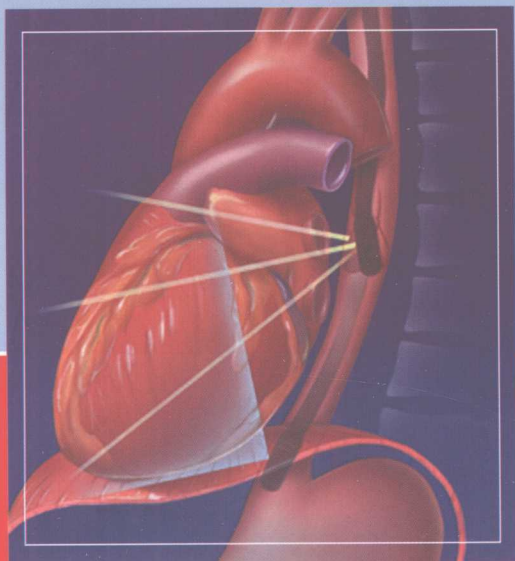




心脏疾病与细胞移植

主 编：范英昌

副主编：赵桂峰

心脏疾病与细胞移植

主 编 范英昌

副主编 赵桂峰



天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

心脏疾病与细胞移植/范英昌主编. --天津:
天津科学技术出版社, 2008.4

ISBN 978-7-5308-4522-6

I. 心… II. 范… III. 心脏病-干细胞-移植术(医学) IV. R654.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 026719 号

责任编辑:孟祥刚 吴 捷

责任印制:王 莹

天津科学技术出版社出版

出版人:胡振泰

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话(022)23332393(发行部) 23332392(市场部)

27217980(邮购部)

网址: www.tjkjbs.com.cn

新华书店经销

天津市和平区兴中印刷厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 6 字数 163 000

2008 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

定价:20.00 元

编者名单

主 编 范英昌

副主编 赵桂峰

编 委 谭俊珍 张红霞 王 强

赵 旭 郭茂娟 徐秀梅 顾立彦

前 言

近年来,无论在心脏的胚胎学、细胞生物学领域,还是在病理学、治疗学方面,心脏病学进展十分迅速。这些新的学说和观点,促进了对心肌细胞认识的深入,并使临床水平有了很大的提高,新的药物和医疗技术不断涌现,一方面解除了患者的病痛,另一方面提高了患者的生存率。

心力衰竭作为各种心脏疾病发展的终末阶段。在临床上是最为棘手的问题之一。近年来,虽然各种新的作用靶点治疗药物的出现、介入技术的提高和血管旁路移植方法的应用已经延缓了其衰竭进程。而作为心脏收缩基本单位心肌细胞的凋亡和坏死却使心脏的泵功能逐渐衰退。心脏研究人员在积极地寻找一种细胞使衰竭的心脏获得更多的新的生命,心脏的心肌细胞移植在这样一个背景下被提了出来。

1994年,在《科学》杂志上首次报道了将胎鼠心肌细胞植入成年鼠心脏内获得存活、增殖,提高了心脏收缩功能的研究报告。证实了这一技术的可行性。其后于2001年,德国科学家在临床上首次完成心脏的细胞移植手术,手术也取得了巨大的成功。最近,对该领域的研究,在心脏的细胞生物学,胚胎发育学、分子病理学及伦理学方面均取得了大量的研究成果,为更好的挽救濒死的心脏,延长患者的生命,带来了新的曙光。

本书旨在从心脏的胚胎学起源谈起,围绕心脏的细胞移植这个中心,介绍这个新的心脏研究热点的科研进展情况。

本书共分为四章。第一章介绍心脏形态与功能学基础,主要涉及心脏的胚胎学、生理学和解剖学部分。第二章为心脏疾病概述,主要论述了动脉粥样硬化的病理机制,心脏主要疾病的特点和目前的治疗概况。第三章和第四章是本书的核心部分,主要阐述了心脏细胞移植的实验室研究进展,分为细胞实验和动物实验研究两部分,涉及心脏细胞生物学、分子生物学等研究内容。本书的编写过程中参考了大量国内外研究文献以及我们历经5年的实验结果,希望能为本专业科研人员和临床相关医务人员参考使用。

