文章编号:1000-5404(2010)24-2577-05

论著

miR-222 在胃癌中的表达分析及其靶基因 FOS 的鉴定

朱恩东,李 娜,肖 斌,黎伯胜,毛旭虎,邹全明 (400038 重庆,第三军医大学医学检验系临床微生物学及免疫学教研室,国家免疫生物制品工程技术研究中心,重庆市生物制药工程技术研究中心)

【摘要】 目的 分析 miR-222 在胃癌中的表达水平并鉴定 miR-222 的靶基因。**方法** 选取第三军医大学新桥医院普外科 10 例患者的胃癌及远癌组织,匀浆法提取总 RNA,用 Real-time PCR 法检测 miR-222 表达。利用 miRNA 靶基因预测数据库 TargetScan,MICROCOSM 及 PicTar 对 miR-222 的靶基因进行预测。化学合成包含有 miR-222 结合位点的靶基因 3′非编码区(3′UTR)退火引物,插入荧光素酶报告载体 pMIR-REPORT 及绿色荧光蛋白(GFP)报告载体 pMIR-GFP-REPORT,检测荧光素酶的活性变化及观察 GFP 表达量,并在蛋白水平用 Western blot 检测 miR-222 对靶基因的抑制。**结果** miR-222 在 70%(7/10)的胃癌组织样本中表达上调。生物信息学(TargetScan,MICROCOSM 及 PicTar 3 个 miRNA 靶基因预测数据库)分析可得在包括人类在内的不同物种中,FOS 基因 3′UTR 区都有 miR-222 的保守结合种子序列。通过荧光素酶活性检测和 GFP 抑制试验可得 miR-222 在 mRNA 水平可以与 FOS 基因结合。Western blot 结果显示 miR-222 可以抑制c-fos 蛋白表达。**结论** miR-222 在胃癌样本中表达上调,证明 FOS 为 miR-222 的一个靶基因。

【关键词】 miR-222;FOS;胃癌
【中图法分类号】 R394-33;R394.2;R735.2 **【文献标志码】** A

Identification of FOS as a novel target of miR-222 up-regulated in gastric cancer

Zhu Endong, Li Na, Xiao Bin, Li Bosheng, Mao Xuhu, Zou Quanming (Department of Clinical Microbiology and Immunology, College of Medical Laboratory, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【Abstract】 Objective To analyze the expression profile of miR-222 in gastric cancer and identify its target so as to lay necessary basis for research on the function of miR-222 in the initiation and development of gastric cancer. Methods Ten paired gastric cancer and adjacent nontumor gastric mucosa tissues were obtained from pathologically-identified patients of Xinqiao Hospital (Chongqing). The total RNA was extracted by Trizol reagent with homogenizers. Real-time PCR was performed to detect the relative level of miR-222. The potential target of miR-222 was predicted by using 3 currently available prediction programs, including TargetScan, MICROCOSM, and PicTar. FOS was chosen because it was predicted by all the 3 programs. The 3′UTR sequence of FOS was obtained by chemical synthesis. This fragment was then cloned into the pMIR-REPORT and PMIR-GFP-REPORT, FOS was validated as a target of miR-222 by diversity assay of luciferase activity and GFP expression. Western blot analysis was performed to assay if Fos was down-regulated by miR-222 at the translational level. Results miR-222 was upregulated in 70% gastric cancer tissues (7/10). It was found miR-222 had potential conservative target seeding sites of FOS in various species including human beings by above-mentioned 3 prediction programs. It was proved that miR-222 targeted to FOS at mRNA level by luciferase assay and GFP repression experiments, and FOS was also suppressed by miR-222 at protein level. Conclusion miR-21 may serve as a biomarker for gastric cancer, and miR-222 may play a role in gastric cancer by targeting FOS.

