

水飞蓟宾对心肌缺血再灌注性心律失常的影响及机制探索

曹旭丹 任春梅 和田田 李素华 李 莉

摘要 **目的** 研究水飞蓟宾(Silibinin,SIL)对大鼠心肌缺血再灌注所致心律失常的保护作用并探索其机制。**方法** 120只实验用SD大鼠随机分为假手术组、模型组、SIL低[100mg/(kg·d)]、中[200mg/(kg·d)]、高[400mg/(kg·d)]剂量组和维拉帕米组[2.5mg/(kg·d)],各20只;术前7天开始灌胃给药(1次/天)。通过结扎冠状动脉前降支复制大鼠心肌缺血再灌注性心律失常模型,监测心电图并观察心律失常情况、进行心律失常评分;测定心肌组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATPase、NOS、抗氧化酶活性和 Ca^{2+} 浓度、NO含量、MDA含量。**结果** 较模型组,SIL中、高剂量组和维拉帕米组大鼠心电图PR、QRS间期延长且ST段抬高程度降低;室性心动过速(VT)、心室颤动(VF)发生率降低,心律失常评分降低; $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATPase活性升高, Ca^{2+} 浓度降低;NOS活性和NO含量均升高;抗氧化酶SOD、GSH-Px活性升高且MDA含量降低;上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。并且SIL高剂量组部分指标明显优于维拉帕米组。**结论** SIL对大鼠心肌缺血再灌注所致心律失常具有一定的保护作用,可能与SIL能够改善ATPase活性、降低心肌细胞 Ca^{2+} 浓度、提高NO含量、抑制氧化应激等有关。

关键词 水飞蓟宾 缺血再灌注 心律失常 ATPase Ca^{2+}

中图分类号 R541.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.025

Protective Effect and Mechanism of Silibinin on Myocardial Arrhythmia Induced by Myocardial Ischemia – reperfusion. Cao Xudan, Ren Chunmei, He Tiantian, et al. Handan Central Hospital, Hebei 056001, China

Abstract **Objective** To study the protective effect of total glucosides of paeony (TGP) on myocardial arrhythmia induced by myocardial ischemia and reperfusion and to explore its mechanism. **Methods** Totally 120 SD rats were randomly divided into sham operation group, model group and SIL low-, medium-, high-dose [100, 200, 400mg/(kg·d)] group and Verapamil 2.5 mg/kg group ($n = 20$). The drugs were given by intragastric administration for 7 days. 2h after the last time, the rat model of myocardial ischemia – reperfusion arrhythmia was established by ligation of anterior descending coronary artery. Line II lead electrocardiogram monitoring and recording, the incidence of arrhythmia was calculated and scored. The activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATPase and the content of Ca^{2+} in myocardium were measured. The activities of NOS and the content of NO in myocardium were measured. The activities of antioxidant enzymes and the content of MDA in myocardium were measured. **Results** Compared with model group, the PR interval, QRS interval of SIL medium-, high-dose and Verapamil groups were significantly longer and the ST segment elevation was significantly decreased. The incidence rate of VT, VF and the arrhythmia score was significantly decreased. The activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATPase were significantly increased. The content of Ca^{2+} and NO were significantly decreased. The activity of NOS and SOD, GSH-Px in myocardium were significantly increased and the content of MDA were significantly decreased. All of the difference above were significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). And some indicators in the high-dose SIL group were significantly better than those in the verapamil group. **Conclusion** The SIL has a protective effect on reperfusion arrhythmia induced by myocardial ischemia, which perhaps related to its effects of improving ATPase activity, reducing Ca^{2+} concentration, increasing NO content and inhibiting oxidative stress injury.

Key words Silibinin(SIL); Ischemia – reperfusion; Arrhythmia; ATPase; Ca^{2+}

及时恢复血流是临床上治疗急性心肌梗死的首选方案,但缺血再灌注损伤严重影响该患者预后,而心律失常则是其主要表现形式,超过50%的死亡病

例的致死原因是心肌缺血再灌注所致心律失常,因此防治心律失常或许是提高急性心肌梗死临床疗效的可靠途径^[1,2]。水飞蓟宾(Silibinin,SIL)是一种具有抗氧化、促进细胞再生等多种生物活性的水飞蓟素^[3,4]。既往研究发现,SIL能够通过抑制氧化应激、抑制细胞凋亡、改善心功能等而对心肌缺血再灌注损伤起到一定的保护作用^[5~7]。但SIL是否对心肌缺

