

## 缺血后适应对接急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者 细胞凋亡因子及心功能的影响

徐海南, 邓平, 蒋路平

(南华大学附属长沙中心医院心内科, 湖南省长沙市 410004)

[关键词] 缺血后适应; 心肌梗死; 细胞凋亡因子; 左心室射血分数

[摘要] **目的** 通过对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 前给予缺血后适应 (IPOC) 的处理, 了解患者血清可溶性凋亡因子 (sFas) 及可溶性凋亡因子配体 (sFasL) 水平变化和术后 1 年内超声心动图下左心室射血分数 (LVEF) 的变化, 探讨患者心功能的变化及其可能机制。**方法** 90 例行急诊 PCI 的急性 STEMI 患者治疗前随机等分为常规 PCI 组、IPOC 45 s 组以及 IPOC 60 s 组, 常规 PCI 组开通梗死相关动脉 (IRA) 再灌注开始 3 min 内不施加任何干预; IPOC 45 s 组在开通 IRA 后 1 min 内球囊在罪犯血管上游开始实施反复低压 (4~6 个标准大气压) 充盈和回缩 3 次, 每次持续 45 s, IPOC 60 s 组操作方法同 IPOC 45 s 组, 每次持续 60 s。检测患者术前及术后 0 h、24 h、48 h 血清 sFas、sFasL 水平, 并随访 1 个月、3 个月、6 个月、1 年内三组患者左心室射血分数 (LVEF) 变化情况。**结果** 三组患者的血清 sFas、sFasL 水平, 在术前、术后 0 h 及术后 24 h 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 术后 48 h, IPOC 60 s 组和 IPOC 45 s 组患者血清 sFas、sFasL 水平较常规 PCI 组明显降低, 且差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 三组患者术后 1 周、术后 1 个月、术后 3 个月超声心动图下 LVEF 值, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但术后 6 个月, IPOC 60 s 组和 IPOC 45 s 组患者 LVEF 值均高于常规 PCI 组 ( $P<0.05$ ), 术后 1 年 IPOC 60 s 组患者 LVEF 值仍高于常规 PCI 组 ( $P<0.05$ )。**结论** 干预时限为 60 s 的缺血后适应能够明显改善 STEMI 患者心功能, 其机制可能与 IPOC 能抑制心肌再灌注诱导的细胞凋亡有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Effect of ischemic postconditioning on the response of apoptotic factors and cardiac function in patients with STEMI who received percutaneous coronary intervention

XU Hainan, DENG Ping, JIANG Luping

(Department of Cardiology, Changsha Central Hospital, Affiliated to University of South China, Changsha, Hunan 410004, China)

[KEY WORDS] ischemic postconditioning; myocardial infarction; apoptosis factor; left ventricular ejection fraction

[ABSTRACT] **Aim** Patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) were subjected to administer ischemic post-conditioning (IPOC) before conducting emergency treatment with percutaneous intervention (PCI). Changes in serum soluble apoptosis factor (sFas) and soluble apoptosis factor ligand (sFasL) and the left ventricular ejection fraction (LVEF) under echocardiography during the 1 postoperative year were investigated in patients, and changes in cardiac function in patients and the possible mechanisms were explored. **Methods** 90 patients with acute STEMI who underwent emergency PCI were randomly divided into three groups before treatment; routine PCI group, IPOC 45 s group and IPOC 60 s group. No intervention was given within 3 minutes after reperfusion of infarct-related artery (IRA) in routine PCI group. Within 1 minute after the opening of IRA, repeated low pressure (4~6 standard atmospheric pressure) filling and retraction of the balloon were performed at the upstream of the patient's blood vessels for 3 times, each time last-

[收稿日期] 2020-04-21

[修回日期] 2020-06-12

[基金项目] 长沙市科技局项目 (Kq1801143)