【Key words】 miR-222;FOS;gastric cancer

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China(30770113) and the Foundation of the Innovative Scientific Research of Third Military Medical University(2009XQN20). Corresponding author: Zou Quanming, Tel: 86-23-68752316, E-mail: qmzou@mail.tmmu.com.cn

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(30770113);第三军医大学科研创新基金(2009XQN20)
【通信作者】 邹全明,电话:(023)68752316,E-mail:qmzou@mail.tmmu.com.cn

miRNAs(microRNA，微小RNA)是一类在转录后水平调控基因表达的小的内源性非编码RNA分子，长17～27 nt，在细胞与组织中特异表达。miRNAs通过与靶基因3′UTR区结合，调控发育、细胞分化、增殖和凋亡[1]。虽然已经证实一些miRNAs在癌细胞与组织中异常表达，但对于miRNAs在肿瘤发生中的作用机制及其如何影响肿瘤的生物学特性仍有待于进一步研究。miR-222属于miR-221/222家族成员，近年发现其在前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌等多种肿瘤中表达上调，是一个与肿瘤发生密切相关的癌基因[2-5]。

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一，在我国其发病率居各类肿瘤之首，而对于胃癌的成因尚不明确。在miR-222众多的靶基因中，FOS编码的C-fos蛋白为AP-1(转录激活蛋白)异源二聚体中的一个单体，在细胞的生命过程中发挥重要作用。FOS首次作为一个癌基因得到鉴定，但目前也有一些实验和临床资料显示其具有抑癌功能。在胃癌中，Jin等[6]对625例临床资料研究表明C-fos蛋白的丢失意味着较差的临床预后。本研究通过分析miR-222在胃癌中的表达水平及鉴定其靶基因，对miR-222在影响胃癌发生、发展过程中可能发挥的功能机制做了初步探讨。

1 资料与方法

1.1 标本来源

实验中所用到的病理标本，取自2009年10月至2010年5月在第三军医大学新桥医院普外科进行手术治疗的胃癌患者，术中取肉眼可见胃癌组织及远癌组织(癌旁正常胃粘膜组织距离肿瘤边缘>5 cm)并立即冻存于液氮中，后取术后病理切片证明病理分型为胃腺癌的病理组织共计10例。

1.2 试剂及仪器

Trizol® Reagent和lipofectamine 2000 Reagent购自美国Invitrogen公司；*Taq*Man® MicroRNA Assays，*Taq*Man® MicroRNA Reverse Transcription Kit购自美国ABI公司；Premix Ex Taq™ (Perfect Real Time)购自大连TaKaRa公司；人胚肾细胞HEK293，人胃腺癌细胞AGS，菌株DH5α，质粒pMIR-REPORT和PMIR-GFP- REPORT为本室保存；T_4 DNA连接酶，*Apa* Ⅰ、*Spe* Ⅰ、*Hind* Ⅲ、*Sac* Ⅰ、*Bam*H Ⅰ内切酶购自上海生工；DMEM/H培养基购自美国Hyclone；FBS-500胎牛血清(乌拉圭)购自美国GIBCO；寡核苷酸hsa-miR-222 mimics/negative control(miR control)购自上海吉玛公司；PureYield™ Plasmid Miniprep System和dual luciferase reporter assay system购自美国Promega公司；T-Per® Tissue Protein Extraction Reagent购自美国Pierce；BCA protein assay kit购自武汉博士德；c-Fos antibody购自美国Abcam，β-Actin antibody购自美国Santa Cruz，辣根酶标记山羊抗小鼠IgG(H+L)购自北京中杉金桥；Supersignal® West Dura Extended Duration substrate reagent购自美国Thermo；GloMax® 20/20 Luminometer(美国promega)；OLYMPUS倒置荧光显微镜(日本OLYMPUS)；BD FACSCalibur™ system(美国BD)；Chemi-doc XRS Gel Documentation System (美国Bio-Rad)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 人胚肾细胞HEK293和人胃腺癌细胞AGS，分别用含10%胎牛血清的DMEM/H与HAM/F12培养基在37℃、5% CO_2条件下培养。

1.3.2 组织总RNA的提取 胃癌组织或癌旁正常胃粘膜组织从液氮取出后，置于DEPC处理过的匀浆器中，按照50 mg/1 ml的比例加入Trizol，匀浆并提取组织总RNA，后溶于30 μl无RNase水中，详细提取步骤可参见Trizol® Reagent说明书。

1.3.3 Real-time PCR 根据*Taq*Man® MicroRNA Reverse Transcription Kit试剂盒说明书加入逆转录反应所需试剂、*Taq*Man® MicroRNA Assays提供的miR-222引物、总RNA等进行反应。逆转录的条件：16 ℃ 30 min；42 ℃ 30 min；85 ℃ 4 min。

