DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.09.020

缺氧对大鼠心肌胶原网架改建的作用

刘 兵* 谢增柱 王仕军 (第三军医大学基础医学部病理生理学教研室 高原医学研究室)重庆, 400038

提 要 目的: 观察缺氧大鼠右心室心肌胶原网架改建的特点,并探讨血浆III型前胶原(PCIII)含量的变化是否能反映心肌胶原含量和浓度的变化。方法: 40只 Wistar大鼠分为两组:① 常氧对照组;② 慢性缺氧组: 缺氧大鼠暴露于模拟 5 000 m高原 30 d和 60 d, 8 h/d 测定其 PaO_2,左、右心室收缩压,观察心肌胶原含量及形态学变化。结果: 慢性缺氧可以引起 PaO_2下降、右心室收缩压及右心室重量指数增加。缺氧大鼠右心室心肌胶原浓度和含量明显增加,而左心室则无明显变化。血浆 PCIII含量与心肌胶原浓度和含量呈正相关。病理切片检查显示缺氧大鼠右心室出现心肌内血管周围纤维化和局灶性纤维化。结论: 慢性缺氧可引起右心室心肌胶原网架改建,血浆 PCIII含量的变化可反映右心室心肌胶原含量和浓度的变化。

关键词 低氧;胶原;右心室肥大;鼠
中图法分类号 R329.24; R845.22

正常心肌组织包含有心肌细胞、非心肌细胞(如血管平滑肌和内皮细胞)及细胞外间质,而细胞外间质主要成份是胶原所构成的心肌胶原网架。近年来研究表明心肌胶原网架在维持心脏正常的结构和功能等方面起着重要作用。心血管疾病如高血压和主动脉瓣疾病时,左心室发生压力超负荷,不仅引起心肌肥大,同时也发生心肌胶原网架改建[1-3]。缺氧时肺动脉压持续升高,右心室后负荷增加,最终引起心肌肥大[4,5],是否发生心肌胶原网架改建,国外研究甚少,国内尚未见报道。本文探讨缺氧时心肌胶原网架改建的表现特征及血浆III型前胶原(PCIII)含量能否间接反映心肌胶原含量的变化。

1 材料和方法

40只 Wistar大鼠, 15~17周龄,体重 310~390 g,性别不拘,随机分为 2组,每组 20只大鼠:① 常氧对照组: 平原对照饲养 30、60 d;② 慢性缺氧组: 10只大鼠缺氧 30 d,另 10只缺氧 60 d。缺氧条件: 缺氧大鼠置于模拟 5 000 m高原 30、60 d,每天减压 8 h。常氧组在平原、缺氧组在模拟 4 000 m高原进行实验。所有动物在 10%氨基甲酸乙酯麻醉下进行动脉和左、右心室导管插管,用八道生理记录仪(日本光电)记录左、右心室收缩压及肺动脉压,并抽动脉血用 ABL3血气分析仪(丹麦)测 PaO_2,用放射免疫方法测定血浆 PCIII含量,此外,还测定了血球比积(Hct)。然后杀死动物,分别称取右心室及左心室(包括室间隔)重量。按 Woessner[6]及 Wukhejee[7]方法测定心肌组织中羟脯氨酸含量,计算心肌胶原浓度及含量。取小块心肌组织作 Van Giesson(VG)染色。

统计学处理: 结果行单因素方差分析、FLSD或 Newman-Keul's显著性检验,并做相关分析及曲线拟合。

2 结果

2.1 缺氧对左、右心室压力的影响

慢性缺氧对左心室收缩压及动脉血压无明显影响,而右心室收缩压则明显升高,见表 1。

2.2 缺氧对 PaO_2、Hct及 PCIII含量的影响

常氧对照组饲养 30、60 d, PaO_2、Hct和 PCIII含量无明显变化。慢性缺氧 30 d则引起 PaO_2明显降低、Hct及 PCIII含量明显增加,延长缺氧时间至 60 d,并不引起进一步改变,见表 2。

