DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.18.015

论著

文章编号:1000-5404(2004)18-1650-05

脂质体介导 endostatin 基因转染抑制脉络膜新生血管的实验研究

尚庆丽[1],马景学[1],高 健[2],吴洪涛[2],张博学[2],邢 敏[3] ([1]河北医科大学第二医院眼科;[2]华北制药集团新药研究开发中心;[3]河北医科大学信息中心,石家庄 050000)

提 要:目的 探讨脂质体介导 endostatin 基因体内转染对脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)模型的抑制效应。方法 激光光凝方式建立 brown norway 大鼠 CNV 模型,随机分为 endostatin 组,空质粒组,对照组;脂质体介导法分别导入重组 endostatin 基因真核表达载体 pSecTagA-hEndostatin 或空载质粒 pSecTagA。原位杂交、免疫组化和 ELISA 法检测 endostatin 基因 mRNA 转录及其蛋白表达;脉络膜血管平铺、FFA、CD105 免疫组化观察对 CNV 的抑制效应。结果 Endostatin 基因可有效转染视网膜、RPE 及脉络膜并得到表达。转基因后 7、14 d 眼组织匀浆 endostatin 蛋白表达量为(50.14±3.43)ng/眼和(31.5±2.21)ng/眼;Endostatin 组 CNV 面积、荧光渗漏程度、CD105 阳性细胞表达量与空质粒组及对照组差别显著。结论 脂质体介导 endostatin 基因体内转染可以有效抑制 CNV 的形成。

关键词:endostatin;脉络膜新生血管化;基因疗法;脂质体
中图法分类号:R-332; R394.2; R773.405 文献标识码:A

Effects of liposome-mediated endostatin gene transfection in vivo on inhibition of experimental choroidal neovascularization in rats

SHANG Qing-li[1], MA Jing-xue[1], GAO Jian[2], WU Hong-tao[2], ZHANG Bo-xue[2], XING Min[3] (Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of liposome-mediated intraocular gene transfection of endostatin on the inhibition of the development of choroidal neovascularization (CNV) in a rat model. **Methods** Experimental CNV model in Brown Norway rats was induced by laser photocagulation. The recombinant eukaryotic expression plasmid pSecTagA-hEndostatin or control plasmid pSecTagA and liposome complexes were injected into the subretinal space of the model rats. *In situ* hybridization and immunohistochemical observation confirmed the presence of endostatin mRNA and protein expression two weeks after injection. Intraocular and serum levels of endostatin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The intensity of fluorescein leakage from the photocoagulated lesions was studied at 13 d after photocoagulation. The area of CNV was measured using high molecular weight FITC-dextran (MW2×10^6) for high resolution angiography in RPE-choroid-sclera flat mounts. In addition, sections of CNV lesions were studied by light microscopy and endoglin (CD105) immunohistochemical evaluation. **Results** The retina, RPE, choroidal were infected by subretinal delivery of the pSecTag-hEndostatin and expressed the endostatin. Two weeks after intraocular injection, the level of endostatin in the whole eye homogenates were (50.14±3.43) ng/eye and (31.5±2.21) ng/eye, respectively. Fluorescein leakage from the CNV lesions decreased significantly as compared with that in the control groups. The average area of CNV at the sites of the Bruch's membrane rupture showed significant difference in eyes injected with endostatin as compared with that in the control eyes. Endothelial cells demonstrated strong immunoreactivity of CD105 in CNV lesions in the control eyes. **Conclusion** Liposome-mediated endostatin gene transfection can significantly inhibit the development of CNV.

