

冠脉外科术后心肌再灌注损伤的防治研究进展

唐震 综述

[关键词] 心肌再灌注损伤; 手术后并发症; 冠状动脉疾病; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 654.2 [文献标识码] A

冠心病广泛发生于世界各地,在我国,其发病率居人口死亡原因的第二位,其基本病理生理过程是心肌缺血,缺血的不同时间、程度及血流恢复等情况引起缺血组织不同程度的损伤,其共同结果是酸中毒、钙超载、能量匮乏、自由基损伤等,尽量有效恢复对缺血心肌血流灌注是防止心肌缺血损伤的根本措施。当前冠心病的外科治疗正是基于这一原理,应用血管移植技术,以自体通畅血管代替已梗阻或部分梗阻的冠状血管,以达到血管再通、组织恢复血供的目的。主要手段是冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)。随着这一技术的不断应用于临床,缺血心肌再灌注后所致损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)渐成为临床所面临的难题之一,并受到广泛的重视。因此,如何有效减轻和避免心肌再灌注损伤成为冠心病外科手术的一个重要方面。目前,心肌缺血再灌注损伤的部分机制已比较清楚,主要有分子机制、钙超载、氧自由基的作用、白细胞的作用、无复流现象、能量代谢障碍等几个方面。以往的防治措施研究主要集中在应用钙拮抗剂、肾上腺素能阻断剂、氧自由基清除剂等方面,近年来,随着研究的深入,一些新的防治方法相继报道,本文就此研究进展作一简要的介绍。

1 细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)相关药物

CAM在MIRI过程中可能的机制是胞间黏附分子(ICAM-1)表达增强,介导中性白细胞黏附,导致组织损伤,主要的CAM有P-selectin(P选择素)、ICAM-1和CD11等。有实验证明,冠脉搭桥患者体外循环过程中,CD11b在中性粒细胞上异常表达,导致中性粒细胞滞留^[1],P-selectin、ICAM-1和VAP-1介导中性粒细胞黏附血管^[2],均致组织损伤,对抗黏附分子的治疗措施可以作用于CD11b、P-selectin、ICAM-1和VAP-1,阻止中性白细胞介导的组织损伤,是一种很有前景的治疗措施。正常情况下,NF-κB可受到I-κB抑制,NF-κB介导细胞黏附分子导致组织损伤,PR-39和PR-11可抑制蛋白酶介导的I-κB减少,从而抑制NF-κB依赖的CAM,起到防治作用,亦可能成为再血管化的辅助治疗手段^[3]。

2 与血管紧张素(Ang II)有关的药物

血管紧张素II受体有多种亚型,MIRI相关的主要有AT1、AT2两种,再灌注损伤后心肌功能不全可能与ATII受体表达有关,尤其AT1受体表达增强致冠脉阻力增强有关,

且Ang II在血管损伤与炎症区域内促冠脉收缩痉挛,致心律失常。实验表明,小鼠心脏的MIRI过程中,应用AT2R阻滞剂PD-12319[an AT(2)R antagonist]及losartan[an AT(1)R antagonist]可通过抑制AT(2)R,降低冠脉阻力及痉挛,促进损伤的功能恢复,起到保护心肌治疗MIRI的作用^[4]。应用ACE抑制剂(如依那普利)及ACE-AD-ODN^[5]作用于MIRI组织,可减少ACE蛋白产生,减少心肌梗死范围和再灌注心律失常的发生率,促进顿抑心肌恢复,改善再灌注损伤的器官功能。

3 与内皮缩血管肽1(endothelin-1, ET-1)有关的药物

ET水平增高具有强烈收血管和加强心肌损伤效应,机制可能与心肌膜上ET受体上调、促进胞内钙超载、PMN聚集、黏附、自由基释放及内皮细胞自稳态失衡有关。有学者实验证明,在CABG过程中,应用ET-1受体拮抗剂可以减少CABG过程中超氧阴离子释放,减少心肌在MIRI中的损伤^[6],其机制可能与抑制ET受体有关。ETA受体拮抗剂LU 135252在再灌注损伤中保护小鼠的心肌免受中性粒细胞介导的损伤,可作为有效地治疗手段。NT进入平滑肌细胞,由谷胱甘肽S转换酶使其释出NO,对抗ET的缩血管作用,预防CABG围手术期心肌梗死有实用价值。由于ET多在术后12~24h恢复到术前水平,因此对常规CABG患者预防性使用NT到手术后24h是安全有效的^[7]。

