文章编号:1000-5404(2013)01-0015-05

论著

高压氧预适应对大鼠大脑中动脉闭塞后骨桥蛋白表达的影响

黄宇星,胡胜利,邹永杰,陈图南,李 强,李 飞,冯 华 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经外科,全军神经外科研究所,全军神经创伤防治重点实验室)

[摘要] **目的** 观察高压氧预适应(hyperbaric oxygen preconditioning, HBOP)对大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后的神经保护作用并初步探讨其对骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达的影响。**方法** 雄性SD大鼠72只,分为假手术组,HBOP+假手术组,单纯MCAO组、HBOP+MCAO组,每组18只。采用大脑中动脉线栓法建立大鼠MCAO模型。于术后12 h取材,观察大鼠神经功能和脑梗死变化情况;HE染色光镜下观察缺血区脑组织的病理形态学改变。Western blot检测缺血区OPN的表达变化。**结果** 神经功能缺损评分:术后12 h假手术组及HBOP+假手术组评分均为0分,单纯MCAO组(3.80±0.79)分,HBOP+MCAO组(2.50±0.97)分;平衡能力评分:术后12 h假手术组及HBOP+假手术组大鼠平衡能力评分均为5分,单纯MCAO组(1.50±1.08)分,HBOP+MCAO组(2.70±2.95)分;脑梗死率:术后12 h假手术组及HBOP+假手术组大鼠梗死率均为0,单纯MCAO组(49.22±7.07)%,HBOP+MCAO组(41.96±3.15)%。可见与单纯MCAO组比较,HBOP+MCAO组在术后12 h神经功能缺损评分明显降低($P<0.05$),平衡能力评分显著提高($P<0.05$);脑梗死率明显小于单纯MCAO组($P<0.05$);HE染色见缺血区脑组织病理损伤明显减轻;Western blot检测提示OPN的表达显著增强。**结论** 高压氧预适应可以诱导大鼠MCAO后的神经保护作用,其机制可能与HBOP引起的OPN表达增高有关。

[关键词] 高压氧预适应;大脑中动脉闭塞;神经保护;骨桥蛋白
[中图法分类号] R362; R459.6; R743.31 [文献标志码] A

Effect of hyperbaric oxygen preconditioning on osteopontin expression in MCAO rats

Huang Yuxing, Hu Shengli, Zou Yongjie, Chen Tunan, Li Qiang, Li Fei, Feng Hua (Department of Neurosurgery, Institute of Neurosurgery, Key Laboratory of Neurotrauma Prevention and Treatment, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the neuroprotective effect of hyperbaric oxygen preconditioning (HBOP) in rats after middle cerebral artery occlusion (MCAO), and to investigate the effect on osteopontin (OPN) expression. **Methods** Seventy-two Sprague-Dawley rats were randomly and equally divided into 4 groups including a sham group, a HBOP + sham group, a simple MCAO group and a HBOP + MCAO group ($n=18$). The neurological deficits and cerebral infarction volume were detected in the rats at 12 h after permanent MCAO. The pathological changes of ischemic regions were observed under a light microscope by HE staining, and the expression of OPN in ischemic regions was determined by Western blotting. **Results** The scores of neurological deficits at 12 h after MCAO were 0 in the sham and HBOP + sham groups, 3.80 ± 0.79 in the simple MCAO group, and 2.50 ± 0.97 in the HBOP + MCAO group. The scores of balance ability at 12 hours after MCAO were 5 in the sham and HBOP + sham groups, 1.50 ± 1.08 in the simple MCAO group, and 2.70 ± 2.95 in the HBOP + MCAO group. The proportions of cerebral infarction volume at 12 hours after MCAO were 0 in the sham and HBOP + sham groups, 49.22 ± 7.07 in the simple MCAO group, and 41.96 ± 3.15 in the HBOP + MCAO group. Compared with the simple MCAO group, the score of neurological deficits reduced significantly ($P<0.05$), the score of balance ability increased significantly ($P<0.05$), and the proportion of cerebral infarction volume was significantly lower in the HBOP + MCAO group at 12 h after MCAO ($P<0.05$). The pathological injury of brain tissues in ischemic region was significantly relieved, and the expression of OPN was upregulated in the HBOP + MCAO group. **Conclusion** HBOP plays a neuroprotective

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30973100);国家自然科学基金青年科学基金(81000532);重庆市自然科学基金国际合作基金(CSTC2011GZ0040)
[通信作者] 冯 华, E-mail: fenghua8888@yahoo.com.cn
胡胜利, E-mail:husl1937@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121207.1022.003.html(2012-12-07)

role in rats after MCAO, and the mechanism may be associated with the upregulation of OPN.

