

· 综述 ·

体外循环心肌损伤及心肌保护的研究进展

王志法¹, 顾春虎^{2*}

(¹ 西安交通大学第二附属医院儿科, 西安 710004; ² 空军军医大学西京医院心脏外科, 西安 710032)

【摘要】 人工心肺体外循环(ECC)是一项比较成熟的心外科生命支持技术,ECC的发明使切开心脏和大血管进行直视手术成为可能。但ECC诱发的心脏等重要脏器的损伤是除手术效果外影响患者预后的决定性因素,严重者会对手术患者的预后造成显著影响。尽管在过去几十年里,随着ECC保护措施的进步,使ECC后心肌等重要脏器的损伤显著下降,但是ECC自身的技术特点决定了ECC导致的心功能下降仍然存在。本综述浅述了ECC诱导心肌损伤的部分病理机制以及降低心肌损伤的可行措施。

【关键词】 体外循环;心肌损伤;心肌保护

【中图分类号】 R654.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.07.131

Research progress in myocardial injury and protection during extracorporeal circulation

WANG Zhi-Fa¹, GU Chun-Hu^{2*}

(¹Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Extracorporeal circulation (ECC) is a mature life support technology used for cardiac surgery, and its invention made it possible to cut open the heart and large blood vessels for direct vision surgery. Besides effects of the surgery, however, ECC-induced injuries on such important organs as the heart is the critical influencing factors of the patient's prognosis. In case of serious injury, postoperative prognosis can be significantly affected. Over the decades, enhanced proactive measures have attenuated the extent of the myocardial injury, but decline in cardiac function exists because of the technical characteristics of ECC itself. This article reviews the pathological mechanism of ECC-induced myocardial injury and feasible measures to attenuate its extent.

【Key words】 extracorporeal circulation; myocardial injury; cardioprotection

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81370352), Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2017ZDJC-07) and Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2018SF-130).

Corresponding author: GU Chun-Hu, E-mail: guchunhu@fmmu.edu.cn

人工心肺体外循环(extracorporeal circulation, ECC)是一项比较成熟的心外科生命支持技术,它是利用特殊的人工装置将回心静脉血液引出体外,对血液进行气体交换、温度调节,过滤后重新输回体内的生命支持技术。ECC的发明,为外科医师提供了一个无血、少血的手术视野及相对安全的手术时间,使切开心脏和大血管进行直视手术成为可能,然而ECC也会导致机体发生全身炎症反应、缺血/再灌注损伤、氧化应激反应及诱发心脏等重要脏器的损伤,严重者会对手术患者的预后造成显著影响。患者能否耐受ECC带来的心肌损伤俨然是手术效果

外影响患者预后的决定性因素之一。笔者浅述了ECC诱导心肌损伤的部分病理机制以及降低心肌损伤的可行措施。

1 ECC导致心肌损伤的机制

随着心肌保护措施和ECC装置的不断改进,由ECC带来的创伤显著下降,手术安全时间明显增长,并发症逐步降低,但ECC仍是除心脏矫治手术效果外影响手术预后的重要因素之一。患者在进行ECC的过程中多须承受非搏动性灌注,控制性低血压,血液和ECC人工材料大面积、长时间的接触,体

收稿日期: 2019-07-02; 接受日期: 2019-10-24

基金项目: 国家自然科学基金(81370352); 陕西省自然科学基金(2017ZDJC-07); 陕西省重点研发计划(2018SF-130)

通信作者: 顾春虎, E-mail: guchunhu@fmmu.edu.cn

温大幅度的升降,血液稀释,心脏长时间的停止搏动和血液供应以及手术创伤、出血、药物等刺激^[1,2],从而可导致机体发生严重的全身炎症反应、缺血/再灌注损伤及严重的应激状态,最终导致心肌损伤和心功能下降。

