硫氮䓬酮治疗大鼠慢性缺氧时心肌和肺的病理变化

李元平 陈惠生 许平庆 辛 榕 （第三军医大学训练部病理学教研室）630038
谢增柱 刘福玉 高旭滨 （第三军医大学训练部高原医学研究室）630038

提要 慢性缺氧时动物心肌和肺的主要病变为：心肌溶解坏死，线粒体增生、肿胀或溶解，毛细血管内皮细胞肿胀、饮泡增多、出现小管和呈绒毛状突起；肺小动脉管壁增厚、管腔狭窄，静脉血管周围结缔组织肿胀或见蛋白性物质等变化。硫氮䓬酮治疗者，病变减少或变轻，毛细血管结构多较正常。文中对主要病变的发生机理，硫氮䓬酮的作用进行了讨论。

关键词 缺氧症；硫氮䓬酮；肺/病理学；心肌/病理学；大鼠

实验性慢性缺氧动物的心、肺病理观察已有些报告[1~4]，药物治疗对慢性缺氧动物心、肺的影响的研究较少，本文报告慢性缺氧及同时服用硫氮䓬酮治疗后大鼠心、肺病理形态变化的观察结果。

1 材料与方法

大白鼠 22 只，随机分为 3 组：常氧对照组（简称对照组，$n=6$）；单纯慢性缺氧组（简称缺氧组，$n=8$）；慢性缺氧并硫氮䓬酮治疗组（简称治疗组，$n=8$）。全部减压实验，在本校高原医学研究室的低压舱内进行，减压高度 5 000m，每天连续 8 h，缺氧组持续 60 d，治疗组减压 30 d 后，减压并口服硫氮䓬酮 30 d（0.5 mg/kg/d）。各组动物均用戊基巴比妥钠麻醉，在模拟 4 000m 高原，用日本 Nihon Honda 厂生产的 RM-6000 型八导生理记录仪测右心室压力，然后活杀。每组 5 只动物各取小块右心室心肌，置于 2.5%戊二醛磷酸缓冲液（pH 7.4）内固定，常规电镜包埋，制样，H300 型透射电镜观察。各组全部动物，于右心室和肺脏各取一块组织，常规石蜡包埋，切片，HE 染色，光镜观察。

2 观察结果

各组右心室压力统计结果见附表。

附表 各组右心室压力统计（$\bar{x}\pm s$）

组 别	例数（n）	右心室收缩压(kPa)
对照组	6	3.44±0.60
缺氧组	8	6.18±1.42
治疗组	8	7.54±3.68

注 ①对照组与缺氧组、治疗组相比，$P<0.05$；
②缺氧组与治疗组相比，$P>0.05$

2.1 光镜观察

对照组动物的心、肺结构正常，肺组织中偶见管壁较厚的肺小动脉，其多数管腔直径超过管壁厚度的 1 倍以上。缺氧组动物的心肌细胞及其细胞核肥大，肌纤维有灶性坏死及溶解，心肌间质增宽，血管扩张充血，局部细胞增多，其形态与成纤维细胞相似（图 1）。缺氧组动物的肺泡隔增宽，常见管壁增厚、管腔狭窄的肺小动脉，其多数管腔直径小于管壁厚度（正常管腔直径应 3 倍于管壁厚度）（图 2）。一些肺小静脉周围见肿胀的胶原纤维，及均质红染无结构物质围绕。治疗组动物，心肌灶性坏死及溶解，间质细胞数量，肺间质增宽及含蛋白物质的量等方面，均较缺氧组减少或减轻，但肺小动脉管壁增厚及管腔狭窄的情况，未见明显的减轻。

