

· 综 述 ·

基质金属蛋白酶在心肌缺血再灌注损伤中的作用

曹泽玲 叶平 汪海

缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤一直是心肌缺血治疗难以解决的问题,到目前为止,临床用来治疗心肌缺血的药物均存在不同程度的副作用。因此寻找 I/R 损伤治疗新的作用靶点以开发应用新药物具有重要实用价值和临床意义。近年研究表明,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在多种心血管疾病如动脉粥样硬化、心肌梗死、心衰室室重构、动脉损伤后新生内膜形成中发挥重要作用^[1],有望成为治疗心血管疾病的药物靶点。从 1962 年 Gross 和 Lapiere 首次报道胶原酶(collagenase)以来,已有 20 多种 MMPs 被发现和纯化,新近研究表明,MMPs 也参与血小板聚集、心肌 I/R 等急性过程。在缺血心肌几乎所有细胞如白细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、心肌细胞均可合成和分泌 MMPs。现将目前已知与心肌 I/R 有关的 MMPs 综述如下。

1 MMPs 概述

MMPs 是酶活性依赖锌离子的蛋白酶超家族,每种 MMPs 的氨基酸序列中都含有前肽、锌离子和体外连接素 3 个决定簇。前肽决定簇含有高度保守性半胱氨酸开关序列,使 MMPs 处于失活状态,各种 MMPs 以酶原形式分泌到细胞外后,在其他酶的作用下前肽裂解而激活。锌离子决定簇即催化区,为高度保守含锌功能区,可促进酶与底物的结合而维持酶的活性,且常是 MMP 抑制剂作用的主要部位。体外连接素则决定酶底物的特异性,通过裂解前肽区半胱氨酸与锌离子的结合,即打开“半胱氨酸闸”,从而暴露出锌离子活性中心。已经证明 MMPs 的激活机制主要在基因转录、激活 MMPs 潜在前体和通过其特异性抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)灭活 MMPs 3 个水平上受多种因素调节。

收稿日期:2005-01-20

作者单位:100853,北京市,解放军总医院老年心内科(曹泽玲、叶平);100850 北京市,军事医学科学院毒物药物研究所(汪海)

作者简介:曹泽玲,女,山东省威海市人,在读博士研究生,主治医师。

通讯作者:叶平,E-mail:yeping@sina.com;汪海,E-mail:wh@nic.bni.ac.cn

MMPs 按其作用底物不同分为 5 类:(1)间质胶原酶(collagenases):包括 MMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18,是降解 I、II、III、IV、X、V、IX 等间质胶原起始酶和限速酶。已知 MMP-1、MMP-8 作用于 I、II、III 型胶原 3 条 α 链上同一位点而产生两个分别占 3/4 和 1/4 长的 A 和 B 片段^[2]。(2)明胶酶(gelatinase):包括明胶酶 A(MMP-2)和明胶酶 B(MMP-9),清除 V、VII、X、IX 型胶原,水解不溶性弹性蛋白,进一步降解解聚的胶原片段。(3)基质胶原酶(stromelysins):包括基质溶解素 1(MMP-3)、基质溶解素 2(MMP-10)和基质溶解素 3(MMP-11);激活其它 MMPs 酶原,降解蛋白多糖、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白和 IV 型胶原的非螺旋集团。(4)膜型金属蛋白酶(membrane type MMPs, MT-MMPs):包括 MT-1MMP(MMP-14)、MT-2MMP(MMP-15)、MT-3MMP(MMP-16)以及近来分离命名的 MT5MMP,是最近克隆出的 MMPs 家族新成员。(5)其它类:包括 MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-19 和 MMP-20 等。

