

## 当归对心肌梗死后心肌细胞凋亡和心室重构的影响

上官海娟<sup>1</sup>, 徐江<sup>2</sup>, 官洪山<sup>2</sup>, 赵艳峰<sup>3</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院心内科, 河南 卫辉 450031; 2. 武汉大学医学院生理系, 湖北 武汉 430071; 3. 苏州大学医学院第一附属医院急诊科, 江苏 苏州 215000)

**【摘要】** 目的 探讨当归对大鼠心肌梗死后左室功能、梗死灶边缘区心肌细胞凋亡及凋亡相关基因变化的干预作用及其可能机制。方法 将 120 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组 (sham 组)、急性心肌梗死 (AMI) 组和当归干预组。采用结扎大鼠冠状动脉左前降支制备 AMI 模型。当归干预组于术后 24 h 开始腹腔注射当归注射液 ( $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 相当于含生药量  $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ); AMI 组和 sham 组注射等量生理盐水。术后 1、2、3 和 4 周记录血流动力学改变后处死动物, 分别采用原位末端缺刻标记法 (TUNEL) 和免疫组化法检测心肌细胞凋亡系数, 以及促凋亡基因 Bax 和抗凋亡基因 Bcl-2 的蛋白表达水平。结果 ① AMI 发生后左室功能明显降低, 当归干预 4 周后可改善左室功能 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。② AMI 组和当归干预组比较心肌梗死面积差异无统计学意义; AMI 组 4 周后全心和左室相对重量均较 sham 组显著增加 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 当归干预 4 周后可明显减轻全心和左室相对重量 ( $P$  均  $< 0.05$ )。③ sham 组未见心肌细胞凋亡, AMI 组和当归干预组梗死灶边缘区均有心肌细胞凋亡, 但当归干预组心肌细胞凋亡较 AMI 组明显减少 ( $P < 0.01$ )。④ 与 sham 组比较, AMI 组和当归干预组 Bax 和 Bcl-2 的蛋白表达均明显升高; 而当归干预组 Bcl-2 的蛋白表达进一步增加, 并能明显抑制 Bax 的蛋白表达 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 心肌梗死后发生左室功能降低, 梗死灶边缘区有大量的心肌细胞凋亡; 当归可能通过上调 Bcl-2 和下调 Bax 的表达, 使 Bax/Bcl-2 比值下降, 从而抑制该区的心肌细胞凋亡, 减少心肌细胞丢失, 进而改善左室功能, 减轻心室重构。

**【关键词】** 当归; 心肌梗死, 急性; 细胞凋亡; Bax 基因; Bcl-2 基因

中图分类号: R285.5; R542.22 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)01-0039-07

**Effects of Radix Angelicae Sinensis (当归) on myocardial apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction** SHANGGUAN Hai-juan<sup>1</sup>, XU Jiang<sup>2</sup>, GUAN Hong-shan<sup>2</sup>, ZHAO Yan-feng<sup>3</sup>.

1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical College, Weihui 450031, Henan, China; 2. Department of Physiology, Medical College of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China; 3. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215000, Jiangsu, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the intervention effects of Radix Angelicae Sinensis (当归) on ventricular function, myocardial apoptosis and expression of apoptosis-associated genes in the infarct border zone in rats with acute myocardial infarction (AMI), as well as the possible mechanisms of inhibitory effects of Radix Angelicae Sinensis. **Methods** One hundred and twenty male Wistar rats were randomly divided into three groups: sham, AMI and AMI+Radix Angelicae Sinensis. AMI model was induced by ligating the left anterior descending coronary artery. After 24 hours of ligation, Radix Angelicae Sinensis ( $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  equivalent to raw herb  $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , i. p.) was injected into the peritoneal cavity in AMI+Radix Angelicae Sinensis group, while in the sham and AMI groups were treated with the same volume of placebo (saline, i. p.). The changes of left ventricular function were measured by hemodynamics at 1, 2, 3 and 4 weeks after operation, and then the rats were sacrificed. The coefficient of myocardial apoptosis and the levels of protein expressions of Bax and Bcl-2 genes were detected by terminal deoxynucleotidyl-transferase (TdT) mediated dUTP biotin nick end labeling (TUNEL) staining and immunohistochemistry, respectively. **Results** ① After AMI, the left ventricular function was markedly deteriorated; compared with AMI group, the left ventricular function in the AMI+Radix Angelicae Sinensis group was significantly improved in the 4 weeks after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). ② Infarct size was not significantly different in AMI vs. AMI+Radix Angelicae Sinensis group; after 4 weeks in the AMI group, the relative weights of the whole heart and left ventricle were markedly increased in comparison with those of the sham operation group (both  $P < 0.01$ ). After 4 weeks of angelica treatment in the AMI+Radix Angelicae Sinensis group, the relative weights of the whole heart and left ventricle were significantly decreased (both  $P < 0.05$ ). ③ In the sham group, no

