

利多卡因影响心肌缺血再灌注损伤相关机制的研究进展

吴明潇¹, 杨雪儿¹, 刘博宇¹, 张鑫悦¹, 金莲锦^{2*}, 李 罡³, 温立勇², 胡春阳²

¹牡丹江医学院第一临床医学院, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医学院附属红旗医院麻醉科, 黑龙江 牡丹江

³牡丹江医学院附属红旗医院骨科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2024年5月9日; 录用日期: 2024年6月1日; 发布日期: 2024年6月11日

摘 要

心肌缺血再灌注损伤是指供应心肌组织的血流被阻断后, 恢复血流再灌注时可能会发生损伤加重的情况, 这是一个动态发展的过程, 其中包括MIRI相关炎症反应、中性粒细胞的激活和血管内皮功能损伤。心肌缺血会引起炎症反应、氧化应激、免疫紊乱、心肌超微结构变化等一系列损伤性变化, 严重的心肌缺血的患者常因发生心律失常而猝死。利多卡因作为对钠通道有阻滞作用的氨基酰胺类中效局部麻醉药, 临床上常用于治疗室性心律失常。利多卡因可以减轻机体受伤部位的炎症反应, 减少中性粒细胞和巨噬细胞等细胞的聚集, 可能通过调节体内炎症因子、中性粒细胞、内皮细胞等心肌损伤相关因素而改变损伤进展。本文就利多卡因可能影响心肌缺血再灌注损伤的相关机制研究进展展开综述。

关键词

利多卡因, 心肌缺血再灌注损伤, 炎症因子

Research Progress on the Mechanism of Lidocaine Affecting Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

Mingxiao Wu¹, Xue'er Yang¹, Boyu Liu¹, Xinyue Zhang¹, Lianjin Jin^{2*}, Gang Li³, Liyang Wen², Chunyang Hu²

¹The First Clinical Medical College of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

²Department of Anesthesiology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

³Department of Orthopedics, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 吴明潇, 杨雪儿, 刘博宇, 张鑫悦, 金莲锦, 李罡, 温立勇, 胡春阳. 利多卡因影响心肌缺血再灌注损伤相关机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 188-195. DOI: 10.12677/acm.2024.1461762

Abstract

Myocardial ischemia-reperfusion injury is a condition in which the blood flow supplying myocardial tissue is blocked, and then the injury may be aggravated when the blood flow reperfusion is restored, which is a dynamic developmental process that includes MIRI-related inflammatory response, activation of neutrophils and impairment of vascular endothelial function. Myocardial ischemia causes a series of damaging changes such as inflammatory response, oxidative stress, immune disorders, and ultrastructural changes in the myocardium, and patients with severe myocardial ischemia often die suddenly due to the occurrence of arrhythmias. Lidocaine, as a medium-acting local anesthetic of the aminamide class with a blocking effect on sodium channels, is commonly used clinically for the treatment of ventricular arrhythmias. Lidocaine reduces the inflammatory response at the site of injury, decreases the aggregation of cells such as neutrophils and macrophages, and may alter the progression of injury by modulating myocardial injury-related factors such as inflammatory factors, neutrophils, and endothelial cells *in vivo*. In this paper, we review the progress of research on the mechanisms related to the possible influence of lidocaine on myocardial ischemia-reperfusion injury.

Keywords

Lidocaine, Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Inflammatory Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球, 每年有数以百万的人发生心肌缺血, 该疾病是导致心力衰竭的首要原因。治疗心肌缺血梗死最有效的再灌注治疗措施是经皮冠状动脉介入治疗, 它能有效减少心肌梗死面积、改善心室功能和临床结局。然而, PCI 即使能及时开通心外膜梗死相关的冠状动脉, 但缺血的心肌有时仍不能完全恢复, 这种在恢复冠状动脉血流后部分心肌组织仍遭受的损害被称为心肌缺血再灌注损伤[1] (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。心肌缺血会引起氧化应激、炎症反应、免疫紊乱、心肌超微结构变化等一系列损伤性变化, 严重的心肌缺血的患者常因发生心律失常而猝死[2]。目前临床上仍缺乏有效的治疗方法以防止 MIRI, 因此探究减轻 MIRI 的措施, 防止 MIRI 及其并发症的发生至关重要。多项研究表明, 利多卡因除了具有经典的局麻及抗室性心律失常作用, 同时还具有术后镇痛、器官保护及抗炎等作用。利多卡因能通过影响相关组织缺血再灌注损伤机制而起到一定的保护作用, 并且采用药物作为干预措施, 创伤性不明显, 病人负担小, 更方便在临床上应用。故本文现就利多卡因对心肌保护作用的机制进行相关综述。

