

· 继续教育 ·

心肌缺血-再灌注损伤处理策略的研究进展

张连芹 石梦竹 顾天楚 许晶晶 刘金东

对于临床上发生急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的患者, 早期可选用溶栓或经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI)。然而, 溶栓或 PCI 恢复再灌注往往会使心肌发生缺血-再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI)。同样地, 在心内直视手术中, 心脏停跳与复跳也会导致心肌发生 IRI, 影响手术的效果和患者的预后。因此, 如何有效预防心肌 IRI, 提高患者的生存质量, 是临床医师和科研工作者所关注的热点问题。

目前防治 IRI 的策略已从有创的缺血预处理 (ischemia preconditioning, IPC) 和缺血后处理 (ischemic postconditioning, IPost) 发展至相对无创、简便的远端缺血处理 (remote ischemia preconditioning, RIC)。这些方法经大量动物实验证实能够产生心肌保护作用, 但动物实验转向临床试验的结果却不尽如人意。本文对 IPC、IPost、RIC 的机制及近年来的临床研究进展作一综述。

IPC 的作用机制和临床应用

IPC 概念 1985 年, Murry 等^[1]观察到, 对犬冠状动脉左前降支 (LAD) 进行 4 个周期的 5 min 夹闭/5 min 释放, 可使 LAD 所供应的心肌区域梗死面积减少 75%, 进而将之命名为 IPC, 即心肌经历 1 次或多次短暂的缺血-再灌注 (ischemia-reperfusion, IR), 可增强其对随后较长时间内缺血的耐受力, 减轻 IRI 的程度。目前, IPC 的心肌保护作用已经在不同物种上得到验证, 并且被证实是减少心肌梗死面积最强有力的方法。

作用机制 IPC 的心肌保护作用有 2 个时间窗^[2], 第 1 保护时间窗在 IPC 后即刻产生, 维持 2~3 h (经典 IPC), 随后这种作用减弱或消失; 第 2 保护时间窗在 IPC 后 12~24 h 产生, 维持 48~72 h (延迟 IPC)。

IPC 产生心肌保护作用的机制主要包括内源性保护介质的释放、细胞内信号转导通路和终末效应器等。IPC 通过 1 次或多次短暂的 IR, 可使心肌细胞产生一些活性物质, 如乙酰胆碱、腺苷、缓激肽、内皮素、阿片类, 这些物质与各自的心肌细胞膜受体结合, 通过信号转导通路激活蛋白激酶如蛋白激酶 B (Akt)、细胞外信号调节激酶 (ERK1/2)、蛋白激酶 C (PKC)、酪氨酸蛋白激酶 (TPKs) 等, 最终激活线粒体

ATP 敏感钾通道 (mitoK_{ATP}) 开放, 刺激活性氧 (ROS) 生成, 抑制线粒体通透转运孔 (mPTP) 开放, 并可产生记忆功能, 这个过程可使心肌保护作用维持 2~3 h (经典 IPC)。在延迟 IPC 中, 这些蛋白激酶可激活缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、核转录因子 κ B (NF- κ B)、核转录因子 2 (Nrf2), 同时激活转录激活因子 (STAT) 等信号转导通路, 促进远端介质包括环氧合酶-2 (COX-2)、热休克蛋白 (Hsp) 和诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 的生成, 可在 IPC 刺激后 12~24 h 产生心肌保护作用 (延迟 IPC)。IPC 的信号转导通路目前尚不完全清楚, 但 IPC 可在 IR 早期激活再灌注损伤补救激酶通路 (RISK), 包括 ERK 和 Akt, 同时激活生存活化因子增强途径 (SAFE) 通路, 包括肿瘤坏死因子 TNF- α 和 JAK 激酶-STAT3, 从而产生心肌保护作用。

临床应用 IPC 的临床研究最早于 1993 年应用于冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG), 在缺血事件发生前, 间断地夹闭和释放主动脉可以减少患者心肌梗死面积。自此重大发现以来, 研究者进行大量 IPC 的临床研究, 发现 IPC 可以减轻围术期心肌损伤, 降低再灌注心律失常的发生率。然而, IPC 需直接在心脏上进行操作, 类似反复钳夹冠状动脉以触发 IPC 的有创措施, 对于一些动脉粥样硬化的患者有发生血栓栓塞的风险, 同时因无法预知 AMI 等心肌缺血事件的发生, 因而限制了 IPC 的临床应用。

IPost 的作用机制和临床应用

IPost 概念 IPC 最大的缺点是需要缺血事件发生前进行干预, 这在 AMI 的情况下无法实现。而 IPost 是在心肌缺血发生后实施, 其可控性强, 临床应用价值较 IPC 更直接、广泛。IPost 是指组织或器官发生缺血性损伤后, 恢复再灌注之前给予多次短暂的 IR, 通过内源性机制对缺血的器官或组织产生保护作用。IPost 最早由 Zhao 等^[3]提出, 在阻断犬 LAD 60 min、恢复灌注 3 h 的动物模型中发现, 对 LAD 进行 3 个周期 30 s/30 s 的 IR, 可使心肌梗死面积减少 44%, 同时还发现, IPost 可以减轻心肌水肿, 减少氧化应激和中性粒细胞的浸润, 保护内皮细胞的功能。

