

三碘甲腺原氨酸对心肌细胞肌浆网钙 -ATP 酶活性的影响及对心肌功能的调控

陈群清¹ 袁燕春² 袁小耀³ 袁志飞³ 渊第一军医大学珠江医院心胸外科 袁广东 广州 510282 曰 海军第 421 医院 袁广东 广州 510318 曰 第二军医大学长征医院胸心外科 袁上海 200003 冤

摘要 目的 研究不同甲状腺功能状态下袁缺血再灌注 渊R冤过程中心肌细胞肌浆网钙 -ATP 酶 渊SERCA冤活性的变化及三碘甲腺原氨酸渊T₃)对其变化的影响 渊同时探讨心肌功能的调控遥方法 将实验大鼠分为甲状腺功能正常 渊A冤和甲状腺功能减退 渊B冤两组 渊每组又分别随机分成对照组 渊缺血组 渊单纯灌注液组 渊灌注液组 渊建立离体心工作模型 曰测定各组心肌细胞 SERCA 活性遥结果 甲减状态下大鼠心肌细胞 SERCA 活性下降 43.2% 渊P<0.01) 渊缺血 30min 时 渊A 渊B 两组的 SERCA 活性均显著降低 渊并随着复灌进一步下降遥但在复灌 20min 时 渊A 渊B 灌注液组的酶活性较单纯灌注液组显著提高 渊A 组分别为 渊11.20 渊0.07 渊7.33 渊0.56 渊ng 渊h⁻¹ 渊孕 0.01) 渊B 组分别为 渊6.89 渊0.52 渊5.23 渊0.71 渊ng 渊h⁻¹ 渊孕 0.05) 渊甚至高于缺血组遥结论 甲减状态及 I/R 过程中 渊心肌细胞 SERCA 活性受到严重损害 渊导致胞浆中 Ca²⁺ 超负荷遥 T₃ 可显著提高 SERCA 活性 渊降低胞浆中 Ca²⁺ 浓度 渊部分逆转 I/R 过程中酶活性的损害 渊减轻心肌细胞的损伤 渊对心肌功能的调控有益遥

关键词 三碘甲腺原氨酸 曰 甲状腺功能减退 曰 肌浆网 曰 Ca²⁺ 转运 ATP 酶 曰 心肌再灌注损伤 曰 心肌 渊中图分类号 渊347.2 渊R 654.2 渊文献标识码 渊A 渊文章编号 渊000-2588 渊01 渊06-0421-03

袁陈群清 渊袁燕春 渊袁小耀 渊袁志飞 渊渊第一军医大学珠江医院心胸外科 袁广东 广州 510282 曰 海军第 421 医院 袁广东 广州 510318 曰 第二军医大学长征医院胸心外科 袁上海 200003 冤

CHEN Qun-qing¹, CHEN Yan-chun², SUN Yao-chang³, XU Zhi-fei³

(¹Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China; ²421 Hospital of Navy of PLA, Guangzhou 510318, China; ³Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

渊To observe the changes of myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) activities in different thyroid functional conditions, and investigate the regulative effect of triiodothyronine (T₃) on SERCA activity and myocardial function. 渊The rats were divided into group A (normal thyroid function) and group B (hypothyroidism), and each group was subdivided into control group, ischemic group, control reperfusion group and T₃ reperfusion group (渊8 in each of the subgroup). An isolated rat heart working model was established and SERCA activities determined. 渊SERCA activity was reduced by 43.2% in rats with thyroidectomy (渊孕 0.01). After 30 min of ischemic arrest, the activities declined significantly and were further lowered as the reperfusion proceeded. However, the activity in T₃ reperfusion group was markedly enhanced, eg. in group A, it was (11.20 渊0.07 渊7.33 渊0.56 渊ng 渊h⁻¹ 渊孕 0.01), and (6.89 渊0.52 渊5.23 渊0.71 渊ng 渊h⁻¹ 渊孕 0.05) in group B. 渊Myocardial ischemic reperfusion and hypothyroidism could significantly depress SERCA activities, inhibit the calcium uptake into the sarcoplasmic reticulum, and induce Ca²⁺ overload in the cytoplasm. However, triiodothyronine may partially reverse the damage, and significantly improve SERCA activities, which may be beneficial to regulation of myocardial function.