2. 心肌缺血再灌注损伤

研究显示, 在心肌缺血早期通过溶栓、PCI 以及冠状动脉搭桥等治疗方法, 使梗死的心肌恢复血液灌注后, 部分心肌会表现出心肌收缩力减弱、室性心律失常、微血管功能障碍等一系列心肌损伤加重的表现, 这种现象称为心肌 I/R 损伤[3]。再灌注造成的心肌损伤面积可占整个心肌损伤面积的 50% [4]。造

成心肌 I/R 损伤机制主要有：1) 心肌细胞 Ca^{2+} 超载加剧[5]。钙超载(calcium overload)指细胞内钙浓度显著增加导致细胞的结构破坏和代谢失调，这种现象在缺血再灌注损伤中广泛存在。钙离子作为细胞内的第二信使，在心肌细胞兴奋-收缩偶联中发挥着重要作用，各种心血管疾病如心力衰竭等与心肌细胞中钙离子超载密切相关[6]。2) 心肌组织活性氧的产生增加。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类含氧化合物。正常生理活动时，活性氧在体内有免疫、调控细胞信号通路的高活性，它的产生与代谢呈相对平衡的状态[7]。然而它的稳定性很低，当机体处于缺血再灌注损伤时，活性氧异常大量生成，超出机体抗氧化能力的调控范围，发生蛋白质、核酸、尤其是脂类的过氧化而引起组织细胞严重损伤[8]。3) “无复流”现象的产生[9]。冠状动脉无复流现象(coronary artery no-reflow, CNR)是指经 PCI 治疗后，相关阻塞血管实现再通，但部分心肌组织仍存在无灌注或灌注不良的现象[10]。4) 大量的炎症细胞浸润到受损组织[11]，心肌细胞缺氧期间会释放许多炎性因子，持续性的心肌炎症会导致心肌细胞损伤，最终引起心肌细胞死亡[12]。5) 细胞凋亡。细胞凋亡一种高度调节的程序性细胞死亡过程，其中 Caspase3 是细胞凋亡的关键执行者，Caspase3 被激活后，能引起下游发生级联反应，导致细胞凋亡。当细胞接受到凋亡信号时，多种蛋白水解酶共同作用使 Caspase3 激活并裂解成活性亚单位，激活的 Caspase3 继续切割其不同底物，使其失去其正常功能，从而导致细胞凋亡[13]。心肌缺血再灌注损伤是一个动态发展的过程，它的发生、发展与以下因素密切相关。

2.1. MIRI 相关炎症反应

心肌缺血再灌注后的氧化应激和炎症反应是造成心肌损伤的主要原因，缺血再灌注早期的特征表现之一就是炎症反应和 MIRI 相关炎症细胞因子的激活和过度表达[14]。

导致心肌细胞死亡的主要原因是炎症细胞产生的细胞因子，缺血再灌注后体内被激活的炎症反应能进一步损害心肌，导致梗死后范围的扩大[15]。心肌组织中的心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、以及间质细胞受损以及凋亡后能够激活补体级联反应、产生活性氧(ROS)、释放损伤相关分子模式(DAMPs)、释放大量的细胞因子以及趋化因子，使中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞募集到受损的心肌组织，激活后的免疫细胞能够释放蛋白水解酶、PAF、LTB₄、TNF- α 等，使心肌微血管内皮细胞屏障功能障碍以及心肌细胞损伤或死亡[16]。受损心肌细胞产生的 DAMPs、急性心肌梗死期间细胞释放 ATP、钾外流、线粒体产生的 ROS 都能够使炎症小体激活，炎症小体则能够促进心脏成纤维细胞产生 IL-1 β 、IL-18 以及介导 Caspase-1 导致的心肌细胞焦亡[17]。

