维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)03－0287－04

风湿性心脏瓣膜病肺小动脉Ⅰ、Ⅲ型胶原的改变及其意义

蒋迎九[1], 李朝先[1], 向小勇[1], 米　粲[2], 李圆圆[2]

(1. 重庆医科大学临床学院胸心外科;2. 重庆医科大学基础医学院病理教研室,重庆　400016)

【摘　要】目的:观察继发于风湿性心脏瓣膜病的肺血管壁胶原改变及其意义。方法:对 79 例风心病肺组织标本行免疫组织化学染色,观察测定其肺血管壁中 ColⅠ、ColⅢ的变化,并与 10 例正常肺组织进行比较。结果:病例组肺血管壁 ColⅠ、ColⅢ含量显著高于对照组。对 1～3 级肺血管病变,ColⅠ、ColⅢ含量随病变加重而增多,而 4 级病变中 ColⅠ、ColⅢ含量与 3 级病变比较并不增多。血管壁 ColⅠ含量主要与肺血管病变分级、肺动脉平均压、心功能、年龄 4 项因素有关。结论:胶原增生参与了风心病肺血管的构形重建。重度肺动脉高压及肺血管病变并非风心病手术禁忌的原因可能与 4 级肺血管病变血管壁中 ColⅠ、ColⅢ改变并不比 3 级病变重有关。主要决定肺血管病变可逆性的 ColⅠ含量与多因素有关。

【关键词】胶原;风湿性心脏瓣膜病;肺血管病变

【中国图书分类法分类号】R541　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－07－19

Collagen changes of pulmonary arteriole in patients with rheumatic heart disease and its significance

JIANG Yinjiu, et al

(*Department of Cardiothoracic Surgery, College of Clinicl Medicine Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To investigate the collagen changes of pulmonary arteriole and its significance in patients with rheumatic heart disease. *Methods*: The preoperative hemodynamic parameters were obtained by catheterization. The 79 cases of lung specimen for study group were taken from the right lower lobe after cardio－pulmonary bypass, and 10 cases for control group were from autopsy or biopsy. Immunohistochemical staining with antibodies against collagen type Ⅰ, type Ⅲ was performed by S－ABC method. The levels of collagen type Ⅰ and type Ⅲ were examined quantitatively under computerized image analysis system. The correlations were analyzed between the clinical data and collagen in pulmonary arteriole. *Results*: There were significantly higher levels of collagen type Ⅰ and type Ⅲ in pulmonary vessels of the study group than that of the control group. The worse the lesion was, the higher the levels of collagen type Ⅰ and type Ⅲ were for pulmonary vacular lesions of pathological grade 1 to 3, but for grade 4, the levels of collagen type I and type III were not higher than that of grade 3. The concentration of collagen type Ⅰ in arteriole wall was correlated with the factors such as the severity of pulmonary vascular lesions, mean pulmonary artery pressure, cardiac function and age. *Conclusions*: Proliferation of the collagen contributed to the formation and the maintenance of pulmonary hypertension and vascular lesions resulted from rheumatic heart disease. The content of collagen type Ⅰ and type Ⅲ in pulmonary vascular lesions of grade 4 resulted from rheumatic heart disease was not so much as that of grade 3. This was perhaps one of the reasons that why extreme pulmonary hypertension and severe pulmonary vascular disease were not contraindications for operation. If an operation is necessary, 4 factors including pulmonary vascular lesion, pulmonary hypertension , age and heart function should be taken into consideration, because they had correlation with the content of collagen type I which was dominant in reversion of pulmonary vascular disease.

【Key words】 Collagen ; Rheumatic heart disease; Pulmonary vascular lesion

风湿性心脏瓣膜病(简称风心病)会导致发生肺血管病变。尽管肺血管病变是风心病所致瘀血性病理损害的最终结局,但其发生机制至今并未完全阐明。近年来,大量研究表明细胞外基质的主要组成成份——胶原(Collagen,简称 Col)的增生则参与了肺血管构形重建,即肺血管病变的形成[1～3]。但这些研究都主要集中在由缺氧、药物等所致者,关于风

作者介绍:蒋迎九(1969－),男,主治医师,
主要研究方向:心脏外科。

基金项目:重庆市科委基金资助项目(98－29)

