

- thyroid tumors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008,93(10):4080 – 4087.
- 28 Yu XM, Phan T, Patel PN, et al. Chrysin activates Notch1 signaling and suppresses tumor growth of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and invivo[J]. Cancer, 2013,119(4):774 – 781.
- 29 Greenblatt DY, Cayo MA, Adler JT, et al. Valproic acid activates Notch1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid cancer cells[J]. Ann Surg, 2008,247(6):1036 – 1040.
- 30 Sun M, Fang S, Li W, et al. Associations of miR-146a and miR-146b expression and clinical characteristics in papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2015,15(1):33 – 40.
- 31 Lassalle S, Zangari J, Popa A, et al. MicroRNA-375/SEC23A as biomarkers of the in vitro efficacy of vandetanib[J]. Oncotarget, 2016,7(21):30461 – 30478.
- 32 Chiang KC, Kuo SF, Chen CH, et al. MART-10, the vitamin D analog, is a potent drug to inhibit anaplastic thyroid cancer cell metastatic potential[J]. Cancer Lett, 2015, 369(1):76 – 85.
- 33 Peng W, Wang K, Zheng R, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest[J]. Endocr Res, 2016,41(2):71 – 80.
- 34 Dackiw AP, Ezzat S, Huang P, et al. Vitamin D3 administration induces nuclear p27 accumulation, restores differentiation, and reduces tumor burden in a mouse model of metastatic follicular thyroid cancer[J]. Endocrinology, 2004,145(12):5840 – 5846.
- 35 Liu W, Asa SL, Ezzat S. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 targets PTEN-dependent fibronectin expression to restore thyroid cancer cell adhesiveness[J]. Mol Endocrinol, 2005,19(9):2349 – 2357.
- 36 Roskies M, Dolev Y, Caglar D, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012,41(3):160 – 163.
- 37 Kim JR, Kim BH, Kim SM, et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2014,24(11):1618 – 1624.
- 38 Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Serum vitamin D3 levels are not associated with thyroid cancer prevalence in euthyroid subjects without autoimmune thyroid disease[J]. Korean J Intern Med, 2017,32(1):102 – 108.
- 39 Danilovic DL, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW, et al. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma[J]. PLoS One, 2016,11(10):e0164550.
- 40 Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females[J]. Ann Epidemiol, 2002,12(6):395 – 401.
- 41 Greenlee H, White E, Patterson RE, et al. Supplement use among cancer survivors in the Vitamins and Lifestyle(VITAL) study cohort[J]. J Altern Complement Med, 2004,10(4):660 – 666.
- 42 Izhakovic E, Somjen D, Sharon O, et al. Vitamin D receptor expression is linked to potential markers of human thyroid papillary carcinoma[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016,159:26 – 30.
- [收稿日期 2018 – 08 – 23][本文编辑 潘洪平 刘京虹]

新进展综述

ATP 敏感性钾通道在降钙素基因相关肽心肌保护中作用的研究进展

王 晨(综述), 原大江(审校)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(王 晨); 030001 太原,山西医科大学第二医院重症医学科(原大江)

作者简介: 王 晨(1991 –),男,在读硕士研究生,研究方向:伤害性刺激信号传入与器官损伤和保护。E-mail:483wangchen@163.com

通讯作者: 原大江(1971 –),男,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:伤害性刺激信号传入与器官损伤和保护。E-mail:yuandajiang@sina.com

【摘要】 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种可强烈舒张血管的感觉神经肽,具有减轻心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)的作用,但其具体机制仍不清楚。心肌三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾通道(K_{ATP})具有联系细胞新陈代谢与细胞膜的兴奋性的作用,涉及对心率失常及心衰的保护。而 K_{ATP} 可能是 CGRP 减轻 MI/RI 作用通路中的关键节点。该文就 K_{ATP} 在 CGRP 心肌保护中的作用作一综述,阐述 CGRP 减轻 MI/RI 的作用机制。

【关键词】 降钙素基因相关肽; 心肌三磷酸腺苷敏感性钾通道; 缺血/再灌注损伤; 心肌

【中图分类号】 R 614 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 – 3806(2019)07 – 0808 – 05

doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2019.07.29

Advances in research on the role of ATP-sensitive potassium channel in cardioprotection of calcitonin gene-related peptide WANG Chen, YUAN Da-jiang. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

