

- culosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2002, 16(1):75-83.
- [12] Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, et al. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis treatment[J]. Pharmacol Res, 2005, 51(4):353-358.
- [13] Shang P, Xia Y, Liu F, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury(ATLI) in China[J]. PLoS One, 2011, 6:e21836.
- [14] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American thoracic society/centers for disease control and prevention/Infectious diseases society of America; treatment of tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(4):603-662.
- [15] Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom; recommendations 1998[J]. Thorax, 1998, 53(7):536-548.
- [16] Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization(WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease(IUATLD) Europe Region[J]. Eur Respir J, 1999, 14(4):978-992.
- [17] Dhingra VK, Rajpal S, Aggarwal N, et al. Adverse drug reactions observed during DOTS[J]. J Commun Dis, 2004, 36(3):251-259.
- [18] 赵丽. 护肝药在结核病治疗中的应用价值[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(8):782-783.
- [19] Tasduq SA, Peerzada K, Koul S, et al. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin[J]. Hepatol Res, 2005, 31(2):132-135.
- [20] Attri S, Rana SV, Vaiphei K, et al. Isoniazid- and rifampicin-induced oxidative hepatic injury - protection by N-acetylcysteine[J]. Hum Exp Toxicol, 2000, 19(9):517-522.
- [21] Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5):1733-1738.
- [22] Spigelman M, Gillespie S. Tuberculosis drug development pipeline: progress and hope[J]. Lancet, 2006, 367(9514):945-947.
- [23] Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(7):605-612.
- [24] Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis[J]. Drugs, 2002, 62(24):2169-2183.
- (收稿日期:2014-02-24 修回日期:2014-03-25)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.046

## 心肌梗死中微小 RNA 的研究进展及临床应用前景\*

余华东 综述, 余 强<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第二医院心内科 400010)

关键词: 微小 RNA; 心肌梗死; 心律失常; 心肌纤维化

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)19-2514-04

心肌梗死是工业化国家人口死亡的最主要的原因之一, 虽然目前针对心肌梗死有一系列有效的治疗方法, 但心肌梗死患者仍存在较高的死亡率和并发症, 如心律失常、心力衰竭, 因此探索出新的心肌梗死治疗方法是极其重要的。心肌梗死导致心肌缺血, 从而引起心肌细胞缺氧及一系列细胞事件的发生, 如再灌注活性氧自由基的增加, 内皮细胞的激活, 大量炎症趋化因子和细胞因子的产生, 最后造成中性粒细胞和其他炎症细胞在梗死区域聚集, 最终造成急性的、严重的心肌损害。虽然早期的再灌注治疗能减少心肌细胞的损害, 但存活心肌在重塑过程中必然存在一些心肌功能的丧失。心脏重塑早期是维持心脏功能的适应过程, 但是后期却导致了心肌纤维化、左心室扩张及心

力衰竭。近年来, 虽然在分子水平上对心肌梗死的理解有一些进展, 但在心肌梗死发展过程中, 心肌细胞、细胞外基质及血管组织之间的潜在信号机制却仍不清楚。

微小 RNA(miRNA)不断被证实发生在心血管疾病的发生、发展过程中起着一定的作用。miRNA 是一类内源性的、含约 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 其序列高度保守, 可在转录后水平特异性识别靶基因的 3'UTR 上的靶位点, 通过抑制或降解特定的靶基因而发挥调节蛋白质合成的作用。其种类繁多, 表达具有一定的组织特异性。据研究表明人类基因组约 60% 受 miRNA 调节, miRNA 参加细胞信号调节在病理情况及生理情况下均有大量报道。近年来随着冠心病等心血管疾

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(NSFC81270211, NSFC81100088); 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20125503110009); 重庆教委科学技术研究项目(KJ130324)。 作者简介: 余华东(1981-), 主治医师, 在读硕士, 主要从事冠心病心肌梗死致室性心律失常机制的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: huadong8110@163.com。