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

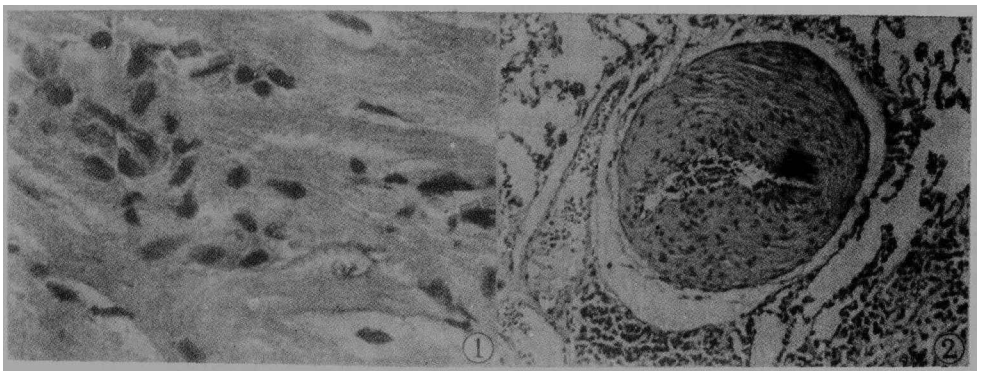


图 1 心肌纤维灶性溶解及间质细胞增多 缺氧组,HE ×470

图 2 肺小动脉管壁增厚,管腔狭窄 缺氧组,HE ×104

2.2 电镜观察

对照组动物心肌结构正常。缺氧组动物心肌中,常见细胞核增大,核仁明显,有的胞核呈凹凸不平状。常见肌原纤维呈点片状溶解、消失、排列紊乱及肌节长短不一,Z 线宽窄不一,阶梯状或波浪状及结构模糊等变化(图 3)。闰盘扭曲、灶性离散和溶解也常见。肌原纤维间常有大量成片的线粒体,有些线粒体体积巨大,其长径超过 2 个肌节(正常不超过 1 个肌节),有些线粒体的嵴失去规律性排列,部分或大部嵴溶解或消失,基质呈云雾状,少数线粒体空化(图 4)。间质不同程度增宽,结构疏松,见稀疏排列的大量胶原原纤维和一些絮状物。毛细血管数量特别多,一个铜网格中就有若干个毛细血管腔,管腔形态多种多样,管壁厚薄不一,内皮细胞及血管周细胞明显增生肥大,内皮细胞胞质均见许多饮泡,有些胞质呈绒毛状向管腔内突起,有的绒毛状突起中间可见小管状结构通连血管内外,内皮细胞连接部内唇或外唇分离,或者出现裂隙。治疗组动物,心肌肌原纤维的排列和结构多比较正常,偶见点片状溶解或消失的变化,肌原纤维间线粒体的数量、大小和结构基本正常,毛细血管内皮细胞胞质中饮泡及绒毛状突起都比较少见,内皮细胞连接部比较紧密。



图 3 心肌肌原纤维灶性溶解,Z 线变形 缺氧组,TEM ×30 000

图 4 线粒体灶性空化,嵴减少或消失 缺氧组,TEM ×30 000

3 讨论

慢性缺氧动物心、肺形态结构变化,国内有超微结构变化的观察,国外已进入了分子水平的研究[1,2],但材料多为高原自然环境中生存的动物,治疗效应的研究资料很少。本实验动物是在严格调控的低压舱内进行实验,条件恒定一致,探索了硫氮䓬酮对慢性缺氧大鼠心、肺结构变化的影响,类似的研究报告尚少见到[3]。

本研究观察到,缺氧动物心肌显肥大、核大、核仁清楚,线粒体增生肥大;间质中毛细血

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

管增多，内皮细胞胞质中饮泡增多，胞质呈绒毛状突入管腔内，血管周细胞亦显增生肥大，肺小动脉管壁增厚并管腔狭窄等变化，可能是慢性缺氧时，大鼠为适应缺氧环境，而发生的代偿适应性变化。

研究发现肌原纤维排列紊乱、灶性溶解或消失，肌节长短不一。线粒体嵴溶解消失，基质呈絮状，有的线粒体空泡化。心肌间质疏松，散在许多胶原原纤维及絮状物。肺血管周围见红染蛋白性物质沉着等变化。这些是慢性缺氧所致的损伤性变化，缺氧可导致组织细胞变性坏死，血管通透性增加，而致组织水肿，由于 Ca^{2+} 进入细胞内而发皂化，因而线粒体嵴结构不清，基质呈为云雾状。文献报告 进入 海 拔 4 080m 高原第 2 天，动物就有心肌灶性坏死等损伤性变化，75 d 时已通过代偿机制而适应了环境的变化[4,5]，本文实验动物持续慢性缺氧 60 d，病变仍比较明显，表明还处在代偿适应性阶段。

本研究治疗组动物右心室压力，比缺氧组动物的右心室压力的平均值高 17%左右，但统计学分析没有发现显著性差异（$P>0.05$）。两组动物肺的光镜检查亦无明显差异。电镜观察表明，治疗组动物心肌的肌原纤维、Z 线及肌节的结构，以及线粒体的数量和结构均比较正常。这些结果表明，治疗组比缺氧组动物的右心室压力高，可能是由于提供能源的线粒体结构良好而供能增加，由于心肌结构趋向正常而心肌收缩能力增强的结果，表明硫氮䓬酮治疗慢性缺氧动物，有利于心脏正常结构的恢复和心功能的改善，复习文献认为，是由于其具有抗血管平滑肌痉挛，使冠状动脉扩张，改善心肌缺血，增加氧的供给，减少了细胞内 Ca^{2+} 的储存的原因[6]。治疗组各动物之肺切片，仍可见肺小动脉管壁增厚及管腔狭窄，与缺氧组相比，未发现特别明显的减轻，说明硫氮䓬酮治疗对慢性缺氧所致的肺小动脉病变，并无明显效果，亦证明治疗组动物右心室压力增高，并不是由于肺小动物脉管壁进一步增厚，管腔更狭窄所致。