[**Key words**] hyperbaric oxygen preconditioning; middle cerebral artery occlusion; neuroprotection; osteopontin

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (30973100), the youth Program of National Natural Science Foundation (81000532), and the International Cooperation Foundation of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2011GZ0040). Corresponding author: Feng hua, E-mail: fenghua8888@yahoo.com.cn; Hu shengli, E-mail: husl1937@163.com

近年来的研究发现,高压氧预适应(hyperbaric oxygen preconditioning, HBOP)可以明显诱导脊髓[1]、心肌[2]、肝脏[3]、肾脏[4]等器官对缺血的耐受,Wada等[5]亦发现高压氧预适应能够保护缺血后的沙鼠海马神经元。但是,关于高压氧预适应的作用机制,目前并不完全清楚。最近,有较多研究提示骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在神经系统的损伤中发挥着重要的神经保护作用。因此,本实验利用大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,观察高压氧预适应对脑缺血的神经保护效应并初步探讨OPN在其中的作用。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

健康成年SD大鼠72只,雄性,清洁级,体质量240~280 g(第三军医大学实验动物中心提供),分为假手术组、HBOP+假手术组、单纯MCAO组、HBOP+MCAO组,每组18只。

1.2 动物预适应方法

大鼠放入笼中,取走饮水,食物保留。高压氧动物舱(烟台冰轮氧舱厂生产)用纯氧反复洗舱10 min,使舱内氧浓度达到100%。连笼放入HBOP+假手术组和HBOP+MCAO组大鼠,关闭舱门,匀速加压20 min至0.25 MPa,舱内温度23~25 ℃。在高压下稳定60 min后,20 min内匀速减至常压,取出大鼠,放回动物观察室由专职人员饲养。每天1次,共预适应5 d。预适应完成后24 h行模型制作。

假手术组及单纯MCAO组同时放入低压氧舱中,不加压,也不做其他任何操作,模仿预适应组环境,在舱中饲养60 min后一同取出大鼠,放回动物观察室由专职人员饲养。每天1次,共5 d,作为对照观察。24 h后行模型制作。

1.3 动物模型制备

采用Han等[6]的大鼠大脑中动脉线栓法建立大鼠MCAO模型。实验动物术前禁食12 h,自由饮水。5%水合氯醛35 mg/kg腹腔注射全麻,经颈前正中切口、暴露并分离右侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)及颈动脉分叉,在已分离的CCA段,分别于分叉处向近心端0、5、15 mm处挂3根手术丝线(8~10 cm/根的1-0)。于分叉处打活结拉紧阻断血流,中间的丝线也打活结但不拉紧、也不阻断血流,近心端丝线结扎并且阻断血流,3处打结均不剪线备用。提起近心端丝线尾端使CCA稍抬离2~3 mm高,眼科剪直视下于CCA靠近近心端第1和第2打结处(距离动脉分叉5~15 mm处)剪一小口,右手改用眼科镊持准备好的栓线(由北京沙东生物技术有限公司提供)经此小口置入CCA内向前推进经过分叉处结扎线,拉紧中间丝线,解开分叉处活结,送线入颅,至稍有阻力感,此时线头距动脉分叉(18.0±0.5) mm,大鼠呼吸可有短暂加速,心跳稍快,提示模型成功。

假手术组大鼠相同条件下暴露分离右侧颈总动脉及颈动脉分叉,结扎右侧颈总动脉,但不插入栓线。关闭切口。

1.4 实验动物行为学测试

1.4.1 神经功能缺损测试 参照Bederson等[7]评分法,0分:无神经功能缺失;1分:病灶对侧前爪屈曲;2分:瘫痪侧不能够对抗来自对侧的推力;3分:行走时转圈;4分:摇动或行走时向瘫痪侧倾倒;5分:神志恍惚或意识丧失。

1.4.2 平衡能力测试 参照李力仙等[8]的平衡木评分法,自制平衡木,长约80 cm,宽约2.5 cm,高约70 cm。行平衡能力评分,5分:平衡稳定,四爪均在横梁(宽2.5 cm)上;4分:抓横梁的边缘或有抖动;3分:1个或更多的爪从横梁上掉下来;2分:努力平衡但最终掉下来;1分:瘫或吊在横梁上,但最终掉下来;0分:没有任何平衡企图。

