

• 短篇论著 •

辛伐他汀对心力衰竭家兔肌浆网钙调控相关蛋白基因的影响

曲辅政 张晓录 孙书勤 姜泽强 史孟松 王绍华 丛琳强 周红霞 杨丽华

心力衰竭(心衰)是21世纪心血管医生面临的两大挑战之一。研究表明他汀类药物干预可给心衰治疗带来益处,但其作用机制不明^[1]。研究显示心肌肌浆网钙调控蛋白的表达异常在慢性心衰的病程进展中起着重要作用^[2]。本实验通过用超容量负荷联合压力负荷制备家兔心衰模型,观察辛伐他汀对心衰心肌肌浆网钙泵(sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase, SERCA2)、受磷蛋白(phospholamban, PLB)基因表达的影响,从基因水平探讨肌浆网钙调控相关蛋白在心衰发生中的作用及辛伐他汀改善心功能的机制。

1 材料与方法

家兔21只,雌雄不限,体重2.0~2.2 kg,由苏州大学医学院实验动物中心提供。随机分为假手术组($n=7$)、心衰组($n=7$)、辛伐他汀组($n=7$)。心衰组家兔利用超容量负荷联合压力负荷制备心力衰竭模型^[3],辛伐他汀组家兔在术后第2天开始给予辛伐他汀 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。术后7周心脏超声测定左室短轴缩短率及左室射血分数,利用心导管术测定左室舒张末压;然后处死家兔,取出心脏,剪下左室心肌组织称重, -70°C 保存备用。

据 Genebank 的序列,并参考相关文献,分别设计 SERCA2、PLB 及内参 β -肌动蛋白的引物序列。采用 RT-PCR 技术检测 SERCA2、PLB、 β -肌动蛋白的 mRNA 水平。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SAS 6.12 统计软件包进行数据处理,组间均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

家兔饲养过程中,心衰组、辛伐他汀组均有1只不明原因死亡,发生在3周左右;假手术组无死亡,取其中6只为对照组。心衰组解剖时可见皮下、胸腔、腹腔大量积水,而假手术组、辛伐他汀组无以上表现;心衰组左室重量、左室重量指数较假手术组、辛伐他汀组均明显增高($P < 0.05$)。与假手术组相比,心衰组左室舒张末压显著升高,辛伐他汀组的左室舒张末压显著低于心衰组($P < 0.05$)。与假手术组相比,心衰组的左室短轴缩短率及左室射血分数明显降低,辛伐他汀组的左室短轴缩短率及左室射血分数明显高于心衰组($P < 0.05$)。与假手术组相比,心衰组的 SERCA2、PLB mRNA 水平显著下降,而辛伐他汀组的 SERCA2、PLB

mRNA 水平明显高于心衰组($P < 0.05$)。

3 讨论

大量证据表明,钙循环异常在心衰的发展中起着重要作用^[4]。钙循环主要包括肌浆网钙释放、钙回摄及钙储存三个过程。钙回摄是由 SERCA2 完成,其将胞质内 Ca^{2+} 回摄至肌浆网内储存,同时钠钙交换体将胞质内 Ca^{2+} 一部分转运至胞外,维持细胞内钙稳态。许多因素可以影响钙泵的活性,其中最主要的是 PLB 的调节。磷酸化的 PLB 可以活化 SERCA2,非磷酸化的 PLB 则降低 SERCA2 的活性。大多研究显示,心衰时 SERCA2 的表达和活性及 PLB 表达是降低的^[5]。SERCA2 活性降低将直接导致肌浆网不能迅速从胞质中摄回钙,导致肌浆网贮钙减少,同时也不能维持胞质内的低钙状态,收缩后的心肌不能充分舒张,进而影响心室的充盈。

本研究显示,超容量负荷联合压力负荷可以成功制备家兔心力衰竭模型,与假手术组相比,心衰组 SERCA2、PLB mRNA 水平显著下降,与既往的一些研究所报道的结果一致^[4,6]。辛伐他汀长期干预心衰,可明显抑制 SERCA2、PLB mRNA 水平的下降,显著改善血流动力学,缓解心室肥厚。辛伐他汀作为一种降脂药物,其改善心衰的具体机制可能包括以下因素:(1)逆转心室重构,抑制心肌细胞肥大和胶原的增生;(2)防止心肌细胞凋亡;(3)抑制了神经内分泌的过度激活;(4)促进新生血管形成;(5)抑制了炎症因子活性等;(6)抗氧化作用;(7)改善内皮功能;(8)减缓了心衰时肌浆网钙调控相关蛋白的改变,恢复钙介导的兴奋-收缩耦联等。

总之,本实验结果说明,心衰家兔心肌钙调控相关蛋白表达异常,将导致钙回摄下降,影响心肌细胞兴奋-收缩耦联钙循环过程改变,从而影响心肌舒缩功能,这为心衰治疗提供了新的思路。辛伐他汀长期干预心衰,改善心脏舒缩功能,可能与其上调 SERCA2、PLB 的 mRNA 表达有关。

参考文献

- [1] Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, 104:317-324.

