

# 缺血后处理对改善心肌缺血再灌注损伤影响的 meta 分析

彭勇<sup>1</sup> 刘建清<sup>1</sup> 郑春华<sup>1</sup> 范剑峰<sup>1</sup>

**【摘要】** **目的:**通过 meta 分析评价缺血后处理对改善心肌缺血再灌注损伤的影响,为临床提供证据。**方法:**纳入有关选择急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者在经皮冠状动脉介入治疗中施行后处理的前瞻性随机对照试验。提取肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、左心室射血分数(LVEF)等观察数据,使用 Review Manager 5.1 软件进行 meta 分析。**结果:**17 项随机对照研究符合纳入标准。对纳入文献进行研究分析后,发现在给予急性 STEMI 患者施行 PCI 中附加后处理可以明显降低术后 CK 释放峰值:WMD:469.23 U,95% CI(-622.50,-315.96)( $P<0.05$ );CK-MB 释放峰值:WMD 64.71 U,95% CI(-91.34,-38.07)( $P<0.05$ );提高 LVEF 7 d 后 WMD:4.47%,95% CI(1.27,7.67)( $P=0.006$ )和 3 个月后 WMD:5.85%,95% CI(2.58,9.12)( $P=0.0005$ )。**结论:**在给 STEMI 患者施行 PCI 治疗同时施行缺血后处理,能减少患者的 CK 和 CK-MB 释放峰值,提高近期及中长期 LVEF。有理由相信临床中对急性 STEMI 患者在行 PCI 中施行后处理可以使此类患者获益,但该结果需要更多大型随机对照试验来进一步论证。

**【关键词】** 缺血后处理;缺血再灌注损伤;心肌梗死;meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.011

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A

## Effects of ischemic postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury: a meta-analysis

PENG Yong LIU Jianqing ZHENG Chunhua FAN Jianfeng

(The Second Department of Cardiology, The First Hospital of Nanchang, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: FAN Jianfeng, E-mail: 390696271@qq.com

**Abstract Objective:** To evaluate current evidence about cardioprotection of ischemic postconditioning (IPC) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI), and provide evidence for clinical choice. **Method:** Access to PubMed Embase, MEDLINE, Cochrane databases, Wanfang, CNKI, CBM, from January 2005 to January 2012 for finding relevant studies about ischemic, data about CK, CK-MB and LVEF were extracted and analyzed by Review Manager 5.1. **Result:** Seventeen randomized controlled studies met inclusion criteria. Compared to the controls, observed outcomes such as peak CK [WMD:469.23 U,95% CI(-622.50,-315.96)( $P<0.05$ )] and CK-MB [WMD 64.71 U,95% CI(-91.34,-38.07)( $P<0.05$ )] were decreased, while LVEF after 7 days [WMD:4.47%,95% CI(1.27,7.67)( $P=0.006$ )] and 3 months [WMD:5.85%,95% CI(2.58,9.12)( $P=0.0005$ )] were increased in patients with IPC. **Conclusion:** Although current evidence shows that IPC provides cardioprotection to patients with STEMI undergoing primary PCI, larger adequately powered studies should be undertaken to confirm its benefit.

**Key words** ischemic postconditioning;myocardial ischemia reperfusion;myocardial infarction;meta-analysis

冠心病及其主要急性表现之一的急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)已成全世界范围内的主要死亡原因之一,严重威胁人类健康。对于 STEMI 患者,在急性缺血早期尽快实现再灌注已成为共识。其中经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)仍是最有效减少心肌梗死面积,保全左心室射血功能,预防心力衰竭(心衰)的治疗

方法<sup>[1]</sup>。目前心肌总缺血时间已经大大减少,这得益于心肌梗死患者从起病到得到球囊扩张时间的生存链的改善,当然也获益于一些技术的发展,如在 PCI 方面血栓抽吸的推广、新型支架的应用,抗血小板药物如阿昔单抗、普拉格雷、替卡格雷,抗血栓形成剂比伐卢定的上市等<sup>[2]</sup>。但已经接受了 PCI 的 STEMI 患者的死亡率仍然居高不下,部分欧洲国家高达 3.7%<sup>[3]</sup>。其中一个主要因素是在实施 PCI 过程中缺乏改善致死性心肌缺血再灌注损伤不利影响的有效手段。再灌注是一把双刃剑,短期内冠状动脉(冠脉)血流量的恢复过程伴随着其

