

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.09.003

PVT1 促进 PAH 大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移的作用机制研究 *

史红阳 李 维 张永红 钟玉洁 邓文静

(西安交通大学第二附属医院呼吸与危重症医学科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:研究浆细胞瘤多样异位基因 1(PVT1)在肺动脉高压(PAH)大鼠中对于肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)增殖和迁移的作用及其可能的机制。**方法:**将 16 只成年雄性 SD 大鼠随机分为肺动脉高压组(PAH 组)和对照组,每组 8 只大鼠。PAH 组大鼠通过单次项背部皮下注射 MCT 溶液造模,对照组大鼠给予单次项背部皮下注射等量生理盐水。通过胸右心室穿刺法测量右心室压力。取各组大鼠肺组织,并进行原代肺动脉平滑肌细胞分离培养。通过 RT-qPCR 和 Western blot 检测 PVT1 及 Fxr1 在 PAH 组织及 PASMCs 中的表达水平;通过 HE 染色评估 PAH 组织的血管壁形态;免疫荧光法检测 HPASMC 的纯度;CCK-8 法和伤口愈合迁移实验检测 PASMCs 增殖和迁移情况。**结果:**与对照组相比,PAH 组大鼠肺组织血管壁厚度偏厚、肺动脉压显著升高($P<0.05$)。PVT1 在 PAH 组大鼠的 PAH 组织和 PASMCs 中的表达水平显著上调($P<0.05$),且其表达与肺动脉压呈正相关。与对照组相比,转染 sh-PVT1 的 PASMCs 显示出较低的细胞活力,同时转染 sh-PVT1 有效敲低了 PASMCs 中 PVT1 的表达水平($P<0.01$)。与对照组相比,PVT1 的敲低抑制了 PASMCs 迁移能力($P<0.01$)。在转染 pcDNA-PVT1 的 PASMCs 中发现较高的增殖能力,PVT1 的过表达促进了 PASMCs 迁移能力($P<0.01$)。与对照组相比,Fxr1 在 PAH 模型组的 PAH 组织和 PASMCs 中的表达水平显著上调($P<0.01$)。**结论:**PVT1 通过调节 Fxr1 的表达促进 PASMCs 的增殖和迁移,PVT1 可能是 PAH 诊断和预测指标。

关键词:浆细胞瘤多样异位基因 1;Fxr1;肺动脉高压;肺动脉平滑肌细胞

中图分类号:R-33;R543.16;R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)09-1612-05

The Mechanism of PVT1 on the Proliferation and Migration of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells in PAH Rats *

SHI Hong-yang, LI Wei, ZHANG Yong-hong, ZHONG Yu-jie, DENG Wen-jing

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of plasma cytoma multiple ectopic gene 1 (PVT1) on the proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs) in pulmonary hypertension (PAH) rats and its possible mechanism. **Methods:** Randomly divide 16 adult male SD rats into pulmonary hypertension group (PAH group) and control group, 8 rats in each group. Rats in the PAH group were modeled by a single subcutaneous injection of MCT solution (50 mg/kg) in the back, and rats in the control group were injected with an equal amount of normal saline. The right ventricular pressure was measured by thoracic right ventricular puncture. The lung tissue of each group of rats was taken, and the primary pulmonary artery smooth muscle cells were isolated and cultured. The expression levels of PVT1 and Fxr1 in PAH tissues and PASMCs were detected by RT-qPCR and Western blot. The vascular wall morphology of PAH tissue was evaluated by HE staining. The purity of PASMC was detected by immunofluorescence. CCK-8 method and wound healing migration test were used to detect the proliferation and migration of PASMCs. **Results:** Compared with the control group, the PAH group had a thicker lung tissue wall thickness and significantly increased pulmonary artery pressure ($P<0.05$). The expression level of PVT1 in PAH tissues and PASMCs of PAH group was significantly increased ($P<0.05$), and its expression was positively correlated with pulmonary artery pressure. Compared with the control group, PASMCs transfected with sh-PVT1 showed lower cell viability, while transfection with sh-PVT1 effectively knocked down the expression level of PVT1 in PASMCs ($P<0.01$). Compared with the control group, the knockdown of PVT1 inhibited the migration ability of PASMCs ($P<0.01$). High proliferation ability was found in PASMCs transfected with pcDNA-PVT1, and overexpression of PVT1 promoted migration ability of PASMCs ($P<0.01$). Compared with the control group, the expression levels of Fxr1 in the PAH tissue group and PASMCs of the PAH model group were significantly increased ($P<0.01$). **Conclusion:** PVT1 promotes the proliferation and migration of PASMCs by regulating the expression of Fxr1. PVT1 may be a diagnostic and predictive indicator of PAH.

