

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.001

替米沙坦对“两肾一夹”大鼠心房肌瞬时外向钾通道和 L 型钙通道表达的影响

周亚南¹, 龙毅², 李瑛¹, 殷跃辉¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属永川医院心内科, 重庆 402160)

【摘要】目的: 本研究替米沙坦对“两肾一夹”(Two kidney one clip, 2K1C) SD 大鼠心房肌细胞瞬时外向钾通道 Ito 和 L 型钙通道 I_{Ca-L} α 亚基编码基因(Kcnd2 和 Cacna1c)的 mRNA 和蛋白(Kv4.2 和 Cav1.2)变化的影响。**方法:** 雄性 SD 大鼠 39 只, 分成 4 组: 对照组、2K1C+替米沙坦低剂量组[5 mg/(kg·d)]、2K1C+替米沙坦高剂量组[10 mg/(kg·d)]和 2K1C 组。用药 4 周后采用反转录聚合酶链反应及免疫印记反应(Western blot)方法分别测定 Kcnd2、Cacna1c 的 mRNA 及蛋白水平并对结果进行半定量分析。结果: 2K1C 组 Kcnd2 的 mRNA 及蛋白水平低于对照组 (0.23 ± 0.02 vs. 1.0 ± 0.12 , 0.34 ± 0.11 vs. 0.78 ± 0.13 , $P < 0.01$), Cacna1c 高于对照组 (1.54 ± 0.17 vs. 1.0 ± 0.13 , 1.58 ± 0.09 vs. 0.92 ± 0.05 , $P < 0.01$); 替米沙坦 5、10 mg 组 Kcnd2 的 mRNA 及蛋白水平平均高于 2K1C 组 (0.32 ± 0.01 , 0.53 ± 0.11 vs. 0.23 ± 0.02 ; 0.54 ± 0.07 , 0.72 ± 0.08 vs. 0.34 ± 0.11 , $P < 0.01$), Cacna1c 低于 2K1C 组 (1.21 ± 0.18 , 1.02 ± 0.14 vs. 1.54 ± 0.17 ; 1.21 ± 0.06 , 0.98 ± 0.07 vs. 1.58 ± 0.09 , $P < 0.01$)。结论: 替米沙坦通过调节 Kcnd2 和 Cacna1c 的 mRNA 和蛋白水平来发挥其抗心律失常作用。

【关键词】 两肾一夹; 替米沙坦; 瞬时外向钾通道; L 型钙通道; 心房肌细胞

【中国图书分类法分类号】 R541.75

【文献标志码】 A

【收稿日期】 2011-09-23

Effect of telmisartan on transient outward potassium current and L-type calcium current of atrial myocardium in ‘two kidney one clip’ rats

ZHOU Yanan¹, LONG Yi², LI Ying¹, YIN Yuehui¹

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University;

2. Department of Cardiology, Yongchuan Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of telmisartan on transient outward potassium currents (Ito) and L-type calcium currents (I_{Ca-L}) of atrial myocardium in two kidney one clip (2K1C) rats by measuring the alteration of mRNA and protein (Kv4.2 and Cav1.2) levels in encoding genes (Kcnd2 and Cacna1c). **Methods:** Totally 39 male Sprague-Dawley rats were divided into control group, 2K1C and Telmisartan 5 mg/(kg·d) group, 2K1C and telmisartan [10 mg/(kg·d)] group and 2K1C group. After four weeks of treatment, mRNA and protein levels of Kcnd2 and Cacna1c were assessed by reverse transcriptase polymerase chain reaction and western blot. The data were analyzed by relative quantification. **Results:** The expression levels of mRNA and protein of Kcnd2 were decreased (0.23 ± 0.02 vs. 1.0 ± 0.12 ; 0.34 ± 0.11 vs. 0.78 ± 0.13 , $P < 0.01$), but those of Cacna1c were increased (1.54 ± 0.17 vs. 1.0 ± 0.13 ; 1.58 ± 0.09 vs. 0.92 ± 0.05 , $P < 0.01$) in 2K1C group compared with those in control group. The expression levels of mRNA and protein of Kcnd2 were increased (0.32 ± 0.01 , 0.53 ± 0.11 vs. 0.23 ± 0.02 ; 0.54 ± 0.07 , 0.72 ± 0.08 vs. 0.34 ± 0.11 , $P < 0.01$), but those of Cacna1c were decreased (1.21 ± 0.18 , 1.02 ± 0.14 vs. 1.54 ± 0.17 ; 1.21 ± 0.06 , 0.98 ± 0.07 vs. 1.58 ± 0.09 , $P < 0.01$) in 2K1C and Telmisartan 5 mg/(kg·d) group as well as 2K1C and telmisartan 10 mg/(kg·d) group compared with those in 2K1C group. **Conclusion:** Telmisartan exerts its antiarrhythmic effects by regulating mRNA and protein levels of Kcnd2 and Cacna1c.

