

文章编号:1005-6947(2008)12-1220-03

· 文献综述 ·

缺血后适应的研究进展

王胜良 综述 陈嘉勇 梁道明 审校

(昆明医学院二〇〇六级研究生班, 云南 昆明 650031)

摘要:缺血再灌注损伤是当今研究的一个主要课题。近年来研究发现在脊髓、脑、肝脏、心脏、小肠等多种组织和器官, 缺血发生后实施的缺血后处理(Ischemic Postconditioning), 可减轻再灌注损伤。后适应的提出为临床解决缺血再灌注损伤提供了一个方便、简介、有效的方式, 具有极大的临床应用价值。笔者就缺血后适应在各种组织和器官的研究现状做一个综述。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(12):1220-1222]

关键词:缺血再灌注损伤; 缺血后适应; 综述文献

中图分类号: R 636

文献标识码: A

1 研究背景

20多年前, Maroko等^[1]发现严重缺血后进行的再灌注治疗本身也会对组织产生损伤。后来的一系列试验证实一些缺血但是尚未死亡的细胞在再灌注后细胞发生了死亡。1986年Murry等^[2]研究发现犬心在短暂冠状动脉结扎后, 能显著减少随后较长时间缺血所引起的高能磷酸化合物耗竭和心肌的梗死, 首次提出了缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)的概念。但是临床上无法预测到心肌梗死的发生时间, 因此极大地限制了预适应的临床应用。后来Okamoto等^[3]相继观察到在冠脉闭塞早期缓慢地再灌注可减少心肌梗死的范围, 恢复缺血后的收缩功能, 减轻受损区的水肿和避免血液“无复流”(no-reflow)现象等不良后果。从而认为心肌缺血后适应(myocardial ischemic postconditioning, MIP)

是一种可能改善再灌注诱发不良事件的措施。但是直到2003年Zhao等^[4]首次报道了MIP能成功减轻再灌注损伤的动物试验, 结果发现心肌梗死范围在预适应组, 后适应组和对对照组分别为(15±2)%, (14±2)%, (25±3)%, 前两组心肌梗死范围较对照组有明显减少($P < 0.05$), 后适应组心肌梗死面积较对照组少44%。随后, 国内外学者相继报道了在大鼠、兔试验中观察到后适应组心肌梗死面积较对照组减少23%~58%^[5-8]。以上试验结果确定了MIP与缺血预适应一样, 具有对缺血心肌的保护作用和减少再灌注损伤。动物实验研究

证实后适应对肝脏, 脑, 肾, 小肠等组织器官同样有抗缺血再灌注损伤的作用^[9-12]。

2 后适应在心脏缺血再灌注的研究进展

2.1 心肌缺血后适应的机制

Okamoto等^[3]发现缓慢恢复再灌注血流可改善心肌再灌注。Zhao等^[4]以犬为动物模型, 在再灌注开始时, 连续给予3次, 每次30s再灌注, 30s闭塞, 发现与预适应一样可减轻再灌注损伤。并首次提出了缺血后适应的概念。Staat^[13]首次将缺血后适应应用于临床, 以酶的释放作为心肌梗死程度的指标, 发现

后适应可使心肌梗死程度减轻。后适应能减少中性粒细胞集聚和改善改善冠状动脉内皮细胞功能, 减轻氧化应激以及降低线粒体内钙离子浓度, 从而抑制再灌注有害物质对心肌细胞及线粒体的损害, 减轻心肌水肿, 改善血管内皮功能, 而被动地减少心肌再灌注损伤^[4-5]。线粒体通透性的改变是缺血再灌注损伤和预适应心肌保护作用机制的一个重要环节。Aagaud等^[14]从细胞内将线粒体游离出, 通过一个简单模型不断将钙加入线粒体内, 而钙离子只有到线粒体通透性转移孔道(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放后才会被释放到介质而被检测出。且发现后适应组心肌线粒体mPTP开放的钙离子浓度显著高于对照组, 延迟了由钙超载诱导的mPTP的开放, 说明后适应使线粒体对钙超载的耐受性增强。在持续再灌注前1min注射NM811(一种mPTP特异阻断剂), 也能达到与后适应相似的心肌保护作用, 提示mPTP开闭在后适应中有着重要作用。研究证实再灌注损伤抢救激酶被证实参与了再灌注损伤和预适应的心肌保护作用, 它至少包括磷脂酰肌醇3激酶(PBK)-AKt和有丝分裂原激活的蛋白激酶-1/2-胞外信号调节激酶-1/2(MEK-1/2-ERK-1/2)两条信号传导通路的蛋白激酶^[15]。而后适

