

异氟烷预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌 p38 丝裂原活化蛋白激酶水平的影响

谢红 王琛[△] 覃琴 刘霞 朱江 乔世刚 姜琳

(江苏省苏州大学附属第二医院麻醉科 苏州 215004)

【摘要】 目的 探讨异氟烷预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)水平的影响。方法 雄性 Wistar 大鼠 90 只, 体重 270~390 g。腹腔注射硫代戊巴比妥钠 150 mg/kg 麻醉后, 阻断左冠状动脉前降支 30 min, 再灌注 2 h, 建立心肌缺血再灌注损伤模型。取 60 只大鼠, 随机分为 6 组($n=10$), 于缺血前 CON 组静脉注射 0.9% 生理盐水; SB 组经 3 min 静脉注射 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 1.5 mg/kg; DMSO 组经 3 min 静脉注射 SB203580 溶剂 DMSO 0.2 mL; ISO 组吸入 1.0 MAC 异氟烷 30 min 后停止吸入 15 min; SB+ISO 组和 ISO+SB 组分别在吸入异氟烷前即刻和吸入异氟烷后即刻静脉注射 SB203580 1.5 mg/kg。再灌注 2 h 后采用氯化硝基四氮唑蓝染色法测定心肌梗死面积。取剩余的 30 只大鼠, 随机分为 5 组($n=6$), CON 组、SB 组、ISO 组、SB+ISO 组和 ISO+SB 组所有处理同前。缺血前即刻、再灌注后 2 h 即刻取心肌标本, 采用 Western blot 法测定 p38 MAPK 的表达水平。结果 与 CON 组比较, SB 组、ISO 组、SB+ISO 组和 ISO+SB 组心肌梗死面积降低($P<0.05$)。再灌注后的 CON 组和 ISO 组 p38 MAPK 水平高于缺血前 CON 组($P<0.05$)。结论 异氟烷预处理和 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 对心肌有保护作用, 但 p38 MAPK 未参与异氟烷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制。

【关键词】 异氟烷; 缺血预处理; 心肌再灌注损伤; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 心肌

【中图分类号】 R 614.2 **【文献标志码】** A

Effects of isoflurane preconditioning on p38 MAPK in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion

XIE Hong, WANG Chen[△], QIN Qin, LIU Xia, ZHU Jiang, QIAO Shi-gang, JIANG Lin

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, Soochow University,

Suzhou 215004, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of isoflurane preconditioning on the expression of p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) in myocardium in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion (I/R). **Methods** Ninety male Wistar rats weighing 270 - 390 g were anesthetized with intraperitoneal thiobutabarbital 150 mg/kg, tracheostomized and mechanically ventilated. I/R were produced by reversible occlusion of left anterior descending branch (LAD) of coronary artery for 30 min followed by 2-hour reperfusion. Then, sixty animals were randomly divided into 6 groups ($n=10$ for each): (1) control group received intravenous normal saline (NS) before I/R; (2) SB group received SB203580 (p38 MAPK inhibitor) 1.5 mg/kg iv before I/R; (3) DMSO group received DMSO (the SB203580 solvent) 0.2 mL before I/R; (4) ISO group inhaled 1.0 MAC isoflurane for 30 min followed by 15 min wash-out before I/R; (5) SB+ISO group and (6) ISO+SB group received SB 1.5 mg/kg before and after 30 min 1.0 MAC isoflurane inhalation. At the end of 2-hour reperfusion, the size of myocardial infarct was determined using triphenyl tetrazolium chloride staining. Another 30 animals were randomly divided into 5 groups ($n=6$ for each): control group, SB group, ISO group, SB+ISO group and ISO+SB group. Before occlusion of LAD and at the end of 2-hour reperfusion, myocardial specimens were obtained for determination of expression of p38 MAPK protein in myocardium (Western blot). **Results** SB group, ISO group, SB+ISO group and

国家自然科学基金(30872453);江苏省自然科学基金(BK2008166);江苏省高校自然科学基金面上项目(08KJD32005);苏州市第 13 批科技发展计划(社会发展及医药)项目(2008-11);苏州大学附属第二医院留学回国人员启动基金项目(2006-1)

[△]Corresponding author E-mail: wangchen1791@163.com

ISO + SB group significantly reduced infarct size. The expression of p38 MAPK protein was up-regulated in CON group and ISO group after 2-hour reperfusion as compared to the CON group before occlusion of LAD.

