

地氟烷对围术期心肌保护作用的研究进展

智嘉浩¹, 盛明薇², 贾莉莉², 翁亦齐², 喻文立^{2*}

¹天津医科大学一中心临床学院, 天津

²天津市第一中心医院麻醉科, 天津

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月13日

摘要

地氟烷是一种挥发性麻醉药, 其心脏保护机制与线粒体及抗凋亡信号通路有关。动物实验和人体研究已经证明, 在心脏手术中使用它们可以降低发病率和死亡率, 包括减少心肌梗死面积和机械通气时间。一些研究通过减少心肌损伤生化标记物的释放表明其具有保护心肌功能的作用, 同时, 可以降低心血管术后并发症和死亡率, 对术后转归也有一定帮助。本文总结了地氟烷参与心肌保护的可能机制以及对临床结果的观察归纳总结。

关键词

地氟烷, 挥发性麻醉药, 心肌保护, 心肌损伤

Research Progress of Desflurane on Perioperative Myocardial Protection

Jiahao Zhi¹, Mingwei Sheng², Lili Jia², Yiqi Weng², Wenli Yu^{2*}

¹First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin

²Department of Anesthesiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 13th, 2022

Abstract

Desflurane is a volatile anesthetic, and its cardioprotective mechanism is related to mitochondria and anti-apoptotic signaling pathway. Animal experiments and human studies have demonstrated that their use in cardiac surgery reduces morbidity and mortality, including a reduction in myocardial infarct size and mechanical ventilation time. Some studies have shown that it has a protective effect on myocardial function by reducing the release of biochemical markers of myocardial injury.

*通讯作者。

文章引用: 智嘉浩, 盛明薇, 贾莉莉, 翁亦齐, 喻文立. 地氟烷对围术期心肌保护作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9070-9080. DOI: 10.12677/acm.2022.12101312

At the same time, it can reduce the complications and mortality after cardiovascular surgery, and it is also helpful for the postoperative outcome. This article summarizes the possible mechanism of desflurane in myocardial protection and the observation and summary of clinical results.

Keywords

Desflurane, Volatile Anesthetics, Myocardial Protection, Myocardial Injury

Copyright © 2022 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

缺血性心脏病仍然是威胁人类健康的主要原因之一，肌钙蛋白(cTn)升高与患者的死亡率和术后并发症增加相关。围术期心肌损伤是由于氧供需失衡导致心肌灌注紊乱，引起心肌缺血[1]。挥发性麻醉药使心肌产生剂量依赖性抑制，降低心肌收缩力和心脏负荷，减少心肌对氧的需求，有利于缺血过程中的心肌氧平衡，间接发挥心脏保护作用[2]。地氟烷具有起效迅速、诱导和复苏时间短的特点，临床应用越来越广泛[3]。研究证实，在心脏外科患者中使用挥发性麻醉剂可以降低长期心血管并发症和死亡率，具有直接的心脏保护作用[4]，本文将地氟烷对心肌保护的作用机制和研究进展进行归纳总结。

2. 围术期心肌损伤的国内外现状

心血管疾病是世界范围内最常见的死亡原因之一[5]。随着老龄化，越来越多的并发症增加了接受手术的患者的心脏危险因素[6]。例如，脓毒症、快速心房颤动、肺栓塞或肾衰竭等疾病都会加重心脏负担，破坏心肌氧供和氧耗的平衡，导致心肌缺血。缺血后由于氧自由基和离子突然进入心肌细胞，冠状动脉血流的恢复可能会导致心脏功能紊乱[7]。这些由缺血再灌注(I/R)损伤引起的功能障碍可能导致心肌功能衰竭，增加心律失常的发生率，并导致心肌细胞死亡，主要是由于细胞溶质钙超载、线粒体 ATP 生成不足和过量自由基造成的[8]。由于这种心脏衰竭可能是致命的，因此提出了几种非药理学和药理学心脏保护策略，以保护 I/R 损伤引起的心肌损伤。

挥发性麻醉药是药理学心脏保护策略之一，近年来国内外研究发现部分吸入麻醉药物在使用过程中对患者心肌具有保护作用，缺血的心肌经过吸入麻醉药物处理后，可以显著地增加心肌对即将发生的缺血缺氧状态的耐受性[9]。研究已证实，挥发性麻醉药具有直接的心脏保护作用[10]。本文将主要讨论挥发性麻醉药地氟烷的作用机制和临床研究进展。

地氟烷是一种广泛使用的挥发性麻醉剂，其分子量为 168，沸点仅为 23.5℃，血气分配系数仅 0.42，故其诱导、苏醒作用非常迅速，这在肥胖患者和长时间麻醉后更为显著[11]。地氟烷的化学性质非常稳定，其抗生物降解能力强，在体内几乎无分解代谢，在肝脏代谢仅 0.02%，生物转化率只有异氟烷的 1/10，麻醉后血液中三氟醋酸含量极低，血清 F 离子也无增加。因此，地氟烷对肝肾毒性极低。地氟烷的这些优点使其近年来在临床上得到广泛应用，关于地氟烷对围术期心肌保护的影响也受到一定的关注。

