

◇临床医学◇

Wilson 病患者血清 MMP-1、TIMP-1 的检测及其临床应用价值

薛本春, 韩咏竹, 杨任民

(安徽中医学院神经病学研究所附属医院, 安徽 合肥 23061)

摘要:目的 探讨 Wilson 病(WD)患者血清基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和金属蛋白酶-1 组织抑制因子(TIMP-1)检测的临床应用价值。方法 选取 WD 患者 61 例、正常对照 20 例,分别采用双抗体夹心 ABC-EIASA 法检测血清 MMP-1、TIMP-1,放射免疫法检测血清 HA、LN、PCⅢ、C-IV,比较两组血清指标的差异,并将 WD 患者血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值与 HA、LN、C-IV 等传统肝纤维化指标进行相关性分析,同时结合 WD 临床分型、肝脏 B 超分型及病理分期进行各型、各期比较及相关性研究。结果 WD 患者血清 MMP-1 较正常对照明显减低($P < 0.01$),而血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值较正常对照明显增高($P < 0.01$);在 WD 各临床分型、肝脏 B 超分型及肝纤维化病理分期中,脑-内脏型组、结节型组及肝纤维化晚期组患者血清 MMP-1 最低,而血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值最高;血清 MMP-1 与传统肝纤维化指标、WD 临床及 B 超分型呈负相关,而血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值则与之呈正相关。结论 血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值是反映 WD 肝纤维化程度的较好指标,这些指标水平与 WD 临床及 B 超分型有很好的相关性,特别是血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值对动态观察 WD 肝纤维化演变过程、判断肝纤维化程度具有重要的临床意义。

关键词: Wilson 病;肝纤维化;MMP-1;TIMP-1

Clinical value of checking serum MMP-1 and TIMP-1 in patients with Wilson's disease

XUE Ben-chun, HAN Yong-zhu, YANG Ren-min

(Institute of Neurology, Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061 China)

Abstract: **Aim** To explore the clinical value of checking serum MMP-1 and TIMP-1 in patients with Wilson's disease(WD). **Methods**

We selected 61 patients with WD as study group, 20 healthy people as control group. In both groups, we checked serum MMP-1 and TIMP-1 by ELISA, serum HA, LN, PCⅢ and C-IV by radioimmunoassay(RIA). In study group, serum MMP-1, TIMP-1 and the ratio of TIMP-1/MMP-1 were compared with those in the control group and analyzed respectively in correlation with those traditional hepatic fibroindexes such as serum HA, LN, C-IV, etc. Furthermore, those new hepatic fibroindexes were also compared in the groups of different clinical type, B-ultrasonic wave type and pathological stage of the liver and analyzed in correlation with them correspondingly. **Results** The level of serum MMP-1 was significantly lower than that in control group($P < 0.01$) while the level of serum TIMP-1 and the ratio of TIMP-1/MMP-1 were significantly higher($P < 0.01$); In the group of brain-liver type, nodule type and the late stage of the hepatic fibrosis, the level of serum MMP-1 was the lowest while the level of serum TIMP-1 and the ratio of TIMP-1/MMP-1 were the highest. The level of serum MMP-1 was negatively correlated with those traditional hepatic fibroindexes, clinical types and B-ultrasonic wave types, while the level of serum TIMP-1 and the ratio of TIMP-1/MMP-1 were positively correlated with them. **Conclusion** Serum MMP-1, TIMP-1 and the ratio of TIMP-1/MMP-1 were good indexes that can reflect the degree of hepatic fibrosis in WD. These indexes had better correlation with the clinical types and B-ultrasonic wave types, especially serum TIMP-1 and the ratio of TIMP-1/MMP-1 took an important part in measuring the degree of hepatic fibrosis and observing the variable course of hepatic fibrosis in WD.

