

- 8 Symon L, Kuyama H, Kendall B. Dural arteriovenous malformations of the spine. *J Neurosurg* 1984; 60: 238-247.
- 9 Afshar J, Doppmann J, Oldfield E. Surgical interruption of intradural draining vein as curative treatment of spinal dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg*, 1995; 82: 196-200.
- 10 Westphal M, Koch C. Management of spinal dural arteriovenous fistulae using an interdisciplinary neuroradiological/neurosurgical approach;

experience with 47 cases. *Neurosurgery*, 1999; 45: 451-458.

- 11 Hassler W, Thron A, Grote E. Hemodynamics of spinal dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 1989; 70: 360-370.

(收稿日期: 2002-04-29)

(本文编辑: 高宏)

·论著摘要·

p38 MAPK 在心脏移植排斥反应中的作用

张霄鹏 曹月敏 孟爱宏 白玉山 王志康

移植排斥反应是器官移植的核心问题。近来发现, p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38MAPK) 转导通路参与其中。本研究旨在探讨移植心脏心肌细胞 p38 MAPK 和 TNF- α 的表达及它们与心肌损伤和心肌细胞凋亡的关系, 探讨 tacrolimus(FK506) 对 p38MAPK 的作用。

1 材料和方法: (1) SD 大鼠、Wister 大鼠均为雄性, 体重 220~280 g。采用改良 Ono 术式施行大鼠异位心脏移植。实验分 3 组: 同系对照组 (SD 大鼠间移植)、同种移植组 (Wister 大鼠到 SD 大鼠的心脏移植) 和 FK506 治疗组 (Wister 大鼠到 SD 大鼠心脏移植, 术后给予 FK506 腹腔注射), 每组 25 只, 于移植后 1、3、5、7 d 分别处死 5 只取材, 其余 5 只观察生存时间。(2) 常规 HE 染色, 按国际心肺移植学会标准分级测定移植心脏急性排斥反应 (0~4 级分别计 0~4 分)。(3) TUNEL 染色观察心肌细胞凋亡情况。(4) 采用 RT-PCR 方法检测移植心肌组织 TNF- α mRNA 的含量。(5) 免疫斑点法检测心肌组织 p38MAPK 含量。

2 统计学处理: 数据用均数 \pm 标准差表示, 用 SPSS10.0 软件分析, F 检验。

3 结果: (1) 移植心脏病理改变: 同

种移植组术后第 1、3 天心肌结构与同系移植组和 FK506 治疗组比较无明显差别; 5 d 后淋巴细胞浸润呈弥漫性, 出现心肌间质水肿及灶性心肌坏死, 其排斥反应强度 (3.20 ± 0.84) 分, 较同系移植组 (0.6 ± 0.55) 分和 FK506 治疗组的 (1.20 ± 0.45) 分显著增强 ($P < 0.01$)。(2) 移植心脏存活时间: 同种移植组存活时间 (8.0 ± 1.0) d 明显短于同系移植组 (133.2 ± 16.8) d 和 FK506 治疗组 (107.6 ± 14.1) d 差异有显著性 ($P < 0.01$)。(3) 移植心脏细胞凋亡状况: 各组术后第 1、3 天未见明显差别, 5 d 后同种移植组心肌细胞凋亡数为 (182.6 ± 80.7) 个/5 个高倍视野, 明显高于对照组 (25.0 ± 11.6) 个/5 个高倍视野及 FK506 治疗组的 (32.2 ± 22.9) 个/5 个高倍视野 ($P < 0.01$)。(4) TNF- α mRNA 表达: 各组移植术后第 1、3 天, TNF- α mRNA 含量未见明显差异; 第 5 天后同种移植组 TNF- α mRNA 含量为 (53.6 ± 4.3)%, 明显较同系移植组的 (31.4 ± 1.1)% 和 FK506 治疗组的 (34.7 ± 3.3)% 高, 3 组间差异有显著性 ($P < 0.01$)。(5) 心肌组织中 p38 MAPK 含量 (以密度积分值表示): 术后第 1 天, 各组心肌组织 p38MAPK 含量无明显差异; 第 3 天均有增高, 但同种移植组心肌组织中 p38 MAPK 的含量 (15.886 ± 4.986) 较同系移植组 (8.181 ± 3.377) 和 FK506 治疗组 (6.174 ± 2.357) 增高更加明显, 差异有显著性 ($P < 0.01$); 第 5 天达到高峰, 但仍以同种异体移植

4 讨论: 本研究发现, 与同系异体组比较, 同种异体移植心脏发生了明显的排斥反应, 并存在大量凋亡细胞, 其移植心脏表达 TNF- α mRNA 及心肌的 p38 蛋白含量明显增高, 提示移植排斥反应中 p38MAPK 激活同 TNF- α 的产生、心肌细胞凋亡及损伤和功能异常存在密切关系。Iwai-Kanai 等^[1] 发现在大鼠心脏缺氧模型中, p38MAPK 被激活, 导致心肌细胞凋亡。Ballard-Croft 等^[2] 研究发现 p38MAPK 抑制剂可减少烧伤大鼠心肌 TNF- α 含量。因此, 阻断 p38MAPK 转导通路可能为克服器官移植排斥反应提供新思路。

Tatekawa 等在大鼠小肠移植模型中发现, FK506 通过抑制 p38MAPK 来减少小肠细胞分泌细胞因子, 与本实验中 FK506 治疗组心肌组织 TNF- α 表达水平降低一致, 提示 FK506 至少部分是通过抑制心肌组织中 p38MAPK 激活发挥抑制免疫排斥反应的。

参 考 文 献

- 1 Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Savamura T, et al. Activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation*, 2001; 104: 2948-2954.
- 2 Ballard-Croft C, White DJ, Maass DL, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in cardiac myocyte secretion of the inflammatory cytokine TNF- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001; 280: H1970-1981.

基金项目: 河北省科技厅基金资助项目 (012761230)

作者单位: 石家庄 050071, 河北省人民医院心胸外科 (张霄鹏、曹月敏、白玉山、王志

(收稿日期: 2002-02-28)