本文引用:马骁,董曼,徐思源,等. 家猪心脏形态学研究进展[J]. 新乡医学院学报,205,32(10):968-971.

【综述】

家猪心脏形态学研究进展

马 骁[1], 董 曼[1], 徐思源[3], 袁嘉阳[4], 赵瑾莹[4], 马建军[2]

(1. 新乡医学院三全学院 2011 级临床医学专业,河南 新乡 453003;2. 新乡医学院人体解剖学实验室,河南 新乡 453003;3. 新乡医学院基础医学院 2012 级临床医学专业,河南 新乡 453003;4. 新乡医学院基础医学院 2011 级临床医学专业,河南 新乡 453003)

摘要: 心脏移植是治疗晚期心脏病最有效的方法,虽然同种间器官移植已广泛应用,但器官来源缺乏成为严重阻碍其发展的重要因素之一,异种移植渐渐受到人们的重视。异种移植不受细胞、组织和器官供应的制约。本文从形态学的角度对家猪生理解剖及其作为异种心脏移植器官供体的可能性加以概述,以期有助于猪心解剖及异种心脏移植的发展。

关键词: 家猪;形态学基础;心脏移植

中图分类号: R322.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)10-0971-04

迄今为止,心脏移植仍然是治疗晚期心脏病最有效的方法,近年来不断有学者对此进行尝试[1]。虽然同种间器官移植已广泛应用,但器官来源缺乏成为严重阻碍其发展的重要因素之一,异种移植渐渐受到人们的重视。异种移植不受细胞、组织和器官供应的制约,但与此同时也面临一些问题。灵长类与人类基因相似度最高,但其作为器官供体几乎所有的传染性疾病可以随着器官移植而传染给人类,而猪作为器官供体尚无此类报道[2]。猪心主动脉瓣膜于 1970 年就已成为令人满意的瓣膜生物假体[3]。由于猪心来源广泛且易得到,家猪心脏与人类心脏在解剖等方面相似度较大,是异种心脏移植的理想供体。且由于二者解剖结构的相似性,猪作为动物模型已广泛应用于心血管疾病的研究[4]。本文就家猪心脏形态学研究进展综述,以期有助于猪心解剖及异种心脏移植的发展。

1 家猪心脏大体观

由于猪与人体位不同,为保持二者解剖描述的一致性,本文中所涉及的猪心解剖学部位及方位均以人体解剖学姿势为参考,即腹侧和背侧为前和后,头侧和尾侧为上和下。

家猪心脏呈倒置的前后稍扁的圆锥体,为一个中空的肌质性器官。从正面观察为梯形,前靠胸骨,下与膈相邻,但膈面不像人心膈面成一平面,这与二者姿态体位不同有关[5]。成年家猪心脏约300 ~ 400 g,纵径与横径及质量均与人心相似[2],表面被心外膜及脂肪覆盖,内部被房间隔和室间隔分为左右 2 个半心,每个半心分为心房和心室,皆以房室口相通,其间有瓣叶防止血液倒流。

左、右后房室沟和后室间沟呈“Y”形相交。后房间沟呈弧形凸向左心房,在房室交点区与左后房室沟相交。成人房室交点区是位于 4 个心腔后部之间的倾斜样楔形间隙,向两侧与左、右冠状沟相延续,向下与后室间沟相通连[6]。猪心则不同:表面上,左、右房室沟与后室间沟可看作直线的前提下,3 条沟相交于一点,形成“Y”形房室交点区。后房间沟呈弧形凸向左心房,与左后房室沟相交,不参与此交点形成。

2 心脏纤维骨骼

心脏纤维骨骼为心肌和瓣膜附着处的纤维性支架,包括左、右纤维三角及纤维环(4 组瓣膜环)等,是心肌的附着部位,可以确保心房心室肌电生理活动分开,并为瓣叶附着提供稳定且形状可变的基础。

2.1 纤维瓣环与瓣膜系统 家猪心脏二尖瓣环、三尖瓣环分别由左、右纤维三角延续而形成。二尖瓣环呈椭圆形,前、后部不在同一平面上,呈“马鞍”形,其连续性在左心室流出道处降低[6]。三尖瓣环呈不规则形。在猪心 4 个瓣膜环中二尖瓣环最大,而人心中三尖瓣环最大。主动脉瓣环由左右纤维三角和瓣膜间隔环绕而成,质地较硬,呈圆形。肺动脉瓣环与心纤维骨骼的其他部位不在同一平面上,借圆锥韧带与其他部分相连[7]。