[Abstract] Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a kind of sensory neuropeptide that can strongly vasodilate blood vessels and has the effects of reducing myocardial ischemia/reperfusion injury (MI / RI), but the exact mechanism is still unknown. Myocardial ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}) have the effect of associating cell metabolism with the excitability of the cell membrane and involve the protection of arrhythmias and heart failure. Moreover, K_{ATP} channel may be a key node in the pathway of CGRP to reduce MI/RI. This paper aims at stating the role of K_{ATP} in myocardial protection of CGRP, and the mechanism of CGRP in reducing MI/RI is further described.

[Key words] Calcitonin gene-related peptide (CGRP); ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}); Ischemia/reperfusion injury (I/RI); Myocardium

缺血性心肌病已成为严重影响人类健康的疾病,梗塞冠脉的再通仍然是治疗急性缺血性心脏病的主要手段,但再灌注后常引起心肌细胞进一步损伤,即缺血/再灌注损伤 (ischemia/reperfusion injury, I/RI)。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是感觉神经末梢因多种刺激而释放的主要神经肽之一,可诱导血管舒张并发挥正性变力和变时效应^[1]。缺血预处理 (ischemic preconditioning, IPC) 可提供对 I/RI 的保护,许多研究^[2,3] 显示 CGRP 参与 IPC 产生的心脏保护。对心肌缺血再灌注损伤的研究^[4,5] 发现,心肌细胞上的三磷酸腺苷 (ATP) 敏感性钾通道 (K_{ATP}) 的激活可以使心肌细胞钾外流,细胞复极化加快,缩短心肌动作电位,减少线粒体钙内流,降低心肌细胞耗氧量,起到保护心肌的作用,可能是心肌缺血预适应的最终效应器^[6,7]。本文阐明 K_{ATP} 在 CGRP 减轻心肌缺血/再灌注损伤 (MI/RI) 中的作用,为 MI/RI 的治疗找到新的思路。

1 CGRP 对 MI/RI 的保护作用

1.1 CGRP 的生物特性 CGRP 于 30 年前被首次发现,是由降钙素基因 mRNA 组织特异性剪接产生的一种含有 37 个氨基酸的神经肽,是感觉神经末梢的主要神经肽之一^[8~10]。CGRP 有 α CGRP 和 β CGRP 两种形式,也分别称为 CGRP I 和 CGRP II,由人类第 43 号染色体上不同位点的两个不同基因合成。 α CGRP 和 β CGRP 具有 >90% 的同源性,并且在人体中仅有 3 个氨基酸不同,因此,他们有类似的生物活性。现已知多种刺激物包括辣椒素在内,可激活感觉纤维 C 和感觉纤维 A 上常见的瞬时受体电位香草酸 1 型 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 从而引起 CGRP 的释放。而这些感觉纤维在全身广泛分布,并且在感觉 (主要为伤害刺激) 和传出 (效应) 功能中具有双重作用。CGRP 也存在于心脏系统,具有强效的血管扩张活性及正性变力及正性变时作用,同时在对啮齿动物的研究^[1] 中显示, CGRP 具有血管保护

的作用。CGRP 与其受体相互作用,从而产生药理作用。CGRP 受体由 2 个亚基组成,即具有 7 个跨膜单位的 G-蛋白耦联降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CLR) 和 1 个具有 1 个跨膜单位受体活性修饰蛋白 (receptor activity-modifying protein, RAMP)。现已知存在 3 个 RAMP,即 RAMP1、RAMP2 和 RAMP3 (280),其中 RAMP1 和 CLR 的共表达可产生对 CGRP 具有高亲和力的 CGRP 受体。CGRP 的心血管效应由 CGRP1 受体介导,可被 CGRP 受体拮抗剂 CGRP₈₋₃₇ 阻断^[1]。CGRP 储存在感觉神经末梢的大型致密囊泡内。在神经元去极化后, CGRP 通过涉及可溶性 N-乙基马来酰胺-敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 家族成员介导的钙依赖性胞吐方式从末端释放,在突触后膜与 CGRP 受体结合,从而介导细胞内转导。CGRP 与受体的结合可引起多个信号转导途径的活化,并随后招募更多的下游效应物。较为人所知的是,鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 ($G_{\alpha s}$) 激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 引起细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的升高,由此激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 导致多个下游靶标的磷酸化。这些靶标即可能包括 K_{ATP} ^[1]。

