文章编号:1000-5404(2013)18-1947-05

论著

血红素氧合酶-1对大鼠复苏后心肌损伤的保护作用和机制

王晓红[1],周文杰[1],杨晓军[1],方向韶[2],黄子通[2] (750004 银川,宁夏医科大学总医院ICU[1];510120 广州,中山大学附属第二医院急诊科,中山大学心肺脑复苏研究所[2])

[摘要] **目的** 探讨血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)抗炎效应对大鼠复苏后心肌损伤的影响。**方法** 采用窒息法制作大鼠心跳骤停心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)模型。60只雄性SD大鼠分为4组:假手术组(仅置入相关导管,不行CPR术)、CPR组、Hemin组(血晶素组,Hemin 30 mg/kg于CPR前18 h及2 h 2次腹腔注射)、Hemin+ZnPP组(血晶素+锌原卟啉组,Hemin用法同前,ZnPP 5 mg/kg于CPR前17 h和1 h 2次腹腔注射)。各组术后6、24 h 2个观察时相点,假手术组每时点6只鼠,各复苏组每时相点8只鼠。Western blot法检测各组心肌组织HO-1蛋白水平;全自动生化分析仪测定血清肌酸肌酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)含量;ELISA法测定大鼠血清TNF-α、IL-6浓度;透射电镜下观察心肌超微结构变化。**结果** ①各复苏组复苏后6、24 h HO-1蛋白表达水平增高,且Hemin组HO-1水平高于CPR组和Hemin+ZnPP组($P<0.05$)。②各复苏组复苏后6、24 h CK-MB和LDH活性增高,且Hemin组各时相点CK-MB和LDH活性均低于CPR组和Hemin+ZnPP组($P<0.05$)。③TNF-α水平:CPR组、Hemin+ZnPP组复苏后6、24 h均升高,Hemin组仅复苏后6 h升高,且低于前2组($P<0.05$);IL-6水平:CPR组、Hemin+ZnPP组仅复苏后24 h升高($P<0.05$),Hemin组复苏后各时相点未见升高($P>0.05$)。④与假手术组比较,各复苏组大鼠心肌超微结构损伤明显,但Hemin组心肌超微结构完整性优于CPR组和Hemin+ZnPP组。**结论** HO-1可减轻大鼠心肺复苏后心肌损伤,其抗炎效应可能是其保护机制之一。

[关键词] 血红素氧合酶;心肺复苏;炎症;大鼠
[中图法分类号] R322.11;R392.3;R605.974 [文献标志码] A

Heme oxygenase-1 protects rats against myocardial injury after resuscitation

Wang Xiaohong[1], Zhou Wenjie[1], Yang Xiaojun[1], Fang Xiangshao[2], Huang Zitong[2] ([1]Department of Intensive Care Unit, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, 750004; [2]Department of Emergency, Institute of Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation, Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong Province, 510120, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the anti-inflammatory effects of heme oxygenase-1 (HO-1) on post-resuscitation myocardial injury in rats. **Methods** The rat model of cardiopulmonary resuscitation (CPR) were established by being asphyxiated for 9 min and resuscitated. A total of 60 male Sprague-Dawley rats, weighing 330 – 380 g, were randomly divided into 4 groups, that is, sham-operation group (placement of related catheter without cardiopulmonary resuscitation), CPR group, Hemin treatment group (Hemin, 30 mg/kg, given in 2 and 18 h before CPR infliction by intraperitoneal injection), and Hemin + zinc protoporphyrin IX (ZnPP) treatment group (Hemin given as precious description. ZnPP, 5 mg/kg, given in 1 and 17 h before CPR infliction by intraperitoneal injection). Resuscitated groups were observed in 6 h and 24 h after cardiopulmonary resuscitation (with 8 rats for each time point). Sham-operation group ($n=12$) were observed at the same time points with 6 rats for each time point. HO-1 expression in cardiac tissue was detected by Western blotting. Serum creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) levels were detected by automatic biochemistry analyzer. Serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cardiac ultrastructure was observed by transmission electron microscopy. **Results** The expression of HO-1 in resuscitated groups were markedly increased in 6 and 24 h after resuscitation. The level of HO-1 was significantly higher in Hemin group

