

远端缺血预处理对心衰心肌缺血/再灌注损伤的保护作用研究进展

易美玲 综述,王元星 审校

(南华大学附属第一医院心胸血管外科,湖南 衡阳 421001)

摘要: 远端缺血预处理(RIPC)对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用,且具有无创的特点。以往动物实验或临床研究多以心脏手术中阻断血运时间为参照,少有以心衰程度为对照指标。心脏手术患者术前一般会有不同程度的心功能衰竭状态,也是影响手术效果的主要危险因素。针对此类患者的术中心肌保护,有效降低缺血/再灌注损伤显得尤为重要。本文拟从心功能改变、冠脉血流变化、冠脉内皮功能及心肌细胞信号通路等方面总结 RIPC 对心衰心肌的保护作用及机制,为 RIPC 作为未来临床上心力衰竭的手术患者围术期心脏保护常规提供理论依据。

关键词: 远端缺血; 预处理; 心力衰竭; 再灌注损伤; 心肌保护

中图分类号: R541

文献标识码: A

心脏病患者在接受心脏手术治疗前均有不同程度的心功能衰竭,也是影响手术成败和生存质量的主要原因。药物治疗可不同程度地改善心功能,但无法加强心肌对缺血后再灌注损伤的耐受力。缺血预处理(Ischemic Preconditioning, IPC)则可对心肌提供最强的内源性保护^[1]。研究证明,冠状动脉反复多次短暂的 IPC 后,可增强心肌对长时间缺血的耐受,减少再灌注损伤所致的细胞凋亡,减轻术后心衰的发生率和严重程度^[2]。针对冠状动脉的 IPC 操作复杂、创伤大、设备条件要求高,不宜临床应用。有实验研究^[3]表明,通过肾脏、肠系膜、四肢等远端部位的缺血预处理即远端缺血预处理(Remote Ischemic Preconditioning, RIPC)也能产生 IPC 的保护作用。RIPC 具有简单易行、无损伤、不影响手术操作,伦理上易被人们所接受^[4]等特点。以往研究多以术中心肌缺血时间为主要对照指标,以心衰程度或术前心肌变性程度为参照指标的鲜见报道。然而,对心肌再灌注损伤的保护,心衰心肌更具有实际需要。

1 心力衰竭手术适应症

心力衰竭是指心脏收缩和/或舒张功能障碍,导致

心脏不能泵出与静脉回流和组织代谢需求相称血量的临床综合征^[5]。各种心脏病的进展后期均可导致心衰,有肺静脉或体循环淤血的临床表现,其发病率高,在我国大约为 0.9%^[6]。由于各种原因导致心衰后,心肌细胞均伴有不同程度的病理改变,而心脏的解剖结构的病理性改变或冠状动脉多支狭窄通常是外科手术的对象。原则上,心脏外科手术适应证为非手术不能阻断或扭转血流动力学的异常或心肌缺血,一般没有依据心衰的程度制定标准一致的适应证或禁忌症。不同病种的手术适应症与心衰程度的关联度有所不同。依据 2012 年 ESC 心衰指南的心衰分级标准,瓣膜性心脏病患者心衰在 I 级或以下被认为不具有手术适应证,可以临床观察与随访。但感染性心脏瓣膜病手术应倾向积极。冠心病的手术适应证主要与冠状动脉狭窄的范围、部位、程度和可改善性相关,心衰 III 级或以上的冠心病被认为难以通过手术实现有效的心肌再血管化,而列为手术相对禁忌。所以,心衰 II 级的心脏病患者,视为有心脏外科手术的适应征。先心病并发严重心衰,多见于低体重婴幼儿复杂畸形,尽管风险较大仍不是手术禁忌症,但心衰合并重度肺动脉高压的成人终末期先心病被认为失去手术机会而列为禁忌。目前,依据心衰程度决定是否行术前 RIPC 的临床应用,还鲜见报道。鉴于心肌再灌注损伤的程度主要与阻断心脏血运时间相关,临床上选择预计术中阻断时间超过 30 分钟或心功能 III 及以上的患者,于麻醉前进行 RIPC 处理,初步取得了有益的经验。

收稿日期:2013-12-20

作者简介:易美玲,硕士研究生,研究方向:心脏疾病外科治疗重症监护, E-mail:361348229@qq.com. 通讯作者王元星,本科,主任医师,研究方向:心脏疾病外科治疗重症监护, E-mail:53002830@qq.com.

