,而大鼠肾、肺和脾组织标本中仅扩增出单一的β-actin条带(图1);

免疫组织化学检测结果显示 rIL-10 基因主要在肝组织高表达，棕黄色的阳性颗粒主要着色于肝细胞细胞质(图 2)。



M：标准；1：肾；2：肺；3：脾；4：肝；5：心

图 1　RT-PCR 检测大鼠心、肝、肾、肺和脾脏组织中 rIL-10 mRNA 的表达

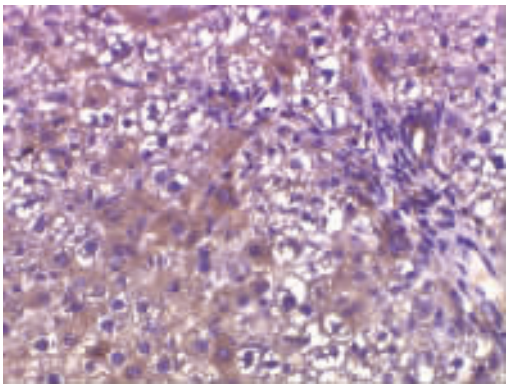


图 2　免疫组织化学检测大鼠肝组织中 rIL-10 蛋白的表达　(S-P ×200)

2.2　rIL-10 基因干预后大鼠肝脏组织病理学变化

正常对照组大鼠肝小叶结构正常，肝细胞索排列正常，仅少量胶原在汇管区中央静脉有表达。肝纤维化模型对照组大鼠肝细胞脂肪变性，中性粒细胞和单核细胞浸润，大量胶原从汇管区沿肝细胞界板向内延伸形成粗细不等的纤维隔，小叶结构紊乱，部分假小叶形成。空质粒对照组大鼠肝组织炎症程度与纤维化程度与肝纤维化模型对照组相似。RIL-10 质粒干预组肝细胞变性程度明显减轻，汇管区及其周围炎细胞浸润很少，胶原纤维明显减少(图 3)。

2.3　大鼠肝脏 HAI 评分结果

与正常对照组大鼠比较，肝纤维化模型和空质粒对照组大鼠的肝组织炎症与纤维化分级差别有统计学意义($P<0.01$)；与肝纤维化模型和空质粒对照组大鼠比较，rIL-10 质粒干预组大鼠的肝脏组织炎症与纤维化分级有明显的减轻($P<0.01$)，见表 1。

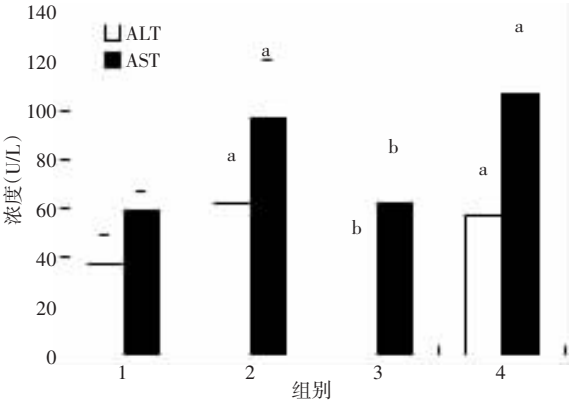
表 1　实验性肝纤维化大鼠肝组织病理分级及分期

组别	n	炎症活动度分级					肝纤维化程度分期				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
正常对照组	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
肝纤维化模型对照组	7	0^{b}	2	5^{a}	0	0	0	0^{b}	0	2	5^{a}
空质粒对照组	6	0^{b}	1	5^{a}	0	0	0	0^{b}	0	2	4^{a}
rIL-10 质粒干预组	7	4^{a}	3	0	0	0	0	6^{a}	1	0	0

a：$P<0.01$，与正常对照组比较；b：$P<0.01$，与 rIL-10 质粒干预组比较

2.4　大鼠肝功能的检测

rIL-10 基因干预 4 周后，肝纤维化模型对照组与空质粒对照组大鼠血浆中 ALT 和 AST 浓度显著高于正常对照组($P<0.01$)。RIL-10 质粒干预组组血浆中 ALT 和 AST 浓度显著低于肝纤维化模型对照组和空质粒对照组($P<0.01$)，与正常对照组相比，rIL-10 质粒干预组血浆中 ALT 和 AST 浓度没有明显的改变($P>0.05$，图 4)。

