

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.046

七氟烷对糖尿病心肌缺血 / 再灌注损伤的影响

于 双 薄玉龙[△] 徐咏梅 石伟东 周万华

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:糖尿病是一种常见病、多发病,严重威胁着人类的健康。现已明确,糖尿病是冠心病发病的一个重要因素。心肌缺血 / 再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤是临床常见的病理过程,同时是冠心病发病及心肌血运重建治疗过程中的核心环节,如何减轻 I/R 损伤一直是国际研究热点之一。糖尿病与 I/R 损伤对心肌都有损害作用,相关研究证明糖尿病能够进一步恶化 I/R 损伤对心肌的损伤作用。研究表明,缺血预处理 (ischemia preconditioning, IPC) 可以延缓或减轻心肌 I/R 损伤,同时,麻醉药预处理 (anesthetic induced preconditioning, APC) 也具有 IPC 样的心肌保护作用。其中,七氟烷作为现阶段临床较常用的吸入麻醉药,同样对心肌 I/R 损伤具有保护作用。本文就七氟烷对糖尿病心肌 I/R 损伤的影响及其机制做一综述。

关键词:七氟烷;糖尿病;缺血 / 再灌注损伤

中图分类号:R392 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)01-198-03

The Influence of Sevoflurane to Diabetes Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

YU Shuang, BO Yu-long[△], XU Yong-mei, SHI Wei-dong, ZHOU Wan-hua

(Department of anesthesiology of the second affiliated hospital of Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Diabetes Mellitus(DM) is a frequently-occurring disease. It's seriously threatening people's health. And it is one of the important factors to coronary heart disease. Myocardial ischemia / reperfusion (I/R) injury is a common pathological process, and how to reduce I/R injury has been one of the international hot points. DM and I/R injury both hurt heart function, and related research demonstrates that DM can enhance myocardial I/R injury. Studies show that ischemia preconditioning (IPC) can release myocardial I/R injury, and anesthetic induced-preconditioning (APC) has the same protective effect as IPC. Sevoflurane is one more common inhalational anesthetic, and has protective effect on myocardial I/R injury, too. This paper is about the influence and mechanism of sevoflurane to diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury.

Key words: Sevoflurane; Diabetes mellitus; Ischemia/reperfusion injury

Chinese Library Classification(CLC): R392 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)01-198-03

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是引起心血管疾病最主要的危险因素之一,有研究证明,DM 直接影响 I/R 损伤所导致心脏功能和心肌重塑的慢性改变^[1]。I 型 DM (胰岛素依赖性 DM)是胰岛素分泌绝对不足;II 型 DM(非胰岛素依赖性 DM)是胰岛素分泌相对不足并且存在胰岛素抵抗。它们均因为糖和脂类等代谢异常,产生大量氧自由基和细胞内钙超载,引起心肌壁内微小动脉的内皮和血管周膜纤维化以及小动脉瘤的形成,从而产生一种特异性糖尿病性心肌改变。心肌 I/R 损伤与冠心病的发病关系极为密切,如果 DM 能够加重心肌 I/R 损伤,那么应该把研究如何减轻心肌 I/R 损伤及如何减轻 DM 对 I/R 损伤的恶化作用作为主要研究方向。1986 年 Murry 等^[2]发现 IPC 是一种内源性心肌保护措施,能够有效的减轻 I/R 损伤,并且应用于临床。之后 Zhao 等^[3]提出了缺血后处理 (ischemic postconditioning, IPoC) 的概念,它们都能够缩小心肌梗死面积、保护冠状动脉内皮功能并且减轻缺血心肌的炎症反

应等。近年研究发现,心肌缺血前给予吸入麻醉药能够发挥心肌保护效应,作为常用的吸入麻醉药,七氟烷同样具有对心肌 I/R 损伤的保护作用。

1 糖尿病心肌损伤的发病机制

1.1 糖代谢异常

高血糖及糖代谢异常在糖尿病性心脏病的发展过程中有着非常重要的作用。高血糖和晚期糖基化终末产物均可引起心肌微血管内皮细胞粘附因子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 表达升高、血中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 升高和产生大量的氧自由基,而 VCAM-1 和 TNF- α 的升高及氧自由基的产生将导致心肌微血管内皮细胞受损。

1.2 脂类代谢异常

DM 引起的高脂血症以及三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 代谢紊乱,引起低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 氧化增强,然而氧化的 LDL 不能被 LDL 受体识别并且降解,从而导致 LDL 在体内蓄积,使心肌细胞的功能受损。

1.3 钙超载

作者简介:于双(1988-),女,硕士研究生,

E-mail:yushuang19870701@yahoo.com.cn

[△]通讯作者:薄玉龙, E-mail:boyulong163@163.com

(收稿日期:2014-06-25 接受日期:2014-07-23)

