论著

文章编号:1000-5404(2014)13-1380-06

# 重组血管紧张素(1-7)基因转染对大鼠急性心肌梗死后细胞外基质重构的影响

朱晋坤[1],毛 华[1],尹扬光[2],董 文[1],邓梦扬[2],鲁玉明[1],熊宗华[1],杜 峰[1],文 美[1],刘廷筑[1] (550002 贵州,贵阳市第一人民医院心血管内科[1];400037 重庆,第三军医大学新桥医院急诊科[2])

[摘要] **目的** 观察重组血管紧张素(1-7)[angiotensin 1-7,Ang(1-7)]对大鼠急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)后细胞外基质重构的影响,并探讨其可能的分子机制。**方法** 40只成年雄性SD大鼠按随机数字表法分为4组:假手术组(SHAM)、心肌梗死组(MI)、报告基因组(MI+EGFP)和Ang(1-7)组[MI+Ang(1-7)],每组10只。采用冠状动脉结扎法建立大鼠AMI模型,MI+EGFP与MI+Ang(1-7)两组于心肌梗死周边区各选取5个点心肌内注射EGFP和Ang(1-7),SHAM组和MI组不予注射。术后4周测量心室质量/体质量、血流动力学;组织学方法评价心肌组织结构变化与胶原沉积;免疫组化检测Ang(1-7),Ⅰ、Ⅲ型胶原水平变化及蛋白印迹法检测MMP-2及TIMP-2的变化。**结果** ①MI+Ang(1-7)组Ang(1-7)高效稳定表达,显著高于其余各组。②与SHAM组相比,MI与MI+EGFP两组心室质量/体质量,左室舒张末压,梗死周边区Ang(1-7),MMP-2,TIMP-2,Ⅰ、Ⅲ型胶原表达量及Ⅰ/Ⅲ型胶原比例均增加,而左室内压最大上升速率(dp/dtmax)和下降速率(dp/dtmin)显著下降($P<0.05$)。③与MI及MI+EGFP组相比,MI+Ang(1-7)组Ang(1-7)、TIMP-2表达量及dp/dtmax、dp/dtmin明显增加,MMP-2,Ⅰ、Ⅲ型胶原表达量及Ⅰ/Ⅲ型胶原比例显著降低($P<0.05$)。**结论** Ang(1-7)显著改善大鼠急性心肌梗死后细胞外基质重构,其机制可能与通过上调TIMP-2,下调MMP-2蛋白表达相关。

[关键词] 心肌梗死;心室重构;血管紧张素1-7;基质金属蛋白酶
[中图法分类号] R329.24; R394.3; R542.22 [文献标志码] A

# Effects of Ang-(1-7) gene transfection on ventricular remodeling in myocardial infarction rats

Zhu Jinkun[1], Mao Hua[1], Yin Yangguang[2], Dong Wen[1], Deng Mengyang[2], Lu Yuming[1], Xiong Zonghua[1], Du Feng[1], Wen Mei[1], Liu Yanzhu[1] ([1]Department of Cardiovasology, First People's Hospital of Guiyang City, Guiyang, Guizhou Province, 550002;[2]Department of Emergency, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of adenoviral gene transfer of angiotensin converting 1-7 (Ang-(1-7)) on the ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction (AMI) and investigate the possible protective mechanisms. **Methods** A total of 40 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups ($n=10$ for each group), that is, sham operation group, MI group, AMI+EGFP group and MI+Ang-(1-7) group. AMI model were induced by ligation of the left anterior descending coronary artery. Rats in the MI+EGFP and MI+Ang(1-7) groups received an intra-myocardial injection of EGFP and Ang-(1-7), respectively. Rats in the MI and sham operation groups received no injection intervention. In 4 weeks later, heart weight/body weight (HW/BW), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), dp/dtmax and dp/dtmin were examined. Myocardial structure changes and collagen deposition were evaluated histopathologically. The expression of Ang-(1-7), MMP-2, TIMP-2, collagen type I and collagen type Ⅲ were measured by Western blotting and immunohistochemical staining. **Results** The protein expression of Ang-(1-7) was significantly higher in myocardial tissue in MI+Ang-(1-7) group than the other groups. Compared with the sham operation group, the expression levels of Ang-(1-7), MMP-2, TIMP-2, collagen type I and Ⅲ in the tissue around the infarct, and the ratio of collagen type Ⅰ to Ⅲ were increased, the ratio of ventricular/body weight and LVEDP were significantly higher, and dp/dtmax and dp/dtmin were significantly decreased in MI and MI+EGFP groups. MI+Ang-(1-7) group had significantly increased expression of Ang-(1-7) and TIMP-2, obviously elevated dp/dtmax and dp/dtmin, and markedly decreased MMP-2, collagen type Ⅰ and Ⅲ the ratio of collagen type Ⅰ to Ⅲ when compared with MI and MI+EGFP group. **Conclusion** Ang-(1-7) significantly

[基金项目] 贵州省科技厅基金项目(黔科合SY字[2009]3100)
[通信作者] 朱晋坤,电话:(0851)5833062, E-mail:876384297@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140303.1011.008.html(2014-03-03)

improves extracellular matrix remodeling after myocardial infarction, which may be related to up-regulation of TIMP-2 and down-regulation of MMP-2.