<sup>1</sup>南昌市第一医院心内二科(南昌,330006)  
通信作者:范剑峰,E-mail:390696271@qq.com

本身所诱发的心肌细胞死亡,在很多情况下导致了非缺血原因所致的心肌损伤,甚至引起死亡<sup>[4]</sup>。一项临床研究显示,再灌注导致的损伤占最终损伤面积的近 50%<sup>[5]</sup>。缺血后处理被认为是一项值得期待的改善缺血再灌注损伤的手段。笔者查阅相关临床实验研究,搜集具有可比性的已发表文献,应用 meta 分析揭示 STEMI 患者施行后处理后肌酸肌酶(CK)释放峰值、肌酸激酶同工酶(CK-MB)释放峰值、近/远期左室射血分数(LVEF)等指标的改变情况,从而对后处理的临床价值做出定性定量的评价。

## 1 资料与方法

对 PubMed、Embase、Medline 及 Cochrane databases 数据库进行检索,检索关键词:ischemic Postconditioning; myocardial ischemia reperfusion; ST-segment elevation myocardial infarction; 对万方、中国知网及中国生物医学数据库进行检索,检索关键词:缺血后处理;缺血再灌注损伤;心肌梗死。检索时间限定为 2005-01—2013-12。首先根据题目、摘要初筛文献,选出可能合格者;然后阅读全文,纳入肯定合格者;不肯定者继续收集资料,如与作者联系,补充资料等。

入选标准:①独立性研究,目的一致,即研究 STEMI 患者 PCI 术中施行后处理的效果,且研究方法采用成组设计的临床对照研究;②研究对象的来源明确,病例和对照的例数明确;变量赋值方式相同;③选取的观察指标符合公认的判定标准,且组间均衡性好,具有可比性;④符合 STEMI 诊断标准(症状发作时心电图提示 ST 段抬高且接受冠脉造影证实为心肌梗死患者,可以允许术中不同的后处理方案;⑤重复收录文献则保留信息最全面、样本量最大的一篇。满足以下任意一条即排除:急性非 ST 段抬高型心肌梗死;术前已进行溶栓者;PCI 及冠脉旁路移植术史者;关于后处理基础研究及定性研究。

文献质量评价:采用 Jadad 文献质量评分法,对所有纳入文献的方法学质量进行初步评价。

资料提取:资料先由两名研究者分别进行提取,再交叉审阅核对,对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或由第 3 位研究者决定是否纳入。提取内容包括:论文发表情况如第 1 作者姓名、发表刊物及时间;研究对象的特点,如研究对象例数,患者年龄、性别等基线情况,随访期限;试验中干预处理的方式,观察指标及相关数据,恶性事件情况等。

统计学处理:观测指标为连续变量的使用  $\bar{x} \pm s$  进行描述。使用 Revman manager(5.1 版)进行数据整理和分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本资料

共检出 17 项符合要求的随机对照研究,其中 10 篇为英文文献,7 篇为中文文献;纳入研究对象均为 STEMI 患者,且接受支架介入治疗;各研究均作出了对照分组,有明确的关于年龄、性别、BMI、合并症(吸烟、高血压、糖尿病、血脂情况)、症状出现到介入治疗时间等基线水平对照,术前常规处理基本一致,统计学处理提示分组之间有可比性。根据 Jadad 文献质量评分法对纳入文献进行质量评价,结果显示,17 项研究均为随机,均未提及分配隐藏,均不清楚盲法评估,均无失访,基础资料均有可比性。研究相关基本情况见表 1。