[作者简介] 徐海南, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 3053923464@qq.com。通信作者邓平, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 1229015862@qq.com。通信作者蒋路平, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管介入, E-mail 为 lukejlp@126.com。

ing 45 s. The operation method of the IPOC 60 s group was the same as that of the IPOC45 s group, lasting 60 s each time. The levels of serum sFas and sFasL were measured before operation and 0 h, 24 h and 48 h after operation, and the changes of LVEF in the three groups were followed up for 1 month, 3 months, 6 months and 1 year. **Results** There was no significant difference in serum sFas, sFasL level among the three groups before operation and 0 h, 24 h after operation (all  $P>0.05$ ). 48 hours after operation, the serum sFas, sFasL level decreased significantly in the IPOC 60 s group and the IPOC 45 s group compared with the routine group (all  $P<0.05$ ). There was no significant difference in LVEF values among the three groups at 1 week, 1 month and 3 months after operation (all  $P>0.05$ ), but at 6 months after operation, the values of LVEF in IPOC 60 s group and IPOC 45 s group were higher than those in routine group. One year after operation, the value of LVEF in IPOC 60 s group was higher than that in routine group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Ischemic postconditioning 60 s reperfusion therapy after ischemia can significantly improve cardiac function in STEMI patients, and the mechanism may be related to the inhibitory effect of IPOC on apoptosis induced by myocardial reperfusion.

目前,欧洲心脏病学会(ESC)指南推荐急诊 PCI 为急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者首选治疗措施<sup>[1]</sup>,因其能够更加及时、有效、快速的开通梗死相关血管,改善心肌血供,且随着 PCI 术广泛的开展,技术日渐成熟,患者抢救及时率得到了提高,大大改善了 STEMI 患者的预后。但是,在 PCI 术后仍有部分 STEMI 患者发生心力衰竭、心绞痛,甚至死亡等。可见,尽管及时开通了罪犯血管,但仍有影响预后的风险存在。其影响因素除冠心病疾病本身外,各国学者还关注到,心肌细胞及时得到血液供应的同时,随着血供的迅速再通反而会进一步加重缺血所致的心肌功能、结构破坏以及代谢障碍,这种现象称为心肌细胞的缺血再灌注(ischaemic/reperfusion, I/R)损伤<sup>[2]</sup>。由于再灌注挽救心肌的矛盾性,恢复血流量的方法和时机仍然是一个高度争论和研究的话题。缺血后适应(ischemic postconditioning, IPOC)指在血管完全开通之前给予反复、短暂的球囊扩张/回缩循环。2003 年, Zhao 等<sup>[3]</sup>证明缺血后适应可减少心肌梗死面积,减轻再灌注所致心肌损伤。之后,一系列缺血后适应的动物和临床研究均证实缺血后适应可以通过抑制炎症、降低细胞凋亡保护心肌<sup>[4-8]</sup>, Zhao 等<sup>[9]</sup>通过一项前瞻性随机对照研究发现,缺血后适应能够降低心肌细胞可溶性凋亡因子/可溶性凋亡因子配体(soluble apoptosis factor/soluble apoptosis factor ligand, sFas/sFasL)细胞凋亡的作用,从而减少心肌细胞凋亡和缺血再灌注损伤。但是具体作用机制尚不完全清楚,最佳的缺血后适应操作方式也暂未明确,因其操作简单、安全而具备广阔的临床应用前景,但近来也有一些关于缺血后适应的动物实验及临床研究获得了阴性结果<sup>[10-11]</sup>,表明缺血后适应不能发挥再灌注心肌保护作用。这可能与缺血后适应的干

预时限等因素相关,不同研究中缺血后适应具体周期不同,但研究表明小动物比较适用短时间干预梗死相关血管方案,大物种比较适用长时间干预方案<sup>[12]</sup>。基于目前的研究,缺血后适应的闭塞/再灌注干预时限,在小动物(如鼠)为 5~10 s/5~10 s,较大动物为 30~60 s/30~60 s。通常体表面积越大,缺血再灌注的干预时限与周期越长。既往研究中缺血再灌注的干预时限多为 60 s、45 s,周期多为 3 次。目前,尚不明确缺血后适应的具体作用、机制以及最佳作用方式,因此,我们假设,缺血后适应能够减轻 STEMI 患者心肌细胞凋亡,改善其心功能。为了验证我们的假设,本研究通过对急性 STEMI 患者急诊 PCI 术治疗前给予不同时限的缺血后适应干预措施,观察患者术后血清细胞凋亡相关因子水平、心功能变化,研究缺血后适应在心肌再灌注治疗中的心肌保护作用,探讨其可能的作用机制,为缺血后适应在临床中更广泛的应用提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择 2018 年 5 月 1 日—12 月 31 日出现胸痛后 12 h 内就诊于本院,首次确诊为 ST 段抬高型心肌梗死且经临床决定采用 PCI 术治疗,且符合本研究纳入和排除标准的患者 90 例(其中男 78 例,女 12 例,年龄 34~84 岁,平均  $58.31 \pm 12.14$  岁)。本研究通过医学伦理审查,所有患者签署书面知情同意书。

