DOI:10.16016/j.1000-5404.201509120

七氟烷预处理对心脏瓣膜置换术患者炎性反应及心肌组织 GSK3β、STAT5A 表达的影响

陈 勤,余 丹,游 嘉,李 洪,杜智勇,黄 河,杨天德 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院麻醉科)

[摘要] **目的** 探讨七氟烷预处理对体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)下心脏瓣膜置换术患者心肌损伤的影响及潜在机制。**方法** 我院择期行心脏瓣膜置换术患者 24 例,完全随机分为 2 组($n=12$):七氟烷预处理组和静脉麻醉对照组。麻醉维持:七氟烷预处理组于麻醉诱导插管后开始吸入 1MAC 七氟烷 20 min,再洗脱 10 min;静脉麻醉对照组术中不吸入七氟烷。于麻醉诱导后即刻(T0)、主动脉开放 2 h(T1)、6 h(T2)、24 h(T3)、48 h(T4)采集桡动脉血并分离血浆,采用 ELISA 测定 TNF-α、IL-6 浓度,双向测流免疫法测定心肌肌钙蛋白Ⅰ(cardiac troponin Ⅰ, cTnⅠ)浓度及免疫抑制法测定磷酸肌酸同工酶(creatine phosphokinase isoenzyme, CK-MB)活性;于七氟烷洗脱后 CPB 前取右心耳组织,用 Western blot 检测糖原合成酶激酶 3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)、STAT5A 磷酸化水平表达。**结果** 与 T0 比较,2 组 T1 ~ T3 时的 cTnⅠ、TNF-α、IL-6 浓度及 CK-MB 活性均升高($P<0.05$);与对照组比较,预处理组 T1 ~ T2 时的 TNF-α、T1 ~ T3 时的 IL-6 的浓度均降低($P<0.05$),而 cTnI浓度、CK-MB 活性 2 组差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,预处理组患者的右心耳组织的 GSK3β、STAT5A 磷酸化水平明显增高($P=0.046\ 9$、$0.005\ 8$)。**结论** 七氟烷预处理减轻心脏瓣膜置换术患者的炎症反应并且可能通过增加心肌组织 GSK3β、STAT5A 磷酸化表达介导心肌保护效应。

[关键词] 麻醉药,吸入;缺血预处理,心肌;再灌注损伤;糖原合成酶激酶 3β;STAT5A
[中图法分类号] R322.11; R654.2; R971.2 [文献标志码] A

Effects of sevoflurane preconditioning on inflammatory response and myocardial expression of GSK-3β and STAT5A in the patients undergoing valve replacement

Chen Qin, Yu Dan, You Jia, Li Hong, Du Zhiyong, Huang He, Yang Tiande (Department of Anesthesiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of sevoflurane preconditioning on inflammatory response and myocardial injury in the patients undergoing valve replacement under cardiopulmonary bypassing (CPB) and investigate its underlying mechanisms. **Methods** Twenty-four patients scheduled for elective valve replacement in our hospital from May to August 2015 were recruited in this study, and they were randomly divided into 2 groups ($n=12$), sevoflurane preconditioning group and total intravenous anaesthesia group (control). Sevoflurane of 1 minimum alveolar concentration (MAC) was administered for 20 min after intubation followed by a 10 min washout before CPB in sevoflurane preconditioning group, and such administration for the intravenous anesthesia control group. Blood samples were collected for detection of plasma concentrations of TNF-α and IL-6 by ELISA, that of cTnⅠ by bidirectional lateral flow immunoassay, and activity of creatine-MB by immunosuppressiom assay after anesthesia induction (T0), at 2 (T1), 6 (T2), 24 (T3) and 48 h (T4) after aorta de-clamping respectively. A biopsy of the atrium was taken between the end of washout period and start of the CPB to determine the expression of phosphorylated GSK3β and STAT5A by Western blotting. **Results** The plasma concentration of cTnⅠ, TNF-α, IL-6 and the

