

# 抑制天门冬氨酸受体对大鼠急性心肌梗死的影响

温霞 石少波 刘韬 王丹丹 李然 王晞 唐艳红 杨波 黄从新

**【摘要】目的** 探讨抑制天门冬氨酸受体 (N-Methyl-D-Aspartate receptor, NMDAR) 能否减少急性心肌梗死 (心梗) 后室性心律失常和心梗面积, 为急性心梗防治提供实验依据。**方法** 将 45 只 SD 大鼠随机 (随机数字法) 分为假手术组、心梗组和心梗 + MK801 组 (NMDAR 特异性抑制剂, 治疗组), 给药 1 周后, 结扎冠状动脉左前降支制作急性心梗模型; 记录心梗后 30 min 内的室性心律失常, 再植入心电图记录器, 记录 24 h 室性心律失常发生的情况; 用病理学方法检测缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 的表达、凋亡小体和心梗面积; 用 Western blot 检测左心室 NMDAR 的表达量。**结果** 与假手术组比较, 心梗组左心室 NMDAR 表达量升高 ( $1.12 \pm 0.09$ ) vs. ( $0.54 \pm 0.06$ ),  $P < 0.01$ 。与心梗组比较, 治疗组心梗后 30 min 和 24 h 室性心律失常发生率显著下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); Cx43 分布均匀、表达量较高 ( $1.68 \pm 0.27$ )% vs. ( $0.74 \pm 0.15$ )%,  $P < 0.01$ ; 凋亡小体较少 ( $13.49 \pm 3.25$ )% vs. ( $32.53 \pm 7.21$ )%,  $P < 0.01$ ; 心梗面积显著下降 ( $36.58 \pm 2.57$ )% vs. ( $43.72 \pm 3.11$ )%,  $P < 0.01$ ; 而左心室 NMDAR 表达量下降 ( $1.12 \pm 0.09$ ) vs. ( $0.81 \pm 0.07$ ),  $P < 0.01$ 。**结论** 抑制 NMDAR 通过上调 Cx43 表达和抑制凋亡过程, 进而减少大鼠急性心梗后室性心律失常和心梗面积。

**【关键词】** 天门冬氨酸受体; 急性心肌梗死; 室性心律失常; 凋亡

**Effect of N-Methyl-D-Aspartate receptor inhibition on acute myocardial infarction in rats** Wen Xia, Shi Shaobo, Liu Tao, Wang Dandan, Li Ran, Wang Xi, Tang Yanhong, Yang Bo, Huang Congxin. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Huang Congxin, Email: huangcongxin1951@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of N-Methyl-D-Aspartate receptor (NMDAR) inhibition on acute myocardial infarction (AMI) in respect of reduction in the incidence of ventricular arrhythmias (VAs) and infarct size in a rat model in order to provide experimental evidence for the prevention and treatment of AMI. **Methods** A total of 45 Sprague-Dawley rats were randomly (random number) divided into Sham group, AMI group and AMI plus MK801 (a specific inhibitor of NMDAR) group (treatment group). The ligation of the left anterior descending coronary artery was performed to induce AMI, and the occurrence of VAs within 30 minutes period during the early stage of infarction was recorded. Then the telemetry ECG was implanted to record the incidence of VAs during the later 24-hour period. The histology staining was performed to measure the level of Cx43, apoptotic body and infarction size; and the expression of NMDAR protein was measured with western-blot. **Results** Compared with the sham group, the NMDAR expression was markedly increased in the MI group [ $(1.12 \pm 0.09)$  vs. ( $0.54 \pm 0.06$ ),  $P < 0.01$ ]; Compared with the MI group, there was marked decrease in the incidences of VAs in treatment group

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.09.012

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973 项目”(2012CB518604); 湖北省自然科学基金项目(2013CFA117); 中央高校基本科研业务费专项基金(2014302020201)