[基金项目] 宁夏回族自治区自然科学基金(NZ1242)
[通信作者] 杨晓军,E-mail: yxjicu@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130625.1250.003.html(2013-06-25)

than that in CPR group and Hemin + ZnPP group at the 2 time points after resuscitation (all $P<0.05$). Serum levels of CPK-MB and LDH in resuscitated groups were markedly increased at 6 and 24 h after resuscitation. The activity of CPK-MB and LDH in Hemin group were significantly lower than that in CPR group and Hemin + ZnPP group (all $P<0.05$). The level of TNF-α were significantly increased in CPR group and Hemin + ZnPP group at 6 and 24 h after resuscitation (all $P<0.05$); but that in Hemin group was increased only in 6 h after resuscitation and lower than the former 2 groups (all $P<0.05$), and then returned to baseline in 24 h after resuscitation ($P<0.05$). The level of IL-6 were significantly increased in CPR group and Hemin + ZnPP group only in 24 h after resuscitation ($P<0.05$), but that in Hemin group had no significant difference after resuscitation ($P<0.05$). The cardiac tissue ultrastructure of rats in Hemin group was more intact than CPR group and Hemin + ZnPP group. **Conclusion** HO-1 attenuates myocardial injury in rats after cardiopulmonary resuscitation, probably through its anti-inflammatory effect.

[**Key words**] heme oxygenase; cardiopulmonary resuscitation; inflammation; rats

Supported by the Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (NZ1242). Corresponding author: Yang Xiaojun, E-mail: yxjicu@hotmail.com

血红素氧合酶(heme oxygenase,HO)是血红素分解代谢的关键限速酶。HO有3种同工酶,其中HO-1为高度诱导型,多种可引起氧化应激的因素可诱导HO-1的表达,血晶素(hemin)为HO-1特异性诱导剂。近年来,在器官保护领域的研究中HO-1备受关注。HO-1分解血红素产生3种重要产物:胆红素、一氧化碳和Fe^{2+},具有抗氧化、抗炎症、抗凋亡等多重保护效应[1]。本课题前期研究[2]也证实,HO-1可减轻大鼠心肺复苏中心肌缺血再灌注引起的氧化应激损伤。过去探讨复苏后心功能不全的发生机制,是就心脏这一单一器官而言。然而心肺复苏是全身经历缺血再灌注损伤过程,且器官间彼此存在互相影响。复苏后心功能不全病理生理学表现更类似于脓毒症相关的心功能不全[3],多种炎症因子可直接抑制心肌功能[4]。本研究拟通过建立心肺复苏大鼠模型,探讨HO-1对心肺复苏中全身缺血再灌注损伤下心肌的保护作用,及其对全身炎症反应的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

兔抗鼠HO-1多克隆抗体(Assay Designs公司),过氧化物酶标记羊抗兔IgG(武汉博士德生物工程有限公司),血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸肌酶同工酶(CK-MB)活性测定试剂盒(上海复星长征医学科学有限公司),血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)试剂盒(晶美生物工程北京有限公司)。Hemin(批号:510280)、ZnPP(批号:282820)(Sigma公司,美国)。

1.2 窒息致大鼠心跳骤停-心肺复苏模型的制备

60只SPF级12~15周雄性SD大鼠(体质量330~380 g)由广东省医学实验动物中心提供(许可证号:SCXK 2003-0002,粤监证字2008A020)。戊巴比妥45 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠,14号鞘管经口气管插管,经左股动脉放置23号PE-50聚乙烯管到达胸主动脉监测主动脉压,经右颈动脉置管入左心室监测左室内压,经左颈静脉置管入右心房用于复苏时推注肾上腺素。导管均充满5 IU/mL肝素盐水并通过压力传感器与数据采集卡(Windaq Acquisition System,美国)连接实时记录数据电脑存盘。持续监测动物肛温,保持体温在(36.5±0.5)℃。持续监测Ⅱ导联心电图。记录基础血流动力学资料后,阻塞气管插管持续9 min,导致约5 min的心跳停止(平均动脉压≤20 mmHg)。窒息9 min后,使用中山大学心肺脑复苏研究所自行研制的动物心肺复苏装置开始频率为200 /min的胸外按压和100 /min的同步机械通气(吸氧浓度100%),按压深度为胸廓前后径的1/3,同时肾上腺素0.04 mg/kg静脉注射。自主循环恢复定义为恢复室上性心律,平均动脉压≥60 mmHg,并且维持5 min以上[5]。持续按压3 min自主循环未恢复视为复苏失败,成功恢复自主循环的动物复苏后连续监测4 h血流动力学。本研究窒息法致大鼠心跳骤停CPR成功率93%。