1.1 ECC 诱发全身炎症反应

ECC 诱发的全身炎症反应可分为早期和晚期两个阶段。在 ECC 早期,血液和 ECC 人工材料、空气大面积及长时间的接触,会引起细胞免疫和体液免疫的即刻激活,导致全身炎症反应。细胞免疫主要介质为活化的炎性细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、血小板以及血管内皮细胞等。激活的中性粒细胞会释放氧自由基、蛋白水解酶以及血小板活化因子、白介素、肿瘤坏死因子等细胞因子,直接攻击心肌细胞造成心肌损伤,粒细胞聚集也可能机械性地阻塞毛细血管,导致再灌注时出现“无复流”现象,引起心肌细胞缺血缺氧间接损伤心肌;激活的体液免疫会启动外源性、内源性凝血系统以及诱导缓激肽释放,通过级联反应进一步激活中性粒细胞、血小板及纤溶系统,引起炎症反应的放大。ECC 还可通过激活补体系统扩张毛细血管及改变毛细血管通透性,引起组织水肿。随着手术时间的逐步延长,在 ECC 晚期,细胞免疫和体液免疫逐步相互促进,级联放大,最终形成以大量中性粒细胞聚集、炎性因子分泌、血管渗漏、组织水肿为特征的全身炎症反应综合征^[3](systemic inflammatory response syndrome, SIRS),引起心肌等组织细胞出现大量的凋亡,造成严重的心肌等重要组织细胞损伤以及器官功能障碍。

1.2 心肌缺血/再灌注损伤

心肌缺血/再灌注损伤是 ECC 导致心肌损伤的重要因素之一。研究发现心肌缺血/再灌注损伤与氧自由基的生成^[4]、细胞骨架损伤、能量代谢障碍、内质网应激、钙超载、一氧化氮增多、中性粒细胞浸润、细胞凋亡及线粒体功能损伤等密切相关,其中氧自由基的产生是导致心肌缺血损伤的重要因子。研究已证实高浓度的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会引起细胞膜脂质过氧化反应、线粒体功能紊乱及 DNA 损伤等^[5,6]。因此,明确 ECC 时 ROS 生成的机制,寻找抑制或切断 ECC 时 ROS 的生成的方法,将有利于显著降低 ECC 给心脏等重要器官带来的严重损伤。

心肌缺血/再灌注引起心肌线粒体功能受损^[7],导致心肌能量生成严重不足,而心脏又是机体单位质量能量需求最旺盛的器官,因此能量供应

不足是心功能障碍的重要原因。心脏能够利用多种底物作为能量供应来源,其中主要包括游离脂肪酸、葡萄糖、乳酸和氨基酸。同时,心脏能量的生成高度依赖氧气的持续供应。如果持续氧供这一过程被中止,如缺血或缺氧时,势必会引起心肌代谢的严重障碍。心脏缺血引起的心脏供血不足,不但引起 ATP 生成不足、乳酸堆积以及三羧酸循环、嘌呤核苷酸降解途径受阻,并且参与脂肪酸和氨基酸代谢的途径也都会受影响。尽管关于心肌缺氧/缺血代谢改变已有大量研究,但缺血再灌注时 ROS 生成的机制仍未明确。最近有研究发现,在缺血时组织中会有 3 种代谢产物的积累^[8]。其中,由三羧酸循环复合物 II 代谢生成的中间物质,即琥珀酸^[8]是缺血再灌注时生成 ROS 可能性最大的底物。但缺血时琥珀酸的确切作用、以及引起琥珀酸积累的生理基础还待进一步阐明。有学者认为,在低氧的情况下,琥珀酸是葡萄糖分解后的临时代谢底物^[9],可以增加长期缺血的耐受性。Wiesner 等^[10]提出假说认为,琥珀酸的生成改善了细胞的氧化还原状态,这对在缺氧期间的细胞是有益的。有研究报道,在离体小鼠心脏灌注液中添加琥珀酸生成的前体物质是可以改善小鼠心脏功能^[11]。但近年有研究证实,琥珀酸除了参与三羧酸循环,还参与炎症反应和 G-蛋白受体应激信号通路^[12]。在离体的线粒体研究中发现,在反电子传递时,琥珀酸可引起线粒体大量生成 ROS^[8]。

