

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.042

远端缺血预处理对临床围术期缺血心肌作用的研究进展*

乔欣综述,杜耘[△]审校
(重庆市人民医院麻醉科 400013)

[关键词] 远端缺血预处理;临床应用;心肌梗死;器官保护

[中图分类号] R619

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-4006-03

基础科学实验表明远端缺血预处理(remote ischaemic preconditioning,RIPC)通过一处组织或器官的简短缺血处理从而对另一组织或器官随后产生的缺血损伤起保护作用,可为围术期缺血心肌提供一种简单有效的保护方式。小样本随机临床试验显示,下肢 RIPC 可有效减少心肌损伤,减少与麻醉和手术相关的其他缺血并发症的发生。RIPC 在临床围术期的实施简单可行,但在将其推荐为临床常规使用之前仍需大样本的临床试验评估其利弊。

1 RIPC 作用机制的研究进展

目前有研究者认为 RIPC 的作用机制基于 3 个方面:内源性介质触发预处理瀑布效应,体液和(或)神经源性因素通过远端作用位点介导全身性保护作用,以及终末效应器保护受威胁的器官或组织。RIPC 的触发因素可能为局部释放的腺苷、缓激肽和内源性阿片类药物等,通过激发 G 蛋白结合受体触发局部保护瀑布效应,从而促进诸如磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)、蛋白激酶 C(PKC)和 Janus 激酶信号转导子与转录激活子(JAK/STAT)等蛋白激酶介质的补充^[1]。通过大鼠实验证实股静脉闭塞或股神经和坐骨神经切除均可使 RIPC 的保护作用消失,提示体液和神经途径可能同时作为 RIPC 的信号传导通路^[2]。最终 RIPC 激活至少涉及线粒体内的 3 种主要常见的信号传导通路,例如环磷酸鸟嘌呤 cGMP-依赖性蛋白激酶(cGMP/PKG)途径,再灌注损伤补救激酶(RISK)途径,生存活化因子增强(SAFE)途径,并且与钾离子依赖性 ATP(KATP)通路激活有关,KATP 激活后导致线粒体通透性传导通路(mPTP)关闭,从而阻止离子的流通,阻止线粒体的破裂和细胞凋亡^[3]。另外,RIPC 有两个保护时间窗:(1)即刻保护作用时间窗:预处理刺激后即刻产生保护作用并持续 1~4 h,作用时间短但效果明显;(2)延迟保护作用时间窗(第二保护时间窗):预处理后的 24 h 开始,持续 24~72 h,可能激活一系列基因和蛋白质反应作用,其中包括抗凋亡和抗炎症基因的表达,诱导一氧化氮合酶、热休克蛋白、血红素氧化酶-1 或过氧化酶-2 的合成,以及其产生的基因上调作用于 mPTP 或 KATP 通路产生保护^[4]。

2 RIPC 对临床围术期缺血心肌作用的研究进展

前期基础科学实验的对象一般为离体动物心脏或大鼠、猪等,随着基础科学实验对 RIPC 心肌保护作用机制研究的不断深入,越来越多的学者开始将其用于临床工作,发现下肢 RIPC 可保护人体肾脏、肺、脑、肝脏及内皮细胞,避免其受持续的缺血再灌注损伤^[5-6]。另外也有更多的学者探究其在人体临床围

术期实施的具体优化方案,并探讨其对围术期缺血再灌注心肌有无确切的保护作用。

2.1 临床具体实施方案 Cheung 等^[7]在 2006 年将 RIPC 应用于儿童先天性心脏病修复手术并评估其效果,其实施方法为应用血压袖带充气至高于下肢动脉收缩压 15 mm Hg 的压力以阻断其下肢血流 5 min,然后开放 5 min,以此进行 4 个阻断和开放,各维持 5 min 的循环。之后,另一些 RIPC 的临床研究以心脏瓣膜置换术、冠状动脉搭桥术或介入手术等患者为研究对象。但 RIPC 应用于临床的一个限制性问题是其具体的实施方案。目前使用的临床方案由前期基础动物实验推测而来,尚缺乏证据显示如何实施 RIPC 更能有效激发心脏保护级联反应。此外,现阶段临床试验几乎皆是通过气囊膨胀加压阻断上肢或下肢血流,阻断血流的次数为 2~4 次,阻断时间为 3~5 min 不等,对于上下肢的选择和气囊膨胀阻断压力大小的选择方法也不尽相同^[8-9],结果有统计学意义的研究普遍采用阻断时间 5 min,分别阻断开放循环 3 次的方法^[10-12]。建议通过更多实施方案大致统一的试验来标准化 RIPC 的实施流程,以便其常规用于临床。