Key words: endostatin; choroidal neovascularization; liposome; gene therapy; liposome

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是导致多种眼底疾病视力丧失的根本原因。目前临床治疗效果不尽如人意。近年随着人们对 CNV 形成分子机制的逐渐认识,新生血管形成抑制剂成为研究热

作者简介:尚庆丽(1966-),女,河南省舞阳县人,博士,副主任医师,主要从事眼底病方面的研究;电话:13582199977
通信作者:马景学,E-mail:MaJX@hotmail.com
收稿日期:2003-12-16;修回日期:2004-02-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

点。Endostatin 是从患血管内皮瘤的小鼠血清中分离出的迄今最强的内源性血管生成抑制因子, 能够特异抑制血管内皮细胞增殖而不影响其他非内皮系统起源的细胞[1]。我们的前期研究表明, 应用重组 endostatin 蛋白可有效抑制 CNV 的发展[2], 但重组 endostatin 蛋白生产纯化工艺复杂, 且半衰期短, 要保持体内的有效浓度需要反复注射, 增加了眼组织创伤、感染机会。因而有必要寻求一种新的治疗方式使 endostatin 能够在体内持续产生和释放。

本实验利用人 endostatin 真核表达载体, 通过 Lipofectamine™2000(LF2000)脂质体介导将 endostatin 表达载体直接转移至 CNV 模型视网膜下腔, 旨在观察 endostatin 基因眼内表达及表达产物对 CNV 的抑制效应。

1　材料和方法

1.1　主要试剂

Lipofectamine™2000(LF2000)脂质体为 Invitrogen (Gibco)公司产品, 人 endostatin 真核表达质粒(pSecTagA/hEndo)及空载质粒(pSecTagA)由华北制药集团新药研究开发中心惠赠, 为无热源制品, 质粒 DNA 浓度为 2 μg/μl; 人 endostatin 蛋白 ELISA 检测试剂盒、兔抗 endostatin 多克隆抗体、endostatin 原位杂交试剂盒为 Cytimmune、NeoMarkers 及博士德公司产品, FITC-Dextran(分子量 2× 10^6)、鼠抗 CD105 单克隆抗体购自 Sigma、NeoMarkers 公司。

1.2　CNV 动物模型的制备

1.2.1　实验动物　　Brown Norway 大鼠 60 只, 雄性, 6～8 周, 体质量 200～250 g(中国科学院实验动物研究所动物繁育场提供)。

1.2.2　制备方法　　激光光凝方式建立模型, 具体方法参见文献[2]。

1.3　实验分组及方法

1.3.1　实验分组　　单纯随机分配方式分为 endostatin 组、空质粒组和对照组, 每组 20 只。

1.3.2　基因转染方法

1.3.2.1　脂质体-DNA 复合物配制　　将 2 μl 表达质粒 pSecTagA/hEndo 或质粒 pSecTagA 分别溶于 10 μl 生理盐水, 再加入 10 μl LP2000 脂质体, 混合后室温作用 30 min, 使之形成 DNA-脂质体复合物。

1.3.2.2　基因转染　　采用视网膜下注射方法: endostatin 组: 模型建立后 24 h, 以载玻片作为角膜接触镜, 采用改良微量进样器, 选择 12 点方位后极近光凝斑部位作为穿刺点, 从巩膜面缓慢进针, 当针尖刚刚突破色素层时即注入 5 μl LP2000-pSecTagA/hEndo 复合物, 在视网膜下形成限局隆起; 空质粒组: 注射 LP2000-pSecTagA 复合物; 对照组注射生理盐水。观察期为 14 d。

1.4　观察指标

1.4.1　Endostatin 基因的表达

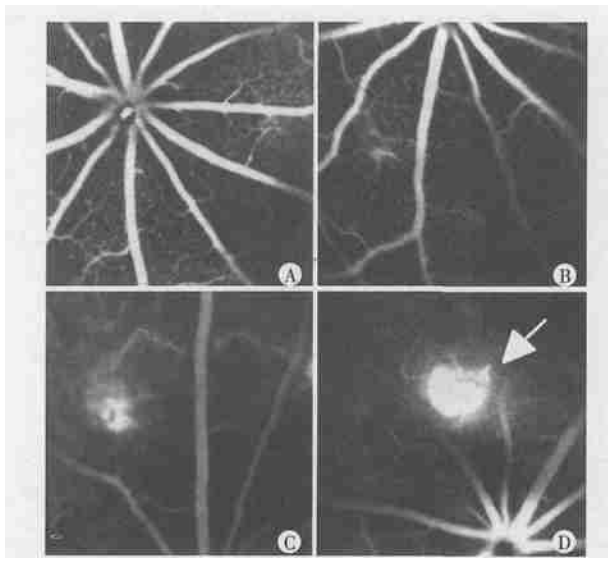
1.4.1.1　Endostatin mRNA 表达的检测　　采用原位杂交法, 转基因后 7、14 d, 每组各取 1 只大鼠麻醉后摘除眼球, 迅速固定于 4%多聚甲醛 0.1 mol/L PBS 液(4 ℃, 含 1/1000 DEPC), 取材, 系列脱水, 浸蜡, 包埋, 4 μm 切片。具体方法参照试剂盒说明书进行, AEC 显色。原位杂交 endostatin 寡核苷酸探针的制备: 采用 ROCHE 公司地高辛标记与检测试剂盒, 以 hEndo 基因 DNA 为模板(从质粒 pSecTagA/hEndo 上分离), 按照试剂盒规定的条件进行地高辛标记 hEndo 特异性 DNA 探针的合成。