基金项目:河北省医学科学研究重点计划项目(20181689)

作者单位:056001 邯郸市中心医院(曹旭丹、任春梅、和田田、李素华);056000 邯郸市传染病医院(李莉)

通讯作者:曹旭丹,电子信箱:hdzxyycxd@163.com

血再灌注所致心律失常具有影响尚未见文献报道。本研究通过制备大鼠心肌缺血再灌注性心律失常模型并提前给予 SIL 进行预处理,研究 SIL 对心肌缺血再灌注性心律失常的影响并探索其机制。

材料与方法

1. 实验动物:实验用 SD 大鼠(雄性,SPF 级,体质量 250~300g,鼠龄 8 周龄)购自河北省实验动物中心,实验动物许可证号:SCXK(冀)2013-1-003。饲养环境:室温 23~25℃、相对湿度 65%~70%,光照周期 12h:12h,手术前 24h 禁食、自由饮水。

2. 试验药物与试剂:水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药股份有限公司,药品规格:35mg/粒,批号:20171103);丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20170624、20170813、20171008);一氧化氮合酶(NOS)、一氧化氮(NO)试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号:20161229、20170316); $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATPase 试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20161130、20160924);钙标准液(上海生物制品研究所)。

3. 实验方法:(1)动物分组、造模与给药:取 120 只实验用 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组和 SIL 低[100mg/(kg·d)]、中[200mg/(kg·d)]、高[400mg/(kg·d)]剂量组和维拉帕米组[2.5mg/(kg·d)],各 20 只。术前 7 天开始灌胃给药(1 次/天),正常对照组和模型组同步灌胃给予 0.9% 氯化钠溶液。参照柴丽娜等^[8]报道的通过结扎冠状动脉前降支复制大鼠心肌缺血再灌注性心律失常模型;假手术组除不结扎外,其余操作同模型组。参照 Zhang 等^[9]报道的方法对造模结果进行判断,心电图 ST 段抬高、心肌局部变苍白表示结扎并缺血成

功;松开动脉夹后苍白区心肌恢复红润、ST 段抬高程度恢复 1/2 以上则表示再灌注成功。(2)Ⅱ导联心电图指标监测:记录心电图 PR 间期、QRS 间期以及 ST 段变化,计算各组大鼠室性心动过速(VT)、心室颤动(VF)发生率;然后参照李涛等^[10]报道的方法进行心律失常评分:<5 次室性前期收缩,计 0 分;仅≥5 次室性前期收缩,计 1 分;仅<60s 室性心动过速,计 2 分;一阵≥60s 或多阵累计<60s 室性心动过速,计 3 分;多阵 VT 累计>60s,计 4 分;出现 VF 计 5 分。(3)心肌组织生化指标检测:麻醉后取心脏组织,剪碎,研磨匀浆,经 3000r/min 低温(4℃)离心 15min 后取上清液,遵照试剂盒步骤处理后通过紫外-可见分光光度计测定 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATPase、SOD、GSH-Px 活性和 MDA 含量;通过原子吸收光度计测定心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度;采用催化 L-Arg 比色法测定 NOS 活性,硝酸酶还原法检测 NO 含量。

4. 统计学方法:运用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析,多组间均数比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 心电图监测结果:模型组大鼠心电图 PR、QRS 间期较假手术组均显著缩短,ST 段明显升高($P < 0.01$);而与模型组比较,经 SIL 中、高剂量组或维拉帕米组预处理能够显著延长心肌缺血再灌注性心律失常大鼠心电图 PR 间期和 QRS 间期,降低 ST 段抬高程度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着 SIL 给药剂量的升高,心肌缺血再灌注性心律失常大鼠心电图 PR 间期和 QRS 间期呈延长趋势,ST 段抬高程度呈降低趋势。SIL 高剂量组与维拉帕米组比较,PR、QRS 间期和 ST 段比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 各组大鼠心电图监测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PR 间期 (ms)	QRS 间期 (ms)	ST 段 (mV)
假手术组	20	45.03 ± 4.76	31.98 ± 2.75	0.25 ± 0.03
模型组	20	31.74 ± 4.51 [*]	20.73 ± 2.63 [*]	0.55 ± 0.06 [*]
SIL 低剂量组	20	33.82 ± 4.99	22.38 ± 2.59	0.52 ± 0.08
SIL 中剂量组	20	36.48 ± 5.17 [#]	26.14 ± 2.81 [#]	0.42 ± 0.06 [#]
SIL 高剂量组	20	37.00 ± 5.46 [#]	27.20 ± 3.11 ^Δ	0.33 ± 0.05 ^Δ
维拉帕米组	20	36.91 ± 5.35 [#]	27.43 ± 3.27 ^Δ	0.35 ± 0.06 ^Δ

