

Wistar大鼠心脏自发性病变的病理学观察

徐艳峰, 马春梅, 黄澜, 朱华, 刘颖, 邓巍, 秦川

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室 北京 100021)

【摘要】 目的 了解 Wistar 大鼠心脏自发性病变发病情况, 为长期致癌性研究、老年病学研究及毒性病理学提供背景资料。方法 采用 160 只清洁级 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 常规饲养, 分别在 9 月龄、12 月龄、18 月龄、24 月龄时处死 40 只大鼠, HE 及 Masson 三色法染色, 观察心脏的病理改变。结果 9 月龄 Wistar 大鼠心脏未见明显病理改变; 12 月龄 Wistar 大鼠月龄心脏病变的发病率为 2.5% (1/40), 表现为少数心肌细胞变性坏死伴少量以单核细胞为主的炎细胞浸润; 18 月龄大鼠心脏病变的发病率为 57.5% (23/40), 表现为轻至中度心肌病, 雄性发病率高于雌性。24 月龄大鼠 100% (40/40) 出现不同程度的心肌病, 并有 2.5% (1/40) 发生心内膜下纤维组织增生。Masson 染色显示 9 月龄大鼠心脏血管周围及心脏瓣膜环下有少量胶原纤维, 随年龄增长, 血管周围及心脏瓣膜环下胶原纤维逐渐增多, 并延伸入心肌细胞间。结论 随年龄增长, 大鼠心脏自发病变比率升高, 主要病变为心肌病, 偶尔可发生心内膜下纤维组织增生; 胶原纤维沉积首先发生于血管周围及心脏瓣膜环下, 随年龄增长而增多, 可能与大鼠心肌病的发生密切相关。

【关键词】 大鼠; 自发病变; 心肌病

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)02-0006-03
doi:10.3969/j.issn.1671.7856.2012.02.002

Pathological Observation of Spontaneous Heart Lesions in Wistar Rats

XU Yan-feng, MA Chun-mei, HUANG Lan, Zhu Hua, Liu Ying, Deng Wei, Qin Chuan

(Institute of Laboratory Animal Sciences; Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective This study was aimed to learn spontaneous lesions in the heart of Wistar rats. **Methods** A total of 160 male and female matched Wistar rats were studied. Forty rats were sacrificed at 9, 12, 18, 24 months of age, respectively. Histopathological changes of the heart were observed and analyzed. **Results** No obvious pathological changes were detected in 9-month old Wistar rats. Mild pathological changes as small foci of necrosis and degeneration were found in the heart in 2.5% (1/40) of the 12-month old rats. The incidence of cardiomyopathy was 57.5% (23/40) and 100% (40/40) in 18- and 24-month old rats, respectively, and there was subendocardial fibrosis in 2.5% (1/40) of the 24-month old rats. The Masson staining showed that mild collagen fibrosis developed firstly at perivascular area and under valve annulus in a few of 9-month old rats, and increased with increasing age. **Conclusions** Wistar rat can develop heart disease spontaneously. The incidence rises up with increasing age, mainly cardiomyopathy and occasionally subendocardial fibrosis. Collagen fiber deposition may be closely related to the genesis of rat cardiomyopathy.

【Key words】 Rat; Spontaneous lesion; Cardiomyopathy

[基金项目] 科技重大专项-艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治:2009ZX10604。

[作者简介] 徐艳峰, 助理研究员, 研究方向: 毒性病理学。

[通讯作者] 秦川, 教授, 博士生导师。E-mail: chuanqin@vip.sina.com。

Wistar 大鼠是长期致癌性实验、药物安全性评价及科研工作中常用的实验动物,了解其重要脏器的自发病变情况,才能正确评价实验中出现的病理学改变,从而得出正确的结论。心脏是药物毒性作用的主要靶器官之一。本研究旨了解 Wistar 大鼠心脏随年龄变化的特点,为长期致癌性实验、毒性病理学及老年病学研究等科研工作提供重要的背景资料。