Key words: Plasma cell tumor multiple ectopic gene 1; Fxr1; Pulmonary hypertension; Pulmonary artery smooth muscle cells

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R543.16; R544.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2021)09-1612-05

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-410);西安交通大学第二附属医院院基金项目(RC(GG)201809)

作者简介:史红阳(1976-),博士,副主任医师,主要从事肺癌和肺间质纤维化研究,电话:18392363436,E-mail: shiHYang2003@163.com

(收稿日期:2020-11-03 接受日期:2020-11-25)

前言

肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PAH)是一种复杂的肺血管疾病,目前仍缺乏有效的早期诊断和治疗方法^[1]。PAH的主要生理特征是肺动脉平滑肌细胞(Pulmonary arteri-smooth muscle cell, PASMC)、内皮细胞、血管成纤维细胞和炎性细胞功能异常,导致血管僵硬、血管收缩和血管腔丢失^[2],破坏血管重塑,引发右心室衰竭和死亡^[3]。因此,探讨PAH病理进展机制对于PAH新型诊断和治疗策略的研究具有重要意义。

浆细胞瘤多样异位基因1(Plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)是一种lncRNA,其涉及多种重要生理功能,包括编码microRNA、调节骨髓细胞瘤原癌基因(Myelocytomatosis oncogene, MYC)和DNA重排等^[4]。有研究显示,PVT1过表达是预测胃癌、肝细胞癌和胆管癌等多种肿瘤进展和预后的潜在标志物^[5];且PVT1对细胞增殖具有刺激作用,而对细胞凋亡具有显著抑制作用^[6]。还有研究显示,PVT1通过影响细胞的增殖和迁移,促进血管内皮细胞血管生成活性^[7]。PVT1是促进各种细胞活动的重要调节剂,但迄今为止,尚未报道其在肺血管重构中的作用。本研究旨在探究PVT1在PAH模型大鼠中对PASMCs增殖和迁移的影响及其作用机制,以期预测PAH进展和预后提供新的治疗性生物靶标。

1 材料与方法

1.1 材料

10%胎牛血清购于Gibco公司;平滑肌细胞培养基2购自Lonza Group;10%中性缓冲福尔马林、苏木精、曙红染液购于Solarbio公司;平滑肌肌球蛋白重链抗体,Cell Counting Kit 8购于英国Abcam公司;Fxr1抗体,山羊抗兔IgG二抗购自美国Santa Cruz公司;PVT1 shRNA和Fxr1 shRNA序列以及质粒pcDNA-PVT1和pcDNA-Fxr1购自上海基因制药有限公司;Lipofectamine™3000转染试剂和TRIzol试剂购于美国Invitrogen公司;M-MLV逆转录酶(RNase H)试剂盒购于美国GeneCopoeia;细胞裂解缓冲液和增强化学发光溶液购于美国Thermo Fisher Scientific;Bradford蛋白浓度测定试剂盒购自中国Beyotime公司;共聚焦激光扫描显微镜,倒置荧光显微镜购于德国Leica公司。

16只8周龄健康成年雄性Sprague-Dawley (SD)大鼠(180~220 g)由西安交通大学医学院动物实验中心提供,使用许可证号:SYXK(陕)2018-001,在Specific Pathogen Free (SPF)级环境条件下饲养。在实验开始前,所有大鼠均适应性喂养1周。本研究动物实验方案经医院动物实验伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 PAH动物模型构建及动物肺组织样本留取 将SD大鼠随机分为两组:正常对照组(对照组, n=8)和肺动脉高压模型组(PAH组, n=8)。所有实验大鼠均隔天称量体重,根据体重核算对应药物剂量。PAH组大鼠按60 mg/kg单次项背部皮下注射MCT溶液(20 mg/mL)诱导PAH大鼠模型,对照组大鼠以相同剂量单次项背部皮下注射生理盐水(pH7.2)^[8]。在注射MCT溶液6周后,按照文献报道方法^[9],通过胸右心室穿刺法测量右心室压力,以此反映大鼠肺动脉压力。当肺动脉压力高

于25 mmHg时,判定为PAH大鼠造模成功。完成各组大鼠肺动脉压力测定后,脱颈法处死大鼠,迅速打开腹腔,充分暴露腹腔下腔静脉以及腹主动脉,观察血液分流情况。无菌操作分离出心肺组织,于盛有预冷1%青霉素的PBS培养皿中清洗肺组织,并轻轻挤压肺叶,清除残留血液。

1.2.2 HPASMC制备 按1.2.1所述分离大鼠肺组织,参照参照文献所述从收集的肺组织中分离出PASMC^[8]。在含有10%胎牛血清的平滑肌细胞培养基2中培养PASMCs,并置于37℃、5% CO₂培养箱中培养,PASMCs原代培养4-6代后用于后续实验。

1.2.3 HE染色 通过H&E染色评估肺组织样品的组织病理学特征。将肺组织切片(厚度5 μm),在4℃下于10%中性缓冲福尔马林中固定过夜。然后,将组织切片用分级乙醇梯度脱水,清洗并包埋在石蜡中。将切片用苏木精染色10 min,然后用曙红染色5 min。采用光学显微镜对肺组织切片进行观察和采集图像。

1.2.4 免疫荧光测定 通过免疫荧光测定平滑肌肌球蛋白重链表达水平,以评估PASMCs纯度。取适量PASMCs放置于玻璃盖玻片上,用4%聚甲醛固定15 min。然后,将盖玻片与平滑肌肌球蛋白重链(Smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)抗体(1:400)一起孵育。通过共聚焦激光扫描显微镜观察并采集图像。

