文章编号:1000-5404(2012)17-1727-06

论著

巨噬细胞移植对大鼠心肌梗死后细胞外基质修复的影响

任 宁[1,2],周 欣[1],李 贺[1],黄体钢[3],叶 帆[1],陈树涛[2],丛洪良[2] (300162 天津,武警后勤学院附属平津医院武警部队心血管病研究所[1];300051 天津,天津市胸科医院心内科[2];300211 天津,天津医科大学第二医院心内科,天津心脏病学研究所[3])

[摘要] **目的** 探讨移植巨噬细胞对大鼠缺血再灌注引起的心肌梗死后细胞外基质修复和心室重塑的影响。**方法** 贴壁法培养 Wistar 大鼠腹腔巨噬细胞,建立 Wistar 大鼠心肌缺血-再灌注模型,随机分为对照组(AMI 组,$n=23$),巨噬细胞移植组(MΦ 组,$n=20$),假手术组($n=12$)。术后第 7 天和第 28 天,取大鼠左室心肌组织进行组织病理学分析,分别测定膨展指数、梗死面积、非梗死区心肌细胞横截面积(CSA)、梗死区及非梗死区胶原容积分数(CVF)、梗死区胶原成熟程度。**结果** 与 AMI 组比较,MΦ 组术后第 7 天膨展指数[(0.27±0.13)*vs*(0.41±0.19),$P<0.05$]、非梗死区 CSA[(330.65±57.30) μm^2 *vs*(408.00±99.98) μm^2,$P<0.01$]均显著减少,MΦ 组术后第 28 天膨展指数[(0.30±0.11)*vs*(0.48±0.12,$P<0.01$]、非梗死区 CSA[(335.80±92.52) μm^2 *vs* (515.41±93.13) μm^2,$P<0.01$]也均显著减少;术后第 7 天和第 28 天 MΦ 组梗死区 CVF 显著大于 AMI 组[(53.51±5.82)% *vs* (45.05±3.66)%,(79.17±5.58)% *vs* (73.17±5.94)%,$P<0.01$],非梗死区 CVF 显著小于 AMI 组[(2.37±0.65)% *vs* (4.84±1.81)%,(2.64±0.63)% *vs* (6.01±1.34)%,$P<0.01$],梗死区胶原成熟程度显著大于 AMI 组[(0.566±0.009) *vs* (0.509±0.011),(2.162±0.047) *vs* (1.454±0.020),$P<0.01$]。**结论** 巨噬细胞心肌内移植促进梗死区胶原沉积和成熟度增加,减少梗死范围,减轻非梗死区纤维化程度和心肌肥厚程度,从而改善心肌梗死后左室重塑。

[关键词] 巨噬细胞;心肌梗死;细胞外基质修复;心室重塑
[中图法分类号] R329.25; R392.12; R542.22 [文献标志码] A

Effect of macrophage transplantation on extracellular matrix repair after myocardial infarction in rats

Ren Ning[1,2], Zhou Xin[1], Li He[1], Huang Tigang[3], Ye Fan[1], Chen Shutao[2], Cong Hongliang[2] ([1]Institute of Cardiovascular Disease of CAPF, Pingjin Hospital, Logistics University of CAPF, Tianjin, 300162; [2]Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin, 300051; [3]Tianjin Institute of Cardiology, Department of Cardiology, Department of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300211, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of macrophages on extracellular matrix repair and ventricular remodeling after acute myocardial infarction (AMI) in rats induced by ischemia/reperfusion (I/R). **Methods** The peritoneal macrophages of Wistar rats were adherently cultured. The survival animals induced by I/R were randomly divided into a sham operation group ($n=12$), an AMI group ($n=23$) and a macrophage transplantation group (MΦ group, $n=20$). At the 7th and 28th day after the induction of I/R, the histopathology of left ventricular myocardial tissues including index of expansion, infarct size, cardiomyocyte cross-sectional area (CSA) in non-infarct region, proportion of mature collagen fibers in infarct region and collagen volume fraction (CVF) in infarct region and non-infarct region were examined. **Results** Compared with the AMI group, the index of expansion and the CSA in non-infarct region at the 7th day (0.27±0.13 *vs* 0.41±0.19, $P<0.05$; 330.65±57.30 *vs* 408.00±99.98 μm^2, $P<0.01$) and the 28th day (0.30±0.11 *vs* 0.48±0.12, $P<0.01$; 335.80±92.52 *vs* 515.41±93.13 μm^2, $P<0.01$) all decreased in the MΦ group. The CVF in infarct region at the 7th day [(53.51±5.82)% *vs* (45.05±3.66)%, $P<0.01$] and the 28th day [(79.17±5.58)% *vs* (73.17±5.94)%, $P<0.01$] of the MΦ group were greater than those of the AMI group, while the CVF in non-infarct region at the 7th day [(2.37±0.65)% *vs* (4.84±1.81)%, $P<0.01$] and the 28th day [(2.64±0.63)% *vs* (6.01±1.34)%, $P<0.01$] of the MΦ group were less than those of the AMI group. Compared with the AMI group, the proportion of mature collagen fibers in infarct region