渊triiodothyronine; hypothyroidism; sarcoplasmic reticulum; Ca(2+)-transporting ATPase; myocardial reperfusion injury; myocardium

随着对甲状腺激素认识的进一步深入 渊尤其是重新认识三碘甲腺原氨酸 渊T₃) 对病理状态下心血管系统的作用 渊可能成为一种新型的正性肌力药及心肌保护剂而受到关注 渊Ca²⁺ 在维持心肌细胞收缩 渊舒张功能中起着关键的作用 渊而肌浆网钙 -ATP 酶 渊SERCA) 是心肌细胞中调节 Ca²⁺

最重要的物质 渊本研究通过观察正常甲状腺功能及甲状腺功能减退 渊甲减) 状态下缺血再灌注 渊I/R) 心肌细胞 SERCA 活性的变化及 T₃ 对其变化的影响 渊探讨心肌功能的调控遥

1 材料与方 法

1.1 动物分组与动物模型建立

实验用 SD 大鼠 (上海计划生育研究所 渊雄 渊不拘 渊体重 250~300g 渊随机分为 A 渊甲状腺功能正常

收稿日期 渊000-06-22

作者简介 渊陈群清 渊1966 渊男 渊福建福州人 渊1998 年毕业于第二军医大学胸心外科专业 渊主治医师 渊电话 渊20-85143588

组 B 甲状腺功能减退组 A 减组 B 两组各 8 只大鼠遥切除 B 组动物双侧甲状腺建立甲减模型遥根据 Morgan 的离体心工作模型建立无泵型离体心工作模型遥

1.2 I/R 心肌标本的制备

实验用改良 Krebs-Henseleit 碳酸氢盐缓冲液作为灌注液遥用 St.Thomas' Hospital 心脏停跳液 为基本配方遥在前期研究工作中证实 T₃ 可对 I/R 心肌细胞有明显的保护作用遥且显著增强其功能遥以 5 倍于鼠正常血中 T₃ 浓度遥常鼠血中 T₃ 浓度为 0.6ng/ml 用于缺血 30min 再灌注 20min 时 T₃ 作用最佳 遥基于此遥单纯灌注液组 3 灌注液组中 T₃ 浓度分别为 0 尧 3.0ng/ml (T₃ 购自美国 Sigma 公司) 遥以无泵型离体心工作模型进行灌注遥心肌缺血 30 min 后再灌注 20 min 后切取左心室肌 迅速放入液氮中保存遥

1.3 肌浆网的制备

参照 Ganguly 法遥进行心肌细胞肌浆网的制备遥肌浆网质膜稀释为约 200 滋/ml 的样本遥

1.4 SERCA 活性的测定遥

测定时反应系统分 2 组院一组为 Total ATPase 渊 Mg²⁺+Ca²⁺ 冤组遥反应体系中加入 CaCl₂ 尧另一组为 Basal ATPase 渊 Mg²⁺ 冤组遥反应体系中加入 CaCl₂ 遥反应体系于 37 益预温 3min 后遥加 15mmol/L Tris-ATP 100 滋袁 37 益保温 5min 遥加入 12% 三氯醋酸 100 滋 终止反应遥冰浴冷却后加定磷试剂 2ml 袁 7 益水浴 15min 遥冷却后遥在 uv-754 分光光度计 渊上海第三分析仪器厂 冤 60nm 波长处测定 D 姿值遥参照磷标准曲线袁定磷袁以 滋no 兹ng 兹原 计算酶活性遥含 CaCl₂ 与不含 CaCl₂ 条件下测得的 ATPase 活性之差即 SERCA 活性遥

1.5 统计学处理

采用 臈检验遥

2 结果

2.1 甲状腺切除对心肌细胞 SERCA 活性的影响

甲状腺切除后心肌细胞 SERCA 活性显著下降袁下降约 43.2% 渊表 1 冤遥

表 1 甲状腺功能正常组 SERCA 活性的变化渊单位: 兹no 兹ng 兹原) 渊n=8) 遥

Group	SERCA activity (滋no 兹ng 兹原)
AN	16.74 依.72*
AI	8.37 依.60*
A1	7.33 依.56 [#]
A2	11.20 依.07 [#]

AN:Controlgroup;AI:Ischemicgroup;A1:Controlreperfusiongroup; A2:T₃ reperfusiongroup;SERCA:Sarcoplasmicreticulum Ca²⁺-ATPase; *孕0.01; [#]孕0.01

表 2 甲状腺功能减退组 SERCA 活性的变化(单位: 兹no 兹ng 兹原) 渊n=8) 遥

Group	SERCA activity (滋no 兹ng 兹原)
BN	9.70 依.72*
BI	6.21 依.74*
B1	5.23 依.71 [#]
B2	6.89 依.52 [#]

