论著

文章编号:1000-5404(2010)24-2586-05

白藜芦醇减轻脑缺血再灌注损伤及其机制

任俊伟,杨 琴,范层层,陈 娜 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经内科)

[摘要] **目的** 研究白藜芦醇(Res)对脑缺血再灌注损伤的保护作用及可能的机制。**方法** 线栓法制作大鼠大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,缺血2 h再灌注。将76只大鼠分成假手术组(S组)、缺血再灌注组(I/R组)、Res低剂量组(15 mg/kg,I/R+R1组)和Res高剂量组(30 mg/kg,I/R+R2组),每组19只。再灌注24 h,采用TTC法测量脑梗死体积,化学比色法测定血清及脑组织中MDA含量,RT-PCR及Western blot检测Nrf2、HO-1基因和蛋白表达,HE染色观察脑组织的病理改变。**结果** 与I/R组比较,Res能明显缩小脑梗死体积[I/R组(42.67±2.51)% *vs* I/R+R1组(30.53±1.45)%、I/R+R2组(20.27±2.11)%,$P<0.01$],降低血清中MDA的含量[I/R组(9.29±0.42) nmol/ml *vs* I/R+R1组(4.03±0.08) nmol/ml、I/R+R2组(2.68±0.27) nmol/ml,$P<0.01$],及脑组织中MAD含量[I/R组(1.40±0.02) nmol/mg *vs* IR+R1组(1.19±0.07) nmol/mg、IR+R2组(0.85±0.03) nmol/mg,$P<0.01$]。显著上调Nrf2、HO-1基因和蛋白的表达($P<0.05$),改善脑组织的病理变化。**结论** Res对局灶性脑缺血再灌注损伤有良好的保护作用,其机制可能是通过激活Nrf2/ARE信号通路进而增强抗氧化蛋白HO-1表达实现的。

[关键词] 白藜芦醇;脑缺血再灌注;氧化应激;Nrf2;HO-1

[中图法分类号] R282.71;R743.31;R965 **[文献标志码]** A

Resveratrol alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats

Ren Junwei, Yang Qin, Fan Cengceng, Chen Na (Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of resveratrol (Res) on cerebral ischemia and reperfusion (I/R) injury and its possible mechanism. **Methods** A total of 76 SD rats were randomized into 4 groups, that is, sham-operation group, I/R group, low dose of Res (15 mg/kg, I/R + R1 group) and high dose of Res (30 mg/kg, I/R + R2 group). Res at corresponding dose was injected to the rats peritoneally once per day for 7 d. And then middle cerebral artery occlusion (MCAO) model in rats was established by intraluminal thread block for 2 h and reperfusion thereafter. After 24 hours' reperfusion, the content of MDA in the serum and brain tissue was determined with chemical colorimetry. 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining was used to measure infarct area of brain tissue, and RT-PCR and Western blot analysis were employed the expressions of Nrf2 and HO-1 at mRNA and protein levels. Pathological changes of brain tissue was observed with HE staining. **Results** Res reduced the infarct areas by (30.53±1.45)% in I/R + R1 group and (20.27±2.11)% in I/R + R2 group when compared with I/R group [(42.67±2.51)%, $P<0.01$], decreased the contents of MDA in the serum (4.03±0.08 and 2.68±0.27 *vs* 9.29±0.42 nmol/ml, $P<0.01$) and brain tissue (1.19±0.07 and 0.85±0.03 *vs* 1.40±0.02 nmol/mg, $P<0.01$), significantly increased the protein and mRNA expression of both Nrf2 and HO-1 ($P<0.05$), and improved the pathological changes in brain tissue. **Conclusion** Res exerts protective effect on cerebral I/R injury in rats. The mechanism may imply the activation of Nrf2-ARE signaling pathway and thus enhance expression of antioxidant HO-1.

