

- ease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(4): 273-282
- 2 Wei Z, Su H, Zhang H, *et al.* Assessment of left ventricular wall motion in diabetic rats using velocity vector imaging combined with stress echocardiography[J]. Echocardiography, 2008, 25(6): 609-616
- 3 卫张蕊, 张军, 张海滨, 等. 速度向量成像结合潘生丁负荷在糖尿病大鼠心肌收缩功能评价中的应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(10): 888-892
- 4 Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. Am J Med, 1997, 103(1): 152
- 5 Sun D, Shen M, Li J, *et al.* Cardioprotective effect of tanshinone IIA pretreatment via kinin B2 receptor - Akt - GSK - 3 β dependent pathway in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 13(10): 4
- 6 Saito K, Okura H, Watanabe N, *et al.* Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three - dimensional and two - dimensional approaches[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2009, 23(9): 1-6

(收稿: 2012-04-03)

(修回: 2012-04-13)

冠心病介入治疗术中冠脉缺血预适应对 IMA 的影响

陈 琳 王宁夫 叶显华 周 亮 杨建敏 童国新 沈 芸 郭士遵 来 蕾 徐 鹏

摘 要 **目的** 观察冠脉介入治疗术中冠脉缺血预适应对缺血修饰蛋白的影响, 探讨缺血修饰蛋白改变对球囊预扩张产生缺血预处理效应的评价意义。**方法** 随机入选 60 例行冠状动脉造影术的病人, 分成行冠脉支架置入手术伴球囊扩张的治疗组(冠脉狭窄程度 $\geq 75\%$) 和单纯冠脉造影的对照组(冠脉狭窄程度 $< 75\%$)。治疗组术中对靶血管的病变行球囊扩张, 完全阻断冠脉血流 1min, 分别测定第 1 次球囊扩张前 5min 与扩张后 5min 及支架置入后 5min 时的缺血修饰蛋白的水平, 对照组测定术前的缺血修饰蛋白水平。治疗组所有病人均在连续 3 次持续 1min 球囊扩张后再置入支架。**结果** 第 1 次球囊扩张前 5min、球囊扩张后 5min、支架置入术后 5min 时的 IMA 水平分别为 77.09 ± 13.85 、 90.69 ± 23.34 、 82.84 ± 21.88 U/ml。支架置入术后 5min 时的 IMA 水平显著低于第 1 次球囊扩张后 5min 时($P=0.026$), 而支架置入术后 5min 时的 IMA 水平与第 1 次球囊扩张前 5min 时无显著差异($P=0.150$); 对照组造影手术前后 IMA 无明显改变($P=0.70$)。**结论** 一过性心肌缺血可以导致 IMA 水平迅速升高, 但反复球囊预扩张或多次发生一过性心肌缺血会诱导缺血预适应反应, 可能导致 IMA 水平回落, 甚至恢复至基线水平。

关键词 球囊预扩张 缺血预处理 缺血修饰蛋白

Effect of the Ischemic Preconditioning on Ischemic Modified Albumin During Percutaneous Coronary Intervention. Chen Lin, Wang Ning-fu, Ye Xianhua, Zhou Liang, Yang Jianmin, Tong Guoxin, Shen Yun, Guo Shizun, Lai Lei, Xu Peng. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Hangzhou and Hangzhou Hospital, Nanjing Medical University, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To investigate the effect of ischemic preconditioning on ischemic modified albumin(IMA) during percutaneous coronary intervention, and to investigate the evaluating significance of IMA for the ischemic preconditioning effect attribute to saccule dilations. **Methods** Totally 60 successive patients who underwent coronary angiography were assigned into two groups: the operation group who underwent PCI with saccule dilations(the narrowed degree of the vessel $\geq 75\%$) and the control group who underwent only angiography(the narrowed degree of the vessel $< 75\%$). In the operation group, the target vessels underwent saccule dilations, and the blood flow of coronary artery was blocked completely for 1 minute. The levels of IMA 5min before the first saccule dilation, 5min after the first saccule dilation and 5min after stent implanted were measured. In the control group, the levels of IMA before and after angiography were measured. All the patients in the operation group were implanted stent after ad tres vices 1 minute saccule dilations. **Results** The levels of IMA 5min before the first saccule dilation, 5min after the first saccule dilation and 5min after stent implanted were 77.09 ± 13.85 U/ml, 90.69 ± 23.34 U/ml and 82.84 ± 21.88 U/ml. The IMA level of 5min after stent implanted was significantly lower than that of 5min after the first saccule dilation($P=0.026$). There was no significant difference between the IMA level of 5min after stent implanted and that