【Key words】 two kidney one clip; telmisartan; transient outward potassium current; L-type calcium current; atrial myocytes

心房颤动(Atrial fibrillation, AF), 以下简称房颤。是临床上最为常见的快速性心律失常。高血压和心力衰竭是 AF 的

作者介绍: 周亚南(1985-), 男, 硕士,

研究方向: 心电生理。

通信作者: 殷跃辉, 男, 教授, Email: yinyuehui63@yahoo.com.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30871075)。

重要危险因素^[1]。实验研究发现肾素-血管紧张素(Renins-angiotensin system, RAS)系统激活与 AF 发生、发展有着密切联系, 而血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 是高血压和心力衰竭的共同且重要的介导者。近年来动物实验、临床试验和荟萃分析均提示血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)通过逆转心室肥厚、改善心肌重塑以及减轻心

肌细胞电传导的各向异性等多方面来降低器质性心脏病患者新发 AF 和 AF 复发风险^[2],但 Ang II 和 ARB 对心房肌细胞离子通道的直接作用却知之甚少。本实验通过建立“两肾一夹”(Two kidney one clip,2K1C)SD 大鼠模型模拟内源性高浓度 Ang II 病理生理状态,观察大鼠心房肌细胞瞬时外向钾通道(Ito)和 L 型钙通道(I_{Ca-L})的改变,并用替米沙坦干预,旨在探讨 RAS 系统参与房性心律失常可能的电生理学机制,并为临床应用 ARB 治疗器质性心脏病合并房性心律失常提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

成年健康 SD 大鼠,雌雄不拘,体重 180~220 g,购于重庆医科大学动物实验中心。动物合格证编号:SCXK(渝)2007-0001。

1.2 方法

1.2.1 术前准备及动物分组 所有实验鼠均饲以常规固体饲料,自由饮水,喂养适应 1 周。术前禁食 8 h。实验大鼠随机分为 4 组:对照组(假手术组, $n=8$)、2K1C 组($n=10$)、2K1C+替米沙坦低剂量组($n=10$)和 2K1C+替米沙坦高剂量组($n=11$)。2K1C+替米沙坦组于术后 5~8 周灌胃给药,其中低剂量组剂量 5 mg/(kg·d)、高剂量组 10 mg/(kg·d);2K1C 组给予等量蒸馏水灌胃;假手术组仅分离左肾动脉。替米沙坦由德国 Boehringer Ingelheim 公司提供(商品名:美卡素)。

1.2.2 “2K1C”SD 大鼠模型制作方法^[3] 用 10%的水合氯醛(0.4 ml/100 g)腹腔注射麻醉 SD 大鼠,仰卧固定于手术台上,四肢和牙齿用橡皮筋固定。用棉签蘸脱毛剂涂抹在大鼠腹部去毛。5%碘伏消毒腹部,75%酒精脱碘,盖上孔巾沿腹正中线作手术切口打开腹腔,按无菌操作,小心、钝性分离出左肾动脉,然后用内径为 0.2 mm 的银夹夹闭(新华手术器械有限公司提供),造成单侧肾动脉狭窄。假手术组只分离左肾动脉,但不夹闭。术后每周 2 次尾套法监测尾动脉血压(ALC-NIBP 无创血压测量分析系统)。

