

心臟優化與養生醫學：臨床文獻

李應紹博士

在不同的實驗模式和不同物種中，有一致的證據表明，在遠端組織或器官中應用短暫的缺血/再灌流(心臟優化)可提供細胞保護，及防止缺血/再灌流損傷。

在間接心臟準備作用 (remote heart conditioning; RIC) 中，在一個血管床、組織或器官輕度和短暫的缺血/再灌流可提供整體保護，並使遠端組織和器官抵抗缺血/再灌流損傷。

在經皮冠狀動脈心導管介入治療、冠狀動脈接橋手術和急性心肌梗死中，通過反覆短暫充氣/放氣，壓脈帶壓力(間接心臟準備作用)可以防止血管內皮功能障礙和心肌損傷。此外，許多研究記錄了間接心臟準備作用可以降低腦、肺、肝、腎、腸、皮膚和其他組織缺血/再灌流損傷¹。

Botker 等人報告說，在經皮冠狀動脈介入治療前進行間接心臟準備作用，可以增加急性和進展性心肌梗塞患者的心肌挽救率²。Zografos 等研究間接心臟準備作用對接受經皮冠狀動脈介入治療的患者心肌損傷的影響。他們發現間接心臟準備作用顯著降低了手術期間心肌激酶(troponin)的釋放和心導管相關心肌梗塞的發生率³。

Thielmann 等人報告說，間接心臟準備作用能提供手術期間心肌保護，並改善了接受冠狀動脈接橋手術患者的預後⁴。Hausenlog 等研究了間接心臟準備作用對接受冠狀動脈接橋手術患者心肌損傷的影響。他們發現間接心臟準備作用顯著減少了手術后心肌激酶(troponin)的釋放⁵。

間接心臟準備作用仍然是在特定環境中減少心肌損傷的潛在治療方式，2014 年 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization(心肌血管重建指南)也提出了這一點⁶。

間接心臟準備作用可以使收縮壓降低 $>6\text{mmHg}$ ，舒張壓降低 $>3\text{mmHg}$ ，脈壓降低 3mmHg 。一些證據表明間接心臟準備作用后幾天仍有降壓效果。因此，間接心臟準備作用可被視為高血壓藥物的治療輔助手段。此外，間接心臟準備作用可以被認為是管理高血壓前期的唯一治療策略，再加上低鹽，DASH 飲食和運動的處方⁷。

間接心臟準備作用對心房顫動具有抗心律不整作用。Candillio 等人觀察到心臟手術後新發生的心房顫動發生率顯著降低了 54%⁸。Han 等人證明，間接心臟準備作用降低了心導管電燒手術後早期復發性心房顫動的發生率⁹。Slagsvold 等人觀察到心臟準備作用後冠狀動脈接橋手術後心房顫動的術後發生率減少¹⁰。此外，Kosiuk 等人研究了間接心臟準備作用對非瓣膜性陣發性心房顫動相關電生理學參數的影響。他們報告說，間接心臟準備作用降低了心房顫動的誘導性和持續性，這可能是由心房電生理特性的變化引起的。因此，間接心臟準備作用可用作減輕心房顫動負擔的簡單無創方法¹¹。

間接心臟準備作用能夠穩定冠狀動脈疾病患者對血小板反應增加的保護，從而減少血栓形成負擔¹²。

間接心臟準備作用對人類也有神經保護作用。間接心臟準備作用在動脈瘤性蛛網膜下腔出血患者中的安全性和可行性已得到證實¹³。基礎和臨床研究提供了應用間接心臟準備作用預防，治療和恢復中風益處的證據¹⁴。長期的間接心臟準備作用可促進中風恢復的神經修復，包括神經生成、血管生成、軸突再生、突觸生成和髓鞘再生¹⁵。雖然間接心臟準備作用的影響主要集中在缺血性血管疾病上，但腦出血具有相似的病理生理反應，如血管內皮功能障礙、大腦自動調節受損、線粒體功能障礙或促炎狀態¹⁶。因此，間接心臟準備作用對缺血性腦中風的治療益處也可應用於出血性腦中風。