2.3 缺氧对心室重量的影响

常氧对照组饲养对心室重量无任何影响,慢性缺氧对左心室重量也无明显影响,但右心室重量指数明显增加, Hermann-Willson指数明显降低,见表 3。

2.4 缺氧大鼠心肌胶原浓度及含量的变化

在实验期间,常氧对照组饲养时间的延长、鼠龄的增加,对左、右心室胶原含量及浓度均无影响。缺氧并不影响左心室胶原含量和浓度,但明显引起右心室胶原含量和浓度增加,见表 4。

2.5 右心室心肌胶原浓度与右心室收缩压、右心室重量指数和血浆 PCIII含量的关系

缺氧大鼠右心室心肌胶原浓度与右心室收缩压呈正相关,回归方程为: $Y = 6.224 + 0.915X$ (Y: 右心室心肌胶原浓度, X: 右心室收缩压), $r = 0.9585$, $P < 0.0001$, $n = 40$;右心室心肌胶原浓度与右心室重量指数呈正相关,回归方程为: $Y = -12.34 + 0.754X$ (Y: 右心室心肌胶原浓度, X: 右心室重量指

* 刘 兵,男, 30岁,住院医师,硕士,现在附属新桥医院心血管外科。重庆, 400037

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

数),r= 0.8561,P < 0.0001,n= 40;缺氧大鼠血浆 PCⅢ含量与右心室心肌胶原浓度呈显著正相关,回归方程为: Y= 23.435+ 0.876X(Y:右心室心肌胶原浓度,X:血浆 PCⅢ含量),r= 0.9375, P < 0.0001,n= 40

2.6 病理学观察

常规 HE染色显示大鼠右心室细胞直径增宽及胞浆嗜酸性颗粒增多,胶原 VG染色显示:正常对照大鼠左、右心室冠状血管外膜周围仅有少量胶原纤维,缺氧 60 d右心室冠状动脉中层增厚,周围纤维明显增加,并呈放射状突向心肌。心肌间质胶原纤维增加,并分割包围心肌,此外,尚可见小的局灶性纤维化,见图 1

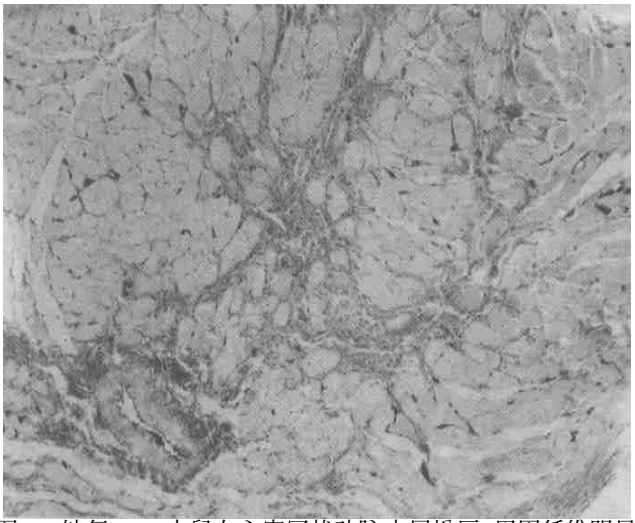


图 1 缺氧 60 d大鼠右心室冠状动脉中层增厚,周围纤维明显增加(血管周围纤维化),胶原纤维呈红色 (VG× 100)

Fig 1 After 60 days of hypoxia, the intromyocardial arterial medial hypertrophy and increased collagen in arterial adventitial (perivascular fibrosis) were seen in the right ventriclar myocardium. Collagen dyed red (VG× 100)

表 1 缺氧对大鼠左、右心室压力及动脉血压的影响(kPa,$\bar{x}\pm s$,n= 10)

