

· 论 著 ·

缺血后处理对急性心肌梗死介入治疗患者的心脏保护作用*

魏 勇, 欧阳平, 汪自龙, 费民忠, 贺茂荣

(上海交通大学附属第一人民医院松江分院心内科 201600)

摘要:目的 探讨缺血后处理(I-postC)对接受急诊介入治疗的急性心肌梗死(AMI)患者的心脏保护作用。方法 检索 1998 年 1 月至 2011 年 5 月各中文医学数据库中关于 AMI 患者接受急诊介入治疗过程中应用 I-postC 的文献。进行文献筛选和质量评价后,利用 RevMan4.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入文献 7 篇,总病例数为 519 例,其中 I-postC 组 234 例,对照组 285 例。与对照组比较,I-postC 能明显降低 AMI 患者的肌酸激酶(CK)酶峰(WMD: -356.72 IU/L, 95%CI: -541.33 ~ -199.11 IU/L, $P < 0.000 01$)、肌酸激酶 MB 型同工酶(CK-MB)酶峰(WMD: -39.45 IU/L, 95%CI: -54.53 ~ -24.37 IU/L, $P < 0.000 01$)以及再灌注心律失常的发生(OR: 0.41, 95%CI: 0.25 ~ 0.66, $P = 0.000 3$),并改善 AMI 患者左心室射血分数(LVEF)(WMD: 0.03, 95%CI: 0.02 ~ 0.03, $P < 0.000 01$)。结论 I-postC 对缺血心脏有明显的保护作用,具有较大的临床应用价值。

关键词:心肌梗死;心律失常;肌酸激酶;Meta 分析;缺血后处理

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0833-03

Cardioprotective effects of ischemic postconditioning on patients with acute myocardial infarction accepted for interventional therapy*

Wei Yong, Ouyang Ping, Wang Zilong, Fei Minzhong, He Maorong

(Department of Cardiology, Songjiang Branch Hospital of the First People's Hospital

Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China)

Abstract: **Objective** To explore cardioprotective effects of ischemic postconditioning (I-postC) on patients with acute myocardial infarction who had accepted emergency interventional therapy. **Methods** Literature from January 1998 to May 2011 related to I-postC application in patients with AMI who had accepted emergency interventional therapy were searched in all Chinese medical databases. After literature screening and quality assessment, RevMan 4.2 software was utilized for Meta-analysis. **Results** A total of 7 literatures were enrolled with total 519 cases. 234 cases of them were in I-postC groups and 285 cases in control groups. Compared with control group, I-postC significantly reduced the creatine kinase(CK) peak value(WMD: -356.72 IU/L, 95%CI: -541.33 ~ -199.11 IU/L, $P < 0.000 01$), creatine kinase MB isoenzyme(CK-MB) peak value(WMD: -39.45 IU/L, 95%CI: -54.53 ~ -24.37 IU/L, $P < 0.000 01$) and occurrence of reperfusion-induced arrhythmia(OR: 0.41, 95%CI: 0.25 ~ 0.66, $P = 0.000 3$) in patients with AMI. I-postC was also found to improve left ventricular ejection fraction(LVEF) of patients with AMI(WMD: 0.03, 95%CI: 0.02 ~ 0.03, $P < 0.000 01$). **Conclusion** I-postC possesses significantly protective effect on ischemic heart with great value in clinical application.

Key words: myocardial infarction; arrhythmia; creatine kinase; Meta-analysis; ischemic postconditioning

心肌缺血后处理(ischemic postconditioning, I-postC)是指心肌缺血后进行再灌注治疗时,予以短暂的冠状动脉灌注开通及阻断,几次循环后,充分恢复冠状动脉灌注。I-postC 的概念由 Zhao 等^[1]于 2003 年提出,他们将犬心脏的左冠状动脉前降支结扎 1 h 后开通 30 s,再结扎 30 s,连续 3 个循环,随后恢复冠状动脉血流。这种 I-postC 与缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)一样,可明显减轻缺血心肌的再灌注损伤,使心肌梗死面积明显减少。随后,大量的动物实验也表明,I-postC 可明显减少心肌梗死面积,抑制再灌注所致的心律失常,改善心功能,对缺血-再灌注心肌有保护作用^[2-3]。与 IPC 比较,I-postC 在临床上有很强的可操作性。在急诊介入治疗时,只要反复向球囊充气或放气就可以实现 I-postC。Yang 等^[4]的临床试验表明,I-postC 在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者介入治疗中能保护心肌并改善预后。近年来,国内也逐步开展了与 I-postC 相关的临床研究^[5-11],但样本量均偏少且都为单中心研究,结果也不一致,部分研究认为 I-