1.2 CGRP 对缺氧/复氧心肌的保护作用 Lechleitner 等^[11] 的研究结果表明心肌梗死患者血浆中的 CGRP 浓度显著升高,提示 CGRP 具有心肌内源性保护作用。此外, CGRP 还被证明可以发挥心肌细胞和内皮细胞的保护作用^[12]。Zhao 等^[13] 通过应用去甲肾上腺素 (NE) 诱导心肌细胞凋亡,发现 CGRP 的心脏保护作用。CGRP 的释放受多种因素影响,如短暂缺血,而缺血时 CGRP 水平的升高可能是一种代偿反应^[12]。所有这些最新的证据与先前发现的 CGRP 在 IPC 介导的作用是一致和互补的,并且有助于发现缺氧损伤期间心肌保护的机制。Li 和 Peng^[14] 首次报道,在 IPC 期间离体再灌注大鼠心脏

冠状动脉流出物中 CGRP 浓度升高,同时再灌注阶段心脏功能恢复,而这种心脏保护作用可被 CGRP₈₋₃₇ 抵消,这表明 CGRP 在 IPC 诱导的心脏保护中具有促进作用。此外,外源性 CGRP 能够减轻再灌注引起的室性心律失常并保护培养的心肌细胞免受缺氧损伤,并且事先用辣椒素预处理从感觉神经中清除 CGRP 可明显抑制或消除 IPC 的保护作用。CGRP 介导的 IPC 提供的心脏保护作用与 CGRP 抑制心脏肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 产生以诱导抗炎作用,防止缺血后白细胞滚动和黏附,并抑制应激产生的细胞损伤有关。此外,CGRP 还可以通过激活一氧化氮(NO)和内皮依赖性或非依赖性血管舒张通路从而引起微血管舒张,进而提供缺血保护^[15]。Liu 等^[16] 的研究表明,CGRP 可调节急性心肌缺血再灌注恢复过程中心脏的功能。血管紧张素转换酶抑制剂或单磷脂脂质 A 预处理可保护心肌免于 NO 诱导的缺血再灌注损伤。硝酸甘油预处理可显著减轻缺血再灌注损伤并增加冠状动脉流出物中 CGRP 的浓度,硝酸甘油的这些有益作用可以通过 CGRP₈₋₃₇ 预处理来消除,因此可以推断这些药物的保护作用,与其引起 NO 的释放或诱导产生 NO,产生内源性 CGRP 有关^[14]。

2 K_{ATP}在 CGRP 保护 MI/RI 中的作用

2.1 K_{ATP}的生物学特征 K_{ATP}是一类在代谢及应激下开放的 K⁺ 通道,最初在心肌细胞中被发现^[17]。当细胞内 ATP 水平降低及二磷酸腺苷(ADP)水平上升时,可以激活 K_{ATP},使 K⁺ 内流增加,稳定膜电位或使细胞膜超极化,从而将细胞新陈代谢与细胞膜的兴奋性联系起来^[18]。因此被命名为 K_{ATP}。K_{ATP}在许多器官与组织中(如胰腺 β 细胞、大脑和心肌)广泛分布与表达。它们对细胞内的核苷酸(ATP 和 ADP)、作用于该通道的药理化合物的敏感性以及电生理特征均不相同^[19],这些差异主要归因于与不同亚基的特定组合。K_{ATP}通道由 kir6x(6.1 或 6.2)和磺酰脲类受体(drug-sensitive sulfonylurea receptors, SUR)(SUR1 或 SUR2)亚基组成。其中 kir6x 亚基构成内向 K⁺ 通道,而 SUR2 亚基又可分为 SUR2A 与 SUR2B,为调控亚基。K_{ATP}可分为细胞膜 K_{ATP}(sarcolemmal adenosine triphosphate sensitive potassium channel, sarcK_{ATP})与线粒体 K_{ATP}(mitochondrial ATP-sensitive potassium channel, mitoK_{ATP})。心室肌细胞 K_{ATP}主要由 Kir6.2/SUR2A 亚基组成^[18]。尽管结构仍不清晰,但 mitoK_{ATP}与其他类型的 K_{ATP}具有部分重叠的药理学作用,其可被化合物如吡那地尔(pinacidil)、克罗卡林(cromakalim)和二

