

· 论著 ·

核转录因子- κ B 在热休克预处理抑制过氧化氢所致心肌细胞损伤中的作用

涂自智 肖卫民 刘梅冬 尤家驷 肖献忠

【摘要】 目的 探讨热休克预处理抑制氧化应激损伤心肌细胞的分子机制。**方法** 采用 1 mmol/L 的过氧化氢(H_2O_2)作用于原代培养的新生大鼠心肌细胞;用总抗氧化能力检测试剂盒及福林-酚法检测心肌细胞中总抗氧化能力的变化;用蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测热休克蛋白 70(HSP70)、 α B-晶状体蛋白、核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制物(I- κ B)含量;免疫组化检测 NF- κ B 及 HSP70 在细胞内的分布情况。**结果** ①与 H_2O_2 (1 mmol/L, 3 h)损伤组比,热休克预处理组(43 C 1 h, 恢复 6 h)的总抗氧化能力明显增加(P 均 < 0.01);②心肌细胞经热休克预处理(43 C 1 h)后 3 h, HSP70、 α B-晶状体蛋白、I- κ B 的表达均增加,6~12 h 达高峰,并可维持至 24 h;③与正常心肌细胞比较, H_2O_2 (1 mmol/L)处理的心肌细胞中 I- κ B 的含量明显下降,而热休克预处理则可抑制 H_2O_2 所致的这种变化;④ H_2O_2 (1 mmol/L, 30 min)可使心肌细胞胞质中的 NF- κ B 及 HSP70 向胞核移位,若先经热休克预处理(43 C 1 h, 恢复 6 h)则可使这种移位显著减少。**结论** 热休克预处理可抑制 H_2O_2 所致的心肌细胞损伤,其保护作用可能与其诱导 HSP70、 α B-晶状体蛋白及 I- κ B 的表达,从而抑制 NF- κ B 的活化有关。

【关键词】 核转录因子- κ B; 热休克预处理; 过氧化氢; 心肌细胞

Roles of nuclear factor - κ B in heat shock pretreatment to abate cardiomyocyte injury induced by hydrogen peroxide TU Zi-zhi, XIAO Wei-min, LIU Mei-dong, YOU Jia-lu, XIAO Xian-zhong. Department of Pathophysiology, Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China

【Abstract】 Objective To investigate the role of nuclear factor - κ B (NF - κ B) in heat shock pretreatment to abate cardiomyocyte injury induced by hydrogen peroxide (H_2O_2). **Methods** The primary generation of cultured neonatal rat cardiomyocytes were injured by exposure to 1 mmol/L H_2O_2 for different durations. The total antioxidant in cardiomyocytes was detected. The changes in heat shock protein 70 (HSP70), α B-crystallin, inhibitor of NF - κ B (I - κ B) were assayed by Western - blotting. The translocation of NF - κ B and HSP70 from cytoplasm to nucleus was observed by immunohistochemical analysis. **Results** ①Compared with H_2O_2 (1 mmol/L, 3 h) treated cells, cells subjected to heat shock pretreatment showed significant increase in total antioxidant capability (all P < 0.01). ② Western blot analysis demonstrated that heat shock pretreatment could induce expression of HSP70, α B - crystallin and I - κ B. ③Heat shock pretreatment inhibited H_2O_2 - mediated I - κ B degradation. ④ Immunohistochemical analysis showed that heat shock pretreatment could abate HSP70 and NF - κ B translocation from cytoplasm to nucleus. **Conclusion** Heat shock pretreatment could protect cardiomyocytes against H_2O_2 - induced injury, and its mechanism might involve expression of HSP70, α B - crystallin and I - κ B, which could inhibit H_2O_2 - mediated NF - κ B activation.

