

吸入麻醉药预处理心肌保护作用的临床研究进展

孙颖 罗光慧 冯志佳 薄玉龙[△]

(哈尔滨医科大学第二附属医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 心肌梗死是围术期最严重的并发症之一,所以减少围术期心肌梗死的风险对于围术期麻醉十分重要。大量实验研究证明,吸入麻醉药预处理可以有效减轻心肌的缺血/再灌注损伤,减少心肌梗死范围,促进心脏功能的恢复。麻醉药预处理是一个复杂的过程,这一过程触发了两个不同的时相。第一,简称为早期预处理(E 预处理),包括心肌细胞内有保护作用的酶的激活;第二,称为晚期预处理(L 预处理),依赖于新的心肌保护蛋白的从头合成。虽然早期预处理和晚期预处理对心肌细胞的影响是挥发性麻醉药心脏保护作用的关键,但他们对冠状动脉内皮细胞的影响也很重要,这一机制可能改善了冠状动脉手术患者的长期预后。挥发性麻醉药对改善围术期有心肌梗死风险的非心脏手术患者的预后,尚没有得到有明确意义的证实。

关键词 吸入麻醉药;预处理;心肌保护

中图分类号 R614 R54 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)22-4384-03

Advance in Clinical Study of Volatile Anesthetic Preconditioning-Induced Myocardial Protection

SUN Ying, LUO Guang-hui, FENG Zhi-jia, BO Yu-long[△]

(Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Myocardial infarction represents one of the most serious perioperative complications. Reducing the risk of perioperative myocardial infarction is one of the most important priorities of anesthetic treatment. Many experimental evidence has have demonstrated that volatile anesthetics preconditioning can effectively reduce myocardial ischemia-reperfusion injury, decrease myocardial infarct size and promote cardiac function to recovery. Anesthetic preconditioning is a complex process which is divided into two separate phenomena initiated by the same event. The first, referred to as early preconditioning, involves activation of protective enzymes within cardiomyocytes and the second, referred to as late preconditioning, is dependent on the novo synthesis of these protective proteins. Although pre-, as well as post-conditioning's effects on cardiomyocytes are crucial for cardioprotective effects of volatile anesthetics, their influence on coronary endothelium may be even more important for the improvement of the long-term prognosis, demonstrated in coronary surgery patients. Improved outcome after anesthesia with volatile anesthetics in non-cardiac surgical patients at risk of perioperative myocardial infarction has not been univocally demonstrated yet.

Key words: Volatile anesthetics; Preconditioning; Myocardial protection

Chinese Library Classification(CLC): R614, R54 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)22-4384-03

前言

随着体外循环下心脏手术技术的发展,心肌缺血/再灌注(ischemia-reperfusion, I-R)损伤这一临床中常见的病理生理变化越来越受到人们的重视。I-R 损伤是指局部组织在经历缺血缺氧后,在血流恢复时组织的细胞功能、代谢障碍和结构破坏反而加重的现象。心肌缺血可导致心肌细胞坏死、凋亡,缺血后再灌注的同时也引起了一系列新的病理生理变化,进一步加剧了心肌的损害。如何减轻心肌的 I-R 损伤一直是国际研究的热点之一。近些年来,研究者们发现,单次或多次非损伤性、短暂、重复的心肌缺血和再灌注,能提高心肌对随后发生长时间缺血

损伤的耐受能力,称之为缺血预处理(Ischemic Preconditioning, IPC)^[1]。吸入麻醉药具有类似于缺血预处理的效应,对心肌 I-R 损伤具有较强的保护作用,能明显降低心肌梗死面积,但其机制尚不完全清楚,关于吸入麻醉药预处理的临床研究相对较少,本文主要对近几年来关于这方面的临床研究进展做简要综述。