myocardial cell apoptosis was seen. There were apoptotic myocardial cells in the infarct border zone in the AMI and AMI + Radix Angelicae Sinensis groups; however, the number of apoptotic myocardial cells was decreased significantly in the AMI + Radix Angelicae Sinensis group compared with that in AMI group ( $P < 0.01$ ). ④ Positive expressions of Bax and Bcl-2 proteins were markedly increased in the AMI and AMI + Radix Angelicae Sinensis groups compared with those in sham group. Radix Angelicae Sinensis significantly inhibited expression of the Bax protein and significantly increased Bcl-2 protein expression compared with those in AMI group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** After myocardial infarction, the left ventricular function is decreased and at the peripheral border of the infarct area, there are a large amount of apoptotic myocardial cells; Radix Angelicae Sinensis possibly via its down-regulation of Bax protein expression and its up-regulation of Bcl-2 protein expression leads to the decrease of Bax/Bcl-2 ratio, reduction of myocardial cell apoptosis, decrease of the loss of myocardial cells, improvement of left ventricular function and amelioration of the ventricular remodeling.

**【Key words】** Radix Angelicae Sinensis; acute myocardial infarction; apoptosis; Bax gene; Bcl-2 gene

传统观点认为,急性心肌梗死(AMI)时心肌细胞的死亡形式是坏死。可最近的研究证实,鼠、兔和人类心肌细胞在经历长时间的缺血后,出现明显的凋亡特征<sup>[1]</sup>,坏死是随后发生的。不仅梗死中心区存在心肌细胞凋亡,梗死边缘区和远处存活心肌也有细胞凋亡发生<sup>[2]</sup>。心肌细胞凋亡的持续存在,使心肌细胞进行性丢失,胶原支架断裂,室壁变薄,心室扩张,心室重构发生,最终发展为心力衰竭<sup>[3]</sup>。凋亡的发生发展受多种基因调控,其中促凋亡基因 Bax 和抗凋亡基因 Bcl-2 被认为与细胞凋亡密切相关<sup>[4]</sup>。研究证实,当归不仅是一种钙拮抗剂,而且具有清除氧自由基,改善微循环,保护缺血、缺氧心肌细胞的作用<sup>[5]</sup>。本实验以结扎大鼠冠状动脉(冠脉)左前降支建立心肌梗死模型,观察心肌梗死后心室重构、心肌细胞凋亡和凋亡相关基因的蛋白表达以及当归的干预效应,旨在为临床心肌梗死治疗提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 心肌梗死模型制备方法:**雄性 Wistar 大鼠,体重 200~250 g(武汉大学实验动物中心提供)。按我们报道的方法<sup>[6]</sup>制备心肌梗死模型,用质量分数为 3%的戊巴比妥(40 mg/kg)腹腔麻醉动物后,经口气管插管,固定后接呼吸机,自左侧第 3~4 肋间逐层打开胸腔、心包,暴露心脏,用 7-0 丝线结扎冠脉前降支,结扎后可见心电图 II 导联 ST 段显著抬高,左室前壁颜色变白。确定制模成功后,使肺充分膨胀,排除胸腔气体后,逐层关胸。

**1.2 实验分组:**120 只动物按照随机数字表法分 3 组,假手术组(sham 组):仅穿线但不结扎;AMI 组:结扎冠脉制备模型;当归干预组:结扎冠脉后 24 h 腹腔注射当归注射液(20 ml · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,相当于含生药量 10 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>);sham 组和 AMI 组

作者简介:上官海娟(1979-),女(汉族),河南省人,硕士,医师。

注射等量生理盐水,均每日 1 次。为防止大鼠术后感染,每日肌肉注射青霉素 400 kU,连续 1 周。各组再按术后 1、2、3 和 4 周分为 4 个亚组,在相应时间点记录血流动力学改变后处死动物。

## 1.3 检测指标及方法

**1.3.1 血流动力学参数的测定:**用 3%的戊巴比妥(40 mg/kg)腹腔麻醉大鼠,固定后分离右颈总动脉,将 PE-50 导管插入颈总动脉,稳定 10 min 后记录动脉收缩压(SBP),然后将导管轻轻送入左室,经 BL-420 生物机能实验系统测量左室舒张末期压(LVEDP)、左室压上升最大速率(+dp/dt max)和左室压下降最大速率(-dp/dt max)。

**1.3.2 心脏重量及梗死面积的测定:**处死大鼠后取出心脏,用质量分数为 0.85%的氯化钠冲洗,滤纸吸干,称取全心重量(THW)、左室实际重量(LVW)并分别除以体重(BW),以 THW/BW 比值、LVW/BW 比值表示心脏及左室肥厚的程度。梗死面积的测定按照文献[6]方法改良,即沿垂直于左室长轴的方向将左室均分为 4 份,每份取 5 μm 厚的组织进行苏木素-伊红(HE)染色,照像后再进行图像分析,测定心内膜和心外膜面的心肌梗死疤痕弧长及心内膜和心外膜面周长,取平均值。梗死面积=(疤痕内弧长+疤痕外弧长)/(外周长+内周长)×100%。