【Key words】 nuclear factor - κ B; heat shock pretreatment; hydrogen peroxide; cardiomyocyte

心肌损伤的主要机制可能与过氧化氢(H_2O_2)等活性氧的产生有关^[1,2]。许多研究证实,核转录因子- κ B(NF- κ B)作为促进各种炎症介质释放而引起细胞损伤的核转录因子,可能介导了氧化应激所致的心肌细胞损伤^[3-5]。长期以来,不少学者一直致力于寻找抑制心肌损伤的有效措施。许多药物(如自由基清除剂、受体阻断剂、钙拮抗剂等)已应用于实

验或临床研究,但效果却不尽如人意。能否通过激活心肌细胞内源性保护机制,特别是诱导热休克蛋白(heat shock protein, HSP)的表达而发挥其抗损伤能力,引起当今心脏病学界的极大兴趣。本室以往的研究工作表明, HSP70 对 H_2O_2 引起的心肌细胞损伤具有保护作用^[6]。近年来,也有文献报道, HSP70、 α B-晶状体蛋白可通过抑制 NF- κ B 的活化而发挥细胞保护作用^[7-10]。但在心肌细胞中, HSP 的保护作用是否与 NF- κ B 有关,尚有待进一步探讨。本研究中拟将培养的新生大鼠心肌细胞暴露于 H_2O_2 , 并进行热休克预处理,以期揭示热休克预处理是否能抑制 H_2O_2 所致心肌细胞损伤以及 NF- κ B 在其中发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30330280, 30470851)

作者单位:410078 长沙,中南大学湘雅医学院病理生理教研室

作者简介:涂自智(1959-),男(汉族),湖南省石门县人,副教授,主要从事败血症休克的分子机制和多器官功能衰竭的研究 (Email: xianzhongxiao@hotmail.com)。

挥的作用,为临床寻找新的防治措施提供思路。

1 材料与方法

1.1 材料:新生 Wistar 大鼠由本校实验动物中心提供。辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔 IgG、免疫组化试剂盒、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均购自武汉博士德公司;小鼠抗 HSP70 单克隆抗体(单抗),兔抗 α B-晶状体蛋白、NF- κ B、核转录因子- κ B 抑制物(inhibitor of kappa B, I- κ B)多克隆抗体(多抗)均购自 Stressgen 公司;总抗氧化能力试剂盒购自南京建成生物工程研究所;各种细胞培养试剂购自 Gibco 公司;其他分子生物学试剂购自 Sigma-Aldrich 公司。

1.2 大鼠心肌细胞培养:无菌条件下取出新生大鼠(生后 1~4 d)心脏,用质量分数为 0.1%的胰蛋白酶多次消化,制备成心肌细胞悬液,经贴壁 2 h 后分离纯化心肌细胞,将细胞浓度用含体积分数为 18%小牛血清的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基(DMEM)调整为 0.6×10^6 /ml 后接种于细胞培养瓶,取生长 2 d 的原代细胞进行实验。

1.3 实验分组:体外培养的新生 Wistar 大鼠心肌细胞随机分为 3 组,按以下方法处理。①正常对照组($n=7$):心肌细胞中加入无血清 DMEM 培养基,置于 37 C、体积分数为 5%的 CO₂ 培养箱中;②H₂O₂ 损伤组($n=7$):心肌细胞中加入含 1 mmol/L H₂O₂ 的无血清 DMEM 培养基,置于 37 C、5% CO₂ 培养箱中;③热休克预处理(43 C 1 h)组($n=7$):将细胞培养瓶塞紧,并用塑料袋将其密封后置 43 C 恒温循环水浴锅中 1 h,取出后置于 37 C、5%CO₂ 细胞培养箱中恢复 6 h,再进行 H₂O₂ 处理。

1.4 总抗氧化能力测定:利用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒,按其说明书用 722 分光光度计检测心肌细胞中总抗氧化能力,并用福林-酚法进行蛋白定量,算出每毫克蛋白中的总抗氧化能力单位。