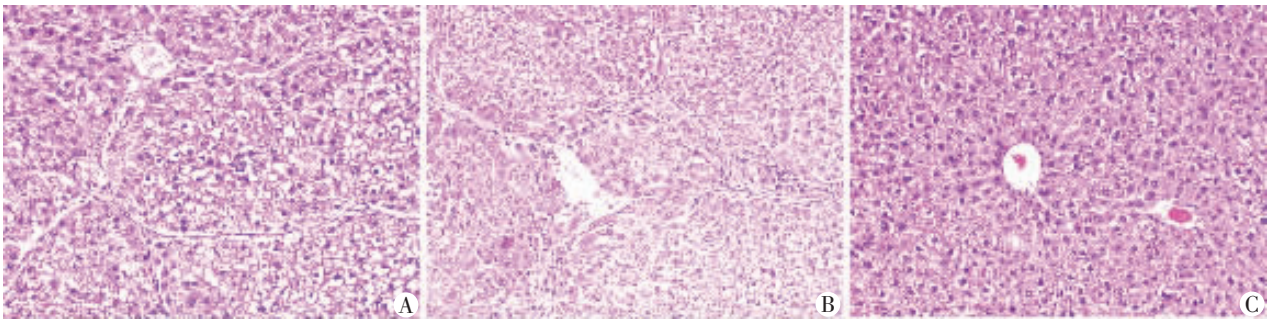


1：正常对照组；2：肝纤维化模型对照组；3：rIL-10 重组质粒干预组；4：空质粒对照组；a：$P<0.01$，与正常对照组比较；b：$P<0.01$，与 rIL-10 重组质粒干预组比较

图 4　全自动生化分析仪检测各组大鼠血清中 AST、ALT 的含量

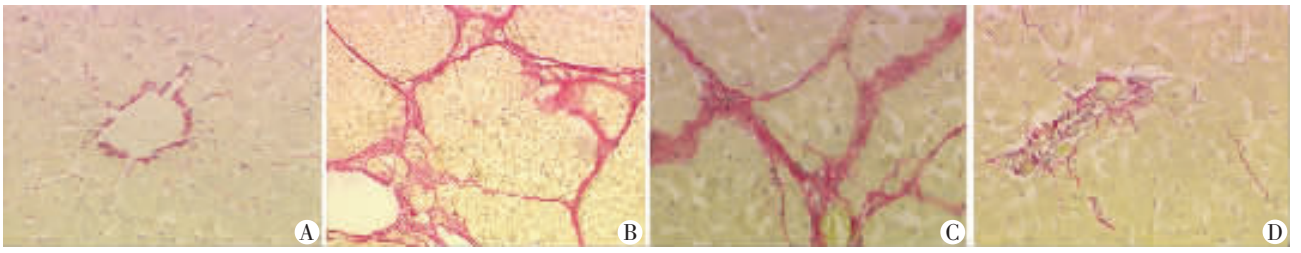
2.5　大鼠肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原分泌的变化

经苦味酸天狼星红染色，肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原呈红色，非胶原组织呈黄色。染色结果显示：正常对照组大鼠肝小叶结构正常，中央静脉壁周围及肝窦周有少量胶原纤维着色，肝纤维化模型对照组肝组织中见大量Ⅰ、Ⅲ型胶沉积，形成宽大的纤维间隔并向肝组织穿插形成大小不等的假小叶；空质粒对照组Ⅰ、Ⅲ型胶沉积的情况与肝纤维化模型对照组相似。rIL-10 质粒干预组组肝组织分泌的Ⅰ、Ⅲ型胶原明显减少，仅有少量的Ⅰ、Ⅲ型胶原沉积，无纤维间隔(图 5)。