Key words: Wilson's disease; hepatic fibrosis; Matrix metalloproteinase-1; Tissue inhibitors of metalloproteinase-1

Wilson 病(WD),是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病。由于铜代谢障碍造成 WD 患者体内过量铜沉积,产生以肝、脑等为主的全身脏器的慢性损害^[1]。肝纤维化是肝脏受到慢性损害时细胞外基质(ECM)可逆性沉积的创伤愈合过程,是肝脏慢性损害发展至肝硬化的必经阶段^[2]。临床病理证实:肝纤维化或肝硬化几乎是每一个 WD 患者肝脏的主要病理改变^[3,4]。多年来我院一直致力于寻找血清学指标来监测 WD 肝纤维化发展过程,前期研究主要集中在透明质酸(HA),层粘蛋白(LN),IV 型胶原(C-IV)等指标,研究表明:这些指标主要反映肝脏 ECM 的合成,因此对判断 WD 肝纤维化程度具有一定的临床应用价值^[5]。近年来,随着对 ECM 降解机制研究的深入,认为 ECM 降解不足,特别是后期 ECM 降解减少是导致 WD 发生肝纤维化或肝硬化的主要机

制^[3]。目前已知:基质金属蛋白酶-1(MMP-1)是参与 ECM 降解的主要酶,在 ECM 降解过程中起主要作用,而金属蛋白酶-1 组织抑制因子(TIMP-1)则主要通过抑制 MMP-1 活性来阻止 ECM 降解。本研究通过对 WD 患者血清 MMP-1、TIMP-1 等指标的检测,并结合不同的肝纤维化病理分期、肝脏 B 超类型及临床类型进行分析,研究,来探讨该血清指标检测的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 WD 组 61 例 WD 患者来自安徽中医学院神经病学研究所附属医院 2005 年 9 月~2006 年 4 月期间住院患者,均为未经驱铜治疗的初诊患者或近半年以上未正规驱铜治疗的

复诊患者,所有病例均符合WD诊断标准^[1]。其中男34例,女27例;年龄8~32岁,平均(22.7±7.6)岁;病程6月~4年不等,平均(24.2±13.2)月。

1.1.2 对照组 同期选择20例无血缘关系的健康志愿者作为正常对照组,其中男11例,女9例,年龄10~29岁,平均(21.5±7.8)岁。所有志愿者血清铜、铜蓝蛋白及铜氧化酶等铜代谢检查均正常,并排除病毒性肝炎等其它相关疾病。WD组与正常对照组年龄、性别均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 血清标本留取及检测 61例WD患者及20例正常对照分别于清晨采取空腹静脉血6ml,经低速冷冻离心后取血清约3ml等分置于6个离心管中,-20℃冰箱保存。血清MMP-1、TIMP-1测定采用双抗体夹心ABC-EIASA法,试剂盒由美国RB公司提供;血清HA、LN、PCⅢ、C-IV测定采用放射免疫法(RIA),试剂盒由上海海研医学生物技术有限公司提供。各指标测定均严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 肝标本留取及肝组织中MMP-1、TIMP-1阳性表达细胞的计数方法 6例WD脾切除术患者及1例外伤性肝脾破裂患者,分别于肝左叶下缘取少许肝组织标本,取材后立即固定于10%福尔马林溶液中,常规石蜡包埋切片,HE染色,参照Scheuer^[6]肝纤维化分期标准,将这6例肝标本纤维化程度分为中期组2例,晚期组4例。对阳性结果分别作半定量分析,即取4个角及中央共5个200×视野,计数每200×视野中阳性细胞的平均值。MMP-1、TIMP-1免疫组化试剂盒分别由武汉博士德及福州迈新生物技术有限公司提供。