[Key words] resveratrol; cerebral ischemia reperfusion; oxidative stress; Nrf2; HO-1

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81071119) and the Research Foundation of Municipal Chongqing Health Bureau (2009-2-359). Corresponding author: Yang Qin, Tel: 86-23-89012008, E-mail: xyqh200@126.com

氧化应激在缺血再灌注损伤发病中起重要作用,因此抗氧化治疗是缺血再灌注损伤研究的重点。研究表明,核因子E2-相关因子2(nuclear factor erythroid 2-

[基金项目] 国家自然科学基金(81071119);重庆市卫生局科研基金(2009-2-359)

[通信作者] 杨 琴,电话:(023)89012008,E-mail:xyqh200@126.com

related factor 2,Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE)信号通路相互作用调节编码抗氧化酶(HO-1)基因的表达,增强细胞对氧化应激的抗性[1]。Nrf2/ARE 信号通路的活化对脑缺血再灌注损伤具有保护作用[2]。白藜芦醇(resveratrol,Res)是一种天然的植物抗毒素,具有清除自由基、抗氧化等多种药理活性[3]。但是有关 Res 对此信号通路在脑缺血再灌注氧化应激损伤表达的研究少见报道。本实验采用大鼠大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion,MCAO)模型,观察 Res 对大鼠局灶性脑缺血再灌注氧化应激损伤的保护作用以及对 Nrf2/ARE/ HO-1 信号通路的影响,旨在了解 Res 对缺血再灌注损伤的脑保护作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

清洁级 SD 雄性健康成年大鼠 76 只,体质量 200 ~ 250 g(重庆医科大学实验动物中心)。白藜芦醇及 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)购自美国 Sigma 公司;兔抗 Nrf2 多克隆抗体及兔抗 HO-1 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司;羊抗兔 IgG 购自北京中杉金桥生物有限公司;逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒购自 TaKaRa 公司;MDA 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.2 实验方法

1.2.1 大鼠大脑中动脉栓塞模型制备 大鼠 MCAO 模型制备采用 Longa 等[4]的改良线栓法,选用进口鱼线,直径 0.23 ~ 0.26 mm,长 4.0 cm,头端去棱角使其光滑,在距离头端 2.0 cm 处做黑色标记,乙醇消毒后备用。大鼠术前禁食 12 h,自由饮水,经腹腔注射水合氯醛 350 mg/kg 麻醉后,背位固定,颈部正中切口,分离右侧颈总动脉,颈内外动脉。结扎颈总动脉近心端及颈外动脉远心端,在颈内动脉近端备线,远端放置动脉夹,颈总动脉分叉膨大处切口,松开动脉夹,向颈内动脉插入鱼线 18 ~ 20 mm,结扎颈内动脉并固定鱼线,外留 10 mm 线头,缝合皮肤。缺血 2 h 时退出线栓,血流再通。术后用白炽灯加热维持大鼠体温,苏醒后放回鼠笼,自由饮食。S 组,只分离右侧颈总动脉及颈内外动脉,但不插线。Res 预处理组腹腔给药,每天 1 次,连续 7 d,术前 30 min 再腹腔给药 1 次。术后按照 Longa 评分标准,0 分为正常,无神经学征象;1 分为动物不能完全伸展左前肢;2 分为动物左侧肢体瘫痪,行走时向左侧转圈,出现追尾现象;3 分为动物行走向左侧跌倒,或动物不能站立或动物打滚;4 分为无自发活动,有意识障碍。神经功能缺损评分在 1 ~ 3 分为模型成功,0 分和 4 分均剔除。

1.2.2 实验分组 SD 大鼠 76 只,分为假手术组(S 组)、缺血再灌注组(I/R 组)、白藜芦醇低剂量组(15 mg/kg,I/R + R1 组)和白藜芦醇高剂量组(30 mg/kg,I/R + R2 组),每组 19 只。

1.2.3 TTC 法测定脑梗死体积 各组再灌注 24 h 断头取脑,在 -20 ℃冰箱速冻 15 min,剔除嗅脑、低位脑干及小脑,冠状位将其切成 6 等份切片,置于 2% TTC 溶液中,37 ℃避光孵育 30 min,白色为梗死灶,红色为正常脑组织,4% 多聚甲醛液固定,数码相机拍照。按颜色小心分离梗死组织及正常组织,分别称量。

脑梗死体积(%) = 苍白区质量/(苍白区质量 + 非苍白区质量) × 100%

1.2.4 化学比色法测定血清及脑组织中 MDA 含量 各组再灌注 24 h 时,取大鼠尾静脉血约 1 ml,及损伤侧大脑组织,加入适量冰生理盐水制成 10% 脑组织匀浆,将匀浆液以 3 000 r/min 离心 15 min,分别取上清液按照试剂盒说明,测定 MDA 含量。