[基金项目] 第三军医大学新桥医院临床科研基金(2014YLC29)
[通信作者] 杨天德,E-mail:31011@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160128.1703.003.html(2016-01-28)

activity of creatine-MB at T1 ~ T3 were significantly increased in both groups when compared with T0 ($P < 0.05$). Compared with control group, the concentrations of TNF-α at T1 ~ T2 and IL-6 at T1 ~ T3 were obviously decreased ($P < 0.05$), while the concentration of cTn Ⅰ and the activity of CK-MB had no differences. The expression levels of phosphorylated GSK3β and STAT5A were significantly increased in the preconditioning group than the control group ($P = 0.0469$, $P = 0.0058$). **Conclusion** Sevoflurane preconditioning reduces the inflammatory reaction in the patients undergoing valve replacement, and exerts cardio-protective effects by enhancing phosphorylation of GSK3β and STAT5A.

[**Key words**] anesthetics, inhalation; ischemic preconditioning, myocardium; reperfusion injury; glycogen synthase kinase 3β; STAT5A

Supported by the Project of Clinical Research of Xinqiao Hospital of Third Military Medical University (2014YLC29). Corresponding author: Yang Tiande; E-mail: 31011@sina.com

心肌缺血再灌注损伤是心脏手术面临的重要问题,再灌注期间大量氧自由基、细胞因子的释放和钙超载、能量利用障碍造成心肌不可逆损伤[1],明显增加了心血管不良事件的发生率及患者病死率。如何减轻心肌缺血再灌注损伤,是临床医师关注的焦点。吸入麻醉药七氟烷除麻醉、镇静作用外,还能启动机体内源性保护通路产生心肌保护效应[2-3],而无亚损伤性,具有广阔的应用前景。糖原合成酶激酶 3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)[4]和信号转导和转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族[3]是内源性保护通路下游的靶点,在抗缺血再灌注损伤过程中发挥着重要作用,本研究拟观察七氟烷预处理对心脏瓣膜置换术患者心肌损伤的影响并探讨其可能机制,为麻醉药物心肌保护提供临床依据,这对降低患者围术期心血管并发症、提高患者预后有着重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。选择 2015 年 5 -8 月第三军医大学新桥医院的择期心脏瓣膜置换术的患者 24 例,ASA Ⅰ ~ Ⅲ级,心功能Ⅰ ~ Ⅲ级,年龄 40 ~75 岁。排除以下情况:既往有高血压、冠心病、糖尿病病史;术前左室射血分数(LVFE) <40%;术前 24 h 内发生心绞痛、心肌酶谱升高;术前 1 个月内发生心肌梗死;有活动性感染、风湿活动者严重肝肾疾病(ALT、AST > 150 U/L, Ccr > 1.5 mg/dL);严重慢性阻塞性肺疾病(FEV1 <0.8 L);严重凝血功能异常;术前 2 d 内服用磺脲类、腺苷、尼可地尔、茶碱等药物;既往有瓣膜置换手术史或合并有冠状动脉旁路移植术、血管手术;既往对麻醉药严重副反应、过敏史。采用完全随机设计分成 2 组($n = 12$):七氟烷预处理组和静脉麻醉对照组。

1.2 主要药品、试剂和仪器

七氟烷(艾伯维医药贸易上海有限公司,规格 250 mL/瓶),TNF-α ELISA 试剂盒、IL-6 ELISA 试剂盒(重庆海韵生物技术有限公司),GSK3β 抗体(Abcam 公司,货号 ab93926),磷酸化 Ser9 位点 GSK3β 抗体(Immunoway 公司,货号 YP0124),STAT5A 抗体(Abcam 公司,货号 ab32043),磷酸化 Tyr694 位点 STAT5A 抗体(Abcam 公司,货号 ab30648),磷酸肌酸同工酶(creatine phosphokinase isoenzyme, CK-MB)检测试剂盒(宁波瑞源生物科技有限公司),心肌肌钙蛋白Ⅰ(cardiac troponin Ⅰ, cTnⅠ)检测试剂(瑞莱生物工程有限公司),芬兰 Labsystems Multiskan MS-352 型酶标仪,芬兰 Thermo Labsystems AC8 型洗板机,隔水式恒温培养箱(GNP-9080),微量高速离心机(TG16W),DU640 型核酸蛋白分析仪(Backman 公司),凝胶成像系统 Gel Doc 2000(Bio-Rad 公司)。