以常见的炎症细胞因子 TNF- α 为例，TNF- α 作为一个多功能炎症细胞因子，在炎症反应、免疫调节和血管再生过程中发挥着复杂而又重要的作用。研究表明[18]，由 MIRI 诱发产生的 TNF- α 可通过激活黄嘌呤氧化酶而产生 ROS。最近研究发现[19]，TNF- α 可增加心肌细胞内钙离子浓度而诱发室性心律失常的发生。试验表明，MIRI 诱发产生的 TNF- α 可导致心室重塑，诱导左室功能障碍和扩张[20]。在大鼠 MIRI8 天后，心功能和心室顺应性达到最大降低值，TNF- α 的表达也出现高峰，这间接证实了 TNF- α 参与心室重塑[21]。

2.2. 中性粒细胞激活

中性粒细胞是心肌 I/R 损伤中的一种标志性细胞，在心肌 I/R 损伤中发挥至关重要的作用。中性粒细胞参与心肌 I/R 损伤的方式主要有：1) 中性粒细胞活化后产生超氧化物、羟基自由基、次氯酸、过亚硝酸根阴离子以及蛋白水解酶，这些中性粒细胞活化后的产物能够损伤心肌细胞的磷脂、DNA 以及蛋白质进而诱导心肌细胞死亡[9]；2) 中性粒细胞可加剧心肌组织的炎症反应，中性粒细胞与受损的心肌细胞、巨噬细胞、肥大细胞等相互作用产生大量的炎症因子诱导心肌细胞死亡，中性粒细胞产生的 IL-17 能够

促进间质细胞、心肌细胞产生炎症因子[22]; 3) 中性粒细胞与“无复流”现象有关[23], 当心肌发生 I/R 后, 大量的中性粒细胞聚集在心肌损伤区域。一部分在心肌毛细血管处聚集的中性粒细胞能够堵塞毛细血管, 使再灌注的心肌出现“无复流”现象。实验显示再灌注后, 中性粒细胞能够在心肌微血管处聚集, 抑制血液再灌注[24]。

心肌 I/R 不仅诱导中性粒细胞上调 CD11、CD18 [25], 还能够使内皮细胞、肥大细胞以及心肌细胞产生 ROS、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、PAF [26]等细胞因子。这些黏附因子以及细胞因子能够进一步激活并促进中性粒细胞趋化到受损的心肌组织, 参与心肌 I/R 损伤。

2.3. 血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)是血液和血管平滑肌之间的机械屏障, 同时在机体信息传递、平滑肌收缩、血管通透性及调控凝血功能方面发挥重要作用[27]。在急性心肌梗死中, 死亡的心肌细胞释放的 DAMPs 能够激活内皮细胞。内皮细胞激活后能够产生 ROS、促炎因子以及增加内皮细胞黏附分子 P-选择素、E-选择素、ICAM-1、ICAM-2 等的表达[28]。心肌缺血-再灌注后, 内皮细胞之间的紧密连接受损增加冠状动脉微血管的通透性。这是心肌缺血-再灌注导致心肌细胞死亡的因素之一。

研究表明[5], 血管内皮功能损伤导致 NO 释放水平下调, NO 分泌下降后和化学趋化剂一起募集中性粒细胞、黏附分子等富集于损伤内皮细胞上, 诱导进一步的血管损伤, 是缺血再灌注损伤的扳机点。受损的血管内皮细胞能以出芽的方式产生内皮细胞微颗粒(endothelial micropartiales, EMPs), EMPs 能促进血管内皮上的 NO 受体硝基化, 减少其与 NO 相结合, 减轻 NO 的生物利用率, 与 eNOS/caveolin-1 途径共同抑制内皮依赖性血管舒张。另外, 受损内皮细胞能将花生四烯酸传递给微颗粒, 由其分解生成血栓素 A₂, 引起血管强烈收缩。

3. 利多卡因

利多卡因作为一种中效氨基酰胺类局麻药, 麻醉效果能持续 1~3 小时, 在传统认知上, 利多卡因主要用来缓解疼痛、阻断神经系统疼痛信号的传递和治疗各种因素导致的室性心律失常。利多卡因[29]可通过减弱淋巴细胞的增殖抑制反应以及减少炎性细胞因子(如 IL-6 和 IL-8 等)和抗炎细胞因子(IL-1 受体拮抗剂)释放, 减轻氧自由基和兴奋性氨基酸等神经活性物质的释放, 从而改变疼痛信号的传递, 减弱外周和中枢神经系统敏感性, 达到缓解疼痛的目的。