1.5 实验动物脑梗死灶的观察

实验动物于术后12 h处死,快速取脑并去掉嗅球、小脑和低位脑干,于-20 ℃下冰冻30 min。行脑冠状面切片,切为5片:第1刀位于脑前极与视交叉连线中点处;第2刀位于视交叉;第3刀在漏斗部;第4刀在漏斗柄与叶尾极之间。用4%的2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC,韩国BIOSHARP公司提供)磷酸盐缓冲液染色,观察梗死灶大小。TTC染色结果判定:正常的脑组织区域染为红色,而缺血梗死区的脑组织为灰白色。相机(SONY DSC-W170,日本)拍照后,影像结果利用软件IMAGE-PRO PLUS 6.0图像分析系统(MED iaCyberne tics Inc, U.S.A)处理,分别记录5张脑片的左右两侧非梗死区面积,左侧减去右侧为梗死区面积;梗死区面积之和除以非梗死区面积之和即为梗死率[6,9]。

1.6 HE染色

灌注取脑切片,石蜡切片常规梯度脱蜡,苏木精染液染5 min,流水冲洗1~2 min;放入75%盐酸乙醇分化30~45 s,流水冲洗10~20 min至返蓝;95%乙醇1 min,酸化伊红乙醇液染1 min;梯度酒精脱水,二甲苯透明;中性树胶封片;光镜下观察形态学变化。

1.7 Western blot检测

Western blot法检测OPN在大鼠脑梗死区中的表达情况。实验动物于术后12 h处死,提取各组动物右侧脑死区50~100 mg组织总蛋白并测定其含量,行SDS-PAGE电泳检测。电泳后转聚偏二氟乙烯膜(PVDF膜,先用无水甲醇浸泡5~10 s),浸泡于含OPN-1抗(美国Santa Cruz公司,1∶500)封闭液中,4 ℃过夜孵育,转至室温摇置约30 min,TBST洗膜3次,每次10 min,根据一抗加二抗,摇床摇2 h(1∶1 000),再与化学发

光底物结合 5 ~ 10 min,保存图片。用软件 Quantity One(1-D Analysis Software Version 4.4,Bio-Rad Inc,U.S.A)分析计算各组 OPN 蛋白的平均光密度值。

1.8 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 统计软件,两组间资料比较行独立样本 t 检验,多组间资料比较行单因素方差分析。

2 结果

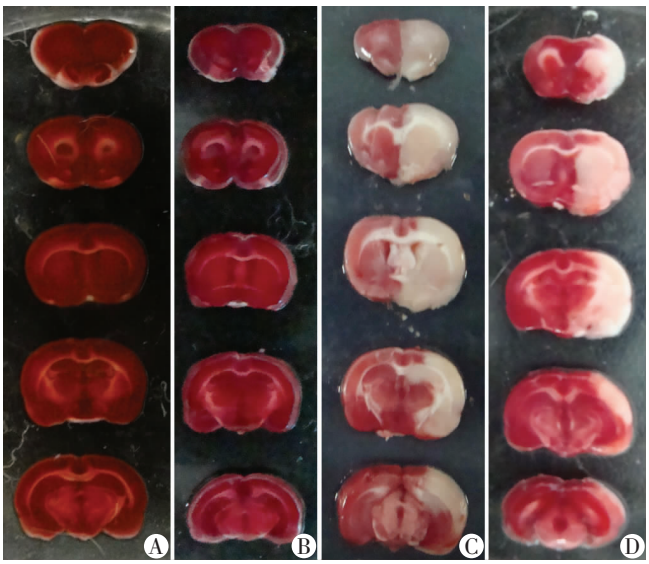
2.1 行为学测试

2.1.1 神经功能缺损评分 假手术组及 HBOP + 假手术组大鼠神经功能均无缺损,缺损评分均为 0 分。单纯 MCAO 组 12 h 后神经功能评分为(3.80 ± 0.79)分,HBOP + MCAO 组 12 h 后神经功能评分为(2.50 ± 0.97)分。HBOP + MCAO 组评分明显低于单纯 MCAO 组($P < 0.05$)。