纳入标准:(1)符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》的诊断标准<sup>[13]</sup>;(2)发病时间  $\leq 12$  h;(3)冠状动脉造影示梗死相关血管完全闭塞(TIMI 0 级);(4)造影示病变血管远端前向血流达 TIMI 3 级,残余狭窄  $<20\%$ ,无严重并发症发生,为

PCI 手术成功的标准。

排除标准:(1)阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛不耐受者;(2)既往行冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG)者;(3)血流动力学不稳定者(收缩压 $<90$  mmHg)、需辅助主动脉球囊反搏术(intra-aortic balloon pump, IABP)治疗者;(4)电生理不稳定者(术前发生心室颤动、心脏骤停、心源性休克);(5)冠状动脉造影示病变血管血流TIMI $\geq 1$ 级或远端有侧支循环逆灌注者或重度血栓负荷者;(6)PCI术中发生无复流情况者;(7)患者有先天性心脏病、风湿性心脏病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病者;(8)急性感染者;(9)恶性肿瘤;(10)严重的肝肾功能障碍;(11)精神疾病;(12)拒绝参与本研究的患者。

## 1.2 研究方法

根据纳入与排除标准入选的90例行急诊PCI的急性STEMI患者治疗前运用计算机软件获取的随机数字表分为常规PCI组( $n=30$ )、IPOC 45 s组( $n=30$ )以及IPOC 60 s组( $n=30$ ),常规PCI组开通梗死相关血管再灌注开始3 min内不施加任何干预;IPOC 45 s组在开通梗死相关血管后1 min内球囊在罪犯血管上游开始实施反复低压(4~6个标准大气压)充盈和回缩3次,每次持续45 s,IPOC 60 s组在开通梗死相关血管后1 min内球囊在罪犯血管上游开始实施反复低压(4~6个标准大气压)充盈和回缩3次,每次持续60 s。

## 1.3 资料收集

收集患者的一般资料,包括:性别、年龄、身高、体质量、高血压病史、冠心病史、糖尿病史、家族史、吸烟史等;入院时相关检验指标包括:空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌酸激酶同工酶(creatinase isoenzyme, CK-MB);冠状动脉造影相关资料包括:胸痛时间、门球时间(door to balloon, D2B)、罪犯血管为左前降支、罪犯血管为右冠状动脉、罪犯血管为回旋支、每例平均支架数目、平均支架直径、总支架长度、术中造影剂用量情况、药物治疗情况等。计算患者的体质量指数(body mass index, BMI)。

## 1.4 指标检测

于术前、术后0 h、24 h、48 h抽取静脉血2 mL,室温下以4 000 r/min离心10 min,收集血清,放置 $-80$  °C冰箱内贮存。用ELISA法测定血清sFas、sFasL水平,测定标本在450 nm波长下的吸光度,操作时标准孔及待测样品均做双孔,取两孔吸光度平均值作为检测结果。

## 1.5 心脏彩超

由1~2位操作熟练的心脏超声医师对所有患者术后1周、1个月、3个月、6个月、1年进行超声心动图检查,超声医师对治疗方案及分组并不知情,检测超声心动图下左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

## 1.6 统计学分析

采用SPSS25.0统计软件进行统计学处理,多组间连续变量的比较,符合正态分布的采用方差分析,不符合正态分布的采用秩和检验;分类变量的组间比较,采用 $\chi^2$ 检验;多组间、多个时间点采用重复测量资料的方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

最终符合纳入和排除标准的患者90例,病例收集完成时间为2018年12月31日。三组患者在年龄、性别、BMI、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、吸烟史及术前TC、TG、LDLC、HDLC、cTnI、BNP、CRP、CK-MB、空腹血糖水平和冠状动脉造影相关资料、药物治疗方面的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1、表2和表3)。