1.2.5 RT-PCR 检测 Nrf2、HO-1 基因表达 各组再灌注 24 h 时断头取脑,取损伤侧大脑组织,Trizol 抽提待测脑组织总 RNA,以逆转录合成的 cDNA 为模板。检测 Nrf2 及 HO-1 基因的表达。Nrf2 基因上游引物 5′-CCCAGCACATCCAGACAGAC-3′,下游引物 5′-TATCCAGGGCAAGCGACTC-3′。产物长度 153 bp;HO-1 基因上游引物 5′-GCTCTATCGTGCTCGCATGA-3′,下游引物 5′-AATTCCCACTGCCACGGTC-3′,产物长度 319 bp。以 β-actin 为内参照,上游引物:5′-TCAGGTCATCACTATCGGCAAT-3′,下游引物 5′-AAAGAAAGGGTGTAAAACGCA-3′,产物长度 432 bp 扩增产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,Gel Doc 1000 凝胶成像。以 Image J 图像分析软件对图像进行半定量分析,用目的基因扩增产物与 β-actin 基因扩增产物的光密度比值代表其 mRNA 相对表达水平。

1.2.6 Western blot 检测 Nrf2、HO-1 蛋白表达 各组再灌注 24 h 断头取脑,取损伤侧大脑组织,加入蛋白裂解缓冲液,提取待测脑组织总蛋白,经 10% 变性聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳,采用半干转法将蛋白质转移至硝酸纤维素膜上,封闭后加入抗 Nrf2、HO-1 及 β-actin 一抗,4 ℃过夜后加二抗孵育 2 h,Chemi-DocXPS 发光系统显影。以 Image J 图像分析软件对图像进行分析,以目的条带与 β-actin 光密度的比值作为蛋白表达相对含量。

1.2.7 HE 染色观察脑组织病理改变 各组再灌注 24 h 断头取脑,4% 多聚甲醛固定 24 h,冠状切取大脑视交叉部位组织,常规石蜡包埋,制成 5 μm 厚的组织切片,HE 染色,中性树胶封片,光镜下观察。

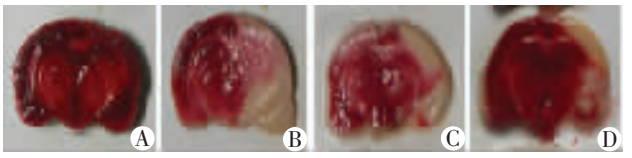
1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行单因素方差分析。

2 结果

2.1 Res 对脑缺血再灌注大鼠脑梗死体积的影响

I/R 组大鼠术后 24 h 缺血侧脑组织有明显的梗死现象;与 I/R 组相比,I/R + R1 组及 I/R + R2 组能有效缩小脑梗死体积($P < 0.01$)。见图 1,表 1。



A:S 组;B:I/R 组;C:I/R + R1 组;D:I/R + R2 组

图 1 各组大鼠脑组织 TTC 染色观察

表1　Res对脑缺血再灌注损伤大鼠脑梗死体积及MDA含量的影响（$n=5$，$\bar{x}\pm s$）

组别	剂量（mg/kg）	脑梗死体积（%）	脑组织MDA（nmol/mg）	血清MDA（nmol/ml）
S组	0	0	0.61±0.01	5.48±0.44
I/R组	0	42.67±2.51[a]	1.40±0.02[a]	9.29±0.42[a]
I/R+R1组	15	30.53±1.45[b]	1.19±0.07[b]	4.03±0.08[b]
I/R+R2组	30	20.27±2.11[b]	0.85±0.03[b]	2.68±0.27[b]