4 与细胞凋亡有关的措施

有实验表明,有抑制凋亡作用的丝氨酸蛋白酶抑制剂(抑肽酶)可通过抑制多核中性粒细胞介导的组织损伤和再灌注引起细胞凋亡,保护再灌注损伤时的心肌^[8]。热休克蛋白72可以提高缺血再灌注损伤组织中Mn-SOD的含量和激活,保护线粒体和减少细胞凋亡,保护再灌注损伤时的心肌^[9]。应用Bcl-2(凋亡抑制因子之一)^[10]、Adenosine A3受体激活剂^[11]、糖皮质激素类^[12]减少凋亡发生,促进心室重塑,有可能也有类似作用。

5 与钙超载有关的措施

MIRI中生物膜损伤和钠平衡障碍,致使钙内流,导致(1)激活心肌兴奋-收缩偶联,肌原持续收缩;(2)形成磷酸钙沉积,破坏线粒体;(3)损伤生物膜;(4)促进血小板黏附、凝聚、释放,促血栓形成。有实验表明,钙离子拮抗剂devidipine可减少缓激肽和NO相关机制介导的心肌缺血再灌注损伤^[13]。钙离子拮抗剂维拉帕米合用阿司匹林可通过抗氧化、抗血小板聚集、抑制钙超载、扩血管等作用对心肌缺血再灌注损伤起保护作用。但也有学者认为,缺血导致致胞内钠含量增加,而非钙离子增加^[14],其可能的机制是,缺血

导致 ATP 减少, 钠泵功能下降, 致使细胞内钠堆积, 诱导线粒体损伤, 而线粒体损伤是 MIRI 中的重要机制, 从而引起组织损伤。选择性钠/氢交换阻滞剂 SM-20550 可能通过修复线粒体呼吸功能减少钙超载机制改善心室功能, 促进损伤组织恢复^[13]。钠/钙交换抑制剂 KB-R 可促进损伤心肌功能修复, 可能与减少肌酸激酶释放、提高再灌注心律失常的耐受有关^[14]。

6 与氧自由基有关的措施

目前氧自由基造成 MIRI 的机制主要是通过损伤细胞膜, 促进钙超载等途径介导 MIRI。实验表明, 蛋白受体阻滞剂可抑制蛋白激酶介导超氧阴离子释放, 可治疗 MIRI 引起的心肌损伤^[17]。有实验研究表明, 应用 HSP(热休克蛋白) 可促使内生性清除过氧化物类自由基的酶活性增强, 从而增强细胞抗氧化作用实现。并且避免外源性抗氧化物难以通过细胞膜的不足, 起到减轻心肌再灌注损伤的作用^[18]。有报道, 维生素 C 对心肌缺血再灌注损伤亦具明显保护作用^[19], 这一天然抗氧化剂可使氧化型谷胱甘肽转变成还原型谷胱甘肽, 清除氧自由基, 起到心肌缺血再灌注损伤的保护作用。

7 与白细胞有关的措施

MIRI 过程中白细胞激活、黏附, 通过堵塞微血管、产生自由基、酶性颗粒的毒性作用和血管活性物质的作用等几个方面起作用。实验表明, 体外循环中持续灌注含 AM P579 的灌注液有效减轻 MIRI 所致的心肌损伤, 可能与能够抑制中性粒细胞激活, 减少白细胞介导的组织损伤有关^[20]。tacrolimus(他罗利姆) 可抑制转录因子 NF- κ B 产生, ICAM-1 激活、白细胞聚集, 起到有关的心肌保护的作用^[21]。亦有研究表明 CABG 中应用白细胞滤器, 采用去白细胞的停搏灌注液, 促 CABG 患者心脏射血分数及再灌注损伤好转^[22]。

8 能量代谢有关的措施

可能的机制为能量合成障碍、用氧障碍、能量消耗增加等。与血液中含有丰富的氧、缓冲物质、代谢底物和微量元素有关。有学者应用含血灌注液进行体外循环灌注, 起到了良好效果。CoQ 10 可提供电子给氧自由基, 能保持氧化磷酸化和细胞 ATP 生成能力, 并能阻止细胞和线粒体钙超载, 于停跳液中加适量的 CoQ 10 一定程度上减轻 MIRI, 临床治疗探索中有一定价值^[23]。

9 其他有关的防治措施

(1) 血小板、血栓阻塞微血管、组织水肿压迫和血液黏滞性增加等导致的再灌注组织不恢复血流灌注(即无复流现象) 经实验证实, 应用 PGI₂ 可以有效的通过作用于血小板和中性粒细胞, 改善微循环, 降低黏滞性, 减少血管阻塞, 起到保护心肌的作用^[24]。(2) 四逆汤、人参总皂甙具有改善 MIRI 的作用。(3) 体外循环灌注过程中应用温血停搏液控制性灌注和持续灌注有助于减少体外循环所致的再灌注损伤。其机制可能和温血提供营养及能量有关。(4) 预适应相关研究: 实验表明, 缺血预适应可以明显降低 CK-MB 活性, 维持膜完整性, 增强心肌收缩力恢复, 提高 ATP 含量, 减少