[**Key words**] myocardial infarction; ventricular remodeling; angiotensin 1-7; matrix metalloproteinase

Supported by the Project of Department of Science and Technology of Guizhou Province (2009-3100). Corresponding author: Zhu Jinkun, Tel: 86-851-5833062, E-mail: 876384297@qq.com

缺血性心脏病在我国已成为严重危害人民健康和生命的高发疾病,心室重构是其基本病理生理过程,积极防治心室重构是预防心力衰竭和疾病进展的重要环节。近年研究表明,心肌间质纤维化是导致心室重构的一个重要因素。胶原是心肌最主要的细胞外基质蛋白,心肌间质约85%是由Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原构成,降解胶原的最主要蛋白酶系是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs),它和金属基质蛋白酶组织抑制因子(TIMP)是调节细胞外基质代谢的重要酶类。血管紧张素(1-7)[angiotensin 1-7,Ang(1-7)]是AngⅡ的七肽降解片段,具有拮抗AngⅡ所致的心肌肥大、间质纤维化增生、炎症反应以及氧化应激等效应[1-3]。Ferreira等[3]研究证实Ang(1-7)直接作用于心脏具有降低血压、抗纤维化等心脏保护作用。Pei等[4]研究表明Ang(1-7)通过平衡MMPs与TIMPs发挥其抗间质纤维化的效应。然而,在活体内过表达Ang(1-7)能否明显改善心室重构尚不清楚。本研究通过转染Ang(1-7)观察其对心肌梗死后心室重构的影响;并探讨MMP-2和TIMP-2在心肌梗死后心室重构中的作用及可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 心肌梗死模型的建立、分组及处理

40只雄性SD大鼠(购自第三军医大学实验动物中心,体质量200~250 g)按随机数字表法分为假手术组(SHAM)、心肌梗死组(MI)、报告基因组(MI+EGFP)和Ang(1-7)组[MI+Ang(1-7)],每组10只。后3组采用文献[5]所述结扎冠状动脉的方法建立急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)模型。MI+EGFP和MI+Ang(1-7)两组沿梗死周边区选取5个点,以直接心肌内注射方式分别注射EGFP和Ang(1-7)(长沙赢润生物科技有限公司,病毒含量:$1\times10^9$ pfu/100 μL)共0.1 mL,SHAM组和MI组不予注射。各组大鼠均术后腹腔注射青霉素60万U 3 d,常规饲养4周后采集标本。

### 1.2 血流动力学测定

术后4周,分别将各组大鼠称量并麻醉,按照Fraccarollo等[6]报道的手术方式,分离右颈总动脉并插管,应用生理记录仪测定左室舒张末压(LVEDP)、左室压最大上升速率(dp/dtmax)和下降速率(dp/dtmin)。

### 1.3 心室质量测定

经股静脉注入10%的氯化钾3 mL处死大鼠,使心脏停搏于舒张末期。去除双侧心房、根部血管及心外结缔组织,滤纸吸干后称取心室质量,并与体质量相除,计算心室质量/体质量。

### 1.4 病理组织学检测

在左心室冠状面梗死周边区切取厚2~3 mm环状心肌组织块,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋切片,厚约5 μm。HE染色观察心肌组织形态结构变化;Masson染色观察心肌间质胶原沉积情况。

### 1.5 免疫组化法检测心肌Ang(1-7)、Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白表达

采用S-P免疫组织化学法染色检测。一抗稀释比:兔抗大鼠Ang(1-7)(购自Phoenix Pharmaceuticals公司,浓度1∶50)、兔抗大鼠Ⅰ型胶原(购自BIOSS公司,浓度1∶100)和兔抗大鼠Ⅲ型胶原(购自BIOSS公司,浓度1∶100)。PBS代替一抗作为阴性对照。Image Pro Plus 6.0图像分析软件进行图像分析。标准灰度值校正后每个标本随机取5个视野,测定平均光密度值(IOD),均值作为标本光密度值所得值。各组Ang(1-7)、Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白的表达以与SHAM组的比值表示。

### 1.6 Western blot检测心肌MMP-2、TIMP-2蛋白、Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白的表达

常规提取心肌梗死周边区组织总蛋白,BCA法测定各组蛋白浓度。沸水变性后进行SDS-PAGE凝胶电泳,电转到PVDF膜,室温摇床封闭1 h,4 ℃一抗(MMP-2抗体购自Abcam公司,浓度1∶200,TIMP-1抗体购自BIORBYT公司,浓度1∶100,Ⅰ型及Ⅲ型胶原抗体均购自BIOSS公司,浓度均为1∶250)孵育过夜,选取一抗来源相对应的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗室温孵育1 h,ECL显影,Bio-Rad成像分析系统扫描,以Quantity one软件分析各样本灰度值。各组蛋白的表达以与SHAM组的比值表示。