1.4.1.2　Endostatin 蛋白阳性细胞的检测　　采用免疫组化方法。摘除眼球时间同原位杂交, 每组各取 1 只大鼠, 低温固定于 FAA(95%乙醇+甲醛+冰醋酸)液, 兔抗人 endostatin 多克隆抗体稀释度为 1∶60, AEC 显色。

1.4.1.3　ELISA 检测眼组织及血清 endostatin 蛋白表达水平　　转基因后 7、14 d 各组分别取 5 只大鼠, 心脏取血后处死, 摘除眼球, 快速放入 5 ml PBS(pH 7.4, 0.05%PMSF, 4 ℃), 采用圆形玻璃管匀浆器置于冰上操作匀浆, 液氮与湿冰上反复冻融 3 次, 低温离心机离心(5 000 r/min, 5 min), 取上清－80 ℃保存; 心脏采集血样 4 ℃静置过夜, 离心(5 000 r/min, 5 min), 取上清－80 ℃保存。ELISA 检测方法参见说明书, 酶联检测仪(BIO-RAD, 450 型)于 490 nm 测定各孔 *A* 值, 并绘制标准曲线。

1.4.2　CNV 抑制效应观察

1.4.2.1　FFA　　各组取大鼠 5 只(10 眼), 分别于光凝前、后 13 d 造影, 观察 CNV 形成情况, 以静脉晚期(注入荧光素钠 500～600 s)荧光素渗漏程度进行评分(图 1): A: 0 分无渗漏, B: 1 分轻微渗漏, C: 2 分中度渗漏, D: 3 分剧烈渗漏, 箭头示荧光渗漏。



The angiographies were graded as follows: A: No stating; B: Slightly statined; C: Moderately statined; D: Strongly statined

图 1　FFA 荧光渗漏程度评分

Fig 1　Graded intensities of the fluoresein leakage from each lesion

1.4.2.2　脉络膜血管平铺激光共聚焦显微镜 CNV 定量分析　　转基因后 14 d, 各组取大鼠 5 只(10 眼), 依据文献[2]进行操作。

1.4.2.3　组织病理学观察　　转基因后 14 d 各组取动物 1

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

只，摘除眼球，固定于FAA液，石蜡包埋，4 μm连续切片，进行光镜及增殖血管内皮细胞特异性免疫细胞化学标志CD105[4]（抗体稀释度1∶100）免疫组织化学检查，HE及AEC染色。具体观察方法参见文献[2]。

1.5 统计学方法

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS10.0统计行完全随机设计单因素方差分析，秩和检验（kruskal-wallis H）。

2 结果

2.1 Endostatin mRNA及蛋白表达

Endostatin组在基因转染后7、14 d，外核层，视杆、视椎层，RPE层（图2，3）均有胞浆呈红色的endostatin mRNA及蛋白阳性表达细胞，而空质粒组未见其表达（图4，5）。表明endostatin基因经脂质体包裹后在注射局部能有效转染。