本书的编写由国家自然科学基金、天津市自然科学基金和天津市社会发展基金联合资助。在编写过程中,由于编者的知识及经验有限,时间仓促。一定会有不少缺陷,望各位读者提出宝贵意见,希望本书能起到抛砖引玉的作用。

编 者

目 录

第一章 心脏形态与功能学基础	1
第一节 心脏的胚胎发生	1
第二节 心脏的解剖学	7
第三节 心脏生理学	41
第二章 心脏疾病概述	75
第一节 心血管疾病的分类	75
第二节 动脉粥样硬化病理机制	77
第三节 冠心病	79
第四节 心肌病	82
第五节 心力衰竭	83
第六节 治疗进展	85
第七节 研究现状及展望	103
第三章 移植细胞实验研究	115
第一节 移植细胞类型	115
第二节 细胞标记方法	128
第三节 基因转染技术	130
第四节 细胞分化诱导	131
第五节 微环境	132
第四章 动物实验研究	137
第一节 动物模型的制作及评价方法	137
第二节 细胞移植方法	148
第三节 细胞移植后移植细胞的存活及分化情况	153
第四节 移植细胞对宿主心脏形态学和功能的影响	163
参考文献	180

第一章 心脏形态与功能学基础

第一节 心脏的胚胎发生

在人胚发育第3周,由于胚胎的迅速增长,需摄取较多营养和排出废物。因此,该时期心血管已开始发育。心血管系统是胚胎时期最早执行功能的系统,原始心血管系统起始于卵黄囊、体蒂和绒毛膜的胚外中胚层细胞。首先,间充质细胞聚集形成一个细胞团或细胞索,称为血岛。然后,在血岛中出现间隙,周边围成腔的细胞为原始内皮细胞,许多内皮管互相合并并互相连通成网,形成胚外毛细血管网。不久,胚内间充质细胞以类似的方式形成胚内毛细血管网。人胚发育第3周末,胚外与胚内毛细血管互相通连,形成胚胎早期的血液循环网。

一、原始心管的发生

人心脏发生的原基位于胚盘的头端,口咽膜的前方,腹侧的脏壁中胚层中,此处称为生心区。人胚在第18~19天生心区的胚层内出现一围心腔(pericardiac coelom),围心腔腹侧的中胚层(即脏层)细胞密集,形成前后纵行,左右并列的一对长索,称生心板,板的中央变空,逐渐形成一对心管,由于头褶的出现,胚体头端向腹侧卷屈,心管及其头侧的原始横隔由口咽膜的头端发生180°的旋转至腹侧。当胚体发生侧褶时,一对并列的心管逐渐向中线靠拢,并从头端向尾端融合成一条。心管的头端与动脉连接,尾端与静脉相连,两端连接固定在心包上。

原始心管外的脏壁中胚层增厚并分为两层,内层分化为心内膜,外层与周围的中胚层则增厚发育为心肌膜。心肌膜分泌一层富含透明质酸的细胞间质,称心胶质。心外膜则是独立的由静脉窦区或横膈区的脏壁中胚层间皮细胞迁移到心肌膜周围而形成的。因此,早期的心管已具备心内膜、心肌膜和心外膜三层结构的雏形。随着胚体头褶与

侧褶的形成,使围心腔不断扩大,演变为心包腔。与此同时,心管与周围的间充质一起在围心腔的背侧逐渐陷入,心管则游离于心包腔内。随之,在心管的背侧出现了心背系膜,将心管悬连于心包腔的背侧壁。心背系膜的中部很快退化消失,形成一个左右交通的孔道,即心包横窦,心背系膜仅在心管的头尾端存留。