逆转录合成的cDNA作为模板，进行Real-time PCR从而检测miR-222在胃癌组织的表达情况。根据Premix Ex *Taq*® (Perfect Real Time)试剂盒说明书加入Real-time PCR反应所需premix、*Taq*Man® MicroRNA Assays提供的miR-222探针、cDNA进行反应。Real-time PCR条件：95 ℃，2 min；95 ℃，15 s，60 ℃，30 s，循环40次。20 μl反应体系，内参为U6，结果用Bio-Rad自带软件分析。

1.3.4 miR-222靶基因预测 在网站http://www.mirbase.org/上根据提供的TargetScan，MICROCOSM及PicTar 3个miRNA靶基因预测数据库预测mir-222的靶基因。

1.3.5 miRNA靶基因荧光报告基因载体的构建[7] 根据TargetScan中查找的靶基因3′ UTR序列，设计退火引物将目的序列分别重组入荧光素酶报告基因载体pMIR-REPORT和绿色荧光蛋白报告基因载体pMIR-GFP-REPORT。退火引物序列如下：正义链 5′-CTAGTGGGCCCAGTCCTTACCTCTTCCGGAGATGTAGCAAAACGCATGGAGTGTGTA-3′，反义链3′-ACCCGGGTCAGGAATGGAGAAGGCCTCTACATCGTTTTGCGTACCTCACACATTCGA-5′。划线代表酶切位点，其中CTAGT为*Spe* Ⅰ，GGGCCC及CCCGGG为*Apa* Ⅰ，TTCGA为*Hind* Ⅲ。

用*Spe* Ⅰ与*Hind* Ⅲ分别双酶切pMIR-REPORT和PMIR-GFP-REPORT两个载体，2条引物以95 ℃，5min并缓慢降至室温的条件退火后连接入上述酶切后的载体，转化大肠杆菌DH5α，挑取单克隆，提取质粒并分别用*Apa* Ⅰ单酶切及*Sac* Ⅰ和*Bam*H Ⅰ双酶切鉴定。提取酶切鉴定正确的克隆送交Invitrogen测序，测序正确质粒分别命名为：FOS 3′UTR Luciferase reporter和GFP-FOS 3′UTR。

1.3.6 荧光素酶活性检测 将处于对数生长期的HEK-293细胞接种于96孔板，24 h后贴壁细胞达50%汇合率时进行转染。将合成的miR-222 mimics及阴性对照miR control与构建好的FOS 3′UTR Luciferase reporter及空载体empty 3′UTR Luciferase reporter、质粒pRL-TK共转染HEK293细胞，miR-222 mimics及miR control转染终浓度为50 nmol/L，荧光素酶表达

载体为 80 ng，pRL-TK 为 20 ng。具体操作按 Lipofectamine 2000 Reagent 说明书。转染后 24 h，用 dual luciferase reporter assay system 裂解细胞，用 GloMax® 20/20 Luminometer 检测荧光强度。

1.3.7 GFP 抑制实验　将处于对数生长期的 HEK-293 细胞接种于 12 孔板，24 h 后贴壁细胞达 50% 汇合率时进行转染。将合成的 miR-222 mimics 及阴性对照 miR control 与构建好的 GFP-FOS 3′UTR 及空载体 GFP-empty 共转染 HEK293 细胞，miR-222 mimics 及 miR control 转染终浓度为 50 nmol/L，GFP 表达载体为 200 ng。具体操作按 lipofectamine 2000 Reagent 说明书。转染后 24 h，先用 OLYMPUS 倒置荧光显微镜观察，然后经 BD FACSCalibur™ system 检测 GFP 表达。

1.3.8 Western blot 分析　将处于对数生长期的 AGS 细胞接种于 100 ml 培养瓶中，24 h 后贴壁细胞达 50% 汇合率，将合成的 miR-222 mimics、inhibitor 及阴性对照 miR control 分别转染 AGS 细胞。48 h 后 RIPA 法提取细胞总蛋白，BCA 法测定蛋白浓度。取 30 μg 蛋白经 SDS-PAGE 分离后，半干转至 PVDF 膜上，依据 marker 标示将 c-Fos 及 β-actin 条带分别剪下，5% 脱脂奶粉封闭，分别用以 1∶1 000 稀释的 c-Fos 及 β-actin（内对照）抗体孵育过夜，然后与辣根酶标记山羊抗小鼠 IgG（H + L）孵育 2 h，用 Supersignal® West Dura Extended Duration substrate reagent 处理并曝光显色。