**1.3.3 心肌组织切片制备:**处死动物后取出心脏,用 0.85%氯化钠冲洗,体积分数为 10%的甲醛固定 24 h,常规石蜡包埋,于心肌梗死灶边缘(梗死灶周围 1 mm 内)沿左室轴线连续切数张 4 μm 厚的切片,作 HE 染色,并行细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 的蛋白表达检测。

**1.3.4 心肌细胞凋亡检测:**用原位末端缺刻标记法(TUNEL),从各组取 5 张切片,按照试剂盒(德国 Roche 公司)说明书操作。①固定、包埋切片;②脱

蜡;③3 ml/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 封闭 30 min;④20 mg/L 蛋白酶 K 消化膜蛋白及核蛋白;⑤加入 TUNEL 反应液, 37 °C 孵育 60 min;⑥加入抗荧光素抗体;⑦3,3'-二胺基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染,脱水透明,封片。每张切片在 400 倍高倍视野随机数 5 个不同视野的凋亡细胞数及细胞总数,计算凋亡细胞数占总细胞数的百分率为凋亡系数。

**1.3.5 心肌细胞中 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的免疫组化检测及半定量分析:**每组取 5 张石蜡切片。主要步骤:①二甲苯脱蜡,切片入水;②体积分数为 3% 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水孵育 5 min,消除内源性过氧化物酶活性,蒸馏水清洗;③将切片放入 0.01 mol(pH6.0)的枸橼酸缓冲液中,置微波炉内修复抗原 15 min;④浸泡 5 min,正常山羊血清孵育 10 min,每张切片滴加 1:100 的 Bax 或 Bcl-2 单克隆抗体(北京中山生物技术有限公司),置湿盒孵育 30 min,漂洗,滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素工作液,孵育 15 min,漂洗,滴加显色剂[过氧化物酶基质 3 mg+3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 12 ml+磷酸盐缓冲液(PBS)2 ml],显微镜下观察到显色,水冲洗;⑤苏木素复染并拍片。每个标本测定 5 张切片,每张切片随机选取 6 个视野,每组 30 个视野,计数阳性细胞,用 HAIPS 2000 高

清晰彩色病理图像测量系统进行测量,选取平均吸光度(A)值作为半定量参数,测定 Bcl-2 和 Bax 的蛋白表达。

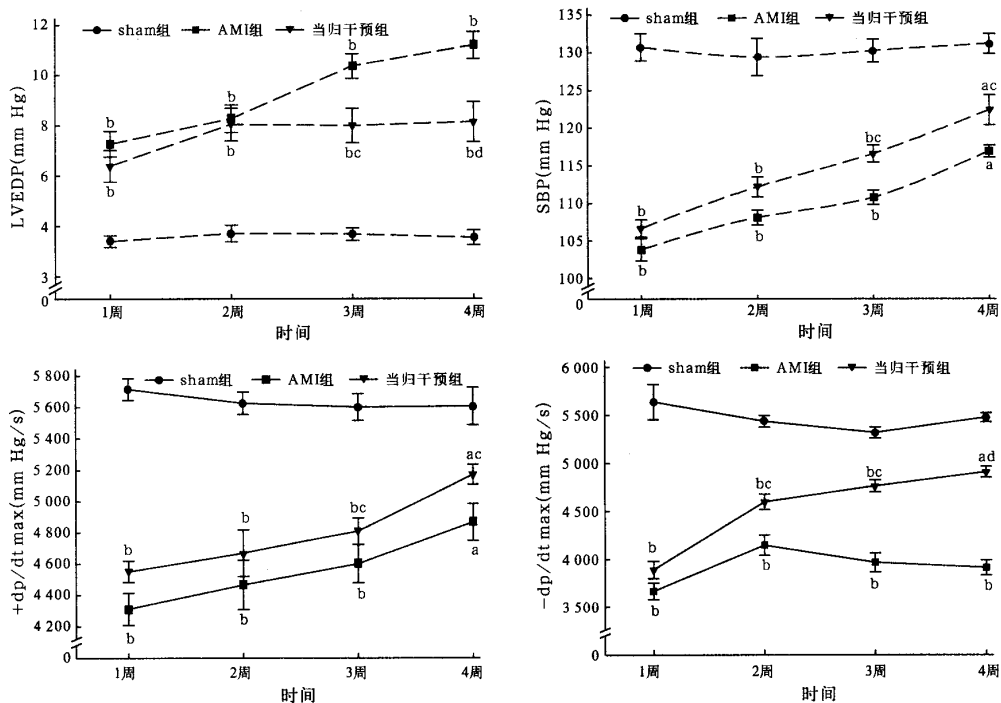
**1.4 统计学方法:**使用 SPSS 11.0 统计软件,数据均以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较用方差分析和 *q* 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 AMI 模型的制备情况:**动物制模后总死亡率为 35.9%,AMI 组死亡率为 17.4%,当归干预组死亡率为 15.9%,两组间比较差异无统计学意义。实验结束后开胸可见心脏肥大,左室游离壁部分心肌苍白、变薄,有梗死灶形成(彩色插页图 1)。