利多卡因通过抑制钠通道功能发挥 IB 类抗心律失常的作用, 是治疗室速和室颤的首选药物[30] [31]。利多卡因选择性作用于浦肯野纤维细胞, 降低浦肯野纤维的自律性。还可以减慢 4 相除极速率, 促进 K⁺ 外流而缩短动作电位时程, 延长有效不应期, 使心脏传导功能减弱, 从而抑制心脏收缩力, 使心排量下降[32]。研究表明[33], 当全身给药时, 利多卡因具有血管舒张作用, 可用于阻断血管张力的调节。在心肌梗死患者接受直接经皮冠状动脉介入治疗治疗过程中, 急性缺血心肌突然得到再灌注, 可能会伴随室性心律失常。恶性的室性心律失常往往会导致患者血流动力学发生恶化, 加速病情进展, 可能危及生命。在孤立的心脏中, 利多卡因可有效地预防缺血诱导的 VF [34]。利多卡因作为胺碘酮的宝贵替代品, 甚至可能是可电击心脏骤停的优选药物[18]。

LIEBE-TRAU 等[35]的研究显示, 当心肌细胞受损时, Mb、CK-Mb、Mb 和 cTnI 被迅速释放到血液中, 因此可以作为心肌损伤的生物标志物。最新研究发现[36], 在非体外循环冠状动脉搭桥手术的麻醉中, 持续以 2 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速度泵入利多卡因至术毕可使血中心肌肌钙蛋白、TNF- α 、IL-8、磷酸肌酶同工酶的升高幅度显著降低, 这表明持续静脉输注利多卡因能显著降低炎性介质和心肌酶浓度, 对心脏具有保护作用。丁丹[37]研究表明: 利多卡因可以降低 CK-Mb、cTnI 等心损标记物, 有效缓解 MI/R 损伤。

3.1. 对中性粒细胞的影响

中性粒细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMNs)在心肌缺血再灌注中扮演着重要的角色。当静止的中性粒细胞暴露于某些介质时,发生脱颗粒反应,随后被次级介质刺激,转变为启动状态,导致机体反应过度,释放细胞因子和活性氧(如超氧阴离子),利多卡因通过抑制不同启动剂介导的中性粒细胞启动,减弱了炎症性损伤[38] [39]。溶血磷脂酸作为一种对中性粒细胞具有化学吸引作用的细胞间磷脂介质,它虽然不能单独激活中性粒细胞,但能以趋化物和启动剂的身份使中性粒细胞聚集在受损部位。研究显示[40],临床相关浓度的局麻药减弱了溶血磷脂酸诱导的人中性粒细胞启动,阻断了损伤部位 PMNs 的积累,从而减少炎症介质的释放,发挥抗炎作用。利多卡因能够抑制中性粒细胞超氧阴离子的释放[36],增加离体大鼠心肌组织 SOD 含量,降低 MDA 含量,发挥清除氧自由基,减轻脂质过氧化反应的作用,保护心肌细胞功能。Granfeldt [41]的研究表明,使用利多卡因后处理干预可减轻急性心肌梗死、心脏骤停或出血性休克动物模型中的 I/R 损伤和器官功能障碍。Klaver [42]的研究表明,与未接受利多卡因治疗的心肌梗死患者相比,接受延长(>12 小时)利多卡因输注的患者中性粒细胞超氧阴离子释放明显降低。

3.2. 抑制炎症细胞因子的释放和刺激抗炎细胞因子的分泌

累积的数据表明,利多卡因具有广泛的抗炎作用[43]。在气道炎症反应中,雾化吸入利多卡因可减少白细胞募集和粘液产生。此外,利多卡因消除了过敏小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中 TNF- α 浓度,并降低促炎细胞因子 TLR2 的产生,有效地抑制了气道炎症[44]。临床实验也证实[45],利多卡因(≥ 2 $\mu\text{g/mL}$)显着抑制细胞中一氧化氮、单核细胞趋化蛋白 1、前列腺素 E2、白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 的释放和表达。心肌细胞缺血再灌注后发生的一系列炎症反应主要包括:促炎症因子和抑炎症因子。促炎症因子主要包括 TNF- α 、IL-1 β 等,抑炎症因子包括:IL-4、IL-10、IL-13 等[2]。利多卡因减轻炎症反应的机制主要体现在利多卡因既能抑制炎症细胞因子及趋化因子(IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)的上调,同时刺激抗炎细胞因子分泌[38] [46]。