### 2.2 血清sFas和sFasL水平

2.2.1 三组患者血清sFas水平比较 采用两因素(时间因素和干预因素)重复测量方差分析比较不同干预措施以及时间效应对患者血清sFas水平的影响,Mauchly'S球对称检验假设不成立( $P<0.05$ ),予Greenhouse-Geisser校正。结果显示,时间因素对sFas水平存在影响( $F=157.690, P<0.001$ );主体间效应(分组)差异无统计学意义( $F=2.531, P>0.05$ );分组和时间因素存在交互效应( $F=10.570, P<0.001$ )。经LSD法两两比较可知,IPOC 60 s组与常规PCI组间的sFas水平差异有显著性(平均值差值为18.76,  $P=0.029$ ;表4和图1)。

表 1. 三组患者基本信息及相关指标比较

Table 1. Comparison of basic information and related indicators of three groups of patients

观察指标	常规 PCI 组 (n=30)	IPOC 45 s 组 (n=30)	IPOC 60 s 组 (n=30)	P
年龄/岁	55.33±13.24	59.50±11.62	60.10±11.57	0.261
男性/[例(%)]	29(96.67)	24(80.00)	25(83.33)	0.133
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.33±3.05	25.45±3.67	24.23±3.46	0.309
糖尿病/[例(%)]	8(26.67)	5(16.67)	6(20.00)	0.627
高血压/[例(%)]	13(43.33)	14(46.67)	15(50.00)	0.875
冠心病史/[例(%)]	4(13.33)	4(13.33)	5(16.67)	0.914
吸烟史/[例(%)]	20(66.67)	21(70.00)	18(60.00)	0.709
TG/(mmol/L)	2.49±2.13	1.86±0.93	1.94±1.14	0.266
TC/(mmol/L)	4.73±1.11	4.76±1.08	4.61±1.00	0.864
LDLC/(mmol/L)	2.79±0.85	2.82±0.89	2.78±0.82	0.983
HDLc/(mmol/L)	1.06±0.26	0.98±0.20	1.03±0.25	0.449
空腹血糖/(mmol/L)	8.55±3.01	7.50±2.17	8.63±3.59	0.278
cTnI/(μg/L)	3.58±3.57	3.10±2.77	3.29±3.19	0.864
BNP/(ng/L)	48.69±43.13	57.12±45.29	49.68±47.82	0.505
CRP/(mg/L)	3.88±2.11	4.77±3.33	4.92±4.19	0.767
CK-MB/(U/L)	48.94±45.52	46.03±22.06	49.52±49.27	0.947
胸痛时间/h	3.46±2.54	3.16±2.63	3.48±3.25	0.888
门球时间/min	51.97±50.28	38.73±14.93	43.70±28.94	0.331

表 2. 三组患者冠状动脉造影相关数据比较

Table 2. Comparison of coronary angiography related data in three groups

观察指标	常规 PCI 组 (n=30)	IPOC 45 s 组 (n=30)	IPOC 60 s 组 (n=30)	P
左前降支/[例(%)]	15(50.00)	12(40.00)	12(40.00)	0.665
右冠状动脉/[例(%)]	10(33.33)	14(46.67)	13(43.33)	0.551
回旋支/[例(%)]	5(16.67)	4(13.33)	5(16.67)	0.919
每例平均支架数目/个	1.100±0.403	1.100±0.305	1.070±0.254	0.104
每例平均支架直径/mm	3.54±1.75	3.80±2.59	3.17±0.40	0.887
总支架长度/mm	28.38±16.25	27.38±11.08	29.60±10.23	0.225
造影剂用量/mL	47.33±6.92	52.00±14.94	48.93±4.97	1.679

表 3. 三组患者用药情况比较

Table 3. Comparison of drug use among the three groups

单位:例(%)

用药情况	常规 PCI 组 (n=30)	IPOC 45 s 组 (n=30)	IPOC 60 s 组 (n=30)	P
阿司匹林	30(100.00)	30(100.00)	30(100.00)	-
氯吡格雷	11(36.67)	12(40.00)	8(26.67)	0.527
替格瑞洛	19(63.33)	18(60.00)	22(73.33)	0.638
ACEI/ARB	25(83.33)	23(76.67)	28(93.33)	0.200
β受体拮抗剂	24(80.00)	25(83.33)	27(90.00)	0.553
钙拮抗剂	2(6.67)	3(10.00)	4(13.33)	0.690
利尿剂	5(16.67)	6(20.00)	6(20.00)	0.930
硝酸酯类	28(93.33)	26(86.67)	26(86.67)	0.638
他汀类药物	30(100.00)	29(96.67)	29(96.67)	0.600
醛固酮受体拮抗剂	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	0.585
替罗非班	27(90.00)	27(90.00)	23(76.67)	0.237

