

## • 综述 •

## 多器官功能衰竭肺启动学说基础研究:细胞模型(上)

林仲翔

临床和实验室研究报道表明,外伤、大手术、严重失血或感染等重大打击,可以引起身体内多个器官功能损害以至衰竭,称为多器官功能衰竭综合征,是重症监护室或急救室患者导致死亡的主要因素,其病死率占成年人外科重症监护室患者死亡率的75%<sup>[1]</sup>。老年人多器官功能衰竭综合征的发生、诊断和治疗有其特点,王士雯<sup>[2]</sup>于1987年首次将该病作为一个独立的临床病种提出,称为老年多器官功能衰竭综合征(老年多衰),已经得到日益增多的临床证据的支持<sup>[3,4]</sup>,也有了初步的实验动物模型<sup>[5,6]</sup>。在老年多衰中,肺的作用一直受到关注,因为肺往往是首发衰竭的器官,肺感染又是老年多衰患者最常见的诱发因素,据此王士雯提出老年多器官功能衰竭综合征的“肺启动”学说<sup>[7]</sup>。该学说对于临床救治和预防的指导作用是明显的,然而肺启动老年多衰的机制尚有待阐明,需要开展相关的基础研究。本文主要讨论实验性细胞模型对于老年多衰肺启动机制基础研究的重要性。细胞具备生长、繁殖、分化、死亡这些生命的基本特征,有进行呼吸、消化、代谢、运动、分泌、吞食、排泄和防御的功能,因此又是生命的基本单位;以细胞为对象,研究生命功能活动的调节及有关信息网络、基因与蛋白质功能等问题,以及它们的异常与疾病的关系,是新世纪医学细胞生物学的使命和特点,也是在老年医学和老年多衰发病机制研究中有广阔前景的领域。本文介绍与“肺启动”机制可能有关的细胞生物学研究新进展,及有关细胞模型在研究中的应用,展望新世纪中开辟老年多衰肺启动机制研究的新局面。

### 1 肺对重大应激的超强敏感反应性及对全身器官炎症反应的动员作用是“多衰肺启动”的基础

肺既是主要的呼吸器官又是重要的免疫器官。

收稿日期:2006-07-14

作者单位:100036 北京市,北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所

作者简介:林仲翔,女,1931年12月生,山东省莱阳市人,教授

多器官功能衰竭的发生很可能与机体在重大应激下诱发的全身系统性炎症反应有关<sup>[8]</sup>。相对而言,肺对应激的反应最快,并起着动员和激发全身系统性炎症反应的作用,这与肺的多种细胞功能有关。肺的细胞成分主要包括肺泡上皮细胞,肺泡巨噬细胞,气道树突状细胞,微血管内皮细胞和间质细胞,它们在功能上存在分工,并相互协调及制约,对于肺以及全身性炎性反应的发动有至关重要的作用。肺泡巨噬细胞通常是首先接触到入侵的病原体并启动天然免疫或炎性反应的前哨细胞,它可在肺泡腔内游走,与肺泡上皮细胞之间有着紧密接触并受到肺泡上皮细胞的调节。正常情况下,肺泡上皮细胞与侵入病原体直接接触并不活化也不发动炎性反应,是肺维持内稳态以保护自身的表现<sup>[9,10]</sup>;当面临严重损伤、或大量病原异物侵袭及气道感染等条件时,肺泡上皮细胞能够接受刺激产生信号,并将信号通过细胞-细胞间连接,直接传送给肺泡巨噬细胞,并激活肺泡巨噬细胞,后者产生大量炎性介质,激发全身反应。肺泡上皮细胞本身同时产生和释放可扩散的激活因子与辅助因子,使细胞膜快速表达细菌脂多糖受体(Toll-like receptors, TLRs)等,触发对细菌毒素的反应,分泌大量细胞因子及炎性介质,通过级联反应触发局部和全身性强烈炎症反应<sup>[9~12]</sup>。肺泡上皮细胞在细菌毒素或病毒刺激下分泌的相关介质,又进一步激活和动员树突细胞,起着调动和诱导树突细胞迁移到肺的主要作用,从而全速激发肺免疫性反应<sup>[13]</sup>,这也是肺衰最快出现的基础性改变。在强烈应激刺激下,全身巨噬细胞产生的趋化因子如巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)等,介导中性多形核白细胞汇流入肺间质,同时肺巨噬细胞的核转录因子NS- $\kappa$ B活化,这些是触发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的要害因素<sup>[8,14]</sup>。因此机体在受到缺氧、外伤、感染、或严重损伤等重大刺激时,肺表现出超强敏感性和反应性<sup>[8,15]</sup>,这在老年人尤其明显,其有关机制值得探讨。