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所

通信作者: 黄从新, Email: huangcongxin1951@163.com

during both 30 min period and 24 hour period ( $P < 0.01$ ). In addition, the higher Cx43 expression [ $(1.68 \pm 0.27)\%$  vs.  $(0.74 \pm 0.15)\%$ ,  $P < 0.01$ ], fewer apoptotic bodies [ $(13.49 \pm 3.25)\%$  vs.  $(32.53 \pm 7.21)\%$ ,  $P < 0.01$ ], smaller infarction size [ $(36.58 \pm 2.57)\%$  vs.  $(43.72 \pm 3.11)\%$ ,  $P < 0.01$ ] and lower NMDAR expression [ $(1.12 \pm 0.09)$  vs.  $(0.81 \pm 0.07)$ ,  $P < 0.01$ ] were found in the treatment group than those in MI group. **Conclusions** The NMDAR inhibition would protect against VAs and reduce infarct size in AMI rats, and the inhibition of Cx43 degradation and apoptosis may be the potential mechanism.

**【Key words】** N-Methyl-D-Aspartate receptor; Acute myocardial infarction; Ventricular arrhythmias; Apoptosis

天门冬氨酸受体 (N-Methyl-D-Aspartate receptor, NMDAR) 是一种对  $\text{Ca}^{2+}$  有高通透性的离子型谷氨酸受体, NMDAR 也在心房肌、心室肌、传导系统、心脏内在神经纤维和神经节细胞等心脏部位上广泛分布<sup>[1-2]</sup>。笔者先前的研究发现激活 NMDAR 会导致心脏结构和电生理异常, 显著增加室性心律失常 (ventricular arrhythmias, VAs) 易感性<sup>[3-4]</sup>。研究发现抑制 NMDAR 能够显著减少缺血-再灌注诱发的 VAs, 并能预防心肌病大鼠发生心脏性猝死 (sudden cardiac death, SCD)<sup>[5-6]</sup>。急性心肌梗死 (简称心梗) 是 SCD 最主要的病因, 然而, 抑制 NMDAR 是否对急性心肌梗死的进展有影响, 以及具体机制如何, 尚不清楚。为此, 本研究试图探讨抑制 NMDAR 对急性心梗诱发的 VAs 和心梗面积的影响, 为急性心肌梗死的临床防治提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物和分组

选用健康 SPF 级雄性成年 Sprague-Dawley 大鼠 (由武汉大学动物实验中心提供) 45 只 (280 ~ 300 g), 进行 1 周适应性饲养后, 随机 (随机数字法) 均分为三组: 假手术组、心梗组和治疗组。治疗组动物在急性心梗模型制作前, 按 0.5 mg/(mL·kg) 的浓度经腹腔给予 MK801 (NMDAR 特异性抑制剂, Sigma 公司, 美国) 连续治疗一周, 另外两组动物均经腹腔给予等量的生理盐水 1 周。

### 1.2 急性心肌梗死模型制作

经 1% 浓度的水合氯醛 (0.3 mL/kg) 行腹腔注射深度麻醉后, 通过口腔气管插管, 接小动物呼吸机 (江西特力公司), 予 100% 的  $\text{O}_2$  通气。从左胸第三肋处开胸, 暴露心脏, 剥离心包, 于左心耳和肺动脉圆锥左下缘 2 mm 处结扎冠状动脉左前降支 (LAD)。假手术组只穿线, 不结扎。以 LAD 灌

注区域心肌变白和 II 导联 ECG 的 T 波高尖、ST 段抬高为心梗制作成功的标准。

### 1.3 ECG 记录

心梗制作过程中, 按体表肢体 II 导联记录心梗前和心梗后 30 min 的 ECG; 记录完成后, 将遥测 ECG 记录仪 (型号 EA-F40, Data Science International 公司, 美国) 植入动物体内, 连续记录 24 h, 以记录 VAs 发生情况。本研究纳入的分析的 VAs 包括: (1) 室速 连续 3 及以上的室性早搏; (2) 室颤 QRS 形态和频率不断变化, 难以分辨, 代之以形态不等、频率不规则的颤动样波。以 VAs 的个数、持续时间来比较各组 VAs 易感性。