1.3 方法

入室后开放静脉通路,常规监测心电图、脉氧饱和度、呼气末二氧化碳分压、呼气末七氟烷浓度(end-tidal sevoflurane concentration, C_{ET}Sevo)、有创动脉压、中心静脉压、鼻咽温、尿量、血气分析及激活全血凝固时间(activated coltting time, ACT)。麻醉诱导前静脉滴入地塞米松磷酸钠注射液 10 mg。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、依托咪酯 0.2 ~0.4 mg/kg、舒芬太尼 0.2 ~0.4 μg/kg、罗库溴铵 0.8 ~1.0 mg/kg,气管插管后调整呼吸参数行机械通气。麻醉维持:对照组静脉输注咪达唑仑 0.05 ~0.1 mg/(kg·h)、舒芬太尼 0.5 ~1 μg/(kg·h)、罗库溴铵 0.1 ~0.5 mg/(kg·h)、右美托咪啶 0.5 ~1 μg/(kg·h);预处理组于麻醉诱导插管后根据患者血压开始经挥发罐吹入 2% ~5% 七氟烷,氧流量 4 L/min,根据 C_{ET}Sev 调整吸入七氟烷浓度、氧流量使 C_{ET}Sev 达到 1 MAC(稳定时七氟烷约 2% ~2.5%,氧流量 2 L/min)并维持 20 min,再关闭七氟

烷,洗脱 10 min 至 C_{ET}Sev 浓度小于 0.1 MAC,余处理同对照组。复温时静脉泵注多巴胺 3~8 μg/(kg·min),硝酸甘油 0.3~2.5 μg/(kg·min),维持血流动力学平稳,术毕送回心外科 ICU 持续心电监护。

1.4 观察指标

分别记录麻醉诱导前,CPB 前即刻,CPB 后即刻,主动脉开放 2、24 h 各时间点的平均动脉压(MAP),心率(HR);于麻醉诱导后即刻(T0)、主动脉开放 2 h(T1)、6 h(T2)、24 h(T3)、48 h(T4)用 EDTA 管采集桡动脉血,高速离心机 4 000 r/min 离心 10 min,收集血浆并分装置 -80 ℃冰箱保存待统一测定,同时测定各时间点的 HCT 值校正;于七氟烷洗脱后、CPB 前取右心耳组织,于液氮速冻后转至 -80 ℃冰箱统一保存。采用双向测流免疫法测 cTnⅠ浓度,免疫抑制法测定 CK-MB 活性(新桥医院检验科)。记录主动脉阻断时间、CPB 时间、ICU 停留时间、带管时间、术后不良事件发生率及多巴胺、麻醉药用量。术后不良事件包括严重心律失常如(室扑、室颤)、心跳骤停、死亡、心衰、心肌梗死。

1.4.1 酶联免疫法检测血浆 TNF-α、IL-6 浓度 操作依照说明书,分别加入空白孔:无;标准品孔:不同浓度标准品 50 μL,链霉亲和素-HR 50 μL;待测 TNF-α 孔:血浆 40 μL,抗-TNF-α 抗体(或抗-IL-6 抗体)10 μL,链霉亲和素-HRP 50 μL。封孔,37 ℃温育 60 min。洗涤 5 次,拍干后每孔加入显色剂 A 50 μL,显色剂 B 50 μL,37 ℃避光显色 10 min,再加入终止液 50 μL,10 min 内以 450 nm 波长、空白孔调零测量各孔的光密度值,根据标准品浓度及其光密度值计算对应样品浓度。