与假手术组比较,^{*} $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$

2. 心律失常发生率及评分:模型组室性心动过速(VT)、心室颤动(VF)发生率较假手术组显著升高($P < 0.01$),心律失常评分显著升高($P < 0.01$);而

与模型组比较,经 SIL 中、高剂量组或维拉帕米组预处理能够显著降低心肌缺血再灌注性心律失常大鼠 VT、VF 发生率并降低心律失常评分($P < 0.05$)。与

SIL 低剂量组比较,SIL 高剂量组大鼠 VT、VF 发生率显著降低且心律失常评分显著降低($P < 0.05$)。与维拉帕米组比较,SIL 高剂量组 VT、VF 发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$),心律失常评分显著降低($P < 0.05$,表 2)。

表 2 各组大鼠 VT、VF 发生率和心律失常评分

组别	n	VT[n(%)]	VF[n(%)]	心律失常评分
假手术组	20	0(0.0)	0(0.00)	0.0±0.0
模型组	20	16(80.00)*	13(65.00)*	4.29±1.02*
SIL 低剂量组	20	14(70.00)	10(50.00)	4.07±1.08
SIL 中剂量组	20	11(55.00) ^Δ	7(35.00) ^Δ	3.25±0.76 [#]
SIL 高剂量组	20	10(50.00) ^Δ	6(30.00) ^Δ	1.98±0.47 ^{ΔΔ}
维拉帕米组	20	11(55.00) ^Δ	6(30.00) ^Δ	3.03±0.56 [#]

与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$;与维拉帕米组比较,^Δ $P < 0.05$

表 3 各组大鼠心肌组织 ATPase 活性及 Ca²⁺ 浓度 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Na ⁺ - K ⁺ ATPase [μmol Pi/(mg Prot · h)]	Ca ²⁺ - Mg ²⁺ ATPase [μmol Pi/(mg Prot · h)]	Ca ²⁺ (mmol/L)
假手术组	20	4.09±1.02	4.27±1.19	2.59±0.76
模型组	20	2.47±0.48*	2.30±0.38*	6.31±1.65*
SIL 低剂量组	20	2.73±0.65	2.62±0.59	5.73±1.85
SIL 中剂量组	20	3.08±0.59 [#]	2.87±0.64 [#]	4.52±1.39 ^Δ
SIL 高剂量组	20	3.54±0.88 ^Δ	3.94±0.86 ^{ΔΔ}	2.94±0.67 ^{ΔΔ}
维拉帕米组	20	3.39±0.91 ^Δ	2.91±0.73 [#]	3.38±0.84 ^Δ

与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$;与维拉帕米组比较,^Δ $P < 0.05$

4. NOS 活性和 NO 含量:模型组大鼠心肌组织 NOS 活性和 NO 含量较假手术组明显降低($P < 0.01$);而与模型组比较,经 SIL 中、高剂量组预处理能够显著提高心肌缺血再灌注性心律失常大鼠 NOS 活性和 NO 含量($P < 0.05$)。随着 SIL 给药剂量的升高,心肌缺血再灌注性心律失常大鼠心肌组织 NOS 活性和 NO 含量均呈升高趋势。与维拉帕米组比较,SIL 高剂量组 NOS 活性和 NO 含量均显著升高($P < 0.05$,表 4)。

表 4 各组大鼠心肌组织 NOS 活性和 NO 含量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NOS(U/mg Prot)	NO(μmol/mg Prot)
假手术组	20	0.23±0.05	17.9±4.8
模型组	20	0.14±0.03*	11.5±3.6*
SIL 低剂量组	20	0.17±0.05	13.2±4.0
SIL 中剂量组	20	0.21±0.07 [#]	15.2±3.8 [#]
SIL 高剂量组	20	0.24±0.06 ^{ΔΔ}	16.3±4.1 ^{ΔΔ}
维拉帕米组	20	0.18±0.05	13.9±3.6