所有的 MMPs 都有以下生理特性^[3]:(1)均以潜酶方式分泌;(2)均含有两个锌离子,其中一个位于催化活性中心,为酶活性所必需的辅助因子;(3)均含有两个钙离子,参与酶的激活;(4)均为内肽酶;(5)其活性可以被特异性 TIMPs 所抑制。MMPs 主要功能为降解除多糖以外的全部细胞外基质成分,它可在多种酶作用下相继激活,形成瀑布效应,具有重要的生理和病理意义。

MMPs 与其组织抑制剂相互作用所构成的动态平衡共同维持着心血管基质的分解和重塑。血管平滑肌细胞合成和分泌细胞外基质组成血管壁的“骨架”,主要包括基底膜和间质,正常基底膜是均一、连续的细胞外结构,由 IV 型胶原形成三维网状骨架,上面连接着层粘连蛋白、纤维粘连蛋白等,细胞外基质包括 I、III、IV、V 型胶原、弹性蛋白、蛋白多糖和糖蛋白。胶原的更新是一动态的过程,其合成或降解异常能改变胶原网的结构和功能^[4]。细胞外基质降解酶系至少有 6 类:脯氨酸蛋白酶(胰蛋白酶、凝乳酶、纤溶酶等)、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶、糖苷酶和 MMPs,其中 MMPs 是调节细胞

外基质动态平衡的最主要酶系。

2 MMPs 在 I/R 中的作用

2.1 MMP-1 作用 心肌细胞缺氧再复氧实验中 MMP-1 活性和蛋白质以及 mRNA 表达增加。Chen 等^[5]研究表明,缺血 1 h 再灌注 1 h 心肌 MMP-1 蛋白质和 mRNA 明显升高。rTGF- β_1 (recombinant tumor growth factor, rTGF) 和特异性 MMP 抑制剂 PD-166793 可减轻由 MMP-1 引起的心肌损伤和细胞死亡^[6]。Li 等^[7]证实,鼠 I/R 时 MMP-1 升高并可致心肌损伤,而且凝集素样氧化低密度脂蛋白-1 能减少 MMP-1 表达和降低心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 面积。Fielitz 等^[8]实验发现在猪缺血 6 h 再灌注 3 h 模型中,非缺血区心肌 MMP-1 表达,在 I/R 心肌 MMP-1 活性增高;最新实验结果表明,急性心肌梗死后再灌注患者血清 MMP-1 水平显著升高^[9]。而且其增加可导致射血分数减少和心指数降低,肌酸激酶、肺毛压和白介素-6 峰值升高,用镁剂后患者急性心肌梗死再灌注损伤明显改善。另有实验发现,I/R 时 MMP-1 免疫反应增高,对明胶溶解和胶原分解活性增加^[10],说明 MMP-1 确实参与了 I/R 发病过程,且其抑制剂可减轻 I/R 损伤,但相关机制研究较少。

2.2 MMP-2 MMP-2 (前体 M_r 为 72; 活性形式 M_r 为 62) 存在于心内膜、内膜下层、间质组织和心肌细胞内^[11], 可降解基底膜主要成分 IV 型胶原。MMPs 参与细胞外基质重构需要几天至几周时间,而 MMP-2 可在数秒至数小时参与急性病理过程,如血小板聚集、维持血管张力、炎症调节和 I/R^[12] 等过程。

体外内皮细胞缺氧/再复氧实验表明短期缺氧,内皮细胞 MMP-2、MMP-14 mRNA 表达减少,伴随 MMP-2 蛋白质分泌减少,但其作用机制不清,随着缺氧时间延长,MMP-2 基因表达增加,导致酶原分泌增多,但活性形式酶并不增加^[11]。Romanic 等^[12]证实,在非 MI 区 MMP-2, 13 增加,而且氟伐他汀能减少这种改变。实验显示在有氧灌注鼠心脏,MMP-2 酶原和活性形式迅速释放入冠脉血流,分别于 I/R 后第 1 分钟和第 15 分钟达高峰,但 MMP-9 酶原及活性未检测到;随着缺血时间延长,MMP-2 释放增加;且其释放与心脏机械功能受损有关,但 I/R 后心肌组织中 MMP-2 酶原和活性形式减少,表明 MMP-2 激活并释放入灌注液是 I/R 损伤的结果。应用半纯化的 MMP-2 后,I/R 心脏功能恢复缓慢,MMP-2 抑制剂强力霉素可改善心脏机械功能,应用 MMP-2 中和抗体