2 远端缺血预处理与心肌缺血/再灌注损伤

1986年, Murry^[7]等发现短暂多次心肌缺血能提升对随后长时间缺血/再灌注损伤的耐受能力。随后,大量实验研究证实了IPC对心肌保护的有效性。在致命性缺血发生前通过心脏本身的短暂缺血再灌注后,能够使缺血区心肌耐受再灌注损伤^[8]。IPC应用于未成熟心肌的心外科手术也取得了良好效果^[9]。由于IPC处理条件限制、手术要求高等因素,开展难度较大,随后很多学者开始研究肢体等远离心脏的器官进行反复短暂的缺血预处理,即远端缺血预处理(RIPC)。王小华^[10]等研究表明RIPC可以使心肌在手术过程中的持续性缺血/再灌注损伤中得到保护,减少心肌梗死面积。不仅心脏,在脑、小肠、肺等许多其他组织器官也发现有类似现象的存在^[8]。目前更进一步发现,这种缺血预处理及其保护效应可发生在同一器官的不同部位之间,也可发生在不同器官之间。RIPC是一种能够调动机体内源性保护能力,对抗缺血/再灌注损伤的器官保护方法。

血液供应中断30 min以上,心肌细胞会出现酸中毒、细胞器超微结构的改变和功能的障碍,导致细胞不可逆性损伤甚至死亡。心肌的缺血/再灌注损伤主要是心肌细胞的结构和功能的损伤,表现为坏死和凋亡两种形式。在心肌的缺血再灌注损伤过程中,内皮细胞受损、功能紊乱可能是再灌注损伤的始动因素和重要环节。再灌注初期,微循环系统中激活的内皮细胞产生大量的氧自由基,而NO生成则减少,由此导致内皮细胞内超氧化物与NO之间失衡^[11]。缺血再灌注损伤时血管内皮功能受损可以表现为内皮分泌功能紊乱,造成内皮依赖性舒张功能受损^[12]。血管内的NO浓度可以反映血管内皮功能变化。随心肌缺血或梗死的部位和程度不同而表现出不同的ECG图形^[13],出现一系列缺血、损伤和坏死变化,特征为T波改变、ST-移位和Q波出现。心律失常是心肌缺血再灌注损伤的重要特征,可反映心肌损伤的程度。

3 RIPC对心衰心肌缺血再灌注损伤的保护作用的可能机制

3.1 RIPC与心衰心肌缺血再灌注的心功能保护作用机制

心肌的缺血再灌注损伤首先表现为心肌细胞结

构和功能的改变,也可以导致心肌细胞的死亡,主要表现为坏死和凋亡两种形式。Shahid M等^[14]的在体动物实验研究证明,单侧下肢RIPC可以明显改善左心室舒张末压(LVEDP)和左室内压最大上升速率(dp/dtmax),心肌梗死面积减少。血液中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CKMB)较低^[14]。心肌梗死面积的定量分析是判别心肌损伤程度的金标准^[15]。Konstantin IE等^[16]对受体猪进行RIPC后,再植入去神经的供体心,植入心的梗死面积减少。有动物实验^[17]证实,RIPC后心肌缺血再灌注损伤过程中和之后,室性心律失常的发生次数及持续时间也明显降低。这也支持RIPC能降低心肌的缺血再灌注损伤,保护心脏功能。RIPC后使局部组织羟自由基的生成增加,恢复灌注将羟自由基冲刷进入血液循环到达远隔器官来诱导缺血预处理效应。有研究表明^[18],RIPC能使心衰心肌缺血再灌注阶段的P-Akt、P-Erk表达明显增加,上调抗凋亡分子CREB的表达,增强Bcl-2的表达,促进Bax磷酸化,即通过上调抗凋亡基因、下调促凋亡基因的表达,减少心衰心肌细胞凋亡的发生与发展,起到保护心肌的作用。