参考文献

1. 孙宏夫 王建国 李兰英，等。高原土毛狗的毛细血管电镜观察。高原医学杂志，1988；1：1
2. 丁寿根。近年来国外高原缺氧研究近展（文献综述）。国外医学：军事医学分册，1987；5：275
3. 杨生岳。近年来军队高原医学研究的进展。高原医学杂志，1986；1：71
4. 寇星灿 苏明华 王志刚，等。实验动物由平原到高原心肌组织学及组织化学观察。高原医学杂志，1988；1：4
5. Widimsky J，Ostadal B，Vibanova D，et al. Intermittent high altitude hypoxia. Chest，1980；77(3)：383
6. 李正玲 徐楚才。硫氮䓬酮对冠心病患者血小板功能的影响。中华老年医学杂志，1989；3：150

（收稿：1991-08-30；修回：1992-05-04）

Pathological changes of myocardium and lungs in chronic hypoxia and therapeutic effects of dilthiazem in rats

Li Yuangping，Chen Yisheng，Xie Zengzhu，et al (Department of Pathology，Third Milirary Medical College，Chongqing，630038)

Abstract The main pathological changes of hypoxia in the myocardium were lysis or necrosis of the myocardium，hyperplasia or swelling of myocardial mitochondria，and swelling，increase of pinocytic vesicles in number，and appearance of tubules and villus-like eminences in the endothelial cells of myocardial capillaries：And those in the lungs were thickening of the wall and narrowing of the lumen of pulmonary arterioles，and swelling or appearance of proteinous material in the connec-

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

tive tissue around pulmonary venules. After the treatment with dilthiazem, the pathological lesions were decreased in number or diminished in severity. In addition, the pathological mechanisms of hypoxia and the therapeutic efficacy of dilthiazem were discussed.

Key words anoxia; dilthiazem; lung/PA; myocardium/PA; rats

(上接 466 页)

LDL-C 5.17 mmol/L, pH 7.0。苏丹Ⅲ染色阳性。诊断：左侧乳糜性胸腔积液。经反复抽水，对症治疗无效，行开胸探查术，发现胸导管位于主动脉左侧，膈上 2cm 处，表面有液体渗出，余无异常发现，即行左侧胸导管结扎术，术后痊愈出院，未复发。

讨论

乳糜性胸腔积液是胸腔淋巴系统受损的表现，常由于胸导管的直接破裂，阻塞，乳糜渗出胸膜腔所致。其受损的原因是多方面的，如胸部闭合伤，针刺，心血管手术和食道手术时的损伤，恶性肿瘤浸润或压迫，结核，寄生虫或淋巴管炎等诸多因素。有作者[1]认为胸廓突然受压，脊柱过度伸张，咳嗽，脂肪餐后产生呃逆或呕吐都可使胸导管自发性破裂而导致乳糜渗液。本例为青壮年，经反复询问无明显外伤史，各种检查亦无明显原因可寻，推测本例病因可能与咳嗽用力有关。

胸导管损伤部位与胸腔积液的发生密切相关，如果在第 5 胸椎以下损伤则导致右侧乳糜胸；在第 5 肋以上损伤导致左侧乳糜胸；在 3～5 胸椎之间损伤造成双侧乳糜胸。本例为左侧乳糜胸，手术所见，左侧有乳液渗出。

乳糜胸水的特征：本例外观呈乳白色，浑浊，浓稠似米汤状。有作者[1]认为呈现此特征的不过 53%，在乳糜胸初期，乳白色特征可不明显，有外伤者可呈桔红色，无气味。胸水离心后有少量红细胞沉淀，上液仍呈乳白色浑浊液，比重＞1.012，苏丹Ⅲ染色阳性，镜下可见大小不等似气球样红色乳糜微粒（脂肪小滴），以淋巴细胞为主。胸水加入乙醚振荡和匀，静置片刻，乳糜溶于乙醚层，胸水变为澄清。脂肪分析：胸水中的甘油三脂含量较血中增高。胸液脂蛋白电泳起点处有乳糜微粒蒂。

本病需与假性乳糜胸鉴别[2]，其特征为胸水中胆固醇含量高，＞6.47 mmol/L，沉淀物镜检可见大量的各种形态的胆固醇结晶体。此外需与脓胸鉴别，本例在外院 2 次诊断“脓胸”。故应注意临床表现，辅助检查以鉴别。

本病可行保守治疗，因乳糜液中有较多的脂肪和蛋白质，应补充之；贫血应纠正；反复抽水，以减轻其胸水对心肺的压迫；也可作闭式引流，排尽胸水后可用盐酸四环素或短小棒杆状菌体注入胸腔进行粘连；经 2～4 周保守治疗，乳糜液仍漏出者，查明其原因和部位，可行手术结扎胸导管，以纠正因乳糜液丧失所出现的恶病质征象。

关键词 胸导管；破裂，自发性；乳糜胸

参考文献

1. 李志仁 周新。胸膜的淋巴系统疾病。实用内科杂志，1991；11(4)：173～174
2. 中山医学院《内科疾病鉴别诊断学》编写组。内科疾病鉴别诊断学，北京：人民卫生出版社，1975：432

（收稿：1992-03-16；修回：1992-06-19）

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net