Conclusions Isoflurane preconditioning and p38 MAPK inhibitor SB203580 can protect myocardium against I/R injury, but p38 MAPK may not be involved in the mechanism of isoflurane preconditioning.

【Key words】 isoflurane; ischemic preconditioning; myocardial reperfusion injury; p38 mitogen-activated protein kinase; myocardium

吸入麻醉药预处理(anesthetic preconditioning, APC)可产生与缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)类似的心肌保护效应,研究表明其作用机制与众多细胞内信号转导通路相关^[1-4]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联作为细胞内重要的信号转导系统之一,已发现至少有3条MAPK通路:细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)通路、p38 MAPK通路和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路^[5]。有报道称IPC通过减少组织cAMP的生成、降低p38 MAPK的活化,从而提高组织中cGMP的水平而发挥其心肌保护作用^[6],但p38 MAPK通路在吸入麻醉药预处理中是否具有与在IPC中同样的作用尚未阐明。本研究拟探讨异氟烷预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌p38 MAPK水平的影响。

材料和方法

心肌缺血再灌注损伤动物模型的建立 雄性Wistar大鼠90只,体重270~390 g,美国Wisconsin医学院实验动物中心提供。实验在Wisconsin医学院麻醉系实验室完成。大鼠腹腔注射硫代仲丁巴比妥钠150 mg/kg麻醉后,右侧颈内静脉置管用于补液和给药。右颈内动脉置入充满肝素的导管,连接Biopac 16通道生理记录仪(Harvard公司,美国)连续监测血液动力学指标。气管切开并插入气管导管,连接683型动物呼吸机(Harvard公司,美国),行呼气末正压通气,吸入氧浓度30%,调节呼吸频率或潮气量,维持pH 7.35~7.45、PaCO₂ 25~40 mm Hg(1 mmHg = 0.133 kPa,下同)、PaO₂ 90~150 mmHg。采用加热毯维持大鼠直肠温36℃。于第5肋间行左胸切开术,打开心包,6-0无损伤缝线绕过左冠状动脉前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)近端深面并用圈套管将其套住^[4],用止血钳夹紧圈套管缺血30 min(心外膜发绀苍白表示缺血成功),然后松开圈套管再灌注2 h(心外膜重新充血表示血流恢复)。

实验分组及方法 随机选取60只大鼠,分为6组($n=10$),于缺血前对照组(CON组)静脉注射0.9%生理盐水;SB组经3 min静脉注射p38 MAPK抑制剂

SB203580(批号:EI-286, Biomol公司,美国)1.5 mg/kg; DMSO组经3 min静脉注射SB203580溶媒DMSO(批号:20041119, Biomol公司,美国)0.2 mL; ISO组通过100F型挥发罐(Ohio Medical Products公司,美国)吸入异氟烷(批号:2004A713, Baxter Healthcare公司,美国)1.0 MAC 30 min后停止吸入15 min,以排出体内的异氟烷;SB+ISO组和ISO+SB组分别在吸入异氟烷前和吸入异氟烷后30 min时经3 min内静脉注射SB203580 1.5 mg/kg。采用8100型气体分析仪(CSI公司,美国)连续监测异氟烷的呼气末浓度。记录麻醉后即刻(基础值)、吸入异氟烷15 min时、缺血前即刻、缺血15 min和再灌注1、2 h时心率(HR)、平均动脉压(MAP)以及心率收缩压乘积(systolic blood pressure × heart rate, RPP)。

再灌注2 h时再次阻断LAD,颈内静脉注射专利蓝使心脏正常区域蓝染,迅速取出心脏,分离左心室(left ventricle, LV)并横断分割成6块2 mm厚的组织块。分离出蓝染的LV正常组织后,将未染色的LV危险区组织放入0.5%氯化硝基四氮唑蓝溶液中37℃水浴15 min,10%甲醛过夜以固定组织,在解剖显微镜下将LV分割成正常区、缺血未梗死区和缺血梗死区3部分,分别称重,计算危险区(缺血未梗死区+缺血梗死区)心肌重量占LV心肌重量的百分比(危险区面积)和梗死区心肌重量占危险区心肌重量的百分比(梗死区面积)^[4]。

剩余30只大鼠随机分为5组($n=6$),CON组、SB组、ISO组、SB+ISO组和ISO+SB组所有处理同前。于缺血前、再灌注2 h时取LV组织,立即用液氮冷冻后-70℃保存。