收稿日期:2008-03-31;

修订日期:2008-09-01。

作者简介:王胜良, 男, 昆明医学院二〇〇六级研究生班硕士研究生, 主要从事胃肠的临床和基础方面的研究。

通讯作者:王胜良 E-mail: wang01112917@sohu.com

应能激活心肌内 AKt, eNOS 和 p70s6k, 心肌如果受到较长时间的缺血刺激, 在再灌注前若使用 PD98057 (MEK1/2 特异性抑制剂), L-NAME (NOS 特异抑制剂), Wortmannin 或 LY (二者均为 PBK 特异抑制剂), 都能消除后适应的心肌保护作用。据此可以推定 PBK-Akt 和 MEK-1/2 确实参与了后适应的心肌保护作用。

2.2 心肌缺血后适应的特点及实施方法

对于心脏来说, 再灌注最初几分钟内给予缺血后适应处理十分重要。在鼠的活体模型中, 在缺血后, 如立即给予后处理可减少心肌梗死面积, 但是缺血后适应如果延迟 1 min 后进行, 其保护作用消失^[5]。Yang 等^[7] 以兔的模型为例, 同样证明缺血后适应的暂时性。因此, 再灌注最初几分钟对再灌注损伤下游的影响是至关重要的。但 Staat 在急症 PCI 给予 1 min 循环时间, 从而产生很好的保护作用。后处理因种属的个体大小不同, 每次循环所持续时间亦不同。人类需 1 min, 犬需 30 s, 鼠和兔需 10 s。

3 后适应在肝脏缺血再灌注的研究进展

2003 年, 孙凯等^[9] 以大鼠为模型建立肝脏缺血再灌注模型进行后适应实验, 结果显示: 后适应组血清肝酶水平及肝组织中 MDA 含量显著降低, 而超氧化物和谷胱甘肽水平显著提高, 缺血后适应组细胞凋亡指数较缺血再灌注组显著降低, 肝组织病理形态学损伤亦明显减轻。其对肝脏的保护是通过抑制再灌注后氧自由基的过量生成, 改善肝脏微循环, 保护线粒体超微结构和增加 BCL-2 蛋白的表达而发挥的作用。武步强等^[16] 研究发现缺血后处理对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用除了降低了活性氧的产生, 增强肝脏抗氧化系统外, 还和减轻中性粒细胞的聚积程度有关。有研究表明^[17-18] 在肝脏热缺血再灌注模型中也证实了缺血后处理的保护作用。