1.3 实验动物分组

分为4组:假手术组仅置入气管插管,左股动脉、右颈动脉、左颈静脉测压管,不行CPR术,分术后6 h和24 h 2个观察时点,每时相点6只鼠;复苏大鼠分CPR组、Hemin组和Hemin+ZnPP组,每组分复苏后6、24 h 2个观察时点,每时相点8只鼠,其中Hemin组Hemin 30 mg/kg于CPR前18 h及2 h 2次腹腔注射,Hemin+ZnPP组Hemin用法同前,ZnPP 5 mg/kg于CPR前17 h和1 h 2次腹腔注射。本研究中CPR组、Hemin组和Hemin+ZnPP组开始按压至自主循环恢复时间分别为(2.15±0.37)、(2.21±0.43)、(2.50±0.41)min,3组再复氧时间差异无统计学意义($F=1.68$,$P=0.21$)。

1.4 标本留取方法

假手术组及复苏各组分别于术后或复苏后6、24 h处死动物。首先用戊巴比妥45 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠,下腔静脉取血,离心后分装血清-80 ℃冰箱保存。摘取心脏,取部分左心室,切成1 mm^3小块于戊二醛中固定,用于电镜观察心肌超微结构。其余心肌组织冻存管保存,液氮速冻后-80 ℃冰箱

保存,用于 Western blot 实验。

1.5 Western blot 检测心肌组织 HO-1 蛋白水平

提取心肌组织总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,稀释样品至同一浓度。制备十二烷基酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶,将样品蛋白溶液和上样缓冲液按 2∶1混合,煮沸 5 min 使蛋白变性,5 000 r/min 离心 1 min 取上清,于第 1 孔加 15 μL 低分子量标准参照物,其余孔道加样 15 μL 蛋白样品后电泳。分离后将蛋白电转移至 PVDF 膜,5% 的脱脂奶粉封闭,洗膜后,与一抗(兔抗鼠 HO-1 多克隆抗体,1∶1 000)4 ℃孵育过夜。洗膜后,加入过氧化物酶标记羊抗兔 IgG (1∶1 000) 37 ℃下反应 1 h,ECL 发光、显影,将 X 线片采用 Bio-Rad 2000 型凝胶成像系统在白光下扫描后,应用 Image-Pro Plus 6.0 专业图像分析软件进行光密度值分析。实验重复 3 次。

1.6 LDH、CK-MB 活性测定

留取假手术组及各实验组复苏后 6、24 h 血清标本,-80 ℃保存,由 HITACHI 7600-010 全自动生化分析仪一批检测。具体操作参照试剂盒说明书。

1.7 心肌超微结构变化

取假手术组术后 6 h,CPR 组、Hemin 组、Hemin + ZnPP 组大鼠复苏后 6 h 左心室内膜心肌修成 1 mm^3 大小,4 ℃ 3% 冰戊二醛固定,再经四氧化锇固定,梯度酒精脱水,环氧丙烷浸透,包埋,制作厚度 50 nm 左右切片,醋酸铀、枸橼酸铅染色透射电镜观察心肌超微结构变化。

1.8 TNF-α、IL-6 浓度测定

留取假手术组及各实验组复苏后 6、24 h 血清标本,-80 ℃保存,ELISA 法测定大鼠血清 TNF-α、IL-6 浓度,具体操作参照试剂盒说明书进行。

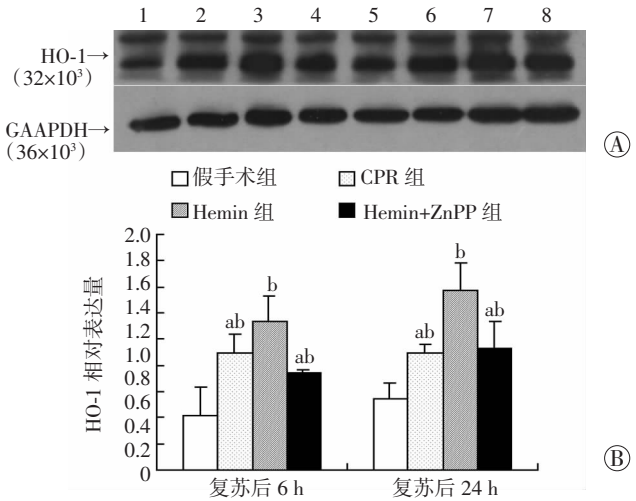
1.9 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$,多个样本均数间的比较采用单因素方差分析,多个样本均数的两两比较采用 SNK 法(Students-Newman-Keuls)q 检验。

