维普资讯 http://www.cqvip.com

131-133

(8)

文章编号：0253-3626(2000)02-0131-03

自发性高血压大鼠心肌间质重构的实验研究

周建中，雷 寒，李法琦，陈运贞
（重庆医科大学临床学院心血管内科 400016）

R544.106
R542.2

摘 要 **目的**：观察高血压心肌间质重构。**方法**：采用不同月龄自发性高血压大鼠（SHR）为实验动物模型，从胶原定性和定量指标观察心肌间质重构。**结果**：SHR_{10}与WKY_{10}比较,胶原面积（CA）及胶原容积分数（CVF）增高1.4倍；SHR_{18-22}最高，与SHR_{10}比较CA、CVF增高2.4倍($P<0.01$)。CVF比左室重量指数（LVW/BW）增加更明显，结论：SHR心肌间质、冠脉血管均发生了重构，SHR_{18-22}心肌间质重构程度明显加重，其程度加重可能是导致心力衰竭的重要原因之一。

关键词 自发性高血压大鼠；心肌间质重构；胶原
中国图书分类法分类号：R542.2 **文献标识码**：A **收稿日期**：1999-06-22

The study of remodeling of myocardium mesenchyme in spontaneous hypertensive rats

ZHOU Jian-zhong, et al
Department of Cardiology, College of Clinical Medicine

Abstract **Objective**: To observe the remodeling of myocardium mesenchyme in hypertention. **Methods**: Using spontaneous hypertensive rats (SHR) of different age in months as experiment models to observe the remodeling of myocardium mesenchyme by collagen in quality and quantity. **Results**: The collagen areas (CA) or collagen volume fraction (CVF) were the highest in SHR_{18-22}. CA or CVF of SHR_{10} increased 1.4 times compared with WKY_{10} and CA or CVF of SHR_{18-22} increased 2.4 times compared with SHR_{10} ($P<0.01$). It was found that CVF was increased prominently than left ventricular weight index (LVW/BW). **Conclusion**: Myocardium mesenchyme or vessels in SHR appeared remodeled and the remodeling was distinctly aggravating in SHR_{18-22} The aggravation of remodeling might be one of the important reasons resulting in CHF.

Key Words Spontaneous hypertensive rat; Myocardium mesenchyme remodeling; Collagen

高血压心脏重构主要是指心室重构(ventricular remodeling)包括心肌实质重构(心室肥厚、心肌细胞病理性肥大、变性、坏死)和间质重构(成纤维细胞增生、纤维化、血管结构改变以及细胞外基质胶原网的量和组成的变化)。以往对高血压心脏病的研究大多着眼于心肌实质的形态和功能方面，对心肌间质重构及其病理生理意义缺乏足够重视。动物实验表明：决定舒张硬度(stiffness)是心肌胶原浓度而不是心肌重量[1]。为了解SHR在心室肥大、心力衰竭(CHF)两个时间点心肌间质的重构状况，本文采用不同月龄SHR为实验模型，从胶原定性和定量指标观察心肌间质重构。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

将SHR 12只(购于北京阜外医院心血管病研究所实验动物中心)分成10月龄(SHR_{10})和18～22月龄(SHR_{18-22}心衰组，动物呼吸、心跳明显增快，已有胸腹水时处死大鼠)两组，WKY(购于重庆医科大学动物中心)按月龄、性别与SHR配对，$n=6$，雌雄各半。

1.2 观察指标

1.2.1 血压心率测量 采用RMB－ⅢA型电脑大监测血压心率仪，监测大鼠处死前清醒状态下尾部收缩压和心率(鼠尾容积法)。

1.2.2 心脏重量指数测定 将各组大鼠腹腔内注射10%水合氯醛(0.4ml/100g)麻醉，开胸切取心脏，称左心室(含室间隔)和右心室湿重，计算左心室心脏重量指数(LVW/BW)和右心室心脏重量指数(RVW/BW)。

1.2.3 光镜观察 取左心室游离壁心肌常规石蜡包埋，并作心脏横切(6um)，心脏标本尽量横切血管。HE及饱和苦味酸天狼猩红(PSR)染色[2]、偏振光镜下粗大黄红色为I型胶原，绿色为III型胶原。

1.2.4 胶原面积、含量(光密度)定量分析 使用德国MD－20计算机图象分析系统(IAS)测量经PSR染色的组织切片。光镜

作者介绍：周建中（1964-04出生），男，主治医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

下放大160倍，任选取10个视野中所有心肌胶原面积之和(不包括血管周围胶原面积)，除以全视野面积，得出胶原容积分数(CVF)，同时测定同一视野下平均光密度(IOD)：代表胶原含量。

1.3 统计学分析

SAS. 6.0统计软件，多组间比较用F检验，多组间两两比较用Neman-Keuls检验，$P<0.05$认为有显著性差异，$P<0.01$认为有非常显著性差异。

