论著

文章编号:1000-5404(2011)16-1726-05

RAS阻断剂对实验性高甲状腺素毒性兔心房电生理和离子通道表达的影响

肖培林,高崇翰,范晋奇,龙 毅,殷跃辉 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院心内科)

[摘要] **目的** 研究肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system,RAS)在甲状腺素诱导的心房电重构和离子通道重构中的作用,探讨RAS阻断剂对甲状腺素诱导的心房重构的影响。**方法** 40只新西兰大白兔分为4组($n=10$):正常对照、甲状腺素、贝那普利及厄贝沙坦干预组。腹腔注射左旋甲状腺素(Levothyroxine,L-Thy)建立兔甲状腺素毒性模型,贝那普利组和厄贝沙坦组同时给予贝那普利或厄贝沙坦。4周后,通过心内电生理仪测定心房有效不应期,连续高频刺激诱发心房颤动(atrial fibrillation,AF),评价心房频率适应性和AF诱发率,荧光定量PCR检测L型Ca^{2+}通道(*Cav*1.2和*Cav*1.3亚基)和Ito电流相关亚基(kv1.4、kv4.2和kv4.3)mRNA表达,Western blot检测L型Ca^{2+}通道α亚基和kv4.2蛋白表达。**结果** 贝那普利和厄贝沙坦明显降低AF诱发率并明显改善高甲状腺素诱导的频率适应性变化。贝那普利组(76.63±4.44)ms和厄贝沙坦组(79.00±4.95)ms心房有效不应期较甲状腺素组(75.13±5.41)ms无明显延长($P>0.05$)。L型Ca^{2+}通道蛋白表达在贝那普利组(1.15±0.24)和厄贝沙坦组(1.08±0.17)明显高于甲状腺素组(0.56±0.11)($P<0.01$),但对高甲状腺素引起的Ito电流相关亚基变化无明显抑制作($P>0.05$)。**结论** RAS可能参与了高甲状腺素性诱导的心房电生理和离子通道改变,贝那普利和厄贝沙坦可以改善L-Thy诱导的心房电重构和离子通道重构,并降低高甲状腺素致AF性。

[关键词] 甲状腺功能亢进;肾素-血管紧张素系统;心房颤动;心房重构
[中图法分类号] R-332;R541.7;R977.1 [文献标志码] A

Effect of renin angiotensin system blocker on atrial electrophysiology and ion channel expression in hyperthyroid rabbits

Xiao Peilin, Gao Chonghan, Fan Jinqi, Long Yi, Yin Yuehui (Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of renin angiotensin system (RAS) on thyroxine-induced atrial electrical remodeling and ion channel remodeling in experimental hyperthyroid rabbits and the effect of RAS blocker on thyroxine-induced atrial remodeling. **Methods** Forty New Zealand white rabbits were assigned to four groups ($n=10$): a normal control group, a thyroxine group, a benazepril group, and an irbesartan group. In the thyroxine group, benazepril group, and irbesartan group, levothyroxine (L-Thy) was given to the rabbits by intraperitoneal injection to establish a rabbit model of hyperthyroidism, and benazepril and irbesartan were administered orally in combination with L-Thy in the benazepril group and irbesartan group, respectively. Four weeks later, burst stimulation was used to induce atrial fibrillation (AF). Electrophysiological testing was performed to measure atrial effective refractory period (AERP) and evaluate AERP frequency adaptability and AF vulnerability. Real-time PCR was used to measure the mRNA expression levels of L-Ca^{2+} channel-related subunits (*Cav*1.2 and *Cav*1.3) and Ito channel-related subunits (kv1.4, kv4.2, and kv4.3). Western blot was used to measure the protein expression levels of Cav1.2 and kv4.2. **Results** No significant difference was found in AERP among the thyroxine group (75.13±5.41 ms), benazepril group (76.63±4.44 ms), and irbesartan group (79.00±4.95 ms) ($P>0.05$). Benazepril or irbesartan could significantly decrease AF vulnerability and significantly increase AERP frequency adaptation. The protein expression of L-Ca^{2+} channel-related subunit Cav1.2 was significantly increased in the benazepril group (1.15±0.24) and irbesartan group (1.08±0.17), as compared with that in the thyroxine group (0.56±0.11) ($P<0.01$). Benazepril and irbesartan did not markedly inhibit the effect of L-Thy on the mRNA and protein expression of Ito channel-related subunits ($P>0.05$). **Conclusion** RAS may play an important role in thyroxine-induced atrial electrical

[通信作者] 殷跃辉,E-mail:yinyuehui63@yahoo.com.cn

remodeling and ion channel remodeling. Benazepril or irbesartan may reduce thyroxine-induced atrial electrical remodeling and ion channel remodeling and the increase of AF vulnerability attributed to thyroxine.