1.2.3 血标本的采集与检测指标 血压稳定后,各组模型均经眼眶静脉丛取血,行生化检测,全血取出后离心提取血浆。以 RIA 法测定血浆 Ang II 浓度(试剂盒由北京原子高科股份有限公司提供)。

1.2.4 半定量 RT-PCR ①总 RNA 抽提:用 Trizol 总 RNA 一步提取法,提取左心房肌总 RNA;50~100 mg 心房肌组织加

Trizol 1 ml,匀浆弃沉淀;加入 200 μ l 氯仿摇匀,离心 15 min (12 000 g);水相移至新管,加入 500 μ l 异丙醇,离心 10 min (12 000 g);弃上清,加入 75%乙醇 1 ml,再离心 3 min (8 000 g)。DEPC 水溶解 RNA,后取 2 μ l RNA 溶液,以 2 μ l:100 μ l 的比例稀释在超纯水中,分光光度计测 OD 值,并将其浓度调为 1 μ g/ μ l。此法抽提的 RNA 测得的 A₂₆₀/A₂₈₀ 在 1.6~1.9 之间。②RT-PCR:取 2 μ g 总 RNA 逆转录合成 cDNA, -20℃保存。所有引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成。 β -actin 基因的正义引物序列为:CAC CCG CGA GTA CAA CCT TC,反义引物序列为:CCC ATA CCC ACC ATC ACA CC,片段中间长度 207 bp;Kend2 基因的正义引物序列为:GAT CCA GCT TCG AGA CAC,反义引物序列为:CTG ACA CAT TGG CAT TTG G,片段中间长度 228 bp;Ca_v1.2 基因的正义引物序列为:GAA GAT GAC TCC AAC GCC,反义引物序列为:CGT CAG CTT TGG TTG CTTG,片段中间长度 214 bp。③PCR 反应:取 0.5 μ l 逆转录产物进行 PCR 扩增。PCR 反应条件:95℃预变性 5 min,95℃变性 30 s,55℃退火 30 s,72℃延伸 90 s,循环 32 次,最后 72℃延伸 10 min。④相对定量结果以 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法表示:以 β -actin 作为内参,根据公式 Δ Ct=[Ct(目的基因)]-[Ct(内参基因)], $\Delta\Delta$ Ct=[Δ Ct(实验组)]- Δ Ct(对照组)],2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 表示实验组目的基因相对于正常对照组原始拷贝数的倍数差异。

1.2.5 Western blot 测定 Kv4.2 和 Cav1.2 用裂解液提取心房组织总蛋白,并用 BCA 法测定蛋白浓度,50 μ g 总蛋白在 6%~10%的聚丙烯酰胺凝胶上进行 SDS-PAGE 电泳,然后转至 PVDF 膜,封闭非特异性结合位点后分别孵育一抗及二抗,然后用 ECL 发光试剂盒,以 Quantity One 软件测定条带的光密度,计算目的条带/GAPDH 的比值。

1.3 统计学方法

所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)差表示,应用 SAS 9.13 统计软件,各组均数比较用方差分析,两两比较用 SNK 法,如方差不齐,则用秩和检验(Wilcoxon 法),两两比较同样用 SNK 法,双侧 P 值<0.05 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 平均收缩压(尾动脉)

