

糖尿病肢体缺血再灌注心肌损伤防治的研究进展

薛 阳, 徐紫清, 张 杰(综述), 薛建军(审校)

基金项目: 甘肃省科技计划资助项目(编号:20JR10RA435); 甘肃省中医药管理局科研课题(编号:GZK-2018-29)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学第一临床医学院(薛 阳, 张 杰); 730000 兰州, 甘肃省中医院麻醉疼痛医学中心(徐紫清, 薛建军)

作者简介: 薛 阳, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合麻醉。E-mail: xy0606123@163.com

通信作者: 薛建军, 医学硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 中西医结合麻醉。E-mail: enchill@163.com

[摘要] 糖尿病患者机体内环境长期处于高血糖的状态。当发生肢体缺血再灌注(IR)时, 相较于非糖尿病患者的组织和脏器更易受损, 且程度更严重。该文就糖尿病肢体 IR 心肌损伤及其防治作一综述。

[关键词] 糖尿病; 肢体缺血再灌注; 心肌损伤; 信号通路; 能量代谢紊乱

[中图分类号] R 587 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)10-0999-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.22

Research progress in the prevention and treatment of myocardial injury caused by limb ischemia reperfusion in diabetes mellitus XUE Yang, XU Zi-qing, ZHANG Jie, et al. *The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*

[Abstract] The bodies of diabetic patients are in internal environment of hyperglycemia for a long time, and when their limb ischemia reperfusion(IR) occurs, the tissues and organs of the diabetic patients are more vulnerable and the damages of their tissues and organs are more serious than those of the non-diabetic patients. This paper reviews the myocardial injury caused by limb IR in patients with diabetes mellitus and its prevention and treatment.

[Key words] Diabetes mellitus; Limb ischemia reperfusion; Myocardial injury; Signal pathway; Energy metabolism disorder

在下肢骨科手术中, 止血带的应用为术者提供了清晰的视野且能减少术中失血, 但在肢体恢复血运后引起的氧自由基增加、能量代谢紊乱等一系列反应会造成局部和远端器官的损伤, 其中心脏是最容易受累的重要脏器之一^[1]。糖尿病患者由于其特殊的内环境因素, 当发生肢体缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤时, 心脏更易受损且程度较普通患者更为严重^[2]。近年来, 有较多针对糖尿病患者肢体 IR 心肌损伤的研究, 现将国内外相关研究进展综述如下。

1 肢体 IR 及其发生机制

IR 是指心肌组织经过一段时间缺血, 再次恢复血流供应后, 重新供应的血流中会产生氧自由基和炎症因子等有害物质, 对心肌组织中的细胞造成损伤。当发生肢体 IR 时, 引起局部血管损伤, 促进血管炎症的发生和内皮细胞的凋亡, 导致接受再灌注的骨骼肌出现比缺血前更加严重的损伤^[3]。然而, 当发生肢体

IR 时, 不仅局部组织会受到损伤, 还可引起代谢紊乱, 导致远端脏器受损^[4], 严重时甚至会引发全身炎症反应和多器官功能障碍综合征^[5]。肢体 IR 后对心、脑、肝、肾、肺等器官均有损害^[6], 且随着再灌注的时间和程度不同, 受损程度也不同。有研究表明, 发生 IR 后的心肌组织内线粒体氧化应激反应增强, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 活化 MAPK-线粒体依赖性凋亡途径, 导致 p38-MAPK 和 JNK-MAPK 磷酸化, Bax/Bcl-2 比值失衡, 促进 Caspase 级联反应和增加细胞凋亡^[7], 激活 HMGB1 信号通路, 介导炎症反应发生^[8]。有研究表明, 当大鼠发生肢体 IR 时, 股动脉中 HMGB1 与糖基化终产物受体结合可以促进血管炎症和内皮细胞凋亡, 引起急性肢体 IR 期间的血管损伤^[9]。肢体 IR 降低了肾皮质线粒体中的过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α 及其下游基因 NDUFS1 和 ATP50 的 mRNA 表达水平, 以及增加细胞