3. 地氟烷在心脏手术中的心肌保护作用

3.1. 与异氟烷的比较

许多动物实验表明地氟烷和异氟烷在同等剂量麻醉浓度下具有相似的血流动力学效应。J P Kampine

等[12]在基础实验中发现地氟烷比异氟烷能更大程度地保持平均动脉压,在相同浓度下,地氟烷和异氟烷产生相似的血流动力学效应。在临床手术中,I R Thomson [13]等指出在冠状动脉手术围术期,与异氟烷相比,地氟烷在插管后1分钟、皮肤准备期间和胸骨切开后1分钟平均动脉压稍微减少,无统计学差异,可能和其他诱导药物持续作用时间相关。此外,地氟烷比异氟烷更容易控制血压的水平,可能是由于其在血中的溶解度较低,可以快速洗出导致的。Nihal Gökbulut Özarslan 等[14]比较了三种吸入药物对冠状动脉旁路移植术(CABG)微循环的影响,结果发现七氟烷对微循环有负面影响,异氟烷能降低血管密度但可以增加流量,在地氟烷组中,总血管密度[TVD]和灌注血管密度[PVD]没有变化,但小血管中的微血管流动指数[MFI] (8.99%, $p > 0.05$)和灌注血管比例[PPV] (1.48%, $p < 0.05$)增加,其对微循环产生了稳定的影响。

3.2. 与全凭静脉麻醉的比较

多中心研究提示,地氟烷有心肌保护作用,可以改善择期冠状动脉搭桥术的预后。挥发性麻醉剂和异丙酚的心肌保护作用存在较大的争议。最近的一项研究[15]表明,挥发性麻醉剂加异丙酚的组合可提供最佳的心肌保护。但一项大型、多中心、多国、随机、对照试验[16]显示,在择期冠状动脉搭桥术中,与全静脉麻醉相比,挥发性麻醉药并没有显著减少一年后的死亡率,次要结果包括心肌梗死在内的预先指定不良事件的发生率也未有显著差异,出现这种差异的原因之一是在麻醉诱导期间异丙酚可能减弱了挥发性麻醉药物潜在的心肌保护作用。Johan Heiberg 等[17]在小鼠模拟缺血再灌注模型当中,提示地氟烷组比异丙酚组线粒体摄取 H-2-脱氧-d-葡萄糖较少,而其作为线粒体通透性转变的指标,其值越大,代表线粒体通透性转换孔活动越频繁,证明异丙酚和地氟烷具有心脏保护作用,但地氟烷比异丙酚更有效,与异丙酚同时使用时,地氟烷的额外益处将丧失,可能是两种药物保护作用机制不一样,异丙酚消除了地氟烷活性氧氧化应激保护心脏的作用。与此同时,对于危重患者的保护,也不尽相同,这篇研究[18]指出对于有三支病变且射血分数小于 50%的高危老年病人,与异丙酚维持麻醉围术期管理相比,地氟烷而非异丙酚保留了体外循环后左心室功能,并且减少了术后心肌肌钙蛋白的损伤。对于地氟烷与丙泊酚在冠状动脉围术期的保护作用还尚待研究。

3.3. 与七氟烷的比较

不同的实验研究提示,七氟烷与地氟烷在冠状动脉手术当中术中血流动力学和术后死亡率大体相似,但对于术后拔管时间和恢复情况似有不同。在 De Hert 等人的研究中,与七氟烷组相比,地氟烷组的术后恢复相对较快,这可能是因为地氟烷麻醉可以显著增强局部和全身氧化应激。此外,Umesh Sivanna 等[19]人在他们的实验当中发现,早期地氟烷和七氟烷的心肌保护作用不相上下,但地氟烷在窗口后期表现出更好的心肌保护作用,心肌功能指数 MPI 作为心肌保护晚期窗口的标志物,心肌功能障碍会增加容容时间,从而导致 MPI 的增加,术后两组的 MPI 均增加,然而,与地氟烷组相比,七氟烷组的增加幅度更大。其次,B Preckel 等[20]在慢性心律失常导致严重充血性心力衰竭的犬动物模型中测量整体和局部心肌功能后发现,与七氟烷相比,地氟烷能更好地保存衰竭心肌的舒张功能。除此之外,对微循环的灌注情况也有变化。先前有文献报道,七氟烷对微循环有负面影响,而地氟烷对微循环能够产生稳定的影响,这些挥发性吸入剂可以引起微血管灌注的瞬时改变[14]。但是 Youn Joung Cho 等[21]人提示,在体外循环冠状动脉搭桥手术期间通过 VOT 测量的微血管反应性显示七氟烷和地氟烷组之间没有差异。此外,在宏观血流动力学或术后不良事件发生率方面没有组间差异。

4. 地氟烷在非心脏手术中的心肌保护作用

非心脏手术术后死亡的主要原因是心肌损伤,它被定义为心肌肌钙蛋白值升高的证据,其中至少有

一个值高于 99%参考上限[22]。由于挥发性麻醉剂不仅可以减少心肌梗死面积，还可以减少心脏生物标志物，因此使用挥发性麻醉剂可能有效改善非心脏手术后的临床结果，特别是在术前心肌肌钙蛋白升高的患者中[23]。