2　结果

2.1　miR-222 Real-time PCR 检测

将收得的 10 例胃癌及癌旁正常胃黏膜组织分别提取总 RNA，逆转录后进行 Real-time PCR 检测 miR-222 表达后，计算两者比值。结果显示，miR-222 在 70%（7/10）的胃癌组织样本中表达上调（图 1）。

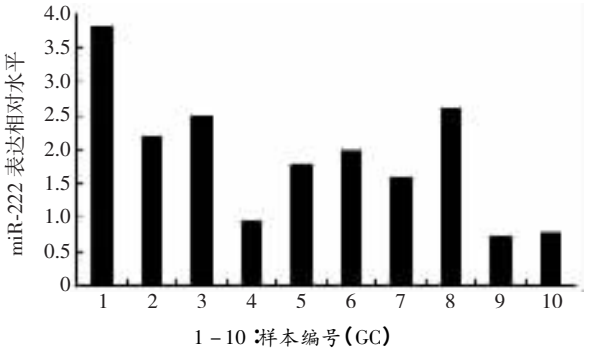
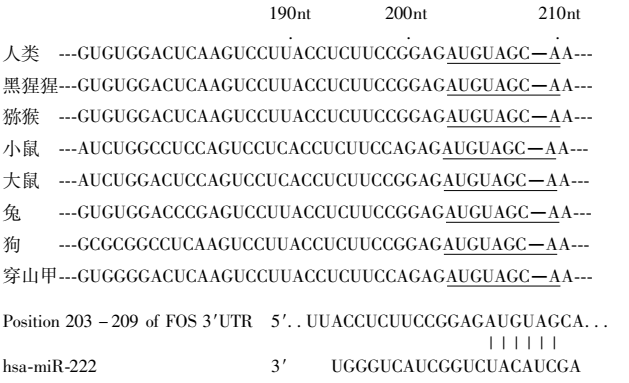


图 1　miR-222 在 10 例患者胃癌组织（GC）中的表达水平

2.2　miR-222 靶基因预测

将 TargetScan，MICROCOSM 及 PicTar 3 个 miRNA 靶基因预测数据库所得预测结果比对后，选取被三者均预测得到的靶基因作为备选，进而选得 FOS 为靶基因。miR-222 在包括人类在内的不同物种的 FOS 基因 3′UTR 区都有保守的结合种子序列（图 2）。

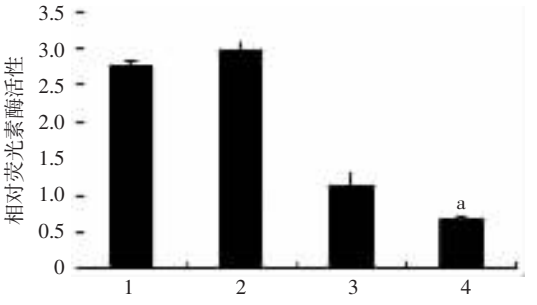


下划线部分为高度保守的结合位点；下面部分为人 FOS mRNA 3′ UTR 与 miR-222 的具体结合位点

图 2　miR-222 作用于 FOS mRNA 3′ UTR 的生物信息学分析

2.3　荧光素酶活性检测

分别将 miR-222 mimics 及阴性对照 miR control 与靶基因报告载体、pRL-TK 共转染 HEK293 细胞，24 h 后，裂解细胞并检测荧光强度。结果显示，靶基因报告载体 FOS 3′UTR Luciferase reporter + miR-222 mimics 组的荧光表达强度相对于对照显著降低，说明 miR-222 对 FOS 的 3′UTR 有较明显的结合作用（图 3），提示 FOS 是 miR-222 的靶基因。



1：miR control；2：miR-222 mimics；3：miR control；4：miR-222 mimics；1－2 分别转染荧光素酶报告空载体；3～4 分别转染构建 FOS 3′UTR 的荧光素酶报告载体；a：$P<0.01$，与 miR control 比较