氮嗪(diazoxide)激活,并被甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)和 5-羟基癸酸酯(5-hydroxy-decanoate, 5-HD)阻断^[18,20]。

2.2 sarcK_{ATP}在 CGRP 心肌保护中的作用 sarcK_{ATP}是细胞能量代谢的感觉受体,对微环境的波动非常敏感,可被细胞内 ATP 阻断。sarcK_{ATP}通常是闭合的,在各种病理或应激条件下打开。心肌缺血缺氧、败血症以及其他应激条件下 ATP 的产生减少,可引起 sarcK_{ATP} 开放,导致细胞膜超极化,电压依赖性 Ca²⁺ 通道关闭并使内部钙电流减少。同时,sarcK_{ATP} 开放导致 K⁺ 的流出和快速复极化,使心肌细胞动作电位持续时间缩短,Ca²⁺ 流入减少。此外,由于离子流出增加和静息膜电位快速恢复,在较低的静息膜电位下,Ca²⁺ 易于通过 Na⁺/Ca²⁺ 交换而释放到细胞质中,这些机制减轻了细胞内钙超载导致的细胞损伤。另一方面,心肌细胞内[Ca²⁺]_i水平降低,导致心肌收缩减少,从而减少细胞 ATP 消耗。因此,sarcK_{ATP}将细胞水平能量代谢转化为电信号,从而介导心肌细胞内源性保护作用,使心肌细胞在代谢压力下存活下来^[21]。王鑫等^[22]通过膜片钳技术研究发现,在应用 CGRP 进行 MI/RI 预处理时,CGRP 可以使 sarcK_{ATP} 电流明显升高,且可被 CGRP₈₋₃₁ 及 H-89(PKA 通道抑制剂)逆转。其可能的机制为 CGRP 与其受体结合,改变 G α s 构象,使 cAMP 浓度增加,cAMP 激活 PKA,而 PKA 与 sarcK_{ATP} 结合使其开放,进而通过上述作用保护 MI/RI 心肌。

2.3 mitoK_{ATP}在 CGRP 心肌保护中的作用 目前 IPC 的机制仍未被完全了解,但通常认为 mitoK_{ATP} 的开放起着重要的作用^[23,24]。最终的共同途径是在通过打开 mitoK_{ATP}^[25] 和关闭线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)^[26] 改变细胞内的线粒体功能之后启动细胞内激酶级联反应。然而,mitoK_{ATP} 参与 IPC 的准确功能仍有待解释^[27]。在正常情况下,线粒体内膜几乎不能渗透 K⁺,而在应激或缺血条件下,mitoK_{ATP} 开放可显著引起 K⁺ 流入,伴随着水的扩散和阴离子的吸收,导致线粒体基质肿胀,这种作用可以保证外层膜对核苷酸的低渗透性,然后为 ATP 合成和向细胞质转移创造有利的浓度梯度^[28]。mitoK_{ATP} 的激活控制线粒体基质体积,保留一个狭窄膜间隙,为有效的氧化磷酸化提供必需条件。此外,mitoK_{ATP} 的开放产生了膜电位的轻度去极化,减少 Ca²⁺ 向线粒体基质流入,保持其不引起 Ca²⁺ 超载和之后的 MPTP 开放^[29]。mitoK_{ATP} 活

化所提供的心脏保护作用也可能与线粒体呼吸的温和解偶联有关。原大江等^[30]在大鼠心脏离体实验中发现,应用 CGRP 进行 MI/RI 预处理时,CGRP 可以使 MI/RI 大鼠心脏的心率(HR)、左心室收缩压(LVSP)、左室内压上升段最大变化速率($+dp/dt_{\max}$)和左室内压下降段最大变化速率($-dp/dt_{\max}$)升高,左室舒张末压(LVEDP)降低,心肌梗死体积减小,表明 CGRP 可减轻大鼠心脏缺血再灌注损伤。而在应用 5-HD 时,CGRP 的上述作用被逆转,表明 CGRP 可通过促进 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 的开放,减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤。但具体机制仍待研究。