[基金项目] 天津市科委自然科学基金重点项目(05YFJZJC01602,09JCZDJC19500)
[通信作者] 李 贺,E-mail: heli_capf@yahoo.com.cn

increased in the MΦ group at the 7th day (0.566 ± 0.009 *vs* 0.509 ± 0.011, $P < 0.01$) and the 28th day (2.162 ± 0.047 *vs* 1.454 ± 0.020, $P < 0.01$). **Conclusion** Macrophage intra-myocardial transplantation can promote collagen deposition and maturation, reduce infarct size, and alleviate fibrosis and myocardial hypertrophy in non-infarct region, so as to improve left ventricular remodeling after AMI.

[**Key words**] macrophage; myocardial infarction; extracellular matrix repair; ventricular remodeling

Supported by the Key Project of Natural Science Foundation of Tianjin Municipal Science and Technology Committee (05YFJZJC01602, 09JCZDJC19500).
Corresponding author: Li He, E-mail: heli_capf@yahoo.com.cn

心肌梗死后的祖细胞移植是近年来心血管病研究领域的热点,许多研究表明在心肌梗死后早期局部注射自体祖细胞可改善梗死后左室重塑及心力衰竭进程,但移植的祖细胞是否能在梗死区分化为具有电机械偶联特性和收缩功能的成熟心肌细胞,是争议的焦点之一,而且对于老年、干细胞数量有限的个体来说,这一治疗方法的有效性也值得商榷[1-2]。巨噬细胞来源于 $CD43^+$ 骨髓祖细胞,在损伤组织的修复过程中起重要作用[3-5],而且在心肌梗死后心肌组织炎症、瘢痕形成和瘢痕重塑过程中发挥重要作用[6],它是各种细胞因子和生长因子的重要来源[7]。研究[8]显示,去除外周血的单核细胞后可使心肌梗死后组织修复过程明显延迟,间接提示心肌梗死后早期,应用增加巨噬细胞数量的治疗措施可能会促进心肌梗死后组织修复,改善心室重塑。本研究应用同种异体大鼠腹腔巨噬细胞在心肌梗死后早期移植于梗死心肌,并对移植巨噬细胞在心肌梗死后细胞外基质修复及左室重塑的作用及可能机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 腹腔巨噬细胞的培养、鉴定及移植前准备

8周龄清洁级雄性Wistar大鼠(解放军军事医学科学院实验动物中心),体质量200~250 g,10 ml 4 ℃不完全LG-DMEM培养基(美国Invitrogen公司)腹腔灌洗,取腹腔灌洗液离心后弃上清,以完全培养基重悬细胞,37 ℃孵育3 h后弃去未贴壁的悬浮细胞,接种3 h内贴壁的细胞大约99%以上是巨噬细胞,洗涤后再以完全培养基孵育贴壁细胞24 h,加入胰蛋白酶消化液消化并终止,离心洗涤后以不完全培养基重悬细胞,调整细胞数至 1×10^6/ml,转移至1.5 ml灭菌冻存管中,4 ℃保存待移植用。将完全培养基重悬的部分细胞接种于含盖玻片的6孔板中,孵育后弃去未贴壁的悬浮细胞,制作细胞爬片,加入二脒基苯基吲哚(4',6-amidino-2-phenylindole, DAPI)工作液孵育,洗涤后在荧光显微镜下观察细胞核标记成功,之后以CD68小鼠单克隆抗体一抗及相应二抗孵育进行细胞免疫荧光染色。

1.2 心肌缺血-再灌注模型制备

取雄性Wistar大鼠55只,以戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,经口行气管插管,呼吸机辅助呼吸,连接心电生理记录仪开胸后根据文献[9-10]于肺动脉圆锥和右心耳交界处结扎1/3~1/2层心肌,结扎后60 min时剪断结扎线,根据组别给予不同处理。假手术组仅进行开胸处理,不结扎冠状动脉。

1.3 动物分组及细胞移植

建模存活雄性Wistar大鼠55只,按随机数字表法分为假手术组($n = 12$),对照(AMI)组($n = 23$),巨噬细胞(MΦ)组($n = 20$)。假手术组操作方法相似,但不结扎缝合线。AMI组在再灌注后,向左心室前壁缺血区域(可见心肌组织苍白)与正常心肌组织交界处多点注射不完全DMEM培养基;MΦ组则多点注射巨噬细胞悬液(1×10^5,100 μl)。

1.4 心肌标本留取

术后7、28 d分别处死大鼠用于组织病理学分析。动物称质量,开胸从主动脉根部离断取出心脏,沿冠状动脉沟分离心房和心室,分别吸干后称质量;切除右心室心尖和心底部各约2 mm厚心肌,将剩余左心室垂直于左心室长轴横切为上下两部分,以备常规固定。

