

缺血后适应在临床中的应用及研究进展

张苗苗¹, 王贵松²

(1. 煤炭总医院心血管内科, 北京市 100028; 2. 北京大学第三医院心内科, 北京市 100191)

[关键词] 心肌梗死; 缺血后适应; 缺血再灌注; 再灌注损伤

[摘要] 缺血后适应对缺血再灌注损伤的心肌具有降低梗死面积, 减少细胞凋亡及改善内皮功能等保护作用。后适应在临床应用中的可操作性, 使其成为近年来心血管研究领域中的重点和热点。本文就缺血后适应在临床中的应用及研究进展做一综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Clinical Application and Study Progress of Myocardial Ischemic Postconditioning

ZHANG Miao-Miao¹, and WANG Gui-Song²

(1. *Cardiovascular Department, China Coal General Hospital, Beijing 100028, China*; 2. *Department of Cardiology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China*)

[KEY WORDS] Myocardial Infarction; Ischemic Postconditioning; Ischemia-Reperfusion; Reperfusion Injury

[ABSTRACT] Ischemic postconditioning had been observed to reduce infarct size and cell apoptosis on myocardial ischemia-reperfusion injury, and was also associated with a reduction in endothelial cell dysfunction and so on. Postconditioning is a fairly simple strategy, and seems possible to be applied in patients. We will review the advancements of protective effects and the mechanisms in myocardial ischemic postconditioning. The operability of postconditioning in clinical application makes it the focus and hotspots in the field of cardiovascular research in recent years. We will review the clinical application and study progress of myocardial ischemic postconditioning.

早期再灌注治疗如溶栓和直接经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗能够有效地恢复心肌血流灌注,减少心肌坏死,是急性心肌梗死的主要治疗方法。然而再灌注治疗又不可避免地引起心肌细胞死亡、再灌注心律失常及内皮功能障碍等缺血再灌注损伤。为了降低缺血再灌注损伤,2003年,Zhao等^[1]首先提出了缺血后适应的概念——在长时间心肌缺血后再灌注开始短时间内给予反复短暂的再闭塞/再灌注,然后完全恢复冠状动脉血流。已经有越来越多的实验室研究证实缺血后适应能够减轻缺血再灌注损伤,缩小梗死面积,发挥心脏保护作用。然而关于后适应在临床中的应用及其作用目前研究相对较少,本文就缺血后适应在临床中的应用及研究进展进行综述。

1 缺血后适应的保护机制

缺血后适应对缺血再灌注损伤心脏的保护作用是多效的,众多的实验室研究证实其能降低梗死面积^[2]、减少心肌细胞凋亡^[3]、减轻组织水肿^[1]、改善内皮功能等^[1]。而其发挥上述保护作用的机制是复杂的:后适应引起的短暂酸中毒状态及其产物可能通过激活再灌注损伤保护激酶(R途径,包括PI3-kinase-PKB/Akt^[4]和MEK 1/2-ERK 1/2通路^[5]),促进eNOS及GSK-3 β 的磷酸化进而抑制mPTP的开放^[6,7]发挥心脏保护作用;激活的Akt和Erk亦可能促进p70s6k磷酸化,从而抑制BAD活性或促进蛋白转录而发挥保护作用^[8];其他的信号激酶如蛋白激酶C、一氧化氮合酶、鸟苷酸环化酶和蛋白激酶G可能通过维持细胞内的PH值确保mP-

[收稿日期] 2012-11-11

[基金项目] 国家自然科学基金(81170179);教育部留学回国人员科研启动基金

[作者简介] 张苗苗,主治医师,研究方向为缺血后适应的心脏保护作用及机制,E-mail为zmmaa19@163.com。通讯作者王贵松,主任医师,研究方向为缺血后适应及药物后适应的心脏保护作用及其机制研究,E-mail为guisongwang2007@hotmail.com。

TP的关闭状态^[9];另外,后适应还能通过减低活性氧的产生^[10]、减少中性粒细胞的聚集^[11]等发挥潜在的保护作用。

2 应用时机及方式的选择

缺血后适应是在长时间心肌缺血后,再灌注开始短时间内给予反复短暂的血管再闭塞/再灌注,然后完全恢复冠状动脉血流。从概念中可以看出缺血后适应对再灌注开始时的应用时间、血管开通及关闭的持续时间及循环的次数均有要求。在动物研究中发现在再灌注开始即刻的后适应能够减少心脏损伤,且在再灌注开始1分钟内的后适应对心脏的保护作用十分重要^[10]。此外,随着后适应中血管再闭塞/再灌注的持续时间及应用次数的不同,其发挥的作用也有差异。

