DOI:10.16016/j.1000-5404.1998.04.032

右室快速起搏犬心室扩张及其逆转时心肌胶原和心功能的变化

张贵生* 李隆贵 李建华** 谭东红** （第三军医大学附属新桥医院心血管内科）重庆,400037

提 要 **目的**:观察犬心室扩张和逆转时心肌胶原含量、Ⅰ/Ⅲ型比值变化及其对心功能的影响。**方法**:将17只家犬随机分为:①持续起搏组(P,n=6),以250次/分频率起搏4周。②恢复组(R,n=6),持续右室快速起搏4周停止起搏,恢复4周。③对照组(C,n=5)。P、R组分别于起搏和恢复4周后,C组于假手术1周后进行血流动力学、超声心动图以及心肌胶原检测;以羟脯氨酸法测定心肌胶原含量;十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)法测定心肌胶原Ⅰ/Ⅲ型比值。**结果**:与C组比,P组平均肺楔压(MPCWP)、平均右房压(MRAP)、平均右室压(MPVP)显著增高,心排量(CO)、平均动脉压(MAP)、左室射血分数(EF)明显下降,心肌胶原含量增加,Ⅰ/Ⅲ型胶原比值显著降低(P<0.05),而R组血流动力学改善,心肌间质胶原及Ⅰ/Ⅲ型胶原比值也有相应的恢复。**结论**:右室快速起搏犬,随着心功能的恶化、心室扩张,心肌间质胶原含量增加,Ⅰ/Ⅲ型胶原比值降低,停止起搏,扩张心室逆转后心功能改善,胶原含量和成份也随之恢复。

关键词 起搏性心肌病;间质胶原;心功能

中图法分类号 R541.6

研究表明:心肌细胞外基质(ECM),特别是其中的胶原纤维,对维护心脏结构和功能的正常状态具有非常重要的意义[1],心室肥大及心腔扩张,不仅有心肌细胞的肥大,而且常伴有心肌间质细胞的增生及胶原的堆积,本研究通过观察犬右室快速起搏诱发心室扩张及逆转时心肌胶原含量、表型的变化,探讨其对心功能的影响。

1 材料与方法

1.1 动物分组与心衰病理模型复制

杂种家犬17只,雌雄不拘,体重(12.5±0.65)kg,随机分为3组:①右室快速持续起搏组(P,n=6):用3%戊巴比妥钠按(0.8~1)mg/kg体重,静脉注射麻醉。将犬固定至手术台上,于颈外静脉处作一5 cm左右创面切口,在X线透视下经颈外静脉将导管电极送至右心室,根据X线、心腔内心电图调整电极的位置,使电极头嵌入肌小梁,接通起搏器,于犬肩胛区作一囊袋,将消毒的起搏器置于囊袋,缝合皮肤,恢复5 d~7 d,在体外启动起搏器,频率250次/min,持续4周。所用起搏器系我们与重庆华康心脏起搏技术工程研究所联合研制的YCP-D(输出电压6 V,频率250次/min,脉冲宽度0.46 ms。②逆转组(R,n=6):起搏器安置方法及步骤同P组,于右室快速起搏4周后,体外关闭起搏器,恢复4周。③假手术组(C,n=5):手术步骤同P组,不安起搏器。

1.2 各种检测指标

1.2.1 血流动力学测定 采用Swan-Gangz气囊飘浮导管测定平均右房压(MRAP)、平均右室压(MRVP)、平均肺楔压(MPCWP)、心输出量(CO)、平均动脉压(MAP)。

1.2.2 超声心动图检查 以SSD800型彩色多普勒超声心动图仪测定射血分数(EF)。

1.2.3 胶原含量测定 采用羟脯氨酸法[2]。

1.2.4 胶原Ⅰ/Ⅲ型比值测定 采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)法[3],通过光密度扫描(CS-930薄层扫描仪)计算Ⅰ/Ⅲ型胶原比值。

1.3 统计学处理

采用我校数学教研室SPMR程序包中单因素或双因素方差分析,结果以$\bar{x}\pm s$表示。

2 结果

2.1 血流动力学和超声心动图变化

P组起搏4周时与C组相比,P组MPCWP、MRAP、MRVP显著增高,MAP、EF、MAP明显下降,而R组血流动力学指标明显改善,EF增加,MAP增加,与P组比,差异有一定显著性,见表1。

2.2 心肌胶原含量,Ⅰ/Ⅲ型比值的变化

与C组比,P组心肌胶原含量显著增加,Ⅰ/Ⅲ型比值明显下降,而R组心肌胶原含量一定程度降低,Ⅰ/Ⅲ型比值增加,与P组比,差异具有显著性,见表2。

* 张贵生,男,39岁,主治医师,硕士
** 解放军264医院 太原,030001

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

表1 犬心室快速起搏心室扩张及其逆转时心功能变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of heart function during development of and recovery from pacing-induced dilated cardiomyopathy in dogs ($\bar{x}\pm s$)