### 1.7 统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 20.0统计软件进行分析。组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD检验。

## 2 结果

### 2.1 动物一般情况

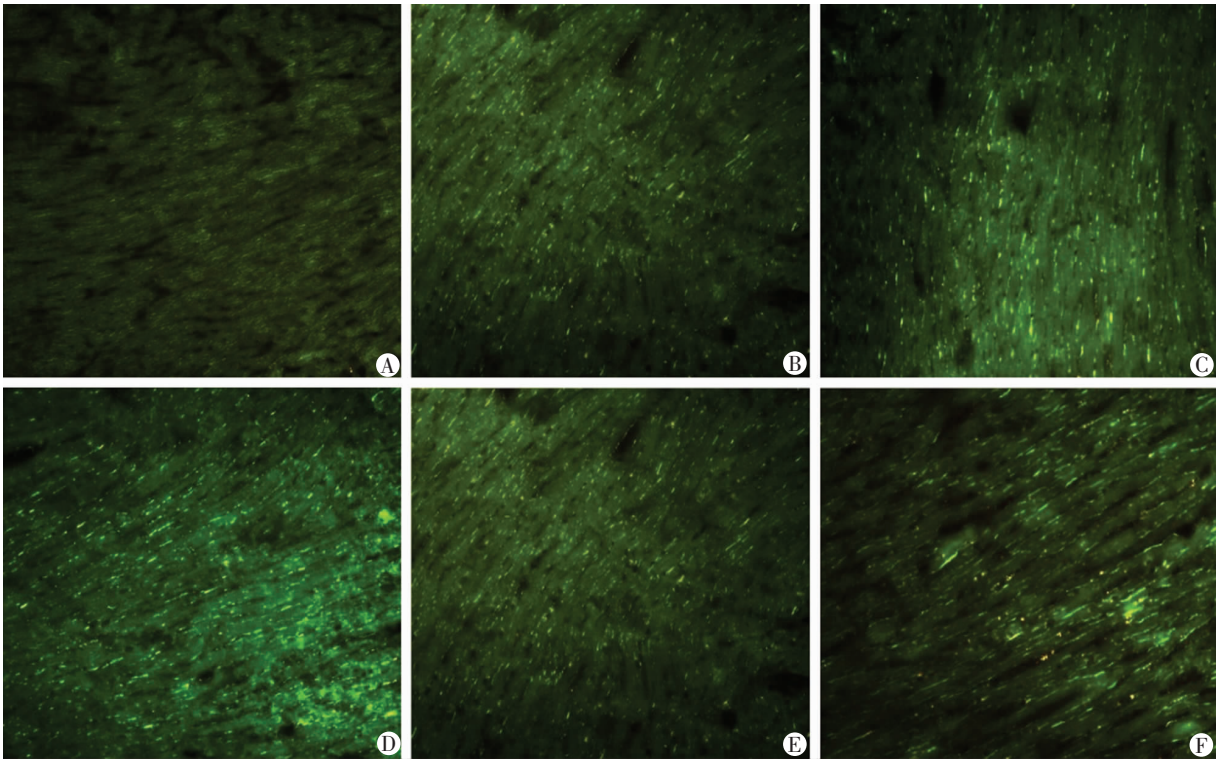
AMI大鼠4周后,MI组存活率70%(7/10),MI+EGFP组70%(7/10),MI+Ang(1-7)组80%(8/10),各组间无显著性差异($P>0.05$)。

### 2.2 冰冻切片检测EGFP转染效率的表达

荧光显微镜下观察(图1)SHAM组心肌组织中未见明显绿色荧光细胞。EGFP转染后1~5周可见不等量绿色荧光细胞,表达量最高在第3周。

### 2.3 各组血流动力学及心室质量的变化

与SHAM组相比,MI组、MI+EGFP组LVEDP与心室质量/体质量明显增加,dp/dtmax和dp/dtmin显著降低;MI+Ang(1-7)组与其他3组相比,LVEDP降低,心室质量/体质量减少,dp/dtmax和dp/dtmin明显增加($P<0.05$,表1)。