1.2.3 WD临床分型 采用杨任民教授的WD分型标准^[1],根据损害脏器的重点及临床表现的不同,将61例WD患者分为脑型组(17例)、肝型组(16例)、脑-内脏型组(28例)。

1.2.4 WD肝脏B超分型 采用王兴族等对WD肝脏B超分型方法^[7],即按照肝损害在B超上表现的轻重不同,将61例WD患者分为脂肪浸润型(5例)、光点闪烁型(6例)岩层征型(17例)、树枝光带型(12例)、结节型(21例)。

1.3 统计学方法 所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS11.5软件进行统计学处理,成组资料比较采用双侧t检验,多个样本均数之间的两两比较采用q检验,相关分析采用partial correlation分析。

2 结果

2.1 WD组与正常对照组肝纤维化血清指标的比较 见表1。由表1所见:WD组血清TIMP-1、HA、LN、PCⅢ、C-IV较正常对照明显增高;而血清MMP-1较正常对照明显减低,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。

表1 WD组与正常对照组肝纤维化血清指标的比较($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

血清肝纤维化指标	正常对照组 (n=20)	WD组 (n=61)
MMP-1	155.06 ± 15.50	128.80 ± 14.44**
TIMP-1	44.67 ± 5.17	63.62 ± 16.05**
TIMP-1/MMP-1	0.29 ± 0.15	0.49 ± 0.14**
HA	49.14 ± 13.52	236.21 ± 63.15**
LN	114.03 ± 11.09	176.64 ± 49.56**
PCⅢ	86.13 ± 17.68	149.79 ± 40.44**
C-IV	43.50 ± 7.38	129.32 ± 48.41**

注:WD组与正常对照组比较:** $P<0.01$

2.2 WD血清MMP-1、TIMP-1等指标与HA等传统肝纤维

化血清指标的相关性 见表2。由表2所见:血清MMP-1与HA、LN、PCⅢ、C-IV呈负相关,并且与纤维化程度相关性较好的HA、LN两个指标相关性也较好($P<0.01$);而血清TIMP-1及TIMP-1/MMP-1的比值与HA、LN、PCⅢ、C-IV成正相关,并且血清TIMP-1及TIMP-1/MMP-1的比值与HA、LN两个指标也相关性较好($P<0.01$)。

表2 WD血清MMP-1、TIMP-1与HA、LN等肝纤维化指标相关性(r值)

	HA	LN	PCⅢ	C-IV
MMP-1	-0.276	-0.228	-0.186	-0.163
TIMP-1	0.212	0.225	0.103	0.176
TIMP-1/MMP-1	0.201	0.208	0.101	0.169

2.3 WD血清及肝组织中MMP-1、TIMP-1表达水平与肝纤维化程度的关系 见表3。由表3所见,WD肝纤维化晚期组患者,其肝组织中MMP-1阳性细胞表达较中期组减少,而TIMP-1阳性细胞表达较中期组明显增多,并且血清MMP-1、TIMP-1水平高低与其肝组织中MMP-1、TIMP-1表达水平高低相一致。

表3 WD肝组织中MMP-1、TIMP-1的表达及血清MMP-1、TIMP-1测定

组别	例数	MMP-1		TIMP-1	
		肝组织中阳性 表达细胞数	血清 (ng/ml)	肝组织中阳性 表达细胞数	血清 (ng/ml)
F2 中期组	例1	12.4	136.48	29.2	59.34
	(S2-3) 例2	9.8	119.25	34.6	62.58
F3 晚期组	例3	8.2	107.65	55.4	69.38
	(S4~Le) 例4	8.0	105.11	58.6	72.45
	例5	8.0	107.10	60.2	78.9
对照组	例6	6.8	98.48	65.4	83.45
	例7	15.2		16.0	