病发病率及病死率日趋升高,miRNA 在心血管疾病的病理生理过程中的调控机制也成为当前研究的热点。很多研究表明 miRNA 参与了心脏疾病的发生,而最近的研究也表明某些 miRNA 是心脏疾病的标志物。本文主要概述目前与心肌梗死相关的 miRNA 在心肌梗死中的调控作用研究进展及 miRNA 在心肌梗死中的临床应用前景。

### 1 心肌梗死相关的 miRNA 的研究进展

近年来,不断有研究者通过动物心肌缺血实验模型在以前发现的 miRNA 基础上发现其新的调控作用,也不断有研究者发现了新的与心肌梗死相关的 miRNA。除少数 miRNA 以外,大多数异常表达的 miRNA 在心肌梗死后的调控机制仍不清楚,需进一步探索。下面就一些目前研究发现的 miRNA 在心肌梗死后的调控作用机制进行简单介绍。

**1.1 miRNA-1** 研究表明急性心肌梗死中 miRNA-1 表达是明显上调,而在大鼠心肌梗死模型中过表达 miRNA-1 加剧了心律失常的发生,相反使用 miRNA-1 反义核苷酸抑制剂可减少心肌梗死后心律失常的发生<sup>[1]</sup>,其机制为 miRNA-1 转录后抑制编码内向整流钾通道 Kir2.1 $\alpha$  亚单位(KCNJ2)和编码缝隙连接蛋白 43(GJA1)的表达,导致细胞膜去极化及传导性减慢,从而促进了心律失常的发生。有研究表明 miRNA-1 对抗凋亡蛋白 Bcl2 表达也有转录后抑制作用,提示它有促进心肌细胞凋亡的作用<sup>[2]</sup>。而最近 Kumarswamy 等<sup>[3]</sup>在大鼠心肌梗死后慢性心力衰竭模型中给予 SERCA2a 基因治疗,能提高 miRNA-1 水平,从而逆转心脏的重构,增加 miRNA-1 表达通过抑制 NCX-1 的靶基因而改善心脏的功能。

**1.2 miRNA-133** Xu 等<sup>[4]</sup>研究表明急性心肌梗死后心肌细胞中过量表达 miRNA-133,其主要参与调控细胞凋亡过程,通过在 mRNA 和蛋白两个水平抑制 caspase-9 的表达而防止心肌细胞凋亡。Duisters 等<sup>[5]</sup>研究表明,miRNA-133 能抑制心肌细胞和成纤维细胞表达结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF),有助于抑制心肌纤维化。Matkovich 等<sup>[6]</sup>研究表明,心室肌细胞中过表达 miRNA-133a 能改善心室肌的纤维化及舒张功能,同时降低主动脉缩窄术(TAC)相关的 Ito, f(一过性外向 K<sup>+</sup> 电流),明显延长 QT 间期及动作电位时程。

**1.3 miRNA-21** miRNA-21 在正常心脏中表达很低,但在各种心力衰竭、心肌肥厚、缺血缺氧等条件下明显升高。Roy 等<sup>[7]</sup>在鼠的心肌缺血再灌注损伤模型的研究中表明,心脏缺血再灌注损伤可以诱导心肌细胞 miRNA-21 上调,它对其作用靶点 PTEN 有抑制作用,从而导致成纤维细胞基质金属蛋白酶表达增加,心肌纤维化和心脏重构。Adam 等<sup>[8]</sup>研究表明,房颤患者的左心房 miRNA-21 表达明显高于窦性心律患者的 miRNA-21 表达,而心肌梗死后给予 antagomir-21 抑制 miRNA-21 后能阻止左心房纤维化。Cardin 等<sup>[9]</sup>研究表明,大鼠心肌梗死模型中,左心房 miRNA-21 上调,导致左心房纤维化,出现心房纤颤,而给予 anti-miRNA-21(KD21)处理后左房纤维化及心房纤颤发生明显减少。