外信号调节激酶(ERK)1/2、Akt 的磷酸化和血清和糖皮质激素调节激酶 1(SGK1)活性。同时,肢体 IR 还可通过增加 p62 蛋白丰度和阻止 LC3-I 转化为 LC3-II 来抑制经典自噬通道。肢体 IR 可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号转导,增加自噬而造成肺组织损伤,并且肺组织中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量显著增加,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量显著降低,诱发大量炎症因子产生^[10-11]。Gökalp 等^[12]的研究发现,将大鼠分别进行下肢 IR 造模和肝脏 IR 造模,结果发现两组 MDA 水平均显著增高、谷胱甘肽水平均显著降低。除此之外,两组细胞凋亡结果方面无显著差异,表明肢体 IR 后造成的肝脏损伤和肝脏本身 IR 损伤同等重要。肝脏发生 IR 后可诱导肝细胞凋亡,产生强氧自由基和 SOD,造成中性粒细胞聚集,增加炎症因子的产生,升高丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和总胆红素。此外,IR 发生后还会升高 Bax/Bcl-2 比值,引起 Akt 和 ERK1/2 的磷酸化^[13]。Bianco-Battles 等^[14]的研究发现,进行了 2 h 的双下肢 IR 小鼠,大脑内大量 Caspase-3 免疫阳性细胞和小胶质细胞被激活,肢体 IR 后产生的全身炎症可诱导神经炎症和促进大脑凋亡,造成远端大脑的损伤。在临床中,ERK 和 Akt 已被证明在衰竭的心脏中会被慢性激活。Akt 是再灌注损伤补救激酶途径的关键蛋白,STAT5 可作为激动因子增强该条途径,在心脏保护中起到关键作用^[15]。综上所述,肢体 IR 在临床上较为常见,其发生不仅对局部组织损伤严重,且波及范围广,影响程度深。临床医师应高度重视,及时进行干预。

2 糖尿病患者肢体 IR 后心肌损伤

2.1 糖尿病流行病学调查 糖尿病是由于相对胰岛素缺乏、胰岛素抵抗等原因引起的一种慢性代谢性疾病。据统计,全球有糖尿病患者约 4.63 亿人,成年人糖尿病患病率约为 9%^[16]。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[17]显示,我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%,而知晓率和治愈率仅有 1/3 左右。由于糖尿病患者机体内环境长期处于高血糖水平,极易使血管内皮受到损害,可危及心、脑、肾、眼、足、周围神经等。近 60% 的确诊糖尿病患者没有得到恰当的管理,从而增加了并发症的发生率。

2.2 糖尿病心肌损伤 有研究表明,糖尿病可导致心脏大血管病变,诱导内皮细胞功能障碍、高凝状态和全身炎症反应^[18]。对心肌组织预后而言,糖尿病极易致使发展为严重程度的心肌衰竭^[19-20]。有研究在诱导糖尿病大鼠时发现,糖尿病诱导后的大鼠心脏

出现左心室扩张与心肌细胞肥大,并且发生舒张功能障碍;与对照组相比,糖尿病诱导大鼠心肌内膜下和间质区域炎症细胞的增加、纤维化的产生和 ROS 含量的升高,且这种情况在心肌内膜下的反应比间质区域更严重,导致在心肌内膜下比间质区更容易发生心功能不全^[21]。一项研究表明,糖尿病会影响心脏正常代谢,并可致心脏自噬能量底物失调,心肌细胞内自噬细胞被激活形成吞噬细胞,并影响溶酶体降解^[22]。

