

[文章编号] 1674-8115(2011)09-1328-04

· 综述 ·

心脏缺血预处理与后处理的临床应用

徐元林，王伟

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科，上海 200127)

[摘要] 心脏缺血预处理与后处理可减少心肌缺血再灌注损伤。心脏缺血预处理可提高心肌缺血耐受能力、减少心肌梗死面积、保护内皮细胞功能、降低术后室性心律失常发生率、减少术后正性肌力药物的使用和重症监护室驻留时间，心脏缺血后处理可减少心肌细胞凋亡并促进左心室收缩功能恢复。文章对心脏缺血预处理与后处理的临床作用、主要机制和影响因素进行综述。

[关键词] 心脏；缺血预处理；缺血后处理

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.09.027

[中国分类号] R654.2

[文献标志码] A

Clinical application of heart ischemic preconditioning and postconditioning

XU Yuan-lin, WANG Wei

(Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] Heart ischemic preconditioning and postconditioning may have a protective effect against ischemia-reperfusion injury. Heart ischemic preconditioning can improve myocardial tolerance to ischemia, reduce myocardial infarct size, protect endothelial function, and is associated with significant reduction in ventricular arrhythmias, inotropic requirement and intensive care unit stay. Ischemic postconditioning may attenuate cardiomyocyte apoptosis and improve the recovery of left ventricular systolic function. This article focuses on the clinical application, main mechanism and influencing factors of heart ischemic preconditioning and postconditioning.

[Key words] heart; ischemic preconditioning; ischemic postconditioning

缺血再灌注损伤是指局部组织在经历缺血缺氧后，在血流恢复时组织的细胞功能、代谢障碍和结构破坏反而加重的现象。缺血再灌注损伤的发生和损伤程度与组织缺血时间、局部侧支循环、器官的需氧程度和再灌注条件有关。

20世纪80年代起，研究者们发现了一系列内源性心脏保护现象。1986年，Murry等^[1]首次提出了缺血预处理的概念，即一次或多次非损伤性、短暂、重复的心肌缺血和再灌注，能提高心肌对随后发生的损伤长时间缺血的耐受能力。2003年，Zhao等^[2]发现了缺血后处理保护现象，即在长时间缺血后、再灌注前的短时间内进行反复、间断性、短暂再灌注及缺血处理，可明显减轻缺血组织的再灌注损伤。由于心血管疾病及其治疗过程不可避免地影响局部脏器乃至全身的血液循环，因此有效预防缺血再灌注损伤对于患者的预后十分重要。

1 心肌缺血处理的临床应用

1.1 缺血预处理

1986年，Murry等^[1]在动物实验中，在心肌梗死发生前对心脏进行4次缺血/灌注处理($4 \times 5 \text{ min}/5 \text{ min}$)，结果显示心肌梗死面积显著减少，由此提出了心肌缺血预处理的概念。1993年，Yellon等^[3]在人体心肌组织中也证实了这一现象。随后对这一心脏内源性保护机制开展了众多研究，结果显示心脏缺血预处理对于提高心肌缺血耐受能力和减少心肌梗死面积等具有显著的心脏保护效果^[4]。

缺血预处理的具体方法是将供应靶部位的动脉血管(如心前动脉等)完全或部分钳夹以造成缺血，持续一定时间后，解除钳夹恢复血供，随后再重复上述过程，通常控制在5次以下^[4]。

Walsh等^[4]对缺血预处理的临床作用进行了回

[作者简介] 徐元林(1988—)，男，硕士生；电子信箱：xuyuanlin_00@hotmail.com。

[通信作者] 王伟，电子信箱：wangweicpb@yahoo.com。

顾性研究,并对 22 组符合条件的临床试验(共 933 例)进行了 Meta 分析。所有病例均接受心内直视手术,心肌缺血处理包括心肌保护液处理和间断钳夹主动脉诱发室颤操作,部分试验运用了低温处理。分析表明,经缺血预处理的病例术后室性心律失常发生率降低,正性肌力药物使用减少,重症监护室驻留时间缩短,提示缺血预处理对于接受心肌保护液处理的患者可提供有效的心脏保护作用。