2.4 WD血清MMP-1、TIMP-1等指标与肝脏B超分型的相关性 见表4。由表4所见:结节型组血清MMP-1最低,而血清TIMP-1及血清TIMP-1/MMP-1的比值最高;脂肪浸润型组血清MMP-1最高,而血清TIMP-1及血清TIMP-1/MMP-1的比值最低;结节型组血清MMP-1、TIMP-1及TIMP-1/MMP-1的比值与其它各型组比较有显著性差异($P<0.05$),而结节型组以外其它各型组之间比较无显著性差异($P>0.05$)。按照B超表现上肝损害从轻到重,血清MMP-1与B超分型之间呈负相关,相关系数为-0.196,血清TIMP-1及TIMP-1/MMP-1的比值与B超分型之间呈正相关,相关系数分别为0.218、0.256($P<0.01$)。

表4 WD血清MMP-1、TIMP-1等指标与肝脏B超分型的相关性($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

分型	例数	MMP-1	TIMP-1	TIMP-1/MMP-1
脂肪浸润型	5	140.28 ± 13.68	56.55 ± 14.36	0.40 ± 0.12
光点闪烁型	6	129.37 ± 15.8	58.26 ± 16.01	0.45 ± 0.14
岩层征型	17	130.67 ± 16.38	63.58 ± 15.36	0.48 ± 0.15
树枝光带型	12	130.32 ± 18.10	60.35 ± 14.12	0.47 ± 0.12
结节型	21	114.26 ± 15.36*	75.03 ± 16.58**	0.67 ± 0.15**
r值		-0.196	0.218	0.256
P值		<0.05	<0.01	<0.01

注:与脂肪浸润型、光点闪烁型、岩层征型及树枝光带型相比* $P<0.05$;与脂肪浸润型、光点闪烁型、岩层征型及树枝光带型相比,** $P<0.01$

2.5 WD血清MMP-1、TIMP-1等指标与临床表型的相关性 见表5。由表5所见:脑型组血清MMP-1最高,肝型组次之,脑-内脏型组最低;脑-内脏型组血清TIMP-1及血清TIMP-

1/MMP-1 的比值在最高,肝型组次之,脑型组最低。各組間血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值比較有顯著性差異($P < 0.01$)。按照臨床表型肝損害從輕到重,血清 MMP-1 水平與臨床表型呈負相關,相關系數為 -0.4265 ,而血清 TIMP-1 水平及血清 TIMP-1/MMP-1 的比值與臨床表型呈正相關,相關系數分別為 $0.5062, 0.7850$ ($P < 0.01$)

表5 血清 MMP-1、TIMP-1 等指標與臨床表型的相关性

分型	例數	MMP-1	TIMP-1	TIMP-1/MMP-1
腦型	17	156.45 ± 22.05	52.36 ± 11.08	0.34 ± 0.16
肝型	16	127.15 ± 15.95	68.90 ± 15.80	0.54 ± 0.13
腦-內臟型	28	102.34 ± 13.56	81.05 ± 22.52	0.78 ± 0.11
r 值		-0.4265	0.5062	0.7850

3 讨论

WD 肝纖維化是代謝性肝纖維化的一種,是由於銅離子排泄障礙而在肝內緩慢蓄積,通過激活肝星狀細胞,引起肝損傷修復時 ECM 的合成與降解不平衡,並最終導致 ECM 在肝內不斷沉澱的病理過程。近年來,隨着對 ECM 降解機制研究的深入,認為 ECM 降解不足,特別是後期 ECM 降解明顯減低是導致 WD 發生肝纖維化或肝硬化的主要機制^[3]。目前已知:參與 ECM 降解的酶主要為基質金屬蛋白酶(MMPs)和金屬蛋白酶組織抑制因子(TIMPs),MMP-1 作為 MMPs 的基本型,在肝內主要由肝星狀細胞、肝細胞、Kupffer 細胞、內皮細胞產生,能夠特異性地降解肝纖維組織內的 I、III 型膠原等 ECM 成分,故在肝內 ECM 降解代謝中發揮着重要作用。而 MMP-1 的活性主要受體內 TIMP-1 抑制,TIMP-1 通過與有活性的 MMP-1 以 1:1 的分子比例非共價結合,從而特異性地抑制 MMP-1 對 ECM 的降解活性^[8]。因此 MMP-1、TIMP-1 是反映 WD 肝纖維降解代謝的指標,TIMP-1/MMP-1 的比值可以大致了解體內 TIMP-1 對 MMP-1 的抑制程度,進而可間接反映 MMP-1 對肝纖維化組織中 ECM 的降解活性。