有实验研究表明:IL-6 的水平与心肌炎性浸润的程度呈正相关。利多卡因后处理可减少炎症介质 IL-6 的表达,进而减轻心肌组织的中性粒细胞浸润程度,提高心脏的收缩功能[47]。利多卡因减轻心肌损伤模型大鼠的心肌病理损伤,减少心肌梗死面积可能与降低大鼠血清 TNF- α 、HMGB1、Myo 和 cTnI 浓度有关。郑琢等[2]研究表明利多卡因预处理可降低大鼠外周血 TNF- α 水平,刺激外周血 IL-10 分泌,有效降低大鼠心肌缺血后的炎症反应同时促进抑炎症因子的表达,实现缓解大鼠炎症反应的功能,减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤。

3.3. 抑制内皮细胞的黏附功能

保护内皮和 VSM 在减轻心肌缺血再灌注损伤中具有重要的生理后果和临床意义。内皮产生负责血管舒张的调节剂,提供抗血栓形成表面,并且在调节白细胞的粘附和迁移中也起重要作用[48]。保护内皮不仅在缺血/再灌注损伤期间很重要,而且在与体外循环相关的全身炎症反应期间以及其他涉及炎症的血管疾病期间也很重要[49]。研究表明[50],利多卡因可以保留或增加人微血管内皮细胞和大鼠 VSM 细胞线粒体 KATP 活性作为细胞保护机制,减弱 P85 的募集,有效阻断内皮细胞中的信号传导,减轻内皮细胞和 VSM 细胞中细胞因子诱导的损伤。

苏泽耿等人[51]的研究表明,缺血再灌注导致的炎症介质主要通过细胞内核转录因子- κB (NF- κB)途径介导内皮细胞粘附因子的大量表达,内皮细胞粘附因子表达增加促使白细胞粘附于血管内皮细胞,其中 CD62E、ICAM-1 和 VCAM-1 更是介导白细胞黏附于内皮细胞表面的主要因子。研究中,利多卡因预处理可以明显降低 CD62E、ICAM-1 和 VCAM-1 表达,从而抑制内皮细胞的黏附能力,浓度越高抑制作

用更加明显。

4. 总结与展望

心肌缺血再灌注损伤是指部分心肌组织的血流供应被阻断后, 恢复血流再灌注后可能会发生损伤加重的情况, 中性粒细胞、内皮细胞和多种炎症因子等在其中起着至关重要的作用。最近大量的研究表明, 利多卡因可减轻人体各个脏器的缺血再灌注损伤。利多卡因的器官保护效应的主要机制包括抑制炎症反应, 抑制中性粒细胞的激活和超氧阴离子的释放, 此外利多卡因还可以有效阻断内皮细胞中的信号传导, 减轻内皮细胞和 VSM 细胞中细胞因子诱导的损伤。因此, 进一步研究利多卡因的心肌保护作用有可能为预防和治疗心血管系统疾病提供新的思路。综上所述, 利多卡因除大众所熟知的麻醉作用, 它的非麻醉相关药理作用也有广泛的应用价值, 具有良好的临床前景。然而, 现有的研究结果还有一定的不足需要我们去探索, 相关的通路及机制还不够完善, 随着对利多卡因研究的深入, 更广泛地开拓利多卡因应用领域, 其药物应用的前景将更加清晰。