[**Key words**] hyperthyroidism; renin-angiotensin system; atrial fibrillation; atrial remodeling; ion channel

Corresponding author: Yin Yuehui, E-mail: yinyuehui63@yahoo.com.cn

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的持续性快速心律失常[1-4],心房重构(atrial remodeling)是其最主要发生机制。据房颤的病理生理特点,其主要包括结构重构、电重构、离子通道重构和神经重构[5]。AF是甲亢的并发症之一,10%~15%的甲状腺功能亢进患者合并AF,而不明原因的AF患者大约有13%伴有甲状腺素生化指标的异常[6]。有的患者在甲状腺功能正常后可以转为窦性心率律,部分患者在甲状腺功能完全正常后3个月内AF仍然存在,说明有引起AF的基质存在。研究显示,肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)介导了甲状腺素的部分心血管效应,甲状腺素可以通过多种途径激活RAS活性,增加血肾素水平[7-8]。近年的研究显示,RAS在心房电重构、离子通道重构和结构重构等方面扮演着重要角色[9-11]。但在高甲状腺素诱导的心房电重构和离子通道重构中的作用尚不明确。本研究选用左旋甲状腺素致心房重构模型,研究RAS在甲状腺素诱导的心房电重构和离子通道重构中的作用,探讨RAS阻断剂对甲状腺素诱导的心房重构的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂

左旋甲状腺素(Levothyroxine, L-Thy, Sigma, 美国),贝那普利(北京诺华制药有限公司);厄贝沙坦(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司),酒石酸美托洛尔(哈药集团有限公司),戊巴比妥钠(Sigma, 美国),鼠抗L型Ca^{2+}通道α亚基(Millipore, 美国),兔抗kv4.2(Abcam, 英国),辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠和山羊抗兔二抗(中杉金桥有限公司)。

1.2 实验动物及分组

健康成年新西兰大白兔40只,雌雄不限,体质量2.5~3 kg,由重庆医科大学实验动物中心提供。将其分为4组($n=10$):正常对照组(sham group)、甲状腺素组(thyroxine group)、贝那普利组(benazepril group)、厄贝沙坦组(irbesartan group)。除对照组外各组实验兔每日予L-thy 50 μg/kg腹腔注射,对照组予等量生理盐水腹腔注射。同时贝那普利组每日灌服贝那普利1 mg/kg,厄贝沙坦组每日灌服厄贝沙坦10 mg/kg,甲状腺素组及正常对照组每日灌服等体积生理盐水,28 d后行相关检测。

1.3 方法

1.3.1 常规指标测定 实验动物入组前和干预完成后分别测量心率、体质量和体温,并抽取静脉血用放射免疫测定总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT_3)和总四碘甲状腺原氨酸(total tetraiodothyronine, TT_4)水平。

1.3.2 心内电生理检测 3%戊巴比妥钠30 mg/kg耳缘静脉注射麻醉,动物呼吸机正压通气,分离右侧颈内静脉,置入1根6F四级电极于高位右房,用于心房起搏和描记心房点位。设置电生理仪,脉宽2 ms,测定起搏阈值,设定2倍起搏阈值为输出电压。以起搏周长120 ms连续起搏右心房10 s诱发AF,最多重复5次至诱发成功。通过耳缘静脉注射美托洛尔(0.2 mg/kg)及阿托品(0.04 mg/kg)以阻断自主神经,并以美托洛尔0.02 mg/(kg·h),阿托品0.007 mg/(kg·h)维持。在注射药物30 min后,以8:1 S_1S_2程序刺激反扫法测定起搏周长分别为200、150 ms和130 ms时的心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP, $AERP_{200}$、$AERP_{150}$、$AERP_{130}$)。完毕后,空气注射处死,切取左房游离壁,部分放入10%中性甲醛及2.5%戊二醛中固定以备病理切片,部分液氮保存作Western blot和荧光定量PCR用。