**1.4 miRNA-29** van Rooij 等<sup>[10]</sup>最早报道,miRNA-29 参与心肌梗死后纤维化的过程,在小鼠心肌梗死后瘢痕组织的边缘区内,miRNA-29 的水平较正常心肌低 2 倍。向小鼠尾静脉注射 miRNA-29 的反义寡核苷酸抑制 miRNA-29 表达,能诱导胶原、原纤维蛋白及弹力蛋白表达,从而促进心肌纤维化。而最近的研究也表明,过度表达 miRNA-29 的成纤维细胞存在胶原基因表达的减少。Port 等<sup>[11]</sup>的研究也证实 miRNA-29 对胶原

蛋白表达的直接效应。

**1.5 miRNA-101** miRNA-101 是由 miRNA-101a 和 miRNA-101b 两个亚型组成,最近研究发现心肌梗死后梗死周边区域 miRNA-101 表达的下调,miRNA-101 能影响大鼠心肌梗死后的心肌纤维化<sup>[12]</sup>,其机制为 miRNA-101 通过抑制 c-Fos 和转化生长因子- $\beta_1$  的表达,从而抑制心脏成纤维细胞胶原基质的产生。

**1.6 miRNA-126** miRNA-126 是在内皮细胞特异性表达的 miRNA 之一。Fish 等<sup>[13]</sup>对斑马鱼的研究表明,miRNA-126 具有促血管生成效应,敲除 miRNA-126 导致斑马鱼胚胎发育过程中血管完整性的缺失和出血的发生。其机制为 miRNA-126 抑制 SPRED1 和 PIK3R2 表达,因而具有促血管生成的作用,miRNA-126 的缺失造成血管完整性的丧失。最近 Huang 等<sup>[14]</sup>的研究中,将过表达 miRNA-126 的间质干细胞注射到小鼠心肌梗死模型中的梗死区域,明显增加了梗死后血管的生成,其机制可能与增加了血管生成因子的分泌及激活了 Dll-4 的表达有关。

**1.7 miRNA-92a** miRNA-17-92 家族包括 miRNA-17、miRNA-18、miRNA-19a、miRNA-19b-1、miRNA-20a 和 miRNA-92a,最早是在肿瘤的血管内皮细胞内中上调而被发现,参与肿瘤的血管生成。Bonauer 等<sup>[15]</sup>研究发现心肌梗死后心肌的 miRNA-92a 的水平明显上调,用单链寡核苷酸 RNA 拮抗 miRNA-92a 的表达,结果显示实验组小鼠急性心肌梗死后 2 周内左心室功能显著改善,心肌梗死面积较对照组减少,有效降低了心肌细胞凋亡数量。而实验组心肌内凝血素阳性及平滑肌肌动蛋白阳性的血管数量明显增加,提示 miRNA-92a 可以通过抑制心肌梗死后缺血心肌的血管生成加重心肌损伤。

**1.8 miRNA-214** 最近一项关于 miRNA-214 的研究表明,miRNA-214 在小鼠心肌梗死及缺血再灌注损伤中有保护性的作用,其机制主要是通过抑制 NCX-1,从而影响心肌细胞的 Ca<sup>2+</sup> 的运输<sup>[16]</sup>。在敲除 miRNA-214 的小鼠对比对照组小鼠缺血再灌注损伤更加严重,心肌纤维化和心肌细胞凋亡更加明显。但另一项研究表明 miRNA-214 能抑制血管生长因子,抑制血管生成<sup>[17]</sup>。

**1.9 miRNA-499** Wang 等<sup>[18]</sup>研究发现 miRNA-499 可上调 CnA $\alpha$  和 CnA $\beta$  蛋白的表达,激活钙依赖磷酸酶的活性,进而抑制 Drp1 的去磷酸化导致 Drp1 在线粒体的集聚减少,从而降低了 Drp1 介导的线粒体裂解而发挥抗心肌细胞凋亡作用。Hosoda 等<sup>[19]</sup>研究表明 miRNA-499 可促进心脏干细胞的分化和发育,在人类心肌干细胞中表达 miRNA-499 时,可通过抑制其靶基因 Sox6 和 Rod1 的表达从而促进心肌梗死后心肌细胞的再生,明显改善心室功能。