作用机制 IPost 的作用机制与 IPC 类似, IPost 刺激后产生内源性保护介质如腺苷、一氧化氮、缓激肽、阿片类, 激活信号转导通路如 PKC、RISK、SAFE, 抑制 mPTP 的开放, 减少线粒体钙超载, 减少氧化应激来保存线粒体的功能, 从而介导心肌保护作用。两者在分子机制上都依赖于相同的触发机制, 激活相同的信号转导通路, 最终的效应

DOI: 10.12089/jca.2018.09.024

作者单位: 221004 徐州医科大学研究生院 (张连芹、石梦竹、顾天楚、许晶晶); 徐州医科大学附属医院麻醉科 (刘金东)

通信作者: 刘金东, Email: liujindong1818@163.com

器(mitoK_{ATP}和 mPTP)也是相同的,但 IPost 与 IPC 实施时间不同,这些共同机制发生的作用也并非完全相同,但两者之间机制的具体差异还有待进一步研究。

临床应用 在 CABG 手术中,IPost 的实施需要通过阻断和开放桥管的血流,对于动脉粥样硬化的患者存在一定的危险。而在 PCI 手术中,IPost 的实施仅需对球囊进行充气和放气,而无需直接夹闭冠状动脉血管,因而 IPost 在 PCI 手术中的临床应用更为安全。2005 年,Staat 等^[4]首次把 IPost 应用于临床,并证实 IPost 的心肌保护作用。随后研究者也不断证实 IPost 的相关临床效益,然而近年来一些临床研究却发现 IPost 并不能减轻患者的心肌损伤。在对 AMI 患者施行 PCI 手术时,通过对球囊进行 4 个周期的“1 min 充气/1 min 放气”实施 IPost,结果发现观察组患者心肌梗死面积明显减少,血浆肌酸激酶含量明显降低^[5-8]。而对 PCI 手术患者实施 IPost,结果却发现观察组与对照组在 ST 段回落发生率、心肌梗死面积、心肌损伤标志物如肌钙蛋白 T 等指标上差异无统计学意义^[9-12]。

RIC 的作用机制和临床应用

RIC 概念 IPC 和 IPost 均需直接对心脏血管进行干预,均为有创操作,不易广泛推广,故临床使用受到限制。RIC 是对远端器官或组织进行短暂的 IR,因其简单、创伤相对较少而备受研究者青睐。RIC 包括远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)和远端缺血后处理(remote ischemic postconditioning, RIPOst)。

RIPC 是指在缺血事件发生前,预先对远隔的器官或组织进行几个短暂周期的 IR,增强心肌对抗 IRI 的能力。RIPC 最早由 Przyklenk 等^[13]发现,在结扎 LAD 60 min、复流 3 h 的犬动物模型中观察到,对回旋支(LCx)进行 4 个周期 5 min/5 min 的 IPC 刺激,可使 LAD 供应的心肌区域获得保护作用,这种现象被称为心内 RIPC。随后研究者发现,RIPC 的心肌保护作用也可通过刺激心外远端器官或组织如小肠、肾、肢体获得,即心外 RIPC。

RIPOst 则是在心肌缺血事件发生后,恢复再灌注之前,给予远隔器官或组织短暂的缺血处理,同样能够使缺血心肌获得保护作用。RIPOst 最早是由 Kerendi 等^[14]报道,在心肌缺血后结扎大鼠肾动脉实施 RIPOst,可显著减少再灌注后的心肌梗死面积,后来亦证实对肢体等部位进行 RIPOst 也可产生心肌保护作用。

作用机制 RIC 的作用机制目前尚不明确,但认为主要与神经体液途径有关。研究发现,从对心脏和肾脏血管进行 IPC 处理的家兔身上采集血液,输注至无 RIC 处理的家兔,发现无 RIC 处理的家兔心肌梗死面积减少,表明 RIC 可能转导了一种或多种体液保护因子^[15]。亦有研究发现,使用六甲胺等神经节阻断剂阻断肢体的神经支配或切断支配心脏的迷走神经,肢体 RIC 减少心肌梗死面积的作用消失^[16],表明 RIC 的心肌保护作用需要完整的神经通路。RIC 的具体机制以及 RIPC 与 RIPOst 机制的不同还有待进

一步探讨。

临床应用 不论是 RIPC 还是 RIPOst,结扎肾动脉或肠系膜上动脉仍然为有创操作,因而临床应用并不广泛。肢体 RIC 主要是使用无创测压袖带于肢体,进行 3~4 个周期的充气和放气操作,不仅操作简单,时间应用上也比较灵活,在临床中应用最为广泛。