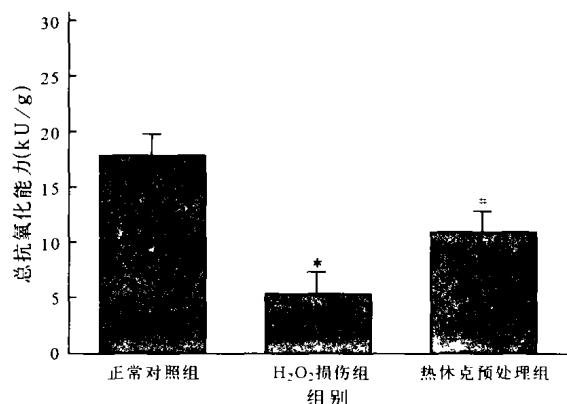
1.5 蛋白质免疫印迹法(Western blot):细胞先经过冷磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 遍,用加样缓冲液裂解细胞,100 C 水浴 10 min 后,离心($10\ 000 \times g$) 10 min,收集上清,采用考马斯亮蓝法行蛋白定量,制备好的蛋白样品置-80 C 冰箱保存备用。每泳道以 20 μ g 蛋白上样,经质量分数为 12%的十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)后,电转膜至硝酸纤维素膜。室温封闭 3 h,加一抗,室温下孵育 2 h,再加 HRP 标记的二抗,室温下孵育 1 h,采用 DAB 显色试剂盒进行约 2~5 min 显色,待蛋白条带显色清晰时,中止反应,拍摄照片,记录结果。

1.6 免疫细胞化学技术观察 NF- κ B 及 HSP70 在细胞内的分布:根据博士德生物工程公司提供的生物抑蛋白素过氧化物酶法(SABC)免疫组化染色试剂盒说明书要求进行。细胞用 4 C 预冷、体积分数为 4%的多聚甲醛固定,体积分数为 3%的 H₂O₂ 灭活细胞中内源性酶,滴加 1:50 正常血清封闭液(二抗同种动物来源),室温孵育 2 h,分别滴加 HSP70 和 NF- κ B 的一抗(1:200),4 C 过夜,加入与一抗相对应的生物素标记二抗(1:100),37 C 下 30 min,加入 SABC 工作液,37 C 下 30 min,DAB 显色试剂盒显色,水溶性封片剂封片,显微镜下观察 NF- κ B 及 HSP70 在细胞内的分布。

1.7 统计学处理:数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 热休克预处理增强 H₂O₂ 损伤心肌细胞的总抗氧化能力(图 1):与 H₂O₂(1 mmol/L, 3 h)损伤组比较,热休克预处理组(43 C 1 h, 恢复 6 h)的总抗氧化能力明显增加($P < 0.01$)。



注:与正常对照组比较: * $P < 0.01$; 与 H₂O₂ 损伤组比较: # $P < 0.01$

图 1 热休克预处理对 H₂O₂ 处理心肌细胞总抗氧化能力的影响

Figure 1 Effect of heat shock pretreatment on the total anti-oxidante induced by H₂O₂ in cultured cardiomyocytes of neonatal rat

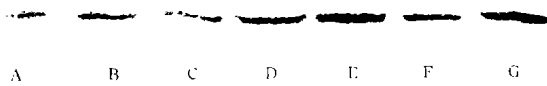
2.2 热休克预处理诱导 HSP70、 α B-晶状体蛋白、I- κ B α 的表达(图 2~4):Western blot 结果显示,心肌细胞经热休克预处理(43 C 1 h)后 3 h, HSP70、 α B-晶状体蛋白、I- κ B α 的表达即呈明显增加,6~12 h 达高峰,可维持至 24 h。

2.3 热休克预处理抑制 H₂O₂ 所致心肌细胞 I- κ B α 的降解(图 5):Western blot 显示 H₂O₂(1 mmol/L) 处理的心肌细胞,若先经热休克预处理(43 C 1 h, 恢复 6 h),可使 I- κ B α 含量的下降受到明显抑制。