二、心脏外形的形成

在人胚发育第4周初,心管头端与动脉相连接,尾端与静脉相连接。由于心管生长速度不同,从头到尾出现3个膨大,依次为心球、心室和心房。以后,在心房尾侧又出现了一个膨大,称为静脉窦。早期,静脉窦位于原始横隔内。在围心腔内,心管的头尾两端被固定在心包上。由于心管快速生长,因此,形成2个弯曲。第1个弯曲发生在心球和心室之间,呈“U”字形,称为球室褶。第2个弯曲发生在心室和心房之间。由于心房移向心室背侧左上方,心管呈“S”形。静脉窦也随心房的迁移,移位于心房的背尾侧。由于该时期心房腹侧有心球,背侧有食管,故向左、右方向扩展,结果膨出于心球两侧。

人胚发育第5周,心房已位于心室的背上方,心室则移到心房的尾侧端,心房扩大,房室之间逐渐形成狭窄的通道,称为房室管。随着心房扩大,房室沟加深。心球则分为3段:远侧段细长,呈管状,为动脉干;中段较膨大,将演变为动脉圆锥;近段变得膨大,并被心室吸收演变为原始右心室,原始的心室将成为原始左心室。左、右心室之间的表面出现室间沟。至此,已初具成体心脏的外形,但内部尚未完全分隔。(图1-1)

三、心脏内部的分隔与演变

心脏各部的分隔是同时进行的,心脏的分隔有2种形式。第一种形式是由相对两侧的组织相对生长,然后融合,结果达到完全的分隔,如心内膜垫的发生。另一种形式是由于该部位两侧的结构,如心房与心室的快速生长膨大,以至原先的间腔相对狭窄,两侧侧壁互相靠近并融合,这样的分隔是不完全的,如心房与心室之间最初就是部分分隔。

(一)房室管的分隔 人胚发育第4周,在房室管背侧和腹侧中线

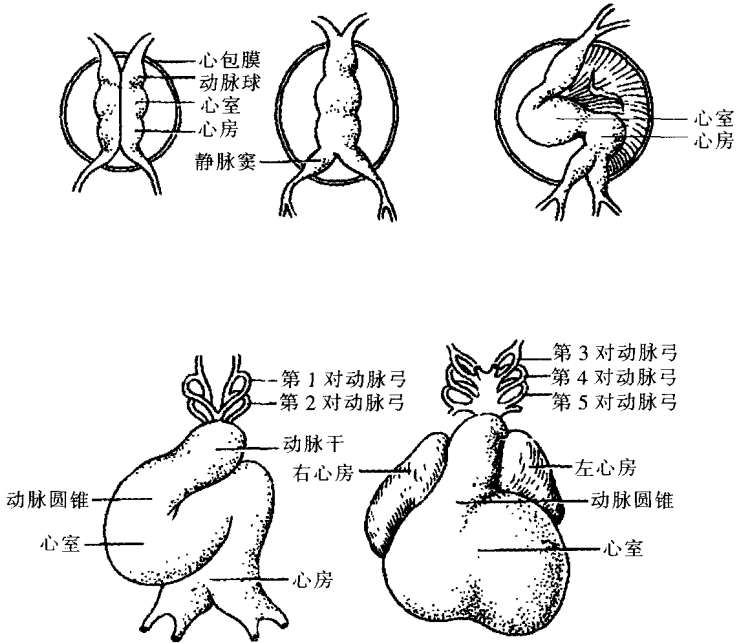


图1-1 心血管外形的变化

上,心内膜下组织增厚并向管腔突出,形成2个背、腹心内膜垫。随后,它们相对生长,相互靠拢并融合,将房室管分成左、右2个房室孔。围绕房室孔的间充质局部增生,并向腔内隆起,逐渐形成房室瓣,右侧为三尖瓣,左侧为二尖瓣。由于房室管位于心脏主要隔膜的交汇处,因此,分隔房室管的心内膜垫发育异常在许多先天性心脏病的发病中起着关键作用。(图1-2)

(二)原始心房的分隔 人胚发育第4周末,心内膜垫发生的同时,原始心房头端背侧的正中线上发生一个镰刀状薄膜,称为第一房间隔或原发隔。它向着心内膜垫方向生长,当其尚未与心内膜垫完全融合时,游离缘与心内膜垫之间的孔,称为第一房间孔或原发孔。第一房间孔封闭之前,在第一房间隔中央上部又因细胞凋亡出现第二房间孔或