与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$;与维拉帕米组比较,^Δ $P < 0.05$

3. ATPase 活性和 Ca²⁺ 浓度:模型组大鼠心肌组织 Na⁺ - K⁺ ATPase、Ca²⁺ - Mg²⁺ ATPase 活性较假手术组降低且心肌细胞 Ca²⁺ 浓度升高($P < 0.01$);而与模型组比较,经 SIL 中、高剂量组或维拉帕米组预处理能够显著提高心肌缺血再灌注性心律失常大鼠 Na⁺ - K⁺ ATPase、Ca²⁺ - Mg²⁺ ATPase 活性并降低 Ca²⁺ 浓度($P < 0.05$)。随着 SIL 给药剂量的升高,心肌缺血再灌注性心律失常大鼠 Na⁺ - K⁺ ATPase、Ca²⁺ - Mg²⁺ ATPase 活性呈升高趋势,Ca²⁺ 浓度显著降低($P < 0.05$)。与维拉帕米组比较,SIL 高剂量组 Na⁺ - K⁺ ATPase 活性差异无统计学意义($P > 0.05$),Ca²⁺ - Mg²⁺ ATPase 活性显著升高且 Ca²⁺ 浓度显著降低($P < 0.05$,表 3)。

5. 抗氧化酶活性和 MDA 含量:模型组心肌组织抗氧化酶 SOD、GSH - Px 活性较假手术组明显降低且 MDA 含量明显升高($P < 0.01$);而与模型组比较,经 SIL 中、高剂量组预处理能够显著降低心肌缺血再灌注性心律失常大鼠心肌组织 SOD、GSH - Px 活性并显著降低 MDA 含量($P < 0.05$),经维拉帕米组预处理能够显著提高 SOD 活性并降低 MDA 含量($P < 0.05$)。随着 SIL 给药剂量的升高,心肌缺血再灌注性心律失常大鼠心肌组织 SOD、GSH - Px 活性呈升高趋势,MDA 含量呈降低趋势。与维拉帕米组比较,SIL 高剂量组 GSH - Px 活性显著升高且和 MDA 含量均显著降低($P < 0.05$),SOD 活性差异无统计学意义($P > 0.05$,表 5)。

讨 论

心律失常是心肌缺血再灌注损伤的主要表现形式之一,以室性心动过速(VT)、心室颤动(VF)等较为多见,此外还有心房颤动、房室传导阻滞等,并且心律失常是急性心肌梗死再灌注后死亡的主要原因之

表 5 各组大鼠心肌组织 SOD、GSH - Px 活性和 MDA 含量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/mg Prot)	GSH - Px(U/mg Prot)	MDA(nmol/mg Prot)
假手术组	20	66.94 ± 8.17	61.48 ± 7.36	3.67 ± 0.74
模型组	20	46.48 ± 5.79 *	45.24 ± 5.51 *	9.45 ± 1.62 *
SIL 低剂量组	20	50.01 ± 6.28	50.08 ± 5.69	8.19 ± 1.58
SIL 中剂量组	20	54.38 ± 7.02 #	57.53 ± 6.25 #	6.46 ± 1.27 ^Δ
SIL 高剂量组	20	65.16 ± 8.94 ^Δ	58.84 ± 7.72 ^{ΔΔ}	4.75 ± 0.98 ^{ΔΔ}
维拉帕米组	20	57.45 ± 7.60 #	52.08 ± 5.81	7.13 ± 1.16 #

与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ^Δ $P < 0.01$; 与维拉帕米组比较, ^{ΔΔ} $P < 0.05$

一^[11-13]。维拉帕米是一种钙离子拮抗剂,是临床上治疗心律失常的一线用药^[9]。本实验选择维拉帕米作为阳性对照药物。

水飞蓟宾(Silibinin, SIL)是一种表现出多种生物学活性的水飞蓟素,本研究通过制备大鼠心肌缺血再灌注性心律失常模型并于造模前 7 天给予 SIL 进行预处理,研究发现经 SIL 预处理能够改善缺血再灌注性心律失常大鼠心律失常状况,表现为延长心电图 PR、QRS 间期并降低 ST 段抬高程度,降低 VT、VF 发生率,降低心律失常评分,说明 SIL 具有抑制或缓解心肌缺血再灌注所致心律失常风险的作用,并且该作用呈一定的剂量相关性。