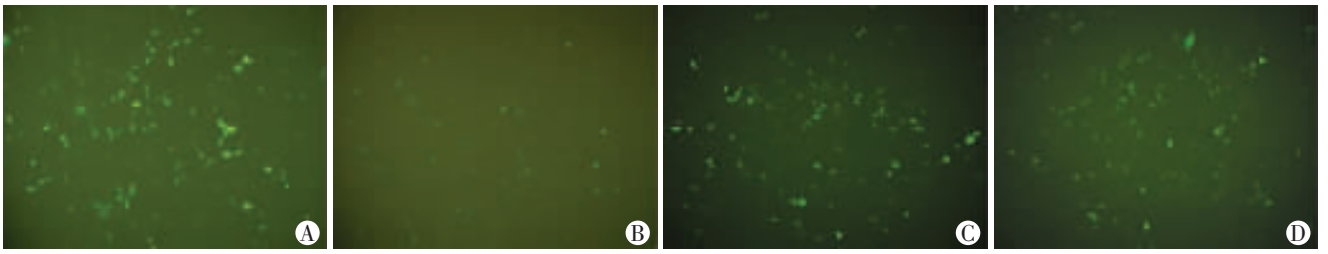
图 3　双荧光素酶报告系统验证 miR-222 与靶基因的相互作用

2.4　GFP 抑制实验

分别将 miR-222 mimics 及阴性对照 miR control 与靶基因报告载体共转染 HEK293 细胞，24 h 后，分别用倒置荧光显微镜（图 4）与流式细胞仪（图 5A、B）观察、检测 GFP 的表达量。结果显示，靶基因报告载体 GFP-FOS 3′UTR + miR-222 mimics 组的 GFP 表达相对于对照显著降低，提示 FOS 是 miR-222 的靶基因之一。

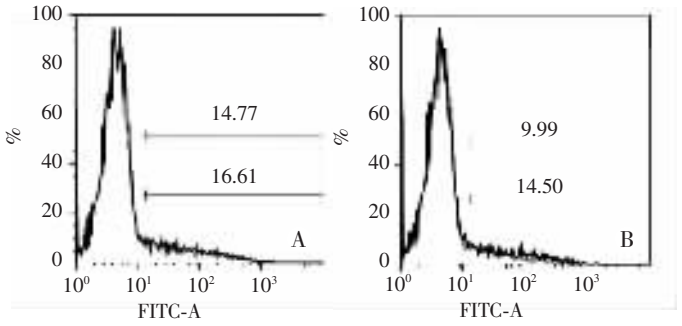
2.5　Western blot 分析

将处于对数生长期的 AGS 细胞接种于 100 ml 培养瓶中，24 h 后贴壁细胞达 50% 汇合率，将合成的 miR-222 mimics、inhibitor 及阴性对照 miR control 分别转染 AGS 细胞，48 h 后 RIPA 法提取细胞总蛋白经 Western blot 分析（图 6），结果显示 miR-222 可以抑制 c-fos 蛋白的表达。



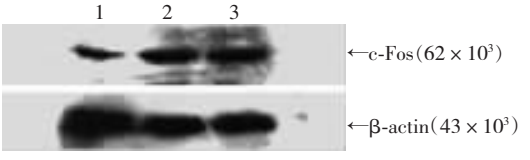
A:转染 miR-222 mimics 和 GFP-empty 质粒;B:转染 miR-222 mimics 和 GFP-FOS 3′UTR 质粒;C:转染 miR control 和 GFP-empty 质粒;D:转染 miR control 和 GFP-FOS 3′UTR 质粒

图4 倒置荧光显微镜观察 GFP 抑制实验 (×50)



A:GFP 的 MFI(荧光强度值)百分比分别为:GFP-empty + miR-222 mimics,14.77;GFP-empty + miR control,16.61;B:GFP 的 MFI(荧光强度值)百分比:GFP-FOS 3′UTR + miR-222 mimics,9.99;GFP-FOS 3′UTR + miR control,14.50

图5 流式细胞仪检测 GFP 抑制试验结果



1:转染 miR-222 mimics;2:转染 miR-control;3:转染 miR-222 inhibitor

图6 Western blot 检测 miR-222 对 c-Fos 蛋白表达的影响

3 讨论

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤,在我国每年因胃癌死亡的人有26万之多[8]。胃癌的发生和发展涉及到多种癌基因与抑癌基因的异常改变,是多基因变异积累的结果[9]。miRNA 与胃癌关系的研究正逐步受到关注,已经证实 miR-222 在多数肿瘤中表达上调并发挥了促癌的功能,并且多数证据表明 miR-221 和 miR-222 的异常表达影响了细胞周期关键基因 p27Kip1 等的表达,从而可能进一步影响了癌症的发生和发展[10-12]。

