

# 远端缺血期处理研究进展

曼居拉 朱 伟 辛 平 魏 盟

**【摘要】** 远端缺血期处理是指靶器官缺血期给予远端器官短暂多次缺血处理,可以明显降低靶器官缺血-再灌注损伤。基础研究和临床试验均证实了远端缺血期处理是一项简单、安全、高性价比的干预措施,具有降低缺血-再灌注损伤保护效应。尽管远端缺血期处理临床研究已经取得鼓舞人心的结果,但是其保护机制仍不明确。此文就近年来远端缺血期处理研究进展作一综述。

**【关键词】** 远端缺血期处理;缺血-再灌注损伤;再灌注损伤补救酶

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.04.008

心肌缺血-再灌注损伤(IRI)现象已是临床治疗中有待解决的问题。心肌缺血前给予短暂反复缺血预处理(IPC)可以增加其对随后缺血的耐受性。尽管随后大量的研究证实了 IPC 保护效应,但是鉴于临床缺血事件不可预知性,加上 IPC 干预方式本身存在一定风险,其临床价值甚微。在对其方法进行改进中,研究了缺血后处理(IPostC)<sup>[1]</sup>、远端缺血预适应(RIPC)<sup>[2]</sup>和远端缺血后处理(RIPostC)<sup>[3]</sup>干预方式。Schmidt 等<sup>[4]</sup>首次采用猪心肌 IRI 模型发现并证实,心肌缺血期给予猪肢体缺血/再灌注干预同样可以发挥心肌保护效应,并提出了“远端缺血期处理(remote ischemic preconditioning, RPerC)”概念。本文就近年来 RPerC 保护效应研究及临床应用新进展作一综述。

## 1 RPerC 保护效应的动物实验

### 1.1 心肌保护效应

1.1.1 减低心肌 IRI Schmidt 等<sup>[4]</sup>发现,在心肌缺血期通过止血带捆绑猪单侧下肢给予 4 轮 5 mins 缺血/再灌注交替处理可以显著降低心肌梗死面积,  $(38.3 \pm 15.4)\%$  对  $(60.4 \pm 14.3)\%$ ,  $P = 0.004$ 。还发现 RPerC 可以减少再灌注后心律失常发生率,改善左心室功能。在大鼠心肌缺血期给

予双下肢 4 轮 5 mins 缺血/再灌注交替处理可以降低近 31.5% 心肌梗死面积,减少梗死周边区心肌细胞凋亡、抑制再灌注期活性氧的大量生成 ( $P < 0.05$ )。此外,在 IPostC 基础上联合肢体缺血期处理显示了更大的心肌保护效应,  $(22.56 \pm 4.45)\%$  对  $(29.39 \pm 3.66)\%$ ,  $P < 0.01$ <sup>[5]</sup>。1 轮 10 mins 下肢缺血/再灌注交替的 RPerC 或 3 轮 10 sec 再灌注/缺血交替的 IPostC 分别降低大鼠 55% 及 37.6% 的心肌梗死面积 ( $P < 0.05$ )。而将 RPerC 和 IPostC 联合干预显示了更大的心肌保护效应,可以降低约 67.2% 的心肌梗死面积 ( $P < 0.05$ )<sup>[6]</sup>。Hausenloy 等<sup>[7]</sup>采用猪心肌缺血-再灌注模型证实,再灌注前 1 min 给予下肢 4 轮 5 mins 缺血/再灌注交替处理可以减少 62.7% 的心肌梗死面积 [ $(18.2 \pm 2.0)\%$  对  $(48.8 \pm 4.2)\%$ ,  $P < 0.05$ ]。有研究发现,无论在缺血前或缺血时还是再灌注开始给予大鼠 3 轮 5 mins 下肢缺血/再灌注交替干预均显示了心肌保护效应<sup>[8]</sup>。

1.1.2 改善心肌重构 Wei 等<sup>[9]</sup>采用大鼠心肌缺血-再灌注模型,观察了肢体缺血期处理对缺血-再灌注损伤以及晚期心肌梗死后心肌重构的影响。研究发现,再灌注前 20 mins 开始通过捆绑大鼠双下肢给予 4 轮 5 mins 缺血/再灌注处理可以降低大鼠再灌注损伤心肌梗死面积,抑制早期中性粒细胞以及巨噬细胞的浸润 ( $P < 0.05$ )。心肌梗死后 28 d, RPerC 干预改善了心肌梗死后心肌重构,表现为心功能的改善和心室内径的减少、心肌纤维化