### 1.4 病理学分析

在心电图记录 24 h 后, 迅速脱臼处死动物, 取出心脏, 分离左心室 (每组随机 4 只)。经过 10% 福尔马林固定、石蜡包埋、切片等步骤将标本切除 5  $\mu\text{m}$  的组织, 将切片分为两份。一份予抗缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 抗体 (1:500, Abcam 公司, 美国) 孵育和荧光素标记。另一份采用细胞凋亡试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司), 运用末端脱氧核苷酸转移酶介导的缺口末端标记法 (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick-end-labelling, TUNEL) 染色。将切片置于 OLYMPUS BX51 显微系统下拍摄, 每个切片随机拍 6 张, 再运用 Image-Pro Plus 6.0 (Media Cybernetics 公司, 美国) 图像分析系统计算阳性的染色组织。Cx43 表达量以阳性染色面积除以总面积表示, 凋亡指数以凋亡小体个数除以细胞核总个数表示。

同上步骤处死动物 (每组随机 4 只), 迅速取出心脏, 经主动脉注入 1% 的伊文氏蓝, 剪去心房和右室, 经二尖瓣乳头肌水平将组织切成 2 mm 的薄片, 经氯化三苯四氮嘧磷酸缓冲液孵育 30 min, 再经 10% 福尔马林固定 24 h。经过上述染色过程, 正常心肌染

为蓝色, 缺血心肌染为红色, 坏死心肌染为灰白色。按上述拍摄和计算过程, 分析各区的面积, 心梗面积 = (缺血区 + 坏死区) / 总面积 × 100%。

### 1.5 Western blot 分析

经上步骤处死动物 (每组随机 3 只), 迅速取出心脏, 分离出左心室, 置于 -80 °C 冰箱保存备用。提取组织蛋白, BCA 法定量, 50 μg 样品上至 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 转膜至 PVDF 膜 (Millipore 公司, 德国) 上, 置于 5% 脱脂奶粉封闭液中摇床封闭 2 h, 取出后加入一抗 (anti-NR1, 1:100, Abcam 公司, 美国), 4 °C 孵育 10 h。取出后 TBST 洗液洗涤 3 次, 加入 1:2 000 稀释的二抗 (辣根过氧化物酶标记, Pierce 公司, 美国) 中室温摇床孵育 2 h, 再次用 TBST 洗膜 3 次。暗室中将膜与 ECL 反应 2~8 min 后, 压于 X 线胶片上, 后经显影、定影成像。以 Actin 作为内参, 对蛋白定量。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件处理分析数据, 计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数表示, 多组间比较采用 LSD-*t* 检验或 Nemenys 秩和检验; 计数资料用比值表示, 组间比较用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 存活率比较

心梗模型制作过程中, 假手术组、心梗组和治疗组分别有 1、2 和 1 只大鼠死亡, 其余大鼠心梗模型均制作成功, 心梗的 ECG 表现如下图 1; 此后 24 h 后, 假手术组、心梗组和治疗组分别有 0、1 和 0 只大鼠死亡; 三组分别有 14、12 和 14 只大鼠纳入最终分析; 三组大鼠生存率相近 (14/15 vs. 12/15 vs. 14/15), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.80, P = 0.41$ )。

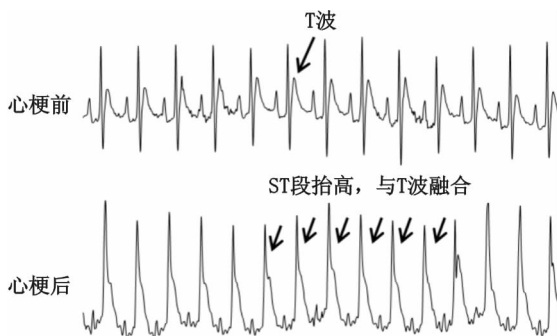


图 1 心梗前后 II 导联 ECG 的变化

Fig 1 Changes in II lead ECG before and after myocardial infarction

### 2.2 VAs 易感性比较

急性心梗后 30 min, 心梗组发生 VAs 次数的中位数为 12 次, 持续时间中位数为 17.53 s; 与心梗组比较, 治疗组 VAs 个数较少, 持续时间较短; 假手术只有偶发的 VAs 出现; 三组间比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。ECG 遥测 24 h, 三组大鼠 VAs 易感性趋势未改变, 心梗组最多, 治疗组次之, 假手术组最少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见图 2。