本研究中 61 例 WD 患者血清 MMP-1 較正常對照明顯減低($P < 0.01$),而血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值較正常對照明顯增高($P < 0.01$),並且肝組織免疫組化研究也證實:肝纖維化晚期組 WD 患者,其肝組織內 MMP-1 的表達水平較正常下降 43.4 ~ 55.2%,而 TIMP-1 表達水平較正常升高 2.5 ~ 3.1 倍,此與 Lichtinghagen R 等對慢性乙型肝炎肝硬化患者,其肝組織中 TIMP-1 表達水平較正常升高 4.1 倍,而 MMP-1 表達水平較正常下降 60% ~ 70% 研究結果^[9,10] 較接近,表明 WD 患者體內普遍存在着對 ECM 的降解不足,這可能與 WD 患者起病隱襲,發病年齡小,較早發生肝纖維化或肝硬化有關。本研究進一步對 WD 不同肝纖維化病理分期肝組織中 MMP-1、TIMP-1 表達水平及相應血清 MMP-1、TIMP-1 測定結果表明:血清 MMP-1、TIMP-1 水平與其肝組織中 MMP-1、TIMP-1 表達水平相一致,即隨着 WD 肝纖維化程度的加重,肝組織中 TIMP-1 表達水平逐漸增高,MMP-1 表達水平逐漸下降,相應地血清 TIMP-1 水平也逐漸增高,血清 MMP-1 水平也逐漸下降。此結果與 Boeker 等對慢性病毒性肝炎患者不同病理時期肝組織中 MMP-1、TIMP-1 表達水平高低與其血清 MMP-1、TIMP-1 水平高低相一致研究結果^[11,12] 相似,由此進一步說明血清 MMP-1、TIMP-1 可以用來反映 WD 肝纖維化程度。此外,本研究中 WD 患者血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值與 HA、LN 等傳統肝纖維化指標具有較好的相關性,既往研究已證實:血清 HA、LN 等指標能夠較好地反映

WD 肝纖維增生及肝纖維化程度^[5],因此同樣可以證明:血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值能夠較好地評價 WD 肝纖維化程度,而血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值可能與 HA、LN 具有相似的診斷價值^[13]。

本研究通過對不同肝臟 B 超類型的 WD 患者血清中 MMP-1、TIMP-1 的比較及與肝臟 B 超分型相關性分析,表明:隨着 WD 肝損害在 B 超表現上的加重,血清 TIMP-1 水平逐漸增高,而血清 MMP-1 水平逐漸減低,相應地血清 TIMP-1/MMP-1 的比值也逐漸增高,表明其肝纖維化程度在逐漸加重,並且以結節型肝 B 超表現患者肝纖維化程度為最重。由於血清 MMP-1、TIMP-1 水平及 TIMP-1/MMP-1 的比值與 WD 肝臟 B 超分型具有一定的相關性,因此血清 MMP-1、TIMP-1 水平及 MMP-1/TIMP-1 的比值的高低可以反映 WD 肝損害在 B 超表現上的輕重不同,並能評估各 B 超類型 WD 患者的肝纖維化程度的輕重。本研究還通過對不同臨床類型 WD 患者血清 MMP-1、TIMP-1 的比較及與臨床類型相關性分析可以看出:腦-內臟型患者血清 TIMP-1 水平及血清 TIMP-1/MMP-1 的比值在最高,而血清 MMP-1 水平最低,表明腦-內臟型 WD 患者肝纖維化程度最重;腦型患者血清 TIMP-1 水平及血清 TIMP-1/MMP-1 的比值在最低,而血清 MMP-1 水平最高,表明腦型 WD 患者肝纖維化程度較輕。此可能與 WD 患者體內銅沉澱的病理生理過程及損傷臟器的重點不同有關。由於血清 MMP-1、TIMP-1 水平及 TIMP-1/MMP-1 的比值與 WD 臨床分型有較好的相關性,因此血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值測定可以反映肝損害的輕重及肝纖維化程度,對 WD 臨床分型具有一定的指導意義。