1.5 组织病理学分析

心肌组织石蜡包埋,制作5 μm切片,每个标本取10张切片铺于包被多聚赖氨酸载玻片上,60 ℃烤片4~6 h。分别用于苦味酸-天狼猩红染色和麦胚凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)免疫荧光染色。

1.6 心肌组织图像分析

将天狼猩染色标本在10倍视野下,每只动物随机选取5~6个完全包含梗死区游离壁自心内膜至心外膜的区域,分别计算:左心室游离壁梗死区厚度[11]、梗死面积[11]、膨展指数[12-14]。将DAPI标记的巨噬细胞CD68免疫荧光染色标本在200倍视野下,计数CD68染色的阳性率;将荧光素标记的凝集素染色标本在400倍细胞外基质WGA染色阳性视野下,随机选取5个细胞膜完整、细胞核位于中间的视野,分析心肌细胞横断面积;将天狼猩红染色标本梗死区和室间隔在偏振光显微镜200倍视野下分别进行扫描,每个区域随机选取5个视野,对图像进行Histogram分析得出胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)[11,14]、胶原成熟程度[14-15],并应用Image Pro Plus 4.5图像分析软件分析。

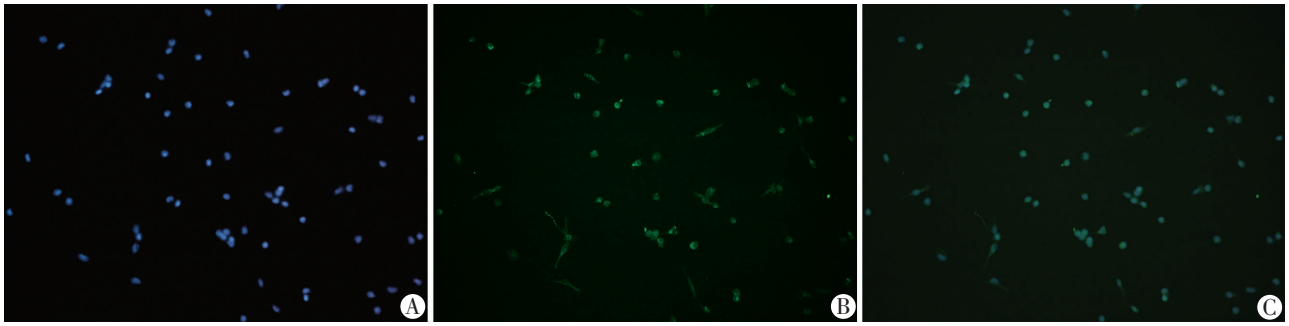
1.7 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较方差齐时用LSD法,方差不齐时,则用Tamhane's T2法。

2 结果

2.1 腹腔巨噬细胞的鉴定

CD68是一种在人类、大鼠、猴子等生物的单核/巨噬细胞细胞质内表达的特异性抗原,结合CD68染色阳性和细胞培养3 h内贴壁的性质,可判断培养的细胞为巨噬细胞,DAPI标记的巨噬细胞CD68免疫荧光染色阳性率为99.7%(图1)。



A:DAPI 染色阳性部分呈蓝色荧光;B:CD68 染色阳性部分呈绿色荧光;C:DAPI 和 CD68 染色阳性部分荧光重叠

图 1　DAPI 标记的巨噬细胞 CD68 免疫荧光染色观察　(荧光显微镜 ×100)

2.2　各组间心脏质量指标比较

术后 7、28 d 各组左室体质量比较比无显著差异($P>0.05$,表 1)。

表 1　术后 7、28 d 3 组大鼠心脏质量指标比较(g/kg, $\bar{x}\pm s$)

组别	术后 7 d		术后 28 d	
	n	左心室质量/体质量	n	左心室质量/体质量
假手术组	6	2.68 ±0.35	6	2.68 ±0.42
AMI 组	6	3.24 ±0.51	8	3.17 ±0.29
MΦ 组	6	2.97 ±0.77	9	3.03 ±0.36

2.3　左心室横截面梗死范围和心室重塑指标的变化

术后 7、28 d MΦ 组膨展指数、非梗死区心肌细胞横截面积均较 AMI 组减小($P<0.05$,$P<0.01$);术后 7、28 d AMI 组梗死区厚度小于假手术组左室游离壁厚度($P<0.01$),非梗死区心肌细胞横截面积均大于假手术组($P<0.01$,表 2,图 2、3)。