缺血预处理对心肌的保护具有双时相性^[5]。第一个时间窗在缺血预处理后即刻发生,并持续 1~2 h,称为经典或早期保护,具有反应迅速但持续时间较短的特点;第二个时间窗在缺血预处理 12~24 h 后发生,并持续 48~72 h,称为延迟保护或后期保护,保护作用稳定、持续时间较长并在各项研究中普遍存在。两者机制上的主要区别在于后期保护需要合成新的蛋白质,因此缺血预处理刺激后的心脏保护作用发生在 12~24 h 后。两者的临床作用比较,早期保护对于减少心肌梗死面积有良好效果,但对梗死后心肌收缩功能下降及心肌顿抑的缓解无显著效果;而后期保护不仅可减少心肌细胞死亡,也对缺血后左心室收缩功能恢复具有良好效果^[6]。

缺血预处理刺激的程度对于心肌保护的效果具有重要影响。动物实验^[7,8]表明,每次缺血刺激时间应在 1.25~5 min,并伴随间断少量再灌注,每次再灌注时间应不低于 30 s,该刺激范围内的预处理可产生心脏保护效应,而过多的刺激反而使预处理失去保护效应。

缺血预处理在临幊上广泛推广还存在一些限制因素^[9]。①缺血预处理的刺激必须在缺血再灌注损伤前实施,而对于急性心血管事件,缺血损伤往往很难预测。②缺血预处理是一种有创性操作,对心肌本身也会造成一定的缺血影响,且在手术中应用延长了手术时间。③缺血预处理的具体频率和处理次数尚缺乏统一的标准,且目前评价预处理结果仅限于术后心肌酶谱的观察,结果评价缺乏有力证据。④对于预处理需钳夹动脉的操作,多次钳夹和松开动脉将增加动脉粥样斑块脱落的概率,从而增加引起血栓栓塞的风险。因此,尽管各项研究均显示了预处理对心脏的保护作用,但目前在心脏手术中尚未成为一项常规操作。

1.2 缺血后处理

2003 年,Zhao 等^[2]首先报道了缺血后处理可减

少心肌梗死面积,通过 3 次 30 s 的冠状动脉重复闭塞来阻断再灌注过程,获得心肌保护效应,为缺血后减少再灌注损伤提供了有力措施。

缺血后处理的主要临床作用:①减少缺血后心肌梗死面积^[2];②减少再灌注引发的细胞凋亡^[10];③减少再灌注性心律失常的发生^[11];④减少中性粒细胞黏附和聚集并保护内皮细胞功能^[2];⑤有助于左心室收缩功能的恢复^[12]。

研究发现缺血后处理的效果与以下因素有关:①缺血结束至后处理开始的时间^[10];②处理过程中每次短暂灌注/缺血的时间^[13];③后处理中灌注/缺血的循环次数^[14]。

动物实验^[15]表明,心肌缺血发生后,缺血后处理应尽早实施。心肌缺血时间为 30~45 min,后处理操作表现出明确的心脏保护作用,但如缺血时间持续 60 min 以上,后处理的保护作用将显著下降。在后处理措施方面,如果缺血处理时间过长,将导致原有缺血损伤加重,操作次数过多也可引起血管痉挛的发生^[14]。另一方面,如果缺血处理时间过短,后处理并不能体现出心脏保护效果^[13],甚至可能引起进一步的缺血损伤^[16]。张国明等^[17]的研究提示,后处理过程中的每次灌注时间逐渐延长(每个灌注/缺血循环的总时间不变,即同时每次缺血时间逐渐缩短),可能具有较好的心脏保护效果。

越来越多的动物实验及小规模临床试验表明了缺血后处理可减少再灌注损伤,但对于最佳的后处理措施尚无统一的标准^[10]。此外,尚不清楚缺血后处理是否能够提供缺血预处理同样程度的心脏保护作用,后处理与预处理是否具有协同效应也存在争议。因此,缺血后处理的临床应用仍需更多的临床试验研究。