蛋白水平的测定 采用Western blot法检测p38 MAPK的水平。将组织超声匀浆后提取蛋白,Lowry法测定蛋白含量。选用4%~20%聚丙烯酰胺凝胶(BIO-RAD公司,美国)分离蛋白,然后转至PVDF膜(BIO-RAD公司,美国)。加入Phospho-p38MAPK抗体(Thr180/Tyr182, 28B10, Cell Signaling公司,美国)孵育10 h, TBS-T溶液漂洗后加入IgG-HRP(Santa Cruz, 美国)孵育2 h, TBS-T溶液漂洗,最后进行增强化学发光反应,将PVDF膜放入发光液(Pierce公司, 美国)中,快速移置暗室,放在X光片下曝光显影。蛋

白条带密度的定量分析采用 5.1 版 UN-SCAN-IT 分析系统(Silk Scientific 公司,美国)。

统计学处理 采用 SAS 8.2 统计软件进行统计处理,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血流动力学变化 与基础值比较,吸入异氟烷 15 min 时大鼠 HR、MAP 和 RPP 下降($P < 0.05$),缺血前即刻 HR 及缺血期间 MAP 和 RPP 水平差

异无统计学意义($P > 0.05$),再灌注期间 MAP 和 RPP 降低($P < 0.05$)(表 1)。

梗死面积比较 各组大鼠心肌危险区面积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 CON 组比较,SB 组、ISO 组、SB + ISO 组和 ISO + SB 组心肌梗死面积降低($P < 0.05$);与 ISO 组比较,CON 组和 DMSO 组心肌梗死面积增加($P < 0.05$)(表 2)。

蛋白表达变化 各组大鼠心肌缺血前后 p38 MAPK 水平经 Western blot 测定显示:缺血前,各组 p38 MAPK 水平组间差异无统计学意义;再灌注后,CON 组和 ISO 组的 p38 MAPK 水平高于缺血前 CON 组($P < 0.05$)(图 1)。

表 1 各组血液动力学指标的比较

Tab 1 Systemic hemodynamics in different groups

($n = 10, \bar{x} \pm s$)

	Groups	Baseline	Isoflurane	Preocclusion	Occlusion	Reperfusion	
						1 h	2 h
HR (min^{-1})	CON	393.1 ± 54.2	—	360.2 ± 35.6	381.3 ± 57.6	358.6 ± 54.1	347.6 ± 43.1
	SB	338.7 ± 33.8	—	340.3 ± 42.2	343.1 ± 47.2	302.3 ± 32.4	290.0 ± 23.9
	DMSO	378.2 ± 45.3	—	374.8 ± 38.8	368.7 ± 65.4	337.6 ± 80.7	334.2 ± 92.3
	ISO	340.1 ± 41.1	305.3 ± 65.5 ⁽¹⁾	334.4 ± 45.1	373.3 ± 56.9	346.2 ± 61.2	336.6 ± 69.0
	SB + ISO	410.5 ± 48.3	300.2 ± 15.6 ⁽¹⁾	323.0 ± 11.6	363.1 ± 54.1	346.7 ± 45.4	341.1 ± 50.4
	ISO + SB	385.2 ± 51.9	294.6 ± 37.2 ⁽¹⁾	364.3 ± 26.9	377.7 ± 26.1	342.3 ± 37.6	362.7 ± 49.1
MAP (mmHg)	CON	105.1 ± 18.8	—	107.6 ± 16.1	97.4 ± 19.4	76.8 ± 16.4 ⁽¹⁾	71.2 ± 21.3 ⁽¹⁾
	SB	106.6 ± 17.9	—	120.2 ± 14.2	111.6 ± 17.3	80.1 ± 14.3 ⁽¹⁾	87.7 ± 34.4 ⁽¹⁾
	DMSO	116.4 ± 16.3	—	125.7 ± 13.3	116.3 ± 14.4	83.2 ± 18.2 ⁽¹⁾	68.3 ± 10.2 ⁽¹⁾
	ISO	114.5 ± 15.4	62.3 ± 14.8 ⁽¹⁾	100.4 ± 18.3	102.1 ± 14.1	71.9 ± 17.6 ⁽¹⁾	70.1 ± 22.6 ⁽¹⁾
	SB + ISO	110.9 ± 24.3	81.3 ± 9.4 ⁽¹⁾	112.4 ± 24.9	106.6 ± 22.1	80.3 ± 15.1 ⁽¹⁾	69.7 ± 9.3 ⁽¹⁾
	ISO + SB	110.2 ± 35.1	70.7 ± 12.1 ⁽¹⁾	127.6 ± 28.3	118.3 ± 34.4	79.1 ± 9.9 ⁽¹⁾	75.4 ± 8.4 ⁽¹⁾
RPP ($\text{mmHg} \cdot 10^3/\text{min}$)	CON	49.3 ± 14.2	—	44.3 ± 12.4	42.5 ± 12.1	33.8 ± 7.4 ⁽¹⁾	31.5 ± 8.1 ⁽¹⁾
	SB	49.4 ± 10.8	—	52.7 ± 9.3	44.8 ± 18.3	31.1 ± 6.4 ⁽¹⁾	32.1 ± 11.4 ⁽¹⁾
	DMSO	51.7 ± 11.4	—	56.1 ± 10.2	47.7 ± 12.1	35.6 ± 14.4 ⁽¹⁾	30.7 ± 12.1 ⁽¹⁾
	ISO	53.5 ± 10.3	26.3 ± 10.2 ⁽¹⁾	39.8 ± 11.3	45.3 ± 11.2	31.9 ± 10.3 ⁽¹⁾	31.1 ± 13.6 ⁽¹⁾
	SB + ISO	54.4 ± 13.9	29.9 ± 3.1 ⁽¹⁾	42.4 ± 5.4	43.8 ± 11.2	34.8 ± 7.2 ⁽¹⁾	32.3 ± 6.1 ⁽¹⁾
	ISO + SB	50.1 ± 11.5	27.4 ± 4.2 ⁽¹⁾	51.3 ± 12.1 ⁽¹⁾	43.2 ± 5.4	34.1 ± 5.5 ⁽¹⁾	34.1 ± 1.9 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ vs. baseline, $P < 0.05$; HR: Heart rate; MAP: Mean arterial pressure; RPP: Rate-pressure product; 1 mmHg = 0.133 kPa.