2.1.2 平衡能力评分 假手术组及 HBOP + 假手术组大鼠平衡能力均无缺损,平衡能力评分均为 5 分。单纯 MCAO 组 12 h 后平衡能力评分为(1.50 ± 1.08)分,HBOP + MCAO 组 12 h 后平衡能力评分为(2.70 ± 2.95)分。HBOP + MCAO 组评分明显高于单纯 MCAO 组($P < 0.05$)。

2.2 脑梗死灶情况

假手术组及 HBOP + 假手术组大鼠未见明显梗死区,梗死率均为 0。单纯 MCAO 组 12 h 后梗死率为(49.22 ± 7.07)%,HBOP + MCAO 组 12h 后梗死率为(41.96 ± 3.15)%。HBOP + MCAO 组梗死率低于单纯 MCAO 组($P < 0.05$)。见图 1。

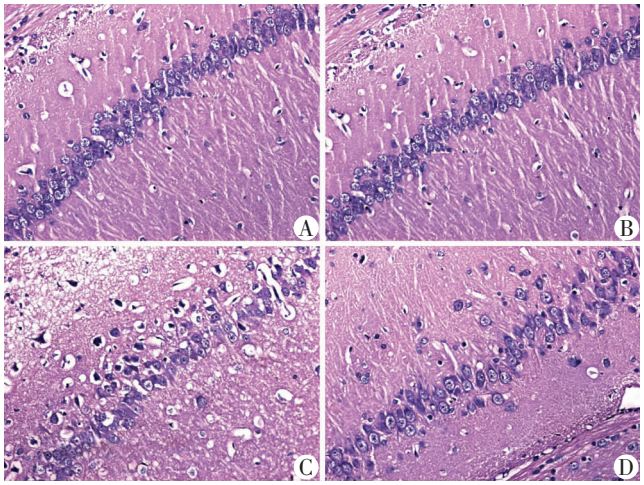


A:假手术组;B:HBOP + 假手术组;C:MCAO 组;D:HBOP + MCAO 组

图 1 各组大鼠梗死灶 TTC 染色观察

2.3 HE 染色

假手术组大鼠海马区结构完整,可见神经细胞均匀致密,其排列有序,层次清晰;细胞结构完整,形态正常,细胞质丰富,核仁清晰;细胞周围间隙无水肿,未见梗死灶。MCAO 组大鼠可见缺血侧海马区广泛变性,色泽较苍白,细胞质淡染;细胞排列较散乱,组织水肿,着色变浅,出现空泡现象,核固缩边集。HBOP + MCAO 组亦表现出上述变化,但其变化程度明显减轻。见图 2。

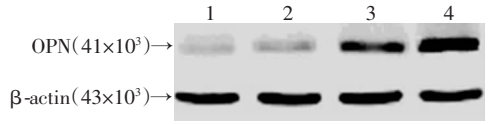


A:假手术组;B:HBOP + 假手术组;C:MCAO 组;D:HBOP + MCAO 组

图 2 MCAO 建模后 12 h 各组大鼠梗死侧海马区的病理学观察 (HE ×200)

2.4 Western blot 检测结果

假手术组不论是否给予预适应,其 OPN 表达变化不大,而对于 MCAO 组的大鼠,预适应后 12 h 其表达明显增强。各组灰度值分别为假手术组(0.43 ± 0.09)、HBOP + 假手术组(0.61 ± 0.11)、MCAO 组(0.95 ± 0.13)、HBOP + MCAO 组(2.13 ± 0.24)。其中 HBOP + MCAO 组与 MCAO 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。



1:假手术组;2:HBOP + 假手术组;3:MCAO 组;4:HBOP + MCAO 组

图 3 Western blot 检测 OPN 在各组大鼠缺血脑组织中的表达

3 讨论

自 1996 年 Wada 等[5]发现 HBOP 对缺血性脑损伤有保护作用以来,高压氧预适应的研究越来越受到关注。我们前期的研究发现 HBOP 能明显改善 MCAO 家兔的行为学,缩小其梗死灶体积[10];通过对大鼠脊髓损伤模型的研究发现高压氧预适应可诱导大鼠脊髓损伤后巢蛋白的高表达及星形胶质细胞的增生,从而对中枢神经系统的损伤起到保护作用[11];而进一步的研究提示高压氧预适应可以减轻大鼠高原颅脑损伤后的血脑屏障损伤,降低脑含水量,并提高脑组织氧分压和局部脑血流量,从而发挥神经保护效应[12],也可能通过调节谷氨酸盐和能量代谢而发挥保护效应[13]。本研究发现,高压氧预适应可改善大鼠 MCAO 后的神经功能,减小脑梗死灶,减轻脑组织病侧病理损伤。而更多的研究揭示,高压氧预适应还可以诱导对脑外伤、脑出血的神经保护作用。Hu 等[14]报道发现高压氧预适应能够提高脑组织氧分压及局部的脑血流量,减轻其血脑屏障的损伤,从而改善大鼠在高原脑损伤后的