4.1. 与七氟烷的比较

Nesfatin-1 对心脏功能和心肌细胞的表达具有调节作用，已在大鼠和人类中得到证实[24]。Nesfatin-1 还参与其他重要过程，包括心血管调节、压力相关等反应，急性应激可增加 nesfatin-1 的中枢水平[25]。A. T. D. Ozcan 等人根据术后手术应激反应分析腹腔镜胆囊切除术患者 nesfatin-1 水平的变化，并比较两种不同的挥发性麻醉剂对 nesfatin-1 血浆水平的影响。在这项研究中，两组之间的血流动力学参数没有显着差异。结果表明，在接受腹腔镜胆囊切除术的患者中，nesfatin-1 水平不受使用七氟醚或地氟醚的影响。地氟醚 - 瑞芬太尼和七氟醚 - 瑞芬太尼联合用药都提供了同样充分的术中心血管稳定性。与七氟醚 - 瑞芬太尼相比，地氟醚 - 瑞芬太尼的出现和麻醉后护理病房出院更快，但这与较大比例的麻醉后护理病房旁路无关，证实两种药物之间不存在临床相关差异[26]。同时，两种麻醉药物在腹腔镜袖状胃切除术中对血流动力学的影响差异也不显著[27]。但两种药物术中瑞芬太尼的用量有显著差异，在腹腔镜胆囊切除术中使用相同最低肺泡浓度(MAC)七氟醚和地氟醚进行麻醉，术中瑞芬太尼需求七氟烷要比地氟烷高[28]。中性粒细胞在宿主防御中发挥许多作用[29]，一些研究观察到接触挥发性麻醉剂后中性粒细胞功能障碍，挥发性麻醉剂通过干扰 CXCR2 信号传导减弱由 CXC 细胞因子引发的中性粒细胞炎症反应。这可能有助于挥发性麻醉剂在缺血再灌注损伤中的有益作用。有研究表明[30]，胰十二指肠切除术等消化道大手术中手术部位感染的发病率较高，脑血管疾病和缺血性心脏病是新发现的胰十二指肠切除术手术部位感染的潜在危险因素。采用多变量逻辑回归分析探讨手术部位感染与围手术期和麻醉因素之间的关系。结果证实地氟醚预防胰十二指肠切除术手术部位感染可能优于七氟醚。可能是因为地氟烷的抗中性粒细胞作用比七氟烷强导致的。但 Hyun-Kyu Yoo [31]发现冠心病患者在接受非心脏手术期间进行了挥发性麻醉剂之间比较，通过多变量逻辑回归分析，以确定术后 30 天内主要不良心血管和脑事件(major adverse cardiovascular and cerebral event, MACCE)的独立预测因子，显示挥发性药物与 MACCE 无显著关联，非心脏手术挥发性麻醉剂的选择对既往冠状动脉支架植入患者的 MACCE 发展没有显著影响。

4.2. 与全凭静脉麻醉的比较

Jungchan Park 等人评估了挥发性麻醉剂是否可以改善由心肌肌钙蛋白升高定义的术前心肌损伤患者的非心脏手术的术后结果，根据麻醉药物分为以下两组：115 例(9.2%)患者持续输注异丙酚和瑞芬太尼(TIVA 组)进行麻醉诱导和维持，1139 例(90.8%)患者使用挥发性麻醉剂进行麻醉(VOLATILE 组)。主要结局是 30 天死亡率。为了减少瑞芬太尼的作用，在排除仅接受挥发性麻醉剂而未输注瑞芬太尼的患者后，进行了进一步分析。在倾向得分匹配分析中，TIVA 组的 30 天死亡率高于 VOLATILE 组(17.0%对 9.1%；风险比[HR] 2.60；95%置信区间[CI]，1.14~5.93； $p = 0.02$)。此外，即使在消除瑞芬太尼输注的影响后，TIVA 组的 30 天死亡率也高于 VOLATILE 组(15.8%对 8.3%；HR 4.62；95% CI，1.82~11.74； $p = 0.001$)，使用挥发性麻醉剂显示术前心肌损伤患者在非心脏手术后的生存率显着提高，这似乎与瑞芬太尼的使用无关。需要进一步的研究来证实挥发性麻醉剂的这种有益作用[32]。但 Ji-Hye Kwon 等人却发现不一致的结果[33]，他们使用当代高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)，评估麻醉剂对非心脏手术(MINS)后心肌损伤发生的影响。主要结果是 MINS 的发生，定义为术后 48 小时内 $hs-cTn I \geq 0.04 \text{ ng/mL}$ 。次要结局是 30 天死亡率，在倾向匹配分析中，TIVA 组的 MINS 发生率低于挥发性组(OR 0.642；95% CI 0.450~0.914； $p = 0.014$)。然而，在平衡瑞芬太尼的使用后，各组之间的 MINS 风险没有差异(OR 0.832；95% CI 0.554~1.251； p 值 =

0.377), 在平衡瑞芬太尼的使用后, 挥发性麻醉和 TIVA 在接受非心脏手术且无术前心肌损伤的患者中对 MINS 的影响相当。需要进一步研究瑞芬太尼输注的益处。可能是两组人员入组标准不一致以及瑞芬太尼对氧化应激的抑制, 协同两种麻醉药的心肌保护作用导致的无明显性差异性结果, 需要一项大型多中心的前瞻性研究来验证瑞芬太尼的非心脏手术的心肌保护作用。

4.2.1. 骨科手术的比较

然而在骨科手术的围术期麻醉管理中, 似乎也有着类似的结果, 例如, 在椎间盘手术当中丙泊酚组与地氟烷组之间没有发现其他血流动力学的差异, 在丙泊酚组中, 观察到恢复期更短, 对术后镇痛的需求更大。由于缺乏残余镇痛作用, 接受丙泊酚组的患者应立即开始术后镇痛治疗, 与地氟醚组相比, 丙泊酚组出现更多的术后颤抖(16.7%的患者)和更多的镇痛药需求[34]。同时有研究发现[35]在长时间的腰椎手术中, 与地氟醚麻醉相比, 丙泊酚全静脉麻醉后拔管时间更短, 血流动力学更稳定, 手术时间更短, 然而, 这是一项回顾性研究, 因其样本量有限, 以及单中心所造成的偏倚, 其准确性较差, 此外, 丙泊酚组在拔管时间方面的比较, 因其芬太尼用量较大, 抑制了拔管的刺激性, 对血流动力学不同的结果也有显著影响。