肺微血管内皮细胞对促炎性因子肿瘤坏死因子

(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 特有的敏感性可能是肺最易受侵的原因之一,这是由于 TNF- $\alpha$  作用导致细胞膜-骨架接头蛋白 Ezrin/Radixin/Moesin (ERM) 发生蛋白质磷酸化,分子装配构型改变,促使膜通透性、分泌活动及吞噬行为均增强,从而激活肺及全身的炎性反应<sup>[16,17]</sup>;说明肺细胞膜骨架体系在研究“肺启动”机制中占有重要地位。细胞膜骨架包括:膜内面的浅层肌动蛋白(cortical actin)、血影蛋白(spectrin)、膜-胞质骨架接头蛋白 ERM 等,这些分子间可以相互作用或连接,形成的分子复合体如粘着斑等,属于动态性结构,其装配构型不断变化以影响细胞膜活动的调节,所以对肺细胞功能的发挥起着重要作用,如肺细胞膜上的受体活性、细胞运动、细胞-细胞间连接通讯以及细胞内信号网络的多元性动态调节都与细胞膜骨架的作用有关。细菌、病毒等侵袭细胞必须通过与细胞膜上相应受体结合的途径和细胞膜的活动,都需要细胞膜骨架的参与,例如活体细胞实验证明当病毒进攻细胞时,先沿着细胞膜表面从丝状伪足远端向细胞体部进行冲浪(surfing)式前进,到达细胞体部才能与膜受体发生相互作用然后进入细胞;该过程与宿主细胞膜内面骨架蛋白 actin /myosin 的功能活动密切相关,因此 actin /myosin 及相关分子功能的调变都可以为早期防病毒侵入阻断剂研究提供切入点线索<sup>[18]</sup>。细胞膜骨架含有的分子多达 30 种以上,然而分子结构与功能关系、分子间连接调控及与细胞活动的关系等尚存在大量未知,在老年人多衰“肺启动”机制研究中是值得特别关注和开展的领域。

多衰“肺启动”有关的细胞内信号通路,涉及到靶基因如何活化和调节问题,是解读肺启动多衰机制的核心问题,也是热点课题。新近发现肺泡巨噬细胞表达的众多细胞因子其基因活化与丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径有关<sup>[19]</sup>,但是相关信号转导途径的成员及作用环节等尚待研究。最近证明细菌脂多糖诱发人肺泡巨噬细胞分泌炎性介质的细胞内信号转导途径与磷脂酰肌醇 3 蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase)途径的活化有关,其下游事件包括激活 AKT(protein kinase B)和抑制糖元合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3);GSK-3 的失活使细胞骨架成分 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的泛素化降解途径受阻而滞留在胞质内,最后 $\beta$ -catenin 由胞质入核,核内聚集的 $\beta$ -catenin 具有转录激活因子的作用<sup>[20]</sup>,其受激活的基因尚待查明。这些新发现尚