1.3 ECC 诱发严重的应激状态

ECC 下心外科手术的应激反应是由多种临床因素,如心理精神因素、麻醉^[13]、ECC 及手术等因素引起的非特异性全身反应综合征。主要表现为术前焦虑、情绪紧张,术中血压升高、心率增快、心肌缺血缺氧以及脑等重要器官、系统的病理损伤,甚至会导致机体代谢紊乱,严重者可以致患者术后预后不良。如何降低 ECC 后机体的应激反应,保证围手术期患者生命体征和器官功能的稳定,也是广大临床医师关注的重点。

除以上机制外,在 ECC 患者和大鼠体外模型的研究中也发现^[1,2],ECC 诱导的心肌糖代谢紊乱也参与了心脏手术后的心肌损伤。在研究中还发现 ECC 可以引起机体血糖和胰岛素水平升高,甚至引起机体胰岛素抵抗损伤心肌对葡萄糖的摄取。研究中发现受损的心肌葡萄糖摄取和心肌 ATP 生成或者降低与 ECC 后的心肌功能下降密切相关。

2 ECC 下心肌保护的措施

De Hert 等^[14]提出 ECC 下心肌保护的措施可

以概括为以下几点:(1)调整 ECC 前心肌状态;(2)改善 ECC 所引发的炎症反应;(3)调节 ECC 期间心肌氧耗。

2.1 调整 ECC 前心肌状态

ECC 前心肌状态的调整受到越来越多的重视,需心脏手术患者的心肌大部分处于非正常的状态,因此术前心肌状态的调整对手术的效果有很重要的影响^[15]。在过去的几十年里,人们也采取了大量的保护措施来改善 ECC 前的心肌状态^[16-18],包括术前给予极化液来改善心肌能量供应;维持患者 ECC 前血流动力学平稳;降低术前心动过速、心动过缓及维持术前血压的稳定;降低高血压带来的损伤等。有研究发现^[19],在 ECC 前,激活心肌内在的防护机制可以显著降低缺血再灌注损伤。最具代表性的研究是 1986 年 Murry 等^[19],在狗心肌缺血 40 min 前,如给予一个循环的 5 min 缺血和 5 min 再灌注可以使心肌梗死面积降低 25%,这个现象被称作“缺血预处理”(ischemic preconditioning, IPC)。尽管缺血预处理可以降低心肌损伤和改善手术患者的预后,但是由于反复钳夹动脉以触发 IPC 这样的操作本身可能会额外增加器官缺血损伤,以及操作本身因医学伦理和安全性等相关问题,限制了 IPC 在临床的应用。

与直接缺血相比,远距缺血预处理提出可能是一个更可行的降低心脏手术患者损伤的措施^[20],研究发现远距缺血预处理也可以降低术后肌钙蛋白 T 的释放。

为了获得缺血预处理对心脏的保护作用,尽量避免对缺血损伤器官带来更大的缺血损伤,而且又便于实施和规范化操作。有研究发现:通过药物激活缺血预处理的一个或多个信号通路模拟缺血预处理,也可以发挥心肌保护作用。这些药物包括腺苷、 K_{ATP} 通道开放剂、蛋白激酶 C 激动剂、p38 蛋白丝裂原活化蛋白激酶、酪氨酸激酶、自由基清除剂^[21]及挥发性麻醉剂等。但是除了 K_{ATP} 通道开放剂尼可地尔及挥发性麻醉剂已进入临床应用以外,其他的药物因其自身严重的副作用或者是临床保护作用不明显,至今没有进入临床。

2.2 抑制炎症反应

ECC 导致重度全身炎症反应。炎症反应不仅对心肌带来损伤,同时还会导致其他重要器官和组织的损伤和功能紊乱。近年来,随着 ECC 的进步,已有不少措施用于预防或治疗围手术期的氧化应激^[22]和炎症反应^[23],包括使用过滤器^[24]、缩短 ECC 时间、改变 ECC 物品的生物相容性、改良超滤、