**2.2 血流动力学改变(图 2):**与同时间点 sham 组比较,AMI 组和当归干预组  $\pm dp/dt \max$  和 SBP 显著降低,LVEDP 明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。与同时间点 AMI 组比较,当归干预 3 周后 SBP、 $\pm dp/dt \max$  及当归干预 2 周后  $-dp/dt \max$  均显著升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );当归干预 3 周后 LVEDP 显著降低( $P<0.05$  和  $P<0.01$ )。

**2.3 梗死面积和心室肥厚指标的变化(表 1):**各组不同时间点 BW 比较差异均无统计学意义( $P$ 均  $>0.05$ )。AMI 组和当归干预组梗死面积比较差异亦



注:与 Sham 组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与 AMI 组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;1 mm Hg=0.133 kPa

图 2 各组大鼠血流动力学的变化

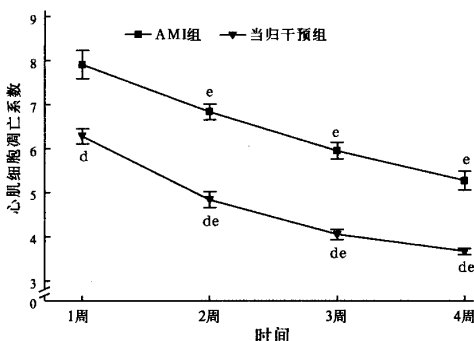
表 1 各组大鼠不同时间点心肌梗死面积、左室相对重量及 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	动物数	梗死面积(%)	BW(g)	HW/BW 比值(mg/g)	LVW/BW 比值(mg/g)	Bax 蛋白(A 值)	Bcl-2 蛋白(A 值)
sham 组	1 周	6		225.13±19.97	3.66±0.12	2.51±0.19	0.116±0.053	0.102±0.013
	2 周	6		228.27±17.57	3.72±0.29	2.52±0.13	0.120±0.031	0.103±0.009
	3 周	6		228.34±15.97	3.73±0.31	2.56±0.16	0.114±0.047	0.098±0.011
	4 周	6		232.30±21.41	3.74±0.38	2.60±0.15	0.109±0.063	0.094±0.021
AMI 组	1 周	8	43.09±2.16	220.67±17.89	3.86±0.11	2.67±0.18	0.127±0.072	0.117±0.016 <sup>a</sup>
	2 周	9	40.31±4.39	227.45±20.13	4.10±0.25	2.88±0.14 <sup>a</sup>	0.138±0.016 <sup>a</sup>	0.104±0.029
	3 周	7	41.09±3.32	226.34±19.68	4.21±0.37 <sup>a</sup>	2.93±0.16 <sup>a</sup>	0.173±0.051 <sup>a</sup>	0.102±0.032
	4 周	8	41.30±1.89	225.87±22.11	4.41±0.33 <sup>b</sup>	3.24±0.27 <sup>b</sup>	0.228±0.055 <sup>b</sup>	0.092±0.014
当归干预组	1 周	7	40.08±4.29	223.24±21.04	3.78±0.20	2.61±0.16	0.101±0.083 <sup>c</sup>	0.132±0.087 <sup>b</sup>
	2 周	7	42.16±2.70	227.27±23.14	3.90±0.24	2.77±0.11 <sup>a</sup>	0.124±0.024 <sup>a</sup>	0.124±0.024 <sup>b</sup>
	3 周	9	40.78±3.11	227.23±14.31	3.95±0.21	2.99±0.15 <sup>a</sup>	0.143±0.021 <sup>c</sup>	0.133±0.079 <sup>b</sup>
	4 周	8	40.69±2.87	230.18±19.47	4.03±0.15 <sup>c</sup>	2.91±0.23 <sup>a</sup>	0.167±0.054 <sup>d</sup>	0.143±0.063 <sup>b</sup>

注:与 sham 组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与 AMI 组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;与本组前一时间点比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ ;空白为无此项

无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与 sham 组 4 周比较,AMI 组 HW/BW 比值和 LVW/BW 比值显著增加( $P$ 均 $<0.01$ ),当归干预后则能明显减轻心肌梗死后全心和左室肥厚( $P$ 均 $<0.05$ )。

2.4 TUNEL 染色:光镜下凋亡的心肌细胞细胞核为深浅不一的棕褐色,细胞轮廓清楚;正常细胞核呈蓝色,坏死区细胞结构模糊不清。1 周时 sham 组梗死灶边缘区无心肌细胞凋亡征象,心肌细胞胞核均为蓝色,未见棕黄色凋亡细胞核;当归干预组和 AMI 组均有心肌细胞凋亡,当归干预组凋亡细胞核较 AMI 组明显减少,且着色变浅(彩色插页图 3)。心肌细胞凋亡水平(图 4)在 AMI 后 1 周时最高,并随着时间的延长而明显降低( $P$ 均 $<0.01$ );当归干预组梗死灶边缘心肌细胞凋亡均较同时间点 AMI 组明显降低( $P$ 均 $<0.01$ )。