postC 能减轻缺血心肌的再灌注损伤而发挥心脏保护作用,而另一部分研究则认为 I-postC 无心脏保护作用。因此,本文通过检索各中文医学数据库关于 I-postC 在 AMI 急诊介入治疗中应用的文献,利用 RevMan4.2 软件进行 Meta 分析,以确定 I-postC 是否对接受再灌注治疗的 AMI 患者具有心脏保护作用。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索中国知网(China national knowledge infrastructure, CNKI)、万方数据库、中国科技期刊数据库(重庆维普)和中国生物医学文献光盘数据库 4 个中文数据库,检索时间为 1998 年 1 月至 2011 年 5 月;检索词为“缺血后适应”、“急性心肌梗死”、“介入治疗”。通过手工检索进行补充。

1.2 纳入标准 (1)AMI 经冠状动脉造影确诊;(2)对照组患者必须是采用 AMI 常规介入治疗,I-postC 组患者为 AMI 介入治疗过程中进行 I-postC,两组患者的其他治疗无区别;(3)I-postC 组和对照组患者的年龄、性别、冠状动脉粥样硬化性心

* 基金项目:上海交通大学附属第一人民医院松江分院院级课题基金资助项目(BY09A08)。

表 1 纳入研究的基本情况

研究	纳入病例数(I-postC 组/对照组)(n)	观察指标			
		CK 酶峰	CK-MB 酶峰	再灌注心律失常	LVEF
马燧 2010 ^[5]	122(35/87)	报道	报道	未报道	未报道
闫华 2009 ^[6]	105(54/51)	报道	报道	报道	报道
于圣水 2009 ^[7]	76(36/40)	报道	报道	报道	未报道
杨伟 2008 ^[8]	80(40/40)	未报道	未报道	报道	报道
闫华 2008 ^[9]	65(32/33)	报道	报道	报道	报道
马晓静 2007 ^[10]	71(37/34)	报道	报道	未报道	未报道
闫华 2007 ^[11]	105(54/51)	未报道	未报道	未报道	报道

脏病的危险因素、疾病的严重程度等都有较好配对;(4)属于随机对照研究;(5)观察指标包括心肌酶峰[肌酸激酶(creatin kinase,CK)、肌酸激酶 MB 型同工酶(creatin kinase MB isoenzyme,CK-MB)]、术中严重再灌注心律失常的发生情况和随访3~6个月的左心室重构情况[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室扩张指数(left ventricular dilatation index, LVDI)、左心室球形指数(left ventricular sphericity index, LVSI)]。入选研究必须至少包括上述观察指标中的 1 个;定量指标必须有平均值和标准差。

1.3 排除标准 (1)无任何观察指标或无必需的基本数据者;(2)组间基线均衡性差或未设置对照组者;(3)研究因素混杂者。内容相同或基本相似的重复文献,只选用最新研究。

1.4 文献质量评价和资料提取 2 名评价员独立选择试验,根据随机、盲法等原则独立录入试验的有关数据。主要内容包括:文献基本信息(发表期刊、发表年份、题目、第一作者姓名)、研究特征(研究对象、随机方法、分组情况、基线比较和质量控制等)、研究结果(各组受试患者人数和观察指标等数据)。若出现意见不一致,由双方通过讨论解决。纳入文献的质量评价按 Cochrane Reviewer's Handbook 4.2 随机对照试验的 4 条质量评价标准进行评价:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,如有失访或退出时,是否采用意向性治疗(intention to treat, ITT)分析。依据以上评价标准,将纳入研究分为 A、B、C 3 个等级。如 4 条标准均完全满足(正确),则该研究存在偏倚的可能性为最小(A 级);如其中任一条或多条质量评价标准仅为部分满足(不清楚),则该研究存在偏倚的可能性为中等程度(B 级);如其中任一条或多条质量评价标准完全不满足(未使用或不正确),则该研究存在偏倚的可能性为最高(C 级)。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 4.2 软件进行统计学分析,纳入研究的测量指标既有计数资料,也有计量资料,故采用比值比(odds ratio, OR)、加权均数差(weighted mean difference, WMD)、95%可信区间(confidence interval, CI)为疗效分析统计

量,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,若异质性 Q 检验显示无显著差异,则选用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。