1.2.5 细胞转染 根据使用说明书,采用Lipofectamine™3000转染试剂将sh-PVT1、sh-Fxr1、pcDNA-PVT1和pcDNA-Fxr1转染到PASMCs中,转染24 h后,取PASMCs用于后续实验。

1.2.6 RT-qPCR检测 使用TRIzol试剂从肺组织和PASMCs中提取总RNA。使用M-MLV逆转录酶(RNase H)试剂盒合成第一链cDNA。使用ABI StepOne实时PCR系统(Applied Biosystems, USA)进行RT-qPCR。引物由上海基因药业有限公司合成。使用2^{-ΔΔCt}方法分析数据,GAPDH用作内参。

1.2.7 Western blot检测 使用细胞裂解缓冲液从肺组织和PASMCs中分离总蛋白,再通过Bradford蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白样品浓度。蛋白样品经10% SDS-PAGE分离后,转移至PVDF膜。PVDF膜与5%封闭液4℃孵育过夜。再将PVDF膜与抗Fxr1抗体室温孵育2 h。用TBST洗涤3次,每次5 min。使用山羊抗兔IgG二抗作为二抗,与膜室温孵育1 h。用TBST洗涤3次,每次5 min。使用增强化学发光溶液检测印迹。使用X射线胶片处理器拍照记录。使用ImageJ软件评估蛋白质条带光密度定量。

1.2.8 CCK-8测定 将PASMCs(1×10⁵细胞/孔)在无血清96孔细胞培养皿中孵育24 h。然后根据试剂盒说明书,使用Cell Counting Kit 8在0、12、24、48和72 h检测细胞增殖情况,在450 nm获得吸光度OD值。

1.2.9 伤口愈合迁移实验 使用Lipofectamine™3000转染试剂将sh-PVT1、sh-Fxr1、pcDNA-PVT1和pcDNA-Fxr1转染到PASMCs中,在转染24 h后,按5×10⁵个细胞接种到24孔细胞培养板生长24 h,当单层细胞融合度达到70%~80%时。使用1 mL移液器枪头垂直在贴壁细胞中间划过。划痕后,用培养基轻轻清洗板孔2次,再每孔添加新鲜培养基。放入37℃、5% CO₂培养箱培养。分别于第0 h和24 h用倒置荧光显微镜观察

并采样。

1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 6 (San Diego) 进行统计学分析。所有数据表示为 3 次独立重复实验的平均值 $\pm$ 标准差。使用配对 *t* 检验或单向 ANOVA 进行对照组和实验组之间的平均值比较。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 PVT1 在 PAH 大鼠肺组织和 PSMCs 中表达上调

HE 染色结果显示, PAH 组大鼠的肺组织血管壁厚度显著大于对照组; PAH 组大鼠的肺动脉压也显著高于对照组。PSMCs 纯度免疫荧光检测结果显示, 分离培养的 PSMCs

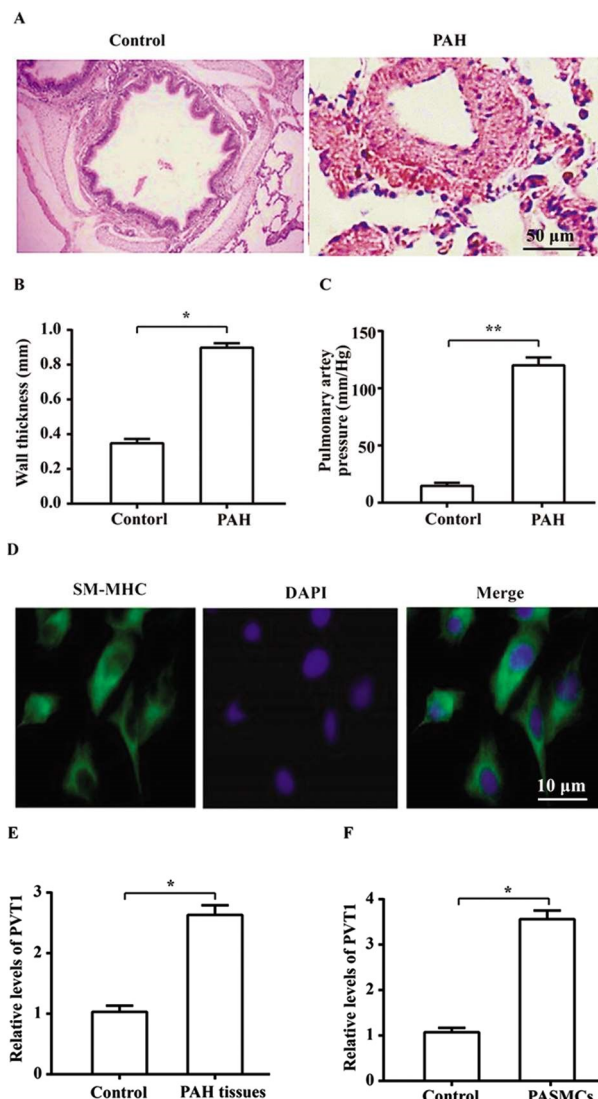


图1 PVT1 在 PAH 大鼠肺组织和 PSMCs 中表达上调

Fig.1 The expression of PVT1 is up-regulated in the lung tissues and PSMCs of PAH rats