猪心瓣膜系统在心脏的泵血功能中起举足轻重的作用,功能上与单向阀门相似,保证了血液按照一

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.10.023
收稿日期:2014-11-17
作者简介:马 骁(1992 -),男,河南新乡人,本科生在读。
通讯作者:马建军(1963 -),男,河南新乡人,学士,高级实验师,研究方向:心脏解剖学,E-mail:mjj13849386598@yahoo.cn。

定方向流动。家猪二尖瓣由前瓣、后瓣、前外侧连合和后内侧连合共同构成。人心二尖瓣瓣膜呈三角形,而家猪心脏二尖瓣膜呈上宽下窄的梯形,这一点与人不同,可能是由种系差异造成的[8]。二尖瓣腱索形态多样,绝大多数腱索起始于乳头肌,到达瓣膜心室面,部分腱索起始于乳头肌,到达心室壁,称为假腱索。二尖瓣关闭不全是比较常见的心脏瓣膜病之一,有学者通过在猪身上建立模型并研究出相应的治疗方法:经导管二尖瓣瓣环成形术,并已证明其能减少二尖瓣返流[9]。

三尖瓣瓣膜由前瓣叶、后瓣叶及隔侧瓣叶构成。前瓣叶和后瓣叶的形状较为规则,为上宽下窄的梯形,隔侧瓣叶形状不甚规则,下缘略呈弧形。三尖瓣腱索形态多样,连于相邻 2 个瓣膜边缘的游离缘和粗糙部,附着于隔侧瓣的腱索较为特殊,呈簇状分布[10]。

2.2　纤维三角　猪心左纤维三角呈不规则三角形,位于主动脉左瓣的外侧,向后与二尖瓣环和瓣膜间隔相延续[7]。猪有相对独立的右纤维三角,与室间隔膜部一起,形成了向下延长的主动脉流出道,从而保证了主动脉-二尖瓣的连续性[6]。

因为家猪心脏纤维骨骼与人心相似度较大,Weymann 等[5]将猪心脏进行器官组织脱细胞处理,将剩余结构作为培育新心脏的支架。脱细胞后的心脏保留有胶原、蛋白多糖以及弹性蛋白,而其中 DNA 含量大大减少,这就意味着可以从患者体内提取干细胞,附着在脱细胞后的支架上形成新的心脏,而支架本身抗原性大大减低。

3　心房

3.1　右心房　位于猪心的右侧部,以界嵴分界分为固有心房及腔静脉窦。右心耳在固有心房上部呈狭长的管形,而不同于人类的锥形,相同的是右心耳内有发自于界嵴的梳状肌[11],当心内血流淤滞时,易在此形成血栓。

右心房后部是内壁光滑的腔静脉窦,有上、下腔静脉及冠状窦的开口。在人的心脏,冠状窦只接受心脏大中静脉,而在猪心同时也接受奇静脉。同时,猪心上下腔静脉呈直角,而在人心脏二者呈直线[11]。在制定移植手术方案时应注意预防出现不能吻合或因角度而导致静脉回流不畅。猪心腔静脉窦下部的卵圆窝比人更明显,位置更深,更靠近上腔静脉开口处[6]。

猪心上下腔静脉主干根部可以观察到有心房心肌延续,称为心肌袖,是异位兴奋灶引发局灶性心房颤动的好发部位,其在猪心上腔静脉心肌袖较明显,人心下腔静脉更明显[11]。上、下腔静脉心肌袖是家猪普遍存在的解剖结构,是连接左右心房的又一重要通路,可视为制作局灶性心房颤动理想的实验动物模型。

3.2　左心房　左心房位于心脏左侧,内壁光滑,收纳肺静脉的血液,通过左房室口与左心室相连。左心耳是左心房前部的突出部,呈三角形,与人类的管形不同,但都存在狭窄的短盲道[11],因血流较慢可以有血栓形成。猪心 2 个心耳大小相似,而人心右心耳大于左心耳。猪心左心房有 2 个入口和 1 个出口,入口为左右各一的肺静脉口,它们并排于左心房,明显与人类两对肺静脉开口不同[6]。出口为左房室口,与左心室相连。

3.3　房间隔　房间隔位于两心房之间,是两心房共有的部分,充盈状态的纵剖面呈两个相背的凹形,最薄处为膜性房间隔,从卵圆窝中心向外,房间隔厚度则逐渐增加[12]。猪心房间隔比人心更长,这是由不同心房形态以及相对于人而言头侧大动脉位移形成的,这种位移通常出现在成年猪心脏,新生猪中未观察到,提示是由于水平体位造成的[6]。冠状静脉窦口位于心脏后部绕左心房与左心室之间的冠状沟而行。在冠状静脉窦口的后内侧,房间隔与三尖瓣的隔侧瓣附着缘之间有一凹陷的膜性区,为膜性房间隔,该部位于右心房和左心室之间[12]。心导管术堵闭房间隔缺损已成为中央型房间隔缺损治疗的首选。猪的心脏解剖生理与人的相近似,因而成为了房间隔缺损封堵器研制中理想的实验动物[13]。