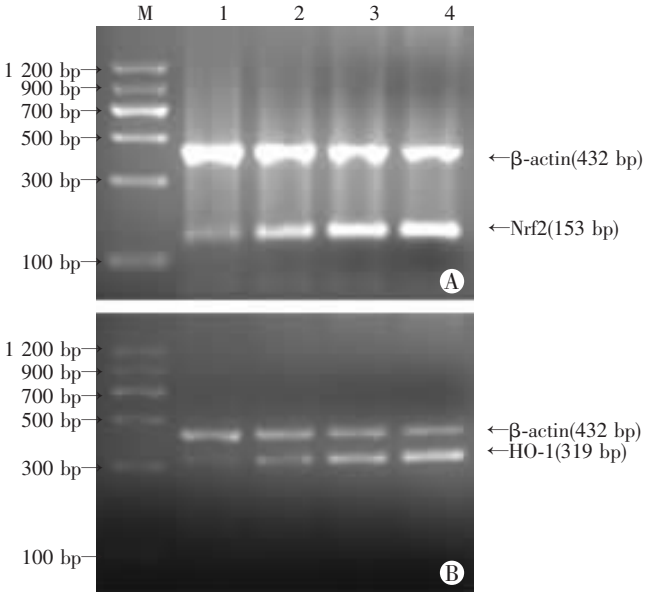
a：$P<0.01$与S组比较；b：$P<0.01$，与I/R组比较

2.2　Res对脑缺血再灌注大鼠血清及脑组织MDA含量的影响

I/R组大鼠血清及脑组织MDA含量较S组显著升高（$P<0.01$）；I/R+R1组及I/R+R2组大鼠血清及脑组织MDA含量较I/R组明显下降（$P<0.01$）。见表1。

2.3　Res对脑缺血再灌注大鼠脑组织Nrf2、HO-1基因表达的影响

半定量RT-PCR检测结果显示，I/R组Nrf2、HO-1 mRNA表达水平均明显高于S组（$P<0.01$）；与I/R组比较，I/R+R1组及I/R+R2组Nrf2、HO-1 mRNA表达水平逐渐增强（$P<0.01$）。见图2，表2。



A：Nrf2；B：HO-1

M：DNA标准；1：S组；2：I/R组；3：I/R+R1组；4：I/R+R2组

图2　Res对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织Nrf2、HO-1 mRNA表达的影响

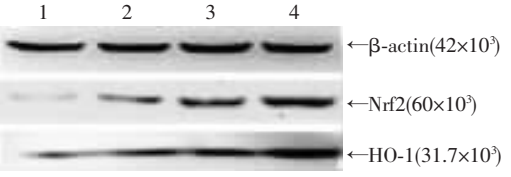
表2　各组大鼠脑组织Nrf2、HO-1 mRNA灰度比值（$n=3$，$\bar{x}\pm s$）

组别	剂量（mg/kg）	Nrf2	HO-1
S组	0	0.18±0.02	0.24±0.02
I/R组	0	0.32±0.03[a]	0.35±0.02[a]
I/R+R1组	15	0.92±0.01[b]	1.01±0.02[b]
I/R+R2组	30	0.96±0.01[b]	1.09±0.03[b]

a：$P<0.01$，与S组比较；b：$P<0.01$，与I/R组比较

2.4　Res对脑缺血再灌注大鼠脑组织Nrf2、H0-1蛋白表达的影响

Western blot检测结果显示，I/R组Nrf2、HO-1蛋白表达水平均明显高于S组（$P<0.01$）；与I/R组比较，I/R+R1组及I/R+R2组Nrf2蛋白表达水平逐渐增强（$P<0.01$）。I/R+R1组HO-1蛋白表达水平高于I/R组（$P<0.05$），I/R+R2组HO-1蛋白表达水平明显高于I/R组（$P<0.01$）。见图3，表3。



1：S组；2：I/R组；3：I/R+R1组；4：I/R+R2组

图3　Res对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织Nrf2、HO-1蛋白表达的影响

表3　各组大鼠脑组织Nrf2、HO-1蛋白灰度比值（$n=3$，$\bar{x}\pm s$）

组别	剂量（mg/kg）	Nrf2	HO-1
S组	0	0.11±0.01	0.36±0.02
I/R组	0	0.42±0.03[a]	0.64±0.03[a]
I/R+R1组	15	0.56±0.05[c]	0.74±0.04[b]
I/R+R2组	30	0.79±0.06[c]	0.87±0.05[c]

