

· 综述 ·

## 心肌缺血再灌注中的棘手问题及对策

芦殿香<sup>1</sup>, 吴海英<sup>2</sup>, 芦殿荣<sup>3</sup>, 龙启福<sup>1</sup>, 张树娜<sup>1</sup>, 贾瑛<sup>4</sup>, 王欣佩<sup>1</sup>, 格日力<sup>1\*</sup>

(1. 青海大学医学院, 西宁 810001; 2. 青海西州人民医院内科, 西州 817000;  
3. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 4. 青海省玉树州治多县妇幼保健院, 青海 玉树 815400)

**[摘要]** 目的: 探讨心肌缺血再灌注研究中的一些棘手问题, 以及目前应对这些问题的主要临床辅助策略。方法: 通过查阅近几年发表的有关心肌缺血再灌注研究的文献, 分析该研究领域的研究现状。结果: 再灌注是恢复缺血心肌血流供应的有效手段。研究发现, 冠状动脉闭塞后 60~90 min 实施再灌注能够有效挽救缺血心肌。再灌注可以引起心律失常、微循环紊乱、受损心肌细胞死亡, 导致再灌注损伤; 而不利的心肌重塑则是急性心肌梗死患者主要的死亡原因之一。常规即时再灌注的实施、减轻再灌注损伤和防止不利的心肌重塑等是现在临床治疗面临的难题。采取预处理、活化再灌注损伤救援激酶、干细胞治疗等辅助措施有望解决这些难题。结论: 心肌缺血再灌注虽是恢复缺血心肌血液供应最有效的手段之一, 然而, 再灌注引起的损伤及不利的重塑也是急需解决的难题, 再灌注治疗联合辅助措施有望为解决这一问题带来突破。

**[关键词]** 心肌缺血; 再灌注; 损伤; 辅助治疗

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)12-0245-04

## Important Issues and Relative Approaches in Myocardial Ischemic Reperfusion

LU Dian-xiang<sup>1</sup>, WU Hai-ying<sup>2</sup>, LU Dian-rong<sup>3</sup>, LONG Qi-fu<sup>1</sup>,  
ZHANG Shu-na<sup>1</sup>, JIA Ying<sup>4</sup>, WANG Xin-pei<sup>1</sup>, GE Ri-li<sup>1\*</sup>

(1. Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China;  
2. Xizhou People's Hospital, Xizhou 817000, China; 3. Wangjing Hospital, Beijing 100102, China;  
4. Maternal and Child Care Service Centre of Zhiduo Country, Yushu 815400, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss some unresolved problems in myocardial ischemia/reperfusion research and to review some approaches for successfully combining adjuvant therapies with coronary artery opening. **Method:** The researches in myocardial ischemia/reperfusion in recent years were reviewed. **Result:** Reperfusion can produce significant salvage of ischemic myocardium. According to reports, the operation was carried out in 60-90 min for effective reperfusion and optimal myocardial salvage which conveys decreased short-term and long-term mortality compared with longer ischemic times. Reperfusion has negative effects on ischemic myocardium, which collectively are referred to as myocardial reperfusion injury, which complicates with arrhythmias, microcirculatory disturbances and progression to cell death of critically injured cardiomyocytes. Progressive unregulated remodeling is the important mortality in acute myocardial infarction. The development of clinical care systems that can routinely deliver very timely coronary opening and reperfusion, the limitation of myocardial reperfusion injury, the strategies to retard adverse remodeling are the difficult issues in reperfusion. Promising approaches are being explored including

**[收稿日期]** 2011-03-04

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81060368)

**[第一作者]** 芦殿香, 副教授, 博士, 从事中藏药防治高原病的研究, Tel: 18997178505, E-mail: ludianxiang@qhu.edu.cn

**[通讯作者]** \* 格日力, 教授, 博士, 从事高原医学的研究, Tel: 13997016441, E-mail: geriligao@hotmail.com

pre-conditioning and post-conditioning, activators of the reperfusion injury salvage kinase pathway and stem cell therapy. **Conclusion:** Myocardial reperfusion after ischemia is a double-bladed sword; the advantages mixed up with the problems. These challenges could be overcome by combining adjuvant therapies with reperfusion.