对心功能有保护作用^[13]。提示 MMP-2 激活与释放是急性心肌机械功能障碍的效应物。新近研究表明,行冠状动脉搭桥术的稳定心绞痛患者再灌注时,心肌组织切片中 MMP-2 增加,再灌注后 1 min MMP-2 活性形式增加^[14]。本室研究发现,鼠在体心脏 I/R 时,心肌细胞内 MMP-2 蛋白质和 mRNA 表达增加,PPAR γ 受体激动剂吡格列酮可降低 I/R 引起的 MMP-2 表达改变。

但与此相矛盾的结果是:Fielitz 等^[8]实验证实,在猪缺血 6 h 再灌注 3 h 模型中,非缺血区心肌 MMP-2 表达,而在 I/R 心肌 MMP-2 活性却不增高。但另有研究发现,猪心脏缺血 90 min 再灌注 90 min, MMP-2 无明显变化,而 MMP-9 则明显高于对照组。出现此种结果的原因可能与观察时间不同有关,也可能由于 MMP-2 确实是参与 I/R 急性过程,在晚期再灌注时表达减少,但其具体时程目前尚无相关研究。I/R 后心脏功能障碍可由应用非特异性 MMP 抑制剂和灌注 MMP-2 中和抗体而减轻。

对于 MMP-2 在 I/R 的作用研究,目前认为除了细胞外基质作用外,I/R 时 MMP-2 在心肌细胞内表达,心脏组织匀浆抗肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 免疫沉淀也可检测到活性 MMP-2;共聚焦显微镜示 MMP-2 与 TnI 共存,免疫金电子显微镜 MMP-2 定位于肌小节,而且 I/R 后 MMP-2 蛋白水平升高,并对收缩蛋白调节成分 TnI 有降解作用^[15],TnI 的降解可直接导致细胞凋亡^[12],细胞凋亡又是 I/R 死亡的主要形式之一;另有证据表明转基因鼠 TnI 降解片段的过表达和心脏 TnI 基因缺失均可引起心脏机械功能障碍。MMP 抑制剂能阻止 TnI 降解,因此可减轻 I/R 损伤;扩张性心肌病患者,MMP-2 同肌小节关系密切,能够消化肌球蛋白重链;这说明收缩蛋白在心肌损伤可能受到 MMP-2 的作用。这是引起心脏收缩功能减低新的分子机制。实验表明缺血预适应可抑制 I/R 诱导的 MMP-2 释放,其可能原因之一是缺血预适应减少过氧化亚硝酸盐而减少 MMP-2 的激活与释放,从而减少再灌注时其对心脏收缩结构的负性效应。心肌细胞内 MMP-2 沿 Z 线分布^[15],也有实验发现 Z 线内,MMP-2 与辅肌动蛋白共存,且在同样条件下,降解辅肌动蛋白,I/R 时 MMP-2 可能还有其它作用靶点,药物抑制 MMP 活性有可能为预防和治疗心肌 I/R 提供新的措施。