4.2.2. 妇科手术的比较

也有人研究添加吸入地氟醚是否优于单独使用瑞芬太尼 - 丙泊酚全静脉麻醉(TIVA), 腹腔镜妇科手术的 60 名患者被前瞻性纳入并随机分配接受丙泊酚 - 瑞芬太尼(PR 组; $n = 30$)或丙泊酚 - 瑞芬太尼联合低剂量地氟醚(PRD 组; $n = 30$)用于维持麻醉。记录血流动力学平均动脉压(MAP); 心率(HR)、恢复参数和并发症, 本研究结果表明, 添加地氟醚显著减少了 PRD 组中丙泊酚和瑞芬太尼的使用量, 与 PR 组相比。与 PRD 组相比, PR 组的 MAP 和 HR 在 T3 (气腹后 5 分钟)显著升高, 但在 T4 (气腹针拔除)和 T5 (术后立即)显著降低, 此外, 在 PR 组的多个时间点, MAP 和 HR 发生了显著变化; 然而, 他们在 PRD 组中相对稳定。两组的恢复参数和并发症无显著差异。总之, 低剂量地氟醚联合 PR 可能是一种有效的麻醉方案, 可防止接受腹腔镜妇科手术的患者 TIVA 血流动力学不稳定[36]。

4.2.3. 胸腔镜手术的比较

微循环的改变也许也会增加围术期心肌缺血的概率[37], 全身麻醉会影响微循环特性, 我们使用血管闭塞试验比较了两种常用麻醉技术地氟醚 - 瑞芬太尼($n = 52$)和丙泊酚 - 瑞芬太尼($n = 48$)对接受胸腔镜手术患者的组织氧饱和度的影响[38], 在血管闭塞试验期间, 反映微血管再灌注充分性的恢复斜率在手术期间地氟醚组高于丙泊酚组(平均差, 0.5%/s; 95% CI 0.0%~0.9%/s; $p = 0.037$), 在接受胸腔镜手术的患者中, 地氟醚 - 瑞芬太尼麻醉比丙泊酚 - 瑞芬太尼麻醉具有更好的微循环。在心脏手术当中, 吸入麻醉剂之间的比较, 地氟烷比其他挥发性麻醉剂的微循环灌注更好, 在非心脏手术当中, 也发现相同结果, 表明地氟烷对全身微循环的灌注效果较强, 并能减少围术期心肌缺血的再障碍发生率。

4.3. 与异氟烷的比较

4.3.1. 开胸手术的血流动力学比较

有研究报道[39], 地氟醚(DES)和异氟醚(ISO)在接受开胸手术的患者单肺通气(OLV)之前、期间和之后对全身和肺血流动力学和动脉氧合产生相似影响, 对 61 名 ASA 身体状况 II~IV 患者进行了硫喷妥钠或硫戊醛、芬太尼和维库溴铵诱导麻醉。患者被随机分配接受 DES ($n = 30$)或 ISO ($n = 31$)在不同的组中的 100% O_2 。记录血流动力学数据(桡动脉和肺动脉[PA]导管), 结果发现 DES 显著($p < 0.05$)增加心率(HR)并降低平均动脉压(MAP)和心输出量(CO)。PA 压力和肺血管阻力(PVR)增加; 全身血管阻力(SVR)没有改变。与 DES 的结果相反, ISO 增加了 HR 和 PA 压力, 但没有改变 MAP、CO 和 PVR。在存在 ISO 的情

况下, 在 OLV 期间观察到 MAP 和 SVR 的降低以及 CO 和 PA 压力的增加, 得出结论, 地氟醚和异氟醚对接受肺手术的患者在单肺通气之前、期间和之后产生相似的心血管和肺部影响。Wang 等人[40]发现两种吸入剂之间的动脉氧合、心率或平均动脉压没有显著差异。在 10 名肺动脉导管患者的亚组中, 我们发现混合静脉饱和度、衍生分流或心输出量没有显著差异。

4.3.2. 脊柱手术血流动力学比较

20 名 ASA I 或 II 患者被随机分配接受 O₂/N₂O (1:1) 中的地氟醚(n = 10)或异氟醚(n = 10)维持麻醉, 两组患者的人口统计学数据、术前收缩压和心率以及手术持续时间相似。在研究期间, 与异氟醚相比, 地氟醚维持了更严格的动脉血压控制, 地氟醚在需要中度动脉低血压的脊柱手术中比异氟醚保持更好的血流动力学稳定性[41]。

5. 地氟烷心肌保护作用的机制研究

5.1. 抗氧化应激

心肌缺血再灌注期早期, 线粒体的氧化磷酸化功能显著受损, 可导致爆发性活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 大量的 ROS 引起脂质过氧化、DNA 损伤以及促进线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放, 少量的 ROS 可以触发心脏保护, 而过量的 ROS 会导致很大一部分再灌注损伤。在离体的人心肌中, 地氟醚后处理的心脏保护作用在 ROS 清除剂巯丙酰甘氨酸的存在下被消除, 这表明适度的 ROS 的产生可以触发地氟醚诱导的心脏保护作用[42]。事实上, 现在已知 ROS 在信号转导过程中充当重要的介质, 参与心脏保护和减少线粒体钙过载的多个方面。挥发性麻醉剂预处理可能通过诱导 ROS 产生, 启动针对缺血的内源性防御程序。在已确定的可能与预处理相关的细胞 ROS 靶标中, 包括蛋白激酶 C(PKC)、线粒体 ATP 敏感性钾(mito-KATP)通道、和细胞外信号调节激酶[43]。线粒体 Ca²⁺平衡于维持内环境的稳态及信号转导具有重要作用, 对于心肌保护在心肌缺血期和再灌注期具有重要意义。挥发性麻醉剂抑制肌膜 L 型 Ca²⁺通道, 导致心肌细胞的 Ca²⁺负荷降低, 产生负性肌力作用, 通过抑制心脏活动和减少心肌的需氧量, 有助于挥发性麻醉剂的心脏保护特性[44]。核因子 E2 相关性因子 2(Nrf2)是细胞防御氧化应激的主调节器, 其从 Keap1 中解离, 并转移至细胞核, 有报道称, 挥发性麻醉剂后处理显著增加 Nrf2 至细胞核的易位, 通过 Nrf2/Brg1/Ho-1 抗氧化通路的激活, 保护心肌免受损伤[45]。与此同时, 在 Yan Zheng 等人对肾脏缺血再灌注小鼠的动物实验中指出, 地氟烷上调了 Nrf2-Keap1-ARE 相关蛋白的表达, 通过激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路, 抑制肾缺血再灌注损伤大鼠的炎症反应、细胞凋亡和氧化应激反应[46]。Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在保护组织细胞免受毒性损伤、抗癌、抗炎和抗凋亡方面发挥了至关重要的作用, 目前尚未有报道地氟烷通过此信号通路在心肌损伤保护方面的研究, 对这一问题的积极探索可能促进新的心脏保护策略的发展, 具有重要意义。