因为缺少后适应在病人中应用的最佳方式,缺血及再灌注的时间及次数是参考动物实验的结果来选择的,第一次缺血应在再灌注后几分钟内进行,因为大部分与再灌注相关的细胞死亡是在这段时间内发生的^[10,12]。2005年,Staat等^[13]首次将缺血后适应应用于临床中,此研究将30名STEMI患者随机分为对照组和缺血后适应组。对照组只接受支架植入,后适应组是在再灌注1分钟内进行4次球囊扩张,每次球囊扩张持续1分钟,间隔1分钟,结果发现后适应组血清CK释放的曲线下面积较对照组明显下降了,并且有更好的冠脉血流速度。这是第一个临床研究证实了缺血后适应在急性心肌梗死中应用的可行性、安全性及有效性。后来有不同的临床研究均证实了上述后适应方法的保护作用^[14-16]。但Sorensson等^[17]对76名行直接PCI的急性ST段抬高心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)病人应用了同样的后适应方法,发现后适应组与对照组相比,心肌梗死面积并没有明显下降,急性心肌梗死后48小时内TNT、CKMB峰值及曲线下面积在两组间也没有明显差异。在最近的一项对118名STEMI患者进行的研究中发现后适应组在恢复再灌注的同时在冠脉病变处,球囊以低压力(4-6atm)扩张4次,每次持续30秒,间隔30秒亦具有明显的心脏保护作用^[18-19]。同样是在再灌注后1分钟内球囊扩张30秒,关闭30秒,但只进行3次循环,Ma等^[20]证实了后适应的有效保护作用。Lin等^[21]发现再灌注后球囊扩张3次,每次持续30或60秒,间隔30或60秒与对照组相比均具有保护作用,但在时间间隔60秒组具有更明显的保护作用。此外,在对115名STEMI患

者进行的一项回顾性研究中发现,在直接PCI中经历超过4次球囊扩张的患者比只接受1-3次球囊扩张的患者具有更低的CK峰值^[22]。后来Wang等^[23]也证实了在直接PCI中球囊扩张超过或等于3次较球囊扩张少于或等于2次更具有心脏保护作用。这些数据证实间断地中断冠脉血流通过重复的球囊扩张可以产生与后适应类似的效果,并且降低心肌缺血再灌注损伤。

3 降低心肌损伤标志物的释放及炎症反应

心肌损伤标志物如CK、CKMB、TnI等是急性心肌梗死的重要诊断标准,也是判断疗效及评估心肌缺血损伤面积的重要依据。在关于缺血后适应的第一次临床研究中,Staat等通过测定再灌注后72小时CK的释放评价梗死面积,发现后适应组血清CK及CKMB峰值的曲线下面积较对照组下降36%,并且心肌血流分级明显提高了^[13]。这项研究首次在人体中验证了后适应是安全可行的,没有引起如冠脉夹层、支架损伤及狭窄等并发症,成为基础医学应用于临床的一个范例。后来有多项研究均证实了后适应能够降低CK、CKMB及TnI的释放^[14,15,20,24]。在一项回顾性研究中,Darling等^[22]也证实了同样的结果,那就是STEMI患者在再灌注时球囊扩张超过4次者较扩张少于3次者CK的释放明显降低了。Wang等^[23]在最近的一项对433名STEMI患者进行的回顾性研究中也得到了同样的结果:在直接PCI中血流再灌注10分钟内,进行超过3次的重复的低压力球囊扩张能够明显降低CK释放的峰值。然而,对76名行直接PCI的STEMI患者的研究发现,在再灌注后48小时内TnT、CKMB峰值及曲线下面积在后适应组与对照组之间却没有明显差异^[17]。Lin等^[21]发现在心梗后7天后适应组患者血清TNF-a浓度较对照组明显降低,并且心梗后7天血清TNF-a的浓度与心梗后1年左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)或室壁运动积分指数(wall motion score index, WMSI)有明显相关性,证实了后适应能够抑制炎症反应并降低再灌注损伤而发挥长期心脏保护作用。