[ **Key words** ] myocardial ischemia; reperfusion; injury; adjunctive treatment

急性心肌梗死是冠心病致死的主要原因。心肌细胞对缺血缺氧十分敏感,冠状动脉闭塞 20 min,心内膜即发生不可逆的缺血损伤。持久的冠状动脉闭塞,则会引起 70% 或更多的心肌发生典型的透壁心肌梗死<sup>[1]</sup>。对于急性心肌梗死的病人而言,迅速恢复血流供应的再灌注是挽救缺血心肌最有效的方法<sup>[2]</sup>。然而,一些棘手问题却影响了再灌注的效果。本文就心肌缺血再灌注研究中的这些棘手问题及解决之道综述如下。

### 1 棘手问题

**1.1 再灌注时机的把握** 冠状动脉闭塞 20 min 后,心内膜即会发生不可逆的心肌缺血损伤。之后,损伤蔓延至心外膜,仅需 3~4 h 或更短的时间损伤便告定型。随后,梗死的心肌呈现坏死特征及反应性炎症。持久的冠状动脉闭塞(如冠状动脉闭塞 3~4 h 且缺乏先存成熟的冠脉侧枝循环),可引起 70% 或更多的心肌发生典型的透壁心肌梗塞。据报道,在冠状动脉闭塞后 60~90 min 实施再灌注能够取得明显效果,可以有效减少 40% 的潜在梗塞,可使 70% 的透壁性梗塞转变为 30% 的心内膜下梗塞<sup>[3,5]</sup>。目前很多医疗机构正努力争取达到 90 min 内完成再灌注的目标,一些使用血栓溶解剂的尝试也在进行中。经皮冠状动脉介入术由于能够快速开通心外膜血管,现已成为心肌缺血再灌注的首选治疗方法。我国开展经皮冠状动脉介入治疗已有 20 多年的历史。然而,经皮冠状动脉介入术的临床使用也存在一些亟待解决的问题。一是尽管实施心外膜冠状动脉开通,仍有微血管损伤发生;二是尽管在血管成形术中使用了裸金属或药物淋洗的支架,某些持久的急性或慢性冠脉再闭塞仍会伴随经皮冠状动脉介入术发生。此外,经皮冠状动脉介入术中、术后引起的心肌损伤和(或)坏死等并发症也十分常见,表现为肌钙蛋白 I、超氧化物歧化酶、丙二醛、血清高敏 C 反应蛋白等的升高。

**1.2 缺血再灌注损伤** 再灌注对心肌细胞的不利影响有顿抑(由氧自由基诱导的区域性心肌收缩功能抑制)、钙稳态改变和收缩蛋白结构的改变等;而再灌注所致的损伤主要包括心律失常、微循环紊乱及受损心肌细胞的死亡。再灌注过程中氧的再引入、受损的心肌暴露于富含钙的灌流液所引起的过度钙内流和钙超载、清除乳酸后生理性 pH 的快速恢复所致钠氢交换器和碳酸氢钠共输送体的活化、继发的反向钠钙交换等可加剧氧化应激的发生。再灌注所引起的最严重的后果是伴随线粒体膜通透性转换孔开放所导致线粒体膜完整性的破坏。线粒体能量再生、活性氧的产生(氧反常)、胞内钙超载(钙反常)及生理性 pH 的快速恢复(pH 反常)等所

有这些现象相互作用,对心肌细胞产生有害作用,最终导致线粒体膜通透性转换孔开放、ATP 产量急剧下降、肌浆破裂、肌节痉挛<sup>[6-7]</sup>。另外,再灌注可以引起炎症介质释放<sup>[8]</sup>,导致局部中性粒细胞募集和活化、活性氧簇和降解性酶类的产生,进而引起微血管堵塞,心肌细胞水肿、间质水肿等,这些因素共同作用,引起再灌注心肌的无回流现象,该现象甚至在开通的心外膜冠状动脉可持续存在<sup>[9]</sup>。

**1.3 不利的心肌重塑** 心肌重塑是活跃的心肌细胞在各种压力下发生的结构性、功能性、代偿性变化的总和。心肌重塑包括心肌肥大、功能障碍、凋亡性死亡、自噬及凋亡;尝试活化干细胞替代受损的心肌细胞;结缔组织增殖;微循环改变;心室几何结构的改变等。心肌细胞在适当压力下规整的重塑可使心室壁压力均一化。然而,进行性不规则的心肌重塑可导致伴随心室扩张和进行性心力衰竭的结构固定的离心性肥大等不利后果。据报道,急性心肌梗死最主要的危害是不利的心肌重塑<sup>[10-11]</sup>。研究也发现,心肌梗死面积的大小是决定心室重塑程度及患者预后的重要因素。