注:“-”表示未获取到。

表 4. 三组患者不同时间点 sFas 水平比较

Table 4. Comparison of sFas level in three groups at different time points

单位:  $\mu\text{g/L}$ 

分组	<i>n</i>	术前	术后 0 h	术后 24 h	术后 48 h
常规 PCI 组	30	78.56±42.33	66.96±36.11	65.38±42.92	57.35±30.87
IPOC 45 s 组	30	77.08±47.43	62.41±46.97	54.33±38.44	35.00±19.78 <sup>a</sup>
IPOC 60 s 组	30	77.19±21.38	56.97±22.20	43.01±24.53	20.50±12.68 <sup>ab</sup>

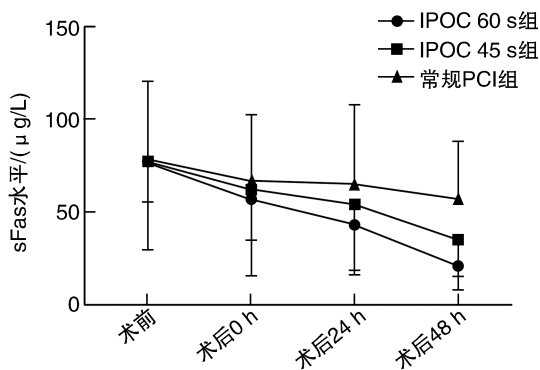
注: a 为  $P < 0.05$ , 与常规 PCI 组同时时间点比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 IPOC 45 s 组同时时间点比较。

图 1. 三组患者血清 sFas 水平随时间变化情况

Figure 1. Profile of serum sFas level with time in three groups of patients

2.2.2 三组患者血清 sFasL 水平比较 采用两因素(时间因素和干预因素)重复测量方差分析比较不同干预措施以及时间效应对患者血清 sFasL 水平的影响, Mauchly' S 球对称检验假设不成立 ( $P < 0.05$ ), 予 Greenhouse-Geisser 校正。结果显示, 时间因素对 sFasL 水平存在影响 ( $F = 96.874, P < 0.001$ ); 主体间效应(分组)差异无统计学意义 ( $F = 2.328, P > 0.05$ ); 分组和时间因素存在交互效应 ( $F = 8.636, P < 0.001$ )。经 LSD 法两两比较可知, IPOC 60 s 组与常规 PCI 组间的 sFasL 水平差异有显著性(平均值差值为 18.17,  $P = 0.021$ ; 表 5 和图 2)。

表 5. 三组患者不同时间点 sFasL 水平比较

Table 5. Comparison of sFasL level in three groups at different time points

单位:  $\mu\text{g/L}$ 

分组	<i>n</i>	术前	术后 0 h	术后 24 h	术后 48 h
常规 PCI 组	30	79.67±37.25	67.55±34.52	65.07±39.30	63.21±34.70
IPOC 45 s 组	30	80.83±31.60	67.03±38.93	49.35±26.91	40.66±30.82 <sup>a</sup>
IPOC 60 s 组	30	79.67±37.25	62.51±35.45	46.87±27.75	22.91±14.77 <sup>ab</sup>

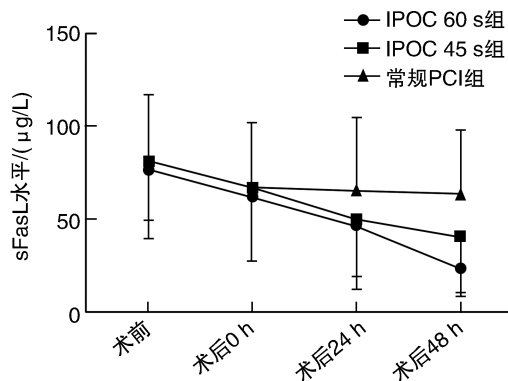
注: a 为  $P < 0.05$ , 与常规 PCI 组同时时间点比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 IPOC 45 s 组同时时间点比较。

图 2. 三组患者血清 sFasL 水平随时间变化轮廓图

Figure 2. Profile of serum sFasL level with time in three groups of patients

### 2.3 三组患者 LVEF 比较

术后 1 周、术后 1 个月、术后 3 个月三组患者超声心动图下 LVEF 值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但术后 6 个月, IPOC 60 s 组和 IPOC 45 s 组患者 LVEF 值均高于常规 PCI 组 ( $P < 0.05$ ), 术后 1 年 IPOC 60 s 组患者 LVEF 值仍高于常规 PCI 组 ( $P < 0.05$ ; 表 6)。