2.3 MMP-9 在心脏 I/R 中的作用 MMP-9 最初是由 Sopata 和 Dancewicz 于 1974 年从人的中性粒细胞中提纯获得的一种蛋白酶, M_r 为 92 000。人的

MMP-9 基因长 7.7 kb, 含 13 个外显子, 其长度不一, 从 280 bp 到 104 kb, 内含子从 180 bp 到 96 kb。人的 MMP-9 基因 5' 端 (含公认的转录前启动子) 的序列分析, 是由 Huhtala 等在 1991 年首次描述的。它包括 4 个主要元件: TATA 盒子, 和其他 MMP 一样位于适当的转录启动位点, TRE (TPA 反应元件), T_{1/2} 样反应元件, 核因子 κ B (NF κ B) 和 SP1。NF κ B 和 SP1 是佛波酯 (phorbol myristate acetate, PMA) 和 TNF- α 有效活化转录启动子的必要条件。在其他的胶原酶和基质溶解素启动子上无 NF κ B 和 SP1 作用序列, 提示 NF κ B 和 SP1 在 MMP-9 上调中的独特作用。人类 MMP-9 启动子还含有第二个 SP1 样元件, 位于 TRE 反应元件的近端。这一元件对 TNF- α 和 PMA 无作用, 但对于由 vSRC 和炎症刺激所引起的启动子活化过程中是必要的。MMP-9 存在于心内膜、内膜下层、间质组织和心肌细胞内^[16], 其作用底物为血管基底膜的主要成分: 胶原 IV、胶原 V、弹性蛋白、明胶等。在病理状态下, MMP-9 基因表达产物的量或活性变化可引起继发性基膜损害, 但大多数细胞胞体内并不存贮 MMP-9, 在受到特定刺激后由细胞临时合成与释放。

在许多实验性心肌损伤中, MMP-9 表达或活性增加, 如在鼠、兔持续冠脉闭塞模型和猪再灌注损伤模型^[12], 新近对鼠慢性研究显示 MMP-9 缺失可减轻持续性冠状动脉结扎诱导左室扩张和胶原聚集, 表明 MMP-9 可能在缺血损伤的慢性重构中起主要作用^[17]。资料显示 MMP-9 目标基因缺失在 I/R 诱导心肌梗死保护中发挥重要作用^[18]。实验发现, 在 I/R 明胶溶解和胶原分解活性增加, 且明胶溶解活性增加是由于 MMP-9 数量的增加, 在 I/R 心肌, MMP-9 免疫反应增高^[10]。新近研究表明, 行冠状动脉搭桥术的稳定性心绞痛患者再灌注时, 心肌组织切片中 MMP-9 前体增加, 再灌注后 1 min 血浆 MMP-9 前体增加, 这是首次发现人心肌和血浆 MMP 活性同心功能的关系^[14]。研究结果显示 MMP-9 可能参与心肌缺血过程, 而再灌注损伤时其变化不明显。但另有研究发现, 猪心脏缺血 90 min 再灌注 90 min, MMP-9 则明显高于对照组。出现此种结果的原因可能与观察时间不同有关。

在 I/R 心肌, 中性粒细胞是 MMP-9 的主要来源, 同时, 它又有助于中性粒细胞迁移、组织破坏、再灌注时激活炎症介质^[19]。

2.4 TIMP 的变化 TIMPs 存在于多种组织中, 是一种内源性低分子量蛋白质, 为一多功能因子家族, 目

前研究发现它由 4 个成员组成, 依其被发现的先后顺序分别命名为 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4。其中 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-4 为可溶性分泌蛋白, TIMP-3 为不溶性蛋白。TIMP-1 *M_r* 为 29 000, 其转录本长度为 0.9 kb, TIMP-2 *M_r* 为 21 000, 其转录本长度为 1.0~3.5 kb, TIMP-3 *M_r* 为 21 000, 其转录本长度为 1.2~1.4 kb, TIMP-4 *M_r* 为 22 600, 其转录本长度为 1.2~1.4 kb。4 类 TIMPs 之间具有高度同源性, 其结构共同特点为具有 12 个高度保守的半胱氨酸残基, 形成 6 个二硫键, 把 TIMP 分子分成两个结构域: 一个大环, 即 N 端区域, 与 MMPs 的锌离子活性中心结合, 具有抑制 MMPs 活性的功能, 一个小环, 即 C 端区域, 可能与明胶酶原的蛋白定位或复合物的形成有重要意义。保守性最强的区域是 N 端的前 22 个氨基酸, 其包含相互作用的活化位点, 这个位点中的第 7 个组氨酸和第 9 个甘氨酸在与锌离子的相互作用中尤显重要。