基金项目

黑龙江省属高等学校基本科研业务费科研项目(2022-KYYWFMY-0016)。

参考文献

- [1] 李志乐, 黄照河, 胡益森, 徐戈. 心肌缺血再灌注无复流风险评估的研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(1): 239-242.
- [2] 郑琢, 吴沁娟, 温虎成, 刘少星, 谢先丰. 利多卡因缓解心肌缺血再灌注大鼠心脏功能和免疫紊乱并抑制 NF- κ Bp38MAPK 的活化[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(13): 1547-1552.
- [3] Ding, H.S., Yang, J., Chen, P., *et al.* (2013) The HMGB1-TLR4 Axis Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Regulation of Cardiomyocyte Apoptosis. *Gene*, **527**, 389-393. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.041>
- [4] Hu, G., Zhang, Y., Jiang, H., *et al.* (2013) Exendin-4 Attenuates Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury by Inhibiting High Mobility Group Box 1 Protein Expression. *Cardiology Journal*, **20**, 600-604. <https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0159>
- [5] 彭瑞君. 急性心肌梗死冠脉病变与 EMPs、Hs-CRP 的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [6] 王羽, 李凌儿, 于丽君, 刘明洁, 郭欣, 付瑶, 魏成喜. 蒙药苏格木勒-3 汤对异丙肾上腺素诱导 HL-1 心肌细胞钙超载损伤的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 524-527.
- [7] Halliwell, B. (2013) The Antioxidant Paradox: Less Paradoxical Now? *British Journal of Clinical Pharmacology*, **75**, 637-644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04272.x>
- [8] Aganjac, M., Cipak, A., Schaur, R.J., *et al.* (2016) Pathophysiology of Neutrophil-Mediated Extracellular Redox Reactions. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **21**, 839-855. <https://doi.org/10.2741/4423>
- [9] 李志乐, 黄照河, 胡益森, 徐戈. 心肌缺血再灌注无复流风险评估的研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(1): 239-242.
- [10] Cheng, C., Liu, X.B., Bi, S.J., *et al.* (2019) Serum Cystatin C Levels Relate to No-Reflow Phenomenon in Percutaneous Coronary Interventions in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLOS ONE*, **14**, e0220654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220654>
- [11] Andrassy, M., Volz, H.C., Igwe, J.C., *et al.* (2008) High-Mobility Group Box-1 in Ischemia-Reperfusion Injury of the Heart. *Circulation*, **117**, 3216-3226. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769331>
- [12] 巫美红, 楼敏芳, 陈志进, 等. 通心络预给药对缺血再灌注损伤心肌的保护作用及肥大细胞脱颗粒诱导炎症反应的机制[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 151-154, 274.
- [13] 宋丽茹, 孙晨, 马佳乐, 杨滨, 郭睿, 闫萍. Canopy2 对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(2): 159-163, 169.
- [14] Kolte, D., Bhardwaj, B., Lu, M., *et al.* (2022) Association between Early Left Ventricular Ejection Fraction Improvement after Transcatheter Aortic Valve Replacement and 5-Year Clinical Outcomes. *JAMA Cardiology*, **7**, 934-944.