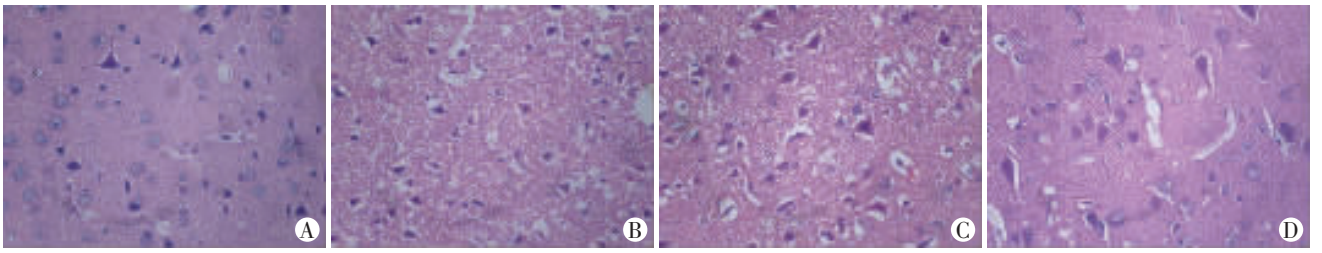
a：$P<0.01$，与S组比较；b：$P<0.05$，c：$P<0.01$，与I/R组比较

2.5　Res对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织病理改变的影响

S组细胞形态正常并排列整齐，间质无水肿；I/R组细胞结构变疏松并排列紊乱，有轻重不等的细胞变性坏死，核固缩，甚至核溶解，间质水肿并有空腔形成；I/R+R2组多数细胞结构比较完整，排列相对比较整齐，变性坏死细胞明显减少，仅有少许细胞核固缩，间质水肿较轻；I/R+R1组次之，但细胞形态、结构的改变较I/R组轻。见图4。

3　讨论

缺血性脑血管病是严重危害人类健康的常见病和多发病，也是中老年永久伤残的常见原因[5]。缺血后



A：S组；B：I/R组；C：I/R+R1组；D：I/R+R2组

图4　各组大鼠脑组织的形态学变化（HE ×400）

尽快恢复脑血流是治疗脑缺血的重要环节,但再灌注后会加重缺血脑组织的损伤。近年来,研究表明,氧化应激是脑缺血再灌注损伤的核心病理环节,氧化应激反应中产生的活性氧(reactive oxygen species,ROS)在脑缺血再灌注损伤的发生、发展上起关键性作用[6]。脑缺血再灌注时,ROS 大量生成,由于神经组织富含对自由基敏感的多不饱和脂肪酸,因而脑组织对氧化应激非常敏感。测试 MDA 的含量变化常常可反应机体内脂质过氧化的程度,间接反应机体细胞受自由基攻击的严重程度[7]。本实验结果显示,I/R 组大鼠血清及脑组织中 MDA 含量显著升高,提示脑组织氧化应激性损伤。

Nrf2 是属于 cap'n'collar(CNC)家族中活力最强的转录调节因子,广泛表达于各种组织。生理状态下,Nrf2 与细胞质中 Kelch-like ECH-associated protein 1(Keap l)蛋白结合,通过细胞质及胞核间的循环及泛素化降解,从而使 Nrf2 在细胞质内的活性处于相对抑制状态[8]。氧化应激时,Nrf2 与 Keapl 解偶连后转移入细胞核,与 Maf 蛋白结合成异二聚体,异二聚体识别并结合 ARE,启动 ARE 调控的抗氧化酶(HO-1)基因的表达[1]。研究表明 Nrf2 是细胞抗氧化反应的中枢调节者[9],Nrf2 调控许多基因的表达,包括:血红素氧化酶 l(HO-1)、苯醌还原酶(NQO1)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)等[10]。其中 H0-1 是脑细胞对抗氧化应激反应的重要组成部分[11]。在本实验中,I/R 组大鼠脑组织中 Nrf2、HO-1 蛋白表达水平均明显高于 S 组,说明脑缺血再灌注使 ROS 增加,激活其表达,但不足以对抗损伤过程。