心肌中 MMPs 是催化细胞外基质降解的主要酶类, TIMPs 功能多样, 主要通过两个功能域特异性抑制 MMPs 的活性。每一种 TIMPs 都对所有的 MMPs 具有抑制作用, 两者以 1:1 的比例形成非共价性 MMP-TIMP 复合体, 这种结合是稳定且不可逆的, 从而阻断 MMPs 与底物的结合。但各有其特殊性, TIMP-1、TIMP-2 主要抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的活性。TIMP-2 还对 MMP-2 的活性具有抑制作用, 抑制机制不明。TIMP-4 可抑制 MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9 的活性, 在心脏组织中高水平表达, 具有心脏特异性^[20]。TIMPs 对细胞增殖的影响随其种类不同所起的作用不同。TIMP-1 可能是通过细胞表面的 TIMP-1 受体起作用, 具有抗凋亡促生长的作用, TIMP-1 具有红细胞系增长活性, 可以促进红细胞的生长, 还可以促进成纤维母细胞、上皮细胞、平滑肌细胞 (SMC) 及淋巴细胞等的生长。TIMP-1 在新生血管的中层中明显升高, 为正常的 4.4 倍, 在新生内膜中为正常的 1.4 倍^[21]。TIMP-2 既可以直接促进也可以抑制细胞生长, 可能与所研究的细胞类型不同有关。TIMP-3 促进细胞凋亡, TIMP-4 可诱导细胞凋亡、促进细胞表型的改变^[20]。

在正常心肌, TIMP 表达同肌小节关系密切, 心肌缺血 20 min 和再灌注第 1 分钟即有 TIMP-4 从心脏快速释放入冠脉血流, 但 TIMP-1, 2, 3 不改变, 而且依赖于缺血持续时间, 使明胶溶解在再灌注期间增加, 说明 TIMP-4 在正常心肌稳定中发挥重要作用, 其从心脏释放促进心肌 I/R 损伤^[22]。体外内皮

细胞缺氧/再复氧实验表明,短期缺氧,内皮细胞 TIMP-2 mRNA 表达减少,伴有 MMP-2 蛋白质分泌减少,但其机制不清^[23]。新近研究表明,行冠脉搭桥术的稳定性心绞痛患者再灌注时,心肌组织切片中 TIMP-1 增加,随缺血时间延长表达减少,能改善心脏功能^[20]。

3 展望

MMPs 的活性调节是一个复杂的过程,目前对其了解尚不十分清楚。随着对 MMPs 了解的深入,人们也在研究怎样抑制 MMPs 活性以减轻 I/R 损伤发生。理论上抑制 MMPs 活性可通过以下途径:(1)加入外源性 TIMPs;(2)减少局部 MMPs 产生;(3)促进局部 TIMP 合成;(4)研制人工合成的 MMPs 抑制剂。外源性 TIMPs 受各种因素影响容易发生变性和降解;细胞因子可诱导 TIMP 合成,但副作用较大时使用受到限制。合成的 MMPs 抑制剂在动物实验中效果不明显。随着分子生物学技术的进步,利用分子生物学技术使局部 TIMP 过表达来中和 MMPs 为治疗 I/R 损伤带来希望。在治疗动脉粥样硬化中过度抑制或激活 MMPs 活性均对动脉粥样硬化斑块不利,怎样适度调节 MMPs 活性改善细胞外基质重构为人们防治动脉粥样硬化提供了一个新的课题。