- <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2222>
- [15] Kawano, S., Kubota, T., Monden, Y., *et al.* (2006) Blockade of NF- κ B Improves Cardiac Function and Survival after Myocardial Infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **291**, 1337-1344. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01175.2005>
- [16] Kvietyts, P.R. and Granger, D.N. (2012) Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in the Vascular Responses to Inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 556-592. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.002>
- [17] Niazy, N., Mrozek, L., Barth, M., Immohr, M.B., Kalampokas, N., Saeed, D., Aubin, H., Sugimura, Y., Westenfeld, R., Boeken, U., Lichtenberg, A. and Akhyari, P. (2021) Altered mRNA Expression of Interleukin-1 Receptors in Myocardial Tissue of Patients with Left Ventricular Assist Device Support. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 4856. <https://doi.org/10.3390/jcm10214856>
- [18] Vandersmissen, H., Gworek, H., Dewolf, P. and Sabbe, M. (2021) Drug Use during Adult Advanced Cardiac Life Support: An Overview of Reviews. *Resuscitation Plus*, **7**, Article ID: 100156. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2021.100156>
- [19] Xiao, H., Chen, Z., Liao, Y., *et al.* (2008) Positive Correlation of Tumor Necrosis Factor-Alpha Early Expression in Myocardium and Ventricular Arrhythmias in Rats with Acute Myocardial Infarction. *Archives of Medical Research*, **39**, 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.10.004>
- [20] Bartekova, M., Radosinska, J., Jelemensky, M. and Dhalla, N.S. (2018) Role of Cytokines and Inflammation in Heart Function during Health and Disease. *Heart Failure Reviews*, **23**, 733-758. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9716-x>
- [21] 杨天贵, 张大庆. 炎症反应在糖尿病加重心肌缺血/再灌注损伤中作用的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(12): 1137-1141.
- [22] Jaénrafael, I., Val-Blasco, A., Prieto, P., Gil-Fernández, M., Smani, T., López-Sendón, J.L., Delgado, C., Boscá, L. and Fernández-Velasco, M. (2020) Innate Immune Receptors, Key Actors in Cardiovascular Diseases. *JACC: Basic to Translational Science*, **5**, 735-749. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.015>
- [23] Guo, L.L., Guo, M.L., Yao, J., Weng, Y.Q. and Zhang, X.Z. (2020) MicroRNA-421 Improves Ischemia/Reperfusion Injury via Regulation Toll-Like Receptor 4 Pathway. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060519871863>
- [24] Shimamoto, A., Chong, A.J., Yada, M., *et al.* (2006) Inhibition of Toll-Like Receptor 4 with Eritoran Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Circulation*, **114**, I-270-I-274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000901>
- [25] Mangerich, A. and Burkle, A. (2012) Pleiotropic Cellular Functions of PARP1 in Longevity and Aging: Genome Maintenance Meets Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2012**, Article ID: 321653. <https://doi.org/10.1155/2012/321653>
- [26] Timmers, L., Sluijter, J.P., Van, Keulen, J.K., *et al.* (2008) Toll-Like Receptor 4 Mediates Maladaptive Left Ventricular Remodeling and Impairs Cardiac Function after Myocardial Infarction. *Circulation Research*, **102**, 257-264. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.158220>
- [27] 米磊. HMGB1/RAGE 促炎信号轴在下肢缺血再灌注血管内皮细胞损伤中的作用研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [28] Prabhu, S.D. and Frangogiannis, N.G. (2016) The Biological Basis for Cardiac Repair after Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circulation Research*, **119**, 91-112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>
- [29] Boswell, M.R., Moman, R.N., Burtoft, M., Gerdes, H., Martinez, J., Gerberi, D.J., Wittwer, E., Murad, M.H. and Hooten, W.M. (2021) Lidocaine for Postoperative Pain after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **16**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01549-0>
- [30] Berk, T. and Silberstein, S.D. (2018) The Use and Method of Action of Intravenous Lidocaine and Its Metabolite in Headache Disorders. *Headache*, **58**, 783-789. <https://doi.org/10.1111/head.13298>
- [31] Lancaster, R.J., Wren, K., Hudson, A., Leavitt, K., Albala, M. and Tischaef, D. (2019) Intravenous Lidocaine for Chronic Neuropathic Pain a Systematic Review Addressing Nursing Care. *Pain Management Nursing*, **21**, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.06.008>
- [32] 安敏, 邱颐. 利多卡因非麻醉作用研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(9): 928-930.
- [33] Kawahito, S., Nakahata, K., Azma, T., Kuroda, Y., Cook, D.J. and Kinoshita, H. (2014) Protective Effects of Anesthetics on Vascular Function Related to K⁺ Channels? *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 5727-5737. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140204115647>
- [34] Hesketh, L.M., Sikkil, M.B., Mahoney-Sanchez, L., Mazzacova, F., Chowdhury, R.A., Tzortzis, K.N., Firth, J., Winter, J., MacLeod, K.T., Ogrodzinski, S., Wilder, C.D.E., Patterson, L.H., Peters, N.S. and Curtis, M.J. (2022) OCT2013,