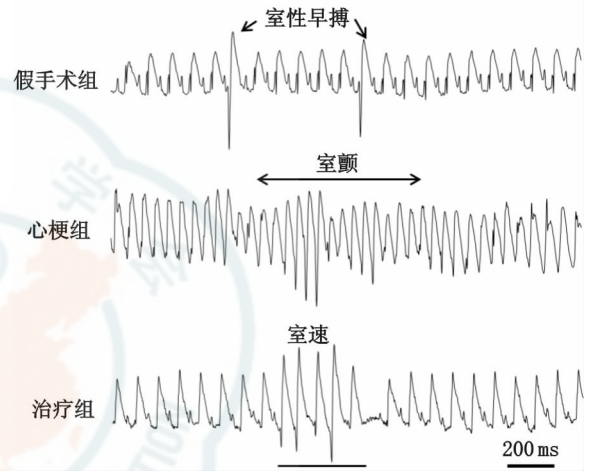


图 2 三组大鼠急性心梗后典型的室性心律失常表现

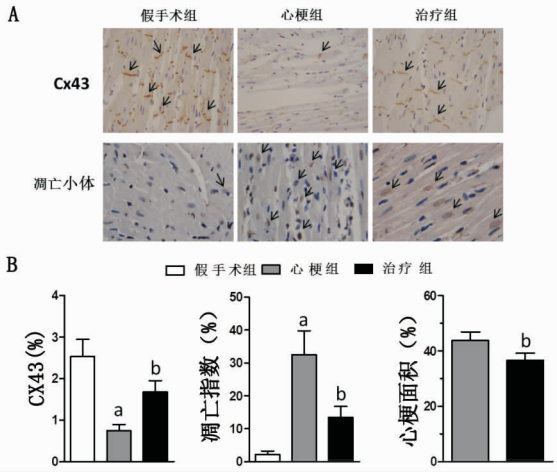
Fig 2 Typical VAs after myocardial infarction among three groups

### 2.3 Cx43 和凋亡小体

免疫组化染色结果显示, 假手术组大鼠左心室 Cx43 分布均匀, 表达丰富 ( $2.53 \pm 0.41$ )%, 主要在心肌连接处呈线状或点状排列; 在心梗组表达显著下降 ( $0.74 \pm 0.15$ )%, 分布散乱; 而治疗组表达较心梗组多 ( $1.68 \pm 0.27$ )%, 分布较均匀; 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。TUNEL 染色结果显示, 心梗组大鼠左心室有大量凋亡小体分布 ( $32.53 \pm 7.21$ )%, 治疗组较少 ( $13.49 \pm 3.25$ )%, 而假手术组最少 ( $2.18 \pm 1.04$ )%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组大鼠左室心梗面积显著小于心梗组 ( $36.58 \pm 2.57$ )% vs. ( $43.72 \pm 3.11$ )%,  $P < 0.01$ , 见图 3。