表 2 各组大鼠心肌危险区和梗死区面积百分比的比较

Tab 2 Comparison of the percentage of myocardial infarct size and area at risk in left ventricular area in rats

($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Group	Area at risk /Left ventricular area	Area of infarct /Area at risk
CON	45 ± 8	59 ± 4 ⁽²⁾
SB	43 ± 8	42 ± 10 ⁽¹⁾
DMSO	42 ± 6	62 ± 9 ⁽²⁾
ISO	44 ± 9	41 ± 8 ⁽¹⁾
SB + ISO	45 ± 7	43 ± 9 ⁽¹⁾
ISO + SB	43 ± 8	42 ± 9 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ vs. CON group, $F = 85.52, P = 0.000$; ⁽²⁾ vs. ISO group, $F = 52.17, P = 0.000$.

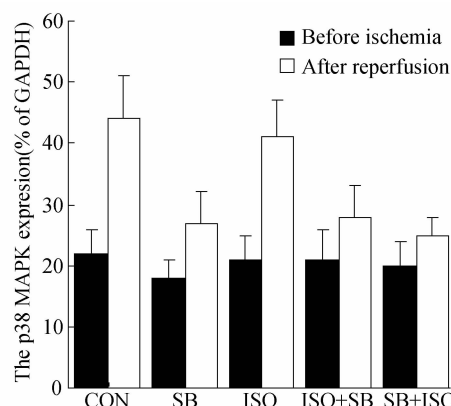


图 1 各组大鼠 p38 MAPK 表达 Western blot 结果
Fig 1 Western blot results of p38 MARK expression in different rat groups

⁽¹⁾ vs. CON group before ischemia, $F = 90.21, P = 0.000$.

讨 论

本研究将大鼠心肌危险区面积控制在42%~45%左右,排除了由于心肌缺血范围的差异而导致心肌梗死范围变化的实验误差,以保证实验结果的可靠性。本研究选择大鼠异氟烷呼气末浓度1.0 MAC相当于异氟烷呼气末浓度1.4%^[4]。