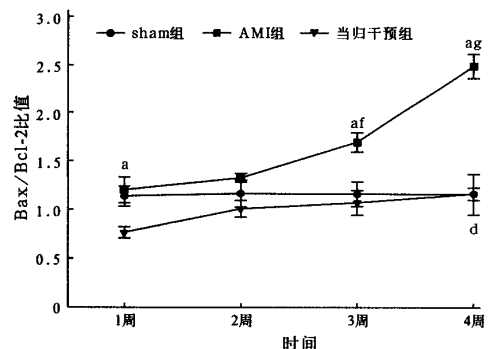
注:与 AMI 组同期比较,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;与本组前一时间点比较,<sup>e</sup> $P<0.01$

图 4 AMI 组和当归干预组大鼠不同时间点心肌细胞凋亡系数的比较

2.5 Bax 和 Bcl-2 的蛋白表达及图像分析(表 1,彩色插页图 5):光镜下观察 Bcl-2、Bax 蛋白的心肌细胞胞浆内含棕黄色颗粒。sham 组无 Bcl-2、Bax 蛋白

阳性表达。与 sham 组比较,AMI 组和当归干预组 Bcl-2 蛋白表达在梗死后 1 周明显增加,且当归干预组更为显著( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );1 周后 AMI 组 Bcl-2 蛋白表达较前下降,当归干预组则维持相对高的水平;当归治疗 3 周后能显著上调心肌梗死后 Bcl-2 蛋白表达( $P$ 均 $<0.01$ )。与 sham 组比较,AMI 组和当归干预组 Bax 蛋白表达随时间延长逐渐增加;当归干预 4 周后 Bax 蛋白表达较心肌梗死后显著降低( $P<0.01$ )。

2.6 心肌梗死后 Bax/Bcl-2 比值的变化(图 6):与同时间点 sham 组比较,AMI 组在 1、3 和 4 周时 Bax/Bcl-2 比值均明显升高( $P$ 均 $<0.05$ ),AMI 组 3 周和 4 周时的 Bax/Bcl-2 比值较 1 周时均明显升高,且后者升高更为显著( $P<0.05$  和  $P<0.01$ ),当归干预组 4 周时 Bax/Bcl-2 比值较 AMI 组明显降低( $P<0.01$ )。



注:与 sham 组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 AMI 组同期比较,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;与 AMI 组 1 周比较,<sup>f</sup> $P<0.05$ ,<sup>g</sup> $P<0.01$

图 6 各组大鼠术后不同时间点心肌细胞中 Bax/Bcl-2 比值的变化

2.7 心肌组织的病理学改变:sham 组各时间点心肌着色均匀,横纹排列整齐,胞膜完整,界限清晰,显

示正常心肌细胞形态;AMI 组各时间点心肌着色不均,细胞界限不清,横纹消失,部分细胞核溶解,浑浊肿胀细胞数目增多,并有小坏死灶征象,且随着时间的推移细胞变性和坏死加重;当归干预组各时间点心肌着色相对均匀,排列较完整,浑浊肿胀细胞数较同时间点 AMI 组减少,无小坏死灶。

### 3 讨论

当归是传统的活血化瘀药,具有增加组织血流量,减小氧耗,促进核酸、蛋白质合成,改善心肌氧供,缓解急性心肌缺血,保护缺血心肌的作用<sup>[7]</sup>。静脉注射当归注射液可显著增加冠脉血流量,减小冠脉阻力,降低血压和心肌耗氧量,也可显著减小冠脉阻断后的心肌梗死面积<sup>[8]</sup>。

**3.1 对细胞凋亡的影响:**研究证实,凋亡在心肌梗死后心肌细胞的死亡中也起着重要作用,心肌梗死后,梗死边缘区细胞凋亡更明显<sup>[9]</sup>。本实验也显示,sham 组无心肌细胞凋亡,而梗死边缘区心肌细胞凋亡随着时间的延长逐渐减少;当归在早期即可营救部分心肌,心肌细胞凋亡随时间延长明显减少。

凋亡是一种受基因控制的细胞自身程序性死亡,其激发与抑制受多种基因调控<sup>[10]</sup>,Bax 基因促进凋亡,Bcl-2 基因抑制凋亡。而 Bcl-2/Bax 比值决定细胞的存亡,Bcl-2 蛋白表达增加致 Bax/Bcl-2 比值下降,则抑制凋亡使细胞存活;反之,Bax 蛋白过量表达最终使细胞死亡<sup>[11]</sup>。本实验显示,心肌梗死后 1 周梗死边缘区 Bcl-2 表达增加,而后其表达水平下降并维持在一个相对较低的水平,Bax 的表达随着时间延长明显增加。推测在心肌细胞受到缺血损伤时,Bcl-2 立即启动,其基因产物的表达可抑制或逆转细胞凋亡的发生,从而保护心肌梗死早期阶段的存活细胞;而在心肌梗死慢性期,由于胶原纤维增生,使梗死边缘心肌处于慢性缺血、缺氧状态,从而诱导心肌细胞凋亡,使 Bax 过度表达。本实验也显示,在心肌梗死后的梗死边缘区存在细胞凋亡,且在亚急性和慢性阶段较明显;而在急性和亚急性期,当归治疗后 Bax/Bcl-2 比值无明显改变,证实当归主要在后期降低 Bax/Bcl-2 比值,从而抑制凋亡。本实验结果提示,随着时间的延长,梗死边缘区的心肌细胞凋亡明显减少,而 Bax/Bcl-2 比值却随着时间延长逐渐增加。原因可能有:凋亡是由多种促凋亡和抗凋亡基因调控的极其复杂的过程,各个调控基因之间可相互影响或重叠,它的发生并不单单是某个或某对基因改变所引发的,在心肌梗死后其他的凋亡调节基因也可能被激活,从而拮抗 Bax/Bcl-2 比