基金项目: 杭州市科技计划项目(20110733Q09)

作者单位: 310006 杭州市第一人民医院内科/南京医科大学附属杭州医院

通讯作者: 王宁夫, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: wangningfu@hotmail.com

of 5min before the first saccule dilation($P=0.150$). In the control group the IMA levels before and after angiography had no significant difference ($P=0.70$). **Conclusion** The IMA level increased fast because of transient myocardial ischemia, but repeated saccule dilations or multiple transient myocardial ischemia produced ischemic preconditioning effect which would attenuate the increasing IMA level.

Key words Saccule dilations; Ischemic preconditioning; Ischemic modified albumin

缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是最近心血管专家热门研究的心肌保护机制,主要指心肌经过反复数次的短暂缺血后,不会导致心肌损伤加重,反而可以耐受随后长时间的缺血的现象。这一概念在1986年由Murry等第1次提出^[1]。作为近年来冠脉介入治疗过程中不可或缺的重要手段球囊预扩张,它在减少围手术期及术后并发症方面发挥了重要作用。不仅如此,多次预扩张还是一个理想的心肌反复缺血模型。由此我们可以推测,多次球囊预扩张是否也产生了缺血预适应效应,并发症的减少是否得益于这一效应。缺血修饰蛋白(ischemic modified albumin, IMA)作为一项能反映急性心肌缺血的新型生化指标,在多项研究中其检测价值已得到充分肯定。本实验旨在观察冠脉介入治疗术中冠脉缺血预适应多次一过性心肌缺血对缺血修饰蛋白的影响,评估缺血修饰蛋白水平的变化对缺血预处理效应的评价意义。

资料与方法

1. 一般资料:随机入选2010年11月~2011年9月间在笔者医院导管室行冠脉造影的患者60例。分成行PCI术伴球囊扩张的治疗组(冠脉狭窄程度 $\geq 75\%$)和单纯造影的对照组(冠脉狭窄程度 $< 75\%$)(表1)。所有病例排除:患有恶性肿瘤、终末期肾病、慢性肝病或自身免疫性疾病、严重低蛋白血症者、检测前予肝素、华法令等抗凝治疗者、既往接受心脏外科手术者。

表1 治疗组与对照组临床资料的比较

项目	对照组($n=30$)	治疗组($n=30$)	P
男性(n)	17	23	0.270
年龄(岁)	64.43 ± 12.13	67.20 ± 11.02	0.336
高血压	24	23	0.270
糖尿病	8	5	0.120
吸烟	11	17	0.964
血糖(mmol/L)	5.04 ± 1.34	5.43 ± 1.16	0.269
总胆固醇(mg/dl)	172.5 ± 55.82	68.87 ± 36.47	0.762
甘油三酯(mg/dl)	118.3 ± 62.50	94.30 ± 35.99	0.082
低密度脂蛋白胆固醇(mg/dl)	68.67 ± 26.47	74.67 ± 24.54	0.346
高密度脂蛋白胆固醇(mg/dl)	55.57 ± 15.74	51.43 ± 10.91	0.216
尿素氮(mmol/L)	5.55 ± 1.36	6.66 ± 1.73	0.010
肌酐(μ mol/L)	64.53 ± 13.69	67.37 ± 16.17	0.378
乳酸脱氢酶(U/L)	174.57 ± 33.61	238.67 ± 166.46	0.052

2. 检测方法:所有治疗组患者分别在球囊扩张前5min、球

囊扩张后5min、支架置入术后5min于动脉导管中抽取4ml动脉血,而对照组分别在术前术后于动脉导管中抽取4ml动脉血,均置于普通真空促凝管中,避免摇晃。血液样本在抽取半小时内使用3500r/min普通离心机离心15min,取上层血清。血清样本置于4℃恒温冰箱中保存,24h内检测IMA水平。缺血修饰蛋白(IMA)检测方法:IMA测定方法采用白蛋白结合钴试验(ACB试验),使用专门用于检测的ACB试剂盒,其中包括R1、R2、R3 3种试剂。取血清样本100 μ l,向血清样品中先后加入R1、R2试剂各200 μ l,使用超滤离心机10000r/min离心20min,取超滤液150 μ l放入比色杯中,最后加入450 μ l R3试剂(显色剂),混合反应2min,在自动生化检测仪上测定IMA值(分光光度法原理)。