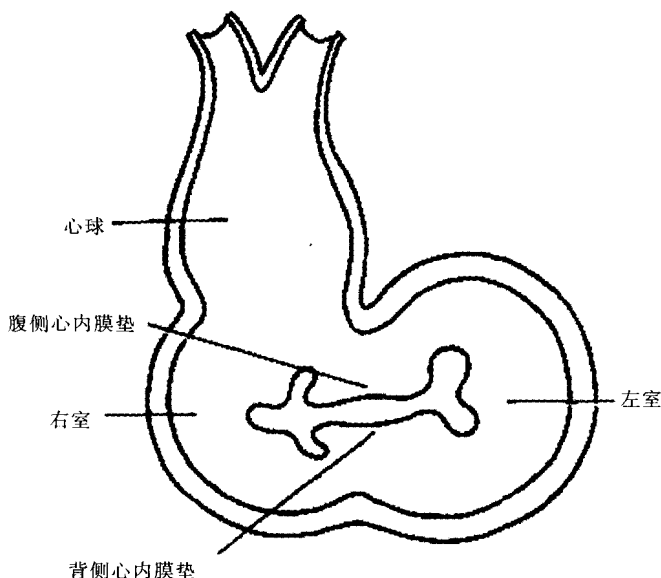


图1-2 房室管的分隔示意图

继发孔。随后,第一房间孔封闭。人胚发育第5周末,第一房间隔右侧又产生一个较厚的新月形肌性隔膜,称为第二房间隔或继发隔。此隔也向心内膜垫方向生长,并逐渐盖住了第一房间隔上的第二房间孔。第二房间隔是心房不完全的隔膜,它与心内膜垫之间留有一卵圆形的开口,称为卵圆孔。

遮挡卵圆孔的第一房间隔薄而软,其上部逐渐消失,剩余的部分形成一个活动的瓣,称为卵圆孔瓣。胎儿时期,因肺循环未出现,右心房的压力较高,血液由卵圆孔处推开卵圆孔瓣经第二房间孔流入左心房。左心房的血液则因卵圆孔瓣的阻挡而不能流入右心房。在出生前,下腔静脉进入右心房的血液,大部分经卵圆孔进入左心房。出生后,因肺循环开始,左心房压力增大,使两个隔膜紧贴并渐愈合成一个完整的隔,卵圆孔封闭,房间隔成为完全的隔膜。

(三)静脉窦的演变和永久左右心房的形成 静脉窦位于原始心房尾

端的背面和末端,分为左、右两角,分别与同侧的总主静脉、卵黄静脉和脐静脉相连接。开始,两个角是对称的,以后,由于左卵黄静脉、左脐静脉退化及左角血流量减少,左总主静脉变细形成左房斜静脉,静脉窦左角形成冠状窦。因右卵黄静脉近心段演变为下腔静脉的终末段,右总主静脉及右前主静脉近段形成上腔静脉,体循环血液均汇入静脉窦的右角,故右角血流量增多,从而右角增大,窦房口右移到右心房处。

在人胚发育第7~8周,由于原始右心房扩大,静脉窦右角并入右心房,成为永久的右心房光滑部,上、下腔静脉就直接进入右心房。原始右心房演变为右心耳。原始左心房开始与一条肺总静脉相连,肺总静脉两次分支,形成4条肺静脉。由于左心房扩大,肺静脉的根部并入左心房,使4条肺静脉直接通入左心房的光滑部,原始左心房演变为左心耳。

(四)原始心室的分隔 在人胚发育的第4周末,心室底部组织发生一半月形的肌性隔膜,称为肌性室间隔。该隔膜向心内膜垫方向生长,上缘凹陷,两者间留有一孔,称为室间孔。此时,左、右心室仍可互相交通。人胚发育第7周末,室间孔内肌性室间隔的游离缘、心内膜垫基底部以及动脉球嵴三者的结缔组织增生共同将其封闭,形成膜性室间隔。至此,左、右心室完全被分隔。肺动脉干与右心室相通,主动脉与左心室相通。