2 结果

2.1 各组心肌组织中 HO-1 蛋白表达水平的比较

与假手术比较,各复苏组复苏后 6、24 h HO-1 表达均显著增高($P<0.01$)。且 Hemin 组各时相点 HO-1 水平均高于 CPR 组和 Hemin + ZnPP 组($P<0.05$),后 2 组之间比较差异无统计学意义。见图 1。



A:Western blot 检测 1:假手术组术后 6 h;2:CPR 组术后 6 h;3:Hemin组术后 6 h;4:Hemin + ZnPP 组术后 6 h;5:假手术组术后 24 h;6:CPR 组术后 24 h;7:Hemin 组术后 24 h;8:Hemin + ZnPP 组术后 24 h;B:半定量分析 a: $P<0.05$,与同时间点 Hemin 组比较;b: $P<0.01$,与同时间点假手术组比较

图 1 Western blot 检测各组大鼠心肌组织中 HO-1 蛋白表达

2.2 各组复苏后不同时相 CK-MB、LDH 的比较

CPR 组、Hemin 组、Hemin + ZnPP 组复苏后 6、24 h CK-MB、LDH 值均高于假手术组($P<0.05$)。由表 1 可见在复苏后 6、24 h,Hemin 组 CK-MB、LDH 值均低于 CPR 组及 Hemin + ZnPP 组($P<0.05$,$P<0.01$),CPR 组及 Hemin + ZnPP 组间复苏后 6、24 h,CK-MB、LDH 值差异无显著性($P>0.05$)。

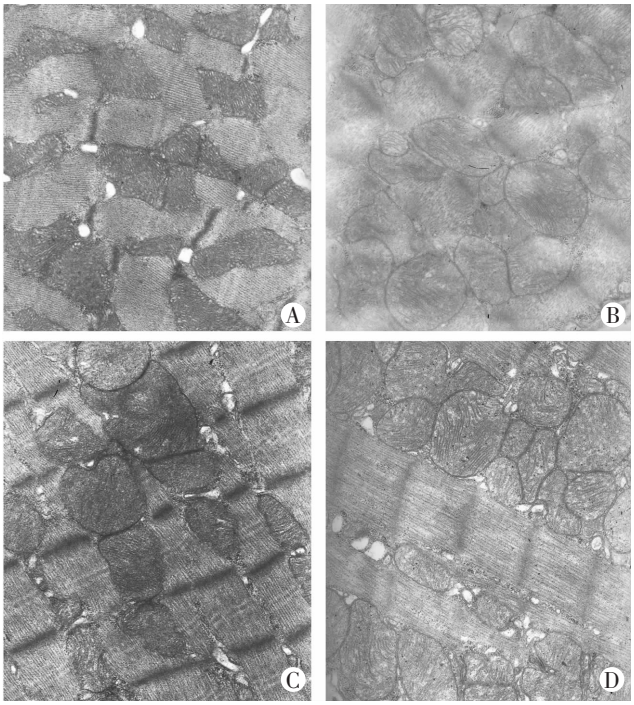
2.3 各组复苏后 6 h 心肌超微结构的变化

假手术组心肌肌原纤维排列整齐,肌丝清晰,线粒体结构清晰,嵴排列整齐;CPR 组复苏后 6 h 线粒体肿胀、灶性空化,部分线粒体外膜不完整,嵴模糊不清。肌节结构模糊,心肌肌膜下灶性溶解;Hemin 组复苏后 6 h 仅少部分线粒体轻微水肿,肌浆网扩张,线粒体大部分结构完整,嵴清晰,肌丝带清晰,肌膜完整;Hemin + ZnPP 组复苏后 6 h 线粒体广泛肿胀,心肌肌丝溶解,肌节消失,病变均一。见图 2。