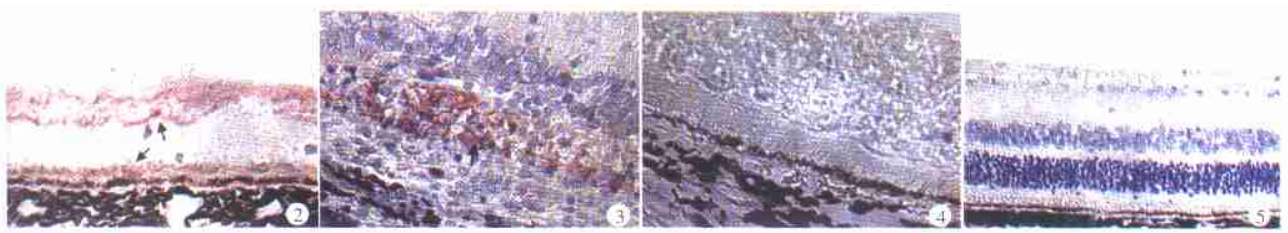


图2 **Endostatin**组基因转染后**14 d**视网膜脉络膜组织原位杂交像，视网膜内、外核层，视杆、视椎层，**RPE**层均有胞浆呈红色的**endostatin mRNA**阳性表达细胞（→）（NBT显色 核未复杂×400）

Fig 2 Hybridization in situ analysis for endostatin transfection. At 14 days after treatment of pSecTagA/hEndo-transfected group, expression of endostatin mRNA is observed in retinal tissues （stained with NBT nucleus no-stained×400）

图3 **Endostatin**组基因转染后**14 d**，外核层细胞胞浆呈红色的**endostatin**阳性反应（→）（AEC显色×400）

Fig 3 Immunohistochemical analysis for endostatin transfection. 14 days after treatment of pSecTagA/hEnodo-transfected group, positive expression of endostatin cells in out-nucleus layer （stained with AEC×400）

图4 空质粒组基因转染后**14 d**原位杂交像，未见明显阳性信号出现（NBT显色 核未复染×1 000）

Fig 4 Hybridization *in situ* at 14 d after treatment of pSecTagA-transfected group （stained with NBT×1 000）

图5 正常视网膜组织**endostatin**免疫组化染色像，**Endostatin**表达阴性（AEC显色×400）

Fig 5 Immunohistochemical analysis for endostatin, negative expression of endostatin normal retinal tissues （stained with AEC×400）

2.2 眼局部及血浆endostatin蛋白表达水平

Endostatin组基因转染后7、14 d，ELISA法测得眼组织匀浆上清中endostatin蛋白表达量为（50.14±3.43）ng/眼和（31.5±2.21）ng/眼，血浆中endostatin表达量为（25.6±4.65）$ng\cdot ml^{-1}\cdot$眼$^{-1}$，（15.6±2.19）$ng\cdot ml^{-1}\cdot$眼$^{-1}$，而空质粒组和对照组endostatin蛋白表达量低于基准值（15.6）$ng\cdot ml^{-1}\cdot$眼$^{-1}$。

2.3 FFA及荧光渗漏评分结果

Endostatin组、对照组与空质粒组间差别具显著意义（$\chi^2=17.54$，$P<0.01$），见表1。

表1 3组**FFA**评分结果比较（$n=40$）

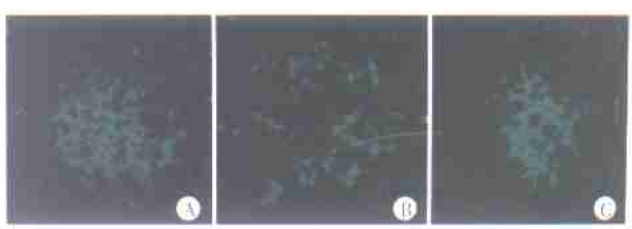
Tab 1 Analysis of the intensities of the fluorescein leakage from each lesion in each group（$n=40$）

Group	0	1	2	3
	(lesion number)			
pSecTagA/hEndo	1	15	14	10
pSecTagA	0	7	10	23
control group	0	8	11	21

$\chi^2=17.54$，$P=0.001$

2.4 激光共聚焦脉络膜血管平铺各组CNV面积比较

空质粒组、对照组CNV的高荧光斑直径范围明显大于endostatin组（图6）；图像分析分析显示：Endostatin组CNV面积小于空质粒组及对照组，差别具有显著性（$P<0.01$），见表2。