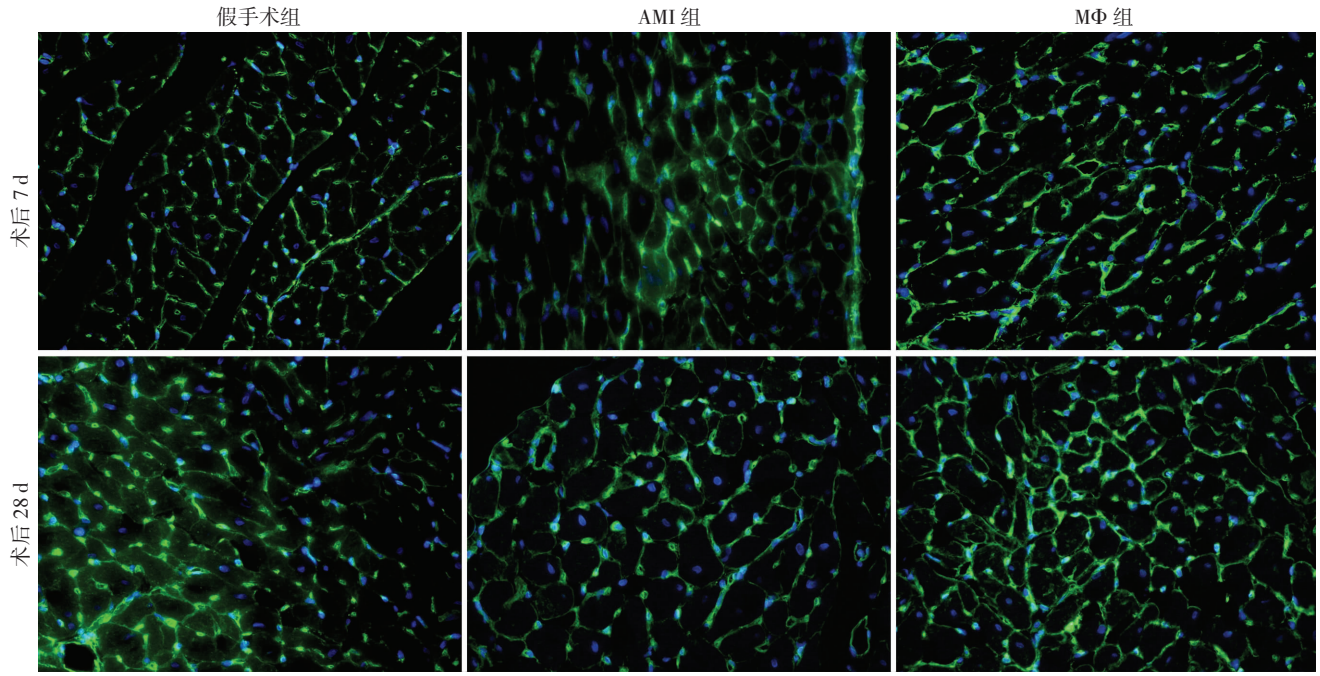
2.4　胶原容积分数和胶原成熟程度比较

术后 7、28 d MΦ 组梗死区胶原成熟程度显著大于 AMI 组[(0.566 ±0.009)*vs*(0.509 ±0.011),(2.162 ±0.047)*vs*(1.454 ±0.020),$P<0.01$,图 4],梗死区胶原容积分数显著大于 AMI 组($P<0.01$),非梗死区胶原容积分数显著小于 AMI 组($P<0.01$,表 3)。

表 2　3 组大鼠左室重塑指标比较($\bar{x}\pm s$)

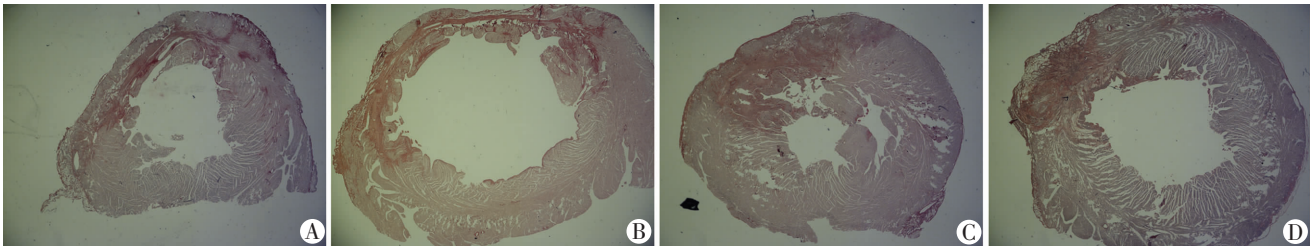
指标	术后 7 d			术后 28 d		
	假手术组(n=6)	AMI 组(n=6)	MΦ 组(n=6)	假手术组(n=6)	AMI 组(n=8)	MΦ 组(n=9)
膨展指数	–	0.41 ±0.19	0.27 ±0.13[b]	–	0.48 ±0.12	0.30 ±0.11[c]
梗死区厚度(mm)	2.41 ±0.28	1.51 ±0.47[a]	2.11 ±0.74	2.49 ±0.19	1.50 ±0.40[a]	1.73 ±0.36[a]
梗死面积(%)	–	32.23 ±7.54	28.36 ±8.20	–	37.80 ±12.10	27.69 ±9.26
心肌细胞横截面积(非梗死区,μm^2)	319.54 ±96.71	408.00 ±99.98[a]	330.65 ±57.30[c]	327.55 ±91.80	515.41 ±93.13[a]	335.80 ±92.52[c]