各组大鼠基础血压无明显差别。同假手术组比较,2K1C 组血压持续升高,在第 2、4 周时的血压值统计学差异显著

表 1 替米沙坦对术后大鼠收缩压的影响($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab.1 Effect of telmisartan on systolic pressure of rats postoperatively ($\bar{x} \pm s$, mmHg)					
组别	n	0 周	2 周	4 周	8 周
假手术组	8	117.52 $\pm$ 10.23	120.84 $\pm$ 11.44	118.45 $\pm$ 9.80	119.34 $\pm$ 11.41
2K1C组	10	116.33 $\pm$ 14.23	168.40 ^a $\pm$ 18.35	178.41 ^a $\pm$ 16.18	168.78 ^a $\pm$ 21.12
替米沙坦 5 mg 组	10	121.45 $\pm$ 15.63	173.55 ^a $\pm$ 13.72	188.56 ^a $\pm$ 19.70	125.78 ^b $\pm$ 13.86
替米沙坦 10 mg 组	11	120.19 $\pm$ 13.49	169.44 ^a $\pm$ 16.18	182.50 ^a $\pm$ 18.11	129.01 ^b $\pm$ 16.18

注:a,和同一时间点的假手术组比, $P<0.01$;b,和同一时间点的 2K1C 组比, $P<0.01$

($P<0.01$), 到第 4 周血压维持在稳定水平。第 5 周开始用替米沙坦干预的 5 mg 组和 10 mg 组干预 4 周后血压明显降低, 到第 8 周血压值和 2K1C 组比有显著差异($P<0.01$)。见表 1, 图 1。

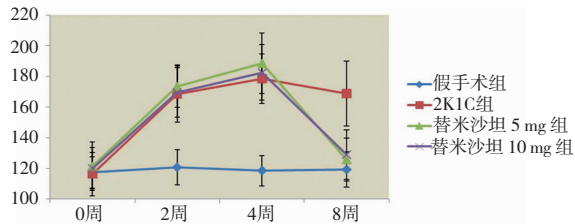


图 1 替米沙坦对术后大鼠收缩压的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Fig.1 Effect of telmisartan on systolic pressure of rats postoperatively ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

2.2 血浆生化指标(Ang II)

和对照组比, 2K1C 组血浆 Ang II 浓度逐渐升高, 到第 4 周达到稳定统计学差异明显($P<0.01$); 第 5 周开始用替米沙坦干预的 5 mg 和 10 mg 组血浆 Ang II 浓度继续升高, 到第 8 周血浆 Ang II 浓度和 2K1C 组比无明显差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 替米沙坦对术后 8 周大鼠 Ang II 的影响 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Tab.2 Effect of telmisartan on Ang II at eight weeks postoperatively ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	Ang II
假手术组	8	89.12 ± 32.02
2K1C组	10	169.44 ^a ± 42.39
替米沙坦 5 mg 组	10	182.41 ^b ± 46.50
替米沙坦 10 mg 组	11	190.34 ^b ± 51.33

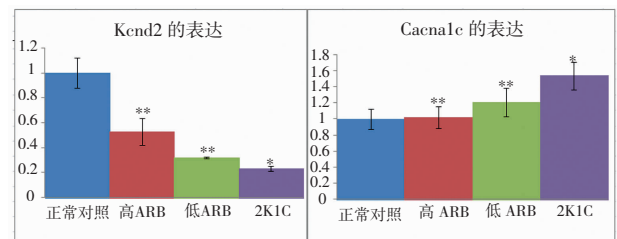
注: a, 和假手术组比 $P<0.01$; b, 和 2K1C 组比, $P>0.05$

2.3 各组大鼠心房肌 Kv4.2、Cav1.2 的 mRNA 及蛋白表达的比较

①mRNA 表达: 因方差不齐($P=0.006$ 5, $F=4.83$), 用秩和检验, 以对照组为参照, 2K1C 组 Kcnd2 表达量明显下调(0.23 ± 0.02 vs. 1.0 ± 0.12 , $P<0.000$ 1, $F=35.561$ 5), 2K1C+替米沙坦干预的两个实验组较 2K1C 组表达量均上调(0.32 ± 0.01 , 0.53 ± 0.11 vs. 0.23 ± 0.02 , $P<0.000$ 1, $F=35.561$ 5), 且两药物干预组之间比较有明显统计学差异($P<0.000$ 1, $F=35.561$ 5); 而与对照组比, Caena1c 的表达量在 2K1C 组明显上调(1.54 ± 0.17 vs. 1.0 ± 0.13 , $P<0.000$ 1, $F=24.29$), 2K1C+替米沙坦干预的两个实验组较 2K1C 组表达量下调(1.21 ± 0.18 , 1.02 ± 0.14 vs. 1.54 ± 0.17 , $P<0.000$ 1, $F=24.29$), 且两药物干预组之间比较差异有统计学意义($P<0.000$ 1, $F=24.29$)。