A：Control group；B：pSecTagA group；C：pSecTagA/hEndo group

图6 **CNV**右旋糖酐—**FITC**荧光显像（confocal×200）

Fig 6 Higher magnification images of CNV in RPE-choroid-sclera flat mounts （confocal×200）

表2 脉络膜血管平铺法测量3组**CNV**面积

Tab 2 Area of perfused CNV on choroidal flat mount

Group	CNV/lesions	CNV Area（$10^3\mu m^2$）
pSecTagA/hEndo	32/40	14.37±4.96 **
pSecTagA	34/40	23.41±6.72
Control	33/40	22.57±6.18

$F=341.13$，$P=0.000$；**：$P<0.01$ *vs* control

2.5 CD105的表达及光镜观察

CD105在空质粒组和对照组光凝斑部位呈强阳性表达，在endostatin组光凝斑部位CD105表达量明显降低。光镜观察：光

1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

凝后 14 d, 各组激光斑处外核层排列紊乱, 光感受器外节消失, RPE 屏障破坏, 色素脱失或大量增殖, RPE 细胞游走进入各层, 附近巨噬细胞聚集。空质粒组和对照组, 脉络膜层增厚, 脉络膜毛细血管层内皮细胞及血管大量增殖; Endostatin 组内皮细胞及血管增生数量明显少于前两组。

3　讨论

3.1　CNV 形成机制及 endostatin 基因转染对 CNV 的治疗作用

目前临床治疗 CNV 的方式旨在封闭或剥除异常增生的血管, 未改变 CNV 的病理机制, 未作用于其内在的诱发因素, 因而治疗效果不尽如人意, 复发率高[5]。近年研究表明, 内源性血管形成促进因子和抑制因子之间的平衡状态破坏导致 CNV 发生, 其中 VEGF 与 PEDF 之间的平衡异常以及 bFGF、αvβ3、NF-κB 的上调与 CNV 的形成密切相关[6,7]。因此, 抑制 bFGF、VEGF 及 αvβ3 的异常表达, 抑制 CNV 内皮细胞的异常增殖成为控制 CNV 的新靶点。

Endostatin 是 1997 年 O' Reilly[1] 分离出的内源性血管形成抑制剂, 与其它新生血管形成抑制剂相比, 具有以下特点: ①选择性抑制新生血管内皮细胞而对其它非内皮系统起源细胞无影响; ②为胶原蛋白 XVIII的酶解产物, 其前体形式为基底膜的主要组成部分, 因而不产生异源反应, 低剂量长期使用无组织毒性; ③长期治疗不产生耐药性。目前 endostatin 作为一种抗癌新药, 其研究已较为成熟。CNV 与肿瘤血管具有相同的形成过程及结构特征, 因此在前期研究中我们将 endostatin 蛋白引入 CNV 治疗, 并通过一系列指标对其疗效进行了评价。结果显示 endostatin 能够有效抑制 CNV 形成。但存在一些问题需进一步探讨: 研究采用的重组 endostatin 蛋白生产纯化工艺复杂, 且半衰期短, 要保持体内的有效浓度需要反复注射, 增加了眼组织创伤、感染机会。因而有必要寻求一种新的治疗方式, 使 endostatin 在体内持续产生和释放。

基因治疗是通过将外源基因导入生物体内, 使其在体内细胞中表达出蛋白质, 发挥治疗作用。其优点在于消除了体外重组蛋白生产中对蛋白活性的影响, 所表达蛋白生物活性高, 且基因在体内能够持续表达, 一次给药, 长期有效。本研究中我们通过阳离子脂质体介导将 pSecTagA-hEndo 质粒转移到 CNV 模型视网膜下腔, 通过原位杂交、免疫组化及 ELISA 证实在转基因的视网膜内外核层、外从状层、RPE 细胞及脉络膜局部 endostatin mRNA 及蛋白表达显著, 2 周时仍见表达; 另外我们通过脉络膜血管平铺、FFA、光镜、免疫组化多指标对 CNV 抑制效应进行了评价。结果显示, Endostatin 组 CNV 高荧光范围缩小, 重度渗漏百分率降低, 内皮细胞增殖程度减轻, CD105 阳性表达下降, 表明 endostatin 基因转染能够有效抑制 CNV 的发展。