A:SHAM 组;B ~ F:EGFP 转染后 1、2、3、4、5 周

**图 1　荧光显微镜观察 EGFP 基因表达**　(×200)

**表 1　心肌梗死 4 周大鼠心室质量、血流动力学测定结果($\bar{x} \pm s$)**

| 组别 | $n$ | LVEDP (mmHg) | dp/dtmax (mmHg/s) | dp/dtmin (mmHg/s) | HW/BW (mg/g) |
|---|---|---|---|---|---|
| SHAM 组 | 10 | 4.02 ± 0.67 | 6 652 ± 106 | 5 318 ± 89 | 1.94 ± 0.11 |
| MI 组 | 7 | 26.06 ± 1.17$^{ab}$ | 4 134 ± 78$^{ab}$ | 3 143 ± 83$^{ab}$ | 2.94 ± 0.13$^{ab}$ |
| MI + EGFP 组 | 7 | 26.18 ± 0.88$^{ab}$ | 4 239 ± 86$^{ab}$ | 3 234 ± 100$^{ab}$ | 2.93 ± 0.14$^{ab}$ |
| MI + Ang(1-7)组 | 8 | 14.44 ± 0.58$^{a}$ | 5 085 ± 100$^{a}$ | 4 061 ± 61$^{a}$ | 2.55 ± 0.08$^{a}$ |

LVEDP:左室舒张末压;dp/dtmax、dp/dtmin:分别为左室的最大上升和下降速率;HW/BW:心室质量/体质量;a:$P < 0.05$,与 SHAM 组比较;b:$P < 0.05$,与 MI + Ang(1-7) 组比较

## 2.4　组织学评价

2.4.1　HE 染色　　结果见图 2A。SHAM 组心肌细胞排列整齐,胞质染色均匀,核成圆形或者椭圆形,染色质分布均匀,细胞间连接存在;MI 组及 MI + EGFP 组梗死周边区心肌纤维排列稀疏紊乱,肌丝断裂,胞质明显减少,梗死区细胞核完全消失,胞质染色明显加深,可见大量炎性细胞及炎性细胞坏死碎片;MI + Ang(1-7)组上述改变明显减轻。

2.4.2　Masson 染色　　结果见图 2B。SHAM 组大鼠心肌间质有少量胶原纤维(蓝色)沉积,MI 组与 MI + EGFP 组大鼠梗死周边区胶原纤维增多且排列紊乱,梗死区内红色岛状、带状存活心肌,而 MI + Ang(1-7)组大鼠梗死周边区心肌间质胶原纤维沉积较前 3 组显著减少,但仍多于 SHAM 组。