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81100099);国家自然科学基金面上项目(81070110);上海市科委国际科技合作基金项目(11410701900)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科

通信作用:魏 盟, Email: mrweei@medmail.com.cn

及心肌肥厚的改善( $P < 0.05$ )。

### 1.2 减低肝脏 IRI

Czigány 等<sup>[10]</sup>报道,大鼠肝脏缺血期接受肾下主动脉钳夹缺血处理,显著改善了肝脏微循环,降低了血清中丙氨酸氨基转移酶的活性,维持氧化还原稳态。此外,肝脏组织切片形态学检测发现 RPerC 组呈现了最轻程度的组织损伤,进一步证实了 RPerC 降低再灌注损伤的保护效应。

### 1.3 减低脑组织 IRI

Hoda 等<sup>[11]</sup>发现,在小鼠大脑中动脉闭塞后 2 h 给予 RPerC 处理,可以改善脑血流以及神经系统功能,降低再灌注损伤脑梗死面积。然而,若将 RPerC 和溶栓药物组织型纤溶酶原激活剂(tPA)静脉联合使用,可进一步减少 50% 脑梗死面积,改善神经系统功能。

## 2 RPerC 临床试验

### 2.1 RPerC 降低接受 PCI 术急性心肌梗死 IRI

一项前瞻性单中心单盲随机对照研究报道了 RPerC 对接受急诊 PCI 的急性心肌梗死患者心肌保护效应。该研究连续纳入 333 例首诊为急性心肌梗死患者,随机分为急诊 PCI 组( $n = 167$ )和 RPerC 组( $n = 166$ )。RPerC 组患者在送医院途中通过血压计袖带充气和放气,给予上肢 4 轮 5 mins 缺血/再灌注交替处理,入院后行急诊 PCI。结果发现,在急诊 PCI 术后 30 d, RPerC 组中位心肌挽救指数为 0.75(IQR: 0.5~0.93,  $n = 73$ ), PCI 组为 0.55(IQR 0.35~0.88,  $n = 69$ ), 中位差值为 0.1 (95% CI: 0.01~0.22,  $P = 0.0333$ )。平均挽救指数在 RPerC 组和 PCI 组分别为  $0.69 \pm 0.27$  和  $0.57 \pm 0.26$ , 平均差值为 0.12 (95% CI: 0.01~0.21,  $P = 0.0333$ )<sup>[12]</sup>。该研究组报道了急诊 PCI 术前接受 RPerC 处理的急诊心肌梗死患者 5 年的临床预后随访结果。从 2007 年 2 月至 2008 年 11 月连续纳入符合标准的 251 例确诊为急性 ST 段抬高型心肌梗死患者。随机将患者分配接受急诊 PCI 治疗( $n = 126$ )或 RPerC 联合 PCI 治疗( $n = 125$ )。有别于 PCI 组, RPerC 组患者在送医院途中给予上肢 4 轮 5 mins 缺血/再灌注处理。所有患者随访至死亡终点或 2012 年 1 月, 中位随访时间为 3.9 年(IQR: 3.3~4.2 年)。研究终点为主要不良心脏事件包括:死亡、因心力衰竭再住院、心肌梗死和中风。结果显示, RPerC 组主要不良心脏事件累计发生率

13.0% (95% CI: 7.5%~20.1%), 而 PCI 组为 24.3% (95% CI: 17.2%~32.2%), 风险比为 0.46 (95% CI: 0.25~0.86,  $P = 0.02$ )。RPerC 组全因死亡累计发生率为 4.8% (95% CI: 1.7%~10.6%), PCI 组为 12.2% (95% CI: 7.1%~18.6%), 风险比为 0.32 (95% CI: 0.12~0.88,  $P = 0.03$ )<sup>[13]</sup>。

一项随机对照临床研究,将 96 例接受急诊 PCI 的急性心肌梗死患者随机的分为 3 组,即 PCI 组( $n = 30$ )、RPerC 组( $n = 33$ )、吗啡联合 RPerC 组( $n = 33$ )。与 PCI 组不同的是, RPerC 组患者在球囊扩张前 10 mins 通过血压计袖带充气/放气给予上肢 3 轮 4 mins 缺血/再灌注处理,而吗啡联合 RPerC 处理组患者在 RPerC 处理基础上球囊扩张前 5 mins 开始给予 5 mg 吗啡静脉推注。结果, RPerC 组以及吗啡联合 RPerC 组较 PCI 组均呈现了较高的 ST 段完全回落比率以及较低的肌钙蛋白 I(cTnI)峰值( $P < 0.05$ )<sup>[14]</sup>。