1 材料和方法

1.1 实验动物

160 只清洁级 Wistar 大鼠,雌雄各半,购自军事医学科学院动物中心,实验动物合格证号 SCXK-(军)2007-004。自由进食进水,房间温度 20℃ ~ 26℃,湿度 40% ~ 70%,明暗周期 12 h。

1.2 指标测定

分别在 9 月龄、12 月龄、18 月龄、24 月龄时处死 40 只大鼠,HE 与 Masson 三色染色法,观察心脏病理改变。

2 结果

2.1 大鼠心脏病变情况

9 月龄 Wistar 大鼠心脏未见明显病理改变;12 月龄 Wistar 大鼠心脏病变的发病率为 2.5% (1/40),为轻度病变,表现为小灶性心肌细胞变性坏死伴少量以单核细胞为主的炎细胞浸润;18 月龄大鼠心脏病变的发病率为 57.5% (23/40),表现为轻至中度心肌病,其中雌性发病率 35% (7/20),雄性发病率 80% (16/20),且雄性病变程度较雌性严重。病变主要位于左心室,以心脏瓣膜环下方、乳头肌及左心室壁内侧最为常见。主要表现为心肌纤维变性坏死和纤维化,可伴有少量以巨噬细胞为主的炎细胞浸润,部分病例病灶内可见吞噬含铁血黄素的巨噬细胞。病变常为多灶性,或病变与正常心肌相间,呈不规则网格状;24 月龄大鼠均出现不同程度的心肌病,雄性病变较雌性严重。病变好发部位与 18 月龄时相同,但范围扩大,纤维化更为明显。24 月龄大鼠可见 1 例(1/40)心内膜下纤维组织增生,表现为心内膜下纤维母细胞样梭形细胞增生,细胞核长卵圆形,胞浆淡染,局部呈栅栏状排列,增生的细胞长入心内膜下方的心肌组织内。

2.2 Masson 染色结果显示各年龄 Wistar 大鼠心脏内胶原纤维沉积情况

2.2.1 心脏间质内胶原纤维沉积情况:9 月龄大鼠心脏内动脉周围有少量胶原纤维(图 1A),12 月龄大鼠心脏内动脉周围胶原纤维比 9 月龄时增多,并向周围心肌组织间延伸(图 1B);18 月龄及 24 月龄大鼠心脏内动脉周围胶原纤维明显增多,动脉外膜增厚,纤维组织沿心肌间质延伸,并在相邻血管间形成连接(图 1C,D)。

2.2.2 心脏瓣膜环根部纤维组织增生情况:9 月龄大鼠心脏瓣膜纤维环下方有纤细的胶原纤维分布,呈网格状环绕心肌细胞(图 1E);12 月龄大鼠心脏瓣膜纤维环下方胶原纤维稍增多(图 1F);18 月龄及 24 月龄大鼠心脏瓣膜环下胶原纤维明显增多,沿心肌间质向心室壁延伸,心肌细胞变性坏死,被纤维组织代替,可伴有少量炎细胞浸润(图 1G,H)(图 1 见文后插 2)。

3 讨论

大鼠是最常应用的实验动物之一。了解大鼠各脏器自发性疾病的特点,是正确解释实验结果的前提。大鼠自发性心肌病在早期的文献中即有报道,但其确切的发病率及随年龄而演化的规律却没有详细的资料。

实验动物可自发心脏炎性病变,尤其是年龄大者。发病的原因不明确,可能与感染或饮食等因素有关。有报道称,在大多数品种的大鼠,可偶尔见到小的坏死灶,局灶性炎症和纤维化,随年龄增长而增加^[1,2]。除小的脓肿灶常由感染(如泰泽菌病)引起外,这些病灶可能与心脏血管功能障碍引起的灶性缺血有关,支持这种假设的事实是这些病变主要位于心内膜下和乳头肌,是最易于缺血的区域。

关于老年性心脏改变的研究有很多报道。在老龄人类及非人灵长类动物,常发现大的弹性血管扩张、硬化、内膜增厚^[3]。心脏的老龄性改变包括左心室心肌肥大、心肌细胞数量减少、细胞外基质增加、纤维化,这些病变的发生可能与动脉系统的老化有关^[4,5]。本实验未发现老龄大鼠血管内膜明显增厚,而动脉外膜胶原纤维随年龄增长逐渐增多,提示大鼠心脏病变与动脉弹性下降有关。大鼠动脉系统的老龄性改变可能与人类不同。