值升高诱导的凋亡,使该区的细胞凋亡随着时间的推移呈现下降趋势。

**3.2 对心室重构的影响:**心肌梗死后的心室重构是心脏对梗死后血流动力学改变的一种代偿性反应过程,抑制凋亡、减少细胞的进行性丢失,将明显改善心肌梗死后左室功能<sup>[12-13]</sup>。本实验显示,心肌梗死后  $\pm dp/dt \max$  明显下降,LVEDP 明显升高,说明心脏收缩和舒张功能明显受损;而当归治疗后,早期 SBP、LVEDP 和  $\pm dp/dt \max$  无明显变化,4 周后能明显降低 LVEDP,显著升高  $\pm dp/dt \max$ ,说明当归可能主要在后期发挥效应,降低左室充盈压,减轻左室前负荷,改善左室功能。本实验显示,AMI 组和当归干预组心肌梗死面积差异无统计学意义,可能是由于梗死面积的大小由心肌梗死发生的最初几小时决定,当归作为传统中药,可能发挥作用较慢。此外,AMI 组梗死早期全心和左室相对重量较 sham 组差异无统计学意义;晚期左室和全心相对重量均明显增加,后者增加更显著,提示心肌梗死后随着时间的延长出现全心和左室肥厚。当归治疗后 4 周能明显改善全心和左室肥厚,说明长时间使用当归可减轻全心和左心肥厚,抑制心室重构。

总之,心肌梗死后左室功能下降,梗死边缘区存在大量的心肌细胞凋亡,且凋亡与抗凋亡基因 Bcl-2 和促凋亡基因 Bax 的表达密切相关。当归可通过上调 Bcl-2 和下调 Bax 表达,使 Bax/Bcl-2 比值下降,抑制该区的心肌细胞凋亡,进而改善左室功能,减轻心室重构。

### 参考文献

- [1] Krijnen P A, Nijmeijer R, Meijer C J, et al. Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction[J]. J Clin Pathol, 2002, 55(11):801-811.
- [2] Bayat H, Swaney J S, Ander A N, et al. Progressive heart failure after myocardial infarction in mice [J]. Basic Res Cardiol, 2002, 97(3): 206-213.
- [3] Baldi A, Abbate A, Bussani R, et al. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2002, 34(2):165-174.
- [4] Yamamura T, Otani H, Nakao Y, et al. IGF-1 differentially regulates Bcl-xL and Bax and confers myocardial protection in the rat heart[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280(3):H1191-H1200.
- [5] 巫少荣,李自成,袁汉璋,等.当归在心血管系统的作用[J]. 中医药研究,2001,17(3):56-58.
- [6] Xu J, Carretero O A, Liu Y H, et al. Role of AT2 receptors in the cardioprotective effect of AT1 antagonists in mice [J]. Hypertension, 2002, 40(3):244-250.
- [7] 谢玲,杨凌红,李晓惠.当归药理作用研究进展[J]. 中医药研究,2000,16(6):56-58.
- [8] 黄伟晖,宋纯清.当归的化学和药理学研究进展[J]. 中国中药

- 杂志, 2001, 26(3): 147-151, 155.
- [9] Bayat H, Swaney J S, Ander A N, et al. Progressive heart failure after myocardial infarction in mice [J]. *Basic Res Cardiol*, 2002, 97(3): 206-213.
- [10] 冯全洲, 李天德, 王兆霞, 等. 钙离子拮抗剂对大鼠心肌梗死后心肌细胞凋亡的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(3): 133-136.
- [11] Takemura G, Fujiwara H. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction [J]. *Pharmacol Ther*, 2004, 104(1): 1-16.
- [12] 续冬梅, 张福生. 补阳还五汤对心肌梗死后患者心脏重塑及心功能改善作用的临床研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8(5): 298-300.
- [13] Zhao Z Q, Morris C D, Budde J M, et al. Inhibition of myocardial apoptosis reduces infarct size and improves regional contractile dysfunction during reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(1): 132-142.
- (收稿日期: 2007-05-20 修回日期: 2007-11-21)  
(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

## 4 例颈深间隙感染患者的治疗体会

刘丽燕, 李 超

(天津市天和医院耳鼻喉科, 天津 300050)