5.2. 改善细胞凋亡

虽然心脏保护的机制仍未完全了解, 但已经发现了几种基本的介质和信号通路。目前大多数研究表明挥发性麻醉剂可通过再灌注损伤补救激酶 RISK (磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和下游靶蛋白激酶 B (PKB, 也称为 Akt)、蛋白激酶 A (PKA)和细胞外信号调节激酶(ERK))和幸存者激活因子增强 SAFE(肿瘤坏死因子(TNF)/肿瘤坏死因子受体 2 (TNF-R2)/Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子 3 (STAT3))通路保护心肌缺血再灌注损伤[47], 由不同的调节策略触发, 最终都将线粒体作为细胞死亡的关键调节因子, 诱导线粒体钾(mK)通道的开放和 mPTP 的抑制。mPTP 的开放是促使心肌缺血再灌注损伤并最终使细胞走向死亡的交汇点, 其参与心肌缺血再灌注损伤的多种机制的形成[48]。mPTP 的瞬时和可逆打开是心脏保护机制的

一部分,然而, mPTP 的长时间开放会导致线粒体肿胀和损伤以及促凋亡因子的释放。因此,维持线粒体功能的完整性对于心脏保护策略至关重要。除了调节 mPTP,打开 mK 通道也是必不可少的。线粒体 ATP 依赖性 K^+ (mKATP)通道通过调节线粒体的体积和功能来负责细胞的能量状态。mKATP 通道抑制剂 5-羟基癸酸酯(5-HD)可避免保护作用,有文献报道,地氟烷在体外诱导的非胰岛素依赖型糖尿病人心肌的后处理是由再氧合早期线粒体 mKATP 的开放介导的[49]。此外有研究表明,地氟烷可以减少缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡的发生,Pim-1 激酶是一种原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,最近被确定为心肌细胞中蛋白质 Akt 活性的下游介质,它可以减少心肌梗死面积和心肌细胞凋亡,并磷酸化几个下游靶标,包括 Bad。在体内小鼠心脏中,促凋亡分子 Bcl-2 相关死亡(Bad)的磷酸化通过 Pim-1 激酶被激活并且介导地氟烷诱导的后处理[50],减少了心肌细胞的凋亡,对缺血再灌注损伤的心肌细胞具有保护作用。

5.3. 抗炎症反应

另外挥发性麻醉剂的抗炎作用有助于心肌保护,可能与补体系统的阻断和下调炎症介质的产生有关[51]。促炎细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 和 IL-6 已广泛参与心力衰竭的发病机制[52]。体外循环(CPB)有助于分泌抗炎细胞因子,这些细胞因子介导心脏直视手术期间观察到的炎症反应,Elif Doğan Baki 等人比较了地氟烷与异丙酚在接受 CPB 的选择性冠状动脉旁路移植术患者的炎症反应,分别在麻醉诱导前、CPB 前、CPB 后、术后 4 小时的 4 个时间点检测 IL-6、IL-8、TNF- α 、S100 β ,结果表明,与丙泊酚麻醉相比,暴露于地氟醚麻醉的患者的 IL-8 和 IL-6 的血浆浓度较低,免疫反应较少,表明地氟烷能够在冠状动脉旁路移植术中通过减轻炎症反应保护心肌免受缺血再灌注损伤[53]。此外,挥发性麻醉剂可调节内皮细胞凋亡并抑制核因子- κ B (NF- κ B)信号传导,Zhirong Sun 等人[54]指出地氟烷预处理增强了人脐静脉内皮细胞存活并保护细胞免受缺氧/复氧损伤,此过程涉及 NLRP12 的上调和非经典 NF- κ B 信号传导的抑制。地氟醚预处理通过靶向调节肿瘤坏死因子- α 信号传导的近端来抑制内皮核因子- κ B 活化,eNOS/NO 通路的活化和 NF- κ B 的抑制在保护血管内皮免受 TNF- α 诱导的功能障碍中发挥重要作用[55]。尚未研究地氟烷在冠状动脉手术中对 eNOS/NO 通路的影响,对这一问题的探索可能促进新的抗炎心脏保护策略的研究。

5.4. 细胞自噬

自噬是在应激、缺氧、缺血等病理条件下清除细胞内病原体、聚集蛋白质和受损细胞器的主要降解途径。自噬在心肌 I/R 后迅速激活。AMP 诱导的蛋白激酶(AMPK)通路激活是通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)启动自噬的关键。它是一种参与调节细胞生长、增殖和存活的蛋白激酶。据报道,用 AMPK 激活诱导自噬在心肌缺血期具有保护作用。研究发现,挥发性麻醉药通过激活 AMPK 和恢复 I/R 受损的自噬通量对大鼠心肌损伤具有延迟的心脏保护作用[56]。最近的研究证实,铁死亡是心肌细胞 IRI 发病机制的重要因素,一旦在 MIRI 模型上施用铁死亡抑制剂(例如, liproxstatin-1、Lip-1)对心肌细胞的保护作用就证明了这一点,暗示铁死亡可能为与心肌细胞 IRI 相关的疾病提供一种新的治疗方法。AMPK 也参与了心肌细胞缺血再灌注损伤(IRI)铁代谢的分子机制[57],通过调节跨膜蛋白转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)来增加细胞内还原型谷胱甘肽(GSH)的生成,GSH 通过向谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)提供一个电子来防止铁死亡中的脂质过氧化,GPX4 可以通过将脂质氢过氧化物转化为脂质醇来抑制铁依赖性 ROS 的形成,使其发挥主要的抗氧化缓冲作用。