神经功能。而 Qin 等[15]研究发现高压氧预适应可以减轻脑出血后的脑水肿,诱导神经保护效应。

然而关于高压氧预适应诱导神经保护作用的机制仍不完全清楚。目前的研究提示高压氧预适应可能是通过减少神经细胞的凋亡来诱导神经保护效应,其具体的分子机制不明。有研究[16]发现,高压氧能够改善细胞的能量代谢,明显增加组织细胞 ATP 的产生。其机制可能为高压氧可以使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的还原态 NADH 氧化为 NAD +,后者具有增进三羧酸循环的功能,从而增强线粒体 ATP 的产生;而 ATP 可以通过与嘌呤受体 P2Y1 结合,激活 Rho 激酶信号通路,使细胞中的骨桥蛋白(osteopontin,OPN)表达明显提高[17]。

骨桥蛋白是细胞外基质(extracellular matrixc, ECM)中的一种重要功能性蛋白,富含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly- Asp,RGD)序列,广泛表达在体内多种组织和生物体液中。近年来,陆续有研究提示 OPN 参与了神经系统损伤后的神经保护反应。Kang 等[18]研究发现,短暂性脑缺血后,在大鼠海马区活化的小胶质细胞内可见到 OPN 及其 CD44 受体的表达明显增高,并且反应性星形胶质细胞内可见到 OPN 及其 αvβ3 受体数目有所增加,同时在星形胶质细胞周围基质中也可以发现 OPN 的表达增多。Yan 等[19]研究发现,在大鼠短暂 MCAO 后,其内小胶质细胞中 OPN 的表达在伤后 3 d 内明显增加,可持续达 1 个月,并且还可以产生诱导作用,使神经祖细胞从同侧的室管膜下区向纹状体区进行大量的迁移。另外,给予重组的外源性 OPN 治疗后,在蛛网膜下腔出血的大鼠模型中,可以观察到与对照组相比,治疗组大鼠体质量明显增加,神经功能也得到了改善,脑水肿程度出现明显降低[20]。van Velthoven 等[21]于 2011 年研究发现,OPN 在缺血缺氧性脑损伤的修复中起到了重要的作用,通过调节神经细胞的凋亡和少突胶质细胞的分化发挥神经保护作用。而我们的研究发现,在经过高压氧预适应处理的 MCAO 大鼠中,OPN 在其术后 12 h 的病侧脑组织中表达明显增强,同时伴随 MCAO 大鼠的神经功能改善,梗死灶的减小及病理改变的减轻。因此,高压氧预适应可能通过 OPN 起作用,值得进一步研究。

在中枢神经系统,目前研究已发现的较多预适应因素如缺血、低氧、高热等虽然能诱导脑缺血耐受,但对机体皆为损伤因子,存在一定的潜在伤害或毒副作用,临床应用存在安全性或伦理学问题,难以推广使用。而与低压氧预适应、缺血缺氧预适等相比,高压氧预适应的应用更为方便、安全,且不存在伦理学问题,在临床应用更有优势。在临床神经外科手术包括介入手术中,由于脑皮层及脑实质切开、术中出血、血管痉挛、脑叶的牵拉与回缩以及电刀的热损伤等因素都不可避免的要造成神经损伤,术后则可能出现诸如出血、缺血以及水肿等并发症,加重患者的病情,延长患者的住院时间,甚至给患者造成终身残疾或死亡。而对于那些存在短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血的人群,其后续发生出血、缺血性脑损伤的风险将大大增加。因此,如能对外科手术特别是重要功能区的手术患者以及其他可能出现脑损伤的高危人群有针对性的提前给予预适应干预而产生内源性神经保护则具有重要的意义[22]。而高压氧预适应因为其独特的优势很有可能成为这样一种方法。事实上已有学者将高压氧预适应应用于临床冠状动脉旁路移植手术,发现可以明显改善心功能,减少术后并发症的发生,缩短患者的重症监护时间[23]。