4 促进心电图ST段的回落

Laskey等^[24]将24名急性前壁ST段抬高心肌梗死病人随机分为后适应组及对照组,结果发现后适应组有更快的ST段的回落、更好的冠脉血流灌注、微循

环功能及心肌灌注。后来 Lonborg 等^[18]将 118 名准备行 PCI 的 STEMI 病人随机分为普通 PCI 组及后适应组,在心电图的单独导联中,监测 ST 段回落情况(ST 段完全回落:ST 段回落 $\geq 70\%$;ST 段部分回落:ST 段回落 30%~70%;没有 ST 段回落:ST 段回落 $< 30\%$)。研究发现后适应组达到 ST 段完全回落的患者较普通 PCI 组增多,心功能(NYHA 分级)也得到了改善。Xue 等^[15]同样证实了后适应组心电图 ST 段完全回落的患者较对照组增加了 83.6%。最近 Wang 等^[23]在一项对 433 名 STEMI 患者进行的回顾性研究中也发现后适应组具有更快的 ST 段回落。

5 降低心肌梗死面积

尽管已经有实验室研究证实再灌注后 24~72 h,后适应能够降低梗死面积^[1,25],但是在再灌注后更长时间,后适应能否持久地降低梗死面积呢?Yang 等^[26]在 2007 年首先在长期的再灌注后,即在再灌注后 7 天,通过 SPECT 检测梗死面积,发现后适应组较对照组梗死面积降低了 27%,这预示着后适应的一个长期的保护作用。Xue 等^[15]将 43 名急性心肌梗死患者随机分为后适应组及对照组,在心肌梗死后 7 天也通过 SPECT 检查测定梗死面积,同样证实了与对照组相比,后适应组的梗死面积明显下降了 46.3%。Lonborg 等^[18]的研究证实后适应处理后有更多的患者心电图达到 ST 段完全回落,而且在心梗后 3 个月通过心脏 MR 检查发现 ST 段完全回落者的梗死面积较 ST 段未完全回落者明显降低了。接下来同样的研究者将 118 名准备行直接 PCI 的 STEMI 病人随机分为普通 PCI 组及后适应组,发现心梗后 3 个月后适应组较普通 PCI 组梗死面积下降了 19%^[19]。为了证实后适应是否能够更持久地降低梗死面积,Ovize 等^[14]在心肌梗死后 6 个月通过 SPECT 成像检查证实了后适应组的梗死面积较对照组明显下降了(后适应组 $11.8 \pm 10.3\%$ vs 对照组 $19.5 \pm 13.3\%$)。但是最近的一项研究通过增强 MR 评价心梗后 6~9 天的梗死面积,却发现梗死面积占缺血面积的比例在后适应组及对照组之间没有明显差异,而在大面积心梗(缺血面积超过左室面积的 30%)病人中,后适应组的梗死面积较对照组降低了,提示后适应可能在大面积缺血的病人中更有应用价值^[17]。

6 改善心功能及内皮功能

Ma 等^[20]将 94 名新发的 STEMI 患者随机分为

后适应组及对照组,在心肌梗死后 8 周通过超声心动图检测了室壁运动积分指数(WSMI),结果与基线相比,两组的 WSMI 均有提高,但是后适应组 WSMI 的提高明显优于对照组;并且后适应明显改善了内皮依赖的血管舒张功能。那么后适应在心肌梗死后更长的时间内是否也能够改善心功能呢?Thibault 等在心肌梗死后 1 年通过超声心动图评价心肌整体及局部的收缩功能,发现后适应组 LVEF 较对照组增加了 7%^[14]。接下来 Lin 等^[21]将 75 名急性心梗患者随机分为 3 组:对照组(直接 PCI 组)、后适应 30s 组(再灌注后球囊开放关闭各 30 秒,共 3 个循环)、后适应 60 秒组(再灌注后球囊开放关闭各 60 秒,共 3 个循环),同样在心梗后 1 年通过超声心动图检测心室整体及局部的收缩功能。结果发现 LVEF 及 WSMI:后适应 60s 组(65%、1.10)优于后适应 30s 组(57%、1.27)优于对照组(52%、1.53),证明了后适应,尤其是后适应 60s 组,能够降低再灌注损伤而发挥长期心脏保护作用。孙明月等^[27]最近的一项研究也同样证实了经缺血后适应处理 6 个月后,后适应组的左室射血分数明显高于对照组。