3. 统计学方法:应用SPSS 17.0统计软件包对所有计量数据进行统计学处理,计量数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用独立样本 t 检验的方法,对比治疗组与对照组基线资料的差异性;采用自身配对样本 t 检验的方法,治疗组分别对比支架种植术后5min与球囊扩张后5min IMA的变化及支架置入术后5min与球囊扩张前5min IMA的变化,而治疗组对比造影前后 IMA 的变化,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗组30例行PCI术的患者,球囊扩张前5min、球囊扩张后5min、支架置入术后5min IMA水平分别为 77.09 ± 13.85 U/ml、 90.69 ± 23.34 U/ml、 82.84 ± 21.88 U/ml,而对照组30例患者术前 IMA 数值为 45.10 ± 9.02 U/ml,术后 IMA 数值为 44.49 ± 10.63 U/ml(表2、图1~图5)。用如上所述的统计学方法对数据进行处理,得出支架置入术后5min IMA水平低于球囊扩张后5min,差异有统计学意义($P=0.008$),而支架置入术后5min IMA水平与球囊扩张前5min无显著差异($P=0.150$)。对照组手术前后 IMA 数值无显著差异($P=0.70$)。对照组与治疗组术前 IMA 水平有统计学差异($P=0.000$)。

表2 两组患者球囊扩张前后 IMA 的数值变化($\bar{x} \pm s$)

组别	术前 IMA(球扩前)(U/ml)	术后 IMA(球扩后)(U/ml)	支架置入术后 IMA	P
对照组	45.10 ± 9.02	44.49 ± 10.63		0.700
治疗组	$77.09 \pm 13.85^*$	90.69 ± 23.34	82.84 ± 21.88	0.008