参考文献

- 1 Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH, et al. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation*, 2004, 109:2572-2580.
- 2 Lauer-Fields JL, Tuzinski KA, Shimokawa KI, et al. Hydrolysis of triplehelical collagen peptide models by matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 2000, 275:13282-13290.
- 3 Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation*, 2000, 101:1833-1839.
- 4 Lu L, Gunja-Smith Z, Woessner JF, et al. Matrix metalloproteinases and collagen ultrastructure in moderate myocardial ischemia and reperfusion in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279:H601-H609.
- 5 Chen H, Li D, Roberts GJ, et al. Duration of ischaemia determines matrix metalloproteinase-2 activation in the reperfused rabbit heart. *Proteomics*, 2002, 2:1204-1210.
- 6 Chen HJ, Li DY, Saldeen T, et al. TGF- β attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibition of upregulation of MMP-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,

- 2003, 284:H1612-H1617.
- 7 Li DY, Williams V, Liu L, et al. LOX-1 inhibition in myocardial ischemia-reperfusion injury: modulation of MMP-1 and inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283: H1795-H1801.
- 8 Fielitz J, Leuschner M, Zurbrugg HR, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the left ventricular myocardium of patients with aortic stenosis. *J Mol Med*, 2004, 82:809-820.
- 9 Ueshima K, Shibata M, Suzuki T, et al. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magn Res*, 2003, 16:120-126.
- 10 Kameda K, Matsunaga T, Abe N, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J*, 2003, 24:2180-2185.
- 11 Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest*, 2000, 106:55-62.
- 12 Romanic AM, Harrison SM, Bao W, et al. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by targeted deletion of matrix metalloproteinase - 9. *Cardiovasc Res*, 2002, 54:549-558.
- 13 Lindsey M, Wedin K, Brown MD, et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase-9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation*, 2001, 103: 2181-2187.
- 14 Lalu MM, Pasini E, Schulze CJ, et al. Ischemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. *Eur Heart J*, 2005, 26:27-35.
- 15 Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation*, 2000, 101: 1833-1839.
- 16 LmcDonough J, Arrell K, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanied myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*, 1999, 84:9-20.
- 17 Bagkelai K, Marktanner R, Datilo JB, et al. Decreased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in stunned myocardium. *J Surg Res*, 1998, 77: 35-39.
- 18 Lindsey M, Wedin K, Brown MD, et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase-9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation*, 1998, 97: 1707-1715.
- 19 Sawicki G, Menon V, Jugdutt BI. Improved balance between TIMP-3 and MMP-9 after regional myocardial ischemia-reperfusion during AT1 receptor blockade. *J Card Fail*, 2004, 10:442-449.

- 20 Ikonomidis JS, Hendrick JW, Parkhurst AM, et al. Accelerated LV remodeling after myocardial infarction in TIMP-1-deficient mice: effects of exogenous MMP inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H149-H158.
- 21 Cai W, Vosschulte R, Afsah HA, et al. Altered balance between extracellular proteolysis and antiproteolysis is associated with adaptive coronary arteriogenesis. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32: 997-1011.
- 22 Tummalapalli CM, Heath BJ, Tyagi SC. Tissue inhibitor of metalloproteinase-4 instigates apoptosis in transformed cardiac fibroblasts. *J Cell Biochem*, 2001, 80: 512-521.
- 23 Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 105: 868-873.

· 经验交流 ·

老年患者冠状动脉旁路移植术及其围术期处理

白树堂 林巍 符洪侠 李美霞 卢伟

随着冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft, CABG) 在国内的迅速发展, 老年患者的 CABG 将越来越多。本文报道 1993 年 3 月至 2004 年 2 月 39 例老年患者施行 CABG 及其围术期处理体会。

1 对象与方法

1.1 临床资料 全组 39 例, 男 32 例, 女 7 例, 年龄 60~75 岁。稳定性心绞痛 25 例, 不稳定性心绞痛 14 例。伴有高血压、2 型糖尿病和肾功能不全或重度肺功能不全者 5 例。38 例术前行冠状动脉造影及左室功能检查。造影结果: 冠状动脉 2 支病变 7 例, 3 支病变 32 例。心功能 II 级 10 例, III 级 23 例, IV 级 6 例。