维普资讯 http://www.cqvip.com

心病肺血管胶原改变的研究未见国内外文献报道。为此，通过对风心病血流动力学资料及肺小动脉胶原变化进行观察，旨在探讨风心病肺血管壁胶原的改变及其在肺血管病变中的意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集有完整右心血流动力学资料及肺活检标本的风心病病人 79 例为病例组，其中男 27 例，女 52 例；年龄 14～59 岁，平均年龄 38.1 岁；病程 1～30 年，平均 8.3 年；单纯二尖瓣狭窄 7 例，二尖瓣双病变 66 例，二尖瓣双病变合并主动脉瓣关闭不全 6 例；肺动脉压力通过右心导管检查获得。正常对照组 10 例，因非心、肺疾患意外死亡尸检新鲜标本 4 例，胸科手术时获无病变肺组织 6 例；男 3 例，女 7 例；年龄 21～47 岁，平均 35.1 岁。

1.2 肺组织标本制备及切片染色

病例组在体外循环结束时，在右肺下叶避开粘连及明显纤维化区，剪取 2.5cm × 1.5cm × 1cm 肺组织块，立即用 10% 的中性福尔马林固定。对照组尸检标本在死亡后 10h 内取材。常规固定、包埋、切片。作免疫组织化学及 HE 染色。兔抗人 Col Ⅰ、Col Ⅲ多克隆抗体血清(1:50)(武汉博士德公司)，采用 S－ABC 染色及 DAB 显色法(福州迈新公司药盒)。

1.3 肺血管病变的观察及胶原分析

按阮氏分级标准对 HE 染色切片进行肺血管病变分级。将免疫组织化学染色切片置于德国 MD－20 微机图像分析系统(IAS)光镜显示台下，10 倍镜下选择直径为 50－200μm 肺小动脉视野，调整切片使小动脉位子视野中央，将 100 倍镜下图像通过摄像系统摄入并显示于计算机荧光屏上；移动光标勾画出血管内外壁轮廓，计算机按预置程序将不规则的血管换算成等面积同心圆，并对血管壁中 Col Ⅰ、Col Ⅲ阳性着色进行半定量测定并显示：①血管壁壁厚/半径比(WT/R)；②血管壁面积/血管总面积之比(WA/VA)；⑧血管壁中阳性着色平均灰度与阳性面积之积；血管壁胶原相对含量以单位面积阳性着色灰度表示[4,5]。每一切片选择 5 个血管进行测量，取均值代表该病人的肺血管胶原相对含量。

1.4 统计学处理

将每个病人的年龄、性别、病程、心功能、Col Ⅰ、Col Ⅲ、肺血管病变分级、肺动脉收缩压(PASP＞及平均压(mPAP)，Col Ⅰ/Col Ⅲ比值等资料收集于数据库中，经 SAS 软件处理，进行参数间均值的 t 检验，部分参数间线性相关分析，以及 Col Ⅰ、Col Ⅲ与其它因素间的 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组与对照组肺血管胶原的比较

病例组肺小动脉壁中 Co Ⅰ、Col Ⅲ与对照组比较，呈成倍增加，有极显著性差异。而 Col Ⅰ/Col Ⅲ在两组间无显著性差异(表 1)。

表 1 各级肺血管病变间胶原量的比较

	对照组	病例组	1 级	2 级	3 级	4 级
例数	10	79	13	51	11	4
Col Ⅰ	4.1±0.3	18.9±1.7	10.8±1.9	19.4±1.9	25.9±4.1	22.3±4.3
Col Ⅲ	3.0±0.4	14.1±1.1	8.8±1.4	14.0±1.1	20.5±3.4	16.2±1.9
Col Ⅰ/col Ⅲ	1.33±0.09	1.3±0.05	1.25±0.12	1.39±0.06	1.25±0.12	1.39±0.09