Tab 1 Effects of chronic hypoxia on the left and right ventricular pressure and aortic blood pressure in rats (kPa, $\bar{x}\pm s$, n= 10)

Group	LVSP	RVSP	MAP
Control 30 d	18.90± 1.52	4.41± 0.62	15.98± 1.30
Control 60 d	18.65± 1.43	4.67± 0.43	15.85± 1.28
Hypoxia 30 d	19.06± 1.64	8.85± 0.98*	16.34± 1.44
Hypoxia 60 d	19.01± 1.43	8.88± 0.99#	16.04± 1.36

LVSP: Left ventricular systolic pressure; RVSP: Right ventricular systolic pressure; MAP: Mean aortic pressure; * : P < 0.01 *vs* control 30 d; # : P < 0.01 *vs* control 60 d

表 2 缺氧对 PaO_2、Hct及血浆 PCⅢ含量的影响($\bar{x}\pm s$,n= 10)

Tab 2 Effects of chronic hypoxia on PaO_2, Hct and the PCⅢ content of the plasma in rats ($\bar{x}\pm s$, n= 10)

Group	PaO_2 (kPa)	Hct	PCⅢ (μg/L)
Control 30 d	13.13± 0.66	0.44± 0.04	15.94± 2.43
Control 60 d	12.87± 0.65	0.47± 0.04	18.16± 3.28
Hypoxia 30 d	6.84± 0.51*	0.65± 0.06*	48.89± 6.03*
Hypoxia 60 d	6.82± 0.48#	0.65± 0.07#	50.96± 4.35#

* : P < 0.01 *vs* control 30 d; # : P < 0.01 *vs* control 60 d

表 3 缺氧大鼠心室重量指数的变化($\bar{x}\pm s$,n= 10)

Tab 3 Changes of ventricular weight index in hypoxic rats ($\bar{x}\pm s$, n= 10)

Group	RVWI (mg/100 g)	LVWI (mg/100 g)	Hermann-Willson Index
Control 30 d	66.21± 5.60	244.54± 14.73	3.70± 0.23
Control 60 d	68.61± 6.24	247.05± 15.90	3.61± 0.27
Hypoxia 30 d	96.34± 5.84*	246.23± 11.80	2.56± 0.24*
Hypoxia 60 d	101.52± 8.21#	252.25± 12.90	2.49± 0.20#

RVWI: Right ventricular weight index; LVWI: Left ventricular weight index; * : P < 0.01 *vs* control 30 d; # : P < 0.01 *vs* control 60 d

表 4 缺氧大鼠心肌胶原浓度和心肌胶原总量的变化($\bar{x}\pm s$,n= 10)

Tab 4 Changes of collagen concentration and total collagen content in ventricular myocardium in hypoxic rats ($\bar{x}\pm s$, n= 10)

Group	Collagen concentration (μg/mg)		Total collagen content (μg)	
	LV	RV	LV	RV
Control 30 d	33.26± 1.81	37.50± 3.15	4461.75± 392.62	1079.06± 106.39
Control 60 d	33.41± 1.71	38.92± 2.43	4464.47± 400.85	1285.55± 170.14
Hypoxia 30 d	35.12± 1.67	66.46± 4.49*	4631.56± 391.15	3484.07± 399.98*
Hypoxia 60 d	36.54± 2.47#	67.39± 6.37#	4866.93± 415.43	3949.27± 331.96#

LV: Left ventricle; RV: Right ventricle; * : P < 0.05 *vs* control 30 d; # : P < 0.05 *vs* control 60 d

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

心脏功能的正常维持与心肌胶原网架关系密切。当心肌间质胶原过度增生,由正常的 2%～ 4%增至 8%～ 12%时,心肌的僵硬度明显增高,出现舒张功能障碍,此时收缩功能改变不大[8]。当胶原含量超过 20%时,心肌细胞被胶原紧密包围,彼此隔离,心肌细胞由于力的产生和传导均受到障碍,舒张功能进一步受损,收缩功能也减弱[9]。