### 2.2 缺血后处理对 CK 与 CK-MB 的影响

13 项研究对围手术期的 CK 进行了动态观察(表 1)。13 篇文献中收集病例数共 922 例,后处理组 444 例,单纯行 PCI 治疗 478 例,森林图分析结果见图 1,提示各研究间有异质性,采用随机效应模型分析,敏感性分析剔除权重较大的 Ma 的研究再进行分析,结果未出现变异,提示结果较稳定,后处理可减低 CK 释放峰值,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

9 项研究观察了 CK-MB 的释放峰值变化(表 1)。9 篇文献中收集病例数共 693 例,后处理组 328 例,单纯行 PCI 治疗 365 例,森林图分析结果见图 2,提示各研究间有异质性,采用随机效应模型分析,敏感性分析剔除权重较大的研究再进行分析,结果未出现变异,提示结果较稳定。后处理可减低 CK-MB 释放峰值差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 LVEF 的 meta 分析结果

5 篇文献中收集病例数共 307 例,后处理组 158 例,单纯行 PCI 治疗 149 例。森林图分析结果显示(图 3),各研究间有异质性,采用随机效应模型分析,敏感性分析剔除权重较大的研究再进行分析,结果未出现变异,提示结果较稳定。后处理可提高短期(术后 7 d)患者 LVEF,差异有统计学意义( $P = 0.006$ )。

6 篇文献 8 个分组中收集病例数共 520 例,后处理组 260 例,单纯行 PCI 治疗 260 例。森林图分析结果显示(图 4),各研究间有高度异质性,采用随机效应模型分析,后处理可提高中长期(术后 3 个月)患者 LVEF,差异有统计学意义( $P = 0.0005$ )。进行敏感性分析,结果未见逆转。

尽管经统计学分析得出差异性结果,但鉴于纳入研究的各项试验均为小样本量 RCT,对上述结论应采取审慎的态度。

表 1 纳入研究的文献基本资料

Table 1 Baseline data

$\bar{x} \pm s$

纳入研究	例数		干预方案	纳入研究观察指标(后处理/对照组)			
	后处理组	对照组		CK 峰值 /(U·L <sup>-1</sup> )	CK-MB 峰值 /(U·L <sup>-1</sup> )	LVEF/%	
						7 d	3 个月
Staat(2005)	14	16	(60 s IP/60 s R)×4	2 831±404/ 4 234±722	—	—	—
Laskey(2005)	10	7	(90 s IP/3~5 min R)×2	1 708±759/ 1 646±702	—	—	—
Ma(2006)	47	47	(30 s IP/30 s R)×3	1 236±813/ 1 697±965	116.92±75.83/ 172.41±92.64	—	—
Yang(2007)	23	18	(30 s IP/30 s R)×3	2 229±255/ 2 699±634	—	54±14.5/ 44±16.7	—
Laskey(2008)	12	12	(90 s IP/3~5 min R)×2	1 524±435/ 1 862±561	—	48.8±4.7/ 45.1±4.8	—
Thibault (2008)	17	21	(60 s IP/60 s R)×4	—	—	—	56±8/ 49±13
Lonborg (2010)	59	59	(60 s IP/60 s R)×4	—	—	—	53±10/ 53±10
Xue(2010)	23	20	(60 s IP/60 s R)×4	—	247.7±118.3/ 351.9±153.6	57±9/ 47±11	—
Lin(2010)	25/24	26	(30 s IP/30 s R)×3/ (60 s IP/60 s R)×3	—	—	—	57±1/52±2/ 65±2/52±2
Garcla(2011)	22	21	(60 s IP/60 s R)×4	2 182±1 717/ 2 444±1 928	195±33/ 242±40	—	52±9/ 43±15
沈健妹(2007)	23	23	(10 s IP/10 s R)×3	1 642±386/ 2 562±753	117±76/ 172±93	52±9/ 43±12	—
刘同库(2011)	30	34	(30 s IP/30 s R)×3	1 162±548/ 1 732±480	165±70/ 280±99	—	—
蒋建军(2011)	49	49	(30 s IP/30 s R)×3	1 159±538/ 1 698±521	158±78/ 291±88	—	—
景占聪(2011)	45	33	(30 s IP/30 s R)×3	1 191±132/ 1 532±116	73±82/ 97 ±156	—	—
杨伟 1(2001)	40	40	(60 s IP/60 s R)×4	2 755±1 033/ 2 632±1 052	—	55.94±6.18/61.68±6.11/ 53.72±4.13	53.35±2.82
杨伟 2(2001)	40	40	60 s IP/60 s R)×4	2 677±1 122/ 2 835±1 108	—	54.83±7.78/55.65±2.32/ 55.24±1.12	53.38±3.12
马焱(2010)	35	87	(30 s IP/30 s R)×3	1 179±992/ 1 643 ±1 021	120±76/ 160±88	—	—
闫华(2009)	54	51	(30 s IP/30 s R)×3	1 156±826/ 1 472±810	112±85/ 135±82	—	53±2/ 50±3