2 缺血预处理与后处理的主要机制

目前的研究对于缺血预处理与后处理的信号转导途径有了初步的认识。预处理与后处理的诱因促使类阿片样物质、腺苷、缓激肽或儿茶酚胺类激素等释放增多,以上信号激活细胞膜表面的 G 蛋白偶联受体,继而激活再灌注损伤营救激酶途径,该途径中有众多促细胞存活激酶,包括 PI3K/Akt、PKC、MAPKs、ERK1/2 和 p38,并抑制细胞凋亡途径的转导,最终信号转导至线粒体,促使线粒体 ATP 敏感钾通道(K_{ATP})开放,并且抑制线粒体膜通透性转运孔

道 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放^[18, 19]。

线粒体 K_{ATP}通道参与了缺血预处理与后处理的调控。K_{ATP}通道开放与胞浆内 ATP 降解有关, 同时蛋白激酶 C 和腺苷受体的激活也起着重要作用。K_{ATP}通道开放后, 细胞超极化, 缩短了动作电位时程, Ca²⁺ 内流减少, 细胞内钙超载减轻, 同时细胞收缩强度降低, 耗氧量减少。

mPTP 是参与调控的另一重要部分。该通道是具有高转导性的大型通道, 在生理状态下处于关闭状态; 当发生缺血再灌注损伤时, 细胞内高浓度的 Ca²⁺、活性氧、无机磷酸盐和一氧化氮以及细胞膜电位变化均会导致 mPTP 的开放^[20]。Griffiths 等^[21]在鼠的离体心脏缺血再灌注模型中证实, mPTP 在缺血期关闭, 在再灌注期开放。mPTP 非特异性开放, 可导致膜电位消失, 呼吸链中断, 细胞色素 C 和致凋亡因子产生^[22]。

缺血处理的机制同样表现在基因调控上。在大鼠实验^[23]中, 缺血预处理使部分基因上调以对抗氧化应激, 包括 Hsdsc、Prdx4、Fabp4 和 Hsp73, 同时也抑制部分促炎症基因的表达, 如 Egr-1 及 Dusp 1 和 6。此外, 部分独立激酶 (如 P38-MAPK^[19]) 在缺血处理中的作用尚待深入研究。

3 影响缺血处理的因素

3.1 年龄

高龄对于心血管系统的调节能力具有很大影响。无论动物实验还是临床试验, 高龄使缺血预处理和后处理的保护作用明显下降^[19]。虽然部分研究猜测对于高龄病例, 缺血预处理和后处理的有效阈值会有所上升, 因此提议采取更高强度的处理措施以达到有效的心脏保护, 但一些研究表明强化的处理措施仍然未能克服有效性下降的现象^[19]。

3.2 合并症

多种慢性疾病如糖尿病、肥胖、高脂血症、高血压、心肌肥大等对于缺血预处理和后处理具有负性影响^[18]。值得注意的是, 磺脲类降糖药物会损害 ATP 敏感钾通道的激活, 从而影响预处理的效果。以上合并症同样是缺血性心脏疾病的重要危险因素, 在缺血性心脏疾病中有众多病例合并以上慢性疾病, 很大程度上限制了缺血预处理和后处理的临床应用。

3.3 药物与环境的相互作用

部分药物对于缺血预处理和缺血后处理的信号转导通路具有干扰作用^[18], 如 β - 受体阻滞剂、非甾体抗炎药、钙通道阻滞剂和磺脲类降糖药物。此外, 也有环境因素降低缺血预处理和后处理效果的报道^[18], 如吸入性颗粒、乙醇、吸烟、过多咖啡因摄入等, 这些因素可能与影响内皮细胞和腺苷受体功能有关。

4 临床应用展望

近年来缺血预处理与后处理机制的研究, 使缺血处理的分子生物学过程日益清晰, 极大地促进了药物性缺血预处理与后处理的研究与应用。如通过缺血处理激活因子的检测, 提示了应用腺苷、一氧化氮和缓激肽等药物对心肌损伤的保护作用^[24]; 抗凋亡信号转导通路的研究进展 (主要为 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路) 引起了应用促红细胞生成素、他汀类药、肾上腺髓质激素、吸入性麻醉剂、二甲双胍和 PAR-2 激肽等药物的探讨。此外, 线粒体 K_{ATP} 通道和 mPTP 的发现, 也使 ATP 敏感性钾通道开放剂 (克罗卡林、二氮嗪、尼克地尔等) 和 mPTP 抑制剂 (环孢菌素等) 的应用研究得以开展^[24]。