3 结语

CGRP 预处理对 MI/RI 心肌的保护作用在许多研究中已被证实,而 K_{ATP} 作为 CGRP 心肌保护的关键节点,阐明其在 CGRP 通路中的作用将有助于进一步为 CGRP 由基础研究进入临床实践奠定基础。目前, $\text{sarcK}_{\text{ATP}}$ 通道生理特性研究较为清楚,而 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 结构尚不清楚,需要作更深入研究,同时,这两类通道在 IPC 中的作用大小也仍有待进一步研究。明确 CGRP 心肌保护中的作用机制,可为 CGRP 临床应用提供理论依据。

参考文献

- Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1099–1142.
- Chai W, Mehrotra S, Jan Danser AH, et al. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in ischemic preconditioning in isolated rat hearts[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 531(1–3): 246–253.
- Sun XJ, Pan SS. Role of calcitonin gene-related peptide in cardioprotection of short-term and long-term exercise preconditioning[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1): 53–59.
- Yang HQ, Foster MN, Jana K, et al. Plasticity of sarcolemmal KATP channel surface expression: relevance during ischemia and ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(11): H1558–H1566.
- Quindry JC, Schreiber L, Hosick P, et al. Mitochondrial KATP channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(1): H175–H183.
- Gonca E, Bozdogan O. Both mitochondrial KATP channel opening and sarcolemmal KATP channel blockage confer protection against ischemia/reperfusion-induced arrhythmia in anesthetized male rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(4): 403–411.
- Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels and myocardial preconditioning[J]. *Circ Res*, 1999, 84(9): 973–979.
- Ferdinandy P, Csont T, Csonka C, et al. Capsaicin-sensitive local sensory innervation is involved in pacing-induced preconditioning in

- rat hearts: role of nitric oxide and CGRP? [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1997, 356(3): 356–363.
- Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and tachykinins in relation to local sensory control of cardiac contractility and coronary vascular tone[J]. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1988, 569: 1–63.
- Skofitsch G, Jacobowitz DM. Calcitonin gene-related peptide coexists with substance P in capsaicin sensitive neurons and sensory ganglia of the rat[J]. *Peptides*, 1985, 6(4): 747–754.
- Lechleitner P, Genser N, Mair J, et al. Calcitonin gene-related peptide in patients with and without early reperfusion after acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 1992, 124(6): 1433–1439.
- Kallner G, Gonon A, Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide in myocardial ischaemia and reperfusion in the pig[J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 38(2): 493–499.
- Zhao FP, Guo Z, Wang PF. Calcitonin gene related peptide (CGRP) inhibits norepinephrine induced apoptosis in cultured rat cardiomyocytes not via PKA or PKC pathways[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482(2): 163–166.
- Li YJ, Peng J. The cardioprotection of calcitonin gene-related peptide-mediated preconditioning[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 442(3): 173–177.
- Zhong B, Wang DH. TRPV1 gene knockout impairs preconditioning protection against myocardial injury in isolated perfused hearts in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3): H1791–H1798.
- Liu N, Zhang LZ, Han Y, et al. Differential effects of the calcitonin gene-related peptide on cardiac performance in acute myocardial ischemia and reperfusion in isolated rat hearts[J]. *Minerva Anestesiol*, 2011, 77(8): 789–796.
- Noma A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle[J]. *Nature*, 1983, 305(5930): 147–178.
- Foster MN, Coetzee WA. KATP channels in the cardiovascular system[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 177–252.
- Ashcroft SJ, Ashcroft FM. Properties and functions of ATP-sensitive K^+ -channels[J]. *Cell Signal*, 1990, 2(3): 197–214.
- Coetzee WA. Multiplicity of effectors of the cardioprotective agent, diazoxide[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(2): 167–175.
- Zhang X, Zhang X, Xiong Y, et al. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel protects cardiac myocytes against lipopolysaccharide-induced apoptosis[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(3): 7587–7566.
- 王鑫, 原大江, 郭政. 降钙素基因相关肽对大鼠心室肌细胞膜 ATP 敏感性钾离子通道的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(4): 396–399.
- Negróni JA, Lascano EC, delValle HF, et al. ATP-sensitive potassium channels do not have a main role in mediating late preconditioning protection against arrhythmias and stunning in conscious sheep[J]. *Basic Res Cardiol*, 2002, 97(1): 55–64.
- Jabůrek M, Costa AD, Burton JR, et al. Mitochondrial PKC epsilon and mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel copurify and coreconstitute to form a functioning signaling module in proteoliposomes[J]. *Circ Res*, 2006, 99(8): 878–883.

