

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.05

磷酸肌酸钠不同时间窗口给药对心脏联合瓣膜置换术患者心肌缺血再灌注损伤的影响

张 武, 李贻霞, 吴丽灵, 蒙丽婵, 杨 凯, 陈燕萍, 王明花, 毋朝霞, 陈美欣, 詹 锋, 霍保善, 胡旭东

[摘要]:目的 探讨磷酸肌酸钠注射液(CPSI)对心肺转流(CPB)下行二尖瓣和主动脉瓣联合置换术(DVR)患者心肌缺血再灌注损伤的影响。方法 将 60 例二尖瓣和主动脉联合瓣置换术患者随机分为预处理组(n=20)、停搏处理组(n=20)和后处理组(n=20)。预处理组:采用转机前静脉注射 CPSI 2.0 g;停搏处理组:500 ml 停搏液中加入 CPSI 1.0 g,共 2 g;后处理组:采用主动脉开放后即刻膜肺内注射 CPSI 1.0 g,术毕前静脉注射 CPSI 1.0 g。观察并记录 CPB 时间,主动脉阻断时间,CPB 辅助时间,心跳自动恢复率,多巴胺和肾上腺素的给药情况以及呼吸支持时间、ICU 停留时间、住院时间和 30 d 死亡例数。于术前、术毕时、术后 1 d、术后 2 d 从颈内静脉采集血样,采用免疫荧光法检测血肌酸激酶同工酶(CKMB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和脑钠肽(BNP)的水平。结果 三组患者的 CPB 时间、主动脉阻断时间、CPB 辅助时间、停搏液灌注量、心脏自动复跳情况无统计学差异($P>0.05$);后处理组呼吸机支持时间、ICU 停留时间、住院时间、术毕、术后 1 d 和 2 d 的 CKMB、cTnI、BNP 水平、术后 24 h 使用肾上腺素的例数明显低于预处理组和停搏处理组,差异有统计学意义($P<0.05$);预处理组和停搏处理组在术后各时点的 CKMB、cTnI 和 BNP 的水平差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 于 CPB 下行 DVR 患者,采用 CPSI 后处理的心肌保护效果明显优于在术前和 CPB 阻断中的给药效果。

[关键词]: 磷酸肌酸钠;预处理;停搏处理;后处理;瓣膜联合置换术;心肺转流;心肌保护;缺血再灌注损伤

Effect of administration at different time window with creatine phosphate sodium on myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing double valve replacement

Zhang Wu, Li Yixia, Wu Liling, Meng Li Chan, Yang Kai, Chen Yanping, Wang Minghua, Wu Zhaoxia, Chen Mei Xin, Zhan Feng, Huo Baoshan, Hu Xudong

Department of Cardiothoracic Surgery, Critical Medicine Section, Guangdong Foshan 528000, China

Corresponding author: Hu Xudong, Email: huxudong65@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the effect of creatine phosphate sodium for injection (CPSI) on myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing the combined mitral and aortic valve replacement (double valve replacement, DVR) with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** 60 patients with DVR were randomly divided into pre-conditioning group (n=20), per-conditioning group (n=20) and post-conditioning group (n=20). The sodium creatine phosphate 2.0 g was administrated intravenously before CPB in the pre-conditioning group. The sodium creatine phosphate 1.0 g was added in the cardioplegic solution 500 ml with the total dose of sodium creatine phosphate 2.0 g in the per-conditioning group. The sodium creatine phosphate sodium 1.0 g was added in the membrane oxygenator at the moment after aortic clamp release and the sodium creatine phosphate 1.0 g was administrated intravenously at the end of operation in the post-conditioning group. CPB time, aortic cross-clamp (ACC) time, CPB supporting time, administration of dopamine and adrenaline, rate of cardiac automatic recovery, mechanical ventilation time, duration of ICU and hospital stay, and 30-day death were observed and recorded. Blood samples were collected from internal jugular vein before CPB, at the end of operation, 1 day and 2 days after operation for the detection of serum level of CKMB, cTnI and BNP by the immuno-fluorescence method. **Results** There was no significant difference in CPB time, ACC time, CPB supporting time, cardioplegia perfusion volume and the rate of cardiac automatic recovery among the three groups ($P>0.05$); The mechanical ventilation time, ICU stay, hospital stay,

作者单位:528000 广东佛山,南方医科大学附属佛山医院 心胸外科(张 武、詹 锋),麻醉科(李贻霞、吴丽灵、蒙丽婵、杨凯、陈燕萍、王明花、毋朝霞、陈美欣、胡旭东),重症医学科(霍保善)

通信作者:胡旭东, huxudong65@163.com

CKMB, cTnI and BNP levels at 1 and 2 days after operation and the cases using epinephrine in the first 24 hours after operation in the post-conditioning group were significantly lower than those in the pre-conditioning group and the per-conditioning group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the levels of CKMB, cTnI and BNP between the pre-conditioning group and the per-conditioning group ($P > 0.05$). **Conclusion** The myocardial protection effect of CPSI post-conditioning was significantly better than that of pre-conditioning and per-conditioning in patients undergoing DVR with CPB.