②蛋白表达: Western blot 结果显示 Kv4.2 蛋白表达量以对照组为参照, 2K1C 组明显下调(0.78 ± 0.13 vs. 0.34 ± 0.11 , $P<0.000$ 1, $F=43.31$), 2K1C+替米沙坦 5、10 mg 组较 2K1C 组均上调(0.54 ± 0.07 , 0.72 ± 0.08 vs. 0.34 ± 0.11 , $P<0.000$ 1, $F=43.31$), 且两药物干预组之间有统计学差异($P<0.000$ 1, $F=43.31$)。2K1C 组的 Cav1.2 蛋白的表达量高于对照组($1.58 \pm$

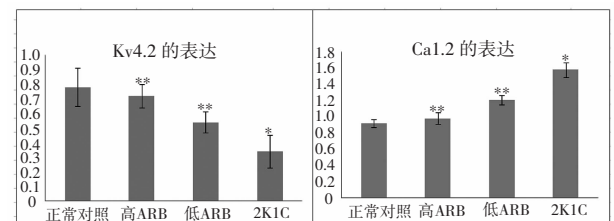
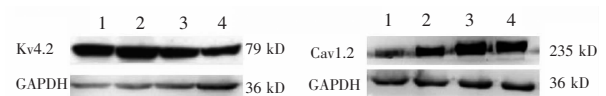
0.09 vs. 0.92 ± 0.05 , $P<0.000$ 1, $F=175.32$), 2K1C+替米沙坦干预的两个实验组较 2K1C 组下调(0.98 ± 0.07 , 1.21 ± 0.06 vs. 1.58 ± 0.09 , $P<0.000$ 1, $F=175.32$), 且两药物干预组之间有统计学差异($P<0.000$ 1, $F=175.32$)。见图 3。



注: *, 表示和正常对照比, $P<0.01$; **, 表示和 2K1C 比, $P<0.01$

图 2 各组大鼠心房肌 Kv4.2、Cav1.2 的 mRNA 表达

Fig.2 Expressions of mRNA in Kv4.2 and Cav1.2 of atrial myocytes among each group



注: *, 表示和正常对照比, $P<0.01$; **, 表示和 2K1C 比, $P<0.01$

图 3 各组大鼠心房肌 Kv4.2、Cav1.2 的蛋白表达

Fig.3 Expressions of protein in Kv4.2 and Cav1.2 of atrial myocytes among each group

3 讨论

Ito 和 I_{Ca-L} 通道是构成大鼠、犬及人类心肌细胞动作电位 1、2 相复极的主要电流, 其电流大小的改变可显著影响心肌细胞电生理特性。本实验通过建立“2K1C”SD 大鼠模型来模拟 RAS 系统激活的病理生理状态, 而 Ang II 是 RAS 的最关键成分, 以此研究 Ang II 及替米沙坦对 SD 大鼠心房细胞 I_{Ca-L} 和 Ito 通道的影响, 结果显示: 在“2K1C”SD 大鼠模型中 Ito 通道 Kv4.2 亚单位模型组 mRNA 水平与假手术组比明显降低, 而 I_{Ca-L} 通道 Cav1.2 亚单位模型组 mRNA 水平与假手术组比显著增高, Western blot 检测结果与上述一致, 替米沙坦可拮抗 RAS 系统对 Kv4.2 及 Cav1.2 的作用, 提示 Ang II 和替米沙坦可能存在拮抗效应。