4　心室

4.1　右心室　猪心右心室位于前部,右心房的前下方,通过右房室口与右心房相连,与人心相比,心室占幼猪心脏比例较小。流入道又称窦部,可以观察到由室壁突入腔内的乳头肌,与人心一样分为前、后和内侧乳头肌 3 组。而与人心明显不同的是,猪心隔缘肉柱在心室中的位置明显较高,人类相对来说更退化,是前乳头肌的延续[6],有防止心室过度扩张的功能。在人心上有右束支以及供应前乳头肌的血管通过,猪心暂未见有研究报道。隔缘肉柱上方为弓形的肌性隆起,即室上嵴,其将心室顶分为 2 部分,可以加强心内壁。流出道是完全独立的肌肉结构,内面光滑,支持着肺动脉瓣环。猪心右心室流入道与流出道几乎呈直线,而人心呈直角,这些可能是对不同体位的适应。

同时应当注意的是,猪心肺动脉比较扭曲和狭窄,同时壁比较薄,当张力延伸至吻合口时,肺动脉猪心部较容易撕裂,临床上应加以注意,可通过补片

等方法进行加强。

4.2 左心室 猪心左心室位于心脏左侧,与人心一样,在猪心也起重要作用,但二者仍有不同之处。猪心心尖完全是由左心室构成[14]。从心冠状截面上看,左心室占据了约 2/3 的面积,室间隔偏向右侧,而人心两心室占据面积基本相同,室间隔位于中央[6],表明猪心左心室明显比同样大小人心左心室厚,有学者观察到此区别在幼猪心脏表现不明显,说明这些差异是由后天因素引起的。左心室通过左房室口与左心房相通,其周缘有二尖瓣环,有二尖瓣附着,其中后瓣占瓣环周长的 2/3,前瓣与瓣环的纤维相延续。二尖瓣的游离缘及室面有腱索连于乳头肌,成对的乳头肌附着于二尖瓣前瓣的前外侧及后中部,但不如右心室发达。出口为主动脉口,人与猪心动脉直径与壁厚的观测显示,两者壁厚基本相同,直径虽有不同,但并不会引起严重的外科问题。

4.3 室间隔 猪心室间隔与人心相似,家猪心脏室间隔为心室的内侧壁,位于左右心室之间,表面标志为前室间沟和后室间沟。从机能上看,室间隔肌部属于左室,与左心室其他壁共同构成肥厚有力的圆锥形室腔,行强而有力的舒缩机能[15]。室间隔依照其成分分为室间隔膜部和肌部。经观察,家猪室间隔膜部的面积远小于成人,因此膜部缺损概率小,移植到人体缺损后对机体的影响也较小。人室间隔膜部形状以五边形最多,四边形次之[6],家猪室间隔膜部以三角形最多,二者在形态的构成比例上有较大差别,猪心膜部形状的多样性及其与人心的差别可能与其复杂的胚胎发育有关,其具体的临床意义还有待进一步研究[16]。

5 心脏的血管

心的供血动脉包括左冠状动脉和右冠状动脉,分别起自相对应的主动脉窦口,即主动脉左、右窦口。左、右冠状动脉的血液经其分支至毛细血管后,大部分经静脉回流入冠状窦进入右心房,小部分直接注入右心房。有学者研究发现猪冠状动脉心肌桥的发生部位及出现率与人相似[17]。

5.1 左冠状动脉 家猪心脏左冠状动脉的形态结构与人相似,左冠状动脉起始管径较伴行静脉细,位置较深。左冠状动脉在走行很短一段距离就分为前室间支(临床上称前降支)和左旋支[6]。与人心相似,猪心左冠状动脉供应左心房、全部的左室前壁和绝大部分左室后及室间隔上 2/3。

5.2 右冠状动脉 右冠状动脉较左冠状动脉细小且较浅表,分支有心房支、心室支、窦房结支、房室结支及后室间支等。家猪心脏右冠状动脉在血供方面与人心脏血供相近似,但是家猪右冠状动脉后室间支终止于后室间沟上 1/3 较多见,而人心少见。通过动脉铸型可观察到,右冠状动脉供应右心房、右心室的大部及室间隔的下 1/3 区域。左右冠状动脉及其分支广泛吻合,形成了 2 个环路,即房室和室间环路。大部分猪心(80%)是右优势型,右冠状动脉绕过三尖瓣口至房室交界区,分出后室间支(临床上称后降支),并供应大部分心后壁[6]。