ATP 裂解产物, 对人类心肌有明显保护作用^[25]。可能的机制是减少肌苷产生, 降低肌苷/腺苷比值, 减轻自由基爆发, 从而减轻再灌注损伤。亦有实验表明在猪心脏模型上同时应用钠氢离子交换抑制剂和缺血预适应措施可以起到对抗再灌注损伤的良好效果, 可考虑作为再灌注损伤治疗的方法之一^[26]。

10 非体外不停搏冠脉搭桥(OP-CAB) 术

需要指出近几年随着心脏外科手术技巧的不断进步, 心脏不停搏下进行 CABG 已成为现实, 有研究表明, 应用 OP-CAB 避免了体外循环后缺血再灌注损伤, 使非缺血区血供接近生理, 缩短手术时间, 对患者心肌保护有相当的价值^[27]。OP-CAB 联合应用缺血预处理尚且可以减轻吻合血管所支配的心肌血供, 减少心肌酶释放, 从而良好的保护心肌^[28]。但是, 目前 OP-CAB 存在着自身缺陷, 对手术和麻醉技术要求较高, 对角支/回旋支血管吻合时搬动心脏可引起恶性心律失常及血液动力学改变等不良后果, 所以, 仍不能完全取代体外循环下的冠脉搭桥^[29]。

目前, 随着研究的不断深入, MIRI 的治疗措施取得了可喜的进步, 但也存在一些问题有待解决: (1) 进一步阐明分子机制和免疫机制为药物治疗 MIRI 提供理论思路 and 基础。(2) 目前相当一部分研究处于基础实验阶段, 如何找到高效、安全的方法应用于临床将是未来的工作之一。(3) 缺血预处理有着广阔的临床应用前景, 进一步开发出有效的药物和方法将对再灌注损伤的预防起到推动作用。(4) OP-CAB 技术的不断提高和推广过程中, 如何有效的克服自身局限, 完全取代传统体外循环下的 CABG, 将为未来冠心病手术后 MIRI 的预防带来开拓性进展。

[参 考 文 献]

- [1] Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, *et al.* Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118(5): 930~937.
- [2] Jaakkola K, Jalkanen S, Kaunismaki K, *et al.* Vascular adhesion protein-1, intercellular adhesion molecule 1 and P-selectin mediate leukocyte binding to ischemic heart in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 122~129.
- [3] Bao J, Sato K, Li M, *et al.* PR-39 and PR-11 peptides inhibit ischemia-reperfusion injury by blocking proteasome-mediated I β α degradation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(6): H 2 612~2 618.
- [4] Xu Y, Kumar D, Dyck JR, *et al.* AT1 and AT2 receptor expression and blockade after acute ischemia reperfusion in isolated working rat hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(4): H 1 206~1 215.
- [5] Chen H, Mohucz D, Li D, *et al.* Protection against ischemia/reperfusion injury and myocardial dysfunction by antisense oligodeoxynucleotide directed at angiotensin-converting enzyme mRAN[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(10): 804~810.
- [6] Bugajski P, Kalawski R, Balinski M, *et al.* Plasma-mediated stimulation of neutrophil superoxide anion production during