2 结 果

2.1 文献检索结果和质量评价 最初检索出符合纳入条件的文献共 10 篇。经仔细阅读全文,最终只有 7 篇文献符合纳入标准,排除 3 篇文献。纳入的 7 篇文献中包括的总病例数为 519 例,其中 I-postC 组 234 例,对照组 285 例。闫华 2007^[11]和闫华 2009^[6]两篇文献的受试者相同,但观察指标不同,纳入病例数以一篇文献计入。各纳入文献的基本信息见表 1。7 篇均为随机对照研究,仅提及随机二字,均未说明具体的随机方法(如数字表法、随机排列表法等),对是否采用分配隐藏、盲法未予报道,也未提及受试者的依从性和失访率。所有研究的 I-postC 组和对照组之间均衡性好,两组病例基线具有可比性。文献研究的质量评价均为 B 级。

2.2 I-postC 对心脏保护作用的评价

2.2.1 I-postC 对 AMI 患者心肌酶峰的影响 有 5 个研究报道了 I-postC 对 AMI 患者心肌酶峰的影响,其中,有 3 个研究表明 I-postC 能降低 AMI 患者的心肌酶峰,而另外 2 个研究的结果与之相反。Meta 分析提示 I-postC 能明显降低 AMI 患者的 CK 酶峰(WMD: -356.72 IU/L, 95% CI: $-514.33 \sim -199.11$ IU/L, $P < 0.000 01$),见图 1。同样, I-postC 也能显著降低 AMI 患者的 CK-MB 酶峰(WMD: -39.45 IU/L, 95% CI: $-54.53 \sim -24.37$ IU/L, $P < 0.000 01$),见图 2。Meta 分析表明 I-postC 能降低 AMI 患者的心肌酶峰,减少缺血后心肌梗死。

2.2.2 I-postC 对 AMI 患者再灌注心律失常的影响 有 4 个研究报道了 I-postC 对 AMI 患者再灌注心律失常的影响,其中,有 2 个研究表明 I-postC 能降低 AMI 患者再灌注心律失常,而另外 2 个研究表明 I-postC 并不能降低 AMI 患者再灌注心律失常。本文 Meta 分析提示 I-postC 能明显降低 AMI 患者再灌注心律失常的发生(OR: 0.41, 95% CI: 0.25~0.66, $P = 0.000 3$),见图 3。