總之,血清 MMP-1、TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值是反映 WD 肝纖維化程度的較好指標,這些指標水平與 WD 臨床分型及 B 超分型有很好的相關性,特別是血清 TIMP-1 及 TIMP-1/MMP-1 的比值對動態觀察 WD 肝纖維化演變過程、判斷肝纖維化程度具有重要的臨床意義。

參考文獻:

- [1] 楊任民主編. 肝豆狀核變性[M]. 第一版. 合肥: 安徽科技出版社, 1995, 16 - 156.
- [2] 李定國, 陳灝波. 肝纖維化研究現狀及展望[J]. 上海第二醫科大學學報, 2005, 25(2): 101 - 2.
- [3] 孫艷玲, 趙景民, 李文淑, 等. 兒童 Wilsons 病的臨床病理特徵及其肝纖維化機制探討[J]. 解放軍醫學雜誌, 2005, 30(4): 300 - 2.
- [4] 胡錫琪, 張綿生. 肝纖維化的病理診斷實踐與理論[J]. 診斷學理論與實踐, 2005, 4(1): 71 - 4.
- [5] 從時兵, 洪銘銘, 楊任民. 肝豆狀核變性肝纖維化與臨床分型、B 超分型相關性分析[J]. 安徽醫學, 2004, 21(6): 58 - 61.
- [6] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. [J] Hepatol. 1991; 13: 372.
- [7] 王興族, 李傳富, 王新宇, 等. 38 例肝豆狀核變性的肝腎聲像圖研究. 中華超聲影像學雜誌, 1993, 2(2): 58 - 60.
- [8] 楊長青, 胡國齡, 譚德明, 等. 實驗性肝纖維化時 MMP-1、TIMP-1 的表達與 I、III 型膠原含量變化的關係[J]. 臨床肝胆病雜誌, 2000, 16(4): 222 - 4.
- [9] Lichtinghagen R, Breitenstein K, Arndt B, et al. Comparison of matrix metalloproteinase expression in normal and cirrhotic human liver. Virchows Arch, 1998, 432(2): 153 - 8.

先天性心脏病介入治疗中和治疗后严重并发症回顾分析

周碧蓉,汪太平,徐岩

(安徽医科大学第一附属医院心内科,安徽合肥 230022)

摘要:目的 分析先天性心脏病(先心病)介入治疗中和治疗后严重并发症的发生率、原因及可能的处理。方法 对2004年1月至2006年10月187例4种常见先心病介入治疗的患者介入治疗中和治疗后发生的13例严重并发症作回顾性分析。结果 严重并发症总发生率为6.95%(13/187),其中动脉导管未闭(PDA)封堵术组为3.92%(2/51),房间隔缺损(ASD)封堵术组为8.89%(4/45),肺动脉瓣球囊成形术(PBPV)组为6.25%(1/16),室间隔缺损(VSD)封堵术组为8.00%(6/75)。结论 先心病介入治疗是相对安全的、严重并发症低的介入手术方法,术中、术后应作严密监测,警惕封堵术严重并发症的发生。

关键词:先天性心脏病;并发症;介入治疗

Retrospective analysis of severe complications induced by interventional therapy for congenital heart disease

ZHOU Bi-rong, WANG Tai-ping, XU Yan

(Dept of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province 230022, China)