- 25 Das M, Das DK. Molecular mechanism of preconditioning[J]. IU-BMB Life, 2008, 60(4):199-203.
- 26 Halestrap AP, Clarke SJ, Khaliulin I. The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1767(8):1007-1031.
- 27 Hanley PJ, Daut J. K(ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K(ATP) channels and an overview of alternative mechanisms[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(1):17-50.
- 28 Garlid KD. Opening mitochondrial K(ATP) in the heart—what happens, and what does not happen[J]. Basic Res Cardiol, 2000, 95(4):275-279.
- 29 Hausenloy DJ, Tsang A, Mocanu MM, et al. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(2):H971-H976.
- 30 原大江, 郝家荣, 郭政. 线粒体 ATP 敏感性钾通道在降钙素基因相关肽减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用: 离体实验[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(6):744-747.
- [收稿日期 2018-02-27][本文编辑 潘洪平 刘京虹]

新进展综述

剖宫产术后镇痛的研究进展

韦珊珊, 韦宁(综述), 梁祥平(审校)

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号: Z20170933)

作者单位: 547000 广西, 河池市第三人民医院麻醉科

作者简介: 韦珊珊(1983-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 临床麻醉。E-mail: 89596292@qq.com

[摘要] 剖宫产是产科最常见的手术之一, 剖宫产术后疼痛问题不容忽视。良好的术后镇痛可显著减轻产妇痛苦和减少术后并发症的发生, 促进产妇康复。该文就剖宫产术后镇痛的研究进展作一综述, 重点阐述剖宫产术后镇痛方式及新型用药研究现状。

[关键词] 剖宫产; 术后镇痛; 自控; 麻醉学

[中图分类号] R 719.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)07-0812-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.30

Research progress on postoperative analgesia after cesarean section WEI Shan-shan, WEI Ning, LIANG Xiang-ping. Department of Anesthesiology, the Third People's Hospital of Hechi City, Guangxi 547000, China

[Abstract] Cesarean section is one of the most common operations in obstetrics department, yet the pain after cesarean section should not be ignored. Good postoperative analgesia can significantly alleviate the pain and postoperative complications, and promote the recovery of the puerperants. In this paper, we review the research progress on postoperative analgesia after cesarean section and focus on the analgesia modes of cesarean section and the new medications.

[Key words] Cesarean section; Postoperative analgesia; Self-control; Anesthesiology

近年, 剖宫产手术数量呈上升趋势。随着舒适化医疗理念不断深入人心, 越来越多的人关注剖宫产术后的疼痛问题。剖宫产术后的疼痛可导致体内儿茶酚胺成分分泌增多, 抑制催乳素分泌, 导致乳汁分泌减少, 延迟初乳形成和母乳喂养时间^[1]; 疼痛还可影响内分泌、呼吸、循环功能从而导致一系列术后并发症, 同时给产妇精神、心理带来一定创伤^[2]。

剖宫产术后的急性疼痛主要是由手术切口痛和子宫收缩的内脏痛组成, 由多种机制参与, 包括中枢与外周敏化以及下行抑制通路等。由于两种疼痛传导路径不同, 其对镇痛药物的敏感性也不一样。术后疼痛的管理没有“金标准”, 剖宫产术后镇痛方法多种多样。单一的镇痛方法存在着各种利弊, 所以多模式镇痛是目前常被推荐的方法^[3]。围手术期高品