(五)动脉干与心球的分隔 心球又称动脉球,分远段和近段。远段称动脉干,呈管状,与动脉囊相连接。它由菱脑的围咽神经嵴细胞经第4、6鳃弓移行至此而成,近段演变为动脉圆锥。人胚发育第5周,动脉球内膜下组织局部增厚,形成2条相对生长的纵嵴,称为左、右动脉球嵴。随后,左、右动脉球嵴在中线靠拢并融合,呈螺旋形向心室方向延长;同时,形成一条螺旋形走行的隔膜,称为主肺动脉隔,将动脉球分为两条互相盘绕的管道。一条为升主动脉通入左心室,另一条为肺动脉干通入右心室。动脉球嵴还向心室方向延伸,参与心室的最终分隔。主动脉和肺动脉起始部的内膜下组织增生,各形成3个隆起,演变成主动脉瓣和肺动脉瓣。

在胚胎发育的过程中,组成心脏各部细胞群的分化受复杂的心基因程序的调控和指导。组成心脏的细胞来源于心内部和心外部两方面。心内部主要是源自生心区,其细胞主要分化为心肌。心外部分则主要来源于心神经嵴细胞。神经嵴细胞迁移到发育中的胚胎心脏,可分化成为心神经节的副交感神经细胞与主肺动脉隔的间充质细胞,并与心传导系统的细胞分化有关。研究已经发现,神经嵴细胞迁移到心脏后,随即凋亡,从而,大部分进入心脏的神经嵴细胞都消失。这些细胞通过凋亡,释放出一些有利于心脏发育的信号物质,目前认为可能是转化生长因子。

四、心传导系统的发生

(一) 窦房结的发生 在人胚发育第6周时,在腔房交界处接近静脉窦瓣头端的部位,细胞增生,出现一个致密区,称为窦房区,它由小细胞和裂隙状的小血管构成。第8周时,裂隙状小血管连接形成一条窦房结动脉。第10~12周,窦房区的细胞大量增生并围绕窦房结动脉,此时,窦房区改称为窦房结。随着窦房结进一步发育分化,结内有大量的胶原纤维网架,网孔中出现3种大小不等的细胞,即起搏细胞、移行细胞和外周心肌细胞。人胚发育第4个月时,窦房结内可见椭圆形的结内神经节和较粗大的神经纤维;第5个月时,出现结外神经节,并随发育增多;第7个月时,在窦房结外侧的心外膜内,结外神经节已可分出深浅两组,随后进一步发育,至出生前已与成人相近。

(二) 房室结的发生 房室结起源于静脉窦右角和房室管的肌纤维。由于静脉窦右角并入右心房,其左壁的细胞移至冠状窦开口的前上方,与房室管处的肌纤维一起分化形成房室结。其结构与发生和窦房结基本相似,由3种细胞和结缔组织、血管及神经所组成。细胞有起搏细胞、移行细胞和浦肯野纤维。

(三) 房室束、左右束支及其分支的形成 起初,心房与心室间的肌束是互相连接的,随着心脏的分隔,房室管周围的心外膜内出现结缔组织构成的心骨骼,把心房与心室肌分隔开。但房室管处留下一束肌纤维,随后分化形成房室束。左右束支由心室与心球交界处的肌纤