处起步阶段,有大量后继研究待开展,对于多衰肺启动机制的阐明无疑十分必要。

## 2 人肺细胞与外基质(extracellular matrix, ECM)及表面活性剂相互作用影响全身

肺 ECM 由一组动态组合的结构分子与可溶性分子组成,富含黏多糖配体,蛋白质水解酶类,黏附蛋白及胶原蛋白等,主要支持肺泡上皮,调节肺泡细胞生长与分化,为细胞间信息交流,细胞迁徙和连接提供媒介/支点和可以伸缩的流动空间,其中的黏附蛋白分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)介导细胞-细胞间接触与信息转导,具有关键性作用。曾发现多种炎症及免疫疾病患者的体液 sICAM-1 水平与临床状况的严重程度呈正相关。sICAM-1 代表一类具备不同程度糖基化的可溶性 ICAM-1,同属于免疫球蛋白(Ig)基因超家族,是肺 ECM 的重要成分,其作用可能是通过与细胞膜整合素 $\beta_2$ (integrin  $\beta_2$ )相接合的途径。整合素(integrins)属于膜受体家族,广泛存在于各类细胞,其结合的细胞质外配体如黏多糖、黏附蛋白及胶原蛋白等分子是 ECM 的重要成分,其在细胞质内通过膜粘着斑与细胞骨架及许多方面信号通路相连接,是信号转导的桥梁。体液内的 ICAM-1 与膜整合素 $\beta_2$  分子间相互作用,可以增强由 T 细胞抗原受体激发的细胞黏着功能,有利于炎性中性白细胞聚集进入发炎区,并诱导单核细胞和 T 细胞分泌大量细胞因子。sICAM-1 与整合素 $\beta_2$  接合,可使白细胞与内皮细胞之间的黏附力减弱,并触发细胞内信号反应。已有动物实验证明 sICAM-1 与大鼠肺巨噬细胞结合后激活肺巨噬细胞分泌炎性因子,加重肺的损伤<sup>[21]</sup>。总之肺细胞与 ECM 相互作用可以在不同情况下介导细胞-细胞间信号转导,触发和加重肺和全身性炎性反应,这是否为肺衰启动全身多器官衰竭提供的基础条件?是值得验证追踪的一条思路。

参与“肺启动”全身多器官衰竭的另一种可能因素是肺表面活性剂,它是气道特有的细胞外介质,由肺泡上皮细胞合成并分泌到肺泡腔内,覆盖在呼吸上皮的表面,具有肺保护作用<sup>[22]</sup>,机制可能与其成分对肺的天然免疫防御功能调节作用有关。实验证明肺表面活性剂可能通过抑制细胞内 MAPK 和 IKK 信号转导途径,抑制肺泡巨噬细胞分泌细胞因子的功能,因此被认为是肺的内源性免疫调节剂<sup>[23]</sup>。当肺表面活性剂功能丧失时,有过量的细胞因子与

趋化因子(chemokine)产生,与许多肺部重症疾病包括 ARDS 的发生有关<sup>[22]</sup>。肺表面活性剂是由蛋白质与脂质组成的复杂混合物,已知的成分有 SP-A, SP-B, SP-C, 和 SP-D。其中 SP-B 和 SP-C 有加强脂质成分生物物理学特性的作用,包括降低气道的表面张力;而 SP-A 和 SP-D 则参与机体的天然免疫防御机制部分<sup>[22,9]</sup>。表面活性剂还具有稳定肺泡,促进气体交换,防止发生微小肺不张的作用。已知在 ARDS、原发性纤维变及哮喘病等疾病,其肺泡表面活性剂功能丧失。老年人的肺泡表面活性剂功能如何还未见研究资料,是值得探讨的一个方面。最近体外细胞实验资料提示肺表面活性剂成分 SP-A 参与调节酵母多糖(zymosan)诱导的全身炎症反应;其作用是使细胞膜受体 TLR2 介导的细胞内信号下调,抑制了炎症介质 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[24]</sup>,为一种正面保护性作用。就此推测,当肺表面活性剂(包括其成分 SP-A)的功能因任何可能条件(包括老年)而丧失,机体对内毒素诱发多衰的易感性就会增加。另一方面,表面活性剂的成分中包括的细胞黏附分子,还参与信号的跨膜转导,与细胞内 Actin 骨架网贯通,对细胞迁徙,分泌,吞饮等活动施加影响<sup>[21]</sup>。总之,肺细胞与 ECM 分子粘着配体相互作用,经过膜整合素受体转导信号分子,活化细胞内信号途径,激活核内基因转录,是炎症反应的活化过程,而肺特有的表面活性剂则具有重要的调节作用。老年人肺细胞外环境的研究对于探索老年人肺疾病与肺启动全身反应发生机制及寻找干预的切入点很重要,是需要开发的重要基础性课题。