2.4 热休克预处理抑制 H₂O₂ 损伤的心肌细胞 NF- κ B 及 HSP70 从胞浆向胞核移位(图 6, 图 7):

免疫组化检测示, NF- κ B 及 HSP70 在正常心肌细胞均位于胞浆中, H₂O₂ (1 mmol/L, 30 min) 可引起

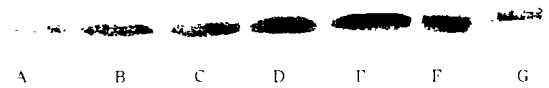
它们向胞核移位; 而热休克预处理 (43 °C, 1 h, 恢复 6 h) 则可使这种损伤引起的移位显著减少。



A: 细胞培养于 37 °C; B, C, D, E, F, G: 细胞于 43 °C 培养 1 h 后恢复 1, 3, 6, 12, 18 和 24 h

图 2 热休克预处理对心肌细胞 HSP70 合成的影响

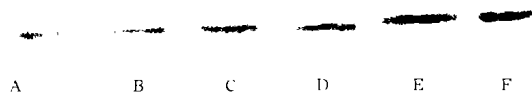
Figure 2 Effect of heat shock pretreatment on HSP70 expression in cultured cardiomyocytes of neonatal rat



A: 细胞培养于 37 °C; B, C, D, E, F: 细胞于 43 °C 培养 1 h 后恢复 1, 3, 6, 12 和 24 h; G: α B-晶状体蛋白的标准蛋白

图 3 热休克预处理对心肌细胞 α B-晶状体蛋白合成的影响

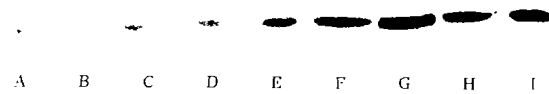
Figure 3 Effect of heat shock pretreatment on α B-crystallin expression in cultured cardiomyocytes of neonatal rat



A: 细胞培养于 37 °C; B, C, D, E, F: 细胞于 43 °C 培养 1 h 后恢复 1, 3, 6, 12 和 24 h

图 4 热休克预处理对心肌细胞 I- κ B α 合成的影响

Figure 4 Effect of heat shock pretreatment on I- κ B α expression in cultured cardiomyocytes of neonatal rat



A: 正常细胞; B, C, D, E: 细胞经 H₂O₂ 损伤后 5, 15, 30 min 和 1 h; F, G, H, I: 细胞先经热休克预处理再用 H₂O₂ 损伤后 5, 15, 30 min 和 1 h

图 5 热休克预处理对 H₂O₂ 所致心肌细胞 I- κ B α 降解的影响

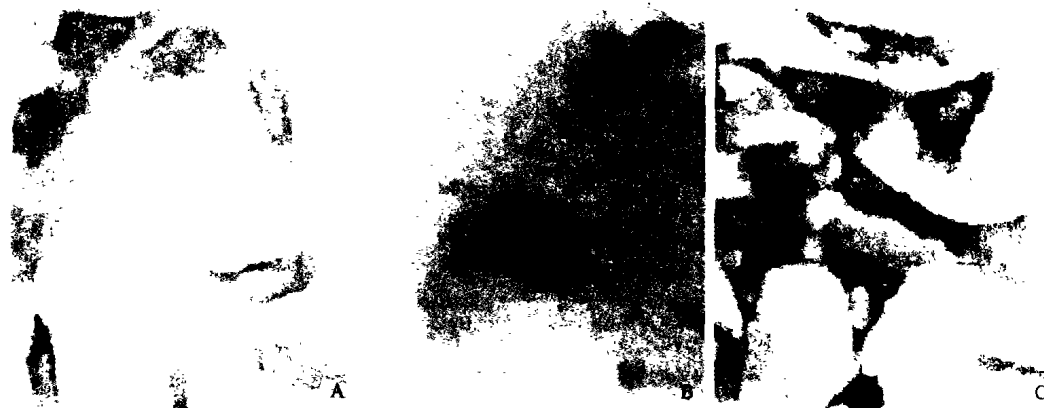
Figure 5 Effect of heat shock pretreatment on H₂O₂-mediated I- κ B α degradation in cultured cardiomyocytes of neonatal rat