啮齿类动物进行性心肌病也称为心肌病或变质性心肌病,用“啮齿类”的描述是为了与人类特有的心肌病区分。啮齿类动物心肌病在老龄大鼠发病率高,雌性大鼠的病变范围小于同龄的雄性大

鼠。有报道称在雄性大鼠,早在 3~4 月龄即可出现啮齿类动物心肌病的形态学特征。本研究对不同年龄的大鼠心脏的病理学检查发现,Wistar 大鼠在 12 月龄前,只偶尔发生轻度的心脏病变,表现为小灶性心肌细胞变性坏死及炎症反应。至 18 月龄时,约 57.5% 的大鼠出现自发性心肌病,至 24 月龄时,所有动物均发生程度不等的心脏病变,发病部位主要位于左心室,以心脏瓣膜环下方、乳头肌及左心室壁内侧最为常见,病变表现为心肌纤维变性坏死和纤维化,可伴有少量以巨噬细胞为主的炎细胞浸润,病变常为多灶性,或病变与正常心肌相间。雄性发病比雌性早,发病率高,且病变严重。随年龄增长,血管周围及瓣膜环下胶原纤维逐渐增加,此种改变加重了心肌缺血,改变其代谢状态,在大鼠老年性心肌病的发生中起到重要的作用。

本实验在 24 月龄大鼠见到 1 例心内膜下纤维组织增生。据报道,心内膜下纤维组织增生可见于老龄大鼠^[6],多位于左心室内膜下,表现为灶性纤维母细胞样细胞增生,可长入心肌之间,细胞间无明显的胶原沉积,无或极少见核分裂。可自发也可由致癌药物诱发。此种改变可能是对感染或免疫等损伤因子的反应。大鼠也可发生间叶组织肿瘤,此时增生的梭形细胞浸润性生长,呈多结节状,核分裂活跃,可与心内膜下纤维组织增生鉴别。

在大鼠,应用心血管药物也可引起心肌坏死和纤维化,尤其是扩血管抗高血压药,病变也最常发生于心内膜下和乳头肌。组织学上,这些药物诱发的病变与老龄大鼠的自发性病变相似,分布范围也相同。因此在长期的毒性研究,对心脏病变的解释可能会很困难。如果某种药物在高剂量引起心脏

病变,当有自发病变干扰时,很难判断安全剂量。长期毒性研究中纤维化的发生可能是由于早期应用药物而引起的心肌损伤,也可能是因为长期用药引起的循环改变而使自发病变加重。因此,解释大鼠心脏病变时,应详细了解大鼠的背景资料,尤其是与对照组大鼠的相应组织进行比较,慎重分析。在长期致癌性研究和老年病研究时,也要考虑老年大鼠心脏自发性病变的特点,才能对实验结果进行正确的评价。

参考文献:

- [1] Cornwell GG 3rd, Thomas BP. Cardiac fibrosis in the aged germfree and conventional Lobund-Wistar rat [J]. Prog Clin Biol Res, 1989, 287: 69 - 74.
- [2] Cornwell GG, Thomas BP, Snyder DL. Myocardial fibrosis in aging germfree and conventional Lobund-Wistar rats: the protective effect of diet restriction [J]. J Gerontol, 1991, 46:167 - 170.
- [3] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease [J]. Circulation, 2003, 107:346 - 354.
- [4] Mariani J, Ou R, Bailey M, et al. Tolerance to ischemia and hypoxia is reduced in aged human myocardium [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120:660 - 667.
- [5] Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults [J]. Cardiovasc Res, 2005, 66:265 - 275.
- [6] Boorman GA, Zurcher C, Hollander CF, et al. Naturally occurring endocardial disease in the rat [J]. Arch Pathol, 1973, 96:39 - 45.

[修回日期]2011-08-18