### 3 肺对树突样细胞(dendritic cells, DCs)的动员在“肺启动”中的作用

DCs 属于免疫系统中专业性的抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs),在外围组织和淋巴器官中充当守卫哨兵的作用。它们具有捕获抗原物质和转递给初级幼稚 T 细胞的特殊能力,因此在诱导初级免疫反应、免疫耐受性以及调节 T 细胞介导的免疫反应中起关键作用。由骨髓中的 DC 祖细胞产生和提供循环中的 DCs 前身送到组织中驻留,是为成熟前 DC 细胞。因此在病原体入境的门户如皮肤、气道(呼吸道)、或胃肠道黏膜都有未成熟 DCs 战略性布防。它们特别善于通过胞饮、或受体介导的内吞等方式捕食抗原物质并加工。在肺组织中到处都有未成熟 DCs,它们形成气道 DCs 网络,在呼

吸道上皮紧靠基础膜的上下方分布在基底上皮细胞间。最近对人支气管哮喘研究表明,DCs 不仅有诱导初级免疫反应的功能,而且在调控效应性 T 细胞反应中有同样重要性,因此可能在 T 细胞介导的疾病中扮演某种角色<sup>[25]</sup>。DCs 还可能参与与吸烟有关的肺部组织细胞增多症 X 的发生。细菌内毒素脂多糖刺激下,体外培养的人肺泡上皮细胞分泌大量趋化因子 CCL20,能明显诱导 DCs 细胞迁徙,提示对调集 DCs 入肺有着重要作用<sup>[13]</sup>。当吸入大量病原体时,成熟前 DCs 通过细胞膜上的受体 TLRs 识别原型病原体来源的大分子,促使自己迅速成熟,并同时分泌大量前炎症细胞因子及趋化因子,包括 CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, 这些因子又进一步调动增补更多成熟前 DCs、巨噬细胞、及单核细胞进入到肺组织或炎区组织。DCs 细胞的迁徙调控对于启动细胞免疫反应具有关键作用。新的报道提出前列腺素 E<sub>2</sub> 具有重要调节作用;前列腺素 E<sub>2</sub> 属于免疫反应中自分泌和旁分泌的有力调节因子,通过相关的细胞内信号途径发挥作用<sup>[26]</sup>。有关 DCs 细胞的迁徙调控机制研究,和干预 DCs 细胞功能措施的探索工作具有理论与实际意义。

从以上来看,老年多衰“肺启动”学说机制的基础研究需要广开思路以开拓多条实验途径,奠定扎实基础;同时需要在预实验的基础上,从分子水平、细胞水平和整体实验相结合的全局,制定研究路线和实验模式。在生命科学领域中,细胞生物学可为试管研究资料与整体体内实验资料的衔接提供重要平台;以细胞为相对独立的生命单位,设计各种研究模式已经成为新世纪细胞生物学的重要标志之一。大量新的科学证据表明,合理的细胞模型是现代医学基础研究设计路线所不可缺的,而且往往起到核心作用。

## 4 有借鉴意义的实验细胞模型

### 4.1 肺泡上皮细胞表型与功能调变模型

哺乳动物肺泡上皮由 I 型、II 型细胞组成,分别称为肺泡 I 型(alveolar type I, AT1)、肺泡 II 型(AT2)细胞。虽然两型细胞数目大致相当,但是 AT1 细胞扁平地铺在约 90% 的肺泡腔表面,而 AT2 细胞则有特色地分布在肺泡腔角落区。从功能上看 AT2 细胞负责着分泌肺表面活性剂、盐运输、和生成新的 AT1 及 AT2 细胞后代等,在肺泡上皮生理中占据较重要地位;AT1 细胞则侧重于气体交换和液体屏障作用。两型细胞共同维护肺泡上皮的内稳态,并