**【关键词】** 感染; 颈深间隙; 脓肿; 抗生素

中图分类号: R632 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2008)01-0044-01

报告 4 例颈深间隙感染患者治疗结果如下。

### 1 病例报告

例 1: 患者男性, 55 岁, 因咽痛 4 d, 以急性咽峡炎、颈深间隙感染入院。左侧颌下及颈部肿胀、压痛, 血白细胞计数 (WBC)  $17.1 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 0.90。入院后立即给予二代头孢类抗生素, 同时合用抗厌氧菌药物及糖皮质激素治疗, 颈部 CT 检查显示口咽、喉咽左侧弥漫性病变伴脓肿形成。入院第 2 日, 患者口中不断吐出脓性分泌物, 脓培养为金黄色葡萄球菌, 对二代头孢类抗生素敏感, 继续治疗, 症状渐减轻治愈出院。

例 2: 患者男性, 51 岁, 因左侧颈部肿胀伴发热 4 d, 在院外行抗炎治疗无效, 以颈深间隙感染入院。会厌充血、轻度肿胀, WBC  $9.2 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 0.77。入院后立即给予二代头孢类抗生素, 同时合用替硝唑及糖皮质激素治疗。入院第 2 日查空腹血糖为  $9.6 \text{ mmol/L}$ , 立即停用糖皮质激素, 控制血糖, 患者病状无明显好转, 颈部 CT 扫描显示右侧颈周间隙及咽后间隙感染伴多发脓肿形成。次日在全麻下行脓肿切开引流, 引流液送细菌培养为肺炎克雷菌, 对舒普深敏感。术后使用舒普深治疗, 同时用舒普深 + 替硝唑行引流腔冲洗并向脓腔内输

氧, 14 d 后痊愈出院。

例 3: 患者男性, 48 岁, 因颈部肿胀伴发热 3 d, 以颈部蜂窝织炎入院, 颈前正中处约  $5 \text{ cm}^2$  大小面积有握雪感, WBC  $9.3 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 0.83, 空腹血糖  $6.6 \text{ mmol/L}$ 。入院后给予二代头孢类抗生素, 同时合用替硝唑, 效果不佳, 改用泰能。入院第 3 日颈部 CT 扫描显示颈部弥漫性炎性改变, 下咽后壁局限增厚。即行颈部切开引流, 引流液细菌培养为 I 型肺炎链球菌, 对唑诺酮类抗生素及万古霉素敏感, 改用左氧氟沙星治疗。患者仍持续高温, 并出现脓毒症的征状, 入院第 6 日 B 超显示双侧胸腔积液、纵膈积液, 即行胸腔闭式引流 (左胸 100 ml、右胸 20 ml)、气管切开、纵膈切开引流 (80 ml), 引流腔用万古霉素冲洗, 并向脓腔内输氧后患者病情逐渐好转, 1 个月后治愈出院。

例 4: 患者男性, 78 岁, 因拔牙后 2 d 出现咽痛、发热 5 d, 在院外给予抗炎治疗效果不佳, 以颈深间隙感染入院。左侧颈部颌下区肿胀、充血, 压痛明显, 有握雪感, 颌下淋巴结肿大, 左侧牙根肿胀。WBC  $19.1 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 0.82, 血糖为  $16.9 \text{ mmol/L}$ , X 线胸片显示胸膜肥厚。入院后立即应用二代头孢类抗生素, 同时合用替硝唑, 积极控制血糖, 第 2 日患者出现意识不清、发绀、双肺有湿啰音, 血氧饱和度为 0.82, 患者要求

继续保守治疗, 给予呼吸机辅助呼吸、心率监护, 第 4 日行气管切开术, 术中见左侧切面带状肌深面有脓性分泌物流出, 取分泌物送培养为肺炎克雷菌感染, 敏感药为超广谱抗菌素泰能 (亚胺硫霉素), 于气管切开左侧切面带状肌深面置引流条, 改用泰能。但患者终因心力衰竭于入院后第 8 日死亡。

### 2 讨论

2.1 抗生素的应用: 颈深间隙感染多为继发性和混合性感染, 应采用联合用药的方式, 根据脓性分泌物的感染菌选择敏感抗生素。

2.2 对脓肿的处理: 脓肿位置及切开时机对预后具有决定性作用。咽旁间隙感染未行脓肿切开自行溃破得以引流, 经抗炎治疗可痊愈。局限于咽旁间隙的感染经药物保守治疗是替代手术引流的一种较好方法。脓肿位置较深时应及时进行切开引流, 对引流部位给予冲洗, 同时向脓腔内注氧使脓腔内处于高氧环境, 也可以达到控制厌氧菌生长的目的, 从而使病情得到有效控制。