**1.10 miRNA-24** Qian 等<sup>[20]</sup>在小鼠心肌梗死模型中发现心肌梗死后 24 h 梗死边缘区(BZ) miRNA-24 明显下调,注入 miRNA-24 类似物的小鼠梗死边缘区凋亡细胞(TUNEL+、Caspase 3+细胞)明显减少、心梗面积也减小,12 周时评价其心功能与对照组相比也有明显改善。在原代心肌细胞中也发现 miRNA-24 具有抗凋亡的作用。在小鼠体内实验中,当抑制内源性 miRNA-24 时 Bim 表达升高,激活了 Caspase 3、Caspase 12 和 Caspase 9 从而促进了心肌细胞的凋亡。Bim siRNA 与 miRNA-24 抑制剂共同注入小鼠体内时,明显减弱了 miRNA-24 抑制剂的促凋亡作用。

**1.11 miRNA-15** 最近 Hullinger 等<sup>[21]</sup>在鼠和猪的心肌梗死模型研究中表明,通过 LNA 修饰的抗 miRNA 拮抗 miRNA-15

的表达,能明显减少梗死范围,其机制可能与 miRNA-15 通过作用于 Pdk4 和 Sgk1 影响线粒体功能及心肌细胞凋亡有关。

## 2 miRNA 在心肌梗死中的临床应用前景

**2.1 miRNA 与心肌梗死的治疗** 目前大量关于 miRNA 在心肌梗死研究结果中发现 miRNA 的异常表达(上调或下调)是介导缺血性心肌受损或调控缺血心肌保护的主要环节之一,这表明在心肌梗死临床治疗中 miRNA 将可能成为新的治疗靶点。在体内给予人工合成的寡核苷酸抑制剂或 miRNA 类似物可以人工调控 miRNA 的表达,从而控制 miRNA 在疾病发生、发展中的调控作用,基于这个理论,相信以 miRNA 为治疗靶点的新的治疗策略必将给心肌梗死等心脏疾病的治疗带来新的希望。

**2.2 miRNA 与心肌梗死的诊断与预后** 多项研究发现 miRNA 可能在缺血性心脏疾病诊断和判断预后中成为有重要价值的生物标志物。Crsten 等<sup>[22]</sup>对 4 种心脏病(急性心肌梗死、病毒性心肌炎、心脏舒张功能不全、急性心力衰竭)患者血浆中提取的 miRNAs 选择性地进行了 RT-PCR 检测,发现在急性心肌梗死患者血浆中 miRNA-208b 和 miRNA-499 显著升高,并与肌钙蛋白 T 的升高密切相关。D'Alessandra 等<sup>[23]</sup>的研究也表明 miRNA-1, miRNA-133a, miRNA-133b, miRNA-499-5p 在 S-T 段抬高型心肌梗死的患者血清中明显升高,其中 miRNA-1, miRNA-133a, miRNA-133b 在血清中达到高峰时间与肌钙蛋白 I 达峰时间一致。Widera 等<sup>[24]</sup>研究表明, miRNA-1, miRNA-133a, miRNA-133b 和 miRNA-208b 在急性冠脉综合征的患者血清中明显升高,并且患者血清中 miRNA-133a 和 miRNA-208b 水平与死亡风险密切相关。而 Gidlöf 等<sup>[25]</sup>在最近的研究中同样发现,急性冠脉综合征患者血清中 miRNA-208b 和 miRNA-499-5p 与心肌梗死后死亡或心衰发生风险相关。相信 miRNA 用于心肌缺血的诊断和预后的判断也在不久将来应用于临床。