对于心脏缺血预处理与后处理效果的评价, 目前大多数研究者以心肌梗死的减少面积作为衡量心脏保护效应的重要指标。在临床试验方面, 大多以处理后心肌酶谱释放的结果作为评价处理有效性的指标, 但这些指标在评价心肌保护作用中效果十分有限。因此, 若能完善检测指标体系, 使检测结果具有较高的特异性、敏感度和实用性, 将有助于心脏缺血预处理与后处理临床应用的开展。

虽然已开展了很多研究, 但由于缺乏统一的处理标准, 以及在样本量与病例选择上的差异, 结果均无法避免存在一定的偏倚, 且使各临床试验间的可比性大大降低。此外, 接受缺血预处理与后处理的患者的预后仍存在许多未知的领域, 这些问题都需要更多临床试验进行验证。

[参考文献]

- [1] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74(5): 1124–1136.
- [2] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,

- 2003, 285(2): H579-588.
- [3] Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium[J]. Lancet, 1993, 342(8866): 276-277.
- [4] Walsh SR, Tang TY, Kullar P, et al. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomized clinical trials[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34(5): 985-994.
- [5] Hausenloy DJ, Yellon DM. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? [J] Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24(3): 235-254.
- [6] Bolli R, Li QH, Tang XL, et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application-gene therapy [J]. Heart Fail Rev, 2007, 12(3-4): 189-199.
- [7] Riksen NP, Smits P, Rongen GA. Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application-part I[J]. Neth J Med, 2004, 62(10): 353-363.
- [8] Iliodromitis EK, Kremastinos DT, Katritsis DG, et al. Multiple cycles of preconditioning cause loss of protection in open-chest rabbits[J]. J Mol Cell Cardiol, 1997, 29(3): 915-920.
- [9] Venugopal V, Ludman A, Yellon DM, et al. 'Conditioning' the heart during surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 35(6): 977-987.
- [10] Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(3): 406-423.
- [11] Kloner RA, Dow J, Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2006, 11(1): 55-63.
- [12] Mewton N, Croisille P, Gahide G, et al. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(12): 1200-1205.
- [13] Penna G, Tullio F, Merlini A, et al. Postconditioning cardioprotection against infarct size and post-ischemic systolic dysfunction is influenced by gender[J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104(4): 390-402.
- [14] Mockford KA, Girn HR, Homer-Vanniasinkam S. Postconditioning: current controversies and clinical implications [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37(4): 437-442.
- [15] Skyschally A, van Caster P, Iliodromitis EK, et al. Ischemic postconditioning: experimental models and protocol algorithms [J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104(5): 469-483.
- [16] Manintveld OC, Te Lintel Hekkert M, van den Bos EJ, et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(3): H1551-H1560.
- [17] 张国明,王禹.后适应渐进模式通过线粒体途径减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J].中华心血管病杂志,2010,38(6):539-544.
- [18] Peart JN, Headrick JP. Clinical cardioprotection and the value of conditioning responses[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(6): H1705-H1720.
- [19] Lochner A, Marais E, Genade S, et al. Protection of the ischaemic heart: investigations into the phenomenon of ischaemic preconditioning [J]. Cardiovasc J Afr, 2009, 20(1): 43-51.
- [20] Heusch G, Boengler K, Schulz R. Cardioprotection; nitric oxide, protein kinases, and mitochondria [J]. Circulation, 2008, 118(19): 1915-1919.
- [21] Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion [J]. Biochem J, 1995, 307(Pt 1): 93-98.
- [22] 陈华学,尹沛然,靖雪敏.缺血后处理对心肌的保护及其作用机制研究进展[J].中国综合临床,2010,26(10):1118-1120.
- [23] Konstantinov IE, Arab S, Li J, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(5): 1326-1332.
- [24] 吴伟,姜醒华.药物后适应对心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J].实用临床医学,2010,11(10):113-116.

[收稿日期] 2011-04-05

[本文编辑] 刘晓华