Note: A: Immunohistochemical evaluation of vascular wall morphology in control group lung tissues and in PAH; B: Vascular wall thickness of lung tissue in PAH tissues; C: Pulmonary artery pressure in PAH group; D: Immunofluorescence detection of purity in lung smooth muscle cell PSMC; E: PVT1 expression in PAH tissues; F: PVT1 expression in PSMCs of lung smooth muscle cells. Compared with control group,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

平滑肌肌球蛋白重链(SM-MHC)蛋白阳性染色分布广泛, 细胞轮廓清晰, 分离培养细胞纯度较高。PVT1 RT-qPCR 检测结果显示, 与对照组相比, PAH 组大鼠肺组织和 PSMCs 中 PVT1 表达水平显著上调 ($P < 0.05$)。以上结果表明, PVT1 可能参与 PAH 的发生和发展。见图 1。

2.2 PVT1 的下调抑制 PSMCs 增殖和迁移

RT-qPCR 结果显示, sh-PVT1 的转染有效敲低了 PSMCs 中 PVT1 的表达水平 ($P < 0.01$)。CCK-8 结果显示, 与 sh-NC 组相比, 转染 sh-PVT1 的 PSMCs 细胞活力显著降低 ($P < 0.01$)。伤口愈合迁移实验结果显示, 敲低 PVT1 明显抑制 PSMCs 的迁移能力 ($P < 0.01$)。以上结果表明, PVT1 的下调抑制 PSMCs 的增殖和迁移。见图 2。

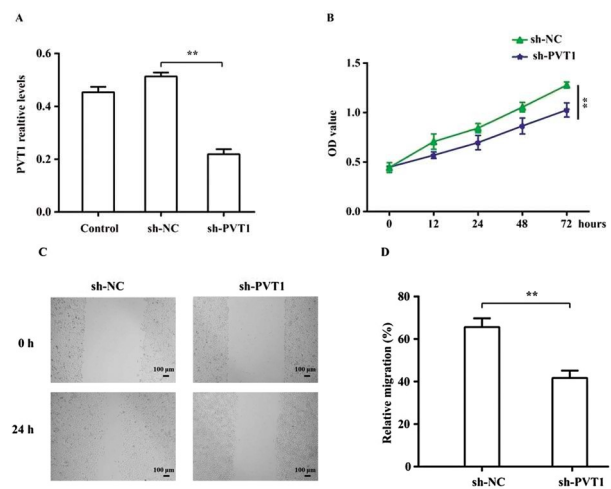


图2 PVT1 的下调抑制 PSMCs 的增殖和迁移

Fig.2 Down-regulation of PVT1 inhibited proliferation and migration of PSMCs

Note: A: RT-qPCR detection of knockdown efficiency of PVT1; B: CCK-8 detection of PSMCs proliferation; C: The migration ability of PSMCs was detected by wound-healing migration; D: statistical analysis of the number of migrating cells. Compared with sh-NC group, ** $P < 0.01$.

2.3 PVT1 的过表达促进 PSMCs 的增殖和迁移

RT-qPCR 结果显示, pc-PVT1 转染组 PSMCs 中 PVT1 mRNA 表达水平明显高于 pc-DNA 转染组 ($P < 0.001$)。CCK-8 结果显示, 与 pc-DNA 转染组比较, pc-PVT1 转染组 PSMCs 增殖能力显著升高 ($P < 0.01$)。伤口愈合迁移实验结果显示, PVT1 过表达显著促进了 PSMCs 的迁移能力 ($P < 0.01$)。以上结果表明, PVT1 在 PSMCs 活力、增殖和迁移中发挥着重要的调节作用。见图 3。

2.4 Fxr1 在 PAH 大鼠肺组织和 PSMCs 中表达上调

与对照相比, Fxr1 的 mRNA 表达水平在 PAH 组大鼠肺组织和 PSMCs 中均显著增加 ($P < 0.01$); Fxr1 蛋白在 PAH 组大鼠肺组织和 PSMCs 中的表达也显著增加 ($P < 0.01$)。以上结果表明, Fxr1 可能也参与了 PAH 的进程。见图 4。

2.5 PVT1 通过调控 Fxr1 的表达调节 PSMCs 的增殖和迁移

为确认 PVT1 是否通过调控 Fxr1 的表达进而调节 PSMCs 的增殖和迁移, 本研究在敲低 PVT1 的同时, 过表达 Fxr1。结果显示, Fxr1 在 PSMCs 中成功过表达 ($P < 0.05$); Fxr1 过表