A: 正常细胞; B: H₂O₂ 损伤 (30 min); C: 热休克预处理 (30 min)

图 6 热休克预处理对 H₂O₂ 所致心肌细胞 NF- κ B 从胞浆向胞核移位的影响 (DAB, \times 400)

Figure 6 Effect of heat shock pretreatment on H₂O₂-mediated NF- κ B translocation from cytoplasm to nucleus in cultured cardiomyocytes of neonatal rat (DAB, \times 400)



A: 正常细胞; B: H₂O₂ 损伤 (30 min); C: 热休克预处理 (30 min)

图 7 热休克预处理对 H₂O₂ 所致心肌细胞 HSP70 从胞浆向胞核移位的影响 (DAB, \times 400)

Figure 7 Effect of heat shock pretreatment on H₂O₂-mediated HSP70 translocation from cytoplasm to nucleus in cultured cardiomyocytes of neonatal rat (DAB, \times 400)

3 讨论

心肌缺血-再灌注损伤等急性心肌损伤的发病机制涉及诸多因素,目前认为 H_2O_2 等活性氧产生是其主要机制之一^[2,11]。 H_2O_2 所致的体外培养心肌细胞损伤可表现为细胞坏死与细胞凋亡两种形式^[5]。Turner 等^[12]认为,较低浓度的 H_2O_2 主要引起心肌细胞凋亡,而较高浓度时则主要引起细胞坏死。本实验在过去工作^[5]的基础上,所用 H_2O_2 浓度 (1 mmol/L) 介于高低二者间,故既能引起心肌细胞坏死,也能导致其凋亡。 H_2O_2 所致心肌细胞凋亡与激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 有关^[12-14],而 MAPK 激活可导致 I- κ B α 磷酸化^[15]。I- κ B α 是 NF- κ B 的内源性抑制蛋白,正常时与 NF- κ B 在胞浆内结成复合物,使 NF- κ B 失活。当 I- κ B 磷酸化并从 NF- κ B/I- κ B 复合物中解离下来后, NF- κ B 即可入核,结合在相应靶基因启动子上,迅速诱导靶基因 mRNA 合成,大量释放炎症介质,导致细胞损伤^[16-18]。因此, I- κ B α 降解和 NF- κ B 向胞核移位是 NF- κ B 活化的表现, H_2O_2 所致心肌细胞损伤与 NF- κ B/I- κ B 信号通路活化有关。

公认热休克预处理能增强心肌细胞的抗损伤能力,但其机制尚不十分清楚。本实验中发现,热休克预处理能诱导 HSP70、 α B-晶状体蛋白及 I- κ B α 表达,表明它们可能从以下几方面抑制 NF- κ B 活化,从而发挥对 H_2O_2 所致心肌细胞损伤的保护作用。

3.1 热休克预处理可能通过增强心肌细胞的抗氧化能力而抑制 NF- κ B 的活化。活性氧是 NF- κ B 的一种激活剂^[15,17], HSP70 与 α B-晶状体蛋白均具有增强心肌细胞抗氧化的能力。我室以往的工作证实,热休克预处理对心肌细胞的保护作用与其诱导 HSP70 表达而增强细胞抗氧自由基的能力有关^[19]; Mehlen 等^[9]利用 α B-晶状体蛋白转基因研究证实,该蛋白的表达可增加细胞中谷胱甘肽水平,从而抑制活性氧对 NF- κ B 的活化,以发挥抗损伤作用。同时,热休克预处理组总抗氧化能力较单纯 H_2O_2 损伤组明显增高,进一步证实 HSP 在 H_2O_2 所致心肌细胞损伤中能有效地抗氧化而发挥保护作用。