2.3 肢体 IR 后糖尿病患者的 糖尿病患者机体内环境长期处于高血糖的状态下,对心肌组织和心脏功能造成了一定水平的损伤,当肢体发生 IR 后,糖尿病患者更易造成心肌损伤。有研究显示,心血管疾病并发症逐渐成为糖尿病的主要并发症,其病死率超过单纯心血管疾病病死率的 1~2 倍,且心肌受损更严重,预后更差^[23]。有研究发现,在糖尿病大鼠造模过程中,糖尿病大鼠腓肠肌较非糖尿病大鼠已经出现更为严重的线粒体损伤,糖尿病大鼠 IR 引发的氧化应激和细胞凋亡产物增加明显高于非糖尿病大鼠的水平^[24]。也有研究发现,相较于普通小鼠,糖尿病小鼠心肌损伤加剧,心肌梗死面积增加,存活率降低,这与高糖血症所诱导的 microRNA-24(miR-24)和 O-GlcNAcylation 减少相关。实验证明 miR-24 是多种关键蛋白的靶点,以保护心肌细胞免受 IR 的损伤^[25]。

3 糖尿病肢体 IR 心肌损伤治疗

3.1 预适应治疗 远端肢体缺血预适应是对患者远端肢体进行多次缺血预处理,使其在发生肢体 IR 时,能够耐受缺血缺氧,减少骨骼肌和远端脏器损伤的一种方法^[26]。目前研究多集中在减少心肌损伤方面。高广生等^[27]的研究发现经过缺血预适应后的糖尿病下肢体缺血大鼠可明显降低再灌注时 ST 段抬高幅度、心肌酶谱值和心肌梗死面积。较为主流的作用机制可涉及腺苷、去甲肾上腺素、钾离子通道、热休克蛋白等多个方面。这可能与预处理晚期外泌体 miR-126a-3p 的表达有关^[28]。近年来,肢体缺血预适应经济有效、安全性高,在 IR 后远隔器官保护的研究中备受关注。

3.2 药物治疗 药物使用在临床中也较为广泛,主要针对肢体 IR 发生的几种发生机制:(1)自由基清除剂如乌司他丁、腺苷、一氧化氮等,预处理可减轻下肢 IR 引起的肺损伤^[29],还可减轻肢体 IR 所致的心肌损伤,抑制炎症和氧化应激反应的发生^[30]。(2)钙通道阻滞剂:如地尔硫草等,可降低受损组织和血清内 MDA 水平以及 MPO 活性^[31],其机制可能与减少氧自由基有关。(3)抗炎相关药物:地塞米松用于肢体 IR 的小鼠,可以通过抑制炎症因子减少骨骼肌结构和功能的

损伤^[32]。术前予右美托咪定可降低炎症因子的水平,减少肌肉损伤,还能够缓解麻醉后引起的低血压、心率失常和止血带造成的疼痛。通过观察干预后的组织病理学、免疫学、生化等指标,发现也可减轻肢体 IR 对远隔器官如心脏的损伤^[5,33-34]。(4)缓解能量代谢紊乱药物:实验研究证实,硫化氢不仅可以降低大鼠肢体 IR 后血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 的水平,且稳定线粒体中三磷脂腺苷的含量,减轻肢体 IR 后骨骼肌及远端器官的损伤,减轻局部炎症反应,并在缓解 IR 过程中线粒体跨膜电位和能量代谢紊乱方面具有重要价值^[35]。(5)抗氧化剂:通过观察大鼠肢体 IR 后肾功能损伤,发现 α -硫辛酸可以减少细胞凋亡和增加炎症标志物的免疫反应性,改善肾皮质的结构和免疫组织化学变化。(6)抗细胞凋亡药物:雷帕霉素可以通过抑制细胞焦化,下调相关信号通路的表达,减轻肢体 IR 造成的远隔器官损伤。(7)其他药物:还有一些干扰信号通路阻断或抑制剂、特异性抗蛋白药物和分子抑制剂等,但临床应用较少。