1.4.2 Western blot 检测心肌组织磷酸化 GSK3β、STAT5A 表达 取冻存心肌组织约 40 mg,经组织匀浆器破碎,-20 ℃冻存细胞 20 min,离心,提取上清液,加考马斯亮蓝染色液后测定蛋白浓度,再加入加样缓冲液置沸水中煮 6 min,室温冷却后,4 ℃冰箱保存备用;制备 4% 浓缩胶及 10% 分离胶,加入蛋白样品,上样量为 50 μg,电泳分离蛋白质后,转至硝酸纤维素膜;再经 5% 脱脂牛奶封闭后,加入(1∶1 000)稀释的一抗(为抗体 GSK3β、磷酸化 GSK3β、STAT5A、磷酸化 STAT5A 之一)4 ℃过夜,经 TBST 换洗 3 次后,加入(1∶1 000)稀释的二抗 2 h 后,TBST 换洗 3 次,置于发光剂增强反应,暗室显影,并扫入凝胶成像系统图像分析计算光密度值。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内不同时间点之间的比较用重复测量数据的方差分析,组间对应时间点的比较用多变量方差分析;随机设计资料样本均数比较用 t 检验;两样本率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般资料及术中、术后一般情况

2 组患者术前一般资料及手术时间比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后七氟烷预处理组有 1 例患者发生心跳骤停,经心肺复苏再插管抢救后好转,对照组无不良事件发生,2 组差异无统计学意义($P>0.05$),主动脉开放后 24 h 2 组多巴胺使用情况差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 2 组患者术中血压、心率变化

2 组患者术中各时间点的 MAP、HR 比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 2 组患者各时间点的 MAP 和 HR($n=12$, $\bar{x} \pm s$)

指标	基础值	CPB 前	CPB 后	术后 2 h	术后 24 h
MAP(mmHg)					
对照组	87±14	69±8[a]	73±8[a]	80±10	90±10
预处理组	89±8	73±8[a]	70±6[a]	79±8	86±8
HR(/min)					
对照组	105±22	91±24	93±15	91±17	104±21
预处理组	100±24	96±20	90±10	93±19	94±10

a:$P<0.05$,与基础值比较

表 1 2 组患者一般资料及术中、术后情况($n=12$)

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	射血分数(%)	男/女(例)	ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ)	房颤(例)	电击复跳/自动复跳比	使用临时起搏器比例
预处理组	49.08±2.37	160.7±2.51	54.28±1.89	66.19±1.25	5/7	3/9	5	1/11	3/9
对照组	48.92±2.79	158.5±1.46	59.24±2.18	61.62±2.30	3/9	2/10	3	2/10	3/9

组别	舒芬太尼(μg)	CPB 时间(min)	主动脉阻断时间(min)	手术时间(min)	ICU 时间(h)	拔管时间(h)	术后不良事件例数	术后 24 h 多巴胺 >5 μg/(kg·min)
预处理组	516.70±38.60	121.2±10.30	88.00±8.77	209.20±13.61	71.79±7.67	22.46±2.27	1	3/9
对照组	475.00±27.18	112.3±10.16	75.92±8.74	220.90±16.33	74.08±3.36	26.21±3.27	0	4/8

表 3 2 组患者各时间点血浆检测指标的比较($n=12$, $\bar{x}\pm s$)

时间点	cTnⅠ(ng/mL)	CK-MB(IU/L)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(ng/mL)
T0				
对照组	0.001 0±0.000 6	13.1±2.8	37.76±8.40	32.17±7.67
预处理组	0.001 0±0.00 00	15.2±4.1	41.01±9.78	34.60±6.61
T1				
对照组	3.778 9±1.738 8[b]	106.4±32.1[b]	229.83±43.34[b]	140.67±26.72[b]
预处理组	4.286 1±3.897 9[b]	118.4±45.1[b]	142.63±35.52[ab]	117.13±17.63[ab]
T2				
对照组	4.981 4±5.933 3[b]	91.6±29.9[b]	155.47±30.19[b]	116.90±22.63[b]
预处理组	5.095 4±4.852 0[b]	104.2±49.9[b]	106.24±22.73[ab]	95.98±12.32[ab]
T3				
对照组	4.202 8±6.102 3[b]	74.8±28.1[b]	79.21±21.91[b]	73.25±11.86[b]
预处理组	5.014 0±4.283 9[b]	70.4±19.3[b]	70.41±13.62[b]	59.76±13.24[ab]
T4				
对照组	3.363 9±6.111 2	41.8±12.4[b]	54.92±12.89[b]	50.89±11.51[b]
预处理组	3.175 3±2.472 0[b]	42.4±14.1[b]	55.07±9.63[b]	47.06±9.16[b]