然而 miR-222 在胃癌中的研究报道较少,本研究通过对10例胃癌及远癌胃黏膜组织的 miR-222 进行 Real-time PCR 检测,发现相对于远癌胃黏膜组织,在胃癌组织中 miR-222 表达上调。

在网站 http://www.mirbase.org/上根据提供的 TargetScan,MICROCOSM 及 PicTar 3 个 miRNA 靶基因预测数据库预测,发现 FOS 的 3′UTR 有 miR-222 较为保守的结合位点,可能为 miR-222 的一个靶基因。双荧光素酶报告系统及绿色荧光蛋白表达量报告系统检测的结果也证实,FOS 基因可能是 miR-222 的一个靶基因。此外,转染 miR-222 mimics 的 AGS 细胞中 c-fos 的蛋白表达明显被下调。以上证据表明 miR-222 在基因水平和蛋白水平均可抑制 FOS 表达,提示 FOS 基因是 miR-222 的一个靶基因。

人类 FOS 基因定位于染色体 14q21~23 上,由4个外显子和3个内含子构成,编码产生由380个氨基酸组成的 55×10^3 核内蛋白质,是一个快速的早期反应基因[13]。FOS 基因最早于1983年被克隆表达,其与 c-Jun 蛋白结合形成了 AP-1 复合物,已经证实 FOS 与肺癌、口腔癌等恶性肿瘤的发生呈正相关,而其在胃癌中的作用仍不十分明确。虽然早期国内外多数研究表明 FOS 作为癌基因参与了胃癌发生的多条重要信号通路[14],但越来越多的基础与临床研究开始出现新观点,即 FOS 可能发挥抑癌功能。如2005年,Fukui 等[15]发现 FOS 在不同的高转移性胃癌细胞系中表达出现双向性,即 FOS 在某些细胞系中表现为表达上调,而在另一些细胞系中则表达下调;2007年,Jin 等[6]发现胃癌分期较晚、发生淋巴结转移和生存期短的病人中更多的出现 FOS 丢失,提示其在胃癌中可能是一个抑癌基因,这可能与 FOS 的促凋亡功能有关,因此针对于 FOS 在胃癌中如何发挥其功能的研究仍需深入开展。

综上所述,本课题已经在体外证实 FOS 为 miR-222 的一个靶基因,后续研究将扩大对于临床标本的检测量,探求 miR-222 在胃癌的不同进展分型中与 FOS 基因表达的相互关系,并在体外细胞试验中检测 miR-222 对于胃癌细胞株在增殖、凋亡等方面的影响以及相关的功能是否有 FOS 基因参与,从而为解释胃癌的发生和发展提供新的证据。

参考文献:

[1] Cheng A M, Byrom M W, Shelton J, *et al*. Antisense inhibition of hu-

man miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(4): 1290 - 1297.

[2] Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, *et al*. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1 [J]. J Biol Chem, 2007, 282(32): 23716 - 23724.

[3] Veerla S, Lindgren D, Kvist A, *et al*. MiRNA expression in urothelial carcinomas: important roles of miR-10a, miR-222, miR-125b, miR-7 and miR-452 for tumor stage and metastasis, and frequent homozygous losses of miR-31 [J]. Int J Cancer, 2009, 124(9): 2236 - 2242.

[4] Miller T E, Ghoshal K, Ramaswamy B, *et al*. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(44): 29897 - 29903.

[5] Visone R, Russo L, Pallante P, *et al*. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle [J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(3): 791 - 798.

[6] Jin S P, Kim J H, Kim M A, *et al*. Prognostic significance of loss of c-fos protein in gastric carcinoma [J]. Pathol Oncol Res, 2007, 13(4): 284 - 289.

[7] Xiao B, Liu Z, Li B S, *et al*. Induction of microRNA-155 during Helicobacter pylori infection and its negative regulatory role in the inflammatory response [J]. J Infect Dis, 2009, 200(6): 916 - 925.

[8] 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 等. 中国胃癌死亡率 20 年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(1): 4 - 9.

[9] 彭亮, 潘健, 胡海, 等. microRNA-10a 对胃癌细胞系 BGC823 迁移和侵袭能力的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(5): 417 - 421.