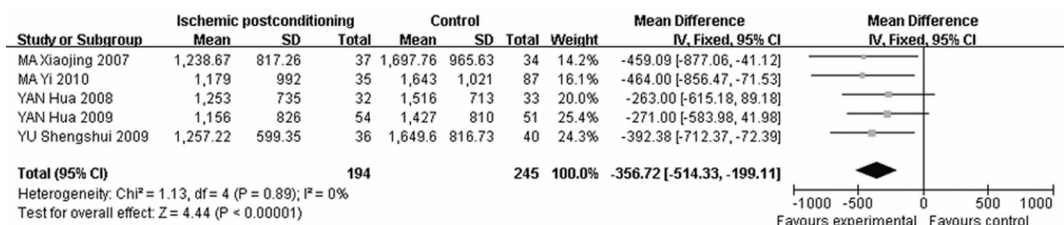


图 1 I-postC 对 AMI 患者 CK 酶峰的影响

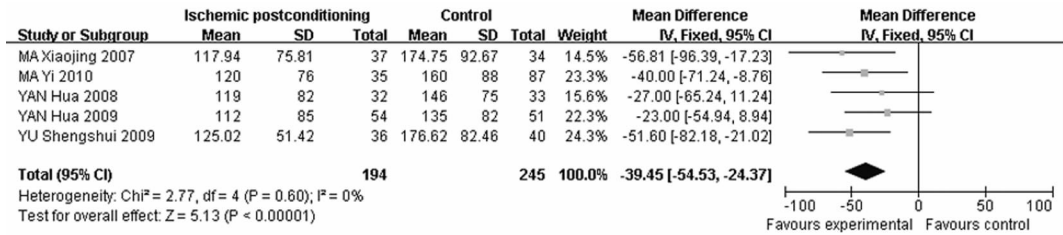


图 2 I-postC 对 AMI 患者 CK-MB 酶峰的影响

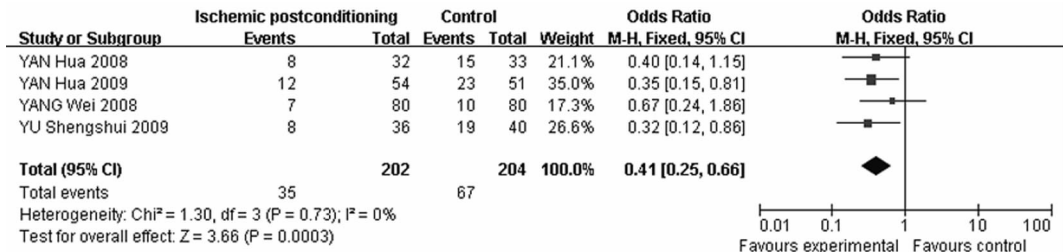


图 3 I-postC 对 AMI 患者再灌注心律失常的影响

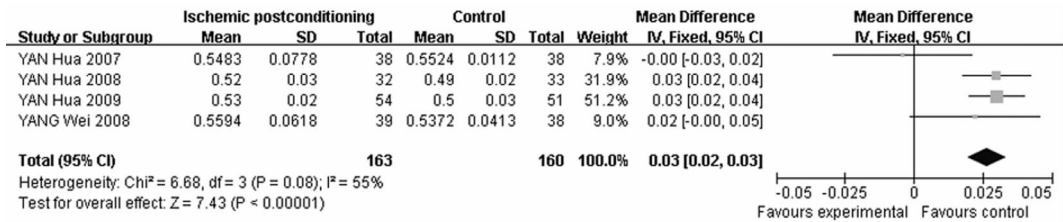


图 4 I-postC 对 AMI 患者 PCI 术后 3~6 个月 LVEF 的影响

2.2.3 I-postC 对 AMI 患者左心室收缩功能的影响 有 4 个研究报道了 I-postC 对 AMI 患者接受经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous transluminal coronary intervention, PCI) 后 3~6 个月 LVEF 的影响, 其中, 有 2 个研究表明 I-postC 能改善 AMI 患者左心室收缩功能, 而另外 2 个研究表明 I-postC 并不改变 LVEF。本文 Meta 分析提示 I-postC 能改善 AMI 患者的 LVEF (WMD: 0.03, 95% CI: 0.02~0.03, P < 0.0001), 见图 4。

3 讨 论

I-postC 是指心肌缺血后, 在再灌注之前的较长时间内, 进行数次短暂的“缺血-再灌注”循环。I-postC 与 IPC 是一对相对应的概念。IPC 能有效减轻缺血心肌的再灌注损伤, 但由于预处理需要在心肌缺血前进行, 而心肌缺血事件具有不可预知性, 所以 IPC 的临床应用价值非常局限。I-postC 是心肌缺血发生后的一种抢救性处理, 可在介入再灌注治疗过程中进行, 临床可操作性非常强。在急诊介入治疗时, 只要反复向球囊充气或充气就可以实现 I-postC 的“缺血-再灌注”循环。对于 AMI 患者, 在急诊介入治疗的过程中究竟是直接开通罪犯血管还是予以 I-postC 后再开通罪犯血管还存在争议, 这也是近年来研究的热点。

I-postC 与 IPC 一样具有心肌保护作用。动物实验表明, 它们可以通过抑制再灌注早期的氧自由基产生, 减轻钙超载, 抑制线粒体通透性转移孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放, 促进一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的表达和三磷酸腺苷敏感性钾 (ATP-sensitive potassium, KATP) 通道的开放, 激活再灌注损伤补救激酶 (reperfusion injury salvage kinase, RISK) 等途径发挥对急性缺血心

脏的保护作用^[12]。IPC 对缺血心肌的保护作用已被广泛证实, Halkos 等^[13]研究表明, 与对照组比较, IPC 可减少心肌梗死面积的 40%; 而 I-postC 减少心肌梗死面积与 IPC 相当, 且能够有效抑制持续再灌注诱发的恶性室性心律失常。Kloner 等^[14]的研究同样表明 I-postC 能明显减少再灌注损伤所导致的室性心律失常。

由于 I-postC 在临床上的可操作性强, 2003 年在动物实验基础上首次提出 I-postC 的概念后^[1], 其很快应用于临床。2005 年 Staat 等^[15]首次报道了关于 I-postC 对 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) 患者心脏的保护作用, 该研究表明 30 例 AMI 患者在介入治疗的过程中进行 I-postC, 后者能使 CK 水平显著下降, 心肌梗死面积减少 36%。本文首次对国内的 I-postC 相关临床研究进行 Meta 分析, 结果表明对于国内 AMI 患者, I-postC 同样能降低 CK 酶峰、CK-MB 酶峰以及严重再灌注心律失常的发生率, 改善 AMI 患者的心功能。I-postC 对缺血心脏有明显的保护作用, 比 IPC 更易应用于临床。目前国内、外关于 I-postC 的临床研究样本量均偏小, 它的心脏保护作用还有待大规模、多中心临床研究来进一步证实。国外目前正在进行的研究有 POSTEMI (postconditioning in STEMI), 它是一个纳入 260 例患者的前瞻性随机双盲对照研究, 旨在评价 I-postC 对 STEMI 患者最终心肌梗死面积的影响, 其结果值得期待^[16]。