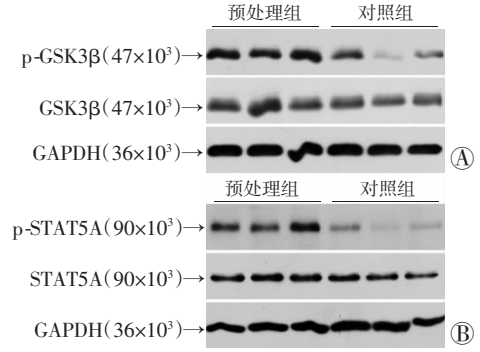
a:$P<0.05$,与对照组同时点比较;b:$P<0.05$,与 T0 比较

2.3 2 组患者各时点血浆 cTnⅠ、CK-MB、TNF-α、IL-6 变化

2 组患者 T0 时各指标比较差异无统计学意义,与 T0 比较,2 组 T1~T3 时的 cTnⅠ、TNF-α、IL-6 浓度及 CK-MB 活性均升高($P<0.05$);与对照组比较,七氟烷预处理组 T1~T2 时点的 TNF-α 及 T1~T3 时点的 IL-6 的浓度均降低($P<0.05$),2 组 cTnⅠ浓度、CK-MB 活性差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

2.4 2 组患者右心耳组织 GSK3β、STAT5A 磷酸化水平

与对照组比较,七氟烷预处理组患者的右心耳组织的 GSK3β、STAT5A 磷酸化水平明显增高(0.936 9±0.112 2 *vs* 0.455 1±0.271 7, $P=0.046\ 9$;1.334 9±0.328 9 *vs* 0.828 1±0.227 9, $P=0.005\ 8$;图 1)。



A:GSK3β 蛋白 Ser9 位点磷酸化水平;B:STAT5A 蛋白 Tyr694 位点的磷酸化水平

图 1 Western blot 检测七氟烷预处理对患者心肌组织 GSK3β、STAT5A 蛋白磷酸化水平的影响

3 讨论

本研究结果表明:与静脉对照组比较,七氟烷预处理组减少了炎症因子 TNF-α、IL-6 的释放,增加了患者右心耳 GSK3β、STAT5A 磷酸化水平的表达,并未增加术中低血压和术后不良事件发生率。

心肌缺血再灌注损伤是指心肌组织经长时间缺血后恢复血流灌注时组织损伤反而加重的现象,常见于心脏手术、经皮腔内冠脉血管成形术及溶栓治疗的患者[1]。它增加了患者术后不良事件发生率和死亡率,因而探索有效方案以减轻缺血再灌注损伤具有重要意义。研究证实心肌缺血预处理、后处理及药物处理均能减轻再灌注所致的损伤[5],但前两者对心脏有亚损伤性,临床应用较为局限,七氟烷处理能有效避免上述缺点,有着广阔的应用前景。

七氟烷的抗缺血效应已得到证实[6-8],而具体机制尚未明确,目前认为主要与激活 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors,GPCR)、蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)、生存活化因子增强(survivor activating factor enhancement,SAFE)通路、再灌注损伤救援激酶(reperfusion injury salvage kinase,RISK)通路等信号通路并最终作用于线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,MPTP)和线粒体敏感的钾通道(mitochondrial ATP-sensitive potassium,mitoK_{ATP})并且产生 NO、活性氧(reactive oxygen,ROS)等有关[9-10]。作为 RISK、SAFE 通路下游汇合的关键酶,