## 3 展 望

心肌梗死是危害人类健康的主要疾病之一,而影响其预后的关键因素是早期的诊断及有效的治疗,所以研发出早期诊断及有效的治疗方法是极其重要的。目前研究发现 miRNA 参与了心肌缺血缺氧过程中细胞的凋亡、再生、电传导等病理生理过程,且在急性心肌缺血中的作用机制已逐渐得到认识,miRNA 以后可能成为早期心肌损伤的重要生物学标记,对早期诊断急性心肌梗死带来帮助。而在心肌梗死的传统治疗方法基础上,以 miRNA 为切入点的治疗也给心肌梗死的治疗带来了新的希望。目前对 miRNA 的作用及机制的认识仍很局限,对于如何安全、高效、特异、靶组织定向性地干预 miRNA 的表达等问题尚需进一步探索,且很多研究结果还有待临床试验的进一步验证。但随着科技的进步及对 miRNA 的不断探索,这些问题都会得到很好的解决,miRNA 在心肌梗死的诊断、治疗和判断预后方面的价值值得大家期待。

## 参考文献:

- [1] Yang BF, Lin HX, Xiao JN, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2[J]. *Nature Med*, 2007, 13(4):486-491.
- [2] Tang Y, Zheng J, Sun J, et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2[J]. *Int Heart J*, 2009, 50(3):377-387.
- [3] Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I, et al. SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(9):1067-1075.
- [4] Xu C, Lu Y, Pan Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 17):3045-3052.
- [5] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: Implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2):170-178.
- [6] Matkovich SJ, Wang W, Tu Y, et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1):166-175.
- [7] Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue[J]. *Card Res*, 2009, 82(1):21-29.
- [8] Adam O, Löhfelm B, Thum T, et al. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis[J]. *Basic Res Card*, 2012, 107(5):278.
- [9] Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for microRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5):1027-1035.
- [10] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(35):13027-13032.
- [11] Port JD, Walker LA, Polk J, et al. Temporal expression of miRNAs and mRNAs in a mouse model of myocardial infarction[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(19):1087-1095.
- [12] Pan Z, Sun X, Shan H, et al. MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor 1 pathway[J]. *Circulation*, 2012, 126(7):840-850.
- [13] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2):272-284.
- [14] Huang F, Zhu X, Hu XQ, et al. Mesenchymal stem cells modified with miR-126 release angiogenic factors and activate Notch ligand Delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(2):484-492.
- [15] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice[J]. *Science*, 2009, 324(5935):1710-1713.
- [16] Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by con-

- trolling  $\text{Ca}^{2+}$  overload and cell death[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4):1222-1232.
- [17] van Mil A, Grundmann S, Goumans MJ, et al. MicroRNA-214 inhibits angiogenesis by targeting quaking and reducing angiogenic growth factor release[J]. Card Res, 2012, 93(4):655-665.
- [18] Wang JX, Jiao JQ, Li QA, et al. Mir-499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin-related protein-1[J]. Nature Med, 2011, 17(1):71-78.
- [19] Hosoda T, Zheng HQ, Cabral-da-Silva M, et al. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a mircrine mechanism[J]. Circulation, 2011, 123(12):1287-1296.
- [20] Qian L, Van Laake LW, Huang Y, et al. Mir-24 inhibits apoptosis and represses bim in mouse cardiomyocytes[J]. J Exp Med, 2011, 208(3):549-560.
- [21] Hullinger TG, Montgomery RL, Seto AG, et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury[J]. Circ Res, 2012, 110(1):71-81.
- [22] Crsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease[J]. Circulation-Cardiovascular Genetics, 2010, 3(6):499-506.
- [23] D' Alessandria Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2010, 31(22):2765-2773.
- [24] Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome[J]. J Mol Cell Card, 2011, 51(5):872-875.
- [25] Gidlöf O, Smith J G, Miyazu K, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction[J]. BMC Card Dis, 2013, 13(1):1-9.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-03-13)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.047