且可以相互转换以适应组织维持功能与稳定的需要。以肺泡上皮细胞为主可以设计三类细胞模型：(1)肺泡上皮细胞表型转换调节模型。目的是研究肺泡细胞对损伤条件下反应性与表型的关系及调节。方法为原代培养 AT2 细胞。用雄性 Sprague-Dawley 大鼠(250~300g)腹腔注射戊巴比妥钠。先用含葡萄糖的 10mmol/L HEPES pH 7.4 磷酸盐缓冲液(#1)灌洗肺,再将肺组织离体取出;用同上缓冲液增含钙、镁成分并加入弹性蛋白酶(4kU/L)(#2)灌洗之。然后将肺组织在胰蛋白酶抑制剂溶液(10 ml #1 液,加 100mg 牛血清白蛋白,10 mg 胰蛋白酶抑制剂,10 mg 脱氧核糖核酸酶,400 $\mu$ mol/L EDTA/支)内平放在平皿内,37 $^{\circ}$ C 1 h,回收的细胞种植在铺有基质的盖片上,密度  $1.8 \times 10^5$ /L。培养基用 Dulbecco's 改良的 Eagle/F12 补充以 10% 胎牛血清,适量抗生素,抗霉菌素,加或不加角质化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF 10 $\mu$ g/L),放入 5% CO<sub>2</sub> 培养箱 7d。细胞成活率恒定保持 >90% (5% 台盼蓝排除法)。用不同黏附蛋白基质诱导 AT1 或 AT2;研究间隙连接细胞间通讯的开关调节,及调控细胞增殖、表型分化及分泌的细胞间信息网络,寻找切入点<sup>[27]</sup>。(2)肺泡上皮细胞与肺巨噬细胞共培养模型(待续)。(3)细胞与外基质相互作用模型(待续)。

4.2 细胞膜-骨架组架动态调节模型,基因敲除细胞模型(待续),共培养细胞模型(待续)

#### 参考文献

- [1] Smalls NM. The multiorgan system failure syndrome and adult respiratory distress in critically ill surgical patients. *Hosp Phys*, 1992, 28:43-47.
- [2] 王士雯.老年重症多器官衰竭:55例临床病案分析. *军医进修学院学报*, 1987, 12:189-194.
- [3] 王士雯.老年多器官衰竭的主要临床特征. *中华医学杂志*, 1988, 68:187-190.
- [4] 王士雯, 韩亚玲, 钱小顺, 等. 1605例老年多器官功能衰竭的临床分析. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1: 7-10.
- [5] 朱庆磊, 杨洁, 钱小顺, 等. 大鼠老年非细菌性多器官功能不全综合征模型的建立. *中华老年多器官疾病杂志*, 2004, 3:200-204.
- [6] Zhu QL, Qian XS, Wang SW, et al. A comparison of elderly and adult multiple organ dysfunction syndrome in the rat model. *Exp Gerontol*, 2006, 41:771-777.
- [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, 1:4-6.
- [8] Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF); are we winning the battle? *Shock*, 1998, 10: 79-89.
- [9] Tsutsumi-Ishii Y, Nagaoka I. Modulation of human -defensin-2 transcription in pulmonary epithelial cells by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear phagocytes via proinflammatory cytokine production. *J Immunol*, 2003, 170: 4226-4236.
- [10] Monick MM, Yarovsky TO, Powers L, et al. Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin. *J Biol Chem*, 2003, 278:53035-53044.
- [11] Farberman MM, Hoffmann JW, Ryerse JS, et al. Diffusible signal to murine alveolar macrophages from coli-stimulated lung type II epithelial cells. *Inflamm Res*, 2004, 53:475-483.
- [12] Tao F, Kobzik L. Lung macrophage-epithelial cell interactions amplify particle-mediated cytokine release. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26:499-505.
- [13] Thorley AJ, Coldstraw P, Young A, et al. Primary human alveolar type II epithelial cell CCL20 (macrophage inflammatory protein-3)-induced dendritic cell migration. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32: 262-267.
- [14] Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med*, 1999, 25:920-929.
- [15] Moine P, Melntyre R, Schwartz MD, et al. NF-kappa B regulatory mechanisms in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Shock*, 2000, 13: 85-91.
- [16] Fan J, Kapus A, Li YH, et al. Priming for enhanced alveolar fibrin deposition after hemorrhagic shock: role of tumor necrosis factor. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22:412-421.
- [17] Koss M, Pfeiffer II GR, Wang Y, et al. Ezrin/Radixin/Moesin proteins are phosphorylated by TNF- $\alpha$  and modulate permeability increases in human pulmonary microvascular endothelial cells. *J Immunol*, 2006, 176:1218-1227.
- [18] Lehmann MJ, Sherer NM, Marks CB, et al. Actin- and myosin-driven movement of viruses along filopodia precedes their entry into cells. *J Cell Biol*, 2005, 170: 217-225.