表 1 各组大鼠复苏后 CK-MB、LDH、TNF-α、IL-6 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB(U/L)		LDH(U/L)		TNF-α(pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		复苏后 6 h	复苏后 24 h	复苏后 6 h	复苏后 24 h	复苏后 6 h	复苏后 24 h	复苏后 6 h	复苏后 24 h
假手术组	6	299.80 ± 38.98	286.92 ± 30.70	345.20 ± 36.18	314 ± 52.06	13.40 ± 1.77	14.78 ± 2.57	26.44 ± 5.34	24.17 ± 7.57
CPR 组	8	23 414.00 ± 4 591.73^{ab}	7 191.40 ± 1527.33^{ac}	3 890.00 ± 972.15^{ab}	2 459.20 ± 427.29^{ab}	110.42 ± 45.78^{ac}	52.12 ± 23.61^{ab}	51.28 ± 32.17	56.88 ± 15.31^{ac}
Hemin 组	8	14 952.00 ± 1 850.10^{a}	2 766.87 ± 637.21^{a}	2 694.40 ± 510.31^{a}	1 090.88 ± 177.14^{a}	63.79 ± 34.18^{a}	24.85 ± 15.32	47.37 ± 25.05	33.57 ± 7.97
Hemin + ZnPP 组	8	26 556.80 ± 3 858.07^{ac}	5 925.80 ± 1960.68^{ab}	4 138.60 ± 1 034.72^{ac}	1 970.20 ± 427.58^{ab}	99.96 ± 40.26^{ab}	44.70 ± 21.61^{ab}	61.99 ± 30.51	68.80 ± 27.19^{ac}
F 值		22.32	6.49	21.90	9.51	9.82	6.59	2.105	10.00
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

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



A:假手术组;B:CPR组;C:Hemin组;D:Hemin+ZnPP组

图2 各组大鼠复苏后6 h心肌超微结构的变化

2.4 各组大鼠血清TNF-α、IL-6水平变化

与假手术组比较,CPR组、Hemin+ZnPP组复苏后6、24 h TNF-α水平均升高,Hemin组仅复苏后6 h升高($P<0.05$),复苏后24 h与假手术组已无统计学差异($P>0.05$)。且Hemin组复苏后6、24 h TNF-α水平均显著低于CPR组及Hemin+ZnPP组($P<0.05$,$P<0.01$),后2组间比较,差异无显著性($P>0.05$)。见表1。

与假手术组比较,CPR组、Hemin组及Hemin+ZnPP组复苏后6 h IL-6水平虽均有增高趋势,但差异无显著性($P>0.05$)。复苏后24 h Hemin组IL-6水平无明显变化,但CPR组及Hemin+ZnPP组IL-6水平显著升高,高于假手术组及Hemin组($P<0.01$)。CPR组及Hemin+ZnPP组复苏后各时相点IL-6水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

3 讨论

本研究采用窒息9 min致大鼠约5 min心跳停止制备心跳骤停心肺复苏模型,结果显示大鼠复苏后反映心肌损伤酶学指标CK-MB及LDH均明显升高,且心肌细胞超微结构出现线粒体肿胀、空泡化,肌节结构模糊等损害,提示心跳骤停心肺复苏后心肌发生损伤,动物模型制备成功。本研究结果显示心肺复苏中全心缺血再灌注损伤可诱导心肌HO-1的表达,HO-1特异性诱导剂血晶素进一步诱导HO-1表达,Hemin组复苏后6、24 h心肌损伤酶学指标CK-MB及LDH均低于CPR组,且心肌超微结构完整性较CPR组好,而HO-1的抑制剂ZnPP与Hemin同时干预心肺复苏大鼠,则大鼠复苏后心肌明显受损,研究证实HO-1高表达可有效减轻复苏后心肌损伤。Yet等[6]也发现心脏过表达HO-1的转基因鼠,左冠状动脉阻塞60 min再灌注24 h后,心肌坏死面积明显小于野生型鼠,缺血区心肌炎症细胞浸润明显减少,细胞氧化损伤减轻,支持本研究结果。此外,HO-1在提高移植心脏存活率方面也有显著效用[7]。