4 后适应在脑局灶性缺血再灌注损伤中的保护作用

熊利泽等^[10] 以雄性 SD 大鼠栓塞大脑中动脉建立脑局灶性缺血再灌注模型, 采用 TTC 染色和神经功能障碍评分 (NDS), 观察了 MCA 后 3 次间断缺血、再灌注处理 (15 s 或 30 s) 对 90 min MCAO 所致脑缺血的保护作用, 结果显示: 缺血后处理组 (15 s 或 30 s, 反复 3 次) 与单纯缺血/再灌注组相比 NDS 有降低的趋势, 但三组间无明显差异 ($P > 0.05$)。缺血/再灌注 24 h 后 15 s 组缺血后处理的脑梗死容积为 (271 ± 97) mm^3 , 30s 组为 (217 ± 85) mm^3 , 明显小于对照组 (378 ± 103) mm^3 ($P < 0.01$), 而 15s 和 30s 组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。表明局灶性脑缺血 90 min 后, 间断恢复脑血流灌注 3 次, 可明显降低脑梗死容积。提示缺血后处理可减轻 MCAO 所致脑病理损害。高鹏等^[20] 通过在体兔脊髓缺血/再灌注模型研究缺血后处理对脊髓缺血/再灌注损伤后体内 MDA 含量, SOD 活性的影响发现, 缺血后处理 15 s 和 30 s 组 MDA 含量明显低于对照组 ($P < 0.01$), 而 60 s 组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。SOD 活性 15 s 和 30 s 明显高于对照组 ($P < 0.01$), 60 s 组明显低于对照组 ($P < 0.01$); 提示短时程的缺血后处理具有抗氧化作用, 能够增强内源性抗氧化酶活性, 抑制再灌注后氧自由基的过量生成, 减轻脂质过氧化, 从而起到保护脊髓缺血/再灌注损伤。黄瀚等^[20] 发现缺血后处理或联合缺血预处理可以提高脊髓前角 a 运动神经元的存活数量, 提示缺血后处理或联合缺血预处理可保护脊髓, 减轻缺血再灌注损伤, 缺血后处理的保护效果更好。

5 后适应在肾缺血后处理的研究进展

唐铁龙等^[11] 以右肾切除, 左肾夹闭肾蒂缺血 60 min 后, 行再灌注 10 s, 夹闭 10 s, 反复 6 次的后处理。发现再灌注后 24 h 后大鼠血清

肌酐和尿素氮水平较缺血再灌注组明显降低, 肾组织损伤明显改善, 病理损伤分级明显降低 ($P < 0.05$)。陈光磊等^[21] 采取夹闭双侧肾动脉 45 分钟后反复 10 次再灌注 20 s, 缺血 20 s 的后处理方法, 恢复血供 24 h 后留取各组大鼠静脉血标本及肾组织进行检测肾功能指标, 光镜下观察组织形态学, 结果显示后处理组血尿素氮为 (27.9 ± 3.2) mmol/L , 血肌酐为 (232 ± 49) $\mu\text{mol/L}$, 肾小管损伤程度评分为 382 ± 48 , 均明显低于对照组, 且肾组织损伤程度明显减轻。国内学者的研究^[22-23] 发现肾脏缺血后处理的保护作用和蛋白激酶 C 的激活和 RISK 信号转导通路有关。

6 缺血后适应在小肠组织的研究进展

褚微微等^[12] 研究结果提示: 缺血后处理能够降低缺血再灌注损伤大鼠肠组织中中性粒细胞的聚积和 MDA 含量, 提高 SOD 活性, 具有对缺血再灌注大鼠肠组织的抗损伤作用, 缺血后处理大鼠存活率高于缺血再灌注组。姚树桐等^[24] 等研究结果证实, 小肠缺血再灌注 2 h 或 12 h, 平均动脉压, 左心室内压最大变化速率明显降低, 肠壁水肿, 出血, 呈深紫色或暗红色, Hackel 氏分度明显高于假手术组。缺血后再灌注前实施的反复 3 轮再灌注/缺血的缺血后适应 (I-PostC) 明显减轻小肠 I/R 所致的血压下降、心功能抑制、小肠肠壁水肿和出血损伤, 其保护作用与 IPC 相似。I-PostC 可明显减轻 I/R 所致的肠系膜细动脉收缩, 血流速度减慢和白细胞滚动, 贴壁, 还表明 I-PostC 可明显改善微循环功能, 减轻 I/R 所致小肠损伤。提示 I-PostC 对于小肠 I/R 损伤的保护作用至少部分是通过改善肠系膜微循环功能, 增加肠组织的有效灌注而实现的, 其改善微循环的机制可能涉及增强心泵功能, 提高心输出率, 增加有效循环血量, 减轻 I/R 造成的细动脉内皮依赖型血管调节功能障碍, 改善后微血管痉挛和微血管

无复流现象,而发挥保护血管屏障功能。

小肠移植术中如何减少供体小肠IR损伤是移植能否成功的关键。目前对小肠缺血后适应的研究虽然取得了一定的进展,但是对于缺血后处理的循环次数和时间如何最大限度的保护小肠缺血再灌注损伤等还不清楚,值得进一步探讨研究。