图 1 3 级肺血管病变(Col Ⅰ，×100)，肺小血管增生，管壁增厚，Col Ⅰ呈片状沉积于管壁的中膜与外膜，肺泡壁中 Col Ⅰ沉积亦增多

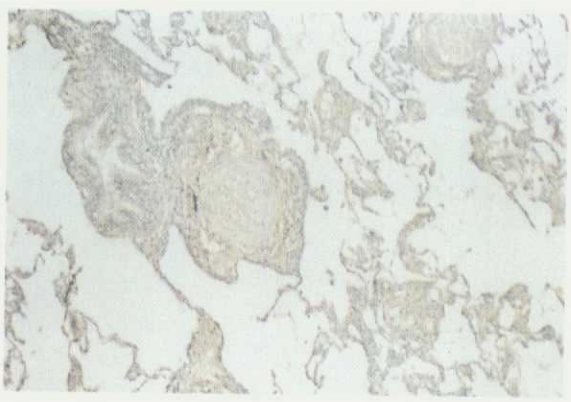


图 2 4 级肺血管病变(Col Ⅰ，×100)，肺小血管增生，并有闭塞现象，Col Ⅰ沉积以外膜为主，而中膜及内膜中沉积较少并与肺泡壁中 Col Ⅰ着色相近

维普资讯 http://www.cqvip.com

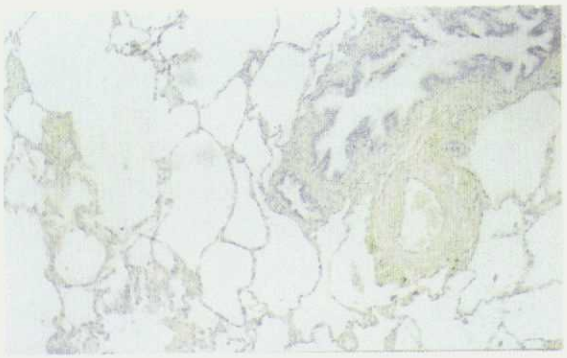


图 3 3 级肺血管病变(ColⅢ,×100),血管壁中膜、外膜都有较深的阳性着色,肺泡壁阳性着色亦较明显



图 4 4 级肺血管病变(ColⅢ,×100),增生闭塞的管壁外膜可见有片状分布的ColⅢ沉积,但中膜与外膜的着色很浅淡,肺泡壁阳性着色亦十分显著。

2.2 各级肺血管病变胶原的比较

ColⅠ:对 1-3 级肺血管病变,随病变加重,胶原量有增多的趋势;但只有 1 级病变中胶原量与各级病变之间比较有统计学差异,而 2、3、4 级病变间胶原量并无统计学意义(见表 1 及图 1、图 2)。将胶原量与各级肺血管病之间作线性相关分析表明二者有关($r=0.51$, $P<0.05$):若弃去 4 级病变进行统计,相关性更强($r=0.58$, $P<0.05$)。ColⅢ:与 ColⅠ一样,对 1-3 级病变,胶原有增多的趋势;而 4 级病变的胶原量则明显低于 3 级病变(见图 2、图 3);2 级与 4 级病变间无显著性差别;1 级与各级病变比较,仍有显著性差异(见表 1)。胶原与各级肺血管病变之间的线性相关分析同样显示二者有关($r=0.58$, $P<0.05$);若弃去 4 级病变进行统计,相关性更强($r=0.67$, $P<0.05$)。

2.3 肺血管胶原与心功能、年龄、病程等因素的关系

将肺血管胶原与年龄、性别、病程、心功能、肺血管分级、mPAP、PASP、WT/R、WA/VA 多因素作 Logistic 回归分析表明,ColⅠ与肺血管病变分级、mPAP、年龄和心功能有相关关系,ColⅢ则与肺血管病变分级和 mPAP 有相关关系。ColⅠ与相关因素的回归系数 β_j 及 P 值分别为肺血管病变分级(β_j4.06、,P0.005)、mPAP(β_j0.15、P0.01)、年龄(β_j0.12、P0.03)和心功能(β_j0.09、P0.05),ColⅢ与相关因素的回归系数 β_j 及 P 值分别为肺血管病变分级(β_j0.34、P0.0001)、mPAP(β_j0.14、P0.04)。

3 讨 论

3.1 肺血管胶原的种类、特性及增生的可能机制

胶原是结缔组织中主要硬蛋白,目前至少发现有 17 种。与肺血管相关的研究主要集中在ColⅠ、ColⅢ和ColⅣ。ColⅠ、ColⅢ是主要间质胶原,二者共存于肺血管中,亦是最难于降解的蛋白质。由于ColⅠ抗张性强,使血管难于舒张;ColⅢ伸展性强,使血管易于扩展;再加上ColⅠ、ColⅢ又是最难降解的蛋白质[6,7],去除病因后仍会部分地保存下来,从而使血管顺应性并不完全恢复。因此管壁的胶原总量和ColⅠ、ColⅢ相对含量对血管生理特性有很大影响[6,8]。

本研究的结果表明,继发有肺动脉高压的风心病肺小动脉壁胶原,与正常组相比较,是显著增加的。其胶原增生可能机制有:①因肺瘀血使肺小血管反射性收缩所致肺动脉压力升高的刺激;②反复缺血、缺氧刺激;⑧肺瘀血使血管通透性增大引起管内循环物质包括凝血酶、凝血因子、纤维粘连蛋白及降解产物等的渗漏。在上述因素直接间接刺激产生的系列细胞因子作用下,使管壁效应细胞产生胶原增多升沉积于管壁,参与血管构形重建,形成肺血管病变。