综上所述,高压氧预适应对 MCAO 大鼠的神经保护作用明确,其诱导的 OPN 表达增强可能是其产生神经保护作用的重要机制。作为一种预处理因素,高压氧预适应具有其他预处理因素所不能比拟的优势。其应用方便,安全,无毒副作用,便于在临床推广,相信随着研究的深入及对其机制方面的进一步探索,高压氧预适应今后将具有广泛的应用前景。

志谢 感谢袁继超、薛兴森、陈渝杰、魏林节和崔高宇、陈志老师在实验中给予的帮助和指导

参考文献:

[1] Nie H, Xiong L, Lao N, *et al*. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(5): 666 - 674.

[2] Choi H, Kim S H, Chun Y S, *et al*. *In vivo* hyperoxic preconditioning prevents myocardial infarction by expressing bcl-2[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(4): 463 - 472.

[3] Yu S Y, Chiu J H, Yang S D, *et al*. Preconditioned hyperbaric oxygenation protects the liver against ischemia-reperfusion injury in rats[J]. J Surg Res, 2005, 128(1): 28 - 36.

[4] He X, Xu X, Fan M, *et al*. Preconditioning with hyperbaric oxygen induces tolerance against renal ischemia-reperfusion injury *via* increased expression of heme oxygenase-1[J]. J Surg Res, 2011, 170(2): e271 - e277.

[5] Wada K, Ito M, Miyazawa T, *et al*. Repeated hyperbaric oxygen induces ischemic tolerance in gerbil hippocampus[J]. Brain Res, 1996, 740(1/2): 15 - 20.

[6] Han Q, Li B, Feng H, *et al*. The promotion of cerebral ischemia recovery in rats by laminin-binding BDNF[J]. Biomaterials, 2011, 32(22): 5077 - 5085.

[7] Bederson J B, Pitts L H, Tsuji M, *et al*. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472 - 476.

[8] 李力仙,王天佑,钟震宇. 自由落体和液压致大鼠脑损伤的对比研究[J]. 中华实验外科杂志, 1999, 16(5): 447 - 448.

[9] Zhang J, Ding L, Zhao Y, *et al*. Collagen-targeting vascular endothelial growth factor improves cardiac performance after myocardial infarction[J]. Circulation, 2009, 119(13): 1776 - 1784.

[10] 邓聪颖,张礼均,李飞,等. 高压氧及低压氧预适应对家兔大脑中动脉闭塞后梗死灶体积的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(22): 2116-2119.
[11] 卢培刚,冯华,王宪荣,等. 高压氧预处理对大鼠脊髓损伤后GFAP和巢蛋白表达的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7(2): 149-153.
[12] Hu S L, Hu R, Li F, *et al*. Hyperbaric oxygen preconditioning protects against traumatic brain injury at high altitude[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105: 191-196.
[13] Gao-Yu C, Cong-Yina D, Li-Jun Z, *et al*. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on energy metabolism and glutamate level in the peri-infarct area following permanent MCAO[J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(2): 91-99.
[14] Hu S, Li F, Luo H, *et al*. Amelioration of rCBF and $PbtO_2$ following TBI at high altitude by hyperbaric oxygen pre-conditioning[J]. Neurol Res, 2010, 32(2): 173-178.
[15] Qin Z, Hua Y, Liu W, *et al*. Hyperbaric oxygen preconditioning activates ribosomal protein S6 kinases and reduces brain swelling after intracerebral hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 102: 317-320.
[16] Poli S, Veltkamp R. Oxygen therapy in acute ischemic stroke - experimental efficacy and molecular mechanisms[J]. Curr Mol Med, 2009, 9(2): 227-241.
[17] Wongkhantee S, Yongchaitrakul T, Pavasant P. Mechanical stress induces osteopontin *via* ATP/P2Y1 in periodontal cells[J]. J Dent Res, 2008, 87(6): 564-568.
[18] Kang W S, Choi J S, Shin Y J, *et al*. Differential regulation of osteopontin receptors, CD44 and the alpha(v) and beta(3) integrin subunits, in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia[J]. Brain Res, 2008, 1228: 208-216.
[19] Yan Y P, Lang B T, Vemuganti R, *et al*. Osteopontin is a mediator of the lateral migration of neuroblasts from the subventricular zone after focal cerebral ischemia[J]. Neurochem Int, 2009, 55(8): 826-832.
[20] Suzuki H, Ayer R, Sugawara T, *et al*. Protective effects of recombinant osteopontin on early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 612-618.
[21] van-Velthoven C T, Heijnen C J, van-Bel F, *et al*. Osteopontin enhances endogenous repair after neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. Stroke, 2011, 42(8): 2294-2301.
[22] Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4): 398-412.
[23] Yogaratnam J Z, Laden G, Guvendik L, *et al*. Hyperbaric oxygen preconditioning improves myocardial function, reduces length of intensive care stay, and limits complications post coronary artery bypass graft surgery[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2010, 11(1): 8-19.