达显著逆转了 PVT1 敲低引起的细胞增殖抑制作用 ($P<0.05$); Fxr1 过表达显著逆转了 PVT1 敲低引起的细胞迁移抑制作用 ($P<0.05$)。以上结果表明, PVT1 可能通过调控 Fxr1 的表达进而调节 PASMCs 的增殖和迁移, 参与了 PAH 的进程。见图 5。

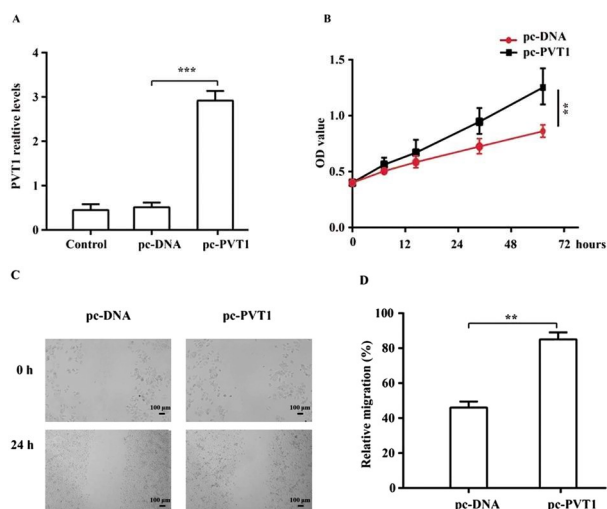


图3 PVT1 过表达促进 PASMCs 的增殖和迁移

Fig.3 PVT1 overexpression promoted PASMCs proliferation and migration

Note: A: RT-qPCR was used to detect the transfection efficiency of PVT1;

B: CCK-8 was used to detect the proliferation of PASMCs; C: Wound

healing migration was used to detect the migration ability of PASMCs;

D: Statistical analysis of the number of migrated cells. Compared with pc-DNA group, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

3 讨论

小肺动脉异常血管增生和肺部血管重塑是肺动脉高压的主要临床症状^[10,11],肺血管重塑、血管收缩和原位血栓形成是导致肺血管阻力升高的三个重要因素^[12,13]。肺血管重塑过程常伴随 PASMCs 增殖和迁移能力破坏,细胞凋亡受到抑制^[14,15]。因此,在分子和细胞水平阐明 PAH 中 PASMC 增殖和凋亡的作用机制将有助于加深对 PAH 病理学的理解,有望为制定新的 PAH 治疗策略提供实验依据。本文实验结果表明 PVT1 在 PAH 模型组 PAH 组织和 PASMCs 中表达水平明显上调,并且其表达与肺动脉压呈正相关。另外,敲低和过度表达 PVT1 分别抑制和促进 PASMC 增殖和迁移;Fxr1 在 PAH 模型组 PAH 组织和 PASMCs 中的表达也显著上调,且 Fxr1 受 PVT1 调控, PVT1 可能通过调控 Fxr1 表达调节 PASMCs 的增殖和迁移。

lncRNA PVT1 长 1716 个核苷酸,由癌基因 PVT1 编码^[16]。PVT1 通过抑制细胞凋亡并促进细胞增殖和迁移,在多种恶性肿瘤发展中发挥着重要作用,包括肝细胞癌恶性胸膜间皮瘤、膀胱癌和胃癌^[17,18]。PVT1 与不同癌症肿瘤相关性已被充分研究^[19-21],但 PVT1 作为一个重要的细胞活性调控因子,其在 PAH 模型肺血管重构中的研究国内外目前还鲜有报道。由于 PASMC 和癌细胞具有一些共同的细胞生理特性,例如代谢亢进,线粒体功能异常,高细胞增殖和迁移活性,以及抗细胞凋亡活性^[22-24]。推测 PVT1 是否也可以作为 PASMC 增殖和迁移的刺激物。在本研究中,PVT1 表达在 PAH 大鼠模型肺组织和 PASMCs 中均显著上调。同时,功能研究表明,PVT1 敲低和过表达可以显