Res 具有清除自由基、抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化、抗癌、抗衰老等多种药理活性[3]。研究表明 Res 通过调控超氧化物歧化酶 1(SOD1)、谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)和 NADPH 氧化酶(NOX4)基因的表达,降低血管内皮细胞氧化应激损伤[12]。Ungvari 等[13]证实 Res 通过 Nrf2 的活化,上调 HO-1、NAD(P)H 苯醌氧化还原酶 1(NQO1)的表达,对线粒体和细胞氧化应激具有显著抑制作用。Res 可以激活 Nrf2/ARE 信号通路,诱导 HO-1 表达,降低 PC12 细胞氧化应激损伤[14]。此外,刘中禄等[15]探讨 Res 减轻三氧化二砷对大鼠的毒性作用,结果发现 Res 保护抗氧化酶并抑制过氧化物产生,减轻自由基应激损伤。Res 为两亲分子,能通过胃肠道吸收至血液,并通过血-脑脊液屏障进入脑组织[16],易透过细胞膜,还可穿过细胞质进入细胞核,更好地发挥抗氧化作用[17]。研究表明,Res 不仅能够增加抗氧化蛋白的表达、加强自由基防御系统,间接发挥抗氧化、抗自由基作用,而且能够直接清除自由基。Karlsson 等[18]利用电子副磁共振回波技术,在大鼠脑细胞培养中发现 Res 可以直接捕获羟自由基。本实验中,由于 I/R + R1 组及 I/R + R2 组持续激活 Nrf2 蛋白的表达,进而使得抗氧化蛋白 HO-1 的表达持续增强,增强了大鼠的抗氧化能力。并且 I/R + R1 组及 I/R + R2 组大鼠血清及脑组织的 MDA 含量明显低于 I/R 组,说明 Res 具有降低血清及脑组织中 MDA 含量的作用,其中以减低血清 MDA 含量尤为明显,具体机制需进一步研究。Res 可以对抗自由基、拮抗过氧化损伤,对脑细胞具有保护作用,提示在脑缺血早期进行抗氧化治疗可以减轻脑缺血再灌注的氧化应激损伤。另外,通过对大鼠脑梗死体积及病理学的观察,本实验结果显示,I/R 组大鼠脑梗死体积占全脑的 42.67%,I/R + R1 组及 I/R + R2 组均可明显缩小脑梗死体积,分别占全脑的 30.53%、20.27%。病理学结果也表明 Res 可明显维持神经细胞的正常形态及功能,延缓并减轻细胞死亡。进一步证实 Res 确实具有良好的脑保护作用。

本实验结果表明,大鼠脑缺血再灌注过程存在氧化应激损伤,Res 对 ROS 引起的氧化应激损伤具有重要的保护作用,其机制可能是激活 Nrf2/ARE 信号通路启动抗氧化蛋白 HO-1 的转录和表达。促进对自由基的清除,对抗脂质过氧化损伤,降低血清及脑组织中 MDA 含量,缩小脑梗死体积,从而对脑缺血再灌注损伤发挥保护作用。但本研究只是观察到 Res 上调大鼠脑组织 Nrf2、HO-1 高表达的现象,其调控 Nrf2/ARE 信号通路的确切机制仍然不明确,还有待于进一步研究。

参考文献:

[1] Dietz B M, Liu D, Hagos G K, *et al*. Angelica sinensis and its alkylphthalides induce the detoxification enzyme NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 by alkylating Keap1[J]. Chem Res Toxicol, 2008, 21(10):1939-1948.

[2] Son T G, Camandola S, Arumugam T V, *et al*. Plumbagin, a novel Nrf2/ARE activator, protects against cerebral ischemia[J]. J Neurochem, 2010, 112(5):1316-1326.

[3] Ozkan O V, Yuzbasioglu M F, Ciralik H, *et al*. Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 218(3):251-258.

[4] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, *et al*. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1):84-91.

[5] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, *et al*. Stroke[J]. Lancet, 2008, 371(9624):1612-1623.

[6] Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke:

considerations for the development of novel neurotherapeutics[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10(7):644-654.

[7] Karabulut A B, Kirimlioglu V, Kirimlioglu H, *et al*. Protective effects of resveratrol on spleen and ileum in rats subjected to ischemia-reperfusion[J]. Transplant Proc, 2006, 38(2):375-377.

[8] Kobayashi M, Li L, Iwamoto N, *et al*. The antioxidant defense system Keap1-Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range of chemical compounds[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(2):493-502.

[9] Jeong W S, Jun M, Kong A N. Nrf2: a potential molecular target for cancer chemoprevention by natural compounds[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(1/2):99-106.

[10] Thimmulappa R K, Mai K H, Srisuma S, *et al*. Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray[J]. Cancer Res, 2002, 62(18):5196-5203.

[11] Abraham N G, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase[J]. Pharmacol Rev, 2008, 60(1):79-127.

[12] Spanier G, Xu H, Xia N, *et al*. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4)[J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(Suppl 4):111-116.

[13] Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, *et al*. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(1):H18-H24.

[14] Chen C Y, Jang J H, Li M H, *et al*. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(4):993-1000.