(**收稿**:2012-08-10;**修回**:2012-09-27)
(编辑 王小寒)

文章编号:1000-5404(2013)01-0019-01

个案与短篇

左冠回旋支弥漫性重度瘤样扩张并右房瘘封堵术1例

罗晓丽,杨小利,王红勇,石伟彬,曾春雨,王旭升,杨成明,王 伟 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科)

[**关键词**] 冠状动脉右房瘘,封堵术
[**中图法分类号**] R543.305 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,女性,39岁,1月前劳累后出现心悸、胸闷、气促、乏力,在当地医院心脏超声诊断为:先心病、房间隔缺损? 左冠状动脉-静脉瘘? 冠状动脉造影显示左冠状动脉-静脉瘘。为求进一步诊治患者于2007年12月25日来我院诊治。查体:一般情况好,BP 124/72 mmHg, 甲状腺不大,胸肺无异常发现,心率62次/min,心前区闻及3/6级连续性杂音,不伴震颤,P_2增强。肝脾未及,双下肢无浮肿。入院后心脏B超提示为左冠回旋支弥漫性重度瘤样扩张并心大静脉瘘,右房、右室增大。心脏64排CT提示为(图1A):左冠回旋支瘤样扩张并右房(后壁)瘘,瘤样扩张之左回旋支平均宽度约为12 mm,而瘘口宽度为4.0 mm,长度为3.0 mm;右房、右室增大,肺动脉明显扩张(图1A)。为此确诊为:先天性心脏病左冠回旋支弥漫性重度瘤样扩张并右房瘘,右房、右室增大,心脏功能2级,初步判断可以采用动脉导管封堵器封堵瘘口。进一步进行冠状动脉造影显示:左主干及回旋支明显瘤样扩张,回旋支远端狭窄并与右房相连(可见造影剂流入右房),测定瘘口直径为6.0 mm。遂采用室间隔缺损封堵术方式,即将导丝从右股动脉送入进入左冠状动脉回旋支,经回旋支瘘口进入右房、下腔静脉,然后将网篮导管从右股静脉送入下腔静脉抓住导丝并将之拉出右股静脉外建立动静脉轨道,自右股静脉沿导丝将封堵器输送鞘管经瘘口送入左回旋支,推出扩张管,然后导入PDA封堵器(8~10 mm),并在回旋支中释放封堵器伞面,回拉封堵器使其伞面紧贴回旋支面瘘口部,然后释放整个封堵器,回旋支造影见自回旋支向右房的分流完全消失,提示瘘口被完全封堵(图1B),此时心前区杂音消失。术前、术后测压显示主肺动脉压力由40/16(28) mmHg降至23/8(14) mmHg,右室流出道压力由40/10(20) mmHg降至22/6(12) mmHg,右房压力由40/8(11) mmHg降至10/4(6) mmHg,上述提示封堵术成功。术后给予低分子肝素(克赛)0.4 mL皮下注射1/12 h,连续7 d,氯吡格雷(波立维)75 mg/d,连续3个月,拜阿司匹林每次100 mg,每晚1次,持续终身。1个月后复查心脏64排CT见回旋支-右房瘘瘘口处封堵器金属影, 未见对比剂漏入右房,回旋支远端见有少许血栓形成,余同前(图1C)。继续随访至1年,患者一般情况良好,症状消失,心前区未闻及杂音。再次复查冠脉64排CT提示回旋支远端血栓消失,右房、右室明显缩小。

(下转28页)

[**通信作者**] 王红勇,电话:(023)68757214
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121219.1741.014.html(2012-12-19)