5.5. miRNA 调控

心肌缺血再灌注损伤(MI/RI)是全球死亡的主要原因。已知一些长链非编码 RNA (lncRNA)参与 MI/RI 的进展,已经鉴定出 10 种新型 lncRNA,其中一种与心肌缺血相关,并可能作为新的治疗靶点或心肌功

能障碍的早期标志物[58]。有研究发现[59],挥发性麻醉药逆转了心肌细胞缺氧复氧后的活力下降,降低了氧化应激因子、炎性细胞因子和凋亡相关蛋白水平,长链非编码RNA尿路上皮癌相关1(LncRNAUCA1)敲低减弱了七氟醚对H/R处理的心肌细胞的治疗作用,LncRNAUCA1通过zeste同源物2(EZH2)增强子EZH2募集DNA甲基转移酶-1(DNMT1)DNMT1促进凋亡蛋白酶激活因子1(APAF1)APAFA1启动子甲基化,从而加强挥发性麻醉药对H/R诱导的心肌细胞损伤的保护作用。此外,Liu等人发现[60]在36名接受非体外循环冠状动脉搭桥手术(OPCAB)的患者中,挥发性麻醉药降低了miR-499和miR-208b水平使心脏功能得到一定程度的改善,挥发性麻醉剂术后心输出量和每搏输出量显著改善。挥发性麻醉剂与miRNA调控有着一定的关联。

6. 总结

综上所述,大量实验研究表明地氟烷对心脏手术围术期是有保护作用的,可降低术后心肌损伤标记物的水平,缩短术后恢复时间,降低心肌梗塞的再发生率,但对于非心脏高风险手术的心肌保护作用,尚需要大样本,多中心实验研究证明。体内许多内源性信号因素参与了地氟烷处理效应。地氟烷刺激心肌产生触发因子,然后启动级联反应,激活效应因子,发挥预处理效应。目前为止,各种内源性信号激活的时间、顺序、相对重要性以及各元素间的相互作用需进一步研究。随着对吸入麻醉药预处理机制以及每种吸入麻醉药对心肌保护作用研究的不断深入,将会出现完善的围术期心肌保护的措施,从而提高药物的应用价值,降低围术期损伤的影响,必将成为今后临床和基础研究的重要方向。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(82072219);天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20052);天津市医学重点学科(专科)建设项目。

参考文献

- [1] Stroda, A., et al. (2022) Incidence and Prognosis of Myocardial Injury in Patients with Severe Trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **48**, 3073-3079. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01846-2>
- [2] Torregroza, C., Raupach, A., Feige, K., et al. (2020) Perioperative Cardioprotection: General Mechanisms and Pharmacological Approaches. *Anesthesia & Analgesia*, **131**, 1765-1780. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005243>
- [3] Answine, J.F. (2021) Desflurane Should Not Des-Appear. *Anesthesia & Analgesia*, **132**, E41-E42. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005319>
- [4] Lemoine, S., et al. (2016) The Mechanisms of Cardio-Protective Effects of Desflurane and Sevoflurane at the Time of Reperfusion: An Aesthetic Post-Conditioning Potentially Translatable to Humans? *British Journal of Anaesthesia*, **116**, 456-475. <https://doi.org/10.1093/bja/aev451>
- [5] Ponikowski, P., et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, **37**, 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [6] Head, S.J., et al. (2013) The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Database: An Introduction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **44**, E175-E180. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt303>
- [7] Safdar, B., et al. (2018) Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results from the VIRGO Study. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e009174. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174>
- [8] Piccolo, R., et al. (2015) Stable Coronary Artery Disease: Revascularisation and Invasive Strategies. *The Lancet*, **386**, 702-713. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61220-X)
- [9] Chen, S., et al. (2018) Comparison of Volatile Anesthetic-Induced Preconditioning in Cardiac and Cerebral System: Molecular Mechanisms and Clinical Aspects. *European Journal of Medical Research*, **23**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0308-y>
- [10] Zangrillo, A., et al. (2022) Effect of Volatile Anesthetics on Myocardial Infarction after Coronary Artery Surgery: A

- Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **36**, 2454-2464. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.01.001>
- [11] Caricati-Neto, A., Errante, P.R. and Menezes-Rodrigues, F.S. (2019) Recent Advances in Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies of Cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms20164002>
- [12] Pagel, P.S., et al. (1991) Comparison of the Systemic and Coronary Hemodynamic Actions of Desflurane, Isoflurane, Halothane, and Enflurane in the Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology*, **74**, 537-551. <https://doi.org/10.1097/00000542-199103000-00024>
- [13] Thomson, I.R., et al. (1991) A Comparison of Desflurane and Isoflurane in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *Anesthesiology*, **75**, 776-781. <https://doi.org/10.1097/00000542-199111000-00008>
- [14] Ozarslan, N.G., et al. (2012) Comparison of the Effects of Sevoflurane, Isoflurane, and Desflurane on Microcirculation in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **26**, 791-798. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.03.019>
- [15] Kunst, G. and Klein, A.A. (2015) Peri-Operative Anaesthetic Myocardial Preconditioning and Protection-Cellular Mechanisms and Clinical Relevance in Cardiac Anaesthesia. *Anaesthesia*, **70**, 467-482. <https://doi.org/10.1111/anae.12975>
- [16] Landoni, G., et al. (2019) Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1214-1225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816476>
- [17] Heiberg, J., et al. (2018) Propofol Attenuates the Myocardial Protection Properties of Desflurane by Modulating Mitochondrial Permeability Transition. *Anesthesia & Analgesia*, **127**, 387-397. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003450>
- [18] Stefan, G. and Stefanie, C. (2003) Effects of Propofol, Desflurane, and Sevoflurane on Recovery of Myocardial Function after Coronary Surgery in Elderly High-Risk Patients. *Anesthesiology*, **99**, 314-323. <https://doi.org/10.1097/00000542-200308000-00013>
- [19] Sivanna, U., et al. (2015) A Comparative Study of Pharmacological Myocardial Protection between Sevoflurane and Desflurane at Anaesthetic Doses in Patients Undergoing Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Indian Journal of Anaesthesia*, **59**, 282-286. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.156867>
- [20] Preckel, B. (2004) Haemodynamic Changes during Halothane, Sevoflurane and Desflurane Anaesthesia in Dogs before and after the Induction of Severe Heart Failure. *European Journal of Anaesthesiology*, **21**, 797-806. <https://doi.org/10.1097/00003643-200410000-00008>
- [21] Cho, Y.J., et al. (2021) Effects of Anesthetics on Microvascular Reactivity Measured by Vascular Occlusion Tests during Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **35**, 1219-1228. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00587-8>
- [22] Devereaux, P.J. and Szczeklik, W. (2020) Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: Diagnosis and Management. *European Heart Journal*, **41**, 3083-3091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz301>
- [23] Pagel, P.S. and Crystal, G.J. (2018) The Discovery of Myocardial Preconditioning Using Volatile Anesthetics: A History and Contemporary Clinical Perspective. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **32**, 1112-1134. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.12.029>
- [24] Feijoo-Bandin, S., et al. (2013) Nesfatin-1 in Human and Murine Cardiomyocytes: Synthesis, Secretion, and Mobilization of GLUT-4. *Endocrinology*, **154**, 4757-4767. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1497>
- [25] Palasz, A., et al. (2012) Nesfatin-1, a Unique Regulatory Neuropeptide of the Brain. *Neuropeptides*, **46**, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.12.002>
- [26] Fanelli, G., Berti, M., and Casati, A. (2006) Fast-Track Anaesthesia for Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Multicentre, Blind Comparison of Desflurane-Remifentanyl or Sevoflurane-Remifentanyl. *European Journal of Anaesthesiology*, **23**, 861-868. <https://doi.org/10.1017/S0265021506000718>
- [27] Ozdogan, H.K., et al. (2016) The Effects of Sevoflurane and Desflurane on the Hemodynamics and Respiratory Functions in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*, **35**, 441-445. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.028>
- [28] Ryu, K.H., et al. (2018) Desflurane Reduces Intraoperative Remifentanyl Requirements More than Sevoflurane: Comparison Using Surgical Pleth Index-Guided *British Journal of Anaesthesia*, **121**, 1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.05.064>
- [29] Müller-Edenborn, B., et al. (2015) Volatile Anaesthetics Reduce Neutrophil Inflammatory Response by Interfering with CXCR2 Receptor-2 Signalling. *British Journal of Anaesthesia*, **114**, 143-149. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu189>
- [30] Yamamoto, S., et al. (2020) Perioperative and Anesthetic Risk Factors of Surgical Site Infection in Patients Under-