a:$P<0.01$,与假手术组比较;b:$P<0.05$,c:$P<0.01$,与 AMI 组比较



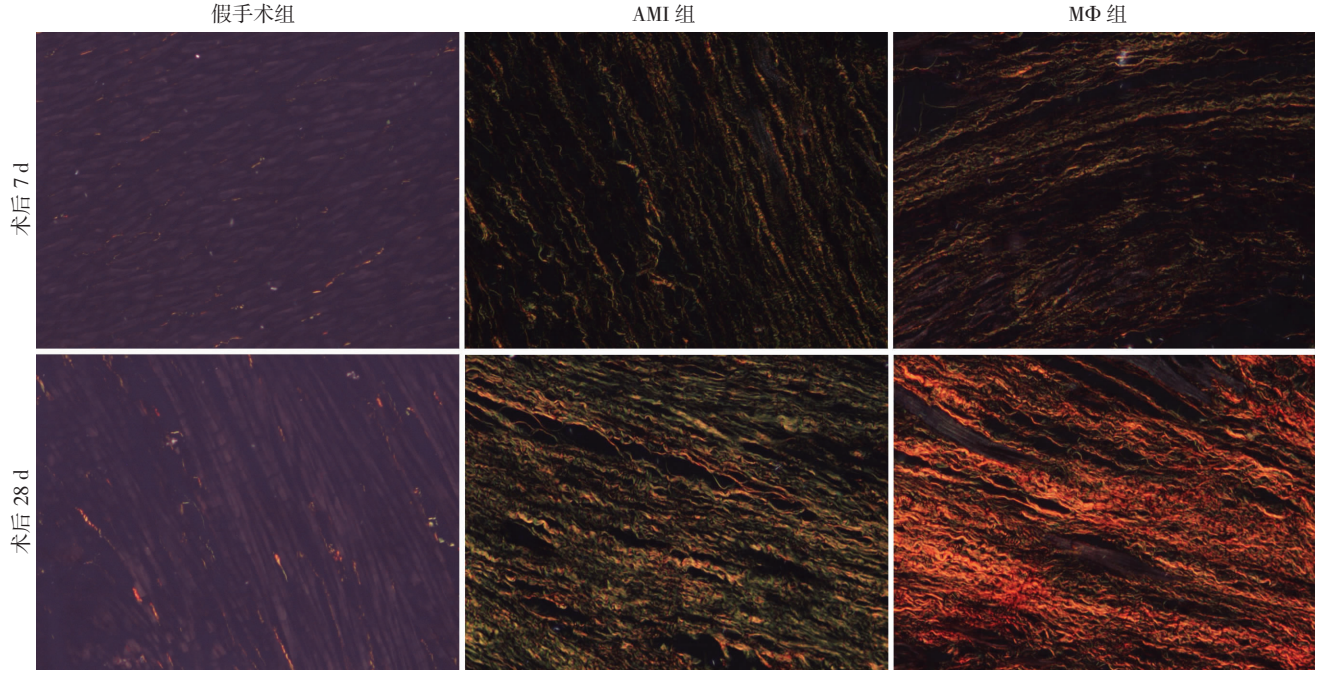
DAPI 染色阳性部分呈蓝色荧光为细胞核,WGA 凝集素染色阳性部分呈绿色荧光为细胞外基质

图 2　术后 7 d 和 28 d 3 组大鼠心肌组织非梗死区 WGA 和 DAPI 染色观察　(偏振光显微镜 ×200)



A、B:AMI组术后7、28 d;C、D:MΦ组术后7、28 d

图3 术后7 d和28 d AMI组和MΦ组大鼠左室横截面大体观 (天狼猩红染色 ×10)



术后7、28 d AMI组胶原以绿色和黄色为主,术后28 d MΦ组胶原以红色和橙色为主,且胶原纤维紧密交织

图4 术后7 d和28 d 3组大鼠梗死区天狼猩红染色观察 (偏振光显微镜 ×200)

表3 术后7、28 d 3组大鼠左室梗死区和非梗死区胶原容积分数比较(%,$\bar{x}\pm s$)