维分化形成,然后再分出许多细小分支,形成浦肯野纤维网。房室束、左右束支及浦肯野纤维网均由浦肯野纤维构成。

第二节 心脏的解剖学

一、心脏的位置和外形

(一)心脏的位置和毗邻 心脏位于胸腔的前下部,小纵隔内,外面裹以心包。心的位置偏左,约1/3位于中线的右侧,2/3位于中线的左侧。心脏的长轴(心底至心尖)自右后上方向左前下方倾斜,与正中矢状面约成45°角(图1-3)。心脏在发育过程中沿纵轴发生自右向左的轻度旋转,因而左右的结构并非对称排列。成人的右半心大部在前上方,左半心大部分在后下方。心脏的前方对着胸骨体和第2~6肋软骨,后方平对第5~8胸椎。心脏的前面大部分被肺和胸膜所遮盖,仅下部一小三角形区域(心包裸区)隔着心包直接与胸骨体下段和左侧第4~6肋软骨相邻。临床心内注射多在胸骨左缘第4或第5肋间隙进针,避免伤胸膜和肺。在左侧第4肋软骨以下,左肺前缘向外下凹陷倾斜而形成心切迹,在此区域心脏与胸壁之间无肺组织,因而左侧第4、5肋间隙也是超声探查心脏的良好路径。心脏向上与上腔静脉、升主动脉和肺动脉干相连。心脏两侧与膈神经、心包膈血管、胸膜腔和肺相邻。心的后方隔心包腔与左支气管、食管、左迷走神经和胸主动脉等结构相毗邻。当心脏向后扩大时(左房扩大)常压迫以上结构而产生相应症状。心脏的下方邻膈。

(二)心脏的外形 心脏的外形近似前后略扁的圆锥体,钝圆的心尖指向左前下方,心底朝向右后上方,因而贯穿心底至心尖的心脏长轴是倾斜的。心脏大小相当于成人的拳头。

从心脏表面看,近心底处有一条大致呈冠状位的沟叫冠状沟(冠状的凹槽),该沟几乎环绕心脏一周,只是在前方被主动脉和肺动脉干根部所中断。冠状沟是心脏表面分割心房和心室的标志,故又称房室沟。在心脏的前、后面各有一条自冠状沟向心尖延伸的浅沟,分别称前

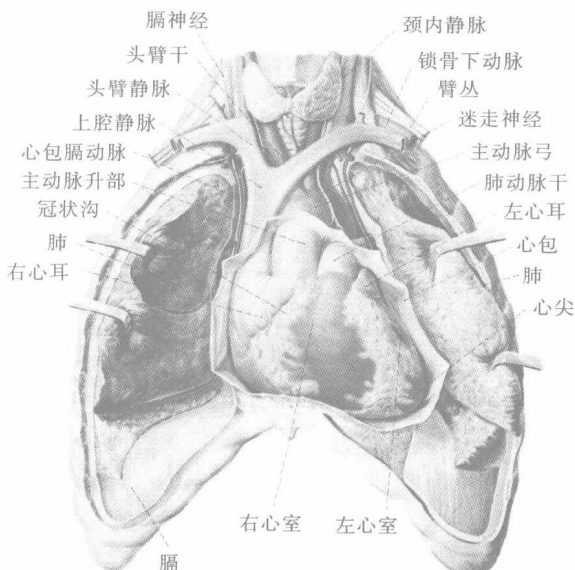


图1-3 心脏的位置

室间沟和后室间沟。二沟在心尖的右侧相遇,此处叫心尖切迹。后室间沟与冠状沟相交处称房室交点,是心脏表面的一个重要标志,此处是左、右心房与左、右心室在心脏后面相互接近的地方。其深面有重要的血管和神经等结构。在此处左、右房室沟不在一个水平上,而是左侧高于右侧,后房间沟与后室间沟也不在一条垂线上,而是后室间沟偏右、后房间沟偏左。心脏各沟内有心脏的重要血管、神经丛和淋巴管经过,并有较多的脂肪组织,表面覆有心外膜,因而从表面上看沟的界限并不清楚。(图1-4,1-5)

1. **心底** 朝向右后上方,略呈方形,大部分由左心房构成,小部分由右心房的后部构成,左、右两对肺静脉分别从两侧注入左心房。上、下腔静脉则从上、下方分别注入右心房。