[15] 刘中禄, 毕玉田, 袁军. 白藜芦醇减轻三氧化二砷所致大鼠过氧化毒性作用[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(18):1690-1692.

[16] Wang Q, Xu J, Rottinghaus G E, *et al*. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils[J]. Brain Res, 2002, 958(2):439-447.

[17] Belguendouz L, Fremont L, Gozzelino M T. Interaction of transresveratrol with plasma lipoproteins[J]. Biochem Pharmacol, 1998, 55(6):811-816.

[18] Karlsson J, Emgard M, Brundin P, *et al*. trans-resveratrol protects embryonic mesencephalic cells from tert-butyl hydroperoxide: electron paramagnetic resonance spin trapping evidence for a radical scavenging mechanism[J]. J Neurochem, 2000, 75(1):141-150.

(收稿 2010-07-25 修回 2010-08-29)

(编辑 王小寒)

(上接2581页)

10~20 min后临床作用消失[2]。既往研究表明[3],艾司洛尔用于室上性心律失常取得良好效果,而对于室性心律失常,特别是指24 h反复发作2次或以上的心室颤动或需要紧急电转复的室速,又叫电风暴,临床研究甚少。本病例急性下壁心肌梗死入院14 h内先后发作心室颤动12次,且发作间期逐渐缩短,胺碘酮和利多卡因均不能预防及有效控制心室颤动发作,静脉推注艾司洛尔后室性心动过速及心室颤动平息。其可能发生机制与交感神经的过度兴奋,大量儿茶酚胺释放,改变了细胞膜离子通道的构型,使大量钠、钙离子外流,引起恶性室性心律失常有关[4-6]。因此,恶性室性心律失常发作时,应尽早应用艾司洛尔,特别是在常用抗心律失常无法达到预期效果时,及时应用艾司洛尔能迅速平息交感风暴,提高抢救的成功率。2006年室性心律失常治疗与心脏性猝死预防(ACC/AHA/ESC)指南指出,静脉注射β受体阻滞剂是治疗心室电风暴的唯一有效方法[7]。2005年欧洲心脏病学会建议艾司洛尔可用于急性心功能不全心动过速的治疗[8],参考上述文献,结合本例临床应用,认为对于急性心肌梗死所致的室性心律失常,利用艾司洛尔注射液应该注意:(1)及时给药。给药越及时,控制病情所需的剂量越低;(2)短时间内达到β受体的完全阻滞;(3)剂量个体化,应用剂量应于患者体质量、对药物的敏感性、临床情况等综合考虑。本例能很好的耐受艾司洛尔用于室颤并发心功能不全及心源性休克的治疗,但能否降低远期死亡率,阻止心功能不全进一步的恶化,提高生活质量,延长寿命尚需更多的样本继续临床观察;再次,将我们的临床经验提供给广大的同行参考和验证,为这一治疗理念提供更多的循证医学证据。

参考文献:

[1] Kapnoudhis P, Vaghadia H, Jenkins L C, *et al*. Esmolol versus fentanyl for preventing haemodynamic response to intubation in cardiovascular disease[J]. Can J Anaesth, 1990, 37(4 Pt 2):S145.

[2] 蒋豪, 吴民慧. 艾司洛尔在临床麻醉中的应用[J]. 麻醉与重症监测治疗, 1996, 2(2):7-9.

[3] 耿立霞, 荣瑾宇, 王永福. 艾司洛尔治疗快速室上性心律失常38例疗效观察[J]. 中国民康医学, 2010, 22(3):246,249.

[4] 鲁洋, 李淑梅, 张文杰, 等. 艾司洛尔对心室肌细胞动作电位及L-型钙离子通道的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(3):370-371.

[5] 汪康平. 心室电风暴. 临床心电学杂志[J]. 2007, 16(5):395-399.

[6] 徐林东, 刘连友. 心室电风暴的研究进展[J]. 江西医药, 2009, 44(5):519-522.

[7] Siddiqui A, Kowey P R. Sudden death secondary to cardiac arrhythmias: mechanisms and treatment strategies[J]. Curr Opin Cardiol, 2006, 21(5):517-525.

[8] 张灵, 王进, 胡雪红, 等. 艾司洛尔治疗交感风暴伴心力衰竭和心源性休克1例[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(2):158-159.

(收稿 2010-09-15 修回 2010-10-13)

(编辑 王 红)