7 在临床中的应用前景

缺血后适应是一个相对简单的方式可以应用在急性心肌梗死进行冠状动脉介入治疗的病人中,是再灌注治疗中简易、有效的心脏保护策略,临床上有着良好的应用前景。继众多基础研究之后,已经有越来越多的临床研究证实了后适应在直接 PCI 中的应用可以减轻缺血再灌注损伤,降低心肌梗死面积及改善心功能,发挥心脏保护作用。但是关于后适应在临床中应用的最佳时机、操作方法、远期预后及安全性、有效性等有待积极地开展更深入、更大规模的临床研究。此外,对于无法进行冠状动脉造影的病人,在再灌注开始时应用药物治疗产生类似缺血后适应的保护作用是否也能够成为一种补救措施也需要更多的临床研究。缺血后适应对于减轻及预防缺血心肌的再灌注损伤,改善冠心病患者的心肌存活及长期预后,无疑具有十分重要的意义。

[参考文献]

- [1] 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.

- [2] 郑小芳, 吴黎明, 陈良龙. mitOKATP 通道在瑞舒伐他汀联合缺血后处理减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(2): 130-134.
- [3] Wagner C, Tillack D, Simonis G, et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size of the in vivo rat heart: Role of pi3-k, mtor, gsk-3beta, and apoptosis[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 339(1-2): 135-147.
- [4] 程振东, 吴灵镇, 郭进健, 等. 阿托伐他汀后处理对 GK 大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(8): 709-713.
- [5] Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(5): 1 103-110.
- [6] van Vuuren D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: From bench to bedside[J]. Cardiovasc J Afr, 2008, 19(6): 311-320.
- [7] Balakirev M, Khramtsov VV, Zimmer G. Modulation of the mitochondrial permeability transition by nitric oxide[J]. Eur J Biochem, 1997, 246(3): 710-718.
- [8] Tsang A, Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial postconditioning: Reperfusion injury revisited[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(1): H2-7.
- [9] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The ph hypothesis of postconditioning: Staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis [J]. Circulation, 2007, 115(14): 1 895-903.
- [10] Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion[J]. Cardiovasc Res, 2004, 62(1): 74-85.
- [11] Curtis WE, Gillinov AM, Wilson IC, et al. Inhibition of neutrophil adhesion reduces myocardial infarct size[J]. Ann Thorac Surg, 1993, 56(5): 1 069-072; discussion 1 072-063.
- [12] Piper HM, Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: A window of opportunity for cardioprotection [J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(3): 365-371.
- [13] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart [J]. Circulation, 2005, 112(14): 2 143-148.
- [14] Thibault H, Piot C, Staat P, et al. Long-term benefit of postconditioning[J]. Circulation, 2008, 117(8): 1 037-044.
- [15] Xue F, Yang X, Zhang B, et al. Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(7): 439-444.
- [16] 薛枫, 杨向军, 章斌, 等. 缺血后适应在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(5): 341-345.
- [17] Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with st elevation myocardial infarction [J]. Heart, 2010, 96(21): 1 710-715.
- [18] Lonborg J, Holmvang L, Kelbaek H, et al. St-segment resolution and clinical outcome with ischemic postconditioning and comparison to magnetic resonance [J]. Am Heart J, 2010, 160(6): 1 085-091.
- [19] Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(1): 34-41.
- [20] Ma XJ, Zhang XH, Li CM, et al. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction [J]. Scand Cardiovasc J, 2006, 40(6): 327-333.
- [21] Lin XM, Zhang ZY, Wang LF, et al. Attenuation of tumor necrosis factor-alpha elevation and improved heart function by postconditioning for 60 seconds in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(14): 1 833-839.
- [22] Darling CE, Solari PB, Smith CS, et al. Postconditioning of the human heart: Multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection[J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(3): 274-278.
- [23] Wang G, Zhang S, Joggerst SJ, et al. Effects of the number and interval of balloon inflations during primary pci on the extent of myocardial injury in patients with stemi: Does postconditioning exist in real-world practice [J]? J Invasive Cardiol, 2009, 21(9): 451-455.
- [24] Laskey WK, Yoon S, Calzada N, et al. Concordant improvements in coronary flow reserve and st-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A benefit of postconditioning[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(2): 212-220.
- [25] Argaud L, Gateau-Roesch O, Raissy O, et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition [J]. Circulation, 2005, 111(2): 194-197.
- [26] Yang XC, Liu Y, Wang LF, et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention [J]. J Invasive Cardiol, 2007, 19(10): 424-430.
- [27] 孙明月, 马晓静, 张兴华, 等. 缺血、药物后适应及两者叠加对急性心肌梗死患者再灌注心肌的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(22): 4 298-300.