1.3.3 荧光定量PCR法测定mRNA表达 采用荧光定量PCR法测量L型Ca^{2+}通道(*Cav*1.2和*Cav*1.3亚基)和Ito电流相关亚基(kv1.4、kv4.2和kv4.3)mRNA表达,以GAPDH作为内参照基因。常规方法Trizol提取总RNA,根据TaKaRa逆转试剂盒说明,37 ℃ 15 min,85 ℃ 5 s将总RNA逆转录成cDNA用于PCR检测。按照如下方法配制荧光定量反应液:SYBR Premix Ex *Taq* Ⅱ 12.5 μl,上下游引物各1 μl,cDNA模板2 μl,用灭酶水补足25 μl。循环参数如下:94 ℃预变性3 min,进入PCR循环;95 ℃变性30 s,退火30 s,72 ℃延伸60 s,40个循环后溶解曲线建立程序(表1)。以GAPDH作为内参照计算相对Ct值,以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算基因相对表达量。

表1 荧光定量PCR扩增兔目的和内参基因所需引物序列及退火温度

基因名	引物序列(5′→3′)(上游/下游)	退火温度(℃)	产物长度(bp)
*Cav*1.2	CGCTATGGGCTATGAGCTA/GAAAAAGGATCCAAAGATGA	53	64
*Cav*1.3	TGCACCTGATGCAGCAACA/CTGGGCTCTGCTCGGATCTA	57	59
*kv*1.4	GCTGTGAGCGTGTGGTGATC/AGGGTTTTCATCTGGGTCTCAA	57	61
*kv*4.2	TCGGAGCTGGGCTTCTTG/CGTAGAACATCACTGTAGCAA	60	70
*kv*4.3	TGAGTGGCGTCCTGGTGAT/CCGGCTGAAGTTGGAAACAA	57	59
GAPDH	GGGTGGTGGACCTCATGGT/CGGTGGTTTGAGGGCTCTTA	57	58

1.3.4 Western blot法测定蛋白表达 采用Western blot法测定L型Ca^{2+}通道α亚基和kv4.2蛋白表达,以GADPH作为内参照蛋白。常规方法提取左房总蛋白,以BCA法测量蛋白浓度,取30~50 μg蛋白用于SDS-PAGE电泳,转于PVDF膜,脱脂奶粉封闭90 min,一抗(anti-Ca-α 1:200、anti-kv4.2 1:1 000)4 ℃孵育过夜。TBST洗3次,每次10 min。相应二抗1:5 000,37 ℃孵育90 min。TBST洗3次,每次10 min。ECL显色,以Quantity One分析光密度值,计算蛋白相对表达量。

1.4 统计学处理

各参数均以$\bar{x}\pm s$表示,统计处理由SPSS 18.0统计软件完

表2 比较各组实验兔干预前后常规生理指标（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	心率(/min)		体质量(kg)		体温(℃)		TT_4(nmol/ml)		TT_3(nmol/ml)	
		0周	4周	0周	4周	0周	4周	0周	4周	0周	4周
正常对照组	10	226.6±14.2	227.6±10.2^{c}	2.72±0.16	2.52±0.13^{c}	39.07±0.25	39.04±0.22^{c}	33.96±0.76	33.85±0.94^{c}	2.34±0.07	2.32±0.09^{c}
甲状腺素组	8	222.0±10.6	284.9±8.1^{ab}	2.73±0.17	2.10±0.15^{ab}	39.08±0.21	40.09±0.26^{ab}	34.25±0.83	258.18±11.16^{ab}	2.35±0.06	16.51±0.59^{ab}
贝那普利组	8	219.9±10.3	278.0±10.3^{ab}	2.75±0.14	2.08±0.15^{ab}	39.06±0.18	40.08±0.19^{ab}	33.64±0.70	250.22±9.98^{ab}	2.36±0.08	16.07±0.56^{ab}
厄贝沙坦组	9	222.9±11.5	284.9±5.0^{ab}	2.71±0.15	2.10±0.12^{ab}	39.07±0.21	40.04±0.18^{ab}	34.68±0.94	255.67±9.84^{ab}	2.39±0.09	16.45±0.47^{ab}

