

[9] Jin YJ,Shim JH,Chung YH,et al. Relationship of HLA-DRB1 alleles with hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Gastroenterol, 2012,46(5):420-426.

[10] Anagnostouli M, Anagnostoulis G, Katsavos S, et al. HLA-DRB1 15:01 and Epstein-Barr virus in a multiple sclerosis patient with psoriasis,nasopharyngeal and breast cancers. lessons for possible hidden links for autoimmunity and cancer [J]. J Neurol Sci,2014,339(1/2):26-31.

[11] Mahmoodi M, Nahvi H, Mahmoudi M, et al. HLA-DRB1,-DQA1 and-DQB1 allele and haplotype frequencies in female patients with early onset breast cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2012,18(1):49-55.

[12] Gun FD, Ozturk OG, Polat A, et al. HLA class-II allele frequencies in Turkish breast cancer patients [J]. Med Oncol,2012,29(2):466-471.

[13] 黄春秀,程良红,刘远智,等. HLA-DRB1 座位的等位基因多态性与乳腺癌遗传易感关系的研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(7):728-730,733.

[14] Baccar HA, Yacoubi Loueslati B, Troudi W, et al. HLA class II polymorphism:protective or risk factors to breast cancer in Tunisia[J]. Pathol Oncol Res, 2006, 12 (2): 79-81.

[15] 常洁,林仲秋. 广东汉族宫颈癌家系与 HLA-DRB1 基因多态性的关系[J]. 广东医学,2013,34(16):2481-2484.

[16] 张素琴,拉来·苏祖克,古扎丽努尔·阿不力孜,等. 宫颈癌高发区新疆墨玉县有宫颈癌家族史的维吾尔族妇女人类白细胞抗原等位基因多态性的分布[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(4):272-277.

[17] Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States[J]. Am J Transplant, 2013,13(12):3202-3209.

[18] Climent C, Nazario CM, Umpierre S, et al. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer in Puerto Rican women[J]. P R Health Sci J, 2007,26(2):97-101.

[19] Chen D, Hammer J, Lindquist D, et al. A variant upstream of HLA-DRB1 and multiple variants in MICA influence susceptibility to cervical cancer in a Swedish population[J]. Cancer Med,2014,3(1):190-198.

[20] Safaeian M, Johnson LG, Yu K, et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles and cervical adenocarcinoma [J]. Front Oncol,2014(4):119.

[21] 胡燕,章圣辉,黄永刚,等. 年轻宫颈癌患者人类白细胞抗原-DRB1 与-DQB1 基因多态性及与人乳头瘤病毒 16 感染的关系[J]. 中华医学杂志,2010,90(31):2193-2197.

[22] Alaez-Verson C, Berumen-Campos J, Munguia-Saldana A, et al. HPV-16 and HLA-DRB1 alleles are associated with cervical carcinoma in Mexican mestizo women[J]. Arch Med Res, 2011,42(5):421-425.

[23] 魏林珍,王海琳,录亚鹏,等. 中国人群 HLA-DRB1 基因多态性与宫颈癌易感性的 Meta 分析[J]. 实用预防医学, 2014,21(3):264-267.

[24] Lee HW, Hahm KB, Lee JS, et al. Association of the human leukocyte antigen class II alleles with chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma in Koreans [J]. J Dig Dis,2009,10(4):265-271.

[25] Hu J, Li L, Pang L, et al. HLA-DRB1 * 1501 and HLA-DQB1 * 0301 alleles are positively associated with HPV16 infection-related Kazakh esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang China[J]. Cancer Immunol Immunother,2012,61(11):2135-2141.