1 吸入麻醉药预处理的观念及机制

吸入麻醉药预处理(volatile anesthetic preconditioning, APC)概念的提出和形成,源自美国 Davis 研究小组对异氟烷降低心肌 I-R 损伤的研究。1989 年,他们给夹闭了冠状动脉前降支的犬吸入低流量的异氟烷,发现再灌注后心肌梗死面积明显减小,心肌损伤显著降低。1997 年, Cason 等^[2]首次证实了异氟烷对心肌 I-R 损伤的保护作用,这种使心肌短暂暴露于挥发性麻醉药下引起的对其后 I-R 损伤的抵抗力被称之为 APC。

近些年来,大量的研究证实了吸入麻醉药具有心肌保护作用。这种保护作用涉及到一系列的细胞内信号传导通路,包括

作者简介:孙颖(1984-),女,麻醉学硕士,研究方向:吸入麻醉药对心肌的保护作用,

电话:15246782680, E-mail: sunying3990@126.com

△通讯作者:薄玉龙,副教授,博士, E-mail: boyulong163@163.com

(收稿日期:2012-02-22 接受日期:2012-03-17)

ATP 敏感的钾离子通道的开放、细胞内及线粒体内钙离子的自动调节、一氧化氮的合成和活性氧的释放等。吸入麻醉药预处理触发了心肌保护的两个时相,即早期预处理(E 预处理)和晚期预处理(L 预处理)。早期预处理持续几个小时,它依赖于蛋白激酶的磷酸化和易位。与此同时,触发了心肌保护的第二个时相(L 预处理),12-24 h 后可见其影响并持续至 72 h。其机制是激活了合成保护性蛋白的基因,形成新的心肌保护蛋白^[3],从而发挥其保护作用。E 预处理和 L 处理对血管内皮都有保护作用^[4]。鞘脂类细胞膜存在比较丰富的细胞质膜微囊,它们对麻醉药预处理的触发极其重要^[5]。麻醉药预处理开始于麻醉药分子与细胞膜的接触,从而导致了小窝蛋白-1 和小窝蛋白-3 到细胞质膜微囊易位的增加,同时葡萄糖转运蛋白 4(GLUT-4)也发现了与之相关的易位。预处理过程涉及到的因子包括诱导合成的一氧化氮、环氧合酶-2 和 12-脂氧化酶。根据预处理的类型不同(E 预处理或者 L 预处理),热休克蛋白 70、27 和 105,以及保护性蛋白,如蛋白激酶 C(PKC)、酪氨酸激酶、蛋白激酶 P38、丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)等,被激活或者重新合成。进一步研究表明,PKC 激活是分子机制的中枢环节,而位于其下游的 ATP 敏感钾离子通道的开放发挥着重要作用^[6]。

2 吸入麻醉药预处理心肌保护作用的临床研究

2003 年 De Hert^[7]首次发表了具有真正意义的关于吸入麻醉药心肌保护作用的临床研究。作者将 20 例行冠状动脉搭桥手术(CABG)的患者随即分为两组,分别实施七氟烷麻醉和全凭静脉麻醉(TIVA),结果发现接受七氟烷麻醉的患者,在体外循环后表现出了比较好的左心室收缩力,肌钙蛋白 I 的浓度降低。另一项随机的临床研究表明,七氟烷预处理后,术后一年内心血管并发症的风险率降低^[8]。

Meco 等^[9]发现,体外循环下 CABG 的患者在主动脉夹闭之前吸入地氟烷,肌钙蛋白 T 和脑利钠肽(BNP)的水平降低,左心室舒张功能增加。

另一项研究表明,七氟烷对接受主动脉瓣手术患者的心肌保护作用,表现在体外循环后心肌坏死标志物的浓度降低,心脏收缩和舒张功能的恢复加快^[10]。这对存在心脏重度肥大的患者尤为重要,因为这些患者可能很难获得对抗心肌缺血的有效保护方法。