Abstract: **Aim** To approach the incidence, cause and possible treatment of severe complications during or after congenital heart disease interventions. **Methods** Interventional procedures of congenital heart disease were performed in 187 patients from January 2004 to October 2006. We divided them into four groups, among whom 13 patients with severe complications were retrospectively analyzed. **Results** The overall severe complication rate was 6.95% (13/187), i. e. 3.92% (2/51) of PDA group, 8.89% (4/45) of ASD group, 6.25% (1/16) of PBPV group, and 8.00% (6/75) of VSD group. **Conclusion** The severe complication rates of interventional therapy for congenital heart disease are low. It is a relatively safe interventional method, yet careful supervision is necessary during or after procedure.

Key words: congenital heart disease; complications; interventional therapy

先天性心脏病(简称先心病)在新生儿中检出率约为0.7%,外科手术是传统的治疗方法,但外科手术需要开胸和体外循环,对机体的损伤大,并有一定的手术并发症和留下手术瘢痕,对病人造成长久的身体和心理上的创伤,微创介入方法治疗先心病是近几十年来心血管专业医生追求的目标^[1]。可应用介入治疗的4种常见先心病为继发孔房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、肺动脉瓣狭窄(valvar pulmonary stenosis, PS)^[2]。近几年来随着Amplatzer封堵器及国产器材的临床应用,先心病的介入治疗日趋普及。与此同时,先心病介入治疗的并发症也越来越引起关注,其并发症发生率各家报道不一。为了从科研角度研究导管封堵技术,为进一步提高先心病介入治疗的成功率,降低并发症及死亡率,现将我院187例先心病介入治疗中和治疗后发生的严重并发症进行总结分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2004年1月至2006年10月在安徽医科大学第一附属医院行介入治疗的4种常见先心病患者187例,年龄3~54岁,平均(16.5±12.1)岁。所有患者均根据症

状、体征、X线、心电图(ECG)、心脏彩超等确诊,其中PDA 51例(PDA封堵术组);ASD 45例(ASD封堵术组);肺动脉瓣狭窄16例[肺动脉瓣球囊成形术(PBPV)组];室间隔缺损75例(VSD封堵术组)。

1.2 方法 局麻或全麻(小儿)下所有患者穿刺股静脉和(或)股动脉,穿刺动脉成功后给予肝素50 U·kg⁻¹。肺动脉瓣球囊成形术采用单球囊或双球囊法,PDA、ASD和VSD均采用蘑菇伞封堵,术中心电图及压力监测,在X线透视、造影及经胸超声心动图监视下,按照常规方法介入封堵术封堵。手术过程见先天性心脏病介入治疗指南^[2,3]。急性心包填塞经胸超声心动图和(或)手术证实;股动静脉瘘经血管超声验证;心律失常由心电监护和(或)ECG证实。封堵器脱落由超声心动图和外科开胸手术证实。

2 结果

介入治疗病人共187例,无死亡,13例发生严重并发症,总发生率为6.95%(13/187),其中PDA封堵术组为3.92%(2/51);ASD封堵术组为8.89%(4/45);肺动脉瓣球囊成形术组为6.25%(1/16);室间隔缺损封堵术组为8.00%(6/75)。见表1。

[10] 朱跃科,王宝恩,申俊俊,等.肝纤维化过程中胶原、MMPs、TIMPs表达的动态变化及相互关系[J].中华肝病杂志,2004;12(10):612-5.

[11] Boeker KH, Haberkorn CI, Michel D, et al. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and TIMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Clin Chim Acta, 2002, 316(1-2):78-81.

[12] Murawaki Y, Ikuta Y, Kawasaki H. Serum matrix metalloproteinases in patient with chronic viral hepatitis[J]. Gastroenterol Hepatol. 1999;14(2):138-45.

[13] 蔡卫民,张彬彬,翁红雷,等.八项肝纤维化血清标志物比较研究[J].中华肝病杂志,2004,12(4):219-21.

(收稿日期:2007-07-02)