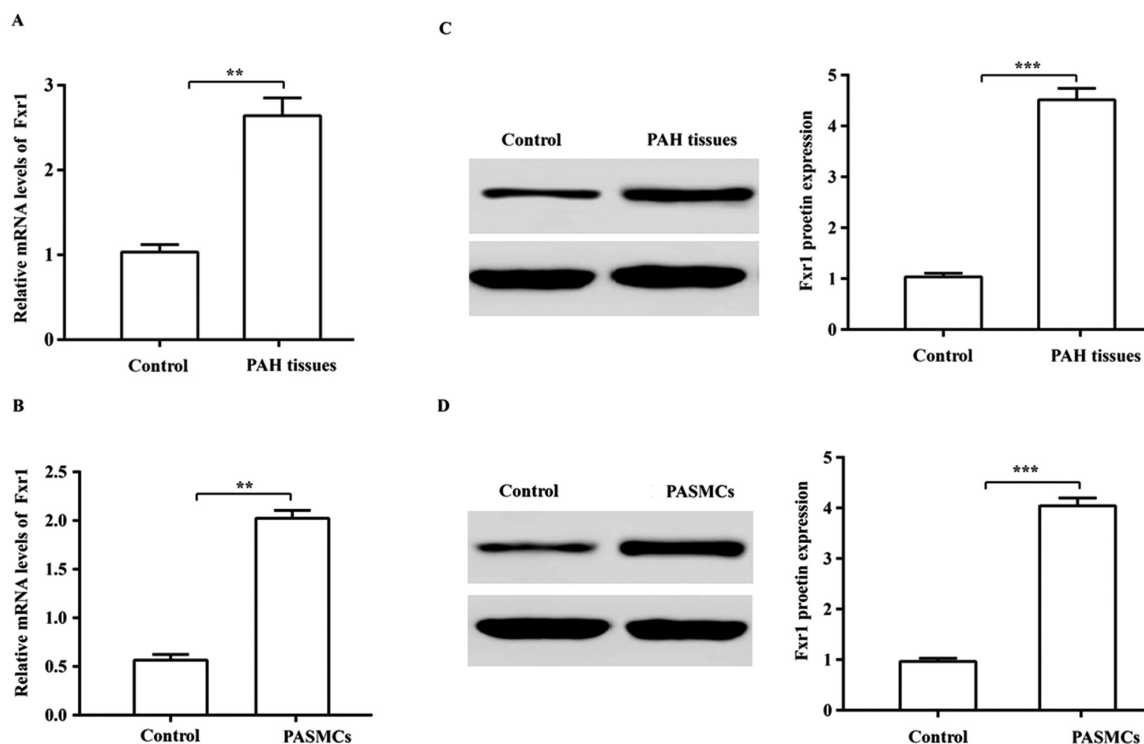


图4 Fxr1 在 PAH 大鼠肺组织和 PASMCs 中表达上调

Fig.4 Fxr1 is up-regulated in PAH rat lung tissue and PASMCs

Note: A: RT-qPCR was performed to detect Fxr1 mRNA levels in PAH tissue; B: Fxr1 mRNA levels in PASMCs; C: Western blot was carried to detect Fxr1 protein expression in PAH tissue; D: Fxr1 protein expression in PASMCs. Compared with control group, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

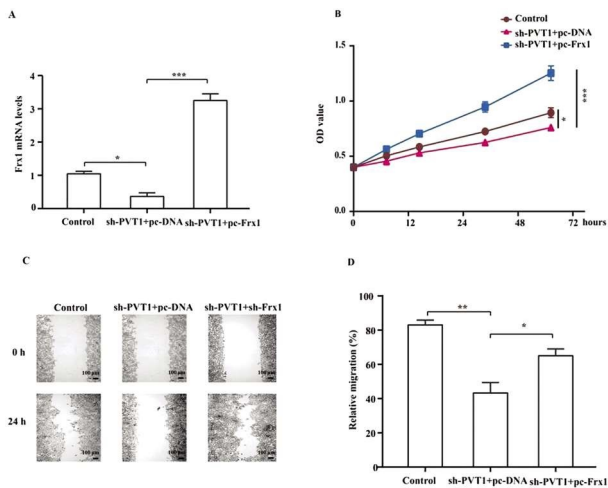


图5 PVT1通过调控Fxr1表达调节PSMCs的增殖和迁移

Fig.5 PVT1 regulated proliferation and migration of PSMCs by regulating Fxr1 expression

Note: A: Fxr1 expression in each experimental group; B: CCK-8 to performed detect PSMCs proliferation; C: Wound healing migration assay was carried to detect PSMCs migration ability; D: Statistical analysis of the number of migrated cells. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

著抑制和促进 PSMCs 的迁移和增殖活性。而 PVT1 表达水平还与肺动脉压呈正相关。上述结果表明 PVT1 可能是 PAH 预测指标。但未来还需要进一步进行 PVT1 与 PAH 患者疾病发展相关性研究,以评估 PVT1 在 PAH 诊断中的临床运用价值。

Fxr1 是一种 RNA 结合蛋白,其序列在许多物种中高度保守^[25,26]。Fxr1 通过依赖于 p53 的模式参与 p21 表达调控^[27],并被证实能够调节头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌细胞的细胞增殖^[28]。同时,Fxr1 作为致癌基因,可促进癌细胞增殖、侵袭和迁移^[29,30]。本研究实验结果显示,Fxr1 在 PAH 组织和 PSMCs 中均明显上调,且 Fxr1 受 PVT1 调控,PVT1 可能通过调控 Fxr1 表达调节 PSMCs 增殖和迁移。

综上,本文通过体内和体外实验首次报道了 PVT1 通过靶向 Fxr1 参与 PAH 发展的重要调控因子。PVT1 在 PAH 大鼠模型肺组织和 PSMCs 中表达均明显上调,PVT1 表达水平与肺动脉压呈正相关。而且,Fxr1 在 PAH 组织和 PSMCs 中也呈现上调趋势,PVT1 可能通过调节 Fxr1 表达促进 PSMCs 增殖和迁移。本研究结果表明,PVT1 可能是 PAH 诊断和预测指标,为研究 PAH 治疗策略提供了理论基础。

参考文献(References)

- [1] Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs[J]. Respiratory Investigation, 2019, 57(4): 325-329
- [2] Hoeper M M, Oudiz R J, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2004, 43(12): 48-55
- [3] 李雅敏,刘双,米玉红,等.慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压与炎症反应的相关性研究[J].心肺血管病杂志,2013,32(2): 174-178
- [4] Cui M, You L, Ren X, et al. Long non-coding rna pvt1 and cancer[J].