应用搏动性 ECC 和抑制炎症反应的药物^[6,25]等。如在极化液中加入胰岛素来抑制炎症反应^[26]。有研究发现^[27],胰岛素是通过激活 PI3K-Akt-eNOS “生存信号”,来显著降低促炎因子肿瘤坏死因子- α 的含量,减少冠状动脉内皮表面细胞间黏附分子-1 及 P 选择素的表达,抑制中性粒细胞与冠脉内皮的黏附以及中性粒细胞在心肌组织中的浸润,发挥心肌保护作用,降低心肌损伤。我们在大鼠 ECC 模型研究中发现,5-氨基咪唑-4-羧胺-1- β -D-硫醚苷 (5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribo-furanoside, AICAR) 在 ECC 下的心脏手术中具有心肌保护作用。给予 AMP-激活蛋白酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的激活剂 AICAR,通过激活 AMPK 可以明显提高心肌细胞在 ECC 后的糖摄取^[28],降低炎症水平和氧化应激反应,改善心脏功能。AICAR 是通过激活 AMPK-AS160-GLUT-4 改善急性心脏胰岛素抵抗,这可能为防治 ECC 引发的糖代谢紊乱及降低 ECC 所致机体损伤提供新的治疗靶点和思路。

2.3 调节 ECC 期间心肌氧耗

传统防止 ECC 心肌损伤的方法主要集中于调节那些影响围手术期心肌能量消耗的因素。有研究证明,降低 ECC 期间心肌缺血损伤比较理想的做法就是降低影响心肌氧耗的三大因素^[29]:心率、心肌收缩状态、收缩性。心脏停跳不仅为医师进行外科手术提供了清晰的手术视野,也极大地降低了心肌氧耗。停跳状态下的心肌细胞,也就是说心率为零时的心肌细胞,其所耗的能量处于满足心肌细胞生存需求的最低能量。同时研究发现^[30],常温停跳可以降低心肌细胞 90% 的氧耗,使氧耗降到 1.0 ml/(100 g · min),当体温降低到 22℃ 时,还可以进一步使心肌氧耗降到 0.3 ml/(100 g · min)。所以,现在临床上一般是采用冷停搏液实现心脏停跳。如何能使停跳的心肌处于舒张状态,最大可能降低心肌能耗呢? 过去的研究中,心肌保护方案主要集中于寻找理想的心脏停搏液^[31]。低钠停搏液的出现,相较于高钾停搏液,有了很大进步。最为理想的心脏停搏液应不仅能诱导心脏停跳,还能满足停跳下心肌细胞能量的供给,预防间质细胞水肿;阻止细胞代谢物的浪费;同时还能心肌保持一个合适的细胞酸碱平衡环境以及提供代谢底物(主要是氧气和葡萄糖及其他物质);且没有细胞毒性。最近有大量的研究比较了含有不同基质添加剂停搏液的差异,包括添加不同的代谢基质、自由基清除剂等^[32]。我们在大鼠 ECC 模型研究中发现,AICAR 和 SC79 在 ECC 下的心脏

手术中具有心肌保护作用^[28,33]。除了灌注液的不同,不同的灌注方法(单次与间歇与连续、广泛性、逆行或组合)对心肌损伤影响也会有不同。

尽管这些保护措施进步,使 ECC 后心肌的损伤显著下降,但是 ECC 自身的技术特点决定了 ECC 导致的心功能下降仍然存在。ECC 导致心肌损伤的机制十分复杂,单纯的通过调节心肌代谢和调整停搏液的配方不可能彻底去除 ECC 对心肌的损伤。

3 总结与展望

在 ECC 下的心脏手术中,心脏被分离出 ECC,心脏必须承受一个缺血损伤及随后的再灌注损伤,称为缺血再灌注损伤。在 ECC 下心脏保护的主要措施包括:(1) ECC 前的心肌代谢状态的准备;(2)调控 ECC 期间的系统炎症反应;(3)调控 ECC 期间心肌的耗氧量。心脏手术的调节包括通过直接或远程缺血预处理、缺血后处理、药理调节和麻醉药物调节。尽管 ECC 不可避免地对机体正常的内稳态带来巨大的冲击,但多数的心脏手术患者在没有明显严重损害的情况下仍可以很好地生存下来。这表明现在的 ECC 保护措施能够提供安全保护。这就是为什么只针对 ECC 的某个方面的特定的治疗策略并不能带来明显的临床收益。