(收稿日期:2015-08-08 修回日期:2015-11-09)

· 综 述 · doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 06. 039

远程缺血预处理心肌保护作用机制研究进展

孙 妮,王 颖 综述,王寿勇[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/
重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地,重庆 400014)

[关键词] 远程缺血预处理;心肌保护;作用机制

[中图分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)06-0833-03

1986 年,Murry 等^[1]在犬冠状动脉阻塞实验中发现,预先给予心脏短暂、轻微的缺血-再灌注处理,可以有效减少冠状动脉阻塞后心肌坏死面积。1993 年,Przyklenk^[2]等在同类研究中发现,预先给予肢体短暂、轻微的缺血-再灌注处理,同样可以减少冠状动脉阻塞后心肌坏死面积。以心脏为靶器官,上述两种处理过程分别被称为缺血预处理(ischemic preconditioning,IPC)和远程缺血预处理(remote ischemic preconditioning,rIPC)。目前,已经证实,除肢体外,小肠、肾脏、肝脏等多个器

官或组织实施 rIPC,均对缺血-再灌注心肌具有保护效应。事实上,rIPC 已经成为临床上广泛开展的一项心肌保护技术^[3-4],使接受心脏介入、冠状动脉搭桥、体外循环、心脏移植等治疗的患者,从中获益。其中体液机制是最早发现的 IPC 保护机制。Dickson 等^[5]研究发现行心脏和肾脏 IPC 的家兔,其血液能使未经任何处理的家兔心肌梗死面积显著减小,具有类似 IPC 的心肌保护作用,由此推测 rIPC 的心肌保护机制可能与体液相关。随后研究又发现,经肢体 rIPC 处理的家兔,其心脏

作者简介:孙妮(1988—),住院医师,硕士研究生,主要从事麻醉临床研究。 [△] 通讯作者, Tel:15683827075;E-mail: wangshyong@126.com。

冠脉灌洗液可显著降低离体心脏灌注模型的梗死面积,促进心肌功能恢复^[6]。这些研究结果以不同的方式证实了 rIPC 心脏保护效应中的体液机制。但是,有关 rIPC 对心肌产生保护作用的具体机制,目前尚不完全清楚,本文对此进行综述。

1 体液机制

1.1 腺苷 研究结果表明,腺苷可能是 rIPC 心肌保护体液机制中关键作用因子之一。Leung 等^[7]研究发现,rIPC 后离体心脏灌洗液中腺苷浓度显著增加,而腺苷受体抑制剂可消除 rIPC 的心肌保护效应。腺苷受体分为 A1、A2A、A2B、A3 四种亚型,其中位于心肌细胞表面的 A1 受体可能是腺苷发挥心肌保护作用的主要参与者,A1 受体抑制剂可消除 rIPC 的心肌保护效应,而 A3 受体抑制剂则不能起到这一作用^[8]。另外 Zhan 等^[9]研究认为腺苷各受体之间具有相互作用,A1 受体介导的心肌保护作用有赖于 A2 受体各亚型激活。腺苷介导 rIPC 心肌保护效应的信号传导通路,既往研究认为可能与 PKC、p38MAPK、ERK1/2 和 PI3-K/PKB 有关,但也有研究结果与此相反^[10],表明仍需要更多的研究来阐明腺苷介导 rIPC 心肌保护的机制。

1.2 缓激肽 缓激肽目前被认为是除腺苷以外,rIPC 心肌保护作用机制的重要内源性触发点。Schoemaker 等^[11]发现,事先给予缓激肽 β_2 受体拮抗剂 HOE-140,能消除夹闭肠系膜 rIPC 对心肌的保护作用,而若在肠系膜动脉中注射缓激肽可产生类似 rIPC 的保护效果。缓激肽可与 β_1 、 β_2 缓激肽受体结合,激活 P13-K,导致 Akt 和 ERK1/2 磷酸化,产生内源性一氧化氮(NO),激活蛋白激酶 G(PKG),开放线粒体 ATP 敏感的钾通道(mitochondrial ATP-sensitive K^+ , mito K_{ATP}),导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生,后者激活蛋白激酶 C(PKC)发挥心肌保护作用。同时,上述过程中产生的内源性一氧化氮可抑制缺血再灌注损伤所导致的白细胞聚集和微血管功能障碍,而降低缺血再灌注的损伤程度^[12]。