DM 发病过程中,由于代谢紊乱,导致心肌细胞内代谢性酸中毒,心肌纤维膜对钙的敏感性降低,并且肌质网钙泵功能失调,从而导致心肌细胞内钙超载,使心肌挛缩、断裂,收缩性减弱,同时,由于 ATP 的代谢紊乱,线粒体膜通透性改变,大量钙离子(Ca^{2+})进入线粒体,形成钙超载, Ca^{2+} 与磷酸根反应形成不溶性钙盐沉积在线粒体基质中,使 ATP 进一步减少。

1.4 心功能表现

糖尿病性心脏病的心功能表现为心肌舒张功能受损、收缩功能下降,晚期因左心室肥厚,使左心室等容舒张期缩短,左心室射血期也明显缩短,心功能进一步降低。

2 I/R 对糖尿病性心肌损伤的影响因素

2.1 中性粒细胞

曾经有离体大鼠心脏 I/R 实验模型证实,DM 大鼠与正常 Wistar 大鼠相比,心功能的恢复明显减慢,可能机制为白细胞更容易在糖尿病性心肌的微血管内聚集,使得 I/R 过程中产生了更多的氧自由基,加重了心肌损伤,导致心功能恢复减慢。

2.2 ATP 敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channels, KATP)

心肌细胞有 KATP 高表达,而 KATP 对于降低缺血对心肌的损伤有着非常重要的作用。心肌 IPC 可以减轻正常心脏 I/R 的损伤,这与 IPC 激活心肌线粒体 KATP 有关。曾有研究表明 KATP 与糖尿病关系密切。

2.3 Mg^{2+} 和 Ca^{2+}

糖尿病时由于糖和脂类代谢异常引起心肌细胞内代谢性酸中毒,通过 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交换和 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交换,引起细胞内钙超载。I/R 损伤过程中, $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交换体($\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger, NHE)能够增强胞内 Ca^{2+} 超载,同时,严重损害了 II 型 DM 大鼠心肌缺血后的心脏功能^[4]。I/R 后,心肌细胞内 Ca^{2+} 的恢复较慢,更加重了心肌的 I/R 损伤。细胞外 Mg^{2+} 可以降低糖尿病在 I/R 后室性心律失常的发生率。

2.4 病程

I/R 对 I 型和 II 型糖尿病性心肌有进一步损伤作用,损伤程度及心功能的恢复与病程有关,病程越长,心肌的损伤越重,心功能恢复越困难。Aasum^[5]等发现:6 周的糖尿病大鼠在 I/R 后心功能恢复较好,而超过 12 周的糖尿病大鼠心功能明显减退,同时对 I/R 损伤的耐受性降低。

3 内源性心肌保护作用机制

研究表明,激活磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)-Akt, JAK 激酶-2 (Janus-activated kinase, JAK-2)/信号转导转录因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)、丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号转导通路中的一个或几个,均能促进细胞周期的运行,导致心肌细胞的增殖。其中,PI-3K 信号通路参与了多种生理过程,Akt 是此通路的中心环节,活化的 Akt 可以激活其下游的糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase, GSK-3 β),进而减少线粒体通透性转换孔开放,最终减轻心肌 I/R 损伤的作用^[6]。也有研究证明,在缺血过程中提高一磷酸腺苷活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)的活性对糖尿病性心肌再灌注损伤有保护作用,而这种保护作用主要是通过 AMPK 和 GSK-3 β 磷酸化共同产生的^[7]。在缺血过程中激活 AMPK 能够补充能量产生

的不足,而糖尿病时 AMPK 活性受损,会加重心肌损伤。过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一类具有许多生理活性需配体激活的核转录因子的超家族成员,PPAR α 在肝脏、心脏被激活后可以增加脂肪酸代谢、减轻巨噬细胞的炎症反应、降低低密度脂蛋白胆固醇,同时,PPAR α 的激活能够保护 II 型糖尿病性心肌 I/R 损伤,而且主要是通过 PI-3K/Akt 和一氧化氮(nitric oxide, NO)通路^[8]。

4 挥发性麻醉药对糖尿病心肌的作用

不同的动物实验证实,糖尿病可以减轻甚至取消 IPC 的心肌保护作用。也有实验证实:七氟烷后处理对心肌的保护作用可以被高血糖阻滞,而线粒体渗透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的抑制可以恢复这种保护效果^[9]。

糖尿病影响心肌 I/R 损伤以及其对 APC 心肌保护作用的影响机制还不清楚,可能与应激、其下游分子靶点的改变以及 Akt 磷酸化的损害有关。作为 GSK-3 β 的调控分子,Akt 磷酸化的损害可能使 GSK-3 β 活性增加。在不同的实验中均证实:糖尿病均与 GSK-3 β 表达增强密切相关^[10]。因此,GSK-3 β 及其调控分子可能是糖尿病加重心肌 I/R 损伤以及影响 APC 心肌保护作用的重要环节。