能量代谢障碍是心肌缺血再灌注损伤的重要病理机制,ATP 合成受阻将导致依赖 ATP 的 Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase 活力降低,使细胞内 Ca^{2+} 泵出能力下降,导致心肌细胞 Ca^{2+} 超载进而引发心律失常^[10,14,15]。氧化应激损伤和能量耗竭将导致 Na^{+} - K^{+} ATPase 活力进一步降低,进而使细胞外 K^{+} 增多,导致缺血中央至边缘区 K^{+} 含量逐渐下降的不均匀分布态势,这也是导致心律失常的重要原因之一^[16]。本研究结果显示,经 SIL 预处理能够明显改善缺血再灌注性心律失常大鼠心肌组织 Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase、 Na^{+} - K^{+} ATPase 活力并降低心肌细胞 Ca^{2+} 含量,改善 SOD、GSH - Px 活性并降低氧化应激损伤,SIL 上述作用呈现一定的剂量相关性,这可能是 SIL 能够抑制心肌缺血再灌注后发生心律失常的重要分子机制。

NO 具有调节冠状动脉血流量、改善缺血心肌细胞灌流而减轻室性心律失常的生理学作用,并且能够通过降低心肌收缩力、减少心肌耗氧量,从而提高心肌细胞氧供/需比^[17]。NOS 是机体内促进 NO 生产的酶。本研究发现,经 SIL 预处理能够改善 NOS 活性并提高 NO 含量,并且随着 SIL 剂量升高,上述作用增强,这可能也是 SIL 抑制心肌缺血再灌注性心律失常的机制之一。

综上所述,SIL 对大鼠心肌缺血再灌注所致心律失常具有一定的剂量相关性保护作用,可能与 SIL 能够改善 ATPase 活性、降低心肌细胞 Ca^{2+} 浓度、提高 NO 含量、抑制氧化应激等有关。

参考文献

- Haghi J, Eteraf - Oskoueï T, Najafi M. Effects of postconditioning with fructose on arrhythmias and the size of infarct caused by global ischemia and reperfusion in isolated rat heart [J]. Adv Pharm Bull, 2018, 8(1): 57 - 62
- Merrill GF. Experimentally - induced ventricular arrhythmias [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2017, 9(6): 202 - 210
- Vecchione G, Grasselli E, Voci A, *et al.* Silybin counteracts lipid excess and oxidative stress in cultured steatotic hepatic cells [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(26): 6016 - 6026
- Radko L, Cybulski W, Rzeski W, *et al.* The protective effects of silybin on the cytotoxicity of thiram in human, rat and chicken cell cultures [J]. Pestic Biochem Physiol, 2017, 143: 154 - 160
- 曹旭丹, 任春梅, 和田田, 等. 水飞蓟宾对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织保护作用的研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(3): 405 - 408
- 曹旭丹, 任春梅, 和田田, 等. 水飞蓟宾对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能和氧化应激的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 573 - 576
- 曹旭丹, 任春梅, 和田田, 等. 水飞蓟宾对大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(5): 1861 - 1864
- 柴丽娜, 杜蕊, 张艳艳. 银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注心律失常大鼠的作用及机制研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 619 - 621
- Zhang P, Xu J, Hu W, *et al.* Effects of pinocembrin pretreatment on Connexin 43(Cx43) protein expression after rat myocardial ischemia - reperfusion and cardiac arrhythmia[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5008 - 5014
- 李涛, 袁春桃. 丹参酮 IIA 对缺血再灌注损伤大鼠心肌组织和心律失常的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3154 - 3156
- Ghiasi R, Mohammadi M, Majidinia M, *et al.* The effects of mebudipine on myocardial arrhythmia induced by ischemia - reperfusion injury in isolated rat heart [J]. Cell Mol Biol: Noisy - le - grand, 2016, 62(13): 15 - 20

(下转第 143 页)

口瘘的发生率;也有观点认为微创食管切除术吻合口瘘的发生率高,因为管状胃的制作及腔镜器械的机械损伤会影响组织的血供^[17]。本研究结果显示,观察组与对照组术后各发生 1 例吻合口瘘,两组术后吻合口瘘的发生率比较差异无统计学意义。本研究还发现,腔镜组与开放组术后心律失常、乳糜胸及声音嘶哑等并发症的发生率比较差异均无统计学意义,可能与本研究观察的病例数较少有关。所有病例术后随访时间 6~40 个月,平均随访时间 29.1 ± 6.4 个月,胸腔镜组与开放组 1 年生存率、3 年生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与文献报道一致^[18,19]。