1.3 阿片类药物 Lu 等^[13]研究发现注射阿片类药物吗啡可以模拟 rIPC 的心肌保护作用,证实了阿片类药物在 rIPC 保护机制中的作用。之后,Shimizu 等^[6]采用离体心脏作为研究对象,排除了阿片类药物通过神经机制发挥保护作用的可能,也获得了与在体实验相同的结果,即 rIPC 后动物的血浆透析液对离体心肌具有保护作用,但在其中加入阿片受体拮抗剂纳洛酮后,保护作用明显减弱,从而明确了内源性阿片类药物也是 rIPC 体液保护机制的重要参与者。但是,目前对参与 rIPC 保护机制的阿片受体亚型尚存在争议。Surendra 等^[8]发现,选择性激活 δ 或 κ 阿片类受体,均可以模拟 rIPC 透析液的心肌保护作用,降低缺血再灌注导致的心肌细胞死亡比例。同时,他们认为内源性阿片肽的保护作用可能是通过阿片类受体与腺苷 A1 受体相互作用实现的。但 Zhang 等^[14]发现,在下肢 rIPC 心肌保护模型中,仅有 κ 受体参与心肌保护机制, δ 受体并未参与其中。因此,具体何种阿片受体亚型介导了 rIPC 心肌保护效应,仍然有待于进一步研究。

2 神经机制

除体液因素外,另一 rIPC 心肌保护机制是神经机制。早期研究发现,神经节阻滞剂六甲铵可消除肠系膜 rIPC 的保护作用。随后 Lim 等^[15]研究发现,在左股动脉夹闭 rIPC 预处理对心肌的保护实验中,切断左股神经和坐骨神经后保护作用消失,而仅切除坐骨神经或股神经保护作用减弱。Mastitskaya 等^[16]发现激活位于脑干迷走神经背核的 DVMN 受体,可以模拟 rIPC 的心肌保护作用,而使用毒蕈碱受体阻滞剂阿托品可

解除这一效应。这表明迷走节前纤维可能参与了 rIPC 的心肌保护机制。在此基础上,Donato 等^[17]发现,电刺激迷走神经预处理可产生类似 rIPC 的心肌保护作用,明确了迷走神经参与 rIPC 心肌保护的机制。尽管如此,神经机制如何在 rIPC 效应中发挥作用尚不清楚,目前认为可能与腺苷,缓激肽,降钙素基因相关肽(GCRP)等刺激传入神经有关^[11,18]。

3 线粒体机制

3.1 线粒体 ATP 敏感性 K^+ 通道 [mitochondrial ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels, mito K_{ATP}] mito K_{ATP} 通道在介导 rIPC 保护作用中具有重要地位。rIPC 中产生的腺苷、缓激肽、阿片类药物可能通过激活细胞内 PKC 信号传导通路,最终导致 mito K_{ATP} 通道开放,mito K_{ATP} 通道可能是 rIPC 的最终效应器,对缺血再灌注心肌的生存和死亡起重要作用。

3.2 线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) mPTP 是由线粒体内外膜上的多种蛋白组成的非特异性、高电导复合孔道。生理情况下,mPTP 处于关闭状态,仅对某些离子选择性通透。应激条件下,氧自由基、钙离子、pH 升高、ATP 降低等,均可诱发 mPTP 的开放,导致线粒体膜选择通透性破坏,跨膜电位崩解,线粒体内活性氧簇大量进入胞质,最终导致细胞死亡^[19]。心肌缺血缺氧时,ATP 耗竭、细胞内氧自由基和钙离子大量产生均可诱发 mPTP 的开放,导致心肌的坏死和凋亡。Heusch 等^[20]的研究证实,对于正常心肌,抑制 mPTP 通道的开放具有心肌保护作用。而 Fantinelli 等^[21]研究证实,rIPC 通过抑制 mPTP 通道的开放,对肥厚性心肌同样具有保护作用。

4 炎症反应

心肌缺血死亡后,多种自身抗原暴露,机体炎症因子大量释放,白细胞浸润,炎症反应过度激活,进一步破坏心肌组织,形成恶性循环。rIPC 可抑制促炎因子的表达,增加抗炎因子的表达,抑制炎症反应的过度激活,发挥心肌保护作用。Zhang 等^[22]发现再灌注期间,经 rIPC 处理的大鼠血清和心肌中促炎因子如 TNF- α 、HMGB1、ICAM1、IL-1 和 IL-6 水平明显低于对照组。临床上,体外循环前实施 rIPC,患者血清促炎因子 IL-8、IL-1 β 以及 TNF α 水平也显著降低^[23]。与此同时,有研究发现,rIPC 小鼠血清抗炎细胞因子 IL-10 水平显著升高,该过程由缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 激活 IL-10 基因转录来实现^[24]。使用 IL-10 抑制剂或敲除 IL-10 基因后,小鼠 rIPC 的心肌保护作用消失^[25]。