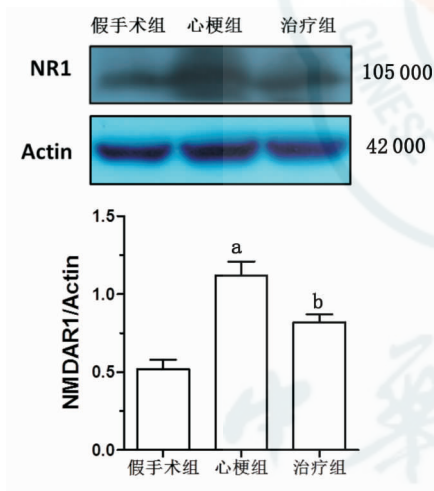
### 2.4 NMDAR 表达量

与假手术组比较, 心梗组大鼠左心室 NMDAR1 表达量显著增加 ( $1.12 \pm 0.09$ ) vs. ( $0.54 \pm 0.06$ ),  $P < 0.01$ ; 而治疗组大鼠左心室 NMDAR1 表达量显著低于心梗组 ( $1.12 \pm 0.09$ ) vs. ( $0.81 \pm 0.07$ ),  $P < 0.01$ , 见图 4。



A: 三组大鼠心脏典型的 Cx43 免疫组化图 (X200) 和凋亡小体 TUNEL 图 (X200); B: 三组大鼠心脏 Cx43 表达量、凋亡指数、心梗面积的比较; 箭头表示阳性染色区; 与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与心肌梗组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$

图 3 三组大鼠心脏 Cx43 表达、凋亡指数和心梗面积的比较  
Fig 3 Comparison of Cx43 expression, apoptosis index and infarction area among three groups



与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与心肌梗组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$

图 4 左心室 NMDAR1 表达量比较

Fig 4 Comparison of the NMDAR1 expression in left ventricle

### 3 讨论

既往关于 NMDAR 的研究主要集中在中枢神经系统, 作为谷氨酸信号通路的关键受体之一, NMDAR 不仅参与调控神经突触的形成、学习和记忆等生理过程, 而且在脑卒中、阿尔海默氏综合征等多种中枢神经系统疾病中发挥重要的作用<sup>[2,7]</sup>。近来, 发现 NMDAR 也广泛分布于人类、大鼠、小鼠、恒河猴等哺乳动物的心脏中, 因此推测

NMDAR 与心脏的病理生理过程有密切联系<sup>[1]</sup>。笔者先前持续慢性激活 NMDAR 两周, 使心室钾通道蛋白减少, 心肌间质纤维化, 显著增加室性心律失常的易感性<sup>[3]</sup>。另外, Sun 等<sup>[6]</sup>研究发现抑制 NMDAR 受体能够显著减少缺血-再灌注引起的心律失常, 然而其与急性心梗的关系还未得到研究。

本研究结果显示, 心肌梗组大鼠 NMDAR 表达显著增加, 提示 NMDAR 可能参与了急性心梗的病理过程中。MK801 预处理一周能够减少由心梗导致的 Cx43 降解, 并显著降低超急性期 (30 min) 和亚急性期 (24 h) 室速和室颤的发生率, 减少 VAs 的持续时间; 还可抑制心肌凋亡过程, 进而减少心梗面积。上述结果进一步提示 NMDAR 与急性心梗的发展密切相关, 抑制 NMDAR 能够预防急性心梗进展和并发症。

VAs 是急性心梗患者死亡的主要原因之一, 约有 20% 的急性心梗患者将会发生致命性的室速或室颤, 防治 SCD 是急性心梗重要的治疗目的<sup>[8-9]</sup>。然而临床上仍有许多急性心梗患者死于 SCD, 这可能其复杂的机制有关。其中缝隙连接蛋白丢失、通道关闭是急性心梗的重要病理特征<sup>[10]</sup>。Cx43 是主要的心室肌缝隙连接蛋白, 它作为细胞间电信号和化学分子沟通的孔道, 大大减少了心肌细胞间的阻力, 让电学信号在细胞间快速传播, 使心室肌在功能上成为一个协调的整体<sup>[10]</sup>。急性心梗会导致大量的 Cx43 通道蛋白降解和关闭, 一方面作为保护机制, 使正常细胞免受酸性环境和毒性代谢产物的损害, 另一方面阻滞了电冲动的传导, 构成折返性通路, 显著增加 SCD 的风险<sup>[11-12]</sup>。本研究也证实, 急性心梗后心室肌 Cx43 表达大量下降, 分布不均匀, 心肌端端连接缺失, 而 MK801 预处理后 Cx43 表达下降相对较少, 分布较均一, 这将会大幅度减少电传导速度的异质性和阻滞的风险, 进而减少室速或室颤的发生。