相关研究证实,肢体 RIPC 能显著降低心脏手术患者围术期肌钙蛋白浓度和心肌损伤程度;然而其他相关研究却发现,肢体 RIPC 不能减轻心脏手术患者围术期心肌损伤,对临床预后也无明显改善作用。在对 CABG 手术患者进行上肢 3 个周期 5 min 缺血/5 min 再灌注处理时,观察组患者围术期心肌梗死面积、心肌损伤标志物如肌钙蛋白 T 的浓度较对照组明显降低^[17-20]。而在对心脏手术患者进行的长期随访中,RIPC 组与对照组在死亡率、心肌梗死、心律失常、中风等发生率上无明显差异^[21-24]。

同样,RIPOst 心肌保护的临床效益也仍然不明确。研究发现,在 AMI 患者进行 PCI 手术前,对患者上肢进行 3 个周期 5 min 缺血/5 min 再灌注处理,能够明显降低患者围术期肌钙蛋白和血浆肌酸激酶浓度^[25-27]。但亦有研究未获得相关阳性结果^[28-29]。

小 结

IPC 的发现已有 30 年历史,随着临床的需求,心肌保护策略也在不断发展,从最初的有创 IPC 发展至无创 RIC,但是这些策略参与心肌保护的作用机制目前仍然不清楚,临床应用效果还不确切,需要研究者不断优化动物实验和临床试验的设计,更深入探讨其具体的保护作用。如果该方法有效,将会大大降低心脏手术患者围术期并发症的发生率和死亡率,改善患者预后,提高患者生存质量,同时也将有效减少患者的医疗费用,切实实现“加速康复外科”的理念。

参 考 文 献

- [1] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [2] Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(4): 193-209.
- [3] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579-H588.
- [4] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005, 112(14): 2143-2148.
- [5] Mewton N, Thibault H, Roubille F, et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(6): 383.
- [6] Araszkievicz A, Grygier M, Pyda M, et al. Postconditioning reduces enzymatic infarct size and improves microvascular reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial

- infarction. *Cardiology*, 2014, 129(4): 250-257.
- [7] Araszkievicz A, Grygier M, Pyda M, et al. Postconditioning attenuates early ventricular arrhythmias in patients with high-risk ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol*, 2015, 65(6): 459-465.
 - [8] Wang YY, Li T, Liu YW, et al. Ischemic postconditioning before percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction reduces contrast-induced nephropathy and improves long-term prognosis. *Arch Med Res*, 2016, 47(6): 483-488.
 - [9] Hahn JY, Song YB, Kim EK, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation*, 2013, 128(17): 1889-1896.
 - [10] Limalanathan S, Andersen GØ, Kløw NE, et al. Effect of ischemic postconditioning on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI results of the POSTEMI (Postconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) randomized trial. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000679.
 - [11] Kim EK, Hahn JY, Song YB, et al. Effect of ischemic postconditioning on myocardial salvage in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction; cardiac magnetic resonance substudy of the POST randomized trial. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(3): 629-637.
 - [12] Engström T, Kelb K H, Helqvist S, et al. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(5): 490-497.
 - [13] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 1993, 87(3): 893-899.
 - [14] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100(5): 404-412.
 - [15] Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis*, 1999, 8(2): 123-129.
 - [16] 王小华, 吉冰洋, 龙村, 等. 远端缺血预处理心肌保护作用的研究进展. *中国体外循环杂志*, 2011, 09(2): 121-124.
 - [17] Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2013, 382(9892): 597-604.
 - [18] Candilio L, Malik A, Ariti C, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart*, 2015, 101(3): 185-192.
 - [19] Nouraei SM, Baradari AG, Jazayeri A. Does Remote Ischaemic Preconditioning Protect Kidney and Cardiomyocytes After Coronary Revascularization? A Double Blind Controlled Clinical Trial. *Med Arch*, 2016, 70(5): 373-378.
 - [20] Wu Q, Wang T, Chen S, et al. Cardiac protective effects of remote ischaemic preconditioning in children undergoing tetralogy of fallot repair surgery: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2018, 39(12): 1028-1037.
 - [21] Hong DM, Lee EH, Kim HJ, et al. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur Heart J*, 2014, 35(3): 176-183.
 - [22] Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2015, 373(15): 1408-1417.
 - [23] Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, et al. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med*, 2015, 373(15): 1397-1407.
 - [24] Cho YJ, Lee EH, Lee K, et al. Long-term clinical outcomes of Remote Ischemic Preconditioning and Postconditioning Outcome (RISPO) trial in patients undergoing cardiac surgery. *Int J Cardiol*, 2017, 231: 84-89.
 - [25] Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(10): 1055-1063.
 - [26] Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, 35(3): 168-175.
 - [27] Yellon DM, Ackbarkhan AK, Balgobin V, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis. *J Am Col Cardiol*, 2015, 65(25): 2764-2765.
 - [28] Lavi S, D'Alfonso S, Diamantouros P, et al. Remote ischemic postconditioning during percutaneous coronary interventions: remote ischemic postconditioning-percutaneous coronary intervention randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 225-232.
 - [29] Lavi S, Abu-Romeh N, Wall S, et al. Long-term outcome following remote ischemic postconditioning during percutaneous coronary interventions-the RIP-PCI trial long-term follow-up. *Clin Cardiol*, 2017, 40(5): 268-274.

(收稿日期: 2018-02-15)