心房电重构是 1995 年由 Wijffels 等^[4]首次提出的。随后许多学者通过动物实验及临床试验研究都证实快速心房起搏及快速性心律失常(尤其是 AF)均可导致心房电重构。目前心房电重构研究较多的是 AF 模型, 电重构导致心房有效

不应期 (Atrial effective refractory period, AERP) 和心房动作电位时程 (Action potential duration, APD) 缩短; AERP 的频率自适应性下降或消失; AERP 离散度增加, 上述电生理特性的改变使 AF 发作频率增加, 时间延长, 并形成心房结构重构。现已证实, 心房电重构的基本病理生理机制是: 心房高频除极导致心房肌细胞内钙超载。Yue 等^[9]在对实验犬进行快速心房起搏 (400 次/min) 后 7 d 和 42 d, I_{Ca-L} 密度分别减少 52% 和 69%, 且 I_{Ca-L} 的 α 亚单位 (Cav1.2) 浓度分别减少 57% 和 72%, 表明 Cav1.2 浓度减少导致 I_{Ca-L} 密度下降, 电流降低。 I_{Ca-L} 降低从而导致 APD 缩短及频率自适应性下降。AF 病人心房上也有类似的发现^[6]。Tieleman 等^[7]发现钙离子阻滞剂维拉帕米能阻断快速心房起搏所致的 AERP 缩短。Yu 等^[8]也证实了维拉帕米和硝苯吡啶可预防心房电重构的发生。另外, 同样有研究表明 Ito 通道表达下调也参与了 AF 的发生和维持, Van Wagoner 等^[9]发现慢性 AF 患者左、右心耳 Ito 的密度分别较正常窦性心律患者下降 62% 和 68%, 这种下调可提高平台期起始电位高度从而延长 AP 平台期, 一方面是对 AF 时 APD 和 AERP 缩短的一种代偿; 另一方面平台期的延长也可导致早期复极减缓, 使心房细胞因 L 型钙通道持续开放而加重钙超载。

近年来, RAS 介导 AF 的发生与发展越来越受到重视, 其中 Ang II 是 RAS 系统最重要的活性肽, Nakashima 等^[10]证实 RAS 激活参与了心房电重构, 且血管紧张素抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂可抑制这种重构, 提示 Ang II 直接参与了电重构。Kumagai 等^[11]发现 Ang II 可使快速心房起搏引起的犬心房有效不应期的缩短, 坎地沙坦和卡托普利阻断 RAS 能预防快速心房起搏引起的心房急性电重构。Boldt 等^[12]对孤立性 AF 和伴二尖瓣病变的 AF 患者左、右心房标本的研究发现, 与窦律相比, 所有类型的 AF 患者左心房 ATR1 蛋白水平均显著增加, ATR2 无明显改变, 这可能增强 Ang II 在心房局部的病理生理作用。已知心房电重构本质与离子通道电流的改变有关, Gassanov N 等^[13]通过膜片钳技术观察到 Ang II 能够显著抑制人心房肌细胞 Ito 和增强 I_{Ca-L} 的电流密度, 该效应可被坎地沙坦逆转。Chen 等^[14]的研究发现 Ang II 对兔肺静脉肌袖细胞具有直接电生理作用, 表现为 Ang II 增强 I_{Ca-L} , 降低 Ito, 提高肌袖细胞的自律性。笔者前期进行的 Ang II 及替米沙坦对大鼠心房肌细胞钾和钙电流的影响也得到了类似的结果。因此推测 Ang II 可能通过改变心房及肺静脉肌袖细胞电生理特性而介导 AF 电重构的过程。