杨伟的研究分为 6 h 及 6~12 h 两个时间窗干预,故分为两个研究统计,下同。(60 s IP/60 s R)×4 表示 60 s 的缺血后处理之后马上 60 s 的再灌注,如此循环 4 次,下同;—表示该指标未纳入观察。

## 2.4 敏感性分析

对选择随机效应模型的两组分析进行剔除相关实验的方法,反复分析未见结果逆转,认为以上分析结果稳定,较为可靠。

## 3 讨论

本文共纳入 17 个对施行 PCI 的 STEMI 患者行后处理的前瞻性随机对照试验,分别就代表心肌梗死面积的 CK 释放峰值、CK-MB 释放峰值、术后

7 d 及术后 3 个月 LVEF 进行 meta 分析,结果显示:经后处理的患者术后 CK 及 CK-MB 释放峰值明显减少,术后 7 d 及术后 30 d 的 LVEF 较对照明显改善。但仍需要大型的多中心研究来观察接受 PCI 的 STEMI 患者使用这些新的治疗策略能否提高临床疗效,限制致死性心肌再灌注损伤。

我国冠心病的患病率和死亡率正在呈快速上升趋势,冠心病已成为严重危害人民健康的主要慢

性非传染性疾病,而急性心肌梗死是冠心病死亡的主要原因。急性心肌梗死的治疗关键是尽早开通梗死相关动脉,挽救濒死心肌,防止远期左室重构的发生,改善左心功能,降低死亡率。PCI 治疗以其再灌注率较高、残余狭窄较少为最佳治疗方式,已得到广泛应用。但再灌注本身可以进一步加重

心肌细胞损伤,如何避免及减轻这种损伤,国内外研究集中在 3 种思路上。一种是预处理,即缺血前处理,由 Murry 等于 1986 年提出,后经研究证实其具有心肌保护作用。临床上梗死前心绞痛即起到缺血预处理的作用。最近 Botker 等<sup>[9]</sup>实施的较大研究中,STEMI 患者在救护车上随机接受缺血预