### 2 目前常用的一些辅助治疗措施

**2.1 缺血预处理及后处理** 1986 年国外学者 Murry 等提出缺血预处理的概念,即预先反复、短暂缺血可以减轻后续长期缺血所致心肌损伤的现象。缺血预处理包括复杂的第二信号系统的触发和调节。其中一个关键的机制包括心肌钾通道的开放,进而封锁因缺血诱导的坍塌的线粒体膜通透性转换孔,从而保护线粒体功能和胞内 ATP<sup>[12-15]</sup>。2003 年,美籍华人赵志清等提出缺血后处理的概念,即在缺血发生后、长时间的再灌注之前,对心脏进行数次短暂的再灌注缺血循环处理,可明显改善心功能、缩小心肌梗死面积,显著降低心肌缺血再灌注损伤。2005 年,法国学者 Staat 等首次将缺血后处理用于急性心肌梗死患者,证实缺血后处理具有减少梗死面积、保护心肌的作用。缺血后处理和预处理之间有许多相似的参与心肌保护的机制,包括抑制再灌注早期的氧自由基产生、钙超载、线粒体通透性转换孔开放以及促进一氧化氮合酶表达、ATP 敏感性钾离子通道开放等<sup>[16-18]</sup>。在缺血再灌注期间,从一个远离心脏的组织或器官激发短暂的缺血和再灌注可产生远距离缺血后处理的保护现象<sup>[19]</sup>。研究表明,缺血预处理具有抑制缺血再灌注心肌细胞凋亡的作用。缺血预处理抑制细胞凋亡的机制与激活蛋白激酶 C 和减轻缺血期细胞内酸化有关。此外,缺血预处理还可通过减轻炎症细胞与内皮细胞的相互作用、抑制 Bax 在缺血区的表达、减少线粒体细胞色素 C 的释放和抑制半胱天冬酶的活性而减少细胞凋亡的发生。

**2.2 药物预处理及后处理** 通过药物激发或模拟内源性保护物质而保护心肌缺血再灌注损伤的研究也是目前的研究热点之一。我国在应用传统中药对抗心肌缺血再灌注损伤方面积累了一定的经验。应用于心肌缺血再灌注损伤的中药制剂包括单味中药、中药汤剂、中成药注射液等。中药对抗心肌缺血再灌注损伤主要着眼于有关抑制细胞凋亡、清除自由基、抑制钙超载、促进血管新生、抑制炎症损伤等机制的研究<sup>[20-21]</sup>。

**2.3 再灌注损伤救援激酶的活化** 研究发现,再灌注可以促使一些蛋白激酶的活化而促进心肌细胞生存,即再灌注损伤补救激酶通路的活化。再灌注损伤补救激酶通路的活化可抑制线粒体膜通透性转换孔开放、增加钙摄入肌浆网、并活化抗凋亡通路。再灌注中 G 蛋白配对受体(阿片样或腺苷类受体)或生长因子受体的活化至少能启动两种中间信号通路。一种包括作用于 Akt 和钠巴霉素哺乳动物靶子的磷脂酰肌醇 3 激酶(PI-3K)信号通路,另一种包括促细胞分裂相关蛋白激酶和 p42/p44 胞外信号调节激酶(ERK)信号通路。这两种信号通路汇聚于 p70s6 激酶,后者活化糖原合酶激酶 $\beta$ 而阻止线粒体膜通透性转换孔的开放。ATP 敏感的钾通道亚型也参与调节线粒体膜通透性转换孔的开放<sup>[22-24]</sup>。据报道,心房钠尿肽,胰高血糖素类似肽 1,达依泊丁 $\alpha$ ,阿托伐他汀等药物可通过激活再灌注损伤补救激酶通路而产生心肌保护作用。