2.3 气管切开术的时机: 在出现 2~3 度喉阻塞时即可考虑行气管切开。

2.4 血糖的控制: 对于糖尿病患者禁忌使用糖皮质激素治疗。

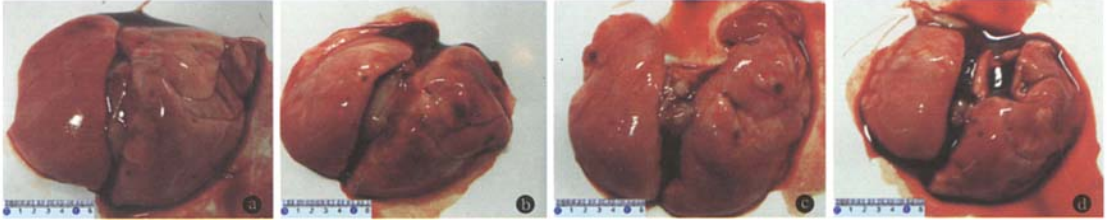
(收稿日期: 2007-08-09)

(本文编辑: 李银平)

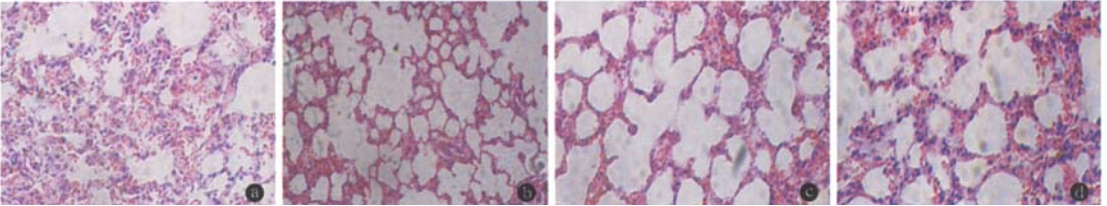
作者简介: 刘丽燕 (1965-), 女 (汉族), 天津市人, 副主任医师。

# 不同剂量凉血活血方防治大鼠放射性肺损伤的研究

(正文见6页)



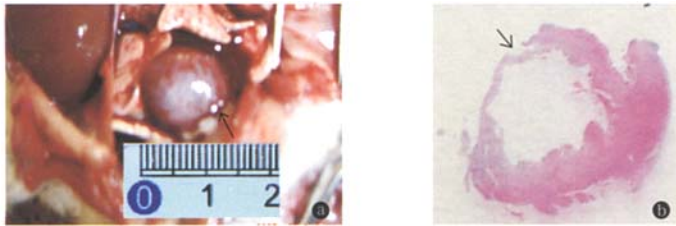
①:单纯照射组;②:凉血活血方小剂量组;③:凉血活血方中剂量组;④:凉血活血方大剂量组  
图1 各组大鼠照射右肺第12周肺大体标本



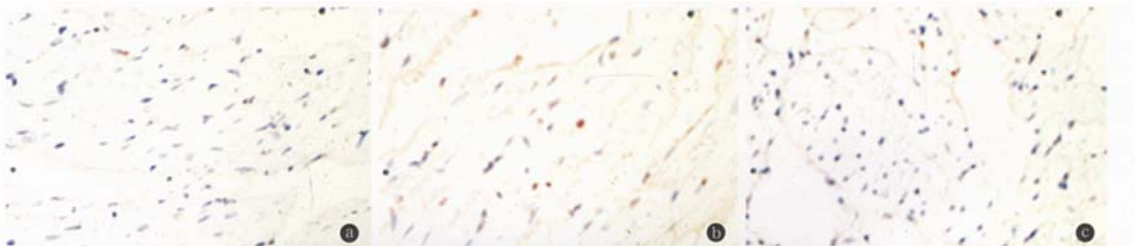
①:单纯照射组;②:凉血活血方小剂量组;③:凉血活血方中剂量组;④:凉血活血方大剂量组  
图2 各组大鼠照射右肺第5周(急性炎症期)肺组织病理学观察(HE, ×200)

# 当归对心肌梗死后心肌细胞凋亡和心室重构的影响

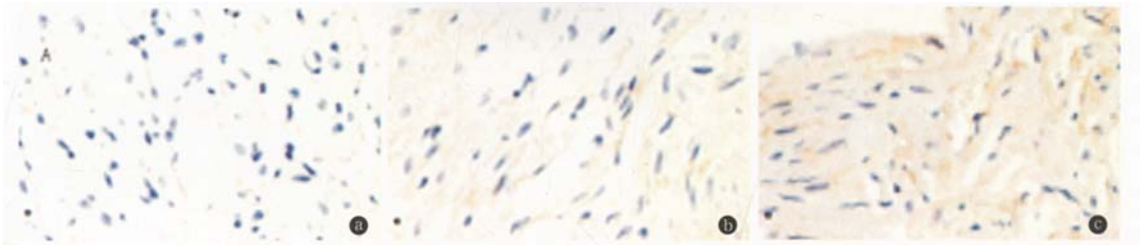
(正文见39页)



①:大体观察;②:光镜观察(HE, ×20)  
图1 AMI大鼠心肌组织病理学观察(箭头示心肌梗死灶)



①: sham组;②: AMI组;③: 当归干预组  
图3 各组大鼠术后1周心肌细胞凋亡情况(TUNEL, ×400)



①: sham组;②: AMI组;③: 当归干预组  
图5 各组大鼠术后1周心肌细胞中Bcl-2的表达(免疫组化SP法, ×400)