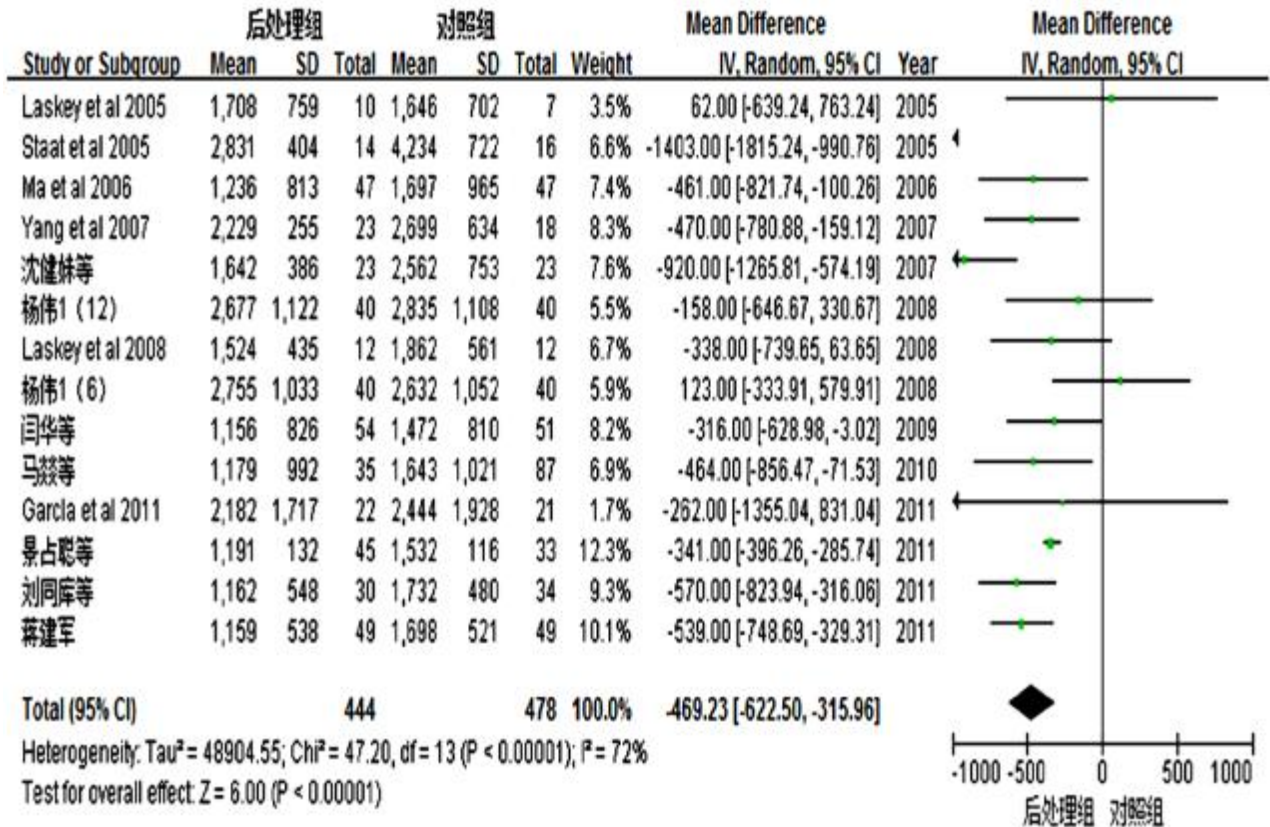


图 1 CK 释放峰值的森林图

Figure 1 Forest plots of CK levels

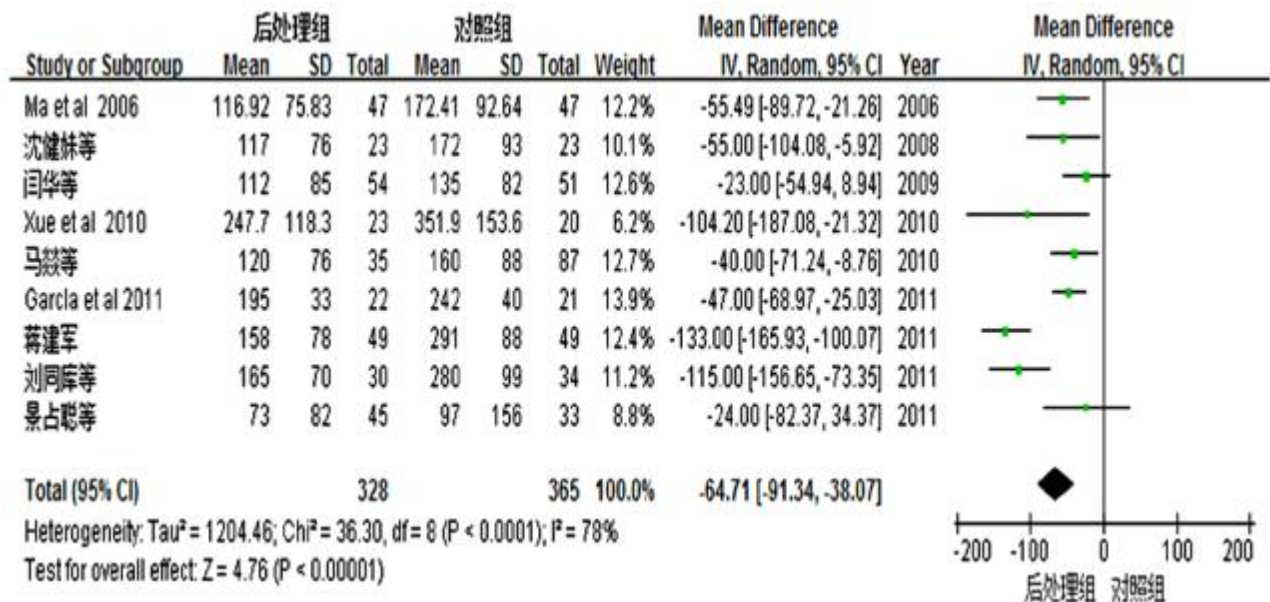


图 2 CK-MB 释放峰值的森林图

Figure 2 Forest plots of CK-MB levels

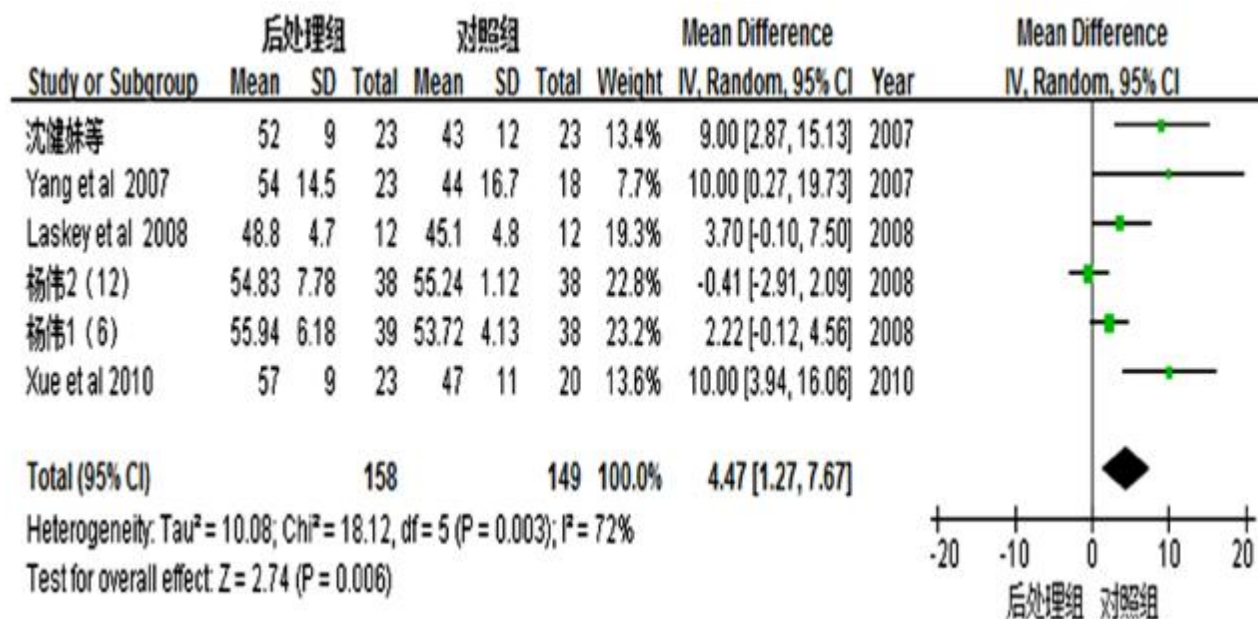


图3 术后7 d LVEF 的森林图  