[Key words]: Creatine phosphate sodium for injection; Pre-conditioning; Per-conditioning; Post-conditioning; Double valve replacement; Cardiopulmonary bypass; Myocardial preservation; Ischemia-reperfusion injury

在二尖瓣和主动脉瓣联合置换术中,需要进行升主动脉阻断,以保证手术的实施,但升主动脉的阻断后会造急性心肌缺血,升主动脉开放后发生缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤^[1]。目前以高钾为基础的心肌灌注停搏液已成为心肌保护的主要途径^[2]。然而它也不能完全消除心肌 I/R 损伤^[2-3]。特别是对于主动脉瓣合并二尖瓣的心脏联合瓣膜置换术(double valve replacement, DVR)患者,多数患者病史较长,由于长期多个瓣膜的病理性改变使心脏负荷增高,导致心肌肥厚、心脏增大、心肌收缩力和能量储备功能及心肌细胞的代偿能力下降,加上联合瓣膜置换术的升主动脉阻断时间较长,更需要对心肌进一步保护^[4]。

I/R 会引起心肌细胞氧代谢紊乱,心肌细胞缺氧导致 ATP 急剧减少的同时伴随着磷酸肌酸(creatin phosphate, CP)水平的下降^[4-5]。另有研究证实,CP 缺乏使心肌对 I/R 损伤的敏感性显著增加^[5-6]。CP 是心脏主要的能量储备化合物,它可将高能磷酸基转移给 ADP 生成 ATP,从而维持细胞正常的能量代谢^[3,7],采用磷酸肌酸钠注射液(creatin phosphate sodium for injection, CPSI)预先给药和心脏停搏液中加入 CPSI 均可减轻心脏瓣膜置换术患者心肌 I/R 损伤^[8-10]。本团队的前期研究发现,在心脏复跳后至术后 5 d 持续静脉注射 CPSI,可以治疗已经发生的心肌 I/R 损伤,证实了 CPSI 后处理的作用^[10]。但关于 CPSI 预处理、术中停搏处理和后处理对瓣膜联合置换术的心肌 I/R 损伤的比较研究未见报道。本研究旨在比较 CPSI 预处理、围处理和后处理对二尖瓣和主动脉瓣联合置换术患者心肌 I/R 损伤的影响,探讨在心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏冷停跳术中 CPSI 预处理、加入停搏液处理和主动脉开放后处理的不同作用和对临床过程的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料和分组 60 例心脏联合瓣膜置换术患者中,男 27 例,女 33 例,年龄 29~72 岁,体重 43~

71 kg。X 线胸片或 CT 片心胸比 0.68~0.93,均有不同程度的肺瘀血,美国心脏协会心功能分级Ⅲ级 45 例,Ⅳ级 15 例。左室舒张末期直径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) < 70 mm 者 31 例,70~80 mm 者 23 例,>80 mm 者 6 例,平均(67.3±9.7)mm;左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≥ 50% 39 例,30%~49% 14 例,<30% 6 例;合并心房纤颤 21 例;肺动脉平均压 > 40 mmHg 者 16 例,>70 mmHg 7 例;左房有附壁血栓者 7 例。按不同的给药时机随机分为预处理组、停搏处理组和后处理组,每组各 20 例。见表 1。