a：$P<0.01$，与0周比较；b：$P<0.01$，与正常对照组比较；c：$P<0.01$，与甲状腺素组比较

表3 各组兔电生理特性、心房肌钙通道和钾通道基因或蛋白表达的比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	$AERP_{200}$ (ms)	$AERP_{200}-AERP_{130}$(ms)	基因表达				蛋白表达		
				*Cav*1.2	*Cav*1.3	*kv*1.4	*kv*4.2	kv4.3	Cav1.2	kv4.2
正常对照组	10	97.10±4.75^{d}	12.70±2.95^{d}	1.03±0.13^{d}	1.00±0.10^{d}	1.06±0.41^{e}	1.02±0.19^{d}	1.01±0.15	1.01±0.11^{d}	0.43±0.12
甲状腺素组	8	75.13±5.41^{b}	6.25±2.55^{b}	0.59±0.09^{b}	0.53±0.08^{b}	1.64±0.52^{a}	1.45±0.52^{b}	1.40±0.43	0.56±0.11^{b}	0.74±0.16
贝那普利组	8	76.63±4.44^{b}	9.00±1.41^{c}	0.77±0.10^{d}	0.91±0.09^{d}	2.76±0.73^{bd}	4.34±0.83^{bc}	2.47±0.76^{bd}	1.15±0.24^{d}	0.96±0.22^{bd}
厄贝沙坦组	9	79.00±4.95^{b}	10.11±2.94^{d}	0.71±0.09^{d}	0.91±0.11^{d}	2.38±0.40^{bc}	4.16±0.92^{bd}	2.41±0.77^{bd}	1.08±0.17^{d}	0.99±0. 21^{bd}

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与正常对照组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与甲状腺素组比较

成，方差分析后行 q 检验，检验水平 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 动物模型常规指标的比较

入组前 TT_3、TT_4、心率、体温和体质量各组间无显著差异（$P>0.05$）。4周后共35只存活：对照组10只、甲状腺素组8只、贝那普利组8只和厄贝沙坦组9只。与入组前相比，甲状腺素组、贝那普利组和厄贝沙坦组 TT_3、TT_4、心率和体温均显著升高（$P<0.01$），体质量显著降低，而对照组无明显变化（$P>0.05$）。贝那普利组和厄贝沙坦组与甲状腺素组比较上述指标差异无显著性（$P>0.05$）（表2）。

2.2 电生理特性变化

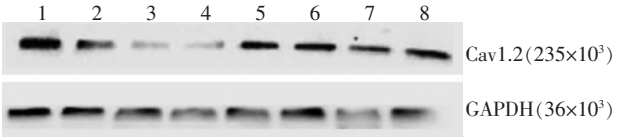
与正常照组比较，甲状腺素组 $AERP_{200}$ 明显缩短（$P<0.01$）。但在甲状腺素组、贝那普利组和厄贝沙坦组，3组间 $AERP_{200}$ 无明显差异（$P>0.05$）。$AERP_{150}$ 和 $AERP_{130}$ 在各组间具有与 $AERP_{200}$ 相同的趋势。甲状腺组AF诱发率（75%）明显高于正常对照组（10%）。贝拉普利（37%）和厄贝沙坦（44%）明显降低AF诱发率。正常对照组的心房有效不应期频率适应性正常，$AERP_{200}$ 与 $AERP_{130}$ 的差值明显大于甲状腺素组，且差异有统计学意义（$P<0.01$）。在贝那普利组和厄贝沙坦组，$AERP_{200}$ 较 $AERP_{130}$ 缩短程度较甲状腺素组明显增大，差异有统计学意义（$P<0.01$）（表3）。

2.3 L型 Ca^{2+} 通道相关亚基mRNA和蛋白变化

与正常对照组相比，Cav1.2和Cav1.3 mRNA表达在甲状腺素组明显降低（$P<0.01$），贝那普利组和厄贝沙坦组Cav1.2和Cav1.3 mRNA表达较甲状腺素组均明显增高（$P<0.01$）。Western blot结果显示，Cav1.2蛋白在各组间的变化与其mRNA的变化同步（图1，表3）。

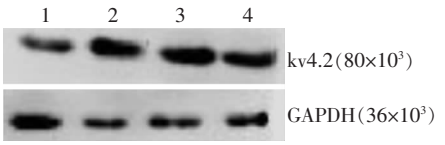
2.4 Ito电流相关亚基mRNA和蛋白变化

与正常对照组比较，甲状腺素组kv1.4 mRNA表达明显增高（$P<0.05$），而kv4.2和kv4.3 mRNA表达在2组间无差异（$P>0.05$）。贝那普利组和厄贝沙坦组kv4.2和kv4.3 mRNA表达较甲状腺组明显增高（$P<0.01$）。Western blot结果显示，kv4.2蛋白表达在各组间与mRNA表达趋势一致（$P<0.05$）（图2，表3）。