3.2 热休克预处理可通过诱导 I- κ B α 表达并抑制其降解,从而抑制 NF- κ B 活化。Wong 等^[7]报道,在内皮细胞中, HSP70 的保护作用与其阻断 I- κ B α 降解而抑制 NF- κ B 活化有关。HSP70 和 α B-晶状体蛋白作为分子伴侣^[20,21],可通过稳定 I- κ B α 的结构来阻止其降解。本实验结果发现,热休克预处理不但可诱导 I- κ B α 的表达,也可抑制 H_2O_2 所致心肌细

胞 I- κ B α 的降解。因此,热休克预处理通过这两方面的作用而抑制 NF- κ B 活化,可能在抗 H_2O_2 所致心肌细胞损伤中具有重要意义。

3.3 热休克预处理可通过抑制 NF- κ B 和 HSP70 从胞浆向胞核的移位,而抑制 NF- κ B 的活化。作者在前文中已证实, H_2O_2 可引起 I- κ B α 的降解,并使 NF- κ B 从胞质向胞核移位而激活 NF- κ B, 损伤心肌细胞^[5]。本实验结果发现,热休克预处理可抑制 H_2O_2 所致心肌细胞 NF- κ B 和 HSP70 从胞浆向胞核的移位,从而减轻 H_2O_2 对心肌细胞的损伤作用。Feinstein 等^[22]报道, HSP70 可与 NF- κ B 在星形神经胶质细胞胞质中结合,从而抑制其入核。

综合以上研究结果分析,我们认为 HSP 既可能在心肌细胞的胞质中与 NF- κ B 结合,阻止其入核;也可能在核内与 NF- κ B 结合,而抑制其对靶基因的作用。但其具体机制尚须进一步探讨。

参考文献:

- Brown J M, Terada L S, Grosso M A, et al. Xanthin oxidase produces hydrogen peroxide which contributes to reperfusion injury of ischemic, isolated, perfused rat hearts [J]. J Clin Invest, 1988, 81:1297-1301.
- Frantz S, Kelly R A, Bourcier T. Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor kappa B by oxidative stress in cardiac myocytes [J]. J Biol Chem, 2001, 276:5197-5203.
- Norman D A M, Yacoub M H, Barton P J R. Nuclear factor NF- κ B in myocardium: development expression of subunits and activation by interleukin-1 β in cardiac myocytes in vitro [J]. Cardiovasc Res, 1998, 39:434-441.
- Meidrum D R, Shenkar R, Sheridan B C, et al. Hemorrhage activates myocardial NF- κ B and increase TNF- α in the heart [J]. J Mol Cell Cardio, 1997, 29:2849-2854.
- 涂自智, 肖为民, 肖献忠, 等. NF- κ B/I- κ B 在过氧化氢所致心肌细胞损伤中的作用机制 [J]. 医学临床研究, 2004, 21:833-836.
- Liu Meidong, Xiao Xianzhong, Luo Zhengyao. Heat shock proteins (HSPs) protected cardiac myocytes against injury induced by hydrogen peroxide [J]. Circ Shock, 1994, 43(suppl): 43.
- Wong H R, Monrnie R, Jonathan R. The heat shock response inhibits inducible nitric oxide synthase gene expression by blocking I- κ B degradation and NF- κ B nuclear translocation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 231:257-263.
- de Freitas M S, Spohr T C, Benedito A B, et al. Neurite outgrowth is impaired on HSP70-positive astrocytes through a mechanism that requires NF- κ B activation [J]. Brain Res, 2002, 958:359-370.
- Mehlen P, Kretz-Remy C, Preville X. Human HSP27, Drosophila HSP27 and human alpha B-crystallin expression-mediated increase in glutathione is essential for the protective activity of these protein against TNF- α -induced cell death [J]. EMBO J, 1996, 15:2695-2706.
- Ran R, Lu A, Zhang L, et al. HSP70 promotes TNF-mediated apoptosis by binding IKK gamma and impairing NF- κ B survival signaling [J]. Genes Dev, 2004, 18:1466-1481.
- Taylor J M, Crack P J, Gould J A, et al. Akt phosphorylation and NF- κ B activation are counterregulated under conditions of oxidative stress [J]. Exp Cell Res, 2004, 300:463-475.
- Turner N A, Xia F, Azhar G, et al. Oxidative stress induces DNA