缺氧 30 d引起右心室重量指数(RVWI)增加,延长缺氧时间至 60 d, RVWI并不进一步增加,证明 30 d缺氧可引起稳定的缺氧性右心室肥大。在右心室肥大的同时心肌胶原网架也发生改建,表现在:① 单位右心室心肌胶原浓度增加;② 形态学表现为心肌冠状血管周围纤维化和局灶性纤维化。其发生机制可能与右心室后负荷增加有关。以上事实支持下述论点:① 左、右心室同时遭受缺氧,但仅右心室发生胶原网架改建,而左心室并不发生,这表明不是缺氧直接作用于心肌的结果。缺氧对大循环动脉血压无明显影响,然而引起肺动脉压持续升高,继而右心室收缩压升高。因此可以认为,右心室后负荷增加既是引起右心室肥大、也是引起右心室胶原网架改建的重要因素;② 右心室心肌胶原含量和浓度与右心室收缩压呈正相关;③ 我们最近实验进一步证明,钙拮抗剂拉西地平(Lacidipine)在降低右心室收缩压的同时也降低心肌胶原含量和心肌纤维化程度。文献[2,10]提出体液因子如血管紧张素 II、缓激肽及内皮素参与左心室压力超负荷时的心肌胶原网架改建。我们曾证明慢性缺氧大鼠血和心肌中血管紧张素II 含量明显增加[11]。有关体液因素参加胶原网架改建的意义值得进一步研究。

国外学者观察到原发性高血压时,血中III型前胶原氨基末端肽(PIII P)明显增加,提出 PIII P可作为心肌纤维化时的血中标志物[12]。Jensen[13]也提出用血清前胶原多肽(PIII NP)作为心血管疾病时心肌纤维化的血中标志物。血清中 PCIII与胶原增生有关, Galambos[14]已建立了放免测定方法。我们证明慢性缺氧大鼠血浆中 PCIII含量明显增加,且与心肌胶原浓度和含量呈正相关,因此,测定血浆中 PCIII的含量可粗略了解心肌胶原含量和心肌纤维化程度。

参考文献

1 Weber K T. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. J Am Coll Cardiol, 1989, 13(7): 1637

2 Weber K T, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. Hypertension, 1994, 23(6 Pt 2): 869

3 Silver M A, Pick R, Brilla C G, *et al*. Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: Two experimental model of myocardial fibrosis. Cardiovas Res, 1990, 24(9): 741

4 谢增柱,毛长琪,刘福玉,等. 红细胞增多对缺氧性心肌肥大发生的作用.中华结核和呼吸杂志. 1991, 14(6): 350

5 谢增柱. 低氧性心室肥大发生的机制. 见:吕永达 主编.高原医学和生理学. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1995. 42～52

6 Woessner J F. Determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this amino acid. Arch Biochem Biophys, 1961, 93(4): 440

7 Mukhejee O, Sen S. Collagen phenotypes during development and regression of myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Circ Res, 1990, 67(6): 1474

8 Doering C W, Jalil J E, Janicki J S, *et al*. Collagen network remodeling and diastolic stiffness of the rat ventricle with pressure overload. Cardiovas Res, 1988, 22(10): 686

9 Herget J, Sugget A J, Leach E, *et al*. Resolution of pulmonary hypertension and other features induced by chronic hypoxia in rats during complete and intermittent normoxia. Thorax, 1978, 33(4): 468

10 Weber K T, Brilla C G, Janicki J S. Myocardial fibrosis: Functional significance and regulatory factors. Cardiovas Res, 1993, 27(3): 341

11 刘　燕,王仕军,谢增柱. 卡托普利对缺氧大鼠心肌血管紧张素 II含量及右心室肥大的影响. 中华航空医学杂志, 1994, 5(3): 143

12 Diez J, Laviades C, Mayor G, *et al*. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension, relation to cardiac alterations. Circulation, 1995, 91(5): 1450