3.2 血管壁胶原与肺血管病变分级的关系

肺血管构形重建主要表现为肺血管数量、形态、管壁构成成分的改变。肺血管病变分级则可反映肺血管构形重建的严重程度及可逆性。阮氏分级认为,1、2 级病变是可逆的,3 级病变部分可逆,4 级病变不可逆。另有研究表明,肺血管壁胶原并不因病因去除而象管壁中细胞成分一样可以完全恢复正常,而是部分地保存下来,继续影响血管舒缩功能[3]。在机体组织结构中ColⅠ与ColⅢ的降解十分不易,尤以ColⅠ的降解最为困难。肺血管壁胶原总量及胶原亚型相对含量可能与肺血管病变严重

维普资讯 http://www.cqvip.com

程度和可复性有关[6,7]。

我们的研究结果表明,风心病肺血管壁 ColⅠ、ColⅢ含量与肺血管病变之间有十分密切的正相关关系,尤以ColⅢ更为明显。如果只对 1～3 级病变进行此项统计,则这二者相关关系会更为密切。这是因为 4 级病变血管壁 ColⅠ含量并不比 3 级病变者高,而ColⅢ含量较 3 级病变略低之故。导致这一现象的原因尚不清楚。目前人们对继发有极重度肺动脉高压及重度肺血管病变的风心病病人,手术后肺血管病变能否逆转仍有争议。根据本研究结果,我们认为,由于肺血管病变的可逆性可能最终决定于血管壁胶原亚型的含量构成情况,特别是ColⅠ的多少,而风心病 4 级肺血管病变肺小动脉壁ColⅠ、ColⅢ含量与 3 级病变者相比并无明显增多,因此从血管壁ColⅠ、ColⅢ的含量构成角度讲,4 级病变并不比 3 级病变重,亦即 3、4 级病变应有相似的可复性。风心病 4 级肺血管病变血管壁胶原亚型含量构成的这一特点,可能正是其并非手术禁忌的原因。

3.3 肺血管胶原与其它临床因素的关系

本研究结果显示肺小动脉动中ColⅠ的沉积与肺血管病变分级、肺动脉平均压、年龄和心功能有关,而ColⅢ的沉积只与肺血管病变分级、mPAP 有关。由此提示,血管壁最难于降解、并可能最终决定肺血管病变可复性的ColⅠ的沉积主要受肺动脉压力、肺血管病变分级、心功能和年龄四项临床因素的影响。目前,有部分学者认为,对极重度肺动脉高压及肺血管病变的风心病患者,如果心肌有严重损害或心功能很差,手术应慎重[9,10]。可见,我们的研究结果亦赞同这种观点,并提示在决定手术时年龄亦应作为一个重要因素予以关注。

参 考 文 献

[1] Lee KM. Extracellular matrix and pulmonary hypertension: control of vascular smooth muscle cell contractility[J]. Am J Physiol, 1998; 274(1Pt2): H76－80.

[2] Rabinovitch M. Pulmonary hypertension[J]. Cardiovas Res, 1997; 34: 268－272.

[3] Emery CJ. Vascular remodeling in the lung. Eur Respir J 1994; 7: 217－219.

[4] 张 敏,张锦生,许祖德,等.急慢性病毒性肝炎中胶原的含量与分布[J].临床与实验病理学杂志,1998;14(4):315－317.

[5] 莫晓能,陈文彬,程德云,等.汉防已甲素对慢性缺氧大鼠肺胶原的影响[J].中华结核和呼吸杂志,1998;21(10):595－597.

[6] Williaml G, Stetler S. Dynamics of matrix trunover during pathologic remodeling of the extracellular matrix[J]. Am J Pathol, 1996; 148: 1345－1351.

[7] Jack PM. The role of matrix metalloproteinase in heart disease[J]. Cardiovas Res, 1996; 32: 816－821.

[8] Carol A, Shorth BJ, Rous D, et al. Excess collgen in hypertensive pulmonary arteries decreases vascular distensibility [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994; 149: 1317－1323.

[9] 汪天虎,李朝先.风湿性二尖瓣病变心肌和肺组织的病理学观察[J].中国胸心血管外科临床杂志 2000;7:21－23.

[10] Carabello BA. Mitral valve disease[J]. Cur Prob Cardio, 1993; 18: 426－432.