 Figure 3 Forest plots of LVEF after 7 days

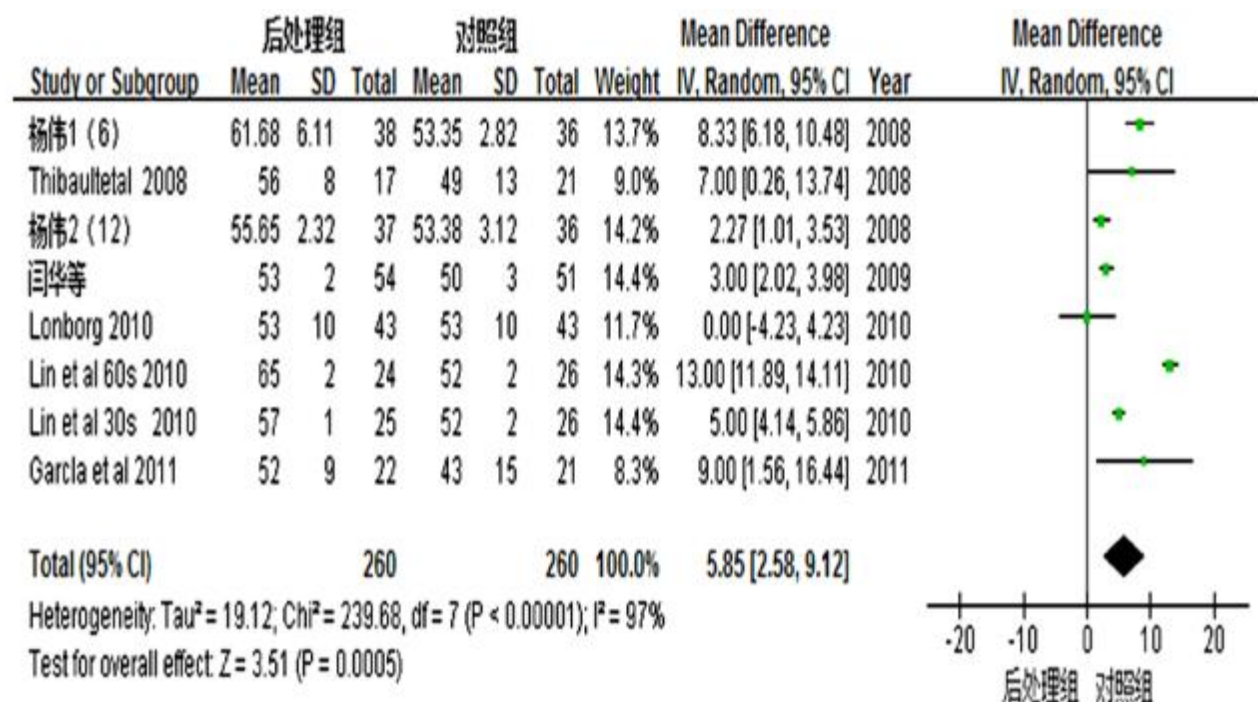


图4 术后3个月 LVEF 的森林图  
 Figure 4 Forest plots of LVEF after 3 months

处理(4个5 min, 200 mmHg的紧缩上臂袖带然后放气至0 mmHg), 术后30 d内行单光子发射CT提示远隔器官再灌注组的患者有更佳的心肌挽救指数, 但是临床梗死的不可预测性限制了其应用。另一种是药物干预, 最有前途的药物包括利钠肽、环孢素A、艾塞那肽及缓激肽等都可以减轻心肌缺血/再灌注损伤, 但这些药物大多仅在动物实验时应用, 其临床效果还有待进一步研究<sup>[10-12]</sup>。后来我

国学者高峰等在研究成年大鼠心肌培养细胞的反复多次缺氧后多次氧模型时首次提出了缺氧后处理的概念。缺血后处理是指在一个持续时间较长的急性心肌缺血期后, 进行再灌注治疗过程中, 实施反复短暂间歇再灌注和停止再灌注的方法, 在急性心肌梗死之后实施, 具有临床应用价值。美国赵志清教授等在canine狗的活体行急性缺血之后再灌注模型中, 缺血后处理能改善狗缺血再灌注心脏