A：肝纤维化模型对照组；B：空质粒对照组；C：rIL-10 重组质粒干预组

图 3　各组大鼠肝脏组织病理学的改变　(HE ×200)



A:正常对照组;B:肝纤维化模型组;C:空质粒对照组;D:rIL-10重组质粒干预组

图5 各组大鼠肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原的分布 (苦味酸天狼星红 ×200)

2.6 大鼠肝组织Ⅰ、Ⅲ胶原纤维的相对含量

经图像分析系统检测,肝纤维化模型对照组、空质粒对照组及rIL-10质粒干预组中肝组织Ⅰ、Ⅲ胶原纤维相对含量分别是(16.13±3.41)%,(18.38±4.66)%和(2.00±0.88)%。与正常对照组(2.00±1.11)%比较,模型及空质粒对照组Ⅰ、Ⅲ胶原纤维含量显著增高($P<0.01$),rIL-10质粒干预组Ⅰ、Ⅲ胶原纤维含量没有显著的改变($P>0.05$);与模型对照组和空质粒对照组比较,RIL-10质粒干预组Ⅰ、Ⅲ胶原纤维含量显著下降($P<0.01$)。

3 讨论

猪血清诱导的大鼠肝纤维化模型是一种免疫损伤性肝纤维化动物模型,与临床上肝炎后肝纤维化相似[6],其机制主要由免疫复合物沉积于肝窦、血管壁,激活补体,引起炎症细胞浸润,释放炎症介质,造成肝细胞损伤、坏死,形成肝纤维化。本实验采用每周2次腹腔内注射猪血清制备肝纤维化模型,肝脏病理组织学结果显示部分肝细胞脂肪变性,中性粒细胞和单核细胞浸润,大量胶原从汇管区沿肝细胞界板向内延伸,形成粗细不等的纤维隔,小叶结构紊乱,假小叶形成,显示成功构建猪血清诱导的大鼠肝纤维化模型。与以往CCL_4诱导的肝纤维化模型相比[7],猪血清诱导免疫性肝纤维化模型造模操作简单,大鼠的死亡率低,肝纤维化出现率高。

IL-10是一种Th2细胞产生的具有多种生物学功能的细胞因子,Wang等[8]研究发现在肝纤维化早期肝星状细胞(HSC)表达IL-10,而在肝纤维化后期IL-10表达下降至消失,及IL-10基因缺陷的小鼠较野生型小鼠更易形成肝纤维化等研究提示肝纤维化时肝脏内IL-10的表达缺失与肝纤维化的进展密切相关。本研究室前期实验证实外源性IL-10可拮抗CCl4诱导的大鼠肝纤维化的作用[9-10]。同时存在半衰期很短(2~3h)的缺点,难以在体内维持一个相对稳定的浓度,多次注射价格昂贵。另腹腔给药又缺乏肝脏靶向性导致不良反应增多,从而影响其在临床应用。是否可以通过基因增补的方法使IL-10基因在肝脏中持续表达来解决这一问题呢?Chou等[11-12]学者通过电穿孔技术将人IL-10真核表达质粒传递至小鼠体内,结果发现人IL-10在肝脏中高表达并且人IL-10基因可逆转肝纤维化,减少肝脏细胞凋亡。提示靶器官局部高浓度IL-10表达具有一定的抗纤维化作用。但电穿孔技术操作较复杂,近来国内外研究发现裸质粒DNA尾静脉快速大容量注射法是一种操作简单又可使外源基因在肝组织中靶向表达的可靠方法[5,13]。故本实验拟通过尾静脉快速大容量注射法将rIL-10质粒DNA的转移到大鼠体内,观察rIL-10基因在肝组织中的靶向表达情况以及靶向表达的rIL-10基因对猪血清诱导的大鼠纤维化形成的干预效果。rIL-10质粒DNA通过尾静脉快速大容量注射法转移至大鼠体内,RT-PCR结果显示大鼠的肾脏,脾脏和肺脏组织中均未检测出rIL-10 mRNA的表达,只有肝脏组织可检测出rIL-10 mRNA的表达。免疫组化结果显示大鼠肝细胞中有大量rIL-10蛋白的表达,提示rIL-10基因通过此法可在肝脏中靶向表达。同时肝纤维化大鼠经rIL-10基因干预四周后,肝组织病理结果显示肝组织炎症程度和纤维化程度明显改善,肝细胞变性程度显著减轻,仅有少许炎细胞浸润,肝组织内胶原生成明显减少,仅有少量纤维片段沉积。从血清学检测中发现rIL-10基因干预组大鼠血浆中ALT、AST含量较肝纤维化组和空质粒组显著降低。组织病理学与血清学结果提示rIL-10基因裸质粒DNA尾静脉快速大容量注射对猪血清诱导的大鼠肝纤维化形成有较好的干预效果,不仅可以改善肝组织的炎症损伤程度而且能有效拮抗肝组织的纤维化形成。