5.3 房室结区血供 房室结是心房与心室之间唯一的传导通道,房室结区的血供障碍常引起房室传导异常。家猪房室结区的动脉多来源于右冠状动脉 U 型弯曲、左冠状动脉旋支的分支和结上方的房间隔动脉,彼此吻合丰富,且微血管密度高于普通心肌组织。

5.4 静脉系统 家猪心脏静脉大部分汇入位于左冠状沟的冠状窦,然后注入右心房。心大静脉沿前降支与左奇静脉一同汇入冠状窦。在猪心上左奇静脉较明显,而在人心上与之对应的左斜静脉较小甚至缺如[6],故在临床移植时,应当注意移植前在左奇静脉汇入冠状窦处结扎[2]。部分心最小静脉收集右心房和右心室的血液并直接注入右心房。

在人心左心室胸肋面的后上部,心大静脉斜行入冠状沟,与前室间支和左旋支之间围成 1 个三角形区域,称为心血管三角[4]。家猪心血管三角形态与人心相似,大小有差异。家猪可作为冠心病和冠状窦介入治疗的良好动物模型[18]。

6 存在的问题与展望

猪心的解剖学研究在国外已经比较完善,国内有学者对家猪心脏形态进行了研究,丰富了心脏解剖学基础数据,但仍然存在一些问题。首先,虽然猪心与人心在结构上相似度较大,但在部分结构上有一定的差异,认识到差异并解决是在解剖结构上移植成功的关键,在临床上引起足够的重视。其次,未有文献明确猪表面特征(如质量等)与猪心各指标间的关系,如通过影像等方法发现异常的猪心,对其进行研究可能有助于供体的快速筛选;由于体位的不同,当猪心移植后,可能存在一些引发疾病的解剖学基础,如果移植成功,这些问题应当进行深入的研究。

虽然猪心研究还存在一些问题,但猪心作为心脏异种移植器官来源在解剖学上有着很大的优越性,无论从大小还是形态结构均与人心相似,通过多年家猪心脏科研组的研究,作者认为猪心作为供体移植在解剖形态学方面是完全可行的。猪心的解剖学研究仅仅是基础研究,要成功应用于临床还有很长的路要走。随着新型抗免疫排斥药物的研发以及

相关手术技术的进展及基因工程方面研究的长足进步,猪心异种移植将不再是梦想。

参考文献:

[1] Hammer C. Xenotransplantation perspectives and limits[J]. *Blood Purif*,2001,19(3):322-328.

[2] Siepe M,Martin J,Sarai K,*et al*. Anatomical Study on the surgical technique used for xenotransplantation:porcine hearts into humans [J]. *J Surg Res*,2007,143(2):211-215.

[3] Gallo I,Nistal F,Cayh R,*et al*. Long-term performance of porcine heart valve bioprostheses[J]. *Eur J Cardiothrac Surg*,1988,2(4):273-281.

[4] Schuleri K H,Boyle A J,Centola M,*et al*. The adult gottinggen minipig as a model for chronic heart failure after myocardial infarction:focus on cardiovascular imaging and regenerative therapies [J]. *Comp Med*,2008,58(6):568-579.

[5] Weymann A,Loganathan S,Takahashi H,*et al*. Development and evaluation of a perfusion decellularization porcine heart model-generation of 3-dimensional myocardial neoscaffolds [J]. *Circ J*,2011,75(4):852-860.

[6] Crick S J,Sheppard M N,Ho S Y,*et al*. Anatomy of the pig heart:comparisons with normal human cardiac structure[J]. *J Anat*,1998,193(Pt1):105-119.

[7] 申彪,马建军,郭志坤,等. 家猪心脏纤维支架的大体解剖[J]. 解剖科学进展,2003,9(4):309-310.

[8] 申彪,马建军,刘恒兴,等. 家猪心脏二尖瓣复合体的形态学观测[J]. 解剖科学进展,2002,8(4):315-316.

[9] Kim J H,Kocaturk O,Ozturk C,*et al*. Mitral cerclage annuloplasty,a novel transcatheter treatment for secondary mitral valve regurgitation:initial results in swine[J]. *J Am Coll Cardiol*,2009,54(7):638-651.

[10] 刘恒兴,申彪,马建军,等. 家猪心脏三尖瓣复合体的形态学观测[J]. 解剖学进展,2003,9(1):39-40.