3.3 中医药治疗 中药可通过抗氧化、抑制炎症因子释放、减轻氧化应激反应等机制减轻肢体 IR 带来的损伤。研究发现,桃红四物汤是一种具有较好抗炎作用的传统汤剂,可以通过抑制炎症因子的分泌和减轻钙超载缓解肢体 IR 对于组织的损伤^[36]。另有研究表明,针刺可以改善糖尿病脂代谢紊乱,减轻微血管结构的损伤,且可避免药物副作用和药物不良反应。长期电针刺激可以改善慢性心衰大鼠心脏功能及心肌重构,减少心肌梗死面积,可抑制心脏损伤,改善血流动力学指标,抑制中性粒细胞浸润,减少心肌过氧化损伤^[37]。祖国传统医学技术在治疗糖尿病和心肌组织保护方面效果明确,且不良反应少,值得临床推广应用。

4 结语

综上所述,对于糖尿病患者肢体 IR 造成的远隔器官损伤,尤其是心肌组织损伤的研究已由表象深入到了机制研究,并针对肢体 IR 损伤已有防治措施。但目前仍有很多不足,大多数研究仅针对单纯肢体 IR 造成的损伤,未结合高血糖的风险因素,应综合考虑糖尿病患者肢体 IR 后器官损伤的防治,这有待进一步开展相关研究。

参考文献

[1] Grubić Rotkvić P, Planinić Z, LiberatiPršo AM, et al. The mystery of diabetic cardiomyopathy: from early concepts and underlying mechanisms to novel therapeutic possibilities[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5973.

[2] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomy-

opathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):585-607.

[3] Ganesh T, Zakher E, Estrada M, et al. Assessment of microvascular dysfunction in acute limb ischemia-reperfusion injury[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(4):1174-1185.

[4] Paekialakshmi B, Stewart IJ, Burnmeister DM, et al. Tourniquet-induced lower limb ischemia/reperfusion reduces mitochondrial function by decreasing mitochondrial biogenesis in acute kidney injury in mice[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(3):e15181.

[5] Yassin MM, Harkin DW, Barros D'SaAA, et al. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction[J]. *World J Surg*, 2002, 26(1):115-121.

[6] Gokalp O, Eygi B, Gokalp G, et al. Which distant organ is most affected by lower extremity ischemia-reperfusion? [J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 65:271-281.

[7] Yi C, Song M, Sun L, et al. Asiatic acid alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ROS-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3267450.

[8] 唐森胡. HMGB1 在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(4):410-414.

[9] Mi L, Zhang Y, Xu Y, et al. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:109005.

[10] Orhan M, Taş Tuna A, Ünal Y, et al. The effects of amantadine on lung tissue in lower limb ischemia/reperfusion injury model in rats [J]. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 2021, 29(1):77-83.

[11] Wen H, Zhang H, Wang W, et al. Tetrahydropalmitine protects against acute lung injury induced by limb ischemia/reperfusion through restoring PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy in rats[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 64:101947.

[12] Gokalp G, Eygi B, Kiray M, et al. How important is the damage to the liver after lower limb ischemia-reperfusion? An experimental study in a rat model[J]. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 2020, 28(1):127-133.

[13] Gao Y, Zhou S, Wang F, et al. Hepatoprotective effects of limb ischemic post-conditioning in hepatic ischemic rat model and liver cancer patients via PI3K/ERK pathways[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(14):2037-2050.

[14] Bianco-Batlles MD, Sosunov A, Polin RA, et al. Systemic inflammation following hind-limb ischemia-reperfusion affects brain in neonatal mice[J]. *Dev Neurosci*, 2008, 30(6):367-373.

[15] Raupach A, Feige K, Reiter C, et al. Remote ischemic preconditioning does not induce activation of Akt and STAT5 in the rat heart[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5):432.

[16] 吕若琦. 最新版“全球糖尿病地图”里的中国景象[J]. *江苏卫生保健*, 2020(2):56.

[17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.

[18] 荀靖琼, 康省, 唐敏娟, 等. 超重及肥胖 2 型糖尿病患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(5):460-463.