2 结 果

2.1 实验大鼠体重、收缩压、心率、心脏重量指数和心力衰竭病理改变：表1。

两组SHR的SBP与相应月龄WKY组比较，有显著性差异(P均<0.01)，SHR_{10} 血压高于$SHR_{18\text{-}22}$(CHF)组，CHF组心率显著增加($P<0.05$)，与WKY_{10}比较：SHR_{10} LVW/BW增大74.7%($P<0.01$)，RVW/BW 增加61.0%($P<0.05$)；与同月龄WKY组比：$SHR_{18\text{-}22}$：左、右心室肥大更突出，LVW/BW增加1.5倍；RVW/BW 增加 1.9倍($P<0.01$)；与SHR_{10}比较：CHF组LVW/BW、RVW/BW均明显增加，右心室肥大最突出，增加 1.1倍，且同时伴有胸腔、腹腔和心包积液以及心房血栓(5/6)等心力衰竭的病理特征。

2.2 不同月龄SHR、WKY大鼠心肌光镜、偏振光显微镜观察结果。

SHR_{10} HE：心肌细胞肥大、变性、多数心肌间质成纤维细胞(FBC)增生，呈反应性纤维化。心肌细胞点状、偶见灶性坏死被纤维化取代呈修复性纤维化。冠状动脉壁增厚，壁/腔比增加，VSMC增生，偶见部分小冠状动脉闭塞，可见冠状动脉内腔局限性隆起狭窄。PSR：血管周围红色胶原增多，向心肌间质延伸，栅栏状包裹的心肌细胞萎缩，偶见团块状红色胶原取代心肌细胞；偏振光显微镜下：血管周围及间质粗大I型胶原(红黄色)明显增多，排列紊乱，极少量III型胶原(绿色)，I/III比例增加。WKY_{10}心肌实质、间质胶原、血管形态正常。

$SHR_{18\text{-}22}$ HE：心肌细胞变性，较多灶性心肌坏死，修复性纤维替代，FBC增生，胶原纤维向心肌细胞延伸栅栏状包裹心肌细胞。PSR：大量胶原纤维尤以心内膜或心内膜下更明显，为不规则网状或团块状。偏振光镜下：黑色背景上粗大Ⅰ型胶原(红色)大量聚集，排列紊乱，少量III型胶原(绿色)。Ⅰ/III比例$SHR_{18\text{-}22}$比SHR_{10}明显增高。$WKY_{18\text{-}22}$心肌实质、间质胶原、血管形态正常。

2.3 不同月龄SHR、WKY大鼠心肌间质胶原定量分析结果：表2。

表1 实验大鼠体重、血压、心脏重量指数和心力衰竭病理特征（$\bar{x}\pm S$）

	WKY_{10}	$WKY_{18\text{-}22}$	SHR_{10}	$SHR_{18\text{-}22}$(CHF)
n	6	6	6	6
BW(g)	307.37±102.52	412.03±62.78	269.38±65.87	355.53±27.07
SBP(mmHg)	132.83±4.22	139.00±9.02	208.50±21.35*	164.17±12.45**
HR(beats/min)	350.67±28.59	379.50±40.14	369.50±40.14	447.33±63.10#
LVW/BW(mg/g)	1.74±0.10	1.62±0.21	3.04±0.13*	4.12±0.24**#
RVW/BW(mg/g)	0.41±0.07	0.47±003	0.66±0.05※	1.38±0.03**△
Effusions	0/6	0/6	0/6	5/6
Atria thrombi	0/6	0/6	0/6	5/6

注：BW:体重 LVW/BW:左室重量指数 RVW/BW:右室重量指数 Effusions: 浆膜腔积液 Atria thrombi:心房血栓。
*$P<0.01$与WKY_{10}比 **$P<0.01$与$WKY_{18\text{-}22}$比 #$P<0.05$ 与$WKY_{18\text{-}22}$和SHR_{10}比 ※$P<0.05$与WKY_{10}比 △$P<0.01$与SHR_{10}比

表2 WHY大鼠心肌间质胶原定量分析结果（$\bar{x}\pm S$）

	WKY_{10}	$WKY_{18\text{-}22}$	SHR_{10}	$SHR_{18\text{-}22}$(CHF)
n	6	6	6	6
心肌间质胶原面积(CA)	2125.84±457.41	2385.15±537.73	5006.76±1550.21**	17228.31±1813.16*
心肌间质胶原含量(IOD)	2185.10±668.39	2231.66±552.35	4751.85±1521.57**	16240.24±1507.84*
心肌胶原溶积分数（CVF%）	2.02±0.40	2.26±0.51	4.80±1.50**	16.36±1.72*

注：IOD：光密度代表胶原含量 * $P<0.01$ CHF与其余三组比；** $P<0.01$ SHR_{10}与两WKY组比。

维普资讯 http://www.cqvip.com

从表2可见$WKY_{18\text{-}22}$ CA、IOD、CVF比WKY_{10}稍增高，但差异无显著性($P>0.05$)；SHR_{10}与WKY_{10}比，CA及CVF增高1.4倍，IOD增高1.2倍，差异非常显著($P<0.01$)；$SHR_{18\text{-}22}$最高，与$WKY_{18\text{-}22}$比较，CA及CVF增高6.2倍，IOD增高6.3倍($P<0.01$)；$SHR_{18\text{-}22}$与SHR_{10}比较,CA、CVF及IOD均增高2.4倍($P<0.01$)。