细胞凋亡是一种非能量消耗的程序性死亡, 它在急性心梗病程中起着重要的作用。研究表明, 凋亡是急性心梗心肌损伤的主要病理特征, 凋亡有别于坏死, 其高峰在心梗后 4.5 h, 而坏死在 24 h, 急性期凋亡程度是坏死的 30 倍, 而心梗一周后凋亡过程仍然显著<sup>[13]</sup>。凋亡不仅在心梗急性期出现, 在心肌修复、心脏重构起着关键作用, 因此减少心肌细胞凋亡有望成为心梗治疗的一个靶点<sup>[14]</sup>。本研究发现, MK801 显著抑制急性心梗后心肌凋亡,

减少 24 h 的心梗面积, 表明 NMDAR 与急性心梗后凋亡过程密切相关。既往研究证实, 用 NMDA (NMDAR 激动剂) 培养中枢神经细胞, 显著增加细胞凋亡, 呈浓度依赖性; 而抑制 NMDAR 被证实能够有效地抑制脑卒中进展, 减小脑梗死面积<sup>[15-16]</sup>。本研究结果进一步提示, NMDAR 也参与了急性心梗的病理过程, 抑制 NMDAR 将有望成为一个治疗策略。

上述变化与 NMDAR 的功能特性有关, NMDAR 是一种对  $\text{Ca}^{2+}$  高通透的受体通道蛋白, 心肌缺血时释放多种激活剂, 如谷氨酸、同型半胱氨酸等, 激活 NMDAR, 导致大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流<sup>[6]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  作为细胞电活动的离子, 大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流将会导致心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  超载, 使  $\text{Ca}^{2+}$  操控紊乱, 引起后除极、 $\text{Ca}^{2+}$  活化等变化, 最终导致心律失常的发生<sup>[17-18]</sup>。另外,  $\text{Ca}^{2+}$  作为细胞内重要的第二信使, 介导多种信号通路, 激活多种  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的蛋白酶, 如钙调蛋白激酶、蛋白激酶 A、蛋白激酶 C、金属基质蛋白酶等, 参与底物蛋白的修饰和信号传导; 还会启动线粒体的凋亡途径, 是多种心脏疾病的重要发生机制和干预靶点<sup>[19-20]</sup>。MK801 抑制 NMDAR 受体, 减少  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 大幅降低了  $\text{Ca}^{2+}$  引起的系列变化。本研究发现治疗组 Cx43 表达增加, 可能与金属基质蛋白降解 Cx43 减少有关; 而凋亡减少可能与 MK801 抑制  $\text{Ca}^{2+}$  超载有关。

综上所述, NMDAR 受体与急性心梗病理变化密切相关, 抑制 NMDAR 显著抑制 Cx43 降解和凋亡过程, 进而减少心梗急性期 VAs 的发生, 限制心梗面积, 将来有望成为新的治疗手段。

### 参 考 文 献

[1] Gill S, Veinot J, Kavanagh M, et al. Human heart glutamate receptors - implications for toxicology, food safety, and drug discovery [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35 (3): 411-417.

[2] Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, et al. Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits [J]. *Neurologia*, 2012, 27 (5): 301-310.

[3] Shi S, Liu T, Li Y, et al. Chronic N-Methyl-D-aspartate receptor activation induces cardiac electrical remodeling and increases susceptibility to ventricular arrhythmias [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014, 37 (10): 1367-1377.

[4] 石少波, 刘韬, 秦牧, 等. 激活天门冬氨酸受体对大鼠心脏电整复性和室性心律失常的影响 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2013, 34 (4): 490-493.

[5] Matsuoka N, Kodama H, Arakawa H, et al. N-Methyl-D-aspartate

receptor blockade by dizocilpine prevents stress-induced sudden death in cardiomyopathic hamsters [J]. *Brain Res*, 2002, 944 (1/2): 200-204.