3.2 RIPC对冠状动脉血流及内皮细胞的影响及其机制

RIPC对冠状动脉的保护作用,是其心脏保护作用的重要部分。RIPC过程中阿片类物质、缓激肽、腺苷从缺血组织中释放入血液,这些介质可通过组织间的神经或体液信号传递途径,激活PKC途径,减少钙离子超载,从而对缺血再灌注损伤后的心衰心肌产生保护作用^[15]。一项333个患者随机对照研究发现,入院前RIPC对伴有ST段抬高的急性心梗患者,急诊冠状动脉介入手术血流恢复后,心肌梗死面积减少,术后72 h血清中TnT水平降低^[19]。RIPC诱导抗炎反应,使中性粒细胞表面激肽受体内化从而降低激肽受体的表达,降低中性粒细胞的黏附性,上调热休克蛋白的表达,并使参与TNF合成的关键基因MAPK通路的细胞外信号调节;关键基因(MAPKAPK2/3, MNK1/2, p38MAPK)和多种细胞因子被抑制,减少炎症细胞和内皮细胞的粘附,保护血管内皮细胞免受缺血损伤,从而降低患者围术期心血管并发症的发生率^[20]。

Kharbanda RK等^[21]在研究中发现,对健康志愿者的左上肢行一次缺血损伤(绷带200 mm Hg加压包扎健康志愿者上肢动脉20 min,然后复灌)后,

可使同侧上肢动脉对乙酰胆碱的反应性下降,血流依赖性舒张功能也下降。而经过 RIPC 后,动脉对乙酰胆碱的反应性和血流依赖性舒张功能则不受缺血再灌注损伤的影响,间接支持 RIPC 可对动脉血管内膜可能起到保护作用。血管内膜的完整使血管舒张功能保持完好,因此 RIPC 也可能对冠状动脉提供远距离保护,进而保护心衰心肌功能。徐之斌等^[22]试验研究证明,RIPC 能明显降低心脏病患者血清中 CK 及 CK-MB 浓度,缩短 CK 及 CK-MB 恢复时间,改善冠状动脉血流量,增加心肌缺血区灌注的作用。因此,RIPC 心肌保护的临床疗效显著,能有效地改善冠状动脉血流量,增加心肌缺血区灌注的作用,对心力衰竭心肌具有保护作用。姚允泰^[23]等就 RIPC 对冠状动脉旁路移植手术患者的心肌保护效果进行了相关系统评价,证明 RIPC 对体外循环下冠状动脉旁路移植手术的心衰患者具有一定的心肌保护效果。目前也有研究表明,RIPC 与其他心肌保护措施的联合应用时,RIPC 会增强主动脉钳夹诱导性室颤法、冷晶体停搏液灌注、吗啡诱导 IPC 及缺血后处理的心肌保护作用^[24]。

3.3 RIPC 与心衰心肌缺血再灌注的相关信号蛋白

心力衰竭患者的心肌组织中 NF- κ B 激活,导致其调节的基因表达上调,如:TNF- α 、NO-诱导合酶、白细胞粘附分子等表达增加^[25]。在心肌缺血再灌注损伤的过程中,氧化应激起着关键作用^[26]。RIPC 主要的原理包括两个触发器^[27](一是促使心衰心肌组织中的蛋白酶 C ϵ (PKC ϵ)由细胞质转移到细胞膜性结果,激活 PKC ϵ ;二是激活 NF- κ B 结合位点,调节超氧化歧化酶和锌指蛋白 A20 的基因)和复杂的第二信使途径,主要包括:腺苷、腺苷受体、TNF- α 、NO-诱导合酶、缓激肽、依赖 ATP 的钾通道,还包括有保护作用的氧自由基^[28]。RIPC 保护心衰心肌的机制主要包括①PKC ϵ 信使分子激活,激活保护心衰心肌组织的共同信号通路;②NF- κ B 信号途径激活,下调炎性介质,保护细胞不发生凋亡。TNF- α 可通过升高心衰心肌细胞中主要的氧自由基清除酶如超氧化物歧化酶活性,抑制氧自由基的形成,减少血液中的中性粒细胞毒性物质的释放,减轻血管内皮细胞的损伤^[26]。通过维持 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,使缺血再灌注损伤后期的心衰心肌对细胞内外 K⁺ 的平衡能力得到改善,减轻了细胞内外 K⁺ 的分布不均,改善了心衰心肌动作电位的过度延长,降低 ST-段抬高幅度,显示出抗心律失常的作用。