[19] 路芳, 郜媛. 2 型糖尿病患者常见并发症发生情况及影响因

- 素[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(5): 746 - 747, 750.
- [20] Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501 - 1525.
- [21] Guido MC, Marques AF, Tavares ER, et al. The effects of diabetes induction on the rat heart: differences in oxidative stress, inflammatory cells, and fibrosis between subendocardial and interstitial myocardial areas[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5343972.
- [22] Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, et al. Morphological characteristics in diabetic cardiomyopathy associated with autophagy[J]. *J Cardiol*, 2021, 77(1): 30 - 40.
- [23] Özbudak E, Eraldemir FC, Arıkan AA, et al. An evaluation of rivaroxaban and clopidogrel in a rat lower extremity ischemia-reperfusion model: an experimental study[J]. *Turk GogusKalp Damar Cerrahisi Derg*, 2019, 27(4): 513 - 520.
- [24] Pottecher J, Adamopoulos C, Lejay A, et al. Diabetes worsens skeletal muscle mitochondrial function, oxidative stress, and apoptosis after lower-limb ischemia-reperfusion: implication of the RISK and SAFE pathways? [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 579.
- [25] Wang D, Hu X, Lee SH, et al. Diabetes exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulation of microRNA and up-regulation of O-GlcNAcylation[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(3): 350 - 362.
- [26] Han D, Wang J, Wen L, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects against ischemic stroke via modulating microglia/macrophage polarization in mice[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6688053.
- [27] 高广生, 潘蕊, 苗晓东, 等. 无创性肢体缺血预适应对糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及缺血下肢的影响[J]. *糖尿病新世界*, 2018, 21(13): 54 - 56.
- [28] Li D, Zhao Y, Zhang C, et al. Plasma exosomes at the late phase of remote ischemic pre-conditioning attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury through transferring miR-126a-3p[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 736226.
- [29] 刘军, 马熠, 余相地. 乌司他丁对大鼠肢体缺血再灌注性肺损伤的保护作用[J]. *贵州医药*, 2018, 42(2): 146 - 147.
- [30] 刘鸿涛, 牛晓丽. 乌司他丁复合舒芬太尼预处理对老年骨科下肢手术患者止血带所致缺血再灌注心肌损伤的保护效应及其机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(35): 3951 - 3955.
- [31] Inan B, Sönmez Ergün S, Nurten A, et al. Effects of cilostazol and diltiazem hydrochloride on ischemia-reperfusion injury in a rat hind-limb model[J]. *Heart Surg Forum*, 2017, 20(2): E058 - E065.
- [32] Corrick RM, Tu H, Zhang D, et al. Dexamethasone protects against tourniquet-induced acute ischemia-reperfusion injury in mouse hind-limb[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 244.
- [33] 唐恩辉, 徐华琴, 蔡明珍, 等. 右美托咪定对下肢踝关节手术使用止血带引起的缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(20): 3002 - 3005, 3009.
- [34] 吴亚辉, 王韬甫, 林洪启. 基于 JAK2/STAT3 信号通路观察右美托咪定减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤和抑制凋亡作用机制[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2022, 40(1): 55 - 61.
- [35] 杨永华, 王伟, 胡斌, 等. 硫化氢对大鼠肢体再灌注损伤后炎症因子和线粒体能量代谢障碍的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(2): 234 - 241.
- [36] Fuping Z, Wuping L, Linhua W, et al. Tao-Hong-Si-Wu decoction reduces ischemia reperfusion rat myoblast cells calcium overloading and inflammation through the Wnt/IP3R/CAMKII pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13095 - 13106.
- [37] 郭辉. 沿视觉传导通路电针刺激对前部缺血性视神经病变模型干预的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[收稿日期 2022-03-07][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

薛阳, 徐紫清, 张杰, 等. 糖尿病肢体缺血再灌注心肌损伤防治的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(10): 999 - 1002.