1.2 手术技术 39 例中 10 例 CABG 在中低温体外循环下进行, 29 例在非体外循环下进行。全组均为择期手术, 冠状动脉旁路 1~5 支, 人均 3.2 支, 旁路材料为左乳内动脉 23 条, 余均用大隐静脉。39 例中单纯 CABG 36 例, 同期进行左室巨大室壁瘤切除和血栓摘除 1 例、二尖瓣替换 1 例、主动脉瓣替换 1 例。

1.3 围术期处理 冠心病患者术前应用硝酸甘油片缓解或控制心绞痛, 应用 β 受体阻滞剂和 (或) 钙阻滞剂药物控制患者的高血压, 控制心率。口服降糖药物或注射胰岛素控制糖尿病患者的血糖。术前 1 周停用抗血小板药物, 术后拔除气管插管后每天口服阿司匹林片。麻醉诱导过程至体外循环开始, 控制血压与心率。体外循环中维持适当的灌注流量与动脉压力。非体外循环下手术时注意麻醉深度和血容量, 控制心率在 60 次/min 左右。术后早期常规持续静脉滴注硝酸甘油, 并应用罂粟碱或吗啡持续镇静和镇痛。

收稿日期: 2004-08-09

作者单位: 570208 海口市, 中南大学湘雅医学院附属海口医院心胸外科
作者简介: 白树堂, 男, 1964 年 1 月生, 山西省阳泉市人, 医学学士, 副主任医师, 科副主任。Tel: 0898-68291889

2 结果

全组早期死亡 3 例 (7.7%), 分别死于低心排综合征, 右心房出血导致的多器官功能衰竭和左心室后壁破裂。36 例康复出院, 随访 5 个月至 8.5 年, 1 例于术后 23 个月猝死, 余 36 例中心功能 II 级 31 例, III 级 4 例。

3 讨论

CABG 死亡率一般为 1%~3%, 重症患者的死亡率可高达 5.2%~13.0%, 高龄患者合并症多, 因此, 老年患者 CABG 及其围术期处理值得重视。

3.1 术前大多合并有心脏等重要器官不同程度的功能障碍 术前加强改善重要器官的功能状态, 对术后恢复意义重大。合并糖尿病患者, 术前要控制血糖在正常范围, 50 岁以上瓣膜病患者冠心病发生率约为 13.8%, 故对老年瓣膜病患者术前均应常规行选择性冠状动脉造影, 合并心脏瓣膜病变者, 应加强利尿与扩血管治疗, 改善其血流动力学状况。

3.2 麻醉期间控制心率与血压, 并避免应激反应 体外循环手术期间, 采取从主动脉根部顺灌和从每根吻合好的血管桥灌注心肌保护液的心肌保护方法, 血管桥的近端吻合口缝合在心脏复跳后完成, 缩短心肌缺血时间。重症者静脉桥先行与升主动脉行近端吻合, 以期在远端吻合后狭窄远端的心肌即获得有效的血供。老年人心肌组织脆性增加, 操作宜轻柔, 避免损伤。对合并心脏瓣膜病变者, 首先作 CABG, 然后再作瓣膜置换术。

3.3 低心排综合征是导致 CABG 术后死亡的主要原因 术后积极应用正性肌力药及镇静止痛药对防止低心排尤为必要。合并有糖尿病和冠心病患者不仅心血管病变严重, 其它重要脏器也常受累, 术后并发症发生率较高, 恢复期较长。所以早期要积极监测血糖, 观察尿糖及酸碱电解质变化, 早期应用胰岛素。术后尽可能使用对肾无损害药物, 如果发生急性肾功能衰竭, 应及时行血透治疗。