关于复苏后心肌损伤的机制,近年研究证实其发生机制类似于脓毒症所致心功能不全。心肺复苏后全身缺血再灌注损伤诱导炎症反应激活,多种炎症因子及炎症介质释放,其中部分炎症因子如TNF-α、IL-1β、IL-6等可直接抑制循环和心肌功能[8]。Niemann等[9]在7 min室颤猪的心跳骤停-心肺复苏模型中发现,其血清TNF-α在自主循环恢复后15 min内已明显升高,且其升高幅度与复苏后左室收缩功能呈明显负相关。本研究亦证实大鼠复苏后心肌损伤的同时,血清TNF-α、IL-6水平升高,与上述研究结果一致。炎症因子尤其是TNF-α通过多种机制损伤心肌。如循环中TNF-α可刺激心肌细胞表面细胞间粘附分子-1表达,再灌注期促进心肌细胞和中性粒细胞的粘附,通过粒细胞释放氧自由基等毒性物质损伤心肌[10]。TNF-α与心肌细胞表面TNFR1结合,减少细胞内钙离子,影响兴奋收缩偶联过程,抑制心肌收缩功能;或促进心肌细胞氧自由基释放,直接损伤心肌细胞,抑制心肌收缩[11]。TNF-α还可损伤微血管内皮细胞,使再灌注期冠脉扩张受损,影响心肌血液供应,损伤心肌[12]。因此,心肺复苏后激活炎症反应,释放炎症因子对心肌的抑制,可能是复苏后心功能不全发生的重要机制之一。

本研究发现血晶素诱导HO-1高表达,可明显减轻心肺复苏大鼠复苏后心肌损伤,保护心肌细胞超微结构完整,同时HO-1高表达减少复苏后大鼠血清TNF-α、IL-6水平,提示HO-1具有抗炎效应,可改善大鼠心肺复苏术后全身炎症反应综合征。目前研究证实,HO-1的抗炎效应是通过其下游产物完成的,尤其是一氧化碳(CO)具有强大的抗炎症活性。Otterbein等[13]发现过表达HO-1基因的鼠巨噬细胞,脂多糖刺激产生TNF-α减少,且炎症因子表达下调与P38MAPK信号转导通路激活增强有关。外源性给予一定量的CO可产生类似效应,提示CO可替代HO-1活性发挥抗炎效应。Sarady等[14]研究发现CO可通过抑制抑制亚单位I-kBα的磷酸化和降解,抑制NF-κB的激活,下调脂多糖刺激鼠粒-巨噬细胞集落因子(granulocyte-macrophage colony-stimulatiug factor, GM-CSF)的表达,而GM-CSF可通过刺激促炎因子如TNF-α、IL-1、IFN-γ和炎症介质如前列腺素E、白三烯等的释放参与炎症反应。因此,HO-1通过其代谢产物CO,由多种途径,多重信号转导通路参与发挥抗炎效应。

综上所述,HO-1可减轻大鼠心肺复苏中全心缺血再灌注引起的心肌损伤,同时抑制炎症因子的释放,其抗炎效应可能是其保护复苏后心肌的机制之一。

参考文献:

[1] Eyssen-Hernandez R, Ladoux A, Frelin C. Differential regulation of cardiac heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor mRNA expressions by hemin, heavy metals, heat shock and anoxia[J]. FEBS Lett, 1996, 382(3): 229-233.

[2] 王晓红, 方向韶, 黄子通, 等. 血红素氧合酶-1对大鼠复苏后心功能的影响及可能机制[J]. 中华医学杂志,2012, 92(15): 1023-1027.

[3] Nolan J P, Neumar R W, Adrie C, *et al*. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke[J]. Resuscitation, 2008, 79(3): 350-379.

[4] Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo J E, *et al*. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis[J]. Curr Opin Crit Care, 2002, 8(5): 376-388.

[5] Fang X, Tang W, Sun S, *et al*. Mechanism by which activation of delta-opioid receptor reduces the severity of postresuscitation myocardial dysfunction[J]. Crit Care Med, 2006, 34(10): 2607-2612.

[6] Yet S F, Tian R, Layne M D, *et al*. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice[J]. Circ Res, 2001, 89(2): 168-173.

[7] Akamatsu Y, Haga M, Tyagi S, *et al*. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide protects hearts from transplant associated ischemia reperfusion injury[J]. FASEB J, 2004, 18(6): 771-772.