BN:Controlgroup;BI:Ischemicgroup;B1:Controlreperfusion group;B2:T₃ reperfusiongroup; *孕0.01; [#]孕0.05

2.2 I/R 过程心肌细胞 SERCA 活性的变化及 T₃ 对其变化的影响

I/R 过程心肌细胞 SERCA 活性的变化如表 1 尧所示遥缺血 30min 后袁 尧两组心肌细胞 SERCA 活性均明显降低袁并随着复灌进一步下降遥然而袁 3 灌注液组的酶活性却显著上升袁甚至高于缺血组遥

3 讨论

心肌缺血再灌注可导致低 T₃ 综合征袁可明显影响术后心功能的恢复 遥本研究利用切除甲状腺所致的甲减模型来模拟低 T₃ 状态袁以便探讨 T₃ 对心肌功能的影响遥研究结果显示袁甲状腺功能变化与 I/R 过程可导致心肌细胞 SERCA 活性明显的变化袁 3 对其具有重要的调节作用遥

Ca²⁺ 在维持心肌细胞的兴奋 - 收缩耦联及调节心肌细胞的收缩尧舒张功能中起着十分重要的作用遥心肌的损伤及心功能的异常都伴随着 Ca²⁺ 代谢的严重障碍遥心肌 I/R 损伤的重要机制之一就是心肌细胞的 Ca²⁺ 超负荷遥有学者认为袁 Ca²⁺ 超负荷是心肌细胞死亡的最后通路遥避免或减轻 Ca²⁺ 超负荷是抗心肌 I/R 损伤的重要途径遥心肌细胞肌浆网 渊R 冤是心肌细胞中滑面内质网袁它的生理功能主要是通过调节心肌细胞内 Ca²⁺ 浓度来控制心肌细胞的收缩与舒张遥 Ca²⁺-ATPase 是 SR 中含量最丰富的蛋白袁占 SR 蛋白的 70%~90% 袁是调节钙代谢的最重要物质遥它在心肌细胞舒张期降低胞浆内 Ca²⁺ 浓度中的作用最大袁 Ca²⁺ 浓度下降的 70%~75% 就是通过它完成的遥而细胞内低浓度 Ca²⁺ 的维持又是细胞行使正常功能的关键袁如果 SERCA 活性降低袁反映了心肌细胞在维持最适宜细胞内浓度方面的缺陷遥 SERCA 活性的降低袁引起 SR 摄取 Ca²⁺ 功能的下降袁从而延缓心肌细胞舒张期 Ca²⁺ 的下降袁导致心肌舒张功能的异常袁同时亦可影响 SR 内 Ca²⁺ 的储备量遥由于 SR 释放 Ca²⁺ 是受其 Ca²⁺ 储备量影响的袁 Ca²⁺ 储备量的减少会引起 SR 的释放功能障碍袁进一步影响心肌细胞的收缩功能遥因此袁 SERCA 活性的降低将直接导致心肌细胞舒张与收缩功能障碍遥

本实验结果表明袁缺血 30 min 后心肌细胞

SERCA 活性显著下降, 且随着心肌的复灌进一步降低, 因此心肌细胞内 Ca^{2+} 摄取能力受到损害, 胞浆中 Ca^{2+} 负荷增加。然而, 灌注液复灌后 SERCA 活性明显增强, 其活性的恢复率是 66.5%, 明显高于单纯灌注液组的 43.8%。切除甲状腺后大鼠心肌细胞的酶活性也显著低于正常甲状腺功能组, 说明甲状腺激素对 SERCA 活性具有显著的调节作用, 增强其活性, 其机制有待进一步研究。

随着 SERCA 活性的增强, 对 Ca^{2+} 摄取能力提高, 胞浆中 Ca^{2+} 浓度明显下降, 这有利于缓解 Ca^{2+} 超负荷所致心肌功能的损害。因此, 可通过增强 SERCA 活性, 对心肌功能有保护作用。所以在心肌 I/R 过程中, 的应用能部分逆转受到严重损害的 SERCA 活性, 有利于改善心功能状态。