反映肝纤维化的形成的另一重要指标即肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原表达和沉积。苦味酸天狼猩红染色是一种特殊的胶原染色方法,能将Ⅰ、Ⅲ型胶原染成红色,非胶原组织染成黄色,是种简单而有效观察肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原的表达的情况。实验结果显示肝纤维化时肝小叶间Ⅰ、Ⅲ型胶原产生明显增多,形成宽大的纤维间隔并向肝组织穿插使肝组织形成大小不等的假小叶。rIL-10基因干预4周的肝纤维化大鼠Ⅰ、Ⅲ型胶原沉积减少,表现为不连续细小的条带。图像分析结果显示肝纤维化时Ⅰ、Ⅲ型胶原在肝组织中的沉积面积显著增加,而在IL-10基因干预4周后Ⅰ、Ⅲ型胶原面积显著降低。而空质粒组和肝纤维化模型组的胶原面积没有明显改变,提示IL-10基因干预后能有效减

少肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原的沉积。

综上所述，裸质粒 DNA 尾静脉快速大容量注射法能使 rIL-10 基因在肝组织中靶向表达。靶向表达的 rIL-10 基因能有效地促进肝组织中Ⅰ、Ⅲ型胶原的降解及保护肝细胞的作用从而抑制肝纤维化的进展。

参考文献：

[1] 汪小平，赵雄飞，易绍萱，等. 人白介素-10 在 NIH3T3 细胞中的表达及生物学效应的初步观察[J]. 第三军医大学学报，2005，27(8)：724－726.
[2] Nelson D R，Tu Z，Soldevila-Pico C，*et al*. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect[J]. Hepatology，2003，38(4)：859－868.
[3] Louis H，Van-Laethem J L，Wu W，*et al*. Interleukin-10 controls neutrophilic infiltration，hepatocyte proliferation，and liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice[J]. Hepatology，1998，28(6)：1607－1615.
[4] 陈运新，黄月红，张莉娟，等. 大鼠 IL-10 基因真核表达质粒的构建及其在 BRL 细胞中的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2008，24(4)：332－334.
[5] 黄月红，陈运新，张莉娟，等. 外源性 rIL-10 基因质粒静脉注射及其在大鼠体内表达[J]. 中国药理学通报，2008，24(6)：834－837.
[6] 高春芳，陆伦根. 纤维化疾病的基础与临床[M]. 上海：上海科学技术出版社，2004：359－364.
[7] 曾燕，赵建农，冷志，等. 不同浓度四氯化碳复合法诱导家兔肝纤维化模型的建立[J]. 第三军医大学学报，2009，31(8)：694－696.
[8] Wang S C，Ohata M，Schrum L，*et al*. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells[J]. J Biol Chem，1998，273(1)：302－308.
[9] Zhang L J，Yu J P，Li D，*et al*. Effects of cytokines on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrogenesis in rats[J]. World J Gastroenterol，2004，10(1)：77－81.
[10] Huang Y H，Shi M N，Zheng W D，*et al*. Therapeutic effect of interleukin-10 on CCl4-induced hepatic fibrosis in rats[J]. World J Gastroenterol，2006，12(9)：1386－1391.
[11] Hung K S，Lee T H，Chou W Y，*et al*. Interleukin-10 gene therapy reverses thioacetamide-induced liver fibrosis in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun，2005，336(1)：324－331.
[12] Chou W Y，Lu C N，Lee T H，*et al*. Electroporative interleukin-10 gene transfer ameliorates carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis by MMP and TIMP modulation[J]. Acta Pharmacol Sin，2006，27(4)：469－476.
[13] Sebestyen M G，Budker V G，Budker T，*et al*. Mechanism of plasmid delivery by hydrodynamic tail vein injection. I. Hepatocyte uptake of various molecules[J]. J Gene Med，2006，8(7)：852－873.