	Group C(n=5)	Group P(n=6)	Group R(n=6)
MRAP(mmHg#)	6.7±2.1	14.2±4.8**	8.5±3.4+
MRVP(mmHg)	9.1±3.1	20±6.5**	12.1±3.4+
MPCWP(mmHg)	9.1±3.6	19±5.9**	13±2.9+
MAP(mmHg)	125±12.8	100.5±11.8**	112±8.6+
CO(L/min)	2.5±0.6	14±0.5**	2.0±0.42+
EF(%)	65±8.6	48±7.5**	63±8.2++

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* group C; +: $P<0.05$, ++: $P<0.01$ *vs* group P; #: 1 mmHg=0.133 kPa

表2 犬心室快速起搏心室扩张及其逆转时心肌胶原含量、Ⅰ/Ⅲ型比值的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of myocardial collagen and collagen Ⅰ、Ⅲ ratio during development of and recovery from pacing-induced dilated cardiomyopathy in dogs($\bar{x}\pm s$)

Groups	Concentration(μg/mg dry weight)	Ⅰ/Ⅲ ratio
C(n=5)	54.2±14.2	8.6±1.9
P(n=6)	85.6±17.8**	5.0±1.6**
R(n=6)	62.1±15.6+	9.0±2.5++

**: $P<0.01$ *vs* C; +: $P<0.05$ ++: $P<0.01$ *vs* P

3 讨论

近年研究表明,在充血性心力衰竭(CHF)发生、发展过程中,胶原含量和分布、表型(Ⅰ/Ⅲ型胶原比值),对心功能的恶化起着不可忽视的作用[4,5]。迄今为至,已知心肌胶原至少有5种,约占心肌重量的2%~5%,其中Ⅰ、Ⅲ型是构成心肌间质的主要成份[6],Ⅰ型胶原约占85%,Ⅲ型约占11%,其余为Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ。Ⅰ型胶原是构成粗纤维的主要成份,有极强的抗张力强度,Ⅲ型胶原主要形成细网状纤维,是构成心脏回弹性的主要结构基础。

右室快速起搏犬心室扩张,类似人类扩张型心肌病(DCM),病理研究证实[7,8]:DCM心肌Ⅲ型胶原比例增加,并伴有Ⅰ型胶原纤维紊乱、断裂、脱失和心肌细胞相互之间的滑移(Slippage)、再排列等改变。Weber等[9]曾观察到:持续快速心室起搏心衰犬,心肌可见间质水肿,胶原纤维断裂、排裂紊乱等改变,本实验心室扩张犬心肌间质胶原变化与人类DCM相符:P组动物心肌胶原含量显著增加,Ⅲ型胶原含量增高,Ⅰ/Ⅲ型比值降低,提示Ⅰ型胶原相对减少;而R组心肌胶原含量有一定程度降低,Ⅰ/Ⅲ型比值增加。因此,可以初步推测:以扩张为主的心肌病变,心肌胶原含量是增加的,Ⅰ/Ⅲ型胶原比值减少,当心室扩张逆转(或病因解除后),心肌胶原含量及其构型,又趋于恢复正常范围,这与Weber等[1,9]观察结果基本一致,认为Ⅰ/Ⅲ型胶原比值的下降,意味着Ⅲ型胶原增加或Ⅰ型胶原相对减少。Ⅲ型胶原增加,通过肌内膜及肌束网状成份增加,而防止心肌细胞及肌束相互之间的进一步滑移,有利于心肌的延伸性和回弹性,以适应心室扩张,维护扩张心室的舒缩功能。Ⅰ型胶原相对减少,则可使心肌扩张力强度降低,利于心室前负荷的增加,因此,Ⅰ/Ⅲ型胶原比值这种改变,在一定程度上是心肌的一种代偿性、适应性改变,通过Starling机制而提高泵功能,但若这种改变进一步发展,Ⅰ型胶原进一步下降,则使心室腔进一步扩张,室壁变薄,室壁张力增加,心肌缺血缺氧,加速心功能不全,从而形成恶性循环。从本实验观察,随着心肌胶原含量、Ⅰ/Ⅲ型胶原比值的变化,心功能、血流动力学也发生相应的变化。因此,维持正常心肌胶原含量及Ⅰ/Ⅲ型胶原比值,逆转胶原异常增生,对保证心脏舒张、收缩功能,防止心力衰竭发生、发展具有一定的生理意义。

参考文献

1 Weber K T. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. J Am coll cardiol,1989;(6):1637

2 Cannon R O, Butany J W, Mcmanus B M *et al*. Early degradation of collagen after myocardial infarction in the rat. Am J Cardiol,1983;52(4):390

3 Toshhiko K A, Yutaka N A. Separation of a chains of type Ⅰ and Ⅲ collagen by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. J Biochem,1979;86(3):453

4 Doering C W, Jalil J E, Janicki J S *et al*. Collagen network remodeling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy. Cardiovasc Res,1988;22(3):686

5 Weber K T. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. Cardio Res,1993;27(2):341

6 Eghbal M, Weber K T. Collagen and the myocardium: fibrillar structure biosynthesis and degradation in ralation to hypertrophy and its regression. Mol Cellular Biochem,1990;96(1):1