随着微创技术的普及,越来越多的地市级医院已开展胸腹腔镜联合食管癌根治术。喀什地区地处祖国西部边陲,食管癌高发^[20]。喀什地区第一人民医院胸外科于 2015 年开展了胸腹腔镜联合食管癌根治术,取得了良好的效果。但本研究也存在一定不足,一方面喀什地区经济落后,患者就诊时病期较晚,适合微创手术的病例相对较少,并且微创技术仍然在逐步成熟的过程中;另一方面本研究属于回顾性研究,因病例数少、随访时间短等原因,存在一定局限性。笔者将进一步提高微创技术,随访术后并发症、患者生存期,评估胸腹腔镜联合食管癌根治术的远期疗效。

参考文献

- Chen JY, Yang H, Wen J, *et al.* Association between positive murine double minute 2 expression and clinicopathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma: a Meta-analysis[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 29(7):856-863
- 卫生部新闻办公室. 第三次全国死因调查主要情况[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(5):344-345
- Chen X, Yang J, Peng J, *et al.* Case-matched analysis of combined thoroscopic-laparoscopic versus open esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):13516-13523
- Van der Sluis PC, Ruurda JP, Verhage RJ, *et al.* Oncologic long-term results of robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy with two-field lymphadenectomy for esophageal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3):S1350-S1356
- Sihag S, Kosinski AS, Gaissert HA, *et al.* Minimally invasive versus

- open esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of early surgical outcomes from the society of thoracic surgeons national database[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(4):1281-1288
- Hanran WU. Application of minimally invasive esophagectomy in the treatment of surgical procedure for esophageal cancer[J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2015, 10(2):189-196
- Perry KA, Hunter JG. Management of esophageal cancer[J]. Springer New York, 2009, 8(7):1285-1286
- Puntambekar S, Cuesta MA. Atlas of minimally invasive surgery in esophageal carcinoma[J]. Springer, 2010, 11(15):3307-3313
- Osugi H, Takemura M, Higashino M, *et al.* Video-assisted thoracoscopic esophagectomy and radical lymph node dissection for esophageal cancer[J]. *Surg Endosc*, 2002, 16(11):1588
- 郑新阳,林建生,施海展,等. 食管癌术后急性呼吸衰竭的高危因素[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(20):53-54
- 王希文,任开明,刘海君. 364 例食管癌根治术后并发症的危险因素分析[J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(2):135-138
- Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(3):331-340
- 臧豹,赵建强,侯予龙,等. 食管癌微创与开放根治术在淋巴结清扫和术后早期并发症的对比研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(3):205-208
- 温立新,隋迪,马毅兵,等. 胸腔镜与开放食管癌根治术后并发症、应激反应及淋巴结清扫结果的比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10):1964-1966
- Ishtiaq J, Sutton J, Ahmed W. A novel management of post-oesophagectomy gastropleural fistula[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(6):E93-E97
- Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, *et al.* Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a Meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):304
- Luketieh JD, Pennathur A, Awais O, *et al.* Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(1):95-103
- 蒋迎春,韩泳涛. 食管癌的微创外科治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(9):864-866
- 马荣,弓磊,尚晓滨. 腔镜食管癌根治术与开放三切口食管癌根治术的疗效分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(8):804-809
- 安尼瓦尔买买提,陈海林,依不拉音,等. 2015 年喀什地区流行病学分析[J]. *国际肿瘤学*, 2017, 44(3):161-164

(收稿日期:2019-01-16)

(修回日期:2019-02-26)

(上接第 120 页)

- Tire Y, Sarkilar G, Esen H, *et al.* The effect of intrathecal sufentanil preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(4):240-244
- 蔺彩霞,曹济民. 自主神经对炎症的调控及其与心肌梗死病理和心律失常的关系[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(6):16-19
- Yue ZJ, Shi Z, Hu B, *et al.* L-VDCC autoregulation abnormality contributes to calcium overload in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2017, 69(6):861-869
- 李会贤,王晓元,赵玉清. 钙超载和心肌缺血再灌注损伤情况及

其药物治疗缺血再灌注损伤的作用研究[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(23):2860-2862

- 张卫萍,邓杨阳,任建勋,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠心肌急性缺血再灌注损伤氧化应激干预机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(18):3400-3405
- 马雯矣,韩丹,方伟蓉. 一氧化氮在心肌缺血再灌注损伤中的调节作用及相关治疗药物研究进展[J]. *药学进展*, 2016, 40(2):96-103

(收稿日期:2018-07-05)

(修回日期:2018-08-31)