（收稿：2010-12-13 修回：2011-01-11）

（编辑 张 维）

文章编号：1000-5404(2011)13-1357-01

个案与短篇

心脏右心室未分化肉瘤 1 例

郭长升 （475003 河南 开封，解放军第 155 中心医院血液肿瘤科）

【关键词】 未分化瘤；右心室
【中图法分类号】 R732.1 【文献标志码】 B

1 临床资料

患者，男性，32 岁。因活动后心慌气促于 2009 年 4 月 23 日入院。初步诊断为风湿性心脏瓣膜病，心脏超声检查发现患者右心室巨大肿块，延伸至肺动脉，与三尖瓣以及室间隔相连，面积约 3.1 cm×10.4 cm。胸部 CT 证实右心室巨大肿块。

患者既往无特殊病史，查体未见明显异常，心脏听诊未闻及明显杂音。随后行胸腹部 CT 以及超声检查，未见明显肿瘤转移征象，化验检查肿瘤标志物阴性。经各项检查确诊为心脏肿瘤，后在体外循环下经胸前正中开胸行肿瘤切除术。术中发现乳白色心包积液约 150 ml。经右房切口探查发现巨大右室肿瘤占据大部分右心室并延伸到主肺动脉，肿瘤有蒂与三尖瓣以及室间隔相连，形态有圆形以及长条形（图 1）。仔细沿肿瘤蒂部彻底切除肿瘤，造成的三尖瓣缺损用自体心包加以修复。术中病理检查提示为恶性肿瘤。术后进一步行免疫组化检查显示大量形状不规则、细胞质稀疏、胞核突出、多型的新生细胞，有丝分裂活跃，明确为心脏小细胞未分化肉瘤。患者术后病情恢复顺利，但患者及家属拒绝化疗。患者术后 10 d 出院，出院前行胸腹部 CT 复查，未见异常，心脏超声检查肿块消失，但三尖瓣存在轻中度反流。术后 1 年随访并行胸腹部 CT 复查，未见异常。

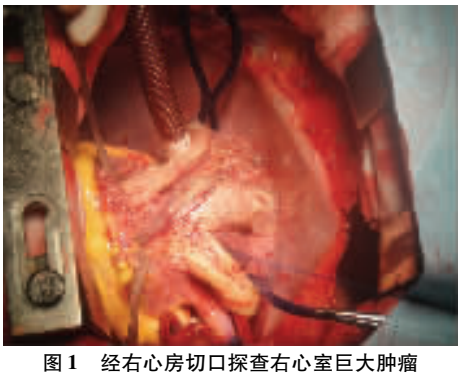


图 1 经右心房切口探查右心室巨大肿瘤

2 讨论

原发性心脏肿瘤比较少见，发病率在 0.0017% ～0.19%，并且多数为良性。在心脏恶性肿瘤中，只有 2% 为未分化肉瘤，并且大多数心脏肉瘤位于左心房，愈后极差[1]。根据组织学分

（下转 1361 页）

【通信作者】 郭长升，电话：(0378)3958801