- Biochemical & Biophysical Research Communications, 2016, 471(1): 10-14
- [5] 左钱飞. 非编码 RNAs miR-141/miR-22 和 PVT1 调控胃癌生长和转移的作用与机制研究[D]. 第三军医大学, 2016
- [6] 彭娟菲,黄凤婷,庄燕妍,等. LncRNA-PVT1 对人胰腺癌细胞株 HPAF-II 增殖和凋亡的影响[J]. 胃肠病学, 2016, 21(3): 138-143
- [7] 郑积富. 长链非编码 RNA PVT1 通过调控 miR-26b 促进血管新生的机制研究[D]. 南昌大学, 2019
- [8] Mao W, Xia W, Chen J, et al. Interobserver variability in grading acute rejection after lung transplantation[J]. 2014, 145(2): 416-417
- [9] Dong S M, Cui J H, Zhang W, et al. Inhibition of translation initiation factor eIF4A is required for apoptosis mediated by Microplitis bicoloratus bracovirus [J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2017, 96 (3): e21423
- [10] Harder E M, Small A M, Fares W H. Primary cardiac hospitalizations in pulmonary arterial hypertension: Trends and outcomes from 2001 to 2014[J]. Respiratory Medicine, 2020, 161(105850): 1-27
- [11] 宋洁梅,温小安,孙宏斌,等. 肺动脉高压发生机制及治疗药物的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(1): 1-10
- [12] 刘双. 肺动脉高压合并咯血的介入治疗选择 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 041(002): 81-82
- [13] 李文浩,安俊,于丽艳,等. 肺动脉高压的生物标志物[J].中华医学杂志, 2018, 98(44): 3623-3626
- [14] Singh I, Ma K C, Berlin D A. Pathophysiology of pulmonary hypertension in chronic parenchymal lung disease [J]. The American Journal of Medicine, 2016, 129(4): 366-371
- [15] 张洪亮,贾阿娜,陈宇,等. miRNA-214 靶向 HIF1AN 对肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移的影响 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16 (5): 1828-1831
- [16] 职晓松,黄筱奕,管晓渊,等. 长链非编码 RNAPVT1 在肿瘤中的作用研究进展[J].新乡医学院学报, 2016, 33(3): 243-245
- [17] 张笑添,黄赛亚,王倩,等. 长链非编码 RNA PVT1 促进胃癌细胞增殖和迁移[J].中国细胞生物学报, 2018, 40(7): 126-134
- [18] 张双美,王斌,陈怡,等. 长链非编码 RNA PVT1 对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移能力的影响及其机制研究 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 897-901
- [19] Derderian C, Orunmuyi A T, Olapade-olaopa E O, et al. PVT1 signaling is a mediator of cancer progression [J]. Front Oncol, 2019, 9: 502-509
- [20] Cho S W, Xu J, Sun R, et al. Promoter of lncRNA gene PVT1 is a tumor-suppressor DNA boundary element [J]. Cell, 2018, 173 (6): 1398-1412
- [21] Ghetti M, Vannini I, Storlazzi C T, et al. Linear and circular PVT1 in hematological malignancies and immune response: two faces of the same coin[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 69-83
- [22] Jin Y P, Pang T T, Wang W, et al. MicroRNA-210 negatively regulates hypoxic h PSMC proliferation by targeting MKP-1[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2014, 30(11): 2021-2026
- [23] Hong Z, Chen K-H, Dasgupta A, et al. MicroRNA-138 and MicroRNA-25 down-regulate mitochondrial calcium uniporter, causing the pulmonary arterial hypertension cancer phenotype [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(4): 515-529

的一种康复理念,旨在早期康复,减少卧床出现并发症,广泛应用于腹部外科,现今已普遍应用于关节外科领域,虽然其理论基础尚不明确,但已得到广大专家的共同认可^[19,20]。本研究认为收肌管阻滞组术后首次直腿抬高时间和首次下地时间均早于股神经阻滞组,也是加速康复外科理念在运动医学中的应用。

本研究尚存在一定的局限性。首先,病例数较少,并且未区分比较性别、优势腿之间的差异;其次,观察时间较短,仅为术后48 h内的临床效果之间的不同,在今后的随访中需继续观察长期效果是否存在差异。

综上所述,收肌管阻滞能够满足ACL重建术后早期康复需要,在术后早期对股四头肌的影响较小,有助于患者早期康复,是一种有效、安全的麻醉方式。

参考文献(References)