组别	术后7 d			术后28 d		
	n	梗死区	非梗死区	n	梗死区	非梗死区
假手术组	6	2.16±0.42	1.89±0.44	6	3.07±0.33	2.01±0.26
AMI组	6	45.05±3.66[a]	4.84±1.81[a]	8	73.17±5.94[a]	6.01±1.34[a]
MΦ组	6	53.51±5.82[ab]	2.37±0.65[b]	9	79.17±5.58[ab]	2.64±0.63[b]

a:$P<0.01$,与假手术组比较;b:$P<0.01$,与AMI组比较

3 讨论

心肌梗死后早期再灌注治疗可以开通闭塞的冠状动脉,挽救濒临坏死的心肌,缩小梗死面积,从而改善心肌梗死患者的预后。但大量劫后余生的患者却因MI后心室重塑的发生,逐步进展到心力衰竭的终末阶段[16]。因此本研究建立大鼠心肌缺血再灌注模型,旨在寻求针对心肌缺血再灌注后心室重塑的发病机制、病理变化和治疗学的突破。巨噬细胞来源于单核-吞噬细胞系统,在心肌梗死后心肌组织炎症、瘢痕形成和瘢痕重塑过程中发挥重要作用[6]。Leor等[1]收集人外周血巨噬细胞在梗死后早期移植大鼠心肌组织,可促进组织修复、血管化,改善心室重塑和心脏功能。祖细胞移植主要存在3种途径:心肌内注射、冠脉内注射、静脉内注射,前者可直视下确定心梗部位,且较后二者局部获得较高的细胞浓度[17],故本实验建立Wistar大鼠心肌急性缺血再灌注(ischemia-reperfusion,I/R)模型,评价同种异体巨噬细胞心肌内移植对MI后细胞外基质修复和心室重塑的作用,结果显示:巨噬细胞心肌内移植促进梗死区胶原沉积和成熟度增加,减少梗死范围,减轻非梗死区纤维化程度和心肌肥厚程度,从而改善左室重塑。

心肌内细胞外基质(extracellular matrix,ECM)主要包括[18]:胶原、弹力蛋白、纤维连接蛋白及层粘连蛋白等,其中胶原纤维的主要成分是Ⅰ、Ⅲ型胶原,占85%,由成纤维细胞合成,Ⅰ型胶原为粗纤维具有抗牵拉性,Ⅲ型胶原为细纤维具有弹性。经天狼猩红染色后,在偏振光显微镜下,胶原纤维分别呈现绿、黄、橙、红色,这也反映了胶原纤维由合成初始的细纤维到发育成熟的粗纤维的变化过程[19]。新合成的胶原不成

熟,大多数是较细的Ⅲ型胶原,易受牵拉[20]。以后随着分子间交联程度增加和脱水脱基质的变化,胶原逐渐成熟,则Ⅰ型胶原占主导,使胶原Ⅰ/Ⅲ及抗膨展性增加[21]。研究表明,心肌梗死后胶原沉积和巨噬细胞的数量呈正相关[22],从本组心肌梗死后7 d和28 d,MΦ组与AMI组梗死区和非梗死区胶原容积分数、胶原成熟度比较来看,巨噬细胞心肌内移植促进心肌梗死后梗死区胶原沉积且促进胶原的成熟度增加,但并不因增加胶原沉积而促进非梗死区的纤维化,相反,MΦ组非梗死区胶原容积分数显著低于AMI组,这反映移植的巨噬细胞促进胶原沉积具有靶向性,不仅通过促进梗死区胶原沉积,增加梗死区厚度,而且减轻非梗死区的纤维化程度。

急性心肌梗死心室重塑主要表现为梗死区室壁局限性变薄、扩张和膨出,梗死区膨展是梗死心肌修复过程中,薄弱的心室壁在左室腔压力升高的作用下形成,与AMI早期严重并发症有关,包括心脏破裂、室壁瘤等[23-24]。从MΦ组和AMI组有关左室重塑指标的比较得出巨噬细胞可增加梗死区厚度,减少梗死区面积,减轻梗死后左室腔扩张、左室膨展及非梗死区心肌肥厚的程度。

在心肌梗死后募集浸润至梗死区的巨噬细胞在组织炎症、瘢痕形成和瘢痕重塑过程中发挥重要作用[6]。它不仅参与吞噬及蛋白水解过程,还是各种细胞因子和生长因子的重要来源[7],胶原合成中的每一步反应都可能成为潜在的调节位点。其中转化生长因子-β可促进成纤维细胞激活,并在胶原表达的转录和转录后水平刺激其合成[25]。基质金属蛋白酶、组织型基质金属蛋白酶抑制剂可调节细胞外基质代谢[26-27]。激活状态的巨噬细胞存在2种表型[6]:M1、M2。其中M1发挥促进炎症和破坏细胞外基质的作用;M2发挥促进细胞外基质、细胞增殖和血管形成的作用。2种类型同时存在,可以相互转化且转化是可逆的,不同的刺激因素诱导不同表型的激活。2种表型的动态变化决定了心室重塑的发生。研究表明,最初M1被激活,然后转化为M2[28]。然而二者的相互关系及各自激活的确切标志物尚未阐述。这决定了巨噬细胞在梗死组织修复中的作用是复杂的。巨噬细胞在梗死后修复早期的作用有益,但在瘢痕形成和左室重塑的晚期,其介导的炎症反应是有害的[1]。因此通过调节反馈控制巨噬细胞的活性对于有效的组织修复和避免过度纤维化都是十分必要的。目前Leor等[1]研究证明梗死区早期移植的巨噬细胞存活期为4~7 d,可以有效地改善心脏修复,该结论是对以往"炎症细胞对缺血坏死心肌具有炎症损伤作用"观点的一大挑战。另外,不同种系间的巨噬细胞移植,用组织学、PCR和MRI的方法对移植细胞进行示踪发现,移植的巨噬细胞在局部心肌内可以存在4~7 d[1],可见不存在严重的免疫排斥,且本研究选取同种异体巨噬细胞移植更减轻了免疫反应。