与对照组相比, * $P < 0.05$

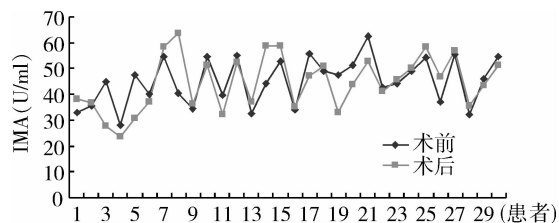


图 1 对照组每例患者造影前后 IMA 变化

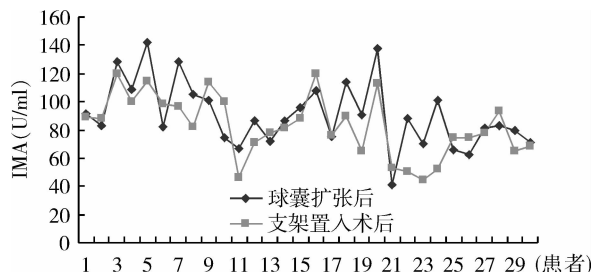


图 2 治疗组每例患者支架置入术后与球囊扩张后 IMA 变化

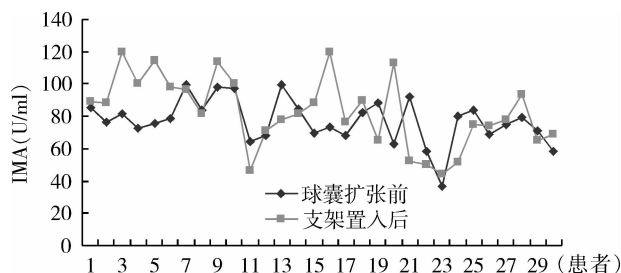


图 3 治疗组每例患者支架置入后与球囊扩张前 IMA 变化

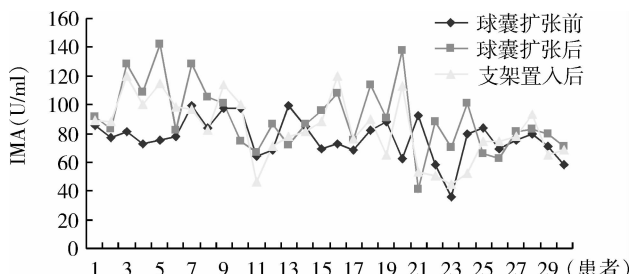


图 4 治疗组每例患者冠脉介入过程中 IMA 变化

讨 论

缺血预处理是多基因控制的心脏对缺血的一种细胞防御适应现象,很多细胞保护机制牵涉其中。心肌细胞通过改变表型以耐受后续长时间的心肌缺血。预处理效应主要通过诸如阿糖腺苷、缓激肽、阿片类、NO、TNF- α 等多种物质介导发挥作用,近年来更提出线粒体膜通透性转运通道的改变。缺血预处理是最具可复制性和有力的心脏保护方式之一,已被广泛用于临床,但有效性受多因素影响^[2]。

冠脉介入术中球囊预扩张的广泛应用已被证实可以减少心律失常、心肌再梗死、心力衰竭等后续并发症,同时球囊扩张也是一个反复心肌缺血的模型^[3]。

人类心脏经过多次短暂的缺血后可以观察到保护作用,但这种保护作用得益于冠脉侧支循环还是预处理并不清楚。早在二十世纪七八十年代,Reimer 等^[4,5]就已提出心肌对于缺血的耐受依赖于 3 个独立因子:冠脉的夹闭时间、冠脉侧支循环灌注及危险区域。因此推测,只要保持 3 个因子不变,缺血程度的改变则取决于预处理效应。在这一设想的基础上,Laurent 等^[6,7]设计实验以验证冠脉成形术中反复多次缺血处理过程中 ST 段的改变是否归因于预处理效应。研究随机入选 36 名患者行冠脉成形术的患者,行冠脉心电图。使用单光子发射计算机控制断层摄影术 (SPECT) 评估危险区域及侧支灌注。结果显示 ST 段抬高幅度从第 1 次球囊扩张时的 11.0 ± 2.6 mm 降至第 2 次扩张时的 8.5 ± 2.3 mm,而危险区域的面积及侧支灌注未发生任何改变。此实验表明在人类心脏多次冠脉闭塞后的缺血预处理确实存在。当然,球囊扩张的心肌保护也有侧支循环参与其中。在 Garrido 等^[8,9]的研究中,选取了 90 名拟行 PCI 术的病人,分别在 PCI 术前即刻与术后 10min 抽取动脉血,病人按单支血管与多支血管病变分组。其中侧支循环血管通过血管造影评估,根据 Rentrop's 法评分。结果表明在这些病人中,IMA 水平在 PCI 术后升高,这与以往研究均一致,但是有侧支循环较无侧支循环的病人升高不明显。即使在病变更广泛、球囊扩张次数更多、扩张时间更长的病人中也是如此^[10]。这种升高幅度的降低反映了侧支循环对 PCI 导致的心肌缺血的保护。

最近发现在短暂的球囊扩张后血浆 IMA 水平在肌钙蛋白没有出现升高前已经升高,但目前很少有研究关注 IMA 与心肌缺血金标准——乳酸释放的关系。Sinha 等^[11]的研究是第一个通过球囊扩张比较缺血时乳酸生成和 IMA 改变的关系。实验结果表明 PCI 术中的球囊扩张导致心肌缺血,IMA 与乳酸释放呈一致性,即 IMA 的增高与缺血代谢标志物的增加有相关性。因此可以得出 IMA 也是缺血损伤的可靠指标。虽然 IMA 的测量在 PCI 中还没有得到肯定,研究还是很有临床意义的。但也有研究结果不一致。Dusek 等^[12]研究了 PCI 术后 IMA 的价值,唯一导致 PCI 后 IMA 升高的是围手术目标血管剥离,高球囊压力与低球囊压力的 IMA 没有差异,短时和长时球囊压力对 IMA 没有差异,放置支架和未放置支架患者的 IMA 没有差异。这可能与 PCI 术中球囊反复扩张的预处理并不总是成功有关,主要归因于球囊扩张导致的血管阻塞程度的变异性较大,导致尤其第 1 次球

囊扩张的不可靠性。根据 Darling 等^[13] 的回顾性研究,多次球扩的 ST 抬高型心梗的病人相对于未行球扩或直接支架置入的病人肌酸激酶释放减少;在接受 ≥ 4 次球扩的病人,峰值肌酸激酶释放远低于 1 ~ 3 次球扩患者,以此为启发,可以推测在 PCI 过程中记录每次球囊扩张前后 IMA 水平,进一步明确缺血预处理效应对 IMA 的影响,以及 IMA 与其他缺血代谢指标的相关性。