- fragmentation and caspase activation via the c - Jun NH2 - terminal kinase pathway in H9c2 cardiac muscle cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30: 1789 - 1801.
- 13 Marangolo M, McGee M M, Tipton K F, et al. Oxidative stress induces apoptosis in C6 glioma cells: involvement of mitogen - activated protein kinases and nuclear factor kappa B [J]. Neurotox Res, 2001, 3: 397 - 409.
- 14 Ryoo S W, Kim D U, Won M, et al. Native LDL induces interleukin - 8 expression via H₂O₂, p38 kinase, and activator protein - 1 in human aortic smooth muscle cells [J]. Cardiovasc Res, 2004, 62: 185 - 193.
- 15 Meldrum D R. Tumor necrosis factor in the heart [J]. Am J Physiol, 1998, 43: R577 - R595.
- 16 Siebenlist U G. Structure, regulation and function of NF - κB [J]. Annu Rev Cell Biol, 1994, 10: 405 - 455.
- 17 Kutuk O, Basaga H. Aspirin prevents apoptosis and NF - kappa B activation induced by H₂O₂ in hela cells [J]. Free Radic Res, 2003, 37: 1267 - 1276.
- 18 张良清, 徐军发, 蔡康荣, 等. 腺苷预处理对缺血-再灌注心肌细胞凋亡及核因子-κB 表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 158 - 160.
- 19 肖献忠, 尤家驷, 罗正曜. 热休克预处理抗过氧化氢所致心肌细胞损伤保护作用的细胞分子机制 [J]. 中国病理生理杂志, 1997, 13: 65 - 69.
- 20 孙经建. 热休克蛋白 70 的分布、调节及功能 [J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1997, 17: 7 - 9.
- 21 Jakob U, Gaestel M, Engel K, et al. Small heat shock proteins are molecular chaperones [J]. J Bio Chem, 1993, 268: 1517 - 1520.
- 22 Feinstein D L, Galea E, Aquino D A, et al. Heat shock protein 70 suppresses astroglial - inducible nitric oxide synthase expression by decreasing NF - κB activation [J]. J Biol Chem, 1996, 271: 17724 - 17732.

(收稿日期: 2005 - 03 - 03 修回日期: 2005 - 04 - 20)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

冠状动脉内溶栓治疗冠状动脉瘤样扩张并发急性心肌梗死 1 例

张振刚 龚开政 孙晓宁 李爱华 骆秋平 张昕 何黎民 凤以良

【关键词】 冠状动脉疾病; 心肌梗死; 溶栓治疗

巨大冠状动脉瘤样扩张(CAE)在临床比较罕见。本院于 2004 年 5 月收治 1 例巨大 CAE 并发急性下壁心肌梗死患者, 报告如下。

1 病历简介

患者男性, 65 岁, 因持续性心前区闷痛 2 h 入院。患者于清晨活动中突感胸闷, 持续性心前区疼痛, 门诊心电图示Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 ST 段弓背向上抬高 0.05~0.15 mV, V₁₋₄ ST 段压低 0.05~0.25 mV, I、aVL、V₁₋₅ 导联 T 波低平或倒置, 诊断为“急性下壁心肌梗死”。21 年前曾行右侧肾上腺“嗜铬细胞瘤”手术切除。术后仍有血压持续升高, 长期降压治疗, 血压 150~160/90~100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。查体: 血压 130/80 mm Hg, 脉搏 62 次/min; 意识清楚, 急性痛苦面容; 心、肺未见异常。实验室检查: 肌钙蛋白 I (+), 甘油三酯 1.05 mmol/L, 总胆固醇 4.16 mmol/L, 高密度脂蛋白 0.71 mmol/L, 低密度脂蛋白 3.24 mmol/L, 凝血功能、血糖、肝、肾功能均正常, 荧光梅毒螺旋体抗体吸