因此,我们分析在梗死后心肌组织修复中,早期移植的巨噬细胞可能通过介导旁分泌机制,促进成纤维细胞激活并转化为心肌成纤维细胞参与胶原纤维的合成;分泌基质蛋白酶及其抑制物,并调节合成比例,促进心肌组织修复。但巨噬细胞在心肌梗死后组织修复作用的确切机制,如对心肌细胞凋亡等诸多方面的问题并未完全阐明,需进行更深入地探讨。

参考文献:

[1] Leor J, Rozen L, Zuloff-Shani A, *et al*. *Ex vivo* activated human macrophages improve healing, remodeling, and function of the infarcted heart[J]. Circulation, 2006, 114(1 Suppl): I94-I100.

[2] 张卫泽, 褚媛媛, 陈永清, 等. 脂肪间充质干细胞移植对兔心肌梗死后微血管生成及心功能的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(18): 1953-1957.

[3] Danon D, Madjar J, Edinov E, *et al*. Treatment of human ulcers by application of macrophages prepared from a blood unit[J]. Exp Gerontol, 1997, 32(6): 633-641.

[4] Zuloff-Shani A, Kachel E, Frenkel O, *et al*. Macrophage suspensions prepared from a blood unit for treatment of refractory human ulcers[J]. Transfus Apher Sci, 2004, 30(2): 163-167.

[5] Orenstein A, Kachel E, Zuloff-Shani A, *et al*. Treatment of deep sternal wound infections post-open heart surgery by application of activated macrophage suspension[J]. Wound Repair Regen, 2005, 13(3): 237-242.

[6] Lambert J M, Lopez E F, Lindsey M L. Macrophage roles following myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2008, 130(2): 147-158.

[7] Weihrauch D, Arras M, Zimmermann R, *et al*. Importance of monocytes/macrophages and fibroblasts for healing of micronecroses in porcine myocardium[J]. Mol Cell Biochem, 1995, 147(1/2): 13-19.

[8] van-Amerongen M J, Harmsen M C, van-Rooijen N, *et al*. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice[J]. Am J Pathol, 2007, 170(3): 818-829.

[9] 向平, 宋银子, 陈沅, 等. 提高大鼠心肌梗死模型成功率及存活率的研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(4): 329-332.

[10] 任宁, 周欣, 李贺, 等. 激活的巨噬细胞心肌移植改善大鼠缺血再灌注引起的心肌梗死后心室重塑作用[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(11): 1267-1272.

[11] Zhou X, Li Y M, Ji W J, *et al*. Phenytoin can accelerate the healing process after experimental myocardial infarction? [J]. Int J Cardiol, 2006, 107(1): 21-29.

[12] Hochman J S, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage[J]. Circulation, 1987, 75(1): 299-306.

[13] Reffelmann T, Hale S L, Dow J S, *et al*. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion[J]. Circulation, 2003, 108(23): 2911-2917.

[14] 李贺, 周欣, 舒珺, 等. 骨髓间充质干细胞移植对心肌缺血/再灌注大鼠心肌胶原与血管新生的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(10): 813-818.

[15] Eaton L W, Weiss J L, Bulkley B H, *et al*. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocar-