心肌细胞的钙超载过程与其缺血再灌注损伤的机制密切相关,RIPC 能诱导 PKC ϵ 向线粒体的转位,抑制线粒体钙单向转运体的开放,从而减少钙离子内流。线粒体通道蛋白是 PKC ϵ 作用的靶点,蛋白激酶 C 与心衰心肌缺血再灌注损伤的介质和凋亡触发因子 mPTP 结合,诱导对心衰心肌的保护作用^[29]。有临床研究^[30]表明,反复的 RIPC 亦可以减少心衰患者胸痛,心电图显示的 ST 段抬高幅度降低,血液中乳酸堆积量减少。这些均提示 RIPC 对心衰心肌具有一定的保护作用。

4 展 望

RIPC 通过调节心衰心肌细胞信息传导、代谢以及影响冠状动脉血流及内皮细胞的反应都在一定程度上具有对心衰心肌的保护作用。但在不同的物种之间、同一物种不同心功能级别之间的保护机制,上述信号通路及路径可能不完全相同或者完全不同。有研究表明^[29],脑钠肽 (brain natriuretic peptide BNP)、N 端脑钠肽 (NT-proBNP) 在早期的心衰患者即可升高,并已成为国际公认的诊断心力衰竭的血浆标志物。血浆 BNP 水平与左室舒张末压力 (LVEDP) 呈正相关,与左心室射血分数 (LVEF) 呈负相关,在心力衰竭早期血浆 BNP、NT-proBNP、糖类抗原 CA125 (CA125)、尿酸 (UA) 水平增高,而且增高的幅度与其严重程度呈正相关^[31]。所以,进一步的研究 RIPC 对以上肽类物质的变化来说明其保护心脏机制有重要意义。总之 RIPC 以其无创、简便、有效及符合医学伦理等特点为心衰心肌保护的临床应用开辟了新的思路,有望不久的将来 RIPC 能在临床上作为心衰手术患者围手术期常规处理得到尽快实现。

参考文献:

- [1] Marvell Jessup MD, Susan Brazen MD. Heart Failure[J]. N Engl J Med, 2003, 48(6): 27-28.
- [2] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning[J]. Circ Res, 1994, 74(7): 998.
- [3] Gho BCG, Schoemaker RG, van den Doel MA, et al. Myocardial protection by brief ischemia in non cardiac tissue[J]. Circulation, 1996, 94(9): 193-200.
- [4] 陈晓光, 白涛, 王俊科, 等. 非创伤性肢体缺血预适应对心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国医科大学学