3.2　LF2000 脂质体介导真核表达载体 pSecTagA-hEndostatin 进行 endostatin 基因转染的优越性

采用 endostatin 基因治疗方式, 成功的关键是合适的靶器官选择、高效的基因转移技术及安全稳定的体内表达。视网膜下腔临近病变部位, 解剖结构明确, 可以进行精确的定位转染, 且具有特殊的免疫学性质[8], 所以是 CNV 基因治疗的较好靶组织; 并且采用视网膜下腔注射的局部转染方式也避免了全身治疗用药量大及对伤口愈合等生理过程的影响。本实验中, 我们将 endostatin 基因导入病变部位视网膜下腔, 通过 ELISA 检测到在转移后 7 d 眼局部 endostatin 表达量达到高峰, 在转移后 14 d 仍有 endostatin 的局部高表达, 而血浆中 endostatin 的含量始终处于基线以下, 有效的避免了可能出现的全身毒副作用; 并且光镜观察显示注药区脉络膜及视网膜组织未见明显异常, 说明视网膜下腔注射的局部转染方式是可行的。

基因治疗的效果还受到载体系统的影响, 选用何种方法将 endostatin 基因导入病变部位, 使之稳定表达, 从而达到低毒、高效、安全的治疗目的是本研究又一关键问题。目前研究多将目光集中在病毒载体上, 病毒载体虽然转染效率高, 但具有插入突变和产生非特异细胞免疫的副作用, 而我们采用的 pSecTagA 真核表达载体不同, 没有插入突变和感染的可能, 并且 pSecTagA 真核表达载体带有 Ig κ 链分泌信号序列, 使得本身没有分泌信号肽的 endostatin 在表达时能将蛋白分泌释放到胞浆外, 在远隔细胞也能发挥治疗作用。本研究中我们采用的介导真核表达载体转染靶细胞的新型脂质体为 LF2000, 它具有容量大、对 DNA 保护作用强、转染效率高、操作简单、无毒、无免疫原性的特点。以往脂质体 lipofectAMINE 和 DOSPER 的转染效率均在 10% 左右, lipofectin 仅为 2%, 而 LF2000 则可达 30%, 而且不受血清蛋白质的影响[9,10], LF2000 通过电荷有力吸附与 DNA 形成复合物, 能有效地避免细胞内溶酶体对外源 DNA 的降解, 将 DNA 有效导入细胞。

综上所述, 脂质体介导 endostatin 基因体内转染治疗可以有效抑制 CNV 的发展, 但尚有一些问题有待进一步改进和研究: ①高效基因表达和转导系统的寻找及调控, 从而提高转染效率及安全性; ②给药途径、安全剂量的优化以及联合用药方式等等, 以达到 CNV 的彻底根除。

参考文献:

[1] O' reilly M S, Boehm T, Shing Y, *et al*. Endostatin: An endogenous in-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

hibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. Cell, 1997, 88(2): 277—285.
[2] 尚庆丽, 马景学, 魏敬双, 等. Endostatin 抑制脉络膜新生血管的实验研究[J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(4): 266—271.
[3] Edelman J L, Castro M R. Quantitative image analysis of laser-induced choroidal neovascularization in rat[J]. Exp Eye Res, 2000, 71(5): 523—533.
[4] Yasukawa T, Kimura H, Tabata Y, *et al*. Active drug targeting with immunoconjugates to choroidal neovascularization[J]. Curr Eye Res, 2000, 21(6): 952—961.
[5] Lambert H M. The management of subfoveal choroidal neovascularization membranes hemorrhage[J]. Semi Ophthalmol, 2000, 15(2): 92—99.
[6] Matsui K, Morita I. Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF[J]. J Cell Physiol, 2001, 189(3): 323—333.
[7] Mori K, Gehlbach P, Yamamoto S, *et al*. AAv-mediated gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(6): 1994—2000.
[8] Flannery J G. Efficient photoreceptor-targeted gene expression *in vivo* by recombinant adeno-associated virus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(13): 6916—6921.
[9] 王克敏, 夏爱娣, 陈诗书. 脂质体介导 Mil-12 基因与 MHC 基因联合对小鼠实验性肝癌的治疗作用[J]. 癌症, 2002, 21(10): 1041—1046.
[10] Davis M E. Non-viral gene delivery systems[J]. Curr Opin Biotechnol, 2002, 13(2): 128—131.