1－2：正常对照组；3－4：甲状腺素组；5－6：贝那普利组；7－8：厄贝沙坦组

图1 Western blot检测兔心房肌组织L型钙通道α亚基蛋白在各组中的表达



1：正常对照组；2：甲状腺素组；3：贝那普利组；4：厄贝沙坦组

图2 Western blot检测兔心房肌组织kv4.2蛋白在各组中的表达

3 讨论

本研究通过腹腔注射L-Thy建立实验性甲状腺素毒性动物模型，给药后血 TT_3、血 TT_4、心率和体温均显著升高，体质量显著降低，AERP明显缩短，心房频率适应性显著降低，AF诱发率明显升高，表明该模型构建成功。而经贝那普利或厄贝沙坦干预后，虽然AERP无明显延长，但是心房频率适应性明显改善，AF诱发率明显降低，表明贝那普利和厄贝沙坦可以改善高甲状腺素引起的心房电生理特性改变，进而削弱AF的易患性。

近年研究显示，甲状腺素可通过与甲状腺素反应元件结合在转录水平上调心脏肾素表达，使心肌局部肾素和AngⅡ增加[7-8]。本课题组前期研究观察到实验性甲亢兔存在循环和心肌局部RAS的激活，表现为循环和局部AngⅡ浓度升高，AT1R及ACE表达上调，

ACEI咪达普利和AT1RB缬沙坦均可明显抑制L-Thy诱导的心肌肥厚和纤维化,表明RAS的激活在甲亢性心脏病心肌重构中具有重要作用[12]。

尽管如此,RAS阻断剂改善高甲状腺素引起的心房电生理特性改变,降低AF易患性的机制尚不清楚。甲状腺功能亢进致AF是多种机制共同作用的结果,其主要包括缩短心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP)和心房动作电位时程(atrial action potential duration, APD)、继发于心室肌肥厚的心房压力升高[13]、心率增加和心房异位起搏灶兴奋性增强等[14]。而L型Ca^{2+}通道和Ito电流可能在其中扮演着重要角色。血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是RAS的主要活性成分,对心肌的离子通道具有多种作用[15]。现在已知,AngⅡ可增加细胞内游离钙的水平,增加钾离子的导电率和内向电流的发生,上述的这些作用均可增加心肌自发的电活动和动作电位时程的改变。研究表明,AngⅡ对L型钙电流和T型钙电流均有调节作用[16]。AngⅡ可通过蛋白激酶C依赖信号转导途径增加L型钙电流。同时,应用AngⅡ刺激可增加T型钙电流。AngⅡ对钾电流的影响也有报道[17]。在应用30 nmol/L的AngⅡ后,豚鼠心室肌细胞的快速延迟整流性钾电流(IKr)明显增加,而缓慢延迟整流性钾电流(IKs)减少。AngⅡ与其受体结合后将引起Ito电流减少。本实验通过检测L型Ca^{2+}通道(LCC)相关亚基和Ito电流相关亚基的变化以求进一步探索RAS在其中的作用机制。本研究观察到L-Thy诱导的心房LCC表达显著降低,贝那普利组和厄贝沙坦组较L-Thy组LCC表达明显增加。这与我们前期在L-Thy诱导的心室肥厚的研究者观察到的结果一致[12],而与AngⅡ增加LCC的报道矛盾。我们认为主要是由于我们的研究是在不同的病理状态下进行的,高甲状腺素可通过多种途径影响心肌如:甲状腺素的直接作用,RAS激活的作用和自主神经系统的激活等,我们的研究结果可能是多种作用相互作用的结果,RAS激活只是其中的一部分。另外,L-Thy诱导心房细胞内钙超负荷,高浓度钙可能反馈抑制了LCC mRNA表达所致。贝那普利和厄贝沙坦增加LCC mRNA表达,是否与其改善了细胞内钙超载而解除了高浓度钙对LCC的反馈抑制尚待于进一步研究证实。本研究又观察到L-Thy诱导的心房Ito电流相关亚基增加,应用贝那普利组和厄贝沙坦并不仅不能逆转这种变化反而进一步增加其表达。这亦与AngⅡ引起Ito电流减少的报道矛盾。我们推测可能是由于RAS在高甲状腺素引起的心房Ito电流相关亚基变化中并不扮演主要角色,其主要是由甲状腺素与甲状腺素反应元件结合在转录水平直接上调Ito电流相关亚基,应用贝那普利组和厄贝沙坦引起的Ito电流相关亚基变化可能是通过间接影响LCC进而改善细胞内钙超载调节Ito电流相关亚基。同样,也可能是甲状腺素的其他作用混杂了结果。因此,我们认为贝那普利和厄贝沙坦改善L-Thy诱导的心房电生理改变和降低AF易患性的作用与改变Ito电流相关亚基表达无关。这也可以部分解释贝那普利和厄贝沙坦并不能削弱L-Thy引起的AERP缩短。