以下三项荟萃分析支持吸入麻醉药的心肌保护作用。一项对体外循环下 CABG 的 Meta 分析研究表明,使用吸入麻醉药的患者术后肌钙蛋白 T 的浓度降低、心输出量增加、机械通气的时间及住院时间缩短^[11],但另一方面,并没有发现围术期心肌梗死的发生率和死亡率存在明显的差异。一个基于 22 个随机临床试验的研究指出,使用地氟烷或七氟烷麻醉的患者围术期心肌梗死的发生率比丙泊酚麻醉的患者低两倍(2.4% vs 5.1%),而死亡率则降低了四倍(0.4% vs 1.6%)。对其术后一年的随访发现,使用地氟烷或七氟烷的患者严重心血管并发症的发生率为 8.3%,而使用丙泊酚的患者为 24.4%^[12]。另一项 Meta 分析比较了超过 34000 例 CABG 中使用吸入麻醉和全凭静脉麻醉的患者,结果显示采用吸入麻醉的患者 30 天内的死亡率较低^[13]。此外,其研究结果还显示长时间使用吸入麻醉药与低死亡率存在相关性。

为达到理想的心肌保护作用,吸入麻醉药应给予一定的浓度和时间。大多数的实验研究证实吸入麻醉药产生保护作用的浓度大于 1 MAC,吸入时间在 10-30min^[14]。与使用丙泊酚麻醉和手术全程吸入七氟烷的患者相比,体外循环之前间断给予七氟烷的患者,术后 CK-MB 和肌钙蛋白 T 的浓度较低。间断吸入 0.5 MAC 的地氟烷(每次 10 min,重复三次),比持续给予 1 MAC 或 1.5 MAC 的保护作用更强,进一步增加浓度,或延长吸入时间并不能增强其保护效应^[15]。作者进一步提出了一个假设,即短时间、间断吸入地氟烷可以重复刺激,使 ROS 的浓度增高,这对于心肌保护机制的激活是很重要的。

上述的临床试验都证实了吸入麻醉药的心肌保护作用,但可能由于临床研究设计的局限性和对干扰因素的忽视,一些临床试验并未发现吸入麻醉药具有确切、有效的心肌保护作用。Julier 等^[16]对 72 例 CABG 患者进行的多中心试验研究中,试验组在主动脉钳闭前给予 4%七氟烷 10 min,与对照组相比,其术后 BNP 的释放明显减少。然而,围术期 ST 段改变、心律失常、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、和肌钙蛋白 T 的释放在各组中无区别。一项对 10000 个心脏手术患者的回顾性研究表明,丙泊酚组和七氟烷组在术后死亡率及围术期心肌梗死发生率方面并不存在明显差异^[17]。

很多因素限制了吸入麻醉药的心脏保护作用,例如围术期使用 β -受体阻滞剂^[18]、降糖药、抑肽酶以及围术期高血糖^[19]等,均可减弱吸入麻醉药的预处理作用。高龄和高脂血症也会削弱吸入麻醉药预处理的有效性。

此外,吸入麻醉药的心肌保护作用在非心脏手术患者中尚未得到证实。一项对包括 79 个试验,6129 个接受非心脏手术患者的 meta 分析,并没有显示出七氟烷或地氟烷麻醉比丙泊酚更有优势^[20]。迄今为止,并没有研究表明,术中存在心肌梗死高风险的患者,使用吸入麻醉药有更明显的优势。尽管如此,由于吸入麻醉药对心脏的有益影响,美国心脏病协会推荐存在围术期心肌梗死风险的非心脏手术患者使用吸入麻醉药麻醉。

3 结语

大量的研究结果证明了吸入麻醉药预处理的心肌保护作用及其临床意义,但还有很多问题值得深入研究。吸入麻醉药心肌保护作用的机制还没有完全阐明。各种吸入麻醉药心肌保护作用的程度是否存在差异还需要研究。吸入麻醉药的给药时机、药物浓度及药物持续时间是影响心肌保护作用的重要因素,还需要进一步的研究以证实其在心外科手术中的最佳使用方案。存在围术期心肌梗死风险的非心脏手术中,应用吸入麻醉药的有效性还有待进一步的证实。

参考文献(References)

- [1] Murry CE, Jennings RB, KA Reimer, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74(5):1124-1136
- [2] Cason B, Gamperl A, Slocum R, et al. Anesthetic-induced preconditioning previous administration of isoflurane decrease myocardial infarctsize in rabbits [J]. Anesthesiology, 1997, 87:1182-1190
- [3] Liu L, Zhu J, Glass PSA, et al. Age-associated changes in cardiac gene expression after preconditioning [J]. Anesthesiology, 2009, 111: 1052-1064