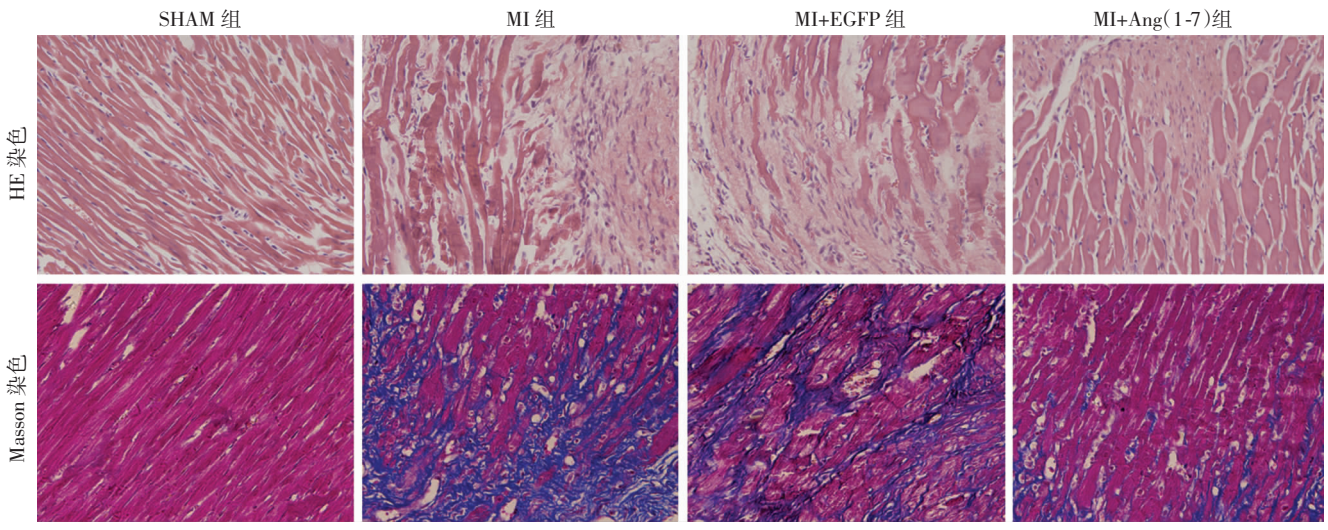



**图 2　各组大鼠心肌梗死后梗死周边区组织学改变**　(×400)

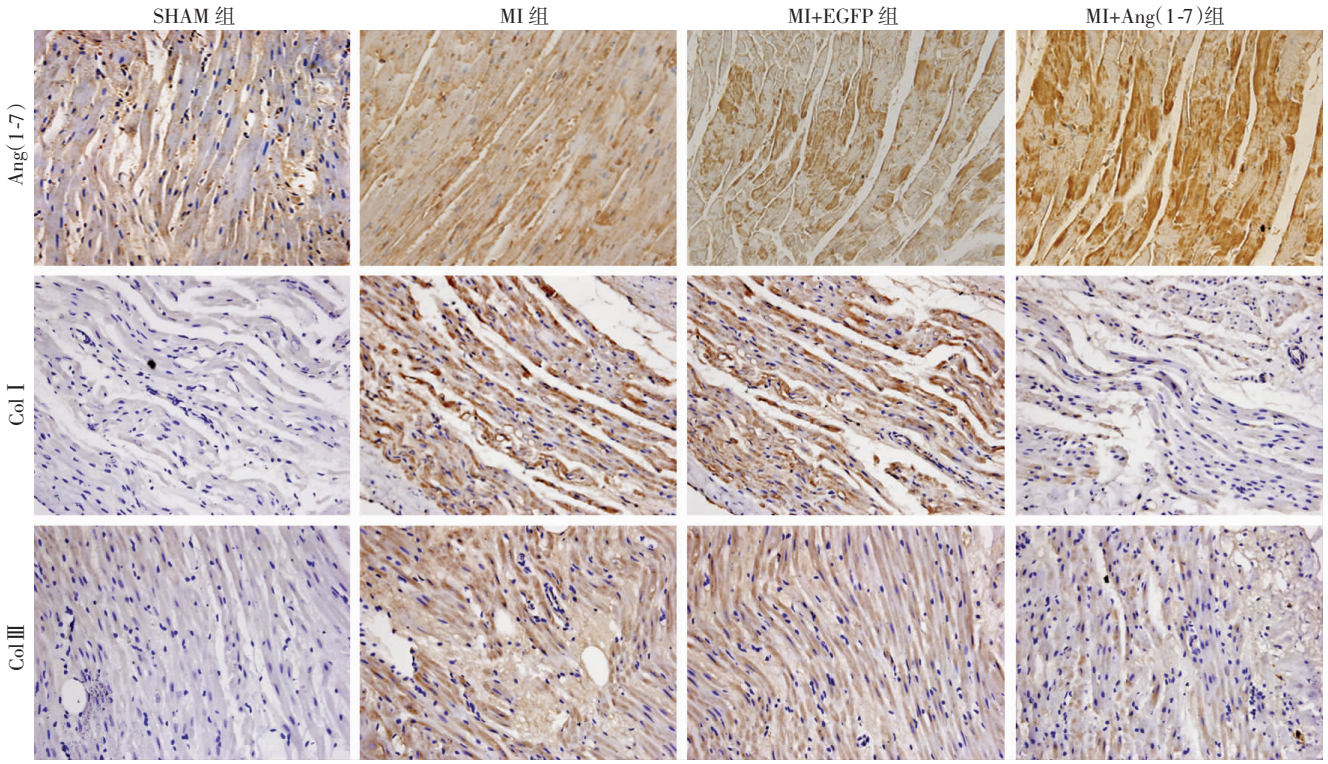
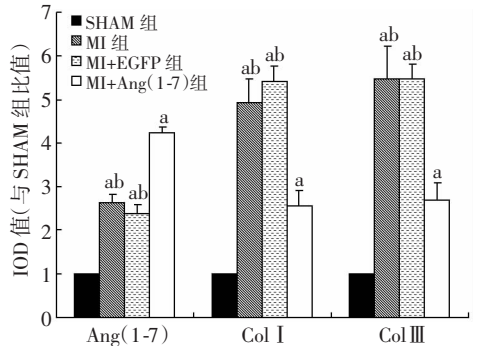



**图 3　免疫组化染色观察各组大鼠心肌组织 Ang(1-7)、Col Ⅰ、Col Ⅲ蛋白表达情况**　(S-P ×400)

## 2.5　Ang(1-7)在大鼠心肌中的表达

免疫组化结果显示,与 SHAM 组相比,MI 组、MI + EGFP 组及 MI + Ang(1-7)组 Ang(1-7)表达量均增加($P < 0.05$),但 MI + Ang(1-7)组 Ang(1-7)表达量明显高于其他各组($P < 0.05$,图 3、4)。