贝那普利和厄贝沙坦改善L-Thy诱导的心房电生理改变和降低AF易患性可能是多种因素作用的结果。在与本实验同期进行的研究中,观察到贝那普利和厄贝沙坦能明显减轻L-Thy诱导的心房间质纤维化、心肌细胞排列紊乱和间隙增宽等并能明显改善L-Thy诱导的缝隙连接蛋白分布异常。

综上,RAS阻断剂可能通过减轻L-Thy诱导细胞内钙超载,减少LCC表达,减轻心房结构重构和缝隙连接重构等机制改善L-Thy诱导的心房电生理改变,降低AF易患性,而与Ito相关亚基表达变化无直接联系。

参考文献:

[1] Fuster V, Ryden L E, Cannom D S, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 123(10): e269-e367.

[2] Camm A J, Kirchhof P, Lip G Y, *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429.

[3] 胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素的病例-对照研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 157-161.

[4] Roy D, Talajic M, Nattel S, *et al*. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(25): 2667-2677.

[5] Nattel S. From guidelines to bench: implications of unresolved clinical issues for basic investigations of atrial fibrillation mechanisms[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(1): 19-26.

[6] Osman F, Gammage M D, Sheppard M C, *et al*. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 963-967.

[7] Kobori H, Hayashi M, Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin gene expression through the thyroid hormone response element[J]. Hypertension, 2001, 37(1): 99-104.

[8] Sernia C, Marchant C, Brown L, *et al*. Cardiac angiotensin receptors in experimental hyperthyroidism in dogs[J]. Cardiovasc Res, 1993, 27(3): 423-428.

[9] Fukuda Y, Fukuda N, Morishita S, *et al*. Preventive effect of renin-angiotensin system inhibitor on left atrial remodelling in patients with chronic atrial fibrillation: long-term echocardiographic study[J]. Eur J Echocardiogr, 2011, 12(4): 278-282.

[10] Liu E, Xu Z, Li J, *et al*. Enalapril, irbesartan, and angiotensin-(1-7) prevent atrial tachycardia-induced ionic remodeling[J]. Int J Cardiol, 2011, 146(3): 364-370.
[11] 肖骅, 雷寒, 王曦, 等. 转化生长因子β1在风湿性心脏病心房颤动患者心房纤维化中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(12): 1193-1196.
[12] 苏立, 代引, 邓武, 等. 从钙离子调控改变探讨兔肾素血管紧张素系统阻断剂逆转甲状腺素促心肌肥厚的机制[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(8): 744-749.
[13] Fazio S, Palmieri E A, Lombardi G, *et al*. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system [J]. Recent Prog Horm Res, 2004, 59: 31-50.
[14] Sgarbi J A, Villaca F G, Garbeline B, *et al*. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1672-1677.
[15] Ehrlich J R, Hohnloser S H, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence[J]. Eur Heart J, 2006, 27(5): 512-518.
[16] Konoshita T, Makino Y, Kimura T, *et al*. A new-generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L type calcium channel blocker[J]. J Hypertens, 2010, 28(10): 2156-2160.
[17] Rainbow R D, Norman R I, Everitt D E, *et al*. Endothelin-I and angiotensin II inhibit arterial voltage-gated K+ channels through different protein kinase C isoenzymes[J]. Cardiovasc Res, 2009, 83 (3): 493-500.