- [4] Amour J, Brzezinska A, Weihrauch D. Role of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase during early anesthetic and ischemic preconditioning[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110:317-325
- [5] Tsutsumi YM, Kawaraguchi Y, Horikawa YT. Role of caveolin-3 and glucose transporter-4 in isoflurane induced delayed cardiac protection [J]. *Anesthesiology*, 2010, 112:1136-1145
- [6] Huffmyer J, Raphael J. Physiology and pharmacology of myocardial preconditioning and postconditioning [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 13:5-18
- [7] De Hert SG, Cromheecke S, Broecke PW. Effects of propofol, desflurane and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high risk patients [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99: 314-323
- [8] Garcia C, Julier K, Bestmann L. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94:159-165
- [9] Meco M, Cirri S, Gallazzi C. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32:319-325
- [10] Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103:289-296
- [11] Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anesthetics during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97:127-136
- [12] Landoni G, Giuseppe GL, Biondi-Zoccai GG. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21:502-511
- [13] Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P. The Italian CABG outcome study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29:56-62
- [14] Haelewyn B, Zhu I, Hanouz JL. Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium[J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92:552-557
- [15] Lange M, Redel A, Smul TM. Desflurane-induced preconditioning has a threshold that is lowered by repetitive application and is mediated by beta2-adrenergic receptors [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23:607-613
- [16] Julier K, Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98:1315-1327
- [17] Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm K. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10535 cardiac surgical procedures[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21:664-671
- [18] Lange M, Redel A, Lotz C, et al. Desflurane-induced postconditioning is mediated by beta-adrenergic signaling[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110: 516-528
- [19] Weber NC, Goletz C, Huhn R, et al. Blockade of anesthetic-induced preconditioning in the hyperglycemic myocardium. The regulation of different mitogen-activated protein kinases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 592: 48-54
- [20] Landoni G, Fochi O, Tritapepe L. Cardiac protection by volatile anesthetics: A review[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2009, 75:269-273

(上接第 4395 页)

- [23] Schem BC, Krossnes BK. Enhancement of ACNU treatment of the BT4 and ret glioma by local brain hyperthermia and intra-arterial drug administration[J]. *European Journal of Cancer*, 1995, 31(11): 1869-1874
- [24] Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines [J]. *Int J Hyperthermia*, 2004, 20(2): 131-133
- [25] 李铁军, 赵银龙, 钟莉莉, 罗云霄等. 放射治疗联合局部热疗对肿瘤细胞的协同治疗作用[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(12):98-99
- Li Tie-jun, Zhao Yin-long, Zhong Li-li, et al. Radiation therapy combined with hyperthermia on tumor cell synergistic therapeutic effect [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2011, 31(12):98-99
- [26] Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Wust P. Hyperthermia-actual role in radiation [J]. *Strahlenther Onkol*, 1995, 171(10): 560-572
- [27] 邓英杰. 脂质体技术[M]. 北京人民卫生出版社, 2007, 206-207
- Deng Ying-jie. *Liposome technology* [M]. Beijing people's Medical Publishing house, 2007, 206-207
- [28] Yatvin MB, Kreutz W, Harwitz BA et al. *Science*, 1978, 202:1292
- [29] 董凤兰, 赵兴茹, 冯凤莲. 阿霉素长循环热敏脂质体的研制及其靶向治疗肿瘤作用的研究[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2005, 12(1):52-56
- Dong Feng-lan, Zhao Xing-ru, Feng Feng-lian. The Preparation and the Anti-Tumor Targeting Therapy of Adriamycin Long Circulating Temperature-Sensitive Liposome [J]. *Chinese Journal of cancer prevention and treatment*, 2005, 12(1):52-56
- [30] Hauck, M L; Zalutsky, M R. Enhanced tumour uptake of radiolabelled antibodies by hyperthermia: Part I: Timing of injection relative to hyperthermia [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2005, 21(1): 1-11