(下转第460页)

收稿日期:2008-08-27

作者单位:264100 烟台市,滨州医学院附属烟台市牟平人民医院心内科(曲辅政);264000 烟台市,烟台毓璜顶医院检验科(张晓录);264100 烟台市,滨州医学院附属烟台市牟平人民医院心内科(孙书勤、姜泽强、史孟松、王绍华、丛琳强、周红霞、杨丽华)。Tel:13863838427, E-mail: qufuzheng2002@eyou.com

1.3 统计学处理 计数资料用百分比表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计处理采用卡方和 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

从表1可见,(1)4组中男女之比无显著性差异($P > 0.05$)。(2)4组患者中非伴发性肺部感染占10.7%,伴发性肺部感染占89.3%,两者之间存在显著差异。(3)在提示老年人急性肺部感染的常见临床指标中,按发生频度排序依次为窦性心动过速、肺部哮鸣音、X线胸片炎症征象、白细胞总数增加、呼吸频率增快、发热、肺底湿啰音、痰培养阳性、低血压。(4)因肺部感染发展为多器官功能不全者高达50.7%,均为慢性支气管炎和(或)慢性心力衰竭的老年人。(5)合并慢性心肺疾病种类越多,住院天数和使用抗生素种类越多,呼吸机使用率越高;(6)存在慢性支气管炎和(或)慢性心力衰竭的老年人,当伴发肺部感染时,总病死率明显高于老年人单纯肺部感染者。

3 讨论

老年人肺部感染后诱发多器官功能不全特点是:(1)起病隐匿、病程长、可反复发作。(2)多数病例首先出现呼吸衰竭^[6]。王士雯等^[7]研究表明,在导致多器官功能衰竭的众多原因中肺部感染最为常见,占82.8%,推测肺脏是多器官功能衰竭的始动器官。(3)衰竭器官发生顺序与基础疾病有明显关系,具有一定可预测性。(4)老年人肺部感染诱发多器官功能衰竭,随患者年龄增大、功能衰竭器官数目增多,死亡率增高,预后差。

本研究结果提示,(1)老年人伴发性肺部感染住院率明显高于非伴发性肺部感染住院率(10.3% vs 89.7%; $P < 0.05$),这一方面说明其他器官的慢性疾病对呼吸系统功能具有慢性损害作用,另一方面也表明了老年人呼吸系统对其

他器官功能的依赖性。(2)在提示老年人急性肺部感染的常见临床指标中,肺部哮鸣音出现率高达88%,表明老年人容易因为呼吸道痉挛而加重缺氧,提示应特别注意加强解痉、平喘和化痰治疗,必要时短期使用激素。(3)因肺部感染发展为多器官功能不全者高达50.7%,均为在慢性支气管炎和慢性心衰基础上发生的肺部感染的老年人;且伴发性肺部感染病死率高于非伴发肺部感染(14.9% vs 0; $P < 0.05$),提示在治疗肺部感染的同时,应积极有效地保护其他重要脏器功能,防止多器官功能衰竭。

综上所述,老年人发生多器官功能不全与肺部感染有密切联系,预防多器官功能衰竭首先应从预防肺部感染开始。

参考文献

- [1] 王士雯,牟善初.老年多器官衰竭的定义、诊断标准和分型的初步探讨.军医进修学院学报,1999,11:193-197.
- [2] Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med, 2001, 29:599-603.
- [3] Heard S, Fink M, Cerra F. The multiple organ dysfunction syndrome. In: Rippe J, Irwin R. Intensive Care Medicine. Boston: Little Brown, 1996. 2137-2162.
- [4] 王士雯,韩雅玲,钱小顺,等.1605例老年多器官衰竭的临床分析.中华老年多器官疾病杂志,2002,5:7-10.
- [5] 王士雯,王今达,陈可冀,等.老年多脏器功能不全综合征诊断标准(试行草案2003).中国危重病急救医学,2004,16:1.
- [6] 王士雯,范利.老年人多器官功能衰竭的临床特征.中华医学杂志,1998,68:187-188.
- [7] 王士雯.老年多器官功能不全综合征的肺启动机制.中华老年多器官疾病杂志,2002,5:4-6.
- [2] Xu YJ, Chapman D, Dixon IM, et al. Differential gene expression in infarct scar and viable myocardium from rat heart following coronary ligation. J Cell Mol Med, 2004, 8:85-92.
- [3] 邹操,刘志华,赵彩明,等.超容量负荷联合压力负荷制备家兔心衰模型的可行性探讨.实验动物与比较医学,2005,25:211-214.
- [4] Currie S, Smith GL. Enhanced phosphorylation of phospholamban and downregulation of sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase type 2 (SERCA 2) in cardiac sarcoplasmic reticulum from rabbits with heart failure. Cardiovasc Res, 1999, 41:135-146.
- [5] Sande JB, Sjaastad I, Hoen IB, et al. Reduced level of serine(16) phosphorylated phospholamban in the failing rat myocardium: a major contributor to reduced SERCA2 activity. Cardiovasc Res, 2002, 53:382-391.
- [6] Armourdas AA, Rose J, Aggarwal R, et al. Cellular and molecular determinants of altered Ca^{2+} handling in the failing rabbit heart: primary defects in SR Ca^{2+} uptake and release mechanisms. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292: H1607-H1618.

(上接第458页)