**2.4 防治心肌细胞损伤或死亡** 以往的研究认为,心肌缺血再灌注损伤的模式包括细胞肿胀、细胞内蛋白变性、细胞膜受损到最终的胞膜破裂导致细胞坏死的过程。然而,最近几年的研究证实,缺血损伤心肌和其他细胞或组织一样,经历凋亡(I型程序性细胞死亡)、自体吞噬(II型程序性细胞死亡)和细胞胀亡(意外的或自发的细胞死亡)等三种主要的细胞损伤和死亡模式。研究者使用突变鼠研究模型,提供了参与心肌细胞缺血再灌注损伤的内源性或外源性凋亡通路最有力的证据。这些实验结果显示,50%到65%的急性心肌梗死是由细胞凋亡所致,而细胞胀亡占急性心肌梗死的35%~50%。一些研究者对于存在于心肌缺血再灌注损伤中混杂的细胞死亡模式提出了在同一缺血心肌细胞中凋亡和胀亡通路都被活化的观点。这些学者认为,随着这两条通路的活化,凋亡和胀亡发展为级联反应并增加相同刺激量(该现象已在其他细胞类型中被观察到)。不同于典型的细胞凋亡过程,受致命损伤的心肌细胞在急性心肌梗死过程中,不承受快速的破裂和移除,而是发展为次级变化而触发渗出性炎症。因此,治疗或干预急性心肌缺血损伤应针对干扰凋亡和胀亡双通路为主。一些研究者发现,使用广谱的Caspase抑制剂可减少急性心肌梗死21%~31%的梗死范围并明显减少细胞凋亡。目前,防治心肌缺血再灌注过程中细胞凋亡发生的措施包括:消除诱发细胞凋亡的因素、切断细胞凋亡信号转导途径、提高心肌细胞内源性保护机制和瓦解细胞凋亡信号等<sup>[25-28]</sup>。由于心肌缺血再灌注过程中细胞凋

亡的发生是多因素和多途径的,所以阻断细胞凋亡级联反应中的关键环节和抑制参与多信号途径的介质是防治细胞凋亡的有效方法。

**2.5 干细胞治疗** 干细胞治疗在心肌细胞再生和修复中的应用也受到研究者的关注<sup>[29-31]</sup>。研究主要集中于内源性干细胞的动员、心肌干细胞的活化、自体甚至异体干细胞的移植等方面。尽管有关于心肌细胞再生的乐观报道,但是由于哺乳动物心肌细胞的再生能力十分有限,所以关于大型哺乳动物体内依靠干细胞形成的心肌细胞再生尚未见诸报道。也有部分研究者开展了依靠干细胞的血管再生和其他的旁分泌效果来阻止心肌重塑的相关研究。

### 3 展望

再灌注是急性心肌梗死有效的治疗手段,然而,再灌注损伤又是临床和科研工作无法回避的棘手问题。目前,在再灌注临床治疗过程中所面临的最大挑战包括:冠脉开通术的常规、即时的施行、再灌注损伤的避免以及不利的心肌重塑的阻止等。再灌注和辅助治疗措施相结合是目前心肌缺血再灌注损伤防治的重要策略。再灌注和药物预/后处理、缺血预/后处理、远距离缺血预处理等辅助措施的联合应用可以有效减轻心肌缺血再灌注的损伤程度,缩小损伤范围。由于急性心肌梗死发生的不可预知性限制了缺血预/后处理、远距离缺血预处理在再灌注治疗中的实际应用,所以有关药物预/后处理的相关研究备受各界关注。相比较而言,药物预/后处理具有相对安全、使用方便、易于控制等优点,在再灌注治疗的各个阶段都不可或缺,具有十分广阔的应用前景。

### [参考文献]

- [1] Jennings R B, Sommers H M, Smyth G A. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog[J]. Arch Pathol, 1960, 70: 68.
- [2] Wei J Y, Markis J E, Malagold M. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 1983, 67(4): 796.
- [3] Jennings R B, Reimer K A. Lethal myocardial ischemic injury[J]. Am J Pathol, 1981, 102(2): 241.
- [4] Leshnowar B G, Sakamoto H, Hamamoto H. Progression of myocardial injury during coronary occlusion in the collateral-deficient heart: A non-wavefront phenomenon. [J]. Am J Physiol-Heart Circ Physiol, 2007, 293(3): H1799.
- [5] Liem D A, Honda H M, Zhang J. Past and present course of cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. J Appl Physiol, 2007, 103(6): 2129.
- [6] Hamamoto H, Leshnowar B G, Parish L M. Regional heterogeneity of myocardial reperfusion injury: Effect of mild hypothermia [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(1): 164.
- [7] Sobel B E, Zaman T, Budd R C. Attenuation of