实验结果表明,与CON组比较,ISO组、SB组、SB+ISO组和ISO+SB组心肌梗死区面积减小,而这4组大鼠之间心肌梗死区面积差异无统计学意义,说明异氟烷预处理和p38 MAPK抑制剂SB203580均可减轻大鼠缺血再灌注损伤,但两种方法复合使用未使心肌梗死面积进一步降低,推测可能是:(1)两者保护作用机制不同,但最后汇集到一条通路上,因此两者联合未出现协同保护作用;(2)由于药物预处理仅可在一定范围内减轻心肌缺血再灌注损伤,其减轻程度有一定限度,因此复合使用不能得到更好的保护效果。此外,DMSO组心肌梗死面积与CON组比较差异无统计学意义,说明作为SB203580的溶剂,DMSO对实验结果无影响,未参与异氟烷预处理的心肌保护机制,因此在蛋白检测实验中,DMSO组未被列入。

蛋白表达的实验结果表明,缺血前,各组大鼠p38 MAPK水平较低,且各组差异无统计学意义;再灌注后,CON组和ISO组p38 MAPK水平升高,说明心肌缺血再灌注损伤可上调p38 MAPK水平,SB203580单独或复合异氟烷使用均有效地抑制了p38 MAPK水平的升高。结合梗死面积的实验结果,提示SB203580可能通过抑制再灌注后大鼠心肌p38 MAPK水平的升高而起保护作用,ISO组p38 MAPK表达与CON组无统计学差异,表明异氟烷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制可能与p38 MAPK无关。

本研究结果表明,SB203580单独使用可以减少心肌梗死面积,保护缺血再灌注损伤的心肌,这与Barancik等^[7]报道一致,SB203580本身就是对心脏有保护作用的药物,可以保护心肌抗缺血性损伤、延迟心肌细胞凋亡、增强心肌对缺血的耐受力、减少心肌梗死面积。本实验中心肌缺血前各组p38 MAPK均有少量表达,这可能与实验过程中大鼠的缺氧,手术刺激以及麻醉药等有关;心肌缺血后可见CON组和ISO组的p38 MAPK大量增加,由此认为,异氟烷诱导的APC心肌保护作用中,p38 MAPK通道未参与此机制信号转导过程。本课题组先前的实验研究^[4]已报道异氟烷预处理的大鼠心肌里,其3条MAPK

通路之一的ERK通道是开放的,并参与了抗缺血再灌注损伤的心肌保护机制。而本实验结果显示异氟烷预处理的大鼠心肌MAPK通路的另一条通路即p38 MAPK通路并未参加异氟烷预处理大鼠心肌的保护作用机制。

实验和临床研究证明^[8-9],IPC时p38 MAPK激活,起着信号转导作用,将胞外信息转入细胞核内,引发早期基因的表达,同时它参与了IPC心肌保护机制,起着激发和调节的双重作用。尽管IPC与APC信号转导机制有许多相似点,但我们的实验结论证明了p38 MAPK信号转导通路在异氟烷预处理心肌保护作用中未发挥作用,即p38 MAPK未参与异氟烷诱导的APC心肌保护机制。由此,本实验也从一个侧面证实了IPC和APC机制中存在着不同的信号转导通路和基因蛋白表达,这将有助于今后我们进一步探究IPC和APC机制中的不同信号转导通路。但Pavel等^[10]通过基因表达微阵列技术证明了IPC和APC心肌保护机制基因水平上的不同,并且发现相反结论,即IPC中p38 MAPK无表达,而在APC中p38 MAPK表达上调。这可能与实验模型中心肌缺血的时间、异氟烷吸入浓度、在体或离体心肌大鼠实验模型等差异有关。

目前,对于p38 MAPK的激活是心肌保护作用还是恶化作用尚无明确定论。Mocanu等^[11]报道p38 MAPK抑制剂SB203580通过抑制p38 MAPK的活性,消除IPC的心肌保护作用,同时这与抑制剂给药的时机有关。Khan等^[12]报道C-藻蓝蛋白通过p38 MAPK和ERK信号转导通路减轻心肌缺血再灌注损伤。同时也有报道^[7],猪(在体模型)心肌缺血前以及缺血期间给予p38 MAPK抑制剂SB203580可显著减少心肌梗死面积,保护心脏免受缺血再灌注损伤。这些差异也许与实验模型、动物种类差别、p38 MAPK异构体的不同生化功能以及胞外pH值^[13]有关。

综上所述,异氟烷预处理和p38 MAPK抑制剂SB203580对大鼠缺血再灌注损伤心肌有保护作用,p38 MAPK未参与异氟烷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制。这与以往研究的心肌缺氧预处理、IPC和心肌缺血再灌注下p38 MAPK信号转导通路的结果有所不同,进一步补充了APC机制中的信号转导通路的实验研究。