## 微创心脏外科手术研究进展

张 敏 综述, 吴庆琛 审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

关键词:微创;心脏外科;手术

中图分类号:R654.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)19-2517-04

1896年9月7日,德国医生Ludwig Rehn为1例患者实施右心室裂伤缝合术获得成功,这是人类历史上有文字记载以来的第一例心脏手术<sup>[1]</sup>。手术的成功,不仅挽救了患者的生命,更重要的是,它打破了关于心脏是不可逾越的手术禁区的神话。现代心脏外科学从20世纪30年代开始逐步才发展起来,随着20世纪80年代以来体外循环及围术期管理等技术的进步,经胸骨正中切口的心脏手术死亡率在一些大的心脏中心已下降至1%~4%<sup>[2-3]</sup>,心脏外科医生开始思索如何经由微创手段达到传统开胸手术治疗的效果,微创心脏外科(minimally invasive cardiac surgery, MICS)应运而生。MICS是以生物医学工程、分子心脏病学等最新成就为特征,在传统手术基础上发展起来的创伤更小的新兴技术,体现了“以人为本”的哲学思想。它的概念和范畴大致包括以下几个方面:为减少手术切口创伤,不使用传统的胸骨正中切口,而采用侧胸壁、胸骨旁或部分胸骨劈开的小切口等;避免体外循环或主动脉阻断等非生理状态对机体的损害,在闭式体外循环、非体外循环下进行各种心脏手术;采用不同于传统心脏手术方法的技术,如胸腔镜三维成像手术、机器人辅助技术;有机结合内科治疗和外科手术各自优势的杂交手术。此外,近年来介入技术的迅速发展也在不断改变着现代心脏外科手术的面貌,本文也将对这方面的最新成果作一综述。

### 1 手术径路微创化

人们首先把注意力放在了手术径路的选择上。1996年美国人Cosgrove采用右侧胸骨旁径路和外周插管技术完成了第

一例微创主动脉瓣手术<sup>[4]</sup>。胸骨旁径路一般是通过切除第3、4两根肋软骨来实施的,由于避免了胸骨正中劈开,从而达到了微创的效果。右侧胸壁切口与右侧胸骨旁径路相似,也主要在右侧胸壁完成,包括右前胸小切口、乳下小切口、右后外侧小切口、腋下小切口等。尽管切口的实施方法和部位有一定的差异,但实质是一样的。该切口的显露效果、手术适应证与胸骨旁径路非常相似,而切口更加隐蔽,尤其是腋下的切口,从美观的角度来讲,更容易被患者接受<sup>[5]</sup>。其中的右前胸小切口(right anterior minithoracotomy, RAMT)还是最早用于临床的先心病微创手术入路。左前外侧小切口主要用于微创非体外循环冠状动脉搭桥术(minimally invasive direct coronary artery bypass grafting, Mid-CAB),经第4或第5肋间进胸(必要时去掉相应的肋软骨),利用特殊的胸壁撑开器,直视下完成左侧胸廓内动脉的获取,经肋间切口置入心脏稳定器固定心脏,完成冠状动脉和桥路血管的吻合。该术式优点是胸壁创伤小,不需体外循环,术后恢复快,术后早期左侧胸廓内动脉-左前降支血管桥(LIMA-LAD)的通畅率在95%~97%<sup>[6-8]</sup>。缺点是显露较差,为了便于取桥,胸壁撑开的幅度往往较大,胸壁牵拉较重,患者术后伤口疼痛程度较传统正中开胸手术明显更重。近年来Bucerius等<sup>[9]</sup>利用da Vinci机器人辅助取桥行Mid-CAB,大大降低了患者术后疼痛的程度。部分胸骨劈开径路的方法也比较多,主要有胸骨完全横断法、倒L字法、T字法、倒T字法、右胸骨窗法(J字法)和左胸骨窗法(反J字法)等<sup>[10]</sup>。由于往往需要较强的牵引方能获得理想的显露,而牵引往往是