[11] Ho S Y,Anderson R H,Sánchez-Quintana D. Gross structure of the atriums:more than an anatomic curiosity[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*,2002,25(3):342-350.

[12] 张杨杨,王永武,张倞,等. 猪心脏房间隔解剖参数测定[J]. 实验动物与比较医学,2007,27(4):244-245.

[13] Sideris E B,Kaneva A,Sideris S E,*et al*. Transcatheteratrial septal defect occlusion in pig lets by balloon detachalbe devices[J]. *Catheter Cardiovac Interv*,2000,51(4):529-534.

[14] 戚江涛,陈志国,郭东姣,等. 家猪与成年人房室交点区的解剖学比较[J]. 解剖学研究,2011,33(6):452-455.

[15] 凌风东. 心脏临床解剖学[M]. 西安:陕西科学技术出版社,1996:34-45.

[16] 范文艳,杨建华,陈骁,等. 家猪心脏室间隔解剖学观测[J]. 动物医学进展,2011,32(9):80-82.

[17] 雒国胜,罗利,马建军,等. 家猪心肌桥形态学观测及临床意义[J]. 新乡医学院学报,2008,25(3):237-240.

[18] 郭东姣,陈志国,戚江涛,等. 家猪心血管三角的解剖学观测[J]. 实验动物与比较医学,2011,31(6):447-449.

(本文编辑:王　燕)

(上接第 967 页)

[23] Wang H,Gu W,Xiao N,*et al*. Chlorotoxin-conjugated graphene oxide for targeted delivery of an anticancer drug[J]. *Int J Nanomedicine*,2014,9(13):1433-1442.

[24] Fiorillo M,Verre A F,Iliut M,*et al*. Graphene oxide selectively targets cancer stem cells,across multiple tumor types:implications for non-toxic cancer treatment,via " differentiation-based nanotherapy"[J]. *Oncotarget*,2015,6(6):3553-3562.

[25] Cheng W,Yu P,Wang L,*et al*. Sonic hedgehog signaling mediates resveratrol to increase proliferation of neural stem cells after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury *in vitro*[J]. *Cell Physiol Biochem*,2015,35(5):2019-2032.

[26] Cuyàs E,Martin-Castillo B,Corominas-Faja B,*et al*. Anti-protozoal and anti-bacterial Antibiotics that inhibit protein synthesis kill cancer subtypes enriched for stem cell-like properties[J]. *Cell Cycle*,2015,13(1):1-12.

[27] Sajadian S,Vatankhah M,Majdzadeh M,*et al*. Cell cycle arrest and apoptogenic properties of opium alkaloids noscapine and papaverine on breast cancer stem cellss[J]. *Toxicol Mech Methods*,2015,18(1):1-8.

[28] Li J,Zeng W,Huang Y,*et al*. Treatment of breast cancer stem cells with oncolytic herpes simplex virus[J]. *Cancer Gene Ther*,2012,19(10):707-714.

[29] Lamouille S,Xu J,Derynck R,*et al*. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2014,15(3):178-196.

[30] Hou Z J,Luo X,Zhang W,*et al*. Flubendazole,FDA-approved anthelmintic,targets breast cancer stem-like cells[J]. *Oncotarget*,2015,6(8):6326-6340.

[31] Jiang F,Li Y,Mu J,*et al*. Glabridin inhibits cancer stem cell-like properties of human breast cancer cells:an epigenetic regulation of miR-148a/SMAd2 signaling[J]. *Mol Carcinog*,2015,15(1):1-12.

[32] Takehara M,Hoshino T,Namba T,*et al*. Acetaminophen-induced differentiation of human breast cancer stem cells and inhibition of tumor xenograft growth in mice[J]. *Biochem Pharmacol*,2011,81(9):1124-1135.

[33] Hu K,Zhou H,Liu Y,*et al*. Hyaluronic acid functional amphipathic and redox-responsive polymer particles for the co-delivery of doxorubicin and cyclopamine to eradicate breast cancer cells and cancer stem cells[J]. *Nanoscale*,2015,7(18):8607-8618.

[34] Hu C,Niestroj M,Yuan D,*et al*. Treating cancer stem cells and cancer metastasis using glucose-coated gold nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*,2015,10(15):2065-2077.

[35] Mohyeldin A,Garzón-Muvdi T,Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology:a critical component of the stem cell niche[J]. *Cell Stem Cell*,2010,7(2):150-161.

[36] 马林,Serova M,Podgorniak M P,等. 双调蛋白反义核酸表达对裸鼠乳腺癌血管生成的抑制作用[J]. 中华肿瘤杂志,2005,27(9):521-523.

(本文编辑:李胜利)