### 2.2 RPerC 降低接受心脏瓣膜置换术风湿性心脏病 IRI

Li 等<sup>[15]</sup>将 81 例风湿性心脏病接受择期瓣膜置换术患者分为 3 组: RPerC 组在阻断主动脉后马上通过充气式止血带(压力为 600 mmHg)给予右下肢 3 轮 4 mins 缺血/再灌注交替处理; RPerC 组在麻醉诱导后给予右下肢 3 轮 4 mins 缺血/再灌注交替处理; IRI 对照组,给予无效肢体缺血处理。研究发现,在主动脉开放前 5 mins IRI 对照组以及 RPerC 组血浆 cTnI 水平分别为  $(0.15 \pm 0.10)$  ng/ml 和  $(0.13 \pm 0.08)$  ng/ml, RPerC 组为  $(0.10 \pm 0.04)$  ng/ml, 较 IRI 对照组明显下降( $P = 0.05$ )。主动脉开放后 30 mins IRI 再次检测各组血浆 cTnI 水平, 结果发现 IRI 对照组及 RPerC 组血浆 cTnI 水平分别为  $(0.40 \pm 0.24)$  ng/ml 和  $(0.41 \pm 0.40)$  ng/ml, RPerC 组为  $(0.24 \pm 0.13)$  ng/ml ( $P = 0.04$ )。此外, RPerC 组自发性复苏率较 IRI 对照组以及 RPerC 组明显提高, RPerC 组仅有 25% 的患者需要电除颤,而 IRI 对照组与 RPerC 组有超过 50% 的患者需要电除颤( $P = 0.037$ )。

## 3 RPerC 潜在保护机制

目前关于 IPC 或 IPostC 保护机制的研究,形成触发因子-中介物质-终末效应器的模式。触发因子指内源性活性物质,包括腺苷、缓激肽、阿片类物质

等,它们可以在受体水平上发挥调节作用;中介物质指蛋白激酶和离子通道;终末效应器包括线粒体通透性转换孔等。然而,由于 RPerC 现象发现时间较晚,相关文献报道非常少,故其机制仍不明确。

研究已证实,再灌注损伤补救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)信号通路以及生存活化因子增强(survivor activating factor enhancement, SAFE)信号通路广泛参与 IPC 或 IPostC 的保护机制。Xin 等<sup>[5]</sup>研究发现,无论是 4 轮 5 mins 缺血/再灌注肢体缺血期处理还是 3 轮 10 sec 再灌注/缺血交替缺血后处理或联合干预,再灌注初期 RISK 信号通路丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)与细胞外信号调节激酶(ERK1/2)磷酸化水平明显增加。然而,再灌注前给予 RISK 信号通路特异性阻断剂 LY-294002 或 PD-98059 均可以阻断联合干预的心肌保护效应,说明再灌注初期 RISK 信号通路激活为联合治疗心肌保护作用的重要机制。Tamareille 等<sup>[6]</sup>研究再次证实了 RPerC 可以导致再灌注初期 RISK 信号通路的激活。然而,联合干预组相对于 IPost 组显著增加了信号转导因子和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription 3, STAT-3)磷酸化蛋白表达水平,但未能增加 RISK 信号通路激活水平。研究还发现,蛋白酪氨酸激酶 2 特异性抑制剂 AG490 可以阻断联合干预的心肌保护效应,并抑制 RISK 信号通路激活。而给予 RISK 信号通路特异性抑制剂同样阻断了心肌保护效应,伴随着 STAT-3 磷酸化蛋白明显减低,提示 RISK 信号通路和 SAFE 信号通路存在交互作用。RPerC 可以上调 RISK 信号通路 Akt 蛋白磷酸化水平在脑 IRI 模型得到证实<sup>[11]</sup>。而在猪的缺血-再灌注模型中,腺苷受体拮抗剂 8-SPT 或 PI3K 抑制剂 wortmannin 均未能阻断 RPerC 的心肌保护效应,提示腺苷以及 RISK 信号通路不参与 RPerC 的心肌保护机制<sup>[7]</sup>。导致上述结果不一致的原因可能与实验动物种属不同,干预模式差异以及缺血-再灌注实验方案不同有关。