13 Jensen L T, Host N B. Collagen: Scaffold for repair or execution. Cardiovas Res, 1997, 33(3): 535

14 Galambos M, Collins D, Galambos J, *et al*. A radioimmunoassay procedure for typeIII procollagen: Its use in the detection of hepatic fibrosis. Hepatology, 1985, 5(5): 38

(收稿: 1999-03-10;修回: 1999-08-25)

(编辑　王　红)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Effects of hypoxia on the remodelling of myocardial fibrillar collagen network in rats

Liu Bing, Xie Zengzhu, Wang Shijun (Department of Pathophysiology, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To observe remodelling characteristics of myocardial fibrillar collagen network of the right ventricle under hypoxia in rats. Methods: 40 Wistar rats were randomized into normoxic control group and chronic hypoxic group. Hypoxic rats were exposed to simulated altitude of 5 000 m 8 h/d for 30 or 60 d. PaO_2 and the systolic pressure of right and left ventricles were measured. The changes of collagen content and the morphological changes of the myocardium were determined. Results: Chronic hypoxia resulted in a decrea of PaO_2 and an increase of right ventricular systolic pressure and right ventricular weight index. The concentration and content of collagen were increased in the right ventricle but remained unchanged in the left ventricle. The content of procollagen type Ⅲ in the plasma was positively correlated to the collagen concentration and content in the right ventricle in hypoxic rats. Conclusion: Chronic hypoxia induces the remodelling of right ventricular fibrillar collagen network and plasma content of procollagen type Ⅲ can reflect the changes of the collagen concentration and content in the right ventricle.

Key words hypoxia; collagen; right ventricle; hypertrophy; rat

小儿氯胺酮麻醉后出现短暂失明 1例

Transient blindness in a child induced by ketamine anesthesia

赵宝生* (第三军医大学附属西南医院麻醉科) 重庆, 400038

1 临床资料

患儿男, 4岁, 因尿道下裂入院。既往无感冒发烧及眼病史。父母非近亲结婚, 无家族遗传病史。在氨胺酮麻醉下行尿道下裂修补术, 手术开始前先肌注氯胺酮 70 mg, 后以 0.1% 氯胺酮液 (含 0.004% 安定) 静滴维持麻醉。手术时间 2 h, 共静滴氯胺酮液 80 ml, 术中血压 15~ 17/10~ 12 kPa, 心率 120~ 130/min呼吸 30~ 32/min, 无缺氧、紫绀。术后 4 h患儿初醒后哭闹, 并称双眼看不见东西, 持续约 20 min后自行消失。

2 讨论

氯胺酮麻醉为小儿手术的常用麻醉方法, 但麻醉苏醒期出现短暂失明者不多见。氯胺酮为苯环己哌啶的衍生物, 其麻醉作用是由于非特异性中脑和丘脑核的通路产生功能性紊乱。麻醉苏醒期短暂失明可能与氯胺酮选择性地作用于外侧膝状体、视辐射和皮质视觉区有关[1,2]。也有人认为氯胺酮可导致视网膜微动脉收缩、血细胞聚积、血流淤滞和微栓等; 短暂失明为眼底血管痉挛所致[2]。随着血药浓度的逐渐降低, 氯胺酮对视觉中枢的作用减退及眼底血管痉挛的缓解, 患者的视觉将自行恢复, 故为一过性的失明。不需特殊处理。

关键词 氯胺酮; 麻醉; 短暂失明

中图法分类号 R614.1; R971.2

参考文献

1 刘俊杰, 赵 俊 主编. 现代麻醉学. 第 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 285~ 287

2 叶平安, 朱银南 著. 实用麻醉药理学. 西安: 陕西科技出版社, 1995. 361~ 369

(收稿: 1999-05-14; 修回: 1999-08-13)

(编辑 冯崇英)

* 赵宝生, 男, 37岁, 主管技师

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net