7 Weber K T, Janicki J S, Lakier J B. Inadequate collagen tethers in dilated cardiomyopathy. Am Heart J,1988;(6):1641

8 Weber K T, Brilla C G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Circulation,1991;83(5):1849

9 Weber K T, Ruth M D, Silver M A *et al*. Fibrillar Collagen and remodeling of dilated canine left ventricle. Circulation,1990;82(4):1387

(收稿:1997-03-31,修回:1998-03-06)

(编辑 刘 鹏)

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

Changes of myocardial matrix collagen and cardiac function during ventricular dilatation and recovery from rapid right ventricular pacing in dogs

Zhang Guisheng, Li Longgui, Li Jianhua, Tang Donghong (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037)

Abstract Objective: To observe the changes of myocardial matrix collagen content and type Ⅰ/type Ⅲ collagen ratio and the changes of cardiac function during ventricular dilatation and recovery in dogs. Methods: 17 dogs were randomized into the pacing group (P, $n=6$) with the right venricle pacing continuously with a rate of 250/min for 4 weeks, the reverse group (R, $n=6$) undergoing recovery for 4 weeks after 4 weeks of right ventricular pacing and the control (C, $n=5$). Hemodynamics, echocardiography and the collagen content of myocardial matrix and the type Ⅰ/type Ⅲ collagen ratio were determined in groups P and R respectively and after a week pseudo-manipulation in group C. Results: The mean pulmonary capillary wedge pressure, mean right atrial and ventricular pressures and collagen content were increased significantly and cardiac output, mean arterial pressure, left ventricular ejection pressure and collagen type ratio decreased significantly in group P ($P<0.05$); and all the hemodynamic parameters and changes of collagen content and collage type ratio recovered correspondingly in group R as compared with those of group C. Conclusion: The collagen content of myocardial matrix is increased and collagen type ratio decreased after the deterioration of cardiac function and ventricular dilatation. After the stopage of pacing, the ventricular dilatation is regressed and cardiac function improved, the change of myocardial collagen can be reversed in different degrees in dogs.

Key words cardiomyopathy/pacing-induced; collagen; cardiac function; dog

(上接350页)

讨论

恶性纤维组织细胞瘤(MFH)是一类软组织肉瘤[1],Bertoni 等根据其病理组织学特点将该病分为6型——度纹状型、席纹—多形型、粘液型、炎症型巨细胞型和组织细胞型;而 Kempson 和 Kyriakos 等根据组织成分又将其分为4型——纤维型、巨细胞型、炎症型和粘液型。本例其镜下所示为瘤细胞呈编织状、漩涡状分布,可见圆形、卵圆形、梭形的组织细胞样和纤维母细胞样瘤细胞,纤维间质内见较多炎细胞浸润。

肿瘤组织发生来源:看法不一。1963年 Ozzello 等认为组织细胞在某些环境和刺激下获得纤维母细胞的形态和功能能分化成纤维母细胞样和组织细胞样瘤细胞。而1975年 Fu 等提出肿瘤组织来源于分化间叶组织,在不同环境和刺激下,形成系列细胞学类型的 MFH 谱,也可能向脂肪,横纹肌及平滑肌方向分化,故肿瘤内除组织细胞样和纤维母细胞样瘤细胞外,有时也可见平滑肌或肌纤维区域,也可见未分化瘤细胞分布[2]。

免疫学研究:MFH 病理形态多种多样,有时镜下难以与多形性横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、肺癌等鉴别。目前可通过免疫组化技术,通过各种肿瘤标志物加以进一步区分。现较多研究表明,α_1-抗糜蛋白(ACT)酶、α_1-抗胰蛋白酶(AAT)可作为 MFH 的较特异标志物[3],且与肌红蛋白、结蛋白及 S-100等无交叉反应。故 AAT 和 ACT 阳性对 MFH 有一定诊断价值,阴性时可基本排除 MFH 可能性;同时单克隆波纹蛋白在 MFH 中也呈现不同程度的阳性反应,这也为 MFH 来源于间叶组织的看法提供了一定证据。本例经免疫组化提示组织细胞抗原染色(+)、α_1-抗胰、糜蛋白酶(+)、细胞角蛋白(−)。

治疗及预后:目前尚无特效治疗,多数学者认为有手术指征时以尽早手术为佳,术后辅以化疗或放疗;亦可先放、化疗,再行手术。

关键词 肺肿瘤;恶性纤维组织细胞瘤

中图法分类号 R734.2

参考文献

1 Bo Rööser B, Helena W. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: A population-based epidemiology. Cancer, 1991; 67(2): 450

2 陈秀鉴,张文治,孙振同.软组织恶性纤维组织细胞瘤60例临床病理分析.临床与实验病理学杂志,1993;9(1):19

3 施达仁,朱雄增,林世珍.30例恶性纤维组织细胞瘤的免疫组织化学标记.肿瘤,1987;7(6):241

(收稿:1997-04-04;修回:1998-01-07)

(编辑　冷怀明)

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