2.2 RIPC 对心肌保护的临床研究 近年来逐渐有一些小样本的研究将 RIPC 应用于临床各种心脏手术以探究其在临床人群中是否仍发挥缺血心肌保护作用。

2.2.1 介入手术 Luo 等^[13]将 205 例需行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者分为 RIPC 组与对照组,RIPC 组行冠状动脉支架置入前 2 h 在其上肢进行 3 次阻断和开放(各 5 min)的预处理,阻断压力为 200 mmHg。主要检测心肌敏感性指标肌钙蛋白 I(Tn I)的水平,以及 4a 型心肌梗死(即伴发于 PCI 的心肌梗死)的发病率,后者以心肌敏感性指标 Tn I > 0.20 ng/mL 来定义。研究结果显示 RIPC 可减少 PCI 患者 Tn I 水平,并降低 4a 型心肌梗死的发病率^[13]。但另有研究选择需安置药物洗脱支架的老年糖尿病患者作为研究对象,发现差异无统计学意义($P > 0.05$),RIPC 组的 Tn I 水平及 4a 型心肌梗死发病率较对照组仍有所下降^[14]。

2.2.2 冠状动脉搭桥术 有研究证明,RIPC 可减少冠状动脉搭桥或不伴主动脉病变患者术后 8 h 血清 Tn I 水平,而对术后 16 h 和 24 h 无明显优势^[15]。另有研究表明,RIPC 可减少冠状动脉搭桥患者术后血清 Tn I 水平,并使术后 8、16、48 h 的肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)水平降低^[16]。Hong 等^[15]将 RIPC 应用于不停跳冠状动脉搭桥术患者,分别测量术前和术后 1、6、12、24、48、72 h 血清 Tn I 水平以评估心肌损伤情况,虽然两组比较差异无统计学意义($P = 0.172$),但 RIPC 组

* 基金项目:重庆市卫生局医学科研计划基金资助项目(2012-2-188);重庆市渝中区科技计划基金资助项目(20120226)。 作者简介:乔欣(1979—),副主任医师,硕士,主要从事围术期心肌保护的研究。 △ 通信作者,E-mail:cqdy2155@hotmail.com。

Tn I 水平较对照组减少 26%，仍说明 RIPC 对心肌有一定的保护作用。冠状动脉搭桥术中影响 RIPC 组的干扰因素较多，比如：年龄、冠心病的合并症，以及围术期服用的其他药物的影响^[17-19]。另外，对于临床试验同时存在麻醉和心脏手术体外循环时间长短的影响，以及吸入麻醉药或静脉麻醉药物（比如丙泊酚等）对缺血心肌的影响，手术过程中还有血管移植失败，手术操作造成心肌和微血管损伤、心脏细胞溶解释放酶的影响。在冠状动脉搭桥术的临床试验中这些干扰因素使 RIPC 的作用更难明确。

2.2.3 心脏瓣膜置换手术 在心脏瓣膜置换术中有研究表明 RIPC 可降低 Tn I 水平并使术后血管活性药物多巴酚丁胺的用量减少^[20]。有研究将 48 例单纯主动脉瓣置换未联合冠状动脉搭桥术患者随机分为 RIPC 丙泊酚麻醉组、RIPC 七氟醚麻醉组、丙泊酚对照组和七氟醚对照组，每组各 12 例，研究其对全身炎症反应指标 C 反应蛋白，以及白细胞介素 (IL)-6、IL-8 的影响，结果显示 RIPC 不能减轻全身炎症反应，但七氟醚麻醉组中 RIPC 能减轻主动脉瓣置换术中的心肌损伤，且 RIPC 与对照组相比较少了房颤发生的风险^[21]。另有学者研究体外循环下瓣膜置换手术，将 63 例患者分为 RIPC 组和对照组，RIPC 组中 CK-MB 及 cTn I 水平较对照组有所降低，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[22]。