GSK3β 在抗缺血再灌注损伤过程中发挥关键性作用。它通过磷酸化失活抑制 MPTP,从而减轻大量钙超载、氧化应激引起 MPTP 开放所致线粒体黏膜电位破坏、ATP 消耗、细胞死亡[4]。此外,作为 SAFE 通路的重要组成部分,STAT 的抗缺血作用也得到证实[3]。目前认为 STATs 家族中抗心肌缺血作用的主要成员为 STAT1/3[11],而 STAT5A 是否参与了该过程的研究甚少,麻醉药物预处理能否激活 STAT5A 尚不清楚。

关于麻醉药物预处理的临床研究中,因药物管理的时间、浓度、方法有很大的差异,得出的结论也不尽相同。Julier 等[12]用 2 MAC 的七氟烷对冠状动脉旁路移植术患者预处理 10 min 后,发现七氟烷组术后心肌损伤标志物并未降低,但却伴随 BNP 浓度降低,PKC 表达增加,显示了一定的心肌保护效应; Piriou 等[13]用1 MAC 的七氟烷预处理 15 min 也未降低 cTnⅠ浓度,但却提高了患者术后心脏指数(CI);而另一项研究使用异氟烷预处理结合丙泊酚后处理,发现术后患者心肌损伤标志物较对照组明显降低,术后心肌功能的恢复更好[14]。本研究综合考虑手术进程和既往临床研究方案,选择了 1 MAC 七氟烷预处理 20 min,来研究七氟烷预处理的心肌保护效应。

研究发现 2 组患者术中血压、心率无明显差异,说明 1 MAC 七氟烷并未导致患者术中血流动力学紊乱,是安全可行的浓度。然而研究并未发现 2 组术中复跳方式及术后正性肌力药物使用情况、不良事件发生率有明显差异,这与高成杰等[15]的研究相反,可能是七氟烷处理的时间不够长。

研究发现 2 组患者主动脉开放 2、6、24 h 血浆 TNF-α、IL-6 较术前明显升高,表明心肌缺血再灌注、手术、转机等因素导致了炎症因子释放。然而与对照组比较,预处理组患者主动脉开放后 2、6 h 的 TNF-α 及 2、6、24 h 的 IL-6 明显降低,表明七氟烷预处理能减轻换瓣手术的炎症反应。cTnⅠ是反应心肌损伤的高敏感性和特异性的指标,与患者的长期生存率呈负相关。研究发现七氟烷预处理并无减轻心肌损伤标志物的效应:2 组患者手术前后 cTnⅠ浓度、CK-MB 活性并无差异。这可能因为换瓣手术本身就能导致心肌损伤,对结果有一定的影响。

既往研究多关注 GSK3β 在再灌注期间[16-17]的表达,较少观察其在缺血前[2]表达的变化。本研究结果表明:七氟烷预处理组右心耳组织的 GSK3β 磷酸化水平增高,证实了七氟烷预处理可在缺血前增加 GSK3β 磷酸化表达来介导心肌保护作用。关于 STAT5A 在预处理中的作用尚存争议,目前观点认为 STAT5A 主要参与人心肌的保护效应[18],对动物的作用不大[19-20]。本研究发现七氟烷预处理也能增加患者心耳组织磷酸化 STAT5A 表达,表明 STAT5A 可能参与了七氟烷的心肌保护效应。

出于对患者和手术的考虑,本研究未取处理前和再灌注后的心耳组织与处理后做对比,但完全随机对照分组平衡了非处理因素的影响。此外,研究仅观察了七氟烷预处理对无合并症患者心肌损伤的短期影响,而其远期影响以及对合并高血压、糖尿病的患者是否仍具保护效应需进一步探讨。后期可选择手术本身对心肌损伤小的冠状动脉旁路移植术患者,探讨七氟烷能否减轻心肌损伤标志物,产生心肌保护效应,并进一步寻找 STAT5A 下游靶点,探索七氟烷预处理的分子机制。

综上所述,本研究结果提示:七氟烷预处理减轻心脏瓣膜置换术患者的炎症反应,可能通过增加心肌组织 GSK3β、STAT5A 磷酸化表达介导心肌保护效应。

参考文献:

[1] Yellon D M, Hausenloy D J. Myocardial reperfusion injury [J]. N Engl J Med, 2007, 357(11): 1121-1135. DOI: 10.1056/NEJMra071667