- [19] Jarrar D, Kuebler JF, Rue III LW, et al. Alveolar macrophage activation after trauma-hemorrhage and sepsis is dependent on NF- $\kappa$ B and MAPK/ERK mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283: L799-L805.
- [20] Monick MM, Carter AB, Robeff PK, et al. Lipopolysaccharide activates Akt in human alveolar macrophages resulting in nuclear accumulation and transcriptional activity of  $\beta$ -catenin. *J Immunol*, 2001, 166:4713-4720.
- [21] Schmal H, Czermak BJ, Lentsch AB, et al. Soluble ICAM-1 activates lung macrophages and enhances lung injury. *J Immunol*, 1998, 161:3685-3693.
- [22] Shepherd V. Distinct roles for lung collectins in pulmonary host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26:257-260.
- [23] Raychaudhuri B, Abraham S, Bonfield TL, et al. Surfactant blocks lipopolysaccharide signaling by inhibiting both mitogen-activated protein and I $\kappa$ B kinases in human alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30: 228-232.
- [24] Sato M, Sano H, Iwaki D, et al. Direct binding of Toll-like receptor 2 to zymosan, and zymosan-induced NF- $\kappa$ B activation and TNF- $\alpha$  secretion are down-regulated by lung collectin surfactant protein A. *J Immunol*, 2003, 171:417-425.
- [25] Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away; dendritic cells in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 994-1003.
- [26] Legler DF, Krause P, Scandella E, et al. Postaglandin E<sub>2</sub> is generally required for human dendritic cell migration and exerts its effect via EP<sub>2</sub> and EP<sub>4</sub> receptors. *J Immunol*, 2006, 176:966-973.
- [27] Isakson BE, Lubman RL, Seedorf J, et al. Modulation of pulmonary alveolar type II cell and communication by extracellular matrix and TGF $\beta$ . *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281:C1291-C1299.

(上接第 151 页)

张力双医生:冠心病的诊断尚不能确定,如果病情允许,应行冠脉造影检查。

田进文医生:为明确患者是否有冠脉病变,评价室间隔支支配心肌的范围、心功能及左室流出道压力阶差等,多次讨论确定方案后,给患者进行了冠脉造影检查,结果提示:(1)患者有冠脉粥样硬化,前降支 30%狭窄;(2)左室流出道无梗阻;(3)室间隔支细小,不适合行化学消融术(图 2, p150)。

陈琪医生:患者入院后给予积极的药物治疗:(1)美托洛尔 50mg, 2 次/d;(2)地尔硫卓 30mg, 3 次/d;(3)雷米普利片 5mg, 1 次/d;(4)华发林钠 2.5 mg, 1 次/d;(5)利尿剂螺内酯 20mg, 1 次/d;呋塞米片 20mg, 1 次/d,减轻前负荷;(6)其他:补钾等。1 个月后,患者房颤心室率(静息状态下)80~100bpm,夜间可以平卧,无憋醒,能在室内轻微活动,但静息状态下偶尔有短暂的胸闷及气短发作。

张力双医生:超声心动图及左室造影结果表明,

患者左室流出道血流速度加快,但没有明显的流出道梗阻。对于非梗阻性肥厚型心肌病的患者,除药物治疗外的其他治疗方法如外科手术、起搏治疗及室间隔化学消融术暂不考虑。应继续应用美托洛尔、地尔硫卓、雷米普利片、利尿剂螺内酯、呋塞米片等药物控制症状。

### 3 总 结

卢才义主任:本例为老年人非梗阻性肥厚型心肌病患者,临床表现为不典型胸痛,被误诊为冠心病不稳定型心绞痛 6 年,患者合并冠心病、高血压、持续性房颤和舒张性心力衰竭,疾病进展至晚期,药物治疗效果有限,预后较差。本例提醒临床医生提高对老年人肥厚型心肌病的认识,注意寻找心电图及超声心动图的诊断线索,并与冠心病、原发性高血压病等进行鉴别,做到早发现、早诊断及早治疗,尽可能控制疾病的恶化和进程。

(参加讨论医师:田进文、高伟、高磊、李佳月、张力双、卢才义、陈琪)

(陈琪 整理)