1.2 麻醉和 CPB 建立 局麻下桡动脉、颈内静脉穿刺置管,监测 MAP、CVP、ECG 以及脉搏氧饱和度(SpO₂)等指标。静脉注射丙泊酚 1 mg/kg、芬太尼 5 μg/kg、维库溴胺 0.1 mg/kg 麻醉诱导,气管插管行机械通气,间断推注芬太尼和吸入 1%~2% 七氟烷维持麻醉。采用 Stockert III 型人工心肺机,应用膜式氧合器,CPB 中鼻咽温降至 33~35℃。切开冠脉直接灌注 10~15℃ 4:1(血:晶体)高钾(20 mmol/L)冷血停搏液,首次灌流量 20 ml/kg,间隔 30 min 重复灌注半量,并用冰屑放置心脏表面。开放前使用利多卡因 100~200 mg、硫酸镁 1 g,开放升主动脉后,使用多巴胺 5~10 μg/(kg·min)、硝酸甘油 3~5 μg/(kg·min)以及肾上腺素 0.05~0.1 μg/(kg·min)维持平均动脉压 70 mm Hg 以上。根据循环功能确定 CPB 辅助时间,患者循环功能稳定、血气分析正常、鼻咽温 37℃ 时脱离心肺机。术后在 ICU 予以呼吸机支持治疗,根据患者血流动力学等情况应用多巴胺和肾上腺素进行循环支持。

1.3 干预措施 预处理组采用转机前静脉注射 CPSI(里尔通,意大利)2 g(用 100 ml 生理盐水溶解);停搏处理组每 500 ml 停搏液中加入 CPSI 1 g,共用 2 g;后处理组在主动脉开放后即刻机器内注入 CPSI 1 g,并于术毕前再静脉注射 1 g。

1.4 临床观察 观察和记录三组患者 CPB 时间、主动脉阻断时间、CPB 辅助时间、停搏液灌流量、心脏自动复跳情况、术后多巴胺和肾上腺素的使用情

表 1 三组患者一般情况及临床观察结果的比较(n=20)

项目	预处理组	停搏处理组	后处理组	F(X ²) 值	P 值
年龄(岁)	46.5±9.2	49.6±12.5	48.6±10.4	0.65	0.43
男/女(n)	7/13	8/12	6/14	0.44	0.80
体重(kg)	51.8±13.5	50.1±8.9	52.4±11.9	0.21	0.81
心胸比(%)	68.5±18.6	69.1±19.8	67.8±17.1	0.02	0.98
心功能Ⅲ/Ⅳ级(n)	14/6	15/5	16/4	0.53	0.77
心房纤颤有/无(n)	6/14	7/13	8/12	0.80	0.44
左室射血分数(%)	63.2±7.5	61.6±6.8	60.9±8.1	0.50	0.61
肺动脉高压(mmHg)	42.9±18.5	43.1±20.4	44.6±17.3	0.95	0.05
手术方式					
联合瓣膜置换术(n)	20	20	20		
三尖瓣环缩术(n)	6	4	7	1.15	0.56
左房附壁血栓清除术(n)	3	2	2		>0.05
左房折叠术(n)	2	2	1		>0.05
CPB 时间(min)	182.7 ±38.0	173.4±37.5	186.2±39.5	0.60	0.55
主动脉阻断时间(min)	129.8 ±26.4	126.3±26.1	128.7±25.9	0.09	0.91
CPB 辅助时间(min)	56.8±9.5	56.6±10.2	52.6±11.3	1.05	0.36
停搏液灌注量(ml)	1353.4±156.3	1332.1±163.2	1272.7±149.5	1.43	0.25
手术时间(min)	249.3± 41.3	247.9± 38.2	253.3± 37.5	0.10	0.90
心脏自动复跳率[n(%)]	15(75.0)	14(70.0)	16(80.0)	0.53	0.77
呼吸机支持时间(h)	24.5±4.2	23.8±3.9	20.8±3.9	4.82	0.01
多巴胺使用					
术后 24 h(n)	20	20	20		
术后 48 h(n)	9	8	6	0.99	0.62
肾上腺素使用					
术后 24 h(n)	9	10	3	6.17	0.046
术后 48 h(n)	6	7	1	3.73	0.15
ICU 停留时间(h)	43.2±13.5	42.4±14.0	36.4±12.7	4.17	0.01
住院时间(d)	15.3±3.5	16.1±4.1	13.1±3.6	4.59	0.01

况、术后呼吸机支持时间、ICU 停留时间、住院时间和 30 d 死亡例数。

1.5 标本采集和测定 分别于术前、术后 1 d 和 2 d 采集患者颈内静脉血,采用荧光免疫分析仪(Triage MeterPro, USA)检测脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CKMB)水平。