## 3 讨论

本研究旨在通过对急性 STEMI 患者急诊行 PCI 前给予缺血后适应的干预措施, 探究缺血后适应对 STEMI 患者的心肌保护作用以及可能的机制, 结果证实干预时限为 60 s 的缺血后适应能够明显改善 STEMI 患者心功能, 其影响机制可能与缺血后适应能抑制心肌再灌注诱导的细胞凋亡有关。

表 6. 三组患者 LVEF 变化情况比较

Table 6. Comparison of LVEF changes in three groups

单位:%

时间点	常规 PCI 组 (n=30)	IPOC 45 s 组 (n=30)	IPOC 60 s 组 (n=30)	F	P
术后 1 周	56.43±9.43	53.14±10.03	56.29±7.53	1.204	0.305
术后 1 个月	57.00±9.77	52.86±11.49	53.50±18.82	0.255	0.777
术后 3 个月	56.35±10.07	54.64±11.53	59.21±8.55	0.930	0.401
术后 6 个月	54.67±9.76	59.28±8.27 <sup>a</sup>	63.85±6.75 <sup>ab</sup>	7.402	0.001
术后 1 年	56.07±10.97	60.41±10.85	66.00±6.81 <sup>a</sup>	6.286	0.003

注:a 为  $P<0.05$ ,与常规 PCI 组同时时间点比较;b 为  $P<0.05$ ,与 IPOC 45 s 组同时时间点比较。

急性心肌梗死后心肌会出现心室重构等心脏结构的变化,梗死后心脏的心肌因缺血坏死或心室壁变薄、心腔变大,从而影响患者的心功能,所以,早期挽救濒死心肌、抑制心室重构可以有利于患者心功能。我们观察了所有患者术后 1 年内心功能的变化情况,发现通过缺血后适应的急诊 PCI 治疗患者短期内心功能未见明显改善,其原因可能与心肌的冬眠现象相关,在短时间内冬眠心肌掩盖了后适应对心肌收缩力的有效作用;但是术后 6 个月、1 年通过缺血后适应的急诊 PCI 术治疗患者心功能得到显著提高。

为了了解缺血后适应改善 STEMI 患者心功能的可能机制,我们观察了患者术后血清 sFas 和 sFasL 水平变化。Fas/FasL 系统是凋亡信号受体分子的典型代表。发现通过缺血后适应的急诊 PCI 术患者血清 sFas、sFasL 水平在术后 48 h 后明显下降,且三组间基线各相关指标无统计学差异,具有可比性,提示缺血后适应可能抑制心肌再灌注诱导的心肌细胞凋亡。有证据表明,在动物和人类模型研究中发现细胞凋亡在心肌缺血和再灌注损伤中同样有非常重要的意义<sup>[14-15]</sup>。尸检显示急性心肌梗死后 12 h 收缩带坏死中普遍存在心肌细胞凋亡<sup>[15]</sup>,提示细胞凋亡是缺血再灌注损伤的主要病理损害。一方面,心肌缺血再灌注时使组织内生成大量的活性氧,活性氧过多既能直接损伤细胞 DNA 诱导凋亡,还能通过细胞膜诱发脂质过氧化来激发相关调控基因导致凋亡<sup>[16-19]</sup>;另一方面,心肌缺血再灌注过程中,线粒体内的大量  $Ca^{2+}$  聚集,细胞内高钙可致使心肌持续收缩并且硬化,损害线粒体超微结构,线粒体膜通透性转换孔过度开放导致凋亡因子细胞色素 C 等的释放,从而诱发凋亡<sup>[20-21]</sup>。体内凋亡活性的增加已被证实与血清中 sFas 和 sFasL 水平的升高相对应,Fas 具有促进细胞凋亡发生的作用。有研究表明心肌梗死后心肌细胞凋亡过程存在 Fas/FasL 等细胞凋亡系统的参与,直接对其心功能