挥发性麻醉药七氟烷和异氟烷能够降低冠状动脉阻力,不减少甚至增加冠脉血流量,降低心肌氧耗量。有研究证实,异氟烷在心肌缺血早期通过激活 PI-3K 信号转导通路对心肌有保护作用^[10]。有实验结果显示,经过七氟烷预处理的心肌细胞,能够激活 KATP 和刺激腺苷 A1 受体,从而增强对低氧的耐受力。关于挥发性麻醉药对糖尿病性心肌 I/R 损伤影响的报道还甚少,其发生机制还需要进一步研究。

5 七氟烷对糖尿病心肌的作用

Landoni 等^[11]通过一项随机临床试验表明,七氟烷的心肌保护作用能够降低患者心肌梗死的发生率和死亡率。七氟烷作为目前临床应用最为广泛的挥发性麻醉药物,比单纯的全静脉麻醉更具有心肌保护作用^[12]。

DM 对心肌的损伤作用与 KATP 关系密切,心肌 I/R 损伤与 KATP 有关,而且七氟烷预处理对心肌 I/R 损伤的保护作用主要与活性氧族(reactive oxygen species, ROS)、G 蛋白耦联受体、蛋白激酶以及 KATP 等有关^[13]。因此,七氟烷预处理对 DM 心肌的保护作用可能与 KATP 有关。同时,Chen Wang 等^[14]的在体研究表明,七氟烷预处理通过降低炎症反应、凋亡以及心肌氧耗来明显减轻心肌 I/R 损伤。也有实验证实了部分与此过程相关的信号转导通路^[15,16],这可能与保护作用有关。核因子- κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)是参与免疫与炎症反应的重要转录因子,能够被多种细胞外信号激活,NF- κB 可以调节多种细胞因子(白细胞介素-2 和 TNF- α 等)、趋化因子、某些粘附因子以及诱导性 NO 合酶等的表达。NF- κB 在 APC 过程中也是一个关键因素,通过在 I/R 前增加 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)的表达来降低凋亡和功能性损伤。但有研究证实 APC 保护心肌 I/R 损伤是由于降低了 NF- κB 的激活。如上所述,许多炎症介质以及促进炎症反应的酶类均受 NF- κB 的调控。因此,NF- κB 的激活是一把双刃剑。

七氟烷对 DM 心肌的影响机制仍不清楚,目前认为与腺苷受体、KATP、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)等机制有关。其中至少包括两条细胞内信号转导途径与腺苷受体和 KATP

的相互作用有关:第一条途径,腺苷受体-G蛋白耦联途径,腺苷受体激活后,可以产生广泛的心血管效应,如扩张冠脉、保护内皮细胞、抑制脂质分解、增强糖酵解、减少氧自由基和刺激KATP开放等。而DM心肌改变主要与糖脂代谢异常及氧自由基的产生有关。第二条途径,PKC可以通过多种机制促进基因表达和细胞增殖,而挥发性麻醉药能够激活KATP可能与激活PKC有关。有研究发现,DM能够减弱七氟烷后处理对离体大鼠心脏的保护作用,而这种保护作用主要是通过GSK-3 β 及其上游的信号转导通路完成的^[17]。而对于糖尿病状态下PKC的激活对预处理等心肌保护措施有怎样的影响尚不清楚。R.Huhn等发现,高血糖能够阻断七氟烷预处理的心肌保护作用^[9]。

有研究证实,在II型DM中,基础一氧化氮合成酶活性受损^[18],另外在葡萄糖氧化过程中能够产生大量自由基,可以加速NO清除。也有实验证实,七氟烷不仅对心肌细胞具有保护作用,对冠状血管内皮细胞也同样有保护作用。该保护作用主要由内皮细胞产生的NO所介导,NO是一种气体自由基,它不仅对调节血管张力非常重要,还能预防白细胞粘附和迁移到再灌注组织。DM通过影响NO引起心肌微血管内皮细胞受损,七氟烷能否通过NO介导的内皮细胞保护作用保护DM心肌仍需进一步研究。

有研究表明,经七氟烷后处理的DM大鼠心功能改善,心肌梗死体积减少,七氟烷后处理能够改善2周DM大鼠心脏功能,且心肌梗死体积减少,而6周DM大鼠的心脏功能和心肌梗死体积均无明显变化^[19]。