[10] Li Z, Zhan W, Wang Z, *et al*. Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SGC7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 348(1): 229 - 237.

[11] Liu T, Tang H, Lang Y, *et al*. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin [J]. Cancer Lett, 2009, 273(2): 233 - 242.

[12] Kim Y K, Yu J, Han T S, *et al*. Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(5): 1672 - 1681.

[13] 潘彦珞, 张乃鑫, 王新允, 等. 胃癌中癌基因产物 c-Fos 的表达[J]. 临床与实验病理学杂志, 1997, 13(4): 394.

[14] 张杰石, 周立, 于健春. c-Fos 在胃癌中作用机制的研究进展[J]. 癌症进展杂志, 2009, 7(6): 610 - 612.

[15] Fukui R, Nishimori H, Hata F, *et al*. Metastases-related genes in the classification of liver and peritoneal metastasis in human gastric cancer [J]. J Surg Res, 2005, 129(1): 94 - 100.

(收稿: 2010-07-21 修回: 2010-08-11)
(编辑　汪勤俭)

文章编号: 1000-5404(2010)24-2581-01

个案与短篇

艾司洛尔治疗急性心肌梗死所致室性心律失常 1 例

江明宏, 郭海平, 黄　雄, 王　敏, 王冬颖, 崔英凯, 张　刚, 曹雪滨　(071000 河北 保定, 解放军 252 医院心血管内科, 全军心血管病诊疗中心)

【关键词】 艾司洛尔; 急性心肌梗死; 室性心动过速; 心室颤动
【中图法分类号】 R972.2　　【文献标志码】 B

1　临床资料

患者, 男性, 63 岁, 主因胸闷 7 h, 加重 3 h 于 2009 年 5 月 05 日 0:55 急诊入院。心电图提示: 窦性心律, 急性下壁、右室心肌梗死, Ⅲ度房室传导阻滞, 心室率 35 次/min, 血压为 70/40 mmHg, 静推盐酸多巴胺注射液[10 μg/(min·kg)], 入院查体: 血压 105/75 mmHg(多巴胺持续泵入)。急性病容, 神志清楚, 皮肤潮湿, 语言流利, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿啰音, 心率 35 ~ 40/min, 叩心界不大, 心音低钝, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。入院诊断: (1)冠心病急性下壁、右室心肌梗死, 心律失常Ⅲ度房室传导阻滞; (2)高血压病 2 级(极高危); (3)2 型糖尿病。入院后监测生命体征, 给予尿激酶 200 万 IU 静脉溶栓, 泵入多巴胺注射液并安置临时起搏器, 调至心率为 60/min, 间隔 9 h 后, 心电监测突然出现心室颤动, 并给予非同步 200J 电除颤 1 次转复。此后反复心室颤动, 除颤过后自行转复为窦性心律, 心电不稳定, 行补救性经皮冠状动脉介入(PCI)治疗。并在手术当中反复 9 次出现心室颤动, 先后静推"盐酸利多卡因、胺碘酮、安定注射液"后仍出现心室颤动, 并给予电转复, 因此选择半衰期为 9 min 的艾司洛尔, 首先 20 mg, 1 min 内静脉推注, 以 0.05 mg/(min·kg)]持续泵入, 心电监护观察 1 h 后未再出现室性心动过速, 心室颤动。期间复查冠状动脉造影: 前降支、回旋支轻度狭窄, 血流 TIMI 3 级, 右侧冠状动脉近端 100% 闭塞。血流 TIMI 0 级。并于右冠植入 Firebird 4.0 mm × 18 mm 支架。间隔 2 d 拔除临时起搏器, 逐渐加大口服 β 受体阻滞剂量, 未再出现室速, 室颤, 并于 2009 年 5 月 22 日后出院, 院外规律服药, 定期随访 1 年 3 个月, 未诉明显不适。

2　讨论

艾司洛尔(esmolol)是一种超短效选择性肾上腺素 β_1 受体阻滞剂[1], 主要在心肌竞争儿茶酚胺结合位点而抑制 β_1 受体, 分布半衰期仅 2 min, 消除半衰期约 9 min, 具有起效快、停药后作用迅速消失的特点。本药广泛在肝脏代谢, 半衰期 9 min,

【通信作者】 江明宏, 电话: (0312)5993807, E-mail: jiangmh007@yahoo.com.cn

(下转 2590 页)