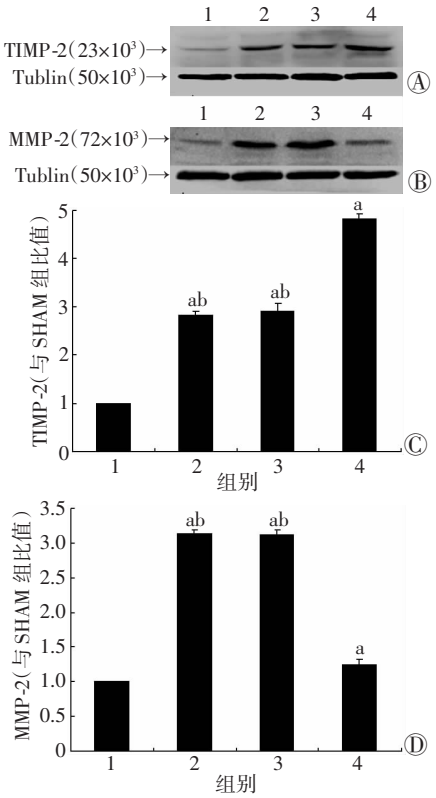



a: $P < 0.05$,与 SHAM 组比较;b: $P < 0.05$ ,与 MI + Ang(1-7)组比较

**图 4　各组大鼠心肌组织 Ang(1-7)、Col Ⅰ、Col Ⅲ蛋白的表达**

## 2.6　转染 Ang(1-7)基因对心肌梗死后 TIMP-2 和 MMP-2 蛋白表达的影响

与 SHAM 组相比,MI、MI + EGFP 组 MMP-2 及 TIMP-2 均明显升高($P < 0.05$)。与 MI 及 MI + EGFP 组相比,MI + Ang(1-7)组 MMP-2 表达量明显降低,TIMP-2 表达量明显增加($P < 0.05$,图 5)。

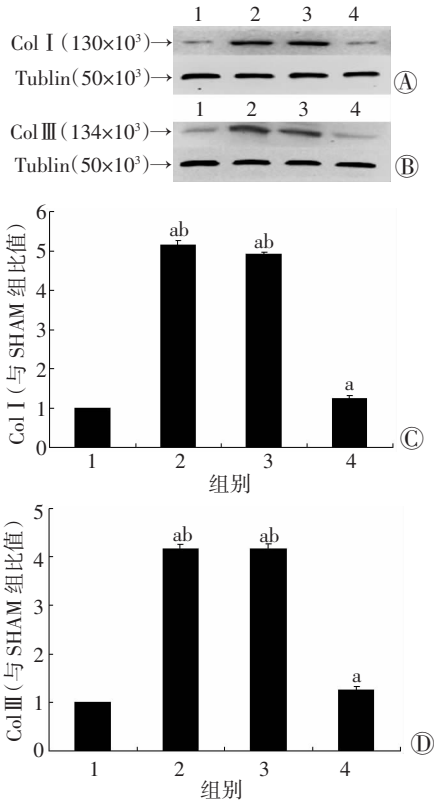



1:SHAM 组;2:MI 组;3:MI + EGFP 组;4:MI + Ang(1-7)组
A、B:Western blot 检测;C、D:半定量分析
a:$P < 0.05$,与 SHAM 组比较;b:$P < 0.05$,与 MI + Ang(1-7)组比较

**图 5　Western blot 检测各组 TIMP-2(A、C)和 MMP-2(B、D)蛋白的表达**

### 2.7 转染Ang(1-7)基因对心肌组织Ⅰ、Ⅲ型胶原表达的影响

Ⅰ、Ⅲ型胶原定位于心肌间质,阳性染色为棕黄色。与SHAM组相比,MI及MI+EGFP组Ⅰ、Ⅲ型胶原表达水平明显增加,与MI及MI+EGFP组相比,MI+Ang(1-7)组Ⅰ、Ⅲ型胶原表达量显著降低,但仍高于SHAM组(图3、4)。这与其Western blot检测结果相同(图6A、B),均表明Ⅰ、Ⅲ型胶原比值明显下降。




1:SHAM组;2:MI组;3:MI+EGFP组;4:MI+Ang(1-7)组

A、B:Western blot检测;C、D:半定量分析

a:$P<0.05$,与SHAM组比较;b:$P<0.05$,与MI+Ang(1-7)组比较

**图6 Western blot检测各组Col Ⅰ(A、C)和Col Ⅲ(B、D)蛋白的表达**

## 3 讨论

在急性心肌梗死后心室重构过程中,细胞外基质生成细胞的增生及胶原合成与降解之间的平衡决定了急性心肌梗死后心肌组织纤维化的程度。细胞外基质生成细胞的增生引起细胞外基质生成的大量增加,特别是Ⅰ、Ⅲ型胶原的合成及比例的变化。Ⅰ、Ⅲ型胶原是心肌细胞外基质的主要成分,而决定胶原代谢平衡的主要调节因素主要有降解细胞外基质的MMPs和抑制MMPs活性的内源性TIMPs[7-8]。到目前为止,急性心肌梗死后心肌基质重构的机制尚未完全阐明。已知炎性反应对MMP/TIMP功能和活性有重要的影响。病变心肌局部募集的中性料细胞、巨噬细胞及心肌成纤维细胞、心肌细胞均可合成、释放MMP/TIMP家族的大部分成员,其中以MMP-2、MMP-9及TIMP-2的表达量及活性较高。梗死后高表达的致炎性因子如TNF-α、内皮生长因子(EGF)等均是促进MMP表达和胶原沉积的重要因素,直接参与调节心肌细胞凋亡的p38及ERK1/2途径的激活从而促进心肌间质纤维化[9-10]。