- apoptosis and the eye of the beholder[J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(1):55.
- [ 8 ] Frangogiannis N G, Smith C W, Entman M L. The inflammatory response in myocardial infarction [ J ]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(1):31.
- [ 9 ] Leshnower B G, Sakamoto H, Zeeshan A. The ‘ non-wavefront ’ phenomenon of myocardial ischemic cell death during acute myocardial infarction [ J ]. *J Card Fail*, 2006, 12(6):44.
- [10] Ito Y, Ito K, Shiroto T. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs *in vivo* [ J ]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(5):304.
- [11] Kurisu S, Sato H, Kawagoe T. Intraaortic balloon pumping improves left ventricular function but not prevents remodeling in patients with microvascular reperfusion injury after anterior wall acute myocardial infarction [ J ]. *J Am College Cardiol*, 2001, 37(2):176A.
- [12] Jennings R B, Murry C E, Reimer K A. Preconditioning myocardium with ischemia [ J ]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1991, 5(5):933.
- [13] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia-A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [ J ]. *Circulation*, 1986, 74(5):1124.
- [14] Murry C E, Richard V J, Jennings R B. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning [ J ]. *Am J Physiol*, 1991, 260(3):H796.
- [15] Murry C E, Richard V J, Reimer K A. Ischemic preconditioning slows energy-metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode [ J ]. *Circ Res*, 1990, 66(4):913.
- [16] Dai A L, Fan L H, Zhang F J. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury [ J ]. *J Zhejiang Univ-Sci B*, 2010, 11(4):267.
- [17] Adams J A, Bassuk J, Wu H. Preconditioning with periodic acceleration (pGz) prior to whole body ischemia reperfusion injury ameliorates myocardial stunning and arrhythmias [ J ]. *Circulation*, 2007, 116(16):83.
- [18] Warncke J, David S, Kumpers P. A hibernating kidney-ischemic preconditioning in a renal transplant recipient with a proximal stenosis of the iliac artery [ J ]. *Clin Nephrol*, 2008, 70(2):168.
- [19] Walsh S R, Nouraei S A, Tang T Y. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: Results from a pilot randomized clinical trial [ J ]. *Vasc Endovascular Surg*, 2010, 44(6):434.
- [20] 张玲. 中药防治心肌缺血损伤作用机制研究进展 [ J ]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(10):2070.
- [21] Zhao N, Liu Y Y, Wang F. Cardiotoxic pills, a compound Chinese medicine, protects ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance and myocardial damage in rats [ J ]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(4):H1166.
- [22] Yao Y T, Li L H, Li L B. Sevoflurane postconditioning protects chronically-infarcted rat hearts against ischemia-reperfusion injury by activation of pro-survival kinases and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening upon reperfusion [ J ]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(11):1854.
- [23] Wang Q D, Pernow J, Sjoquist P O. Pharmacological possibilities for protection against myocardial reperfusion injury [ J ]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(1):25.
- [24] Hausenloy D J, Yellon D M. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK)-pathway [ J ]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3):448.
- [25] Wu F, Wei G Z, Li W J. Low extracellular K<sup>+</sup> increases intracellular Ca<sup>2+</sup> oscillation and injury by activating the reverse mode Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger and inhibiting the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase in rat cardiomyocytes [ J ]. *Int Cardiol*, 2010, 140(2):161.
- [26] Salas M A, Valverde C A, Sanchez G. The signalling pathway of CaMKII-mediated apoptosis and necrosis in the ischemia/reperfusion injury [ J ]. *J Mol Cellular Cardiol*, 2010, 48(6):1298.
- [27] Osman A H K, Sato S, Caceci T. Apoptosis in the myocardium of the adult dromedary camel: ultrastructural characterization [ J ]. *Anat Histol Embryol*, 2010, 39(1):34.
- [28] Kazerani H R, Mousavi S Y. Does heart affect peripheral vascular resistance following myocardial ischemia and reperfusion? [ J ]. *Iran J Basic Med Sci*, 2009, 12(1):51.
- [29] Tang J M, Wang J N, Guo L Y. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 alpha improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction [ J ]. *Mol Cells*, 2010, 29(1):9.
- [30] Wang Y G, Zhang D S, Ashraf M. Combining neuropeptide Y and mesenchymal stem cells reverses remodeling after myocardial infarction [ J ]. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 2010, 298(1):H275.
- [31] Miki K, Saito A, Uenaka H. Cardiomyocyte sheets derived from induced pluripotent stem (iPS) cells improve cardiac function and attenuate cardiac remodeling in myocardial infarction in mice [ J ]. *Circulation*, 2009, 120(18):S721.

[责任编辑 何伟]