[6] Sun X, Zhong J, Wang D, et al. Increasing glutamate promotes ischemia-reperfusion-induced ventricular arrhythmias in rats in vivo [J]. *Pharmacology*, 2014, 93 (1/2): 4-9.

[7] Tsai GE. Editorial: Regulating the CNS grand regulator; N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (32): 5115-5117.

[8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (8): 675-690.

[9] John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9852): 1520-1529.

[10] Benova T, Vicenczova C, Radosinska J, et al. Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91 (8): 633-639.

[11] Maass K, Chase SE, Lin X, et al. Cx43 CT domain influences infarct size and susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84 (3): 361-367.

[12] Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Kryukova YN, et al. Expression of skeletal muscle sodium channel (Nav1.4) or connexin32 prevents reperfusion arrhythmias in murine heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89 (1): 41-50.

[13] Abbate A, Bussani R, Amin MS, et al. Acute myocardial infarction and heart failure: role of apoptosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38 (11): 1834-1840.

[14] 孙利强, 李晶, 法宪恩. 凋亡基因程序性死亡 5 基因在大鼠心肌梗死后表达的变化 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31 (5): 1066-1068.

[15] Wang JQ, Guo ML, Jin DZ, et al. Roles of subunit phosphorylation in regulating glutamate receptor function [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 183-187.

[16] Wang Y, Denisova JV, Kang KS, et al. Neuronal gap junctions are required for NMDA receptor-mediated excitotoxicity: implications in ischemic stroke [J]. *J Neurophysiol*, 2010, 104 (6): 3551-3556.

[17] McCauley MD, Wehrens XH. Ryanodine receptor phosphorylation, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, and life-threatening ventricular arrhythmias [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2011, 21 (2): 48-51.

[18] Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, et al. Inhibition of N-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104 (1): 183-193.

[19] Fischer TH, Herting J, Tirilomis T, et al.  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase A differentially

regulate sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  leak in human cardiac pathology [J]. *Circulation*, 2013, 128 (9): 970-981.

2014, 279 (1): 8-22.

(收稿日期: 2015-04-09)

- [20] Sun GB, Sun H, Meng XB, et al. Aconitine-induced  $\text{Ca}^{2+}$  overload causes arrhythmia and triggers apoptosis through p38 MAPK signaling pathway in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,

(本文编辑: 邵菊芳)

## · 病例报告 ·

# 成功挽救真细菌春王农药中毒致急性气道完全性梗阻一例

于丽琴

真细菌春王农药是天然植物性广谱杀虫剂, 对人畜低毒, 具有触杀和胃毒性作用。武威市人民医院急救中心首遇一例该药中毒患者喉头渐进性水肿致气道完全梗阻, 发绀, 呼吸停止, 口鼻溢血, 病变凶险, 现报告如下。