的心脏功能、缩小最终梗死面积。Kin、Yang 等分别于鼠和兔的在体缺血再灌注模型中发现,在再灌注数分钟之后再行后处理,其心肌保护作用会消失。2005 年法国学者 Staat 的支架植入术后再处理的方案,在开始再灌注的 1 min 内进行,选择缺血后处理组采用再灌注 60 s、再缺血 60 s,交替 4 次后再持续灌注的方法,得出可减小最终心肌梗死面积的临床结论,但近期一些临床试验却得出了阴性结果。从目前研究来看,产生不同结果可能与以下因素有关:①合并症:如糖尿病,高血压,年龄和血脂紊乱都可以减轻缺血后处理效果<sup>[13]</sup>。②缺血结束至后处理开始的时间:目前也尚不清楚 STEMI 患者 PCI 中行后处理是在总缺血时间(发病症状气球)短(<3 h)或长(>3 h)哪种更有效,致命性心肌再灌注损伤的大小与先前缺血持续时间是否相关还未知。有文献报道,在大鼠心肌梗死模型中,短期缺血时(15~20 min)的后处理可能有害,经过较长时间缺血(45~60 min)才表现出心脏保护<sup>[14]</sup>。临床上是否观察到类似现象尚未可知。③处理过程中每次短暂灌注/缺血 60 s 优于 30 s,如果缺血处理时间过短,后处理并不能体现出心脏保护效果<sup>[15-16]</sup>。

另外,对于心脏缺血预处理与后处理效果的评价,现有大多数研究采用了 40 多年前发现的以心肌酶谱释放的结果作为评价处理观察指标来判断评估梗死面积,但这类指标在评价心肌保护作用中效果十分有限。目前虽然一些诸如心脏 MRI 应用于研究,但由于缺乏统一的处理标准,缺乏对处理方式、处理时机不同效果差异的评价,无法避免存在一定的偏倚,使各临床试验间的可比性大大降低。

目前证据表明,STEMI 患者在行 PCI 治疗中施以缺血后处理对心脏是有保护作用的,一项定于 2014 年得出报告的临床疗效注册研究 DANAMI-3 试验(www.clinicaltrials.gov NCT01435408)对后处理是否有利于 PCI 患者值得期待。

#### 参考文献

- [1] KUSHNER F G, HAND M, SMITH S C Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines 2009 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2205-2241.
- [2] ORNATO J P. The ST-segment-elevation myocardial infarction chain of survival [J]. *Circulation*, 2007, 116: 6-9.
- [3] WIDIMSKY P, WIJNS W, FAJADET J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 943-957.
- [4] LØNBORG J, ENGSTRØM T. Determining the optimal time to introduce ischemic postconditioning [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9: 541-543.
- [5] YELLON D M, HAUSENLOY D J. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357, 1121-1135.
- [6] STAAT P, RIOUFOL G, PIOT C, et al. Postconditioning the human heart [J]. *Circulation*, 2005, 112: 2143-2148.
- [7] LASKEY W K. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 65: 361-367.
- [8] FREIXA X, BELLERA N, ORTIZ-PEREZ J T, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 103-112.
- [9] BOTKER H E, KHARBANDA R, SCHMIDT M R, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375: 727-734.
- [10] KITAKAZE M, ASAKURA M, KIM J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials [J]. *Lancet*, 2007, 370: 1483-1493.
- [11] PIOT C, CROISILLE P, STAAT P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 473-481.
- [12] LONBORG J, VEJLSTRUP N, KELBAEK H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1491-1499.
- [13] FERDINANDY P, SCHULZ R, BAXTER G F. Interaction of cardio-vascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning [J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59: 418-458.
- [14] MANINTVELD O C, TE LINTEL H M, VAN DEN BOS E J, et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H155-H1560.
- [15] LIN X M, ZHANG Z Y, WANG L F, et al. Attenuation of tumor necrosis factor-alpha elevation and improved heart function by postconditioning for 60 seconds in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 1833-1839.
- [16] PENNA C, TULLIO F, MERLINO A, et al. Postconditioning cardioprotection against infarct size and post-ischemic systolic dysfunction is influenced by gender [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104: 390-402.