(收稿:2011-02-05;修回:2011-04-13)
(编辑 栾 嘉)

(上接1713页)

2 讨论

内生软骨瘤是常见的骨骼良性肿瘤,主要发生在手足短骨,过去认为几乎所有的软骨肉瘤都可能来源于内生软骨瘤。然而现在认为软骨肉瘤继发于内生性软骨瘤比较罕见[1]。Kinoshita等[2]回顾了83例足部骨与软组织肿瘤,要判断软骨肉瘤是否来源于它的良性病变是较为困难的。Gajewski[1]与Geirnaerdt等[3]同时指出从临床症床与X线所见的形态学特征区分单纯良性内生软骨瘤与继发性软骨肉瘤是很困难的。Murphey等[4]认为如果存在疼痛、深部骨膜内扁形征象、骨皮质破坏、软组织肿块、骨膜反应与局部明显的放射性浓聚,则可大致判定为恶性转变。但Ogose等[5]认为骨皮质破坏、软组织肿块与深部骨膜内扁形征象可同时存在于上述两种疾病。Mirra等[6]报道97%软骨肉瘤患者中有明显疼痛,而只有44%的内生软骨瘤患者有明显疼痛感。如果内生软骨瘤体积与疼痛日益加剧,则需考虑恶性转变。随着影像技术的提高,快速对比增强核磁共振有助于区别良、恶性软骨肿瘤。但真正的金标准仍是需要取局部组织进行病理学观察[7]。

过去认为软骨肉瘤对放射治疗不敏感,因而很少采用放疗作为单独的治疗手段。但近年来有少量报道一部分软骨肉瘤对放射治疗有一定的敏感性。目前尚无成熟的化疗方案。主要治疗方法仍以手术切除为主。软骨肉瘤作为恶性肿瘤需要尽量切除,发生在股骨上段恶性肿瘤部位较深,周围肌肉丰富,血管、神经与骨皮质易分离,有利于行保肢手术。手术入路应与穿刺入路一致,有利于一起切除[8]。在有条件保肢的情况下,可选择的重建方式有异体骨、人工假体和假体异体骨复合物(allograft-prosthetic composite,APC)重建术。单纯异体骨易出现关节面塌陷与骨折等并发症而限制了其在临床上的广泛应用。人工假体重建已广泛应用于临床,且目前疗效尚可。APC联合异体骨与人工假体重建可以更好的保留肢体功能[9],这对于肥胖与年轻患者尤其重要。如果能完全切除肿瘤,患者将会有较长的无瘤生存期[10]。

本例患者在半年前已明确诊断为内生软骨瘤恶变,当时患者患肢局部包块相对较小,累及周围肌肉相对较少,未发现明确转移征象,有行保肢手术的可能。故在面临类似病患时,仍建议积极手术治疗,在以尽量彻底切除肿瘤为前提的情况下,早期无转移可行保肢手术,保留较好肢体功能。延迟治疗不仅会失去保肢的机会,而且会明显降低生存率。

参考文献:

[1] Gajewski D A, Burnette J B, Murphey M D, *et al*. Differentiating clinical and radiographic features of enchondroma and secondary chondrosarcoma in the foot[J]. Foot Ankle Int, 2006, 27(4): 240-244.
[2] Kinoshita G, Matsumoto M, Maruoka T, *et al*. Bone and soft tissue tumours of the foot: Review of 83 cases[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2002, 10(2): 173-178.
[3] Geirnaerdt M J, Hermans J, Bloem J L, *et al*. Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 169(4): 1097-1104.
[4] Murphey M D, Flemming D J, Boyea S R, *et al*. Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features [J]. Radiographics 1998, 18(5): 1213-1237.
[5] Ogose A, Unni K K, Swee R G, *et al*. Chondrosarcoma of small bones of the hands and feet[J]. Cancer, 1997, 80(1): 50-59.
[6] Mirra J M, Gold R, Downs J, *et al*. A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases[J]. Clin Orthop Relat Res, 1985, (201): 214-237.
[7] Altay M, Bayrakci K, Yildiz Y, *et al*. Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients[J]. J Orthop Sci, 2007, 12(5): 415-423.
[8] Liu P T, Valadez S D, Chivers F S, *et al*. Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery[J]. Radiographics, 2007, 27(1): 189-205.
[9] Biau D J, Larousserie F, Thevenin F, *et al*. Results of 32 allograft-prosthesis composite reconstructions of the proximal femur[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(3): 834-845.
[10] Ahmed A R, Tan T S, Unni K K, *et al*. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients[J]. Clin Orthop Relat Res, 2003, (411): 193-206.

(收稿:2011-03-07;修回:2011-04-14)
(编辑 王 红)