3 讨 论

为观察SHR心肌间质和血管重构，本研究采用胶原特异染色(PSR)法[2,3]，并用ISA对胶原定量，观察SHR两个时间点的心脏结构改变。结果表明：两组SHR心肌间质、冠脉血管均发生了重构与文献报道一致[4]，18～22月龄组，间质重构更突出，Ⅰ/Ⅲ胶原比例$SHR_{18\text{-}22}$比SHR_{10}明显增高。并且出现了典型心衰表现。传统观念认为CHF是心室泵功能异常所致，近年来特别强调，CHF主要是心室结构重构，强调胶原在心室重构中的作用[4,5]，因为心肌间质胶原网络在维持心脏结构功能方面有重要作用[6]，其主要功能是①支持心肌细胞，决定心肌僵硬度和结构；②防止心肌纤维和心肌细胞滑脱；③将心肌细胞产生的力传导到心室腔；④防止心肌细胞过度伸长和回缩，Ⅰ型胶原主要是粗纤维、张力很强，Ⅲ型胶原为细网状、富有弹性，因此Ⅰ型或Ⅰ/Ⅲ比例决定了心肌僵硬度，与舒张功能不全有密切关系[7]。Brilla研究表明[8]：心肌纤维化比LVH增加更能决定心脏舒张功能。

高血压早期间质纤维化不伴有心肌细胞坏死称反应性纤维化(reactive fibrosis)，随后出现心肌细胞坏死，纤维组织替代而出现修复性纤维化(reparative fibrosis)，部分间质纤维化是因血管周围胶原增多并向间质延伸，栅栏状包裹的心肌细胞反而出现萎缩[9]。我们在两组SHR均观察到了上述改变，但在CHF组纤维增生特别明显，尤以心内膜下纤维疤痕最多。动物实验研究表明：当左室CVF增加2～3倍即有舒张期硬度增加，而没有纤维化改变的心肌肥厚其舒张期硬度不变，严重左室肥厚时CVF可达18%[6]。我们的实验结果：CVF在SHR_{10}为4.80%,$SHR_{18\text{-}22}$为16.36%分别比同月龄WKY增加1.4倍和6.2倍；与此同时测定的LVW/BW分别比同月龄WKY增加74.7%和1.5倍。说明胶原增加幅度比LVW/BW增加幅度更大。由于心肌胶原仅占心肌重量3%～5%，因此LVW/BW增加主要反映心肌细胞肥大，与间质关系不大。CVF与胶原生化测定结果有很好的相关性[3]，故CVF的增加更能直接反映心室胶原含量的变化，反映心肌纤维化的严重程度。由此可以认为：CVF比LVW/BW更能决定心脏舒张功能。

心肌间质重构机理：胶原网络主要受体液因素如血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(Ald)、去甲肾上腺素(NE)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生因子(PDGF)、转化生长因子(TGF-β)等因子的调控，这些因子即是循环或自分泌激素，同时也是生长因子，它们单独或协同与FBC细胞表面相应受体结合，将生长因子的信息传递到细胞核内，在转录水平调控基因表达，从而激活FBC合成胶原。由于其合成与分解不平衡导致心肌间质胶原异常聚集和纤维化[8]。

本研究还证实了SHR有心肌间质血管重塑，表现为冠状动脉壁增厚、局限性狭窄、血管平滑肌细胞(VSMC)增生。这被认为与VSMC由收缩型转变为合成型，细胞外基质胶原和纤维连接蛋白增加有关。

参 考 文 献

[1] Gaston R, Dussaillanf Hernan Gonzalez, Carlos Lisped et al. Regression of left ventricular hypertrophy in experimental renovascular hypertension: diastolic dysfunction depends more on myocardial collagen than it does on myocardial mass. [J]. hypertens ,1996;14:1177~1182

[2] 许增禄. 显示胶原及其类型的苦味酸、天狼猩红—偏振光方法[J]. 基础医学与临床，1996;16(1):75~76

[3] Junqueira LCU. Picrosirus staing plus polarization microscopy a specific method for collagen detection in tissue sections[J]. Histochem J , 1979;11:447~451

[4] 胡 英，蔡乃绳. 高血压左室肥厚的组织重构[J]. 中华内科杂志，1997;36(6):424~427

[5] 戴闺柱. 心室重塑和神经内分泌拮抗剂[J]. 中华心血管，1997;25(4):317~319

[6] 刘承云，毛焕元，张银环. 心肌胶原网的功能和调节机制研究进展[J]. 国外医学，1998;25(2):70~72

[7] Ganau A, Devereux, Roman MJ. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension[J]. J Am coll Cardiol ,1992;19:1550~1553

[8] Brilla CG, Janicki JS, Weler KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with gentic hypertension and left ventricular hypertrophy [J]. Circulation , 1991;83: 1771~1775

[9] 赵 清，张维忠. 肾血管性高血压大鼠心肌纤维化发展过程的实验研究[J]. 高血压杂志，1997;5(1):4~6