- going Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **15**, e0240490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240490>
- [31] Yoon, H.K., *et al.* (2020) Anesthetic Agents and Cardiovascular Outcomes of Noncardiac Surgery after Coronary Stent Insertion. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 429. <https://doi.org/10.3390/jcm9020429>
- [32] Park, J., *et al.* (2020) Volatile Versus Total Intravenous Anesthesia for 30-Day Mortality Following Non-Cardiac Surgery in Patients with Preoperative Myocardial Injury. *PLOS ONE*, **15**, e0238661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238661>
- [33] Kwon, J.H., *et al.* (2019) Effects of Volatile versus Total Intravenous Anesthesia on Occurrence of Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 1999. <https://doi.org/10.20944/preprints201909.0330.v1>
- [34] Muhammet Gozdemir Huseyin Sert, N.Y., Kanbak, O. and Usta, B. (2007) Remifentanil-Propofol in Vertebral Disk Operations: Hemodynamics and Recovery versus Desflurane-N₂O Inhalation Anesthesia. *Advances in Therapy*, **24**, 622-631. <https://doi.org/10.1007/BF02848787>
- [35] Lu, C.H., *et al.* (2016) Faster Extubation Time with More Stable Hemodynamics during Extubation and Shorter Total Surgical Suite Time after Propofol-Based Total Intravenous Anesthesia Compared with Desflurane Anesthesia in Lengthy Lumbar Spine Surgery. *Journal of Neurosurgery: Spine*, **24**, 268-274. <https://doi.org/10.3171/2015.4.SPINE141143>
- [36] Zhao, P., *et al.* (2021) Inhalation of Low-Dose Desflurane Prevents the Hemodynamic Instability Caused by Target-Controlled Infusion of Remifentanil and Propofol during Laparoscopic Gynecological Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 54. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9486>
- [37] Crea, F. (2022) Inflammation, Targeted Proteomics, and Microvascular Dysfunction: The New Frontiers of Ischaemic Heart Disease. *European Heart Journal*, **43**, 1517-1520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac185>
- [38] Cho, Y.J., *et al.* (2017) Microcirculation Measured by Vascular Occlusion Test during Desflurane-Remifentanil Anesthesia Is Superior to That in Propofol-Remifentanil Anesthesia in Patients Undergoing Thoracic Surgery: Subgroup Analysis of a Prospective Randomized Study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **31**, 989-997. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9937-2>
- [39] Pagel, P.S., Fu, J.L., Damask, M.C., *et al.* (1998) Desflurane and Isoflurane Produce Similar Alterations in Systemic and Pulmonary Hemodynamics and Arterial Oxygenation in Patients Undergoing One-Lung Ventilation during Thoracotomy. *Anesthesia & Analgesia*, **87**, 800-807. <https://doi.org/10.1213/00000539-199810000-00011>
- [40] Wang, J.Y., Russell, G.N., Page, R.D., *et al.* (2000) Effect of Cricoid Pressure on the Incidence Of nausea and Vomiting in the Immediate Postoperative Period. *Anaesthesia*, **55**, 167-173. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2000.055002167.x>
- [41] Beaussier, M, Paugam, C., Deriaz, H., *et al.* (2000) Haemodynamic Stability during Moderate Hypotensive Anaesthesia for Spinal Surgery. A Comparison between Desflurane and Isoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **44**, 1154-1159. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440921.x>
- [42] Lemoine, S., *et al.* (2010) Bradykinin and Adenosine Receptors Mediate Desflurane Induced Postconditioning in Human Myocardium: Role of Reactive Oxygen Species. *BMC Anesthesiology*, **10**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-10-12>
- [43] Sedlic, F., *et al.* (2009) Differences in Production of Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Uncoupling As Events in the Preconditioning Signaling Cascade between Desflurane and Sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*, **109**, 405-411. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a93ad9>
- [44] Laver, D.R., *et al.* (2017) Cardiac Calcium Release Channel (Ryanodine Receptor 2) Regulation by Halogenated Anesthetics. *Anesthesiology*, **126**, 495-506. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001519>
- [45] Gao, S., *et al.* (2016) Diabetes Blocks the Cardioprotective Effects of Sevoflurane Postconditioning by Impairing Nrf2/Brg1/HO-1 Signaling. *European Journal of Pharmacology*, **779**, 111-121. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.03.018>
- [46] Zheng, Y., Lu, H. and Huang, H. (2020) Desflurane Preconditioning Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Inhibits Inflammation and Oxidative Stress in Rats Through Regulating the Nrf2-Keap1-ARE Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 1351-1362. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S223742>
- [47] Rosenberg, J.H., *et al.* (2018) Current Modalities and Mechanisms Underlying Cardioprotection by Ischemic Conditioning. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **11**, 292-307. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9813-1>
- [48] Loor, G., *et al.* (2011) Mitochondrial Oxidant Stress Triggers Cell Death in Simulated Ischemia-Reperfusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, **1813**, 1382-1394. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.12.008>
- [49] Lemoine, S., *et al.* (2011) Mechanisms Involved in the Desflurane-Induced Post-Conditioning of Isolated Human Right Atria from Patients with Type 2 Diabetes. *British Journal of Anaesthesia*, **107**, 510-518.

- <https://doi.org/10.1093/bja/aer201>
- [50] Stumpner, J., *et al.* (2012) Desflurane-Induced and Ischaemic Postconditioning against Myocardial Infarction Are Mediated by Pim-1 Kinase. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **56**, 904-913. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02657.x>
- [51] Lin, S., Neelankavil, J. and Wang, Y. (2021) Cardioprotective Effect of Anesthetics: Translating Science to Practice. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **35**, 730-740. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.113>
- [52] Hanna, A. and Frangogiannis, N.G. (2020) Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **34**, 849-863. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07071-0>
- [53] Baki, E.D., *et al.* (2013) Comparison of the Effects of Desflurane and Propofol Anesthesia on the Inflammatory Response and S100beta Protein during Coronary Artery Bypass Grafting. *Inflammation*, **36**, 1327-1333. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9671-6>
- [54] Sun, Z., *et al.* (2015) Desflurane Preconditioning Protects Human Umbilical Vein Endothelial Cells against Anoxia/Reoxygenation by Upregulating NLRP12 and Inhibiting Non-Canonical Nuclear Factor- κ B Signaling. *International Journal of Molecular Medicine*, **36**, 1327-1334. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2335>
- [55] Li, Y., *et al.* (2008) Desflurane Preconditioning Inhibits Endothelial Nuclear Factor-Kappa-B Activation by Targeting the Proximal End of Tumor Necrosis Factor-Alpha Signaling. *Anesthesia & Analgesia*, **106**, 1473-1479. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318168b3f2>
- [56] Hong, L., *et al.* (2020) Sevoflurane Preconditioning Confers Delayed Cardioprotection by Upregulating AMP-Activated Protein Kinase Levels to Restore Autophagic Flux in Ischemia-Reperfusion Rat Hearts. *Medical Science Monitor*, **26**, e922176. <https://doi.org/10.12659/MSM.922176>
- [57] Li, J.Y., *et al.* (2021) A Novel Insight Into the Fate of Cardiomyocytes in Ischemia-Reperfusion Injury: From Iron Metabolism to Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 799499. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.799499>
- [58] Ward, Z., *et al.* (2021) Novel and Annotated Long Noncoding RNAs Associated with Ischemia in the Human Heart. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11324. <https://doi.org/10.3390/ijms222111324>
- [59] Jin, G., *et al.* (2022) LncRNA UCA1 Epigenetically Suppresses APAF1 Expression to Mediate the Protective Effect of Sevoflurane against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Functional & Integrative Genomics*. <https://doi.org/10.1007/s10142-022-00874-4>
- [60] Liu, X., *et al.* (2016) Circulating MicroRNAs Indicate Cardioprotection by Sevoflurane Inhalation in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 2270-2276. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3197>