間接心臟準備作用還可以防止腎臟損傷。大約 30% 的患者在心臟手術後發生急性腎損傷。Zarbock 等證實，間接心臟準備作用降低了高危患者心臟手術後急性腎損傷的發生率。因此，間接心臟準備作用可以作為一種簡單而有前途的方法，為腎臟提供保護和改善術後併發症¹⁷。

間接心臟準備作用可能會影響免疫細胞並減少發炎反應¹⁸。間接心臟準備作用改善線粒體功能，對抗氧化自由基，改變自噬調節，增加腦和心血管血流量和側支循環¹⁹。

間接心臟準備作用增加了接受經皮冠狀動脈心導管介入治療的 ST 段升高型心肌梗塞患者的心肌挽救率。這種有益效果在 3.8 年後仍長期存在²⁰。間接心臟準備作用減少了 6 個月時經皮冠狀動脈心導管介入治療後的主要心臟和大腦不良事件。這種有益效果在 6 年後仍長期持續²¹。

最近，對長期間接心臟準備作用，即每天使用間接心臟準備作用數周進行了研究。

眾所周知，氧化自由基和發炎在心肌梗塞後心臟重塑過程中至關重要^{22,23}。每天實行間接心臟準備作用持續 10 天，可減少中性粒細胞粘附、吞噬作用和促炎細胞因子反應²⁴。

每天實行間接心臟準備作用持續 7 天，可導致健康年輕男性肱動脈內皮功能和前臂皮膚微循環的雙側適應改善²⁵。

Wei 等研究了長期間接心臟準備作用對大白鼠心肌梗塞後梗塞範圍大小和長期心臟重塑的影響²⁶。他們報告說，長期間接心臟準備作用，當每天進行 28 天時，減少了不良的左心室重塑，提高了心肌梗塞後的生存率，這與心肌發炎反應和氧化自由基減弱有關。

Chen 等²⁷研究了長期間接心臟準備作用當每天進行連續 6 周時，對輕度心臟衰竭患者心率變異性和心臟功能的影響。他們報告說，長期間接心臟準備作用改善了心臟衰竭患者的心臟功能和心率變異性。

Shyu and Lee²⁸ 研究了長期間接心臟準備作用作為養生醫學，當每天進行連續一年時，對心臟衰竭患者的心血管功能的影響。他們報告說，為期一年的長期間接心臟準備作用治療作為養生醫學，可以改善心臟衰竭患者的心血管功能，支援在這些患者的日常生活中廣泛使用長期間接心臟準備作用治療。

Lee et al.²⁹ 研究長期間接心臟準備作用作為心臟擴大患者管理的健康策略。他們報告說，長期間接心臟準備作用當每天進行連續一年時，降低了心臟擴大患者的心臟大小，而沒有任何不良反應，支援在這些患者的日常生活中廣泛使用長期間接心臟準備作用。他們還觀察到長期間接心臟準備作用導致心室反向重塑，可能是心臟擴大逆轉的原因。

長期間接心臟準備作用也可能逆轉瓣膜性心臟病。Lee et al.³⁰ 報導了一名 82 歲的男性患有嚴重的主動脈瓣狹窄。他拒絕手術或經導管主動脈瓣置換術，傾向於保守藥物治療。長期間接心臟準備作用作為輔助治療也被應用。27 個月後，令我們驚訝的是，心臟超音波追蹤檢查顯示主動脈瓣面積為 cm²。還觀察到心室反向重塑，可能是主動脈瓣狹窄逆轉的原因。

間接心臟準備作用(心臟優化)的保護作用有三種假設機轉：**1. 神經假說：**心臟的遠端器官準備作用會產生內源性物質的釋放，例如 **adenosine, bradykinin or calcitonin gene-related peptides**，這些肽激活終止於心臟的局部傳入神經通路並介導心臟保護³¹。**2. 細胞外液假說：**心臟的遠端器官產生的內源性物質進入血流，並啟動特定的心肌受體，最終導致細胞內心臟保護途徑³²。**3. 全身性假說：**短暫的週邊器官缺氧能夠引起全身抑制炎症和凋亡途徑³³。