- An Ischaemia-Activated Antiarrhythmic Prodrug, Devoid of the Systemic Side Effects of Lidocaine. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 2037-2053. <https://doi.org/10.1111/bph.15764>
- [35] Liebetrau, C., Kim, W.K., Meyer, A., *et al.* (2017) Identification of Periprocedural Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*, **120**, 1180-1186. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.069>
- [36] 唐慧洁, 李玉和. 术中持续静脉输注利多卡因的应用进展[J]. 云南医药, 2021, 42(3): 275-277.
- [37] 丁丹. 急诊介入治疗患者发生再灌注心律失常的临床特点[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(1): 105-107.
- [38] Romera, A., Cebollero, M., Romero-Gómez, B., Carricondo, F., Zapatero, S., García-Aldao, U., Martín-Albo, L., Ortega, J., Vara, E., Garutti, I. and Simón, C. (2021) Effect of Intravenous Lidocaine on Inflammatory and Apoptotic Response of Ischemia-Reperfusion Injury in Pigs Undergoing Lung Resection Surgery. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6630232. <https://doi.org/10.1155/2021/6630232>
- [39] Picardi, S., Cartellieri, S., Groves, D., *et al.* (2013) Local Anesthetic-Induced Inhibition of Human Neutrophil Priming: The Influence of Structure, Lipophilicity, and Charge. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **38**, 9-15. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31827a3cbe>
- [40] 首运凤, 李元涛. 利多卡因的临床作用及机制[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(5): 522-527.
- [41] Granfeldt, A. (2012) Organ Dysfunction Following Regional and Global Ischemia/Reperfusion. Intervention with Postconditioning and Adenocaine. *Danish Medical Journal*, **59**, B4496.
- [42] De Klaver, M.J., Weingart, G.S., Obrig, T.G., *et al.* (2006) Local Anesthetic-Induced Protection against Lipopolysaccharide-Induced Injury in Endothelial Cells: The Role of Mitochondrial Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels. *Anesthesia & Analgesia*, **102**, 1108-1113. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000200310.39031.1f>
- [43] Weinschenk, S., Weiss, C., Benrath, J., Von Baehr, V., Strowitzki, T. and Feißt, M. (2022) Anti-Inflammatory Characteristics of Local Anesthetics: Inhibition of TNF- α Secretion of Lipopolysaccharide-Stimulated Leucocytes in Human Blood Samples. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3283. <https://doi.org/10.3390/ijms23063283>
- [44] Wang, L., Wang, M., Li, S., *et al.* (2018) Nebulized Lidocaine Ameliorates Allergic Airway Inflammation via Down-regulation of TLR2. *Molecular Immunology*, **97**, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.03.010>
- [45] Zheng, Y., Hou, X. and Yang, S. (2019) Lidocaine Potentiates SOCS3 to Attenuate Inflammation in Microglia and Suppress Neuropathic Pain. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **39**, 1081-1092. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00703-6>
- [46] Alhayan, A., McSorley, S., Roxburgh, C., Kearns, R., Horgan, P. and McMillan, D. (2019) The Effect of Anesthesia on the Postoperative Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgery Open Science*, **2**, 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>
- [47] Lan, W., Harmon, D.C., Wang, J.H., *et al.* (2005) Activated Endothelial Interleukin-1 β , -6, and -8 Concentrations and Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression Are Attenuated by Lidocaine. *Anesthesia & Analgesia*, **100**, 409-412. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000142113.39092.87>
- [48] Maldonado, C., Nguyen, M.D., Bauer, P., Nakamura, S., Khundmiri, S.J., Perez-Abadia, G., Stowers, H.L., Wu, W.J. and Tang, X.L. (2021) Rapid Lipid Modification of Endothelial Cell Membranes in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury: A Novel Therapeutic Strategy to Reduce Infarct Size. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **35**, 113-123. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07101-x>
- [49] Soares, R.O.S., Losada, D.M., Jordani, M.C., Évora, P. and Castro-E-Silva, O. (2019) Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5034. <https://doi.org/10.3390/ijms20205034>
- [50] Piegeler, T., Votta-Velis, E.G., Bakhshi, F.R., Mao, M., Carnegie, G., Bonini, M.G., Schwartz, D.E., Borgeat, A., Beck-Schimmer, B. and Minshall, R.D. (2014) Endothelial Barrier Protection by Local Anesthetics: Ropivacaine and Lidocaine Block Tumor Necrosis Factor- α -Induced Endothelial Cell Src Activation. *Anesthesiology*, **120**, 1414-1428. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000174>
- [51] 苏泽耿, 叶西就. 利多卡因抑制内皮细胞粘附因子表达进而抑制肝癌细胞粘附脐带静脉内皮细胞[J]. 岭南现代临床外科, 2016, 16(6): 652-656.