最新研究发现,缺血期间琥珀酸的积累可能是 ROS 生成的重要来源。因此,明确缺血期间琥珀酸积累的作用及如何降低缺血期间琥珀酸的积累可能是下一步研究的热点。

【参考文献】

- [1] Salameh A, Dhein S. Strategies for pharmacological organoprotection during extracorporeal circulation targeting ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 296. DOI: 10.3389/fphar.2015.00296.
- [2] De Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2): 137-149. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.03.002.
- [3] Cao Y, Yang T, Yu S, *et al.* Relationships of adiponectin with markers of systemic inflammation and insulin resistance in infants undergoing open cardiac surgery[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013(3):187940. DOI: 10.1155/2013/187940.
- [4] de Vries DK, Kortekaas KA, Tsikas D, *et al.* Oxidative damage in clinical ischemia/reperfusion injury: a reappraisal[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(6): 535-545. DOI: 10.1089/ars.2012.4580.
- [5] Wu M, Zhang Y, Zhou Q, *et al.* Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of β_2 -AR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 115-123. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.032.
- [6] Sun Y, Jiang C, Jiang J, *et al.* Dexmedetomidine protects mice against myocardium ischaemic/reperfusion injury by activating an AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(9): 946-953. DOI: 10.1111/1440-1681.12791.
- [7] Perrelli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: role of mitochondria and reactive oxygen species[J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(6): 186-200. DOI: 10.4330/wjc.v3.i6.186.
- [8] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, *et al.* Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435. DOI: 10.1038/nature13909.
- [9] Hochachka PW, Storey KB. Metabolic consequences of diving in animals and man[J]. *Science*, 1975, 187: 613-621. DOI: 10.1126/science.163485.
- [10] Wiesner RJ, Rosen P, Grieshaber MK. Pathways of succinate formation and their contribution to improvement of cardiac function in the hypoxic rat heart[J]. *Biochem Med Metab Biol*, 1988, 40(1): 19-34. DOI: 10.1016/0885-4505(88)90100-4.
- [11] Penney DG, Cascarano J. Anaerobic rat heart. Effects of glucose and tricarboxylic acid-cycle metabolites on metabolism and physiological performance[J]. *Biochem J*, 1970, 118(2): 221-227. DOI: 10.1042/bj1180221.
- [12] Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 22. DOI: 10.3389/fendo.2012.00022.
- [13] Kapoor PM, Taneja S, Kiran U, *et al.* Comparison of the effects of inhalational anesthesia with desflurane and total intravenous anesthesia on cardiac biomarkers after aortic valve replacement[J]. *Ann Card Anaesth*, 2015, 18(4): 502-509. DOI: 10.4103/0971-9784.166455.
- [14] De Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2): 137-149. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.03.002.
- [15] 张盈, 赵堃, 张明, 等. 改良极化液对心内直视手术心肌保护的初步研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2014, 12(1): 16-20. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.01.07.
- [15] Zhang Y, Zhao K, Zhang M, *et al.* Primary study of modified glucose-insulin-potassium solution on perioperative cardiac surgery patients[J]. *Chin J Extracorp Circ*, 2014, 12(1): 16-20. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.01.07.
- [16] Kim J, Yin T, Shinzaki K, *et al.* DHA-supplemented diet increases the survival of rats following asphyxia-induced cardiac arrest and cardiopulmonary bypass resuscitation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36545. DOI: 10.1038/srep36545.
- [17] Zhou J, Zhou N, Wu X, *et al.* Role of the Toll-like receptor 3 signaling pathway in the neuroprotective effect of sevoflurane preconditioning during cardiopulmonary bypass in rats[J]. *Mol Med*