也有研究证明,对于与手术相关的发病率和死亡率,术中高血糖症是独立的危险因素,应用七氟烷能够降低糖消耗,也就是能够加重术中高血糖症^[20],七氟烷对DM心肌的作用是怎样的仍然需要研究。同时,虽然有实验证明这种保护作用确实存在,无论通过预处理还是后处理,但是,关于七氟烷对DM心肌I/R损伤的保护作用机制还不明确,还需要进行进一步的实验研究,而且只有明确其作用机制才能更好的应用于临床。

参考文献(References)

- [1] Megumi Eguchi, Young Hwa Ki, Keon Wook Kang, et al. Ischemia-reperfusion injury leads to distinct temporal cardiac remodeling in normal versus diabetic mice[J]. PLoS ONE, 2012,7(2): e30450
- [2] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with / aechemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986,74(5):1124-1136
- [3] Zhao ZQ, Corvem JS, Halkes ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic post-conditioning during reperfusion: comparison with ischemia preconditioning [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(2):579-588
- [4] Ryuko Anzawa, Shingo Seki, Tomohisa Nagoshi, et al. The role of Na⁺/H⁺ exchanger in Ca²⁺ overload and ischemic myocardial damage in hearts from type 2 diabetic db/db mice[J]. Cardiovascular Diabetology, 2012, 11:33
- [5] Aasum E, Hafstad AD, Severson DL, et al. Age-dependent changes in metabolism contractile function and ischemic and ischemic sensitivity in hearts from db/db mice [J]. Diabetes, 2003,52:434-441
- [6] Fang NX, Yao YT, Shi CX, et al. Attenuation of ischemia-reperfusion injury by sevoflurane postconditionin involves protein kinase B and glycogen synthase kinase 3 beta activation in isolated rat hearts[J]. Mol Biol Rep, 2010,37(8):3763-3769
- [7] Marta A, Paiva, Zoe Rutter-Locher, et al. Enhancing AMPK activation during ischemia protects the diabetic heart against reperfusion injury [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011,300(6): H2123-H2134
- [8] Bulhak AA, Jung C, Ostenson CG,et al. PPAR-alpha activation protects the type 2 diabetic myocardium against ischemia-reperfusion injury: involvement of the PI3-Kinase/Akt and NO pathway [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009,296(3):H719-727
- [9] Huhn R, Heinen A, Weber NC, et al. Hyperglycaemia blocks sevoflurane induced postconditioning in the rat heart in vivo: cardio protection can be restored by blocking the mitochondrial permeability transition pore. [J]. British Journal of Anesthesia, 2008,100(4):465-471
- [10] Chiari PC, bienengraeber MW, Pagel PS. Bienengraeber isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic induced postconditioning in Rabbits[J]. Anesthesiology, 2005 102:102-109
- [11] Landoni G, Biondi-Zoccal GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2008, 27(3):280-283
- [12] Bouwman RA, Musters RJ, Van Beek-Harmsen BJ, et al. Sevoflurane-induced cardioprotection depends on PKC-alpha activation via production of reactive oxygen species [J]. Br J Anaesth, 2007,99 (5): 639-645
- [13] Wouter de Ruijter, Rene' J.P. Musters, Christa Boer, et al. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial KATP channels, and the production of reactive oxygen species[J]. Anesth Analg, 2003, 97:1370-1376
- [14] Chen Wang, Hong Xie, et al. Role of nuclear factor-kB in volatile anaesthetic preconditioning with sevoflurane during myocardial ischaemia/reperfusion[J]. Eur J Anaesthesiol, 2010, 27:747-756
- [15] Wang C, Weihrauch D, Schwabe DA, et al. Extracellular signal -regulated kinases trigger isoflurane preconditioning concomitant with upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor expression in rats [J]. Anesth Analg, 2006, 103: 281-288
- [16] Venkatapuram S, Wang C, Krolikowski GJ, et al. Inhibition of apoptotic protein P53 lowers the threshold of isoflurane-induced cardio protection during early reperfusion in rabbits[J]. Anesth Analg, 2006, 103:1400-1405
- [17] Tai W, Shi E, et al. Diabetes abolishes the cardioprotection induced by sevoflurane postconditioning in the rat heart in vivo: roles of glycogen synthase kinase-3 β and its upstream pathways [J]. J Surg Res, 2012,178(1):96-104
- [18] Queen L R, Ji Y Goubareva I, et al. Nitric oxide generation mediated by beta adrenoceptors is impaired in from patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2003,46:1474-1482
- [19] 郑瑛慧,张洪松,钱敏,等.七氟烷后处理对不同病程糖尿病大鼠离体心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012,32(2): 247-250
- [20] Zheng Ying-hui, Zhang Hong-song, Qian Min, et al. Sevoflurane postconditioning protects hearts isolated from rats with diabetes mellitus of different duration against ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2012,32(2):247-250
- [20] Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y, et al. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner[J]. J Anesth, 2005,19:277-281