#### 4 展望

由于 RPerC 在缺血时间窗给予干预,故本身操作并不延长治疗时间,在伦理上易被人们所接受,临床可行性更强。此外,通过血压计袖带充气/放气实施肢体缺血期处理,易于操作,基本无不良反应,安全有效,容易在临床实施和推广,具有广阔

的临床意义<sup>[16]</sup>。然而,目前对 RPerC 的研究相对较少,仍有许多问题有待解决:(1)研究已证实, RIPC 或 RIPost 可能通过神经或体液途径或联合途径将“保护信号”传递到远隔靶器官。但通过何种途径介导靶器官保护效应及其保护机制信号转导的通路?(2)目前关于 RPerC 基础研究采用健康动物, RIPC 的保护效应在不同的疾病模型是否依然存在?(3)尽管 RPerC 的保护效应已被临床研究所证实。然而,在实际应用中,患者自身疾病病理生理状态以及服用的药物是否会对 RPerC 的疗效产生潜在的影响有待设计严密的大样本随机对照临床试验来证实。这些问题的深入研究可以为 RPerC 临床应用提供更坚实的科学基础,必将使更多的缺血性疾病患者获益。

#### 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-H588.
- [2] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion [J]. Circulation, 1993, 87(3):893-899.
- [3] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors [J]. Basic Res Cardiol, 2005, 100(5):404-412.
- [4] Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(4):H1883-H1890.
- [5] Xin P, Zhu W, Li J, et al. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298 (6): H1819-H1831.
- [6] Tamareille S, Mateus V, Ghaboura N, et al. RISK and SAFE signaling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning [J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106 (6): 1329-1339.

- of heart failure; a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group [J]. *Circulation*, 2008, 117(19): 2544-2565.
- [18] 杨 萍, 陆 林, 朱天奇, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗患者血清 HMGB1 检测及其临床意义[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(4): 239-241.
- [19] 王晓武, 张卫达, 罗 林, 等. 大鼠心肌梗死后心肌高迁移率族蛋白 HMGB1 的时程变化[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(9): 1688-1690.
- [20] Volz HC, Kaya Z, Katus HA, et al. The role of HMGB1/RAGE in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 185-194.
- [21] Volz HC, Laohachewin D, Schellberg D, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(6): 427-435.
- [22] Wang LJ, Lu L, Zhang FR, et al. Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4): 440-449.
- [23] Limana F, Esposito G, D'Arcangelo D, et al. HMGB1 attenuates cardiac remodelling in the failing heart via enhanced cardiac regeneration and miR-206-mediated inhibition of TIMP-3[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e19845.
- [24] Limana F, Germani A, Zacheo A, et al. Exogenous high-mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac C-kit+ cell proliferation and differentiation[J]. *Circ Res*, 2005, 97(8): e73-e83.
- [25] Biscetti F, Ghirlanda G, Flex A. Therapeutic potential of high mobility group box-1 in ischemic injury and tissue regeneration[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(6): 677-681.

(收稿: 2013-01-22 修回: 2013-03-11)

(本文编辑: 丁媛媛)

## (上接第 219 页)

- [7] Hausenloy DJ, Iliodromitis EK, Andreadou I, et al. Investigating the signal transduction pathways underlying remote ischemic conditioning in the porcine heart [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(2): 87-93.
- [8] Zhu SB, Liu Y, Zhu Y, et al. Remote preconditioning, perconditioning, and postconditioning: a comparative study of their cardio-protective properties in rat models[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(2): 263-268.
- [9] Wei M, Xin P, Li S, et al. Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (10): 1220-1225.
- [10] Czigány Z, Turóczy Z, Bulhardt O, et al. Remote ischemic conditioning: short-term effects on rat liver ischemic-reperfusion injury [J]. *Orv Hetil*, 2012, 153 (40): 1579-1587.
- [11] Hoda MN, Siddiqui S, Herberg S, et al. Remote ischemic preconditioning is effective alone and in combination with intravenous tissue-type plasminogen activator in murine model of embolic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43 (10): 2794-2799.
- [12] Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 727-734.
- [13] Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Remote Ischemic Perconditioning Improves Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *JACC*, 2012, 60(17suppl): B20.
- [14] Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardio-protective role of remote ischemic perconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1): 49-55.
- [15] Li L, Luo W, Huang L, et al. Remote perconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial[J]. *J Surg Res*, 2010, 164(1): e21-e26.
- [16] Sziártó A, Czigány Z, Turóczy Z, et al. Remote ischemic preconditioning—a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(2): 797-806.

(收稿: 2013-03-29 修回: 2013-05-27)

(本文编辑: 金谷英)