作者单位: 225001 江苏省扬州市第一人民医院心血管内科, 东南大学心血管疾病研究所

作者简介: 张振刚 (1960 -), 男 (汉族), 黑龙江省牡丹江市人, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师。

附试验阴性。急查心肌酶谱正常。1 h 后冠状动脉(冠脉)造影示左冠脉全段高度扩张, 尤以左主干为重, 最高达 17 mm, 管壁不规则, 前降支中段 80% 狭窄, 血流心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) I 级, 回旋支中段完全闭塞; 右冠脉全段异常扩张伴节段性狭窄, 血流 TIMI II 级, 遂对大动脉造影, 显示升主动脉略增宽, 但胸腹主动脉、肾动脉、髂动脉及股动脉均未见异常, 诊断为 CAE 伴急性下壁心肌梗死。试对回旋支行经皮冠脉腔内成形术, 但经多次努力导丝均未能通过回旋支闭塞部位, 即行冠脉内溶栓, 2 h 内先后注入尿激酶 1.25 MU, 造影显示仍未通, 但患者胸闷、胸痛症状得到逐渐缓解。当即复查心电图示: Ⅱ、Ⅲ导联呈 rsr', aVF 呈 qr, V₃ 和 V₄ 导联 ST 段压低 > 0.05 mV, I、aVL、V₃₋₆ T 波低平或倒置。继续给予速避凝、阿司匹林、抵克立得、倍他乐克、安博维等治疗。连续检测心肌酶谱变化, 10 h 达高峰: 肌酸激酶 982 U/L, 肌酸激酶同工酶 47 U/L, α-羟丁酸脱氢酶 276 U/L, 乳酸脱氢酶 519 U/L, 天冬氨酸转氨酶 131 U/L。第 9 d 心脏彩超检查: 主动脉根部 44 mm, 升主动脉 36 mm, 左房 36 mm, 左室舒张末径 57 mm, 室间隔 10 mm, 左室射血分数 0.51, 短轴缩短率 26%, 下壁运动减弱。患者拒绝行冠脉旁路移植术, 经常规

治疗, 住院 13 d 康复出院。

2 讨论

CAE 指冠脉局部管径扩大超过邻近正常段, 或弥漫性扩张管径大于正常值上限的 1.5~2.0 倍, 发病率 0.3%~4.9%, 确诊金标准是冠脉造影。该患者幼时无特殊病史, 高血压病史多年, 心脏彩超示主动脉显著增宽, 冠脉造影示 3 支血管均弥漫性扩张伴节段性狭窄, 形似“结肠”样改变, 考虑与动脉粥样硬化及长期高血压有关。目前主张, 本病一旦确诊即应予以长期抗凝治疗, 如华法林、阿司匹林等, 并应用血管扩张剂, 如钙离子拮抗剂等来预防冠脉痉挛。若发生急性心肌梗死, 则应积极静脉溶栓, 挽救濒死心肌。有人主张, 对于药物治疗效果不佳, 如顽固性心绞痛、心力衰竭, 且冠脉扩张为孤立的、远端血流好者, 或合并严重冠脉狭窄者, 可行冠脉旁路移植术, 对 CAE 病变血管进行旷置或直接切除^[1]。本例患者药物治疗效果较好。

参考文献:

- 1 刘志琴, 张陈匀, 张大国, 等. 冠状动脉旁路移植术治疗先天性冠状动脉瘤合并心肌梗死一例 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84: 379.

(收稿日期: 2004 - 11 - 11)

修回日期: 2005 - 06 - 27)

(本文编辑: 李银平)