产生影响<sup>[22]</sup>。因此我们推测患者心功能的改善与心肌细胞凋亡的下降密切相关。常规 PCI 治疗时心肌虽然得到了及时且快速的再灌注治疗,但同时也造成大量活性氧的生成,导致钙超载、线粒体通透性转换孔开放,触发并激活心肌细胞的凋亡,而再灌注治疗前予以较长的缺血后适应时间,减少了活性氧的生成,减少了氧化剂的损伤,减少了线粒体通透性转换孔的开放,从而减少细胞凋亡,改善患者预后。

对于缺血再灌注干预时限,目前也无具体的最佳方案,不同研究中缺血后适应具体周期不同,但研究表明小动物比较适用短时间干预梗死相关血管方案,大物种比较适用长时间干预方案<sup>[12]</sup>。基于目前的研究,缺血后适应的闭塞/再灌注时间,在小动物(如鼠)为 5~10 s/5~10 s,较大动物为 30~60 s/30~60 s。通常体表面积越大,缺血再灌注的干预时限与周期越长。缺血再灌注的干预时限多为 60 s、45 s,周期多为 3 次。本研究发现,缺血后适应干预时限为 60 s 患者的心肌细胞凋亡因子水平降低最明显,1 年内心功能得到显著提高,均优于缺血后适应干预时限为 45 s 者。原因可能与缺血再灌注时间的适度延长有关(缺血再灌注时间的适度延长,使腺苷的清除得到延缓,而腺苷减轻了氧化应激,通过切断活性氧的生成环节来减少细胞凋亡从而改善心功能)。因此,本研究表明缺血后适应干预时限为 60 s 较 45 s 更能改善心功能。但该结论还需进一步多中心、大规模研究进行证实。

本研究存在一定的局限性。样本量较少,观察时间仅仅 1 年,仍需要大规模、多中心、长期随访的随机对照试验研究,进一步阐明缺血后适应的作用和确切机制,特别是对于适用于临床的最佳循环次数、干预时限等方面需要更深入探讨。

## [参考文献]

[1] Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines

- for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(12): 1082.
- [2] Verma S, Fedak PW, Weisel RD, et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist[J]. *Circulation*, 2002, 105(20): 2332-2336.
- [3] 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-H588.
- [4] Thibault H, Piot C, Staat P, et al. Long-term benefit of postconditioning[J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1037-1044.
- [5] Mukherjee P, Jain M. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center cross-sectional study[J]. *Ann Card Anaesth*, 2019, 22(4): 347-352.
- [6] Araszkievicz A, Grygier M, Pyda M, et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size and microvascular obstruction zone in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized study [J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2019, 15(3): 292-300.
- [7] 张苗苗, 王贵松. 缺血后适应在临床中的应用及研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(5): 477-480.
- [8] 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小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.
- [9] Zhao WS, Xu L, Wang LF, et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction [J]. *Apoptosis*, 2009, 14(10): 1204-1211.
- [10] Xing Z, Tang L, Huang J, et al. Effects of ischaemic postconditioning on outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention: a Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e022509.
- [11] Jy H, 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) randomizedtrial [J]. *Circulation*, 2013, 128(17): 1889-1896.
- [12] Zhao ZQ. Postconditioning in reperfusion injury: a status report[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010, 24(3): 265-279.
- [13] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断及治疗指南[J]. *中国心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [14] Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1997, 95(2): 320-323.
- [15] Cheng W, Kajstura J, Nitahara JA, et al. Programmed myocyte cell death affects the viable myocardium after infarction in rats [J]. *Exp Cell Res*, 1996, 226(2): 316-327.
- [16] Von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. *Circulation*, 1999, 99(22): 2934-2941.
- [17] Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 481-497.
- [18] Kim JS, Jin Y, Lemasters JJ. Reactive oxygen species, but not Ca<sup>2+</sup> overloading, trigger pH-and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia reperfusion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(5): H2024-H2034.
- [19] Zhou T, Chuang CC, Zuo L. Molecular characterization of reactive oxygen species in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 864946.
- [20] Nie J, Duan Q, He M, et al. Ranolazine prevents pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by restoring aberrant Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> handling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11587-11601.
- [21] Valls-Lacalle L, Barba I, Miró-Casas E, et al. Succinate dehydrogenase inhibition with malonate during reperfusion reduces infarct size by preventing mitochondrial permeability transition [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(3): 374-384.
- [22] Chang J, Zhang G, Zhang L, et al. High admission glucose levels increase Fas apoptosis and mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 171.

(此文编辑 许雪梅)