- [1] Feibel R, Dervin G, Kim P, et al. Major Complications Associated with Femoral Nerve Catheters for Knee Arthroplasty: A Word of Caution[J]. J Arthroplasty, 2009, 24(6 suppl): 132-137
- [2] Abdallah FW, Whelan DB, Chan VW, et al. Adductor canal block provides noninferior analgesia and superior quadriceps strength compared with femoral nerve block in anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Anesthesiology, 2016, 124(5): 1053-1064
- [3] Memtsoudis S G, Yoo D, Stundner O, et al. Subartorial adductor canal vs femoral nerve block for analgesia after total knee replacement[J]. Int Orthop, 2015, 39(4): 673-680
- [4] Jaeger P, Nielsen Z, Henningsen M, et al. Adductor Canal Block versus Femoral Nerve Block and Quadriceps Strength[J]. Anesthesiology, 2013, 118(2): 409-415
- [5] 王春光, 高磊, 马文海, 等. 超声评估收肌管阻滞的准确位置 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(4): 362-365
- [6] 徐诚实, 王庚. 超声定位神经阻滞在膝关节手术中的应用现状及争议[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(6): 453-456
- [7] 侯晓玲, 罗泽宇, 王浩宇, 等. 收肌管阻滞麻醉联合局部浸润麻醉镇痛对初次人工全膝关节置换术后康复的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(8): 1006-1011
- [8] Kukreja P, Bevinetto C, Brooks B, et al. Comparison of Adductor Canal Block and Femoral Nerve Block for Early Ambulation After Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial[J]. Cureus, 2019, 11(12): e6331
- [9] 高智慧, 张帅, 李鹏, 等. 胫骨高位截骨术后超声引导下收肌管阻滞阵痛[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(23): 2143-2147
- [10] 刘宏强, 左星, 程蕾, 等. 超声引导下收肌管阻滞对膝关节镜清理术后患者疼痛及炎症反应的影响 [J]. 数字诊疗技术与应用, 2019, 14(6): 68-70
- [11] Bailey L, Griffin J, Elliott M, et al. Adductor Canal Nerve Versus Femoral Nerve Blockade for Pain Control and Quadriceps Function Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Patellar Tendon Autograft: A Prospective Randomized Trial [J]. Arthroscopy, 2019, 35(3): 921-929
- [12] Ghodki PS, Shalu PS, Sardesai SP. Ultrasound-guided adductor canal block versus femoral nerve block for arthroscopic anterior cruciate ligament repair under general anesthesia[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2018, 34(2): 242-246
- [13] Lynch JR, Okoroafor KR, Lizzio V, et al. Adductor Canal Block Versus Femoral Nerve Block for Pain Control After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Trial [J]. Am J Sports Med, 2019, 47(2): 355-363
- [14] Runner RP, Boden SA, Godfrey WS, et al. Quadriceps Strength Deficits After a Femoral Nerve Block Versus Adductor Canal Block for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Single-Blinded, Randomized Trial [J]. Orthop J Sports Med, 2018, 6(9): 1-8
- [15] 周妙苗, 丁煌, 柯剑娟. 收肌管阻滞联合膝关节后方浸润在前交叉韧带重建术后的作用[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(1): 81-84, 87
- [16] Perret M, Fletcher P, Firth L, et al. Comparison of patient outcomes in periarticular and intraarticular local anesthetic infiltration techniques in total knee arthroplasty [J]. J Orthop Surg Res, 2015, 10(1): 119
- [17] 雷昌斌, 王东, 曹锡文, 等. 利多卡因、布比卡因对关节软骨活性的对比研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(06): 46-50
- [18] 叶芳, 黄文超. 加速康复外科发展与完善麻醉管理 [J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2692-2695
- [19] Galbraith AS, McGloughlin E, Cashman J. Enhanced recovery protocols in total joint arthroplasty: a review of the literature and their implementation[J]. Ir J Med Sci, 2018, 187(1): 97-109
- [20] Zhu S, Qian W, Jiang C, et al. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1106): 736-742

(上接第1616页)

- [24] Gui D, Cui Z, Zhang L, et al. Salidroside attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and apoptosis resistance by upregulating autophagy through the AMPK-mTOR-ULK1 pathway[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 191-202
- [25] Raheja R, Gandhi R. FXR1: Linking cellular quiescence, immune genes and cancer[J]. Cell Cycle, 2016, 15(20): 1-2
- [26] 阳志军, 俸艳英, 李力, 等. 卵巢上皮性癌相关抗原基因 FXR1 的表达及其临床价值[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(2): 276-277
- [27] Majumder M, House R, Palanisamy N, et al. RNA-Binding Protein

FXR1 Regulates p21 and TERC RNA to Bypass p53-Mediated Cellular Senescence in OSCC[J]. PLoS Genet, 2016, 12(9): e1006306

- [28] Fan Y, Yue J, Xiao M, et al. FXR1 regulates transcription and is required for tumor growth in TP53 homozygous deletion human cancers[J]. Elife, 2017, 6: e26129
- [29] 俸艳英, 阳志军, 张玮, 等. RNA 干扰下调 FXR1 基因表达对卵巢癌细胞系 A2780 生物学功能的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(4): 500-502
- [30] 曹硕. FXR1 通过增加 MIR17HG 的稳定性调控胶质瘤细胞恶性生物学行为的机制研究[D]. 2019