Ang(1-7)在活体内是AngⅡ的七肽降解片段而非基因表达产物。研究表明Ang(1-7)具有拮抗AngⅡ所致的心肌肥大、间质纤维化增生、炎症反应以及氧化应激等效应[2,11]。在细胞水平上的研究也证实Ang(1-7)可以通过AngⅡ依赖或者非依赖的形式抑制心肌细胞和心肌成纤维细胞所致的心肌间质重构效应[12-14]。Pei等[4]在自发性高血压大鼠模型上的研究表明Ang(1-7)通过改变MMPS与TIMPs的表达水平发挥其抗增生及减少胶原沉积的保护作用。但是在活体水平上过表达Ang(1-7)是否影响急性心肌梗死后的心肌间质重构,且这一效应是否与Ang(1-7)对MMPs/TIMPs家族的调节有关,此类研究鲜有报道。由于Ang(1-7)在活体内的表达量低,半衰期短(几秒到几分),应用基因转染技术研究其生物学效应成为便捷和高效的方法[5]。腺病毒载体基因转染效率高,外源基因表达时间长,安全性良好,是目前最具有潜力的基因载体之一[6]。本研究应用腺病毒携带重组的Ang(1-7)基因转染大鼠急性心肌梗死周边区组织并检测其对心脏组织的保护作用。

本研究显示:①与SHAM组相比,MI与MI+EGFP两组心室质量/体质量与左室舒张末压增加,而左室内压最大上升速率(dp/dtmax)和下降速率(dp/dtmin)显著下降,提示心肌梗死导致了心室病理重构和血流动力学的改变;而与MI及MI+EGFP组相比,MI+Ang(1-7)组心室质量/体质量与左室舒张末压显著降低,左室内压最大上升速率(dp/dtmax)和下降速率(dp/dtmin)明显升高,说明Ang(1-7)显著缓解急性心肌梗死所致的上述病理变化。②免疫组化的结果表明,MI与MI+EGFP组病变心肌的Ⅰ型和Ⅲ型胶原含量均较SHAM组显著增加,而MI+Ang(1-7)组有效地抑制了心肌梗死后Ⅰ型和Ⅲ型胶原的增加,并降低了Ⅰ型/Ⅲ型胶原的比例。③与SHAM组相比,MI及MI+EGFP组病变心脏梗死周边区TIMP-2蛋白轻度升高,MMP-2蛋白剧烈增加,表明心肌梗死引起了细胞间质MMPs/TIMPs精细调节平衡的紊乱,而MI+Ang(1-7)组转染Ang(1-7)基因后,稳定高水平地表达Ang(1-7),有效地抑制了MMP-2蛋白表达,明显增加TIMP-2蛋白的表达,提示Ang(1-7)可能通过调节TIMP-2与MMP-2的表达水平改善心肌间质重构。

综上所述,本研究证实过表达Ang(1-7)能够有效地减少AMI大鼠梗死周边区心肌纤维化,缓解心肌细胞外基质重构。其机制可能与下调急性心肌梗死周边区MMPs表达,上调TIMPs表达相关。这一研究结果表明增加梗死周边区Ang(1-7)的表达活性(基因转染或者药物刺激)对急性心肌梗死后心肌细胞外基质的

病理重构具有重要的保护作用,可能为心血管疾病提供新的药物靶点。

## 参考文献:


[1] Mercure C, Yogi A, Callera G E, *et al*. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart[J]. Circ Res, 2008, 103(11): 1319 – 1326.

[2] Giani J F, Munoz M C, Mayer M A, *et al*. Angiotensin-(1-7) improves cardiac remodeling and inhibits growth-promoting pathways in the heart of fructose-fed rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(3): H1003 – H1013.

[3] Ferreira A J, Castro C H, Guatimosim S, *et al*. Attenuation of isoproterenol-induced cardiac fibrosis in transgenic rats harboring an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in the heart[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2010, 4(2): 83 – 96.

[4] Pei Z, Meng R, Li G, *et al*. Angiotensin-(1-7) ameliorates myocardial remodeling and interstitial fibrosis in spontaneous hypertension: role of MMPs/TIMPs[J]. Toxicol Lett, 2010, 199(2): 173 – 181.

[5] Olivetti G, Capasso J M, Meggs L G, *et al*. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats[J]. Circ Res, 1991, 68(3): 856 – 869.

[6] Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, *et al*. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling[J]. Circulation, 1997, 96(11): 3963 – 3973.

[7] Wilson E M, Moainie S L, Baskin J M, *et al*. Region- and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling[J]. Circulation, 2003, 107(22): 2857 – 2863.