2.2.4 小儿心脏外科手术 在小儿心脏外科也有研究显示，接受 RIPC 组的小儿血清 Tn I、CK-MB 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平降低，并且术后血管活性药物多巴酚丁胺的用量减少^[23]。基于紫绀型心脏病患者磷酸化蛋白的高表达，有试验选取 40 例法洛四联症矫治术患者作为研究对象，发现 RIPC 并不增加或放大心肌或循环系统中磷酸化蛋白信号通路的传导^[24]。另外，Cabrera-Fuentes 等^[25]将 32 例患者分为空白对照组和 RIPC 组进行了小样本的临床试验，分别取心脏组织，以及动脉血和冠状静脉窦处血液分离血清进行测量，发现 RIPC 组中具有心肌保护作用的核糖核酸酶 1 (RNase1) 水平增高，而损害性递质 eRNA 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平降低。试验说明 RIPC 可能依赖于内皮性 RNase1 的作用来改善心脏外科患者的预后。

3 展 望

RIPC 是一项安全易行、可耐受且费用低廉的干预措施，目前基础研究和前期临床试验证明其可减轻重要组织或器官随后产生的缺血再灌注损伤，但临床研究中干扰因素较多，部分临床研究结果显示其对缺血再灌注心肌的保护作用并不确切。因此，笔者建议进行更规范的大样本多中心随机双盲临床试验以排除临床中的不确定因素，以验证围术期 RIPC 心肌保护作用的确切性。

参考文献

[1] Brevik L, Helgeland E, Aarnes EK, et al. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 135-145.

[2] 余超, 刘进. 双下肢缺血预处理经神经通路对大鼠脑局部缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2014, 45(2): 216-220.

[3] Hu X, Yang Z, Yang M, et al. Remote ischemic precondi-

tioning mitigates myocardial and neurological dysfunction via K(ATP) Channel activation in a rat model of hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2014, 42(3): 228-233.

- [4] Kageyama S, Hata K, Tanaka H, et al. Intestinal ischemic preconditioning ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in rats; role of heme oxygenase 1 in the second window of protection [J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(1): 112-122.
- [5] Candilio L, Malik A, Hausenloy DJ. Protection of organs other than the heart by remote ischemic conditioning [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14(3): 193-205.
- [6] Veighey K, MacAllister R. Clinical applications of remote ischaemic preconditioning in native and transplant acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(10): 1749-1759.
- [7] Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11): 2277-2282.
- [8] Sharma V, Cunniffe B, Verma AP, et al. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remote ischemic preconditioning; a randomized controlled, crossover human study [J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(11): e12200.
- [9] Peters J. Remote ischaemic preconditioning of the heart: remote questions, remote importance, or remote preconditioning? [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(4): 507-509.
- [10] Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3): 168-175.
- [11] Yamanaka T, Kawai Y, Miyoshi T, et al. Remote ischemic preconditioning reduces contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction; a randomized controlled trial [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178: 136-141.
- [12] Yellon DM, Ackbarkhan AK, Balgobin V, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(25): 2764-2765.
- [13] Luo SJ, Zhou YJ, Shi DM, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing coronary stent implantation [J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(9): 1084-1089.
- [14] Xu X, Zhou Y, Luo S, et al. Effect of remote ischemic preconditioning in the elderly patients with coronary artery disease with diabetes mellitus undergoing elective drug-eluting stent implantation [J]. *Angiology*, 2014, 65(8): 660-666.
- [15] Hong DM, Lee EH, Kim HJ, et al. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical

outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3):176-183.