“上游”治疗是否能减少发生 AF 的风险, 目前没有一致的意见, 对特定人群如左室收缩功能不全的患者 ACEI 和 ARB 可能减少 AF 发生风险。但近年来多个关于 ACEIs 和 ARBs 预防 AF 的 RCT 研究中, AF 都是作为替代终点而不是硬终点存在, 且入选的各大试验间异质性较大, 试验的设计及对 AF 复发的检测方法也不尽相同。本中心 2006 进行的氯沙坦联合小剂量胺碘酮与单用胺碘酮治疗孤立性 AF 的随机对照研究发现^[15]: 联合组较单用胺碘酮组可减少 54% 的 AF 复发。而 2009 年公布的 GISSIS-AF^[16]研究的结果发现缬沙坦

并没有如预期般降低 AF 的复发。总的来说, 上述临床试验矛盾的结果提示 ARBs 降低 AF 风险的具体机制仍不清楚, 可能的机制包括降低心房不应期的重整、离子通道的干预、交感神经张力的缓解和离子浓度的稳定等。本实验通过观察经典的“2K1C”模型模拟 RAS 过度激活状态下 Kv4.2 和 Cav1.2 的基因蛋白表达情况变化以及替米沙坦干预后的改变, 提示 RAS 对心房肌细胞的直接电生理作用, 而 ARB 可能在受体水平上拮抗这种效应。

具有抗心律失常作用的非抗心律失常药物为房性心律失常的药物提供了一个新的选择, 这其中 ACEIs 和 ARBs 通过对心血管的全面保护作用, 尤其对 RAS 系统的阻断成为治疗心律失常的新靶点。本课题提示 ARBs 可能是通过直接作用于心肌细胞离子通道蛋白来逆转心肌电重构, 从而发挥其抗心律失常作用。

参 考 文 献

- [1] Feinberg W M, Blackshear J L, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(5): 469-473.
- [2] Healey J S, Arancub A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blockers, a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(11): 1832-1839.
- [3] Iwao K, Merrill B K, Barbaba L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension[J]. Hypertension, 1982, 4: 113-118.
- [4] Wijffels M C, Kirchhof C J, Dorland R. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in a awake chronically instrumented goats[J]. Circulation, 1995, 92(7): 1954-1968.
- [5] Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation[J]. Circ Res, 1997, 81(4): 512.
- [6] Grammer J B, Bosch R F, Kuhlkamp V, et al. Molecular and electrophysiological evidence for "remodeling" of the L-type Ca^{2+} channel in persistent atrial fibrillation in humans[J]. Z Kardiol, 2000, 89(14): IV 23-29.
- [7] Tieleman R G, De Langen C, Van Gelder I C, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of atrial [J]. Circulation, 1997, 95(7): 1945-1953.
- [8] Yu W C, Chen S A, Lee S H, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs[J]. Circulation, 1998, 97: 2331-2335.
- [9] Van Wagoner D R, Pond A L, McCarthy P M, et al. Outward K^{+} current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation[J]. Circ Res, 1997, 80(6): 772-781.
- [10] Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. Circulation, 2000, 101: 2612-2617.
- [11] Kumagai, Nakashima, Urata, et al. Effects of angiotensin II type

I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation[J].JACC,2001,41(12):2197-2203.

[12] Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease[J].J. Am. Coll. Cardiol, 2003, 42:1785-1792.

[13] Gassanov N, Brandt M C, Michels G, et al. Angiotensin II -induced changes of calcium sparks and ionic currents in human atrial myocytes: potential role for early remodeling in atrial fibrillation[J].Cell Calcium, 2006, 39(2):175-186.

[14] Chen Y J, Chen Y C, Tai C T, et al. Angiotensin II and angiotensin

II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activating of pulmonary veins[J].Br J Pharmacol, 2006, 147(1):12.

[15] Yin Y H, Dalal D, Liu Z C, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation[J].European Heart Journal, 2006, 27(15):1841-1846.

[16] Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation[J].N Engl J Med, 2009, 360(16):1606-1617.