[8] Peterson J T, Li H, Dillon L, *et al*. Evolution of matrix metalloprotease and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat[J]. Cardiovasc Res, 2000, 46(2): 307 – 315.

[9] Li Y Y, Feng Y Q, Kadokami T, *et al*. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(23): 12746 – 12751.

[10] Cadete V J, Arcand S A, Chaharyn B M, *et al*. Matrix metalloproteinase-2 is activated during ischemia/reperfusion in a model of myocardial infarction[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(11): 1495 – 1503.

[11] Zhong J, Basu R, Guo D, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction[J]. Circulation, 2010, 122(7): 717 – 728.

[12] Grobe J L, Mecca A P, Mao H, *et al*. Chronic angiotensin-(1-7) prevents cardiac fibrosis in DOCA-salt model of hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290(6): H2417 – H2423.

[13] Iwata M, Cowling R T, Gurantz D, *et al*. Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(6): H2356 – H2363.

[14] 孟莹, 余常辉, 蔡绍曦, 等. 血管紧张素 1-7 对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的抑制作用[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1585 – 1589.

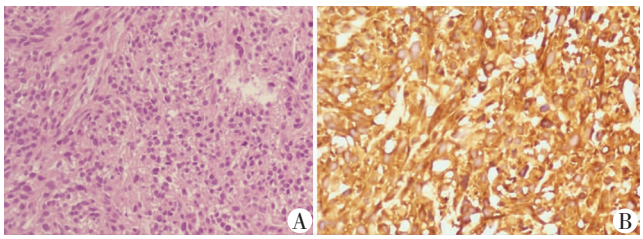
[15] Iusuf D, Henning R H, van-Gilst W H, *et al*. Angiotensin-(1-7): pharmacological properties and pharmacotherapeutic perspectives[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 585(2/3): 303 – 312.

[16] Rosenzweig A. Vectors for cardiovascular gene therapy[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(7): 731 – 733.


(**收稿**:2013-11-18;**修回**:2014-01-16)

(编辑 邓强庭)

(上接 1369 页)



A:光镜观察(HE ×200);B:免疫组化染色(SMA ×400)

**图 3 患者胰头包块穿刺标本病理学观察**

## 2 讨论

低度恶性肌纤维母细胞肉瘤(low-grade myofibroblastic sarcoma,LGMS)临床罕见,不同于以前报道的炎性肌纤维母细胞瘤,没有许多淋巴细胞及浆细胞,且核不呈组织细胞样特征[1]。LGMS 组成成分主要为分化程度不同的肌纤维母细胞,在 2002 年 WHO 软组织肿瘤分类中被列为独立的疾病类型[2]。

LGMS 发生部位以头颈部最常见,尤其是口腔及舌,其次为躯干、四肢等,腹腔最为少见[3]。本例患者发生于胰头确属罕见。由于其临床上、影像学上均无特异性表现,确诊主要依靠病理诊断。LGMS 在光镜下可见大量的梭形细胞呈束状、花纹状排列,并呈浸润性生长,瘤细胞常弥漫浸润于周围软组织,特别是横纹肌和脂肪,罕见核分裂数及炎症细胞,可与炎性肌纤维母细胞瘤鉴别。Coffin 等[4]报道 LGMS 免疫组织化学常表现为:Vimentin 强阳性,SMA 阳性,肌特异性肌动蛋白(MSA)阳性,Desmin 呈灶性阳性,CK、CD68(KP21)、CD30 偶见灶性阳性。本例标本病理学表现与文献报道基本相符。

目前 LGMS 的治疗主要依靠手术切除,术后少数患者出现局部复发,个别患者可出现远处转移[3]。本例患者行上腹部 CT 影像查见肝脏多发转移及门静脉瘤栓,考虑可能是病变发生于胰头部,肿瘤细胞随血循环经门静脉达到肝脏所致。LGMS 虽属于低度恶性肿瘤,但经本例患者病情进展可提示,不同部位的 LGMS 预后差异可能较大。因此,临床医生能否尽早发现并明确诊断,选择适宜的手术时机,并争取最佳手术机会,将直接影响患者的生存及预后。

## 参考文献:


[1] Mentzel T. Myofibroblastic sarcomas: a brief review of sarcomas showing a myofibroblastic line of differentiation and discussion of the differential diagnosis[J]. Curr Diagn Pathol, 2001, 7(1): 17 – 24.

[2] Fletcher C D M, Unni K K, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone[M]. Lyon: IARC Press, 2002: 94.

[3] Miyazawa M, Naritaka Y, Miyaki A, *et al*. A low-grade myofibroblastic sarcoma in the abdominal cavity[J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2989 – 2994.

[4] Coffin C M, Humphrey P A, Dehner L P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey[J]. Semin Diagn Pathol, 1998, 15(2): 85 – 101.


(**收稿**:2014-04-17;**修回**:2014-05-23)

(编辑 汪勤俭)