致谢 美国威斯康辛医学院(Medical College of Wisconsin)麻醉系 Dorothee Weihrauch, David A. Schwabe, Martin Bienengraeber, David C. Warltier, Judy R. Kersten, Phillip F. Pratt Jr.以及 Paul S. Pagel 教授在实验模型建立以及 Western

blot 实验方面提供了帮助与指导。

参 考 文 献

- [1] Riess ML, Costa AD, Carlson R Jr, et al. Differential increase of mitochondrial matrix volume by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(4): 1 049 - 1 055.
- [2] 覃琴, 王琛, 朱江, 等. 七氟烷预处理中 NF- κ B 的激活对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2008, 29(3): 197 - 200.
- [3] 刘霞, 王琛, 谢红, 等. 七氟烷预处理对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌 NF- κ B p50 活性表达的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2009, 30(2): 23 - 28.
- [4] 王琛, 谢红, 覃琴, 等. 异氟烷预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌 ERK1/ERK2、HIF-1 α 和 VEGF 水平的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2007, 27(10): 886 - 889.
- [5] Roesslein M, Frick M, Auwaerter V, et al. Sevoflurane-mediated activation of p38-mitogen-activated stresskinase is independent of apoptosis in Jurkat T-cells[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(4): 1 150 - 1 160.
- [6] Lochner A, Marais E, Genade S, et al. Protection of the ischaemic heart: investigations into the phenomenon of ischaemic preconditioning [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2009, 20(1): 43 - 51.
- [7] Barancik M, Htun P, Strohm C, et al. Inhibition of the cardiac p38-MAPK pathway by SB203580 delays ischemic cell death [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(3): 474 - 483.
- [8] Nakano A, Baines CP, Kim SO, et al. Ischemic preconditioning activates MAPKAPK2 in the isolated rabbit heart: evidence for involvement of p38 MAPK [J]. *Circ Res*, 2000, 86(2): 144 - 151.
- [9] Vohra HA, Galinanes M. Myocardial preconditioning against ischemia-induced apoptosis and necrosis in man [J]. *J Surg Res*, 2006, 134(1): 138 - 144.
- [10] Pavel S, Rafaela DS, Eliana L, et al. Trigger-dependent Gene Expression Profiles in cardiac preconditioning: evidence for distinct genetic programs in ischemic and anesthetic preconditioning [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(3): 474 - 488.
- [11] Mocanu MM, Baxter GF, Yue Y, et al. The p38 MAPK inhibitor, SB203580, abrogates ischaemic preconditioning in rat heart but timing of administration is critical [J]. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95(6): 472 - 478.
- [12] Khan M, Varadharaj S, Ganesan LP, et al. C-phycoerythrin protects against ischemia-reperfusion injury of heart through involvement of p38 MAPK and ERK signaling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(5): H2 136 - H2 145.
- [13] Stathopoulou K, Gaitanaki C, Beis I. Extracellular pH changes activate the p38-MAPK signalling pathway in the amphibian heart [J]. *J Exp Biol*, 2006, 209(Pt 7): 1 344 - 1 354.

(收稿日期: 2009 - 11 - 04; 编辑: 张秀峰)

(上接第 268 页)

反映轻度、中度与重度组间的差别。因此, 强度灌注参数不能敏感地反映肝纤维化所致的肝内微循环改变。

由此可见, 超声造影定量分析可获得反映肝内微循环灌注的多种参数, 肝静脉的到达时间(HV-AT)、肝内渡越时间(HA-HVTT、PV-HVTT 和 PA-HVTT)、门静脉的灌注强度(PI、ISI)与肝纤维化程度相关性较好, 其中肝内渡越时间尤其 PV-HVTT 是评估肝纤维化程度最佳的超声造影定量参数。

参 考 文 献

- [1] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 209 - 218.
- [2] 王本刚, 徐智章, 丁红, 等. 基于 DICOM 标准的超声造影分析系统 [J]. *上海医学影像*, 2007, 16(2): 169 - 171.
- [3] 林希元, 丁红, 王本刚, 等. 超声造影伽马拟合分析技术对肝癌微循环血流灌注的定量研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(2): 251 - 253.
- [4] Lim AK, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C [J]. *Gut*, 2005, 54(1): 128 - 133.
- [5] Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, et al. Hepatic vein transit time of SonoVue: a comparative study with Levovist [J]. *Radiology*, 2006, 240(1): 130 - 135.

(收稿日期: 2009 - 11 - 11; 编辑: 王蔚)