(责任编辑:冉明会)

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.002

多功能组合架联合腓肠神经皮瓣修复胫骨下段开放性骨折

石展英¹, 赵良军¹, 李百川¹, 胡居正¹, 汤晓正², 熊 龙²

(1. 广西医科大学第四附属医院创伤骨科, 柳州 545000; 2. 江西省人民医院骨科, 南昌 330006)

【中国图书分类法分类号】R683.42

【文献标志码】B

【收稿日期】2011-04-28

高能量创伤所致的小腿下段骨折多呈开放性, 软组织挫伤严重, 临床上处理较为困难。自 2007 年 2 月以来应用多功能组合架联合腓肠神经皮瓣修复胫骨下段开放性骨折患者 16 例, 取得满意疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组男 11 例, 女 5 例; 年龄 17~56 岁, 平均 35 岁; 受伤时间 2~8 h, 平均 4.5 h; Gustilo 分型: IIIA 12 例; IIIB 4 例; 病因: 车祸伤 10 例, 压砸伤 6 例。创面范围 4 cm × 5 cm~7 cm × 13 cm, 平均 5 cm × 9 cm。

1.2 手术方法

患者均在急诊下严格行清创术后安装多功能组合架及腓肠神经营养皮瓣转移覆盖: 在 X 线透视下整复骨折, 于胫骨前内侧骨折两端分别拧入 2 枚骨圆钉 (共 4 枚), 外固定架置于皮肤约 2~3 cm 处, 对位对线满意后拧紧。皮瓣转移点选择在外踝上 5~6 cm 处, 于跟腱与外踝中点至腘窝中点的连线确定为皮瓣转移的轴线, 在此轴线两侧切取皮瓣。先在皮瓣的远端切取 2.0 cm × 2.0 cm 矩形皮蒂, 在皮下组织中找到穿支动脉, 然后切开皮瓣的近端, 结扎小隐静脉, 在腓肠肌间沟处找到腓肠内侧皮神经并切断近端, 远端保留在皮瓣内, 然后远端解剖出 4~5 cm 宽的包含腓肠神经的皮下筋膜蒂, 在筋膜蒂部结扎切断小隐静脉远端。将小隐静脉、腓肠神经营养血管皮瓣经明道或暗道行皮瓣转移, 与受区缝合, 同侧大腿中厚皮植皮覆盖。10 例软组织污染严重者清创行外

固定后负压吸引 5~7 d, 行皮瓣转移。

1.3 术后处理

(1) 术后抬高患肢, 定期换药, 给予抗炎、消肿等治疗; (2) 加强针孔护理, 每天针孔处滴注少量 75% 酒精; (3) 术后指导患者行患肢关节功能锻炼、下床活动及患肢负重时间; (4) 根据每月随访情况及时调整多功能组合架。

2 结 果

平均随访 12 个月 (10~18 个月), 所治患者术后皮瓣全部成活, 皮瓣质地柔软、不肿胀, 皮瓣感觉功能可, 供区植皮愈合良, 外形较美观; 骨折均获骨愈合, 愈合时间 4~7 个月, 平均 4.9 个月, 达到临床骨愈合标准^[1]。拆除单侧多功能组合架, 外固定时间 5~8 个月, 平均 6 个月, 多功能组合架拆除 1 月后, 患肢踝关节背屈 10°~25°, 平均 15°, 跖屈 20°~45°, 平均 30°, 膝关节活动无明显受限。1 例患者发生针道感染, 给予针道护理、抗生素等治疗, 感染控制。

3 讨 论

随着现代交通运输的发展, 车祸、压轧等高能量损伤逐渐增多, 小腿下段损伤多倾向于开放性骨折及严重软组织挫伤, 处理颇为棘手, 治疗不当易致软组织缺损及骨不连。随着骨折治疗理念逐渐倾向于生物接骨术 (Biological osteosynthesis, BO), 临床上应用外固定治疗开放性长管状骨折越来越多, 逐渐成为复杂开放性骨折外科治疗的首选, 其既可提供可靠的固定, 又利于术后修复组织、控制感染。外固定架

作者介绍: 石展英 (1974-), 男, 副主任医师, 硕士,

研究方向: 四肢骨折及创伤。

(下转第 215 页)