- 报,2006,35(3):256.
- [5] Lan SF, Gao Y. New progress of non medication for chronic cardiac failure[J]. CHN J Chin Med, 2013, 28(1): 112-113.
- [6] 袁沃亮, 王景峰, 孔敏仪, 等. 50 例心脏病再同步治疗并发症分析[J]. 中华心律失常杂志, 2008, 12(3): 200.
- [7] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. Circulation, 1986, 12(7): 1124-1136.
- [8] 王宁夫, 徐坚, 夏强, 等. 无创性肢体缺血预处理对缺血心肌保护作用机制的研究[A]. 2009 年钱江国际心血管病会议暨浙江省心血管病年会论文汇编[C]. 医药卫生科技·基础医学, 2009, 7(2): 259-265.
- [9] 王元星, 贺大璞, 费华华, 等. 缺血预处理对婴幼儿体外循环手术的心肌保护作用[J]. 中国医师杂志, 2007, 9(7): 919.
- [10] 王小华, 吉冰洋, 龙村. 远端缺血预处理心肌保护作用的研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(2): 63-66.
- [11] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury [J]. J Pathol, 2000, 190(3): 255-266.
- [12] Whodman OL. Approaches to the prevention of coronary vascular dysfunction caused by myocardial ischaemia and reperfusion [J]. Curr Pharm Des, 1999, 5(12): 1077-1087.
- [13] 姬尚义, 沈宗林. 缺血性心脏病[M]. 北京: 人民卫生出版, 2005: 58.
- [14] Shahid M, Tau serf M, Sham K, et al. Brief femoral artery ischemia provides protection against myocardial ischemia reperfusion injury in rats: the possible mechanisms [J]. Exp Physic, 2008, 93(8): 954-968.
- [15] Gross ER, Gross GJ. Ischemic preconditioning and myocardial infarction: an update and perspective [J]. Drug Discov Today Dis Mech, 2007, 4(3): 165-174.
- [16] Konstantin IE, Li J, Cheung MM, et al. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia reperfusion injury of the enervated donor heart via a K-ATP channel dependent mechanism [J]. Transplantation, 2005, 79(12): 1691-1695.
- [17] Hajrasou AR, Tavakoli S, Ghasem M, et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoids CB (2) receptors in the rat heart [J]. Euro J Pharmacol, 2008, 579(1-3): 246-252.
- [18] Cao Z, Ren D, Ha T, et al. CpG-ODN, the TLR9 agonist, attenuates myocardial ischemia /reperfusion injury: Involving activation of PI3K/Akt signaling [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(1): 96-104.
- [19] Botker HE, Khorana R, Schmidt MR, et al. Remote ischemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a random isled-trial [J]. Lancet, 2010, 375(12): 727-734.
- [20] Walsh SR, Tang TY, Cooper DG, et al. Remote ischemic preconditioning will reduce graft related events after surgical infra inguinal revascularization: evidence-based surgery hypothesis[J]. Surgery, 2010, 136(8): 368-371.
- [21] Kharbanda RK, Peters M, Walton B, et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic Europhile activation during ischemia-reperfusion fusion min humans inv I vow [J]. Circulation, 2001, 103(3): 1624-1630.
- [22] 徐之斌, 陈绪斌, 叶洲延, 等. 无创远端缺血预处理心肌保护的临床研究[J]. 当代医学, 2013, 8(1): 87-88.
- [23] 姚允泰, 龚俊松, 方能新, 等. 冠状动脉旁路移植手术患者行远隔缺血预处理的 Meta 分析[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2011, 4(1): 21-26.
- [24] Thiemann M, Katzenberg E, Bungler K, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegiarists [J]. Basic Res Cardio, 2010, 105(5): 657-664.
- [25] Wong SC, Fukuchi M, Melvyn P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor kappa B in myocardium of patients with congestive heart failure [J]. Circulation, 1998(98): 100-103.
- [26] 叶锦霞, 梁日欣, 王岚. 氧化应激与心血管疾病的关系研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 8(10): 72-74.
- [27] 王锦芝, 蔡聪艺, 张艳美, 等. 蛋白激酶 C-ε 在缺氧复氧心肌细胞中的调控作用[J]. 医药卫生科技: 基础医学, 2012, 3(1): 59-63.
- [28] Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: Stunning, Preconditioning, and their clinical implications: Part 1 [J]. Circulation, 2001, 104(24): 2981-2989.
- [29] Kuster GM, Tanner H, Printzen G, et al. B-Type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure [J]. Swiss Med Wkly, 2003, 133(3): 623-631.
- [30] Sereio FC, Rodrigues LF Jr, da Silva Tavares KC, et al. Cardio protective properties of humeral factors released from rat hearts subject to ischemic preconditioning [J]. J Cardiovas Pharmacol, 2007, 49(4): 214-220.
- [31] 姚惠亚, 周峻. 慢性心力衰竭患者血清 BNP、CA125、尿酸水平变化及临床意义[J]. 心脑血管病防治, 2013, 1(1): 48-50.