- [16] D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(12):1463-1471.
- [17] Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(10):1055-1063.
- [18] Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(19):1949-1955.
- [19] Prunier F, Angoulvant D, Saint Etienne C, et al. The RI-POST-MI study, assessing remote ischemic preconditioning alone or in combination with local ischemic postconditioning in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(2):400.
- [20] Xie JJ, Liao XL, Chen WG, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients under-

going heart valve surgery: randomised controlled trial[J]. *Heart*, 2012, 98(5):384-388.

- [21] Bautin AE, Galagudza MM, Datsenko SV, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on perioperative period in elective aortic valve replacement[J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2014(3):11-17.
- [22] Cao Z, Shen R, Zhang X, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on acute myocardial injury in patients undergoing valvuloplasty[J/OL]. *Ir J Med Sci*, 2016. [2016-10-31] <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11845-016-1521-8>.
- [23] Luo W, Zhu M, Huang R, et al. A comparison of cardiac post-conditioning and remote pre-conditioning in paediatric cardiac surgery[J]. *Cardiol Young*, 2011, 21(3):266-270.
- [24] Pepe S, Liaw NY, Hepponstall M, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on phosphorylated protein signaling in children undergoing tetralogy of Fallot repair: a randomized controlled trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(3):e000095.
- [25] Cabrera-Fuentes HA, Niemann B, Grieshaber P, et al. RNase1 as a potential mediator of remote ischaemic preconditioning for cardioprotection[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(5):732-737.

(收稿日期:2017-04-22 修回日期:2017-06-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.043

光动力疗法治疗银屑病的光敏剂的研究进展

何秀娟 综述, 陈爱军[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

[关键词] 银屑病; 光动力疗法; 光敏剂

[中图分类号] R758.63

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-4008-03

银屑病是一种难治并易复发的炎症性皮肤病,影响世界人口的2%~3%^[1],其病因和发病机制至今仍不明确,有报道与遗传、免疫、炎症等方面有关。银屑病作为一种多系统疾病,可伴发其他疾病,如肥胖、高血脂、高血压、糖尿病^[2]、代谢综合征^[3]、皮肤癌和心血管疾病^[4]等。目前光疗法主要用于治疗中重度银屑病和脓疱型银屑病^[5],但长期紫外线照射可致皮肤老化和皮肤癌。光动力疗法(PDT)是一种无创伤的治疗方法,并逐渐用于治疗各种皮肤病,如银屑病,并取得了一定的疗效。根据国内外研究结果,笔者对银屑病的PDT作用机制和光敏剂的临床应用进行综述。

1 PDT作用机制

PDT的3大要素为光敏剂、光源和分子氧。PDT包括光敏剂的给药,随后特定波长的光照射。治疗包括两个阶段:(1)局部或系统用光敏剂后光敏剂的积累,特别是在代谢旺盛的细胞;(2)光照射感光组织,其中光的波长与光敏剂吸收光谱一

致。活化光敏剂转化能量到分子氧,生成大量活性氧,随后氧化损伤周围的线粒体、内质网、细胞膜等细胞器或生物分子,进而引起靶细胞死亡。其中细胞死亡的途径有凋亡和自嗜性死亡,以及坏死^[6-7]。这3种死亡途径可以单独存在,也可同时存在。治疗银屑病,其机制可能涉及抑制角质形成细胞的增殖、抑制细胞因子的分泌和促使银屑病皮损区T细胞的凋亡^[8]。

2 光敏剂

2.1 血卟啉衍生物(HpD) HpD是一种血卟啉的聚合物,含有单体、双体等成分,各成分均具有光敏效应。HpD的皮肤光敏性长,约4~6周。有研究表明HpD可选择性地集聚在银屑病病变组织内^[9]。Berns等^[9]治疗1例外阴上皮内瘤变合并银屑病的患者,静脉注射HpD(3 mg/kg),72 h后进行激光照射。银屑病治疗区被分成两个区域,分别接受20 J/cm²和40 J/cm²的630 nm红色激光。两个区域在照射后1周可见焦痂,照射后17 d显示广泛上皮再生,照射后56 d的皮损治愈。焦