- coronary artery bypass grafting: Role of endothelin-1 [J] . *Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 47(3): 144 ~ 147.
- [7] 陈鑫, 蒋英硕, 徐明, 等. 冠状动脉搭桥术围手术期应用硝酸甘油对血浆内皮素的影响 [J] . 中华外科杂志, 2000, 38(9): 669 ~ 671.
- [8] Pruefer D, Buerke U, Khalil M, *et al.* Cardioprotective effects of the serine protease inhibitor aprotinin after regional ischemia and reperfusion on the beating heart [J] . *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124(5): 924 ~ 949.
- [9] Suzuki K, Murtuza B, Sammut IA, *et al.* Heat shock protein 72 enhances manganese superoxide dismutase activity during myocardial ischemia-reperfusion injury, associated with mitochondrial protection and apoptosis reduction [J] . *Circulation*, 2002, 106(12 Suppl): I 270 ~ I 276.
- [10] Chatterjee S, Stewart AS, Brsh LT, *et al.* Viral gene transfer of the antiapoptotic factor Bcl-2 protects against chronic postischemic heart failure [J] . *Circulation*, 2002, 106(12 Suppl 1): I 212 ~ I 217.
- [11] Maddock HL, Mocanu MM, Yellon DM, *et al.* Adenosine A3 receptor activation protects the myocardium from reperfusion/reoxygenation injury [J] . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(4): H 1 307 ~ H 1 313.
- [12] Pearl JM, Nelson DP, Schwartz SM, *et al.* Glucocorticoids reduce ischemia reperfusion-induced myocardial apoptosis in immature hearts [J] . *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(3): 830 ~ 837.
- [13] Gourine AV, Pemow J, Popwtnikov DM, *et al.* Calcium antagonist clevitipine reduces myocardial reperfusion injury by a mechanism related to bradykinin and nitric oxide [J] . *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 40(4): 564 ~ 570.
- [14] Iwai T, Tanonaka K, Inoue R, *et al.* Sodium accumulation during ischemia induces mitochondrial damage in perfused rat hearts [J] . *Cardiovasc Res*, 2002, 55(1): 141 ~ 149.
- [15] Yamamoto S, Matsui K, Ohashi N. Protective effect of Na⁺/H⁺ exchange inhibitor, SM-20550, on impaired mitochondrial respiratory function and mitochondrial Ca²⁺ overload in ischemic/reperfused rat hearts [J] . *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(4): 569 ~ 575.
- [16] Yamamura K, Tani M, Hasegawa H, *et al.* Very low dose of the Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, KB-R7943, protects ischemic reperfused aged Fischer 344 rat hearts: Considerable strain difference in the sensitivity to KB-R7943 [J] . *Cardiovasc Res*, 2001, 52(3): 397 ~ 406.
- [17] Young LH, Ikeda Y, Lefer AM. Protein kinase inhibition exerts cardioprotective effects in myocardial ischemia/reperfusion via inhibition of superoxide release [J] . *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2001, 23(3): 107 ~ 141.
- [18] 张德海, 李中学, 钱希明, 等. 热休克增强犬缺血一再灌注损伤心肌的抗氧化能力 [J] . 第四军医大学学报, 1999, 20(7): 647 ~ 648.
- [19] 吴乃石, 姚志发, 刘宏宇, 等. 维生素 C 在风心病瓣膜置换术中对缺血一再灌注损伤保护作用的研究 [J] . 哈尔滨医科大学学报, 1998, 32(1): 30 ~ 32.
- [20] Budde JM, Velez DA, Zhao Z, *et al.* Comparative study of AMP579 and adenosine in inhibition of neutrophil-mediated vascular and myocardial injury during 24h of reperfusion [J] . *Cardiovasc Res*, 2000, 47(2): 294 ~ 305.
- [21] Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, *et al.* Tacrolimus limits polymorphonuclear leucocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury [J] . *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(3): 429 ~ 440.
- [22] Roth M, Kraus B, Scheffold T, *et al.* The effect of leukocyte-depleted blood cardioplegia in patients with severe left ventricular dysfunction: A randomized, double-blind study [J] . *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120(4): 642 ~ 650.
- [23] 罗俊, 吴淑红. 辅酶 Q10 在体外循环下对酶学及心肌超微结构的影响 [J] . 华西医学, 1997, 12(4): 1 486 ~ 1 489.
- [24] Xiao CY, Hara A, Yuhki K, *et al.* Roles of prostaglandin I2 and thromboxane A2 in cardiac ischemia-reperfusion injury: A study using mice lacking their respective receptors [J] . *Circulation*, 2001, 104(18): 2 210 ~ 2 215.
- [25] 鲁尔雄, 陈胜喜, 胡锐辉, 等. 缺血预适应在心脏手术病人中的应用 [J] . 中华医学杂志, 1998, 78(5): 331 ~ 333.
- [26] Goldberg SP, Digerness SB, Skinner JL, *et al.* Ischemic preconditioning and Na⁺/H⁺ exchange inhibition improve reperfusion homeostasis [J] . *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(2): 569 ~ 574.
- [27] 陈戎, 王京生, 万峰, 等. 非体外循环冠状动脉搭桥术后早期心脏功能评价 [J] . 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17(4): 219 ~ 221.
- [28] 吴钟凯, 张希, 王治平, 等. 不停跳冠状动脉搭桥术与缺血预处理的保护效果 [J] . 中山医科大学学报, 2001, 22(4): 276 ~ 279.
- [29] 来承强, 黄方炯, 燕振中, 等. 非体外循环冠状动脉旁路移植术的血流动力学研究 [J] . 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18(1): 4 ~ 7.

阿拉伯数字使用规则

凡是使用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字; 计量和计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后若超过 4 位数 (含 4 位), 应从小数点起向左或向右每 3 位空出 1/4 格空隙, 不用千分撇“,”; 尾数“0”多的 5 位以上数字, 可以改写为万和亿表示的数; 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.500、2.550、3.000”不能写作“1.5、2.55、3”。