diography[J]. N Engl J Med, 1979, 300(2): 57-62.
[16] Ertl G, Frantz S. Healing after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(1): 22-32.
[17] Lee M S, Makkar R R. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: a status report[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(9): 729-737.
[18] Jugdutt B I. Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways[J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2003, 3(1): 1-30.
[19] Ben-Assayag E, Shenhar-Tsarfaty S, Bova I, *et al*. Triggered C-reactive protein (CRP) concentrations and the CRP gene -717A>G polymorphism in acute stroke or transient ischemic attack[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(3): 315-320.
[20] Jugdutt B I. Left ventricular rupture threshold during the healing phase after myocardial infarction in the dog[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1987, 65(3): 307-316.
[21] Whittaker P, Boughner D R, Kloner R A. Analysis of healing after myocardial infarction using polarized light microscopy[J]. Am J Pathol, 1989, 134(4): 879-893.
[22] Yano T, Miura T, Whittaker P, *et al*. Macrophage colony-stimulating factor treatment after myocardial infarction attenuates left ventricular dysfunction by accelerating infarct repair[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(3): 626-634.
[23] Pfeffer M A, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications[J]. Circulation, 1990, 81(4): 1161-1172.
[24] Holmes J W, Yamashita H, Waldman L K, *et al*. Scar remodeling and transmural deformation after infarction in the pig[J]. Circulation, 1994, 90(1): 411-420.
[25] Penttinen R P, Kobayashi S, Bornstein P. Transforming growth factor beta increases mRNA for matrix proteins both in the presence and in the absence of changes in mRNA stability[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988, 85(4): 1105-1108.
[26] Frangogiannis N G, Mendoza L H, Lindsey M L, *et al*. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury[J]. J Immunol, 2000, 165(5): 2798-2808.
[27] Ganz T. Macrophage function[J]. New Horiz, 1993, 1(1): 23-27.
[28] Porcheray F, Viaud S, Rimaniol A C, *et al*. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation[J]. Clin Exp Immunol, 2005, 142(3): 481-489.

(**收稿**:2012-02-04;**修回**:2012-05-04)
(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)17-1732-01

双头连体婴儿脑电活动1例报告

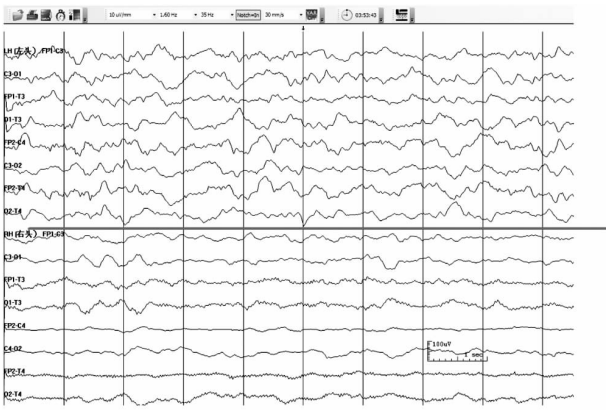
刘立红,杨梅华,石先俊,廖白军,朱 敏 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院神经外科,全军癫痫病诊治中心)

[**关键词**] 双头畸形;连体双头畸形;EEG;懒波
[**中图法分类号**] R741.044 [**文献标志码**] B

1 临床资料

孕39周妇女,系第1胎第1产,于2011年5月5日在外院剖宫产娩出一体双头女活婴,4.05 kg,遂于5月9日入住我院儿科,置于保温箱中,持续头罩吸氧下双头反应可,哭声较弱。刺激左侧肢体触觉、痛觉反应正常,左侧头颅面部表情改变;刺激右侧肢体触觉、痛觉反应正常(较左侧反应迟钝),右侧头颅面部表情改变。吸吮反射左头较右头好,觅食反射可正常引出,持握、拥抱反射未引出。CT三维成像见2头,2套脊柱,1对半肋骨,1对半锁骨,胸骨、肩胛骨、骨盆及四肢均1套。全脑(2个)实质密度减低,脑沟变浅,脑室显示不清,中线结构因体位受限有所偏移,颅骨缝未闭。临床诊断:双头单体女婴、复杂性先天性心脏病、两肺发育不全伴肺不张、新生儿缺血缺氧性脑病、病理性黄胆。

为了解患儿脑功能发育情况及与肢体的关系,我中心于其3个月时进行了脑电图(electroencephalogram,EEG)监测。使用美国Biolog动态脑电图监测系统,用1个动态盒子同时记录2个头颅,每头记录8导,共16导。记录电极均为FP1、C3、O1、T3,FP2、C4、O2、T4,参考电极为REF。采样参数分别为高频70 Hz、低频0.5 Hz、灵敏度为10 μV/mm,至少记录24 h,在患儿熟睡期采用棉签分别刺激双侧肢体,观察脑电活动的变化。结果:同正常3个月大婴儿比较,此婴儿双侧头脑电不一致,左头基本正常,右头懒波表现(弥漫性δ活动改变,波幅低平,图1)。在熟睡期刺激左侧肢体时,左头面部痛苦表情,左头脑电活动由睡眠期纺锤节律转为清醒期波形,右头无变化。待再次入睡刺激右侧肢体,右头动,右头电活动变化,少量的睡眠生理波消失转为清醒期低平活动,右头无变化。



两头颅同步记录横线以上(前1~8导)左头波形及波幅正常,横线以下(后9~16导)右头波形为低平懒波

图1 双头连体婴儿脑电图表现

[**通信作者**] 杨梅华,电话:(023)68774545,E-mail:yangmeihua1223@yahoo.com.cn

(下转1740页)