[8] Adrie C, Laurent I, Monchi M, *et al*. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? [J]. Curr Opin Crit Care, 2004, 10(3): 208-212.

[9] Niemann J T, Garner D, Lewis R J. Tumor necrosis factor-alpha is associated with early postresuscitation myocardial dysfunction[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8): 1753-1758.

[10] Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, *et al*. Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. Eur J Pharmacol, 1993, 237(2/3): 223-230.

[11] Gurevitch J, Frolkis I, Yuhas Y, *et al*. Anti-tumor necrosis factor-alpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(6): 1554-1561.

[12] Zhang H, Park Y, Wu J, *et al*. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction[J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(3): 219-230.

[13] Otterbein L E, Bach F H, Alam J, *et al*. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Nat Med, 2000, 6(4): 422-428.

[14] Sarady J K, Otterbein S L, Liu F, *et al*. Carbon monoxide modulates endotoxin-induced production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in macrophages[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27(6): 739-745.

(**收稿**:2013-04-03;**修回**:2013-05-05)

(编辑 吴培红)

(上接1946页)

2 讨论

血管球瘤是一种起源于血管球细胞的肿瘤,绝大多数是良性,极少数为恶性或潜在恶性,是血管周围球体细胞的肿瘤性增生,属于一种表型转化的特殊平滑肌细胞[2]。多见于成年女性,男女比例约为1∶1.6,发病年龄28~79岁,平均45岁[3]。其好发部位为皮肤、真皮层内,以甲下、指(趾)腹多见,原发于胃的血管球瘤非常罕见[4]。临床症状缺乏特异性,上消化道出血及上腹部疼痛不适为较常见症状,多为偶然发现,表现为单发肿块,直径很少超过3 cm[5],肿瘤多位于胃窦黏膜下或肌层[1]。CT平扫多表现为软组织密度,边界清楚,密度较均匀,偶见钙化[6]。组织学上,因瘤组织内有较多薄壁的血管,故血供丰富,是其增强扫描时明显强化的病理基础,表现为增强扫描早期肿瘤明显强化,延迟扫描持续强化[4]。延迟期扫描肿瘤与肝脏等密度,测量各期CT值,CT增强曲线与下腔静脉、门静脉,甚至降主动脉一致,提示其属于血管源性病变,强化程度显著高于其他良性肿瘤[7]。结合本例及相关文献报道可以看出CT增强扫描时胃血管球瘤具有上述特征,诊断价值较大,也有助于与其他黏膜下及肌层内病变相鉴别。故临床诊断中在发现胃窦部黏膜下或肌层内孤立的富血供肿瘤时,要考虑到胃血管球瘤的可能。鉴别诊断:①胃间质瘤,多位于胃体和胃底,较小的肿瘤密度较均匀,较大者中心易出现囊变、坏死,增强扫描强化程度不如胃血管球瘤。②胃平滑肌瘤,好发于胃体部肌层内,多呈圆形或椭圆形,均匀或不均匀强化,但强化程度亦不如胃血管球瘤。

参考文献:

[1] 邹亮, 高慧淳, 张芸, 等. 胃血管球瘤3例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2012, 19(5): 370-376.

[2] 杨丽丽, 许晓燕, 赵峰. 胃血管球瘤6例临床病理分析[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(8): 742-745.

[3] Fang H Q, Yang J, Zhang F F, *et al*. Clinicopathological features of gastric glomus tumor[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(36): 4616-4620.

[4] 刘玉, 林晓珠, 宋琦, 等. 胃血管球瘤CT诊断2例[J]. 放射学实践, 2010, 25(2): 237-238.

[5] 汪禾青, 刘爱连, 丰鑫, 等. 胃血管球瘤2例[J]. 医学影像学杂志, 2007, 17(11): 1184, 1190.

[6] 许小伍,林勇军,袁帅. 胃血管球瘤CT诊断[J]. 安徽职业技术学院学报, 2012,11(1): 42-43.

[7] 孔凡彬, 曹伟, 张春宁. 胃血管球瘤的CT诊断:附3例报告[J]. 医学影像学杂志, 2008, 18(12): 1467-1468.

(**收稿**:2013-07-18;**修回**:2013-08-22)

(编辑 汪勤俭)