总之, I-postC 对缺血心脏有明显的保护作用, 由于在 AMI 急诊介入治疗过程中很容易实现反复“缺血-再灌注”的后处理, I-postC 具有较大的临床应用价值。

(下转第 839 页)

- distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1):1896-1903.
- [20] Yoshinari D, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. Effects of a dual inhibitor of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats: involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(3):628-634.
- [21] Otani Y, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. The effect of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19(4):377-383.
- [22] Meduri GU, Kohler G, Headley S, et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome[J]. *Chest*, 1995, 108(5):1303-1314.
- [23] Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic[J]. *Free Radic Biol Med*, 1993, 14(3):313-323.
- [24] Wendel A, Kuesters S, Tiegs G. Ebselen—an in vivo immune response modifier[J]. *Biomed Environ Sci*, 1997, 10(2/3):253-259.
- [25] Ramakrishnan N, Kalinich JF, McClain DE. Ebselen inhibition of apoptosis by reduction of peroxides[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51(11):1443-1451.
- [26] Belvisi MG, Haddad EB, Battram C, et al. Anti-inflammatory properties of ebselen in a model of sephadex-induced lung inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(3):579-581.
- [27] Hamacher J, Stammberger U, Weber E, et al. Ebselen improves ischemia-reperfusion injury after rat lung transplantation[J]. *Lung*, 2009, 187(2):98-103.
- [28] Zhao H, Lu HG, Shi YB, et al. Role of enteral nutrition supplemented with ebselen and EHEC in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction in rats[J]. *Inflamm Res*, 2006, 55(10):423-429.
- [29] Haddad el-B, McCluskie K, Birrell MA, et al. Differential effects of ebselen on neutrophil recruitment, chemokine, and inflammatory mediator expression in a rat model of lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation[J]. *J Immunol*, 2002, 169(2):974-982.

(收稿日期:2011-10-10 修回日期:2012-01-19)

(上接第 835 页)

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] Ma X, Zhang X, Li C, et al. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction[J]. *J Interv Cardiol*, 2006, 19(5):367-375.
- [3] Dow J, Kloner RA. Postconditioning does not reduce myocardial infarct size in an in vivo regional ischemia rodent model[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007, 12(2):153-163.
- [4] 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.
- [5] 马焱, 尚小明. 缺血后适应对急性心肌梗死介入治疗的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(16):2265-2267.
- [6] 闫华, 李莉, 刘晓坤, 等. 缺血后适应对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗中心肌的保护作用[J]. *心脏杂志*, 2009, 21(2):236-238.
- [7] 于圣永, 龚觉晓, 陈晓栋, 等. 急性心肌梗死 PCI 术中缺血后适应的临床意义[J]. *江苏医药*, 2009, 35(4):390-392.
- [8] 杨伟, 金惠根, 刘宗军, 等. 急性心肌梗死不同时间窗缺血后适应对急诊冠状动脉介入治疗疗效的影响[J]. *上海医学*, 2008, 31(10):694-699.
- [9] 闫华, 王印华, 李莉, 等. 心肌缺血后适应对老人急性心肌梗死临床及预后的影响[J]. *岭南心血管病杂志*, 2008, 14(3):160-163.
- [10] 马晓静, 张兴华, 罗曼, 等. 缺血预适应与后适应叠加对老年急性心肌梗死急救介入治疗后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(14):1382-1385.
- [11] 闫华, 李莉, 刘晓坤, 等. 心肌缺血后适应对急性心肌梗死左心室重构的影响[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(23):1678-1680.
- [12] van Vuuren D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2008, 19(6):311-320.
- [13] Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(3):961-969.
- [14] Kloner RA, Dow J, Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2006, 11(1):55-63.
- [15] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart[J]. *Circulation*, 2005, 112(14):2143-2148.
- [16] Limalanathan S, Andersen GØ, Hoffmann P, et al. Rationale and design of the POSTEMI (postconditioning in ST-elevation myocardial infarction) study[J]. *Cardiology*, 2010, 116(2):103-109.

(收稿日期:2011-11-23 修回日期:2012-02-02)