本实验的设计与以往很多研究一样,以球囊扩张为心肌反复缺血模型,验证 IMA 对急性心肌缺血的检测价值,评估其对缺血预处理的反映。根据实验结果,支架置入术后 5min IMA 水平低于球囊扩张后 5min,而与球囊扩张前 5min 无明显差异,表明反复的球囊扩张后缺血程度反而减轻,甚至恢复到基线水平。而有明显冠脉狭窄的治疗组与冠脉狭窄程度轻甚至无狭窄的对照组相比,IMA 有明显差异,这从一个角度证明了很多研究所论证的 IMA 与冠脉狭窄严重程度相关的观点。在这一实验中,不仅证明了 IMA 对于急性心肌缺血的快速检测价值,同时也反映了缺血预处理效应,肯定了 IMA 作为新型生化指标的临床价值。但是,目前的 PCI 术发展迅速,球囊扩张伴支架置入只需冠脉血管闭塞 20 ~ 30s,几乎不会产生严重的缺血。当球囊扩张时仍有血流灌注到末梢血管。因此,虽然预处理现象对于高危 PCI 术病人有用,但它并不被广泛需要或使用。虽然如此,球囊扩张仍作为大量预处理药物的测试模型^[14]。例如,在 Ungi 等^[15] 的研究中就以球囊扩张作为依那普利预处理效应的模型。既往有研究指出 120s 的球囊预扩张是达不到预处理效果的。因此 20 名患者均被给予两次 120s 的不能产生预处理效应的冠脉闭塞,中间隔以 10min 的再灌注。10 名患者在球囊扩张间歇冠脉内被给予 50 μ g 依那普利,其余给予生理盐水。结果显示第 2 次球扩前接受依那普利的患者,ST 抬高幅度比第 1 次不明显。由此得出在 PCI 术中给予依那普利对那些球囊扩张不能产生保护反应的产生保护。

总之,一过性心肌缺血可以导致 IMA 水平迅速升高,但反复球囊预扩张或多次发生一过性心肌缺血会诱导缺血预适应反应,可能导致 IMA 水平回落,甚至恢复至基线水平。冠脉介入治疗术中 IMA 的改变不仅可以反映一过性心肌缺血事件,而且可以用于评估缺血预处理的效应。

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(12):1124-1136

2 Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning [J]. *Cardiovasc Res*, 2009,83(2):234-246

3 Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GG. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008,71(6):772-781

4 Reimer KA, Jennings RB. The "Wavefront Phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow [J]. *Lab Invest*, 1979,40(6):633-644

5 Reimer KA, Jennings RB, Cobb FR, et al. Animal models for protecting ischemic myocardium: results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models [J]. *Circ Res*, 1985,56(5):651-665

6 Laurent AG, Rioufol M, Lievre, et al. Preconditioning during coronary angioplasty: no influence of collateral perfusion or the size of the area at risk [J]. *European Heart Journal*, 2004,25(22):2019-2025

7 Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use [J]. *Lancet Neurol*, 2009,8(4):398-412

8 Garrido IP, Roy D, Calvino R, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals [J]. *Am J Cardiol*, 2004,93(1):88-90

9 Kim JH, Choi JH, Lee HK, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is not useful for detecting myocardial ischemia during symptom-limited exercise stress tests [J]. *Korean J Intern Med*, 2008,23(3):121-126

10 Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by angioplasty balloon in human subjects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985,5(3):587-592

11 Sinha MK, Vazquez JM, Calvino R, et al. Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating ischemia-modified albumin and transmyocardial lactate extraction [J]. *Heart*, 2006,92(12):1852-1853

12 Dusek J, St'asek J, Tichy M, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin after percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chim Acta*, 2006,367(122):77-80

13 Darling CE, Solari PB, Smith CS, et al. 'Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007,102(3):274-278

14 Depre C, Park JY, Shen YT, et al. Molecular mechanisms mediating preconditioning following chronic ischemia differ from those in classical second window [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010,299(3):752-762

15 Ungi I, Pálkás A, Nemes A, et al. Myocardial protection with enalaprilat in patients unresponsive to ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008,86(12):827-834

(收稿:2011-09-14)

(修回:2011-10-09)