参考文献

陈群清, 孙耀昌, 徐志飞, 等. 甲状腺激素 T_3 在心脏手术中的应用. 中华胸心血管外科杂志, 1996, 12(4): 244-5.
Galinanes M, Smolenski RT, Haddock PS. Early effects of

hypothyroidism on the contractile function of the rat heart and its tolerance to hypothermic ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107(3): 829-37.
Morgan HE, Chua BHL, Fuller EO. Regulation of protein synthesis and degradation during cardiac work. Am J Physiol, 1988, 238(Endocrinol Metab 1): E431-42.
陈群清, 孙耀昌, 徐志飞, 等. T_3 对鼠缺血再灌注心肌功能的影响及其在心脏外科的应用前景. 中华实验外科杂志, 1999, 16(Suppl): 131-2.
Ganguly PK, Pierce GN, Dhall KS. Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. Am J Physiol, 1983, 244(Endocrinol Metab 7): E528-35.
Vonanen M. Excitation-contraction coupling of the developing rat heart. Mol Cell Biol Chem, 1996, 163-164: 5-10.
Nalyer WG. Calcium-mediated damage during postischemic reperfusion. Mol Cell Cardiol, 1988, 20(Suppl 2): 41-5.
Lompre A, Anger M, Levitsky D. Sarco(endo)plasmic reticulum calcium pumps in the cardiovascular system: function and gene expression. Mol Cell Cardiol, 1994, 26(9): 1109-21.
Negretti N, O'Neill S, Eisner D. The relative contributions of different intracellular and sarcolemmal systems to relaxation in rat ventricular myocytes. Cardiovasc Res, 1993, 27(10): 1826-30.

深部腱鞘囊肿致下肢血液回流障碍 1 例报告

潘明新, 罗云锋, 第一军医大学珠江医院普外科, 广东 广州 510282

关键词: 腱鞘炎; 腿; 血液循环

中图分类号: R686.1 文献标识码: B 文章编号: 000-2588(2001)06-0423-01

影响下肢血液回流的因素包括下肢静脉本身病变和静脉血管以外的病变。静脉血管以外的病变主要是各种因素造成对血管壁压迫致管腔窄所造成的。常见的有癌肿压迫、髂血管压迫等。目前未见有深部腱鞘压迫血管引起回流障碍的报道。我院 1998 年收治 1 例右侧耻骨梳韧带腱鞘囊肿压迫右侧股总静脉致右下肢回流障碍患者, 报道如下。

1 病例报告

患者, 女性, 55 岁, 因右下肢肿胀 2 年余于 1998 年 6 月 21 日入院。患者主诉一次因左足扭伤后, 右足跳上楼梯, 月后即开始出现右下肢肿胀。在外院行彩色多普勒检查发现右侧股静脉血栓, 经溶栓治疗后血栓消失, 但右下肢水肿并无明显减轻。此后患者又多次出现右股静脉血栓, 但右下肢水肿均不能完全消退。送入我院后, 行彩色多普勒检查, 发现有少许股静脉附壁血栓, 但此血栓仅造成股静脉 10% 的狭窄, 不能解释水肿长期不消退的原因。遂行右下肢深静脉造影, 发现股总静

脉自内后方有压迫性改变, 管腔狭窄 90%。通过 B 超发现总静脉附近有一 5 cm × 3 cm 囊肿, 边界清楚。囊肿将股总静脉顶起而造成管腔大部分狭窄。手术探查发现囊肿起源于右侧耻骨梳韧带, 将囊肿完全摘除。病理诊断: 腱鞘囊肿。术后 1 周患者右下肢水肿完全消退, 痊愈出院。

2 讨论

下肢深静脉血液回流障碍常见于下肢深静脉血栓形成综合征。因静脉血栓形成, 机化, 再通和内膜化的修复过程, 使血管和瓣膜均遭破坏。静脉如直筒管腔, 瓣膜关闭不全而失去功能, 表现为由阻塞引起的回流障碍和再通后的血液逆流。另一种较罕见的回流为髂总静脉受压综合征, 乃解剖性原因所致。好发于女性。本文所报道病例临床上更为罕见。此患者在外院经过反复检查, 仍误诊为右下肢深静脉血栓形成, 经溶栓治疗无效。来我院后, 术前检查发现股总静脉内后方有压迫性改变, 经手术切除囊肿后, 患者得以痊愈。因此, 我们在诊治下肢深静脉血栓形成患者时, 对于一些原因不明或治疗效果不佳的病人, 需要进一步检查有无血管以外的病变造成下肢血液回流障碍。目前, 腱鞘囊肿的病因仍不甚清楚, 本病例看, 腱鞘囊肿的形成与外伤有明显关系。

收稿日期: 2000-10-19

作者简介: 潘明新, 男, 1966 年, 江西星子人, 1996 年毕业于第一军医大学, 主治医师, 电话: 20-85143549