[2] Mellidis K, Ordodi V, Galatou E, *et al*. Activation of prosurvival signaling pathways during the memory phase of volatile anesthetic preconditioning in human myocardium: a pilot study[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 388(1/2): 195-201. DOI:10.1007/s11010-013-1910-5

[3] Knight R A, Scarabelli T M, Stephanou A. STAT transcription in the ischemic heart[J]. JAKSTAT, 2012, 1(2): 111-117. DOI:10.4161/jkst.20078

[4] Hausenloy D J. Cardioprotection techniques: preconditioning, postconditioning and remote conditioning (basic science) [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(25): 4544-4563.

[5] Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic[J]. Lancet, 2013, 381(9861): 166-175. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60916-7

[6] Zhao J, Wang F, Zhang Y, *et al*. Sevoflurane preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury *via* caveolin-3-dependent cyclooxygenase-2 inhibition[J]. Circulation, 2013, 128(11 Suppl 1): S121-S129. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000045

[7] Yao Y T, Liu D H, Li L H. Comparison of cardio-protective effects induced by different modalities of sevoflurane conditioning in isolated rat hearts[J]. Perfusion, 2016, 31(2): 156-163. DOI: 10.1177/0267659115590833

[8] Kojima A, Kitagawa H, Omatsu-Kanbe M, *et al*. Sevoflurane protects ventricular myocytes against oxidative stress-induced cellular Ca2 + overload and hypercontracture[J]. Anesthesiology, 2013, 119(3): 606 - 620. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318292ee52

[9] Kunst G, Klein A A. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection-cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia[J]. Anaesthesia , 2015, 70(4): 467 - 482. DOI: 10.1111/anae.12975

[10] Pagel P S. Myocardial protection by volatile anesthetics in patients undergoing cardiac surgery: a critical review of the laboratory and clinical evidence[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(5): 972 - 982. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.10.011

[11] Boengler K, Stahlhofen S, Konietzka I, *et al*. STAT3 in the Matrix of Cardiomyocyte Mitochondria Regulates Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore[J]. Circulation, 2009, 120(18): S813 - S814.

[12] Julier K, da-Silva R, Garcia C, *et al*. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study[J]. Anesthesiology, 2003, 98(6): 1315 - 1327.

[13] Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, *et al*. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bicentre trial[J]. Br J Anaesth, 2007, 99(5): 624 - 631.

[14] Huang Z, Zhong X, Irwin M G, *et al*. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121(2): 57 - 69. DOI: 10.1042/CS20100435

[15] 高成杰, 李波, 王惠霞, 等. 七氟醚预先给药对心脏瓣膜置换术患者炎性反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(9): 1081 - 1084.

[16] Pagel P S, Krolikowski J G, Neff D A, *et al*. Inhibition of glycogen synthase kinase enhances isoflurane-induced protection against myocardial infarction during early reperfusion *in vivo*[J]. Anesth Analg, 2006, 102(5): 1348 - 1354.

[17] Lemoine S, Zhu L, Beauchef G, *et al*. Role of 70-kDa ribosomal protein S6 kinase, nitric oxide synthase, glycogen synthase kinase-3 beta, and mitochondrial permeability transition pore in desflurane-induced postconditioning in isolated human right atria[J]. Anesthesiology, 2010, 112(6): 1355 - 1363. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d74f39

[18] Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, *et al*. STAT5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning in humans: short communication[J]. Circ Res, 2012, 110(1): 111 - 115. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259556

[19] Yamaura G, Turoczi T, Yamamoto F, *et al*. STAT signaling in ischemic heart: a role of STAT5A in ischemic preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(2): H476 - H482.

[20] Goodman M D, Koch S E, Afzal M R, *et al*. STAT subtype specificity and ischemic preconditioning in mice: is STAT-3 enough?[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(2): H522 - H526. DOI: 10.1152/ajpheart.00231.2010

(**收稿**:2015-09-21;**修回**:2015-10-21)

(编辑 吴培红)