2. **心尖** 朝向左前下方,是左心室的一部分,其投影位置平对左侧第5肋间,锁骨中线内侧1~2cm处。活体此处可触到或看到心

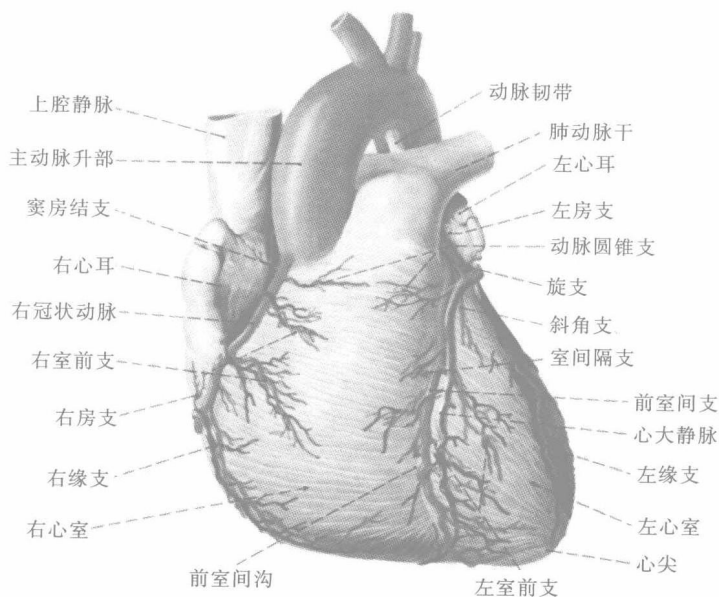


图1-4 心脏的外形和血管(前面观)

尖的搏动。

3. **胸肋面** 也称前面,朝向左前上方,稍凸隆。大部分由右心房和右心室构成,左侧小部分由左心耳和左心室构成。左、右心耳从两侧夹持肺动脉干根部。

4. **膈面** 也称下面,朝向后下方,较平坦,坐于膈上。大部分由左心室构成,小部分由右心室构成,左侧面朝向左上方,几乎全由左心室构成,仅一小部分由左心房构成。

5. **右侧面** 由右心房构成,微凸,向上下分别续上腔静脉和下腔静脉。在右侧面与胸肋面之间有界沟。沿此沟向上下延伸分别达上、下腔静脉的前缘。界沟正对右房内面的界嵴,是固有心房和腔静脉窦的分界,上缘主要由左心房构成,上缘的右侧端有上腔静脉注入右房。上缘的前方有升主动脉和肺动脉干遮盖而不能从表面看见。

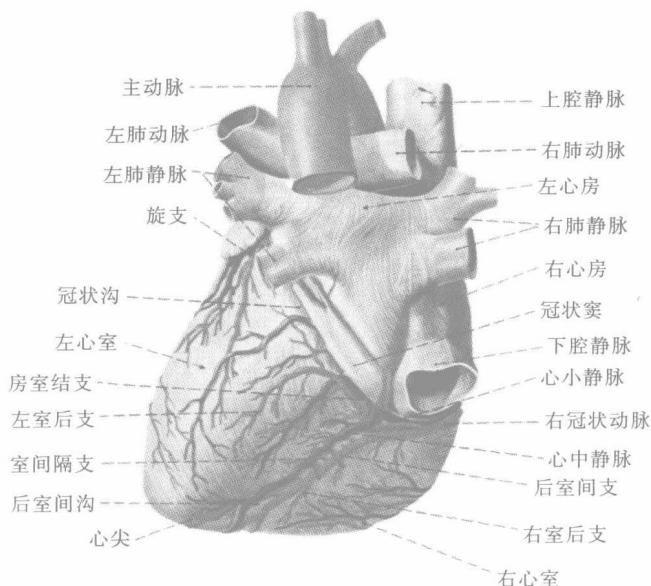


图1-5 心脏的外形和血管(后面观)

6. **右缘** 主要用于X线造影,由右心房构成,是向右侧微凸的右房轮廓。

7. **左缘或钝缘** 斜向左下,圆钝,将胸肋面与左侧面分开,大部分由左心室构成,小部分由左心房构成。

8. **下缘或锐缘** 近似水平位略向左下方倾斜,较为锐利,大部分由右心室构成,心尖部由左心室构成。

二、心腔的形态结构

心脏是主要由心肌构成的中空性血液动力器官,内腔分为左半心和右半心,左半心又分左心房和左心室,右半心分右心房和右心室。两半心由房间隔和室间隔分开,互不相通,右半心内流动的是静脉血,左半心内流动的是动脉血。正常情况下,动、静脉血互不相混。心房和心