综上所述目前关于缺血再灌注后适应的研究大多局限于心脏方面,而脑、肝脏、肾脏和小肠等脏器的研究比较少,随着研究的不断深入,将逐渐阐明后适应对上述各脏器的L/R损伤的保护作用及其相关机制。

参考文献:

- [1] Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, *et al.* Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions [J]. *Circulation*, 1971, 43 (1): 67 - 82.
- [2] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemia myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74 (5): 1124 - 1136.
- [3] Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, *et al.* Reperfusion conditions: importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986, 92 (3pt2): 613 - 620.
- [4] Zhao ZQ, Corver 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.
- [5] Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, *et al.* Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1): 74 - 85.
- [6] Philipp S, Yang XM, Cui L, *et al.* Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A2b receptor cascade [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(2): 308 - 314.
- [7] Yang XM, Proctor JB, Cui L, *et al.* Multiple brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 44(5): 1103 - 1110.
- [8] 彭龙云, 马哄, 何建桂, 等. 缺血后处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(8): 685 - 689.
- [9] 孙凯, 刘志苏, 孙权, 等. 缺血后处理对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *武汉大学学报*, 2004, 25(2): 104 - 107.
- [10] 熊利泽, 杨静, 徐宁, 等. 缺血后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25(7): 508 - 510.
- [11] 唐铁龙, 卢一平, 周棱, 等. 大鼠肾脏热缺血再灌注损伤的缺血后处理模型[J]. *华西医学*, 2006, 21(3): 540 - 541.
- [12] 褚薇薇, 武步强, 沙焕臣, 等. 缺血后处理抗缺血再灌注大鼠肠粘膜屏障的作用[J]. *昆明医学院学报*, 2007, 28(2): 6 - 11.
- [13] Staat P, Rioufol G, Piot C, *et al.* Postconditioning the human heart [J]. *Circulation*, 2005, 112(14): 2143 - 2148.
- [14] Argaud, Gateau-Roesch O, Raissy O, *et al.* Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition [J]. *Greulot I*, 2005, 111(2): 194 - 197.
- [15] Tsang A, Hausenby DG, Mocanu MM, *et al.* postconditioning a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol3-kinase-Akt pathway [J]. *Circ Res*, 2004, 95(3): 230 - 232.
- [16] 武步强, 褚薇薇, 贺国洋, 等. 缺血后处理对缺血-再灌注肝脏的抗损伤作用研究[J]. *昆明医学院学报*, 2005, 26(03): 64 - 67.
- [17] 王楠, 马庆久, 鲁建国, 等. 大鼠移植肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(23): 1533 - 1536.
- [18] 袁贵秀, 常业恬, 李李, 等. 缺血后处理对兔肝脏热缺血再灌注损伤的保护[J]. *中国现代手术学杂志*, 2007, 11(02): 98 - 100.
- [19] 高鹏, 路志红, 李万朋, 等. 缺血后处理对兔脊髓缺血-再灌注损伤中MDA和SOD的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(14): 1273 - 1275.
- [20] 黄瀚, 张兰, 姚俊岩, 等. 缺血后处理和缺血预处理对兔脊髓缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26(03): 281 - 282.
- [21] 陈光磊, 王汉民, 刘广厚, 等. 大鼠急性肾脏缺血再灌注后处理动物模型的建立[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(09): 812 - 814.
- [22] 张文忠, 陈文一, 刘松, 等. 肾脏缺血后处理对家兔缺血再灌注心肌酶的影响[J]. *齐鲁医学杂志*, 2007, 22(3): 204 - 208.
- [23] 石磊, 蔡尚郎, 刘松, 等. RISK信号转导通路肾缺血后处理的心肌保护作用[J]. *中国心血管杂志*, 2007, 12(01): 2 - 4.
- [24] 姚树桐, 李玉珍, 刘秀华, 等. 缺血后处理对小肠缺血再灌注损伤大鼠肠系膜微循环的影响[J]. *微循环学杂志*, 2007, 17(02): 1 - 4.