5 自由基

自由基可直接激活 PKC、p38 MAPK 信号通路,并最终激活 mito K_{ATP} 通道发挥保护作用。Weinbrenner 等^[26]的研究发现,自由基清除剂 MPG 可以消除单次 rIPC 的心肌保护作用,但并不能消除三次 rIPC 的心肌保护作用。但是否应当据此采用程度更强的 rIPC 处理,尚不明确。

6 结 语

远程缺血预处理允许通过对非重要器官的短暂、轻微缺血预处理,来为存在潜在损伤的重要脏器提供保护,具有很高的临床应用价值和前景。但远程缺血预处理产生保护效应的机制复杂,目前尚未完全明确,尤其在具体信号通路、基因调控等方面值得深入研究。

参考文献

- [1] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium

- [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [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] Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9892): 597-604.
- [4] Iliodromitis EK, Andreadou I, Iliodromitis K, et al. Ischemic and postischemic conditioning of the myocardium in clinical practice: challenges, expectations and obstacles [J]. *Cardiology*, 2014, 129(2): 117-125.
- [5] Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 1999, 8(2): 123-129.
- [6] Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection[J]. *Clin Sci*, 2009, 117(5): 191-200.
- [7] Leung CH, Wang L, Nielsen JM, et al. Remote cardioprotection by transfer of coronary effluent from ischemic preconditioned rabbit heart preserves mitochondrial integrity and function via adenosine receptor activation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(1): 7-17.
- [8] Surendra H, Diaz RJ, Harvey K, et al. Interaction of δ and κ opioid receptors with adenosine A1 receptors mediates cardioprotection by remote ischemic preconditioning[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 60(4): 142-150.
- [9] Zhan E, McIntosh VJ, Lasley RD. Adenosine A2A and A2B receptors are both required for adenosine A1 receptor-mediated cardioprotection[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H1183-1189.
- [10] Heinen NM, Pütz VE, Görgens JI, et al. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning exhibits a signaling pattern different from local ischemic preconditioning[J]. *Shock*, 2011, 36(1): 45-53.
- [11] Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(5): H1571-1576.
- [12] Saxena P, Shaw OM, Misso NL, et al. Remote ischemic preconditioning stimulus decreases the expression of kinin receptors in human neutrophils[J]. *J Surg Res*, 2011, 171(1): 311-316.
- [13] Lu Y, Dong CS, Yu JM, et al. Morphine reduces the threshold of remote ischemic preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury in rats: the role of opioid receptors [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(3): 403-406.
- [14] Zhang SZ, Wang NF, Xu J, et al. kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(3): 550-556.
- [15] Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(5): 651-655.
- [16] Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(4): 487-494.
- [17] Donato M, Buchholz B, Rodríguez M, et al. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning[J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(2): 425-434.
- [18] Steensrud T, Li J, Dai X, et al. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(5): H1598-1603.
- [19] Halestrap AP, Richardson AP. The mitochondrial permeability transition: A current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78(1): 129-141.
- [20] Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the holy grail of cardioprotection[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(2): 151-154.
- [21] Fantinelli JC, Pérez-Núñez IA, González-Arbeláez LF, et al. Participation of mitochondrial permeability transition pore in the effects of ischemic preconditioning in hypertrophied hearts: Role of NO and mitoKATP[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1): 173-180.
- [22] Zhang JQ, Wang Q, Xue FS, et al. Ischemic preconditioning produces more powerful anti-inflammatory and cardioprotective effects than limb remote ischemic postconditioning in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(20): 3949-3955.
- [23] Albrecht M, Zitta K, Bein B, et al. Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardiosurgical patients: a pilot experimental study[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 314-326.
- [24] Cai Z, Luo W, Zhan H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(43): 17462-17467.
- [25] Cai ZP, Parajuli N, Zheng X, et al. Remote ischemic preconditioning confers late protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating interleukin-10[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(4): 277-288.
- [26] Weinbrenner C, Schulze F, Sárváry L, et al. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via δ 1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 591-599.