- Rep, 2015, 12(6): 7859-7868. DOI: 10.3892/mmr.2015.4420.
- [18] Tang Y, Li S, Zhang P, *et al.* Soy isoflavone protects myocardial ischemia/reperfusion injury through increasing endothelial nitric oxide synthase and decreasing oxidative stress in ovariectomized rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5057405. DOI: 10.1155/2016/5057405.
- [19] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
- [20] Verdouw PD, Gho BC, Koning MM, *et al.* Cardioprotection by ischemic and nonischemic myocardial stress and ischemia in remote organs. Implications for the concept of ischemic preconditioning[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 793: 27-42. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33502.x.
- [21] 姜莱, 赵东刚, 陈少军, 等. 自由基清除剂预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织细胞凋亡及其相关蛋白表达的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16(7): 417-419.
Jiang L, Zhao DG, Chen SJ, *et al.* Effects of edaravone pretreatment on cells apoptosis and expression of proteins related to apoptosis in cerebral tissues following ischemia-reperfusion in rats[J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2011, 16(7): 417-419.
- [22] Xia JG, Xu FF, Qu Y, *et al.* Atorvastatin post-conditioning attenuates myocardial ischemia reperfusion injury *via* inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis [J]. *Shock*, 2014, 42(4): 365-371. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000224
- [23] Ng CS, Wan S. Limiting inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pharmaceutical strategies [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(2): 155-159. DOI: 10.1016/j.coph.2012.01.007.
- [24] 张小贞, 李刚, 王树伟, 等. 优化改良超滤用于婴幼儿心脏手术的临床效果研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(2): 76-79. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.04.
Zhang XZ, Li G, Wang SW, *et al.* Effect of modified ultrafiltration in infant cardiac surgery[J]. *Chin J ECC*, 2018, 16(2): 76-79. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.04.
- [25] 刘斌, 梁贵友, 蔡庆勇, 等. 罗格列酮对犬体外循环缺血再灌注心肌胰岛素抵抗中能量代谢的影响[J]. *遵义医学院学报*, 2011, 34(5): 495-498.
Liu B, Liang GY, Cai QY, *et al.* Intervention of rosiglitazone against cardiac energy metabolism during myocardial insulin resistance in dogs undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *Acta Academiae Medicinae Zunyi*, 2011, 34(5): 495-498.
- [26] 苏洁, 王红兵, 薛卫斌, 等. 强化胰岛素治疗对体外循环心脏瓣膜置换术患者预后的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2011, 12(4): 235-238. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2011.04.011.
Su J, Wang HB, Xue WB, *et al.* Effects of intensive insulin therapy on prognosis in patients undergoing heart valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. *Chin J ECC*, 2011, 12(4): 235-238. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2011.04.011.
- [27] Li J, Zhang HF, Wu F, *et al.* Insulin inhibits TNF- α induction in myocardial ischemia/reperfusion: Role of Akt and eNOS phosphorylation[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5): 1551-1558. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181782335.
- [28] Wang Z, Cao Y, Yin Q, *et al.* Activation of AMPK alleviates cardiopulmonary bypass induced cardiac injury *via* ameliorating acute cardiac glucose metabolic disorder [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12482. DOI: 10.1111/1755-5922.12482.
- [29] Sonnenblick EH, Ross Jr J, Braunwald E. Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactorial determination [J]. *Am J Cardiol*, 1968, 22(3): 328-336. DOI: 10.1016/0002-9149(68)90117-3.
- [30] McConnell DH, Brazier JR, Cooper N, *et al.* Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. II. Ischemia during moderate hypothermia in continually perfused beating hearts [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1977, 73(1): 95-101.
- [31] Rudd DM, Dobson GP. Toward a new cold and warm nondepolarizing, normokalemic arrest paradigm for orthotopic heart transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(1): 198-207. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.06.031.
- [32] Ozeren M, Sucu N, Tamer L, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) supplemented St. Thomas' hospital cardioplegic solution improves the antioxidant defense system of rat myocardium during ischemia-reperfusion injury [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(3): 258-263. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.04.002.
- [33] Wang Z, Wang Y, Han Y, *et al.* Akt is a critical node of acute myocardial insulin resistance and cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass [J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116734. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116734.

(编辑: 温玲玲)