參考文獻

1. Heusch G, Botker HE, Przyklenk K et al. Remote ischemic conditioning. *JACC* 65:177-95.
2. Botker HF, Kharbanda R, Schmidt MR et al. Remote ischemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet* 2010;375:727-34.
3. Zografos TA, Katritsis GD, Tsiafoutis I et al. Effect of one-cycle remote ischemic preconditioning to reduce myocardial injury during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113-17.
4. Thielmann M, Kattenbery E, Kleinbongard P et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single centre randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013;382:597-604.
5. Hausenloy D, Mwamure PK, Venugopal V et al. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:575-9.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
7. Madias JE. Effect of serial arm ischemic preconditioning sessions on the systemic blood pressure of a normotensive subject. *Medical Hypotheses* 2011;76:503-6.
8. Candilio L, Malik A, Ariti C et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomized controlled clinical trial. *Heart* 2015;101:185-92.
9. Han R, Liu X, Zheng M et al. Effect of remote ischemic preconditioning on left atrial remodeling and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing ClinElectrophysiol* 2018;41:246-54

10. Slagsvold KH, Rognmo D, Hoydal M, Wisloff U, Wahba A. Remote ischemic preconditioning preserves mitochondrial function and influences myocardial microRNA expression in atrial myocardium during coronary bypass surgery. *Cir Res* 2014;114:851-9.
11. Kosiuk J, Langehan K, Stegmann C et al. Effect of remote ischemic preconditioning on electrophysiological parameters in nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation: The RIPPAAE randomized clinical trial. *Heart rhythm* 2019; :1-7.
12. Battipaglia I, Scalone G, Milo M, Franco AD, Lanza A, Crea F. Upper arm intermittent ischemia reduces exercise-related increase of platelet reactivity in patients with obstructive coronary artery disease. *Heart* 2011;97:1298-1303.
13. Koch S, Katsnelson M, Dong C, Perez-Pinzon M. Remote ischemic preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. *Stroke* 2011;42:1387-91.
14. Landman TRJ, Schoin Y, Warle MC et al. Remote ischemic preconditioning as an additional treatment for acute ischemic stroke. *Stroke* 2019;50(7):1934-9.
15. Yu W, Ren C, Ji X. A review of remote ischemic preconditioning as a potential strategy for neural repair poststroke. *CNS Neurosci Ther* 2023;29(2):516-24.
16. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. *Stroke* 2011;42:1781-6.
17. Zarbock A, Schmidt C, Aken HV et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2133-41.
18. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004;19(1):143-50.
19. Hess DC, Blauenfeldt RA, Andersen G et al. Remote ischemic preconditioning – a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol* 2015;11:698-710.
20. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing remote ischemic preconditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:168-75.

21. Davies WR, Brown AJ, Watson W et al. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: The CRISP stent trial long-term follow up. *Cir CardiovasInterv* 2013;6:246-51.
22. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cir* 2002;53:31-47.
23. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovas Res* 2009;81:457-64.
24. Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE et al. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. *J Surg Res* 2010;158:155-61.
25. Jones H, Hopkins N, Bailey TG et al. Seven day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. *Am J Hypertension* 2014;27:918-25.
26. Wei M, Xin P, Li S et al. Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction. *Cir Res* 2011; 108:1220-5.
27. Chen L, Zhou Q, Jin H et al. Effects of remote ischaemic conditioning on heart rate variability and cardiac function in patients with mild ischaemic heart failure. *Heart Lung Cir* 2018;27:477-83.
28. Shyu MY, Lee AYS. Heart conditioning as healthy strategy in the management of heart failure.
29. Lee WWH, Lee DWC, Lee AYS. Heart conditioning as healthy strategy in the management of cardiomegaly.
30. Lee DWC, Lee WWH, Lee AYS. Heart conditioning as healthy strategy in the management of aortic stenosis: case report.
31. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 2003;285:H579-88.
32. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M et al. Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Cir* 1993;87:893-9
33. Peralta C, Fernande L, Panes J et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001;33:100-13.