患者女性, 26 岁, 因“服农药后渐进性呼吸困难 1 h”由他院洗胃后转入武威市人民医院急救中心。患者于 2014 年 10 月 23 日 8: 30 自服真细菌春王农药 100 mL, 被家属及时发现送至县医院洗胃治疗, 洗至澄清无味后拔管, 全过程顺利, 为净化治疗遂以“农药中毒”转入本院。入院查体: 生命体征稳定, 神清, 精神可, 咽部无红肿及分泌物, 双肺呼吸音清, 腹软, 上腹无压痛, 其余 (-); 血、尿、生化、DIC 全项大致正常。诊断: 急性农药中毒。予抑酸、保肝、利尿、营养心肌等对症支持治疗; 9: 35 患者上腹不适、恶心、呕吐, 吐物为血性胃液, 有农药味; 伴咽部异物感, 张口呼吸, 可视喉镜见一侧咽腭弓中度水肿, 气道不全梗阻, 即予生理盐水 5 mL + 肾上腺素 1 mg + 地塞米松 10 mg 雾化, 氢化可的松 100 mg 滴入。10: 40 动脉血气: pH 7.35,  $\text{PCO}_2$  24 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),  $\text{PO}_2$  71 mmHg, Lac 5.3 mmol/L,  $\text{HCO}_3^-$  13.2 mmol/L, BE - 10.3 mmol/L; 准备气切。瞬间病情恶化, 呼吸费力, 颜面、口唇发绀, 皮肤发花, 口鼻有大量血性液体溢出, 血压持续下降乃至呼吸、心搏骤停。即刻胸外按压, 肾上腺素、可拉明、洛贝林、纳洛酮等静注, 建立人工气道, 可视喉镜下见两侧咽腭弓、腭垂高度水肿, 呈“球形变”, 右侧扁桃体 III 度肿大, 气道完全阻塞, 紧急插管成功, 通气模式: CPAP, PEEP: 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  (1  $\text{cmH}_2\text{O}$  = 0.098 kPa), PS: 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ ,  $\text{FiO}_2$ : 100%; 颈内静脉置管予多巴胺、去甲肾上腺素、垂体后叶素泵入; 20 min 后复苏成功。查体: P 171 次/min, R 26 次/min, BP 70/40 mmHg, 神志不清, 查体不合作, 全身皮肤潮湿, 双瞳孔等大等圆约 4.0 mm, 对光反射迟钝。呼吸急促, 口唇发绀, 双肺呼吸音粗, 可

闻及干性啰音及痰鸣音, 心音低顿, 律齐, 心率 171 次/min, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。15: 30 病情好转行血液灌流, 2 h 后回鱼血精蛋白 40 mg 中和预冲肝素, 期间胃内引出鲜血 600 mL, 予冰盐去甲肾上腺素胃内止血, 疗效不佳, 22: 21 血凝回报正常, 血常规: WBC  $23.04 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT% 85%; 24 日 11: 18 WBC  $16.05 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、CRP 65 mg/L; 25 日 17: 10 RBC  $2.85 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ 、HGB 66 g/L、HCT 19.8%、PLT  $59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , DIC 全项: D-Dimer 7.1  $\mu\text{g/mL}$ 、FDP 24.8  $\mu\text{g/mL}$ 。输悬浮红细胞 400 mL, 新鲜冰冻血浆 200 mL, 氨甲环酸 1 g qd, 生长抑素 3 mg bid; 鼻饲云南白药散 4 g q4 d、双八面体蒙脱石 3 g q3 d、胶体果胶铋 200 mg q3 d; 病情无改善, 行急诊胃镜: 食管黏膜粗糙, 黏膜大片状剥脱及血液渗出, 并可见暗紫色血肿。考虑化学性腐蚀鼻饲蛋清 20 mL q4 d, 经对症、支持治疗一周后出血停止。修正诊断: 急性农药中毒并发心搏、呼吸骤停; 复苏后综合征; 低血容量性休克; 消化道出血; 上消化道黏膜化学性灼伤; 急性水肿性喉炎。21 d 后患者各项指标恢复正常, 病情痊愈出院。

**讨论** 真细菌春王农药含 40% 苦参碱 + 乙蒜素 + 碘三种成分; 单一苦参碱中毒呈现中枢神经抑制, 继出现间歇性痉挛和惊厥, 终至呼吸麻痹而死亡; 乙蒜素是植物仿生农药, 有大蒜和醋酸臭味, 挥发性强, 有强腐蚀性, 与其他杀菌剂复配增效 40% ~ 70%。该患者病变凶险, 先后镜检证实上消化道黏膜不同程度的腐蚀性灼伤致气道梗阻、食管黏膜粗糙、大片状剥脱及血液渗出, 并可见暗紫色血肿。因此, 需谨记该药的强腐蚀性, 遇此农药中毒者洗胃要慎重, 注意消化道黏膜的保护, 防止消化道狭窄和闭锁; 加强病情监护, 严防意外发生。

(收稿日期: 2015-05-25)

(本文编辑: 郑辛甜)