(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2004)18-1654-01

颈内动脉支架置入急性血流动力学的改变

Acute hemodynamic changes during carotid artery stenting

陈康宁, 丁 宇, 陈贞 芳, 迟路湘 (第三军医大学西南医院神经内科, 重庆 400038)

文献[1, 2]报道 30% ~60%的缺血性脑血管病的发生可以归因于颈动脉的狭窄。颈内动脉支架置入术已被认为是治疗颈内动脉狭窄的有效、安全的方法之一[3]。但是由于支架的置入压迫、刺激颈动脉窦的压力感受器, 而引起血流动力学的改变, 如心率的下降、血压的改变等。为此, 我们观察了我科颈内动脉支架置入治疗颈动脉狭窄患者的血流动力学的改变, 为临床颈内动脉狭窄支架置入治疗并发症的处理提供依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

所有的患者均为我科 2003 年 2 月至 7 月的住院患者, 共 27 例, 经 DSA 脑血管造影证实有颈动脉狭窄。男性 18 例, 女性 9 例, 平均年龄(66.4±10.1)岁。脑梗死 23 例, 短暂性脑缺血发作 4 例。患者颈动脉直径狭窄率为 60% ~90%, 平均狭窄率为(74.6±8.9)%。所有的患者按颈动脉支架置入术前准备常规。

1.2 血管内治疗

按颈动脉支架置入常规操作。术前静脉给予肝素 70 U/kg。局部麻醉下右侧股动脉穿刺, 置入 9F 动脉鞘。将 9F 导引导管送至颈动脉狭窄段附近。行血管造影, 测量狭窄病变的长度及血管的直径, 选取适合于病变的支架。将微导丝通过颈动脉狭窄处, 在导引导管内沿微导丝输送支架装置, 将自膨胀支架跨过狭窄部位, 支架 1/3 位于狭窄以上, 2/3 在狭窄近端送置于狭窄血管段后, 缓慢置放支架。对于有严重狭窄的患者先用球囊进行预扩张。最后行血管造影, 检查放置支架后的血管狭窄段和远侧段的血流情况。所有的患者在支架置放前肌注阿托品 0.5 mg。

1.3 所有的患者在术前记录血压、心率

术中支架置放或进行球囊扩张时记录心率及血压, 术后的心率及血压每 0.5 h 记录 1 次, 直到心率、血压恢复至手术以前的水平。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 利用 SPSS 软件包, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 患者术前、支架置放及术后心率及血压的变化

患者支架置入前的收缩压、舒张压及心率分别为(148.1±15.0)mmHg、(90.2±8.0)mmHg 及(77.2±6.3)次/min, 支架置放时及置放以后 30 min 收缩压、舒张压及心率均明显的降低($P<0.01$)。患者的收缩压、舒张压及心率在支架置放后 5 d 均恢复到支架置放前水平。仅有 5 例患者, 血压降低出现明显的临床表现, 表现为头昏、眩晕、恶心及呕吐。所有的有症状的患者均给予对症治疗。没有出现严重的不良后果。以收缩压小于 100 mmHg 为血压降低的标准[4], 本组患者血压下降的发生率为 62%。

3 讨论

自颈动脉支架应用于颈内动脉狭窄的治疗以来, 现已成功

(下转 1657 页)

作者简介: 陈康宁(1964—), 男, 四川省雅安市人, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要从事脑血管病及神经症方面的研究, 发表论文 40 余篇。电话: (023)68754154, E-mail: c640827@163.net

收稿日期: 2003-08-18; 修回日期: 2003-12-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net