1.6 统计分析 应用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验;重复测量的计量资料,组内不同时间点的比较采用重复测量的方差分析,同一时间点组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验(*Z* 检验),*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般情况及临床观察情况 三组患者在年龄、性别、体重以及术前心胸比、心功能分级、心房纤颤、左室射血分数、肺动脉压力和手术方式、CPB 时间、主动脉阻断时间、CPB 辅助时间、停搏液灌注量、心脏自动复跳情况无统计学差异(*P* > 0.05);后处理组术后 24 h 使用肾上腺素的例数、呼吸支持时间、ICU 停留时间、住院时间均少于预处理组和停搏处理组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。预处理组有 1 例术后 20 d 发生心跳骤停死亡,本例心胸比为 0.92,其他两组无死亡病例(*P* > 0.05)。见表 1。

2.3 三组 CKMB、cTnI 和 BNP 水平比较 后处理组在术毕、术后 1 d 和 2 d 的 CKMB、cTnI 和 BNP 水平明显低于预处理组和停搏处理组差异有统计学意义

($P < 0.05$); 预处理组和停搏处理组在术后各时点的 CKMB、cTnI 和 BNP 的水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

本研究证实于浅低温 CPB 心脏冷停跳下行 DVR 术患者,采用 CPSI 后处理较预处理和停搏处理,可以更有效的减轻心肌 I/R 损伤,改善临床过程。DVR 手术的手术操作多、转机时间和升主动脉阻断时间长,这对心肌的损伤是巨大的^[11]。本研究显示,无论是预处理组、停搏处理组和后处理组,即使应用了 CPSI,其术后的心肌损伤指标 CKMB 和 cTnI 的水平在术后即刻、术后 1 d 和 2 d 均成倍的增加,反应心肌收缩功能的 BNP 水平也明显增加,与以前的报道一致^[12]。

CP 是细胞内能量运输和储备系统的一个重要部分,它将细胞需要能量从能量生产场所输送到能量利用场所,以满足心脏的高能量需求,特别是 ATP 的磷酸键的能量可用于支持心肌的收缩功能^[13-14]。研究发现,在慢性心力衰竭和急性心肌梗死缺血时,能量运输系统的组成部分如 ATP、ADP、AMP 和 CP 的含量逐渐减少,其活性降低^[15]。当细胞内 ATP 缺乏时,CP 将高能磷酸基转移给 ADP 生成 ATP,从而发挥重要的能量缓冲作用,为细胞的代谢提供必需的底物,保护线粒体的功能^[16]。因此,许多实验和临床研究均证实,对 CPB 下行心内直视手术的先天性心脏病婴幼儿^[17]、瓣膜疾病^[8-10]以及冠状动脉旁路移植术后患者^[18],CPSI 可以明显减轻由于升主动脉阻断等因素导致的心肌损伤,具有一定的心肌保

护作用。

尽管在局部心肌缺血和全心 I/R 损伤的动物模型上已经证实,心肌缺血预处理和后处理均可减轻心肌 I/R 损伤,但由于伦理学等原因,无法在临床上应用^[18]。与之替代的是药物处理,包括药物预处理和后处理逐渐成为目前的研究热点。在动物实验证实,大量的各种不同种类的药物均具有拮抗心肌 I/R 损伤的作用,并取得了令人信服的结果,如各种用于治疗心血管疾病的药物、阿片类药物、麻醉药物、免疫抑制剂、中药复方或单味提取物、抗抑郁药以及心肌代谢能量药物等^[18-19]。其中以能量代谢底物 CPSI 研究较为深入和肯定。

由于 CPB 心内直视手术中,以心肌缺血发生的时点即升主动脉阻断的即刻,可以将手术全过程分为:缺血前期:麻醉开始-建立 CPB-主动脉阻断时;缺血期:主动脉阻断后-灌注停搏液-实施手术-主动脉开放前;缺血再灌注损伤期:主动脉开放-CPB 结束-术后 1~2 d。根据上述三个时期的药物处理分为:预处理、停搏处理和后处理^[19]。以前研究证实,于麻醉后静脉输注大剂量的 CPSI 预先给药可使术后第 1 天和第 5 天血清 CP 激酶、乳酸脱氢酶、CK-MB 的活性及 cTn I 浓度明显降低,使用多巴胺和肾上腺素的例数减少,术后心律失常和心肌梗塞的发生率降低(预处理)^[9]。于心脏停搏液中加入 CPSI 用于重症瓣膜置换术的患者,取得相同的效果(停搏处理)^[8]。本团队曾将 CPSI 于主动脉开放后给予,同时术后 1~5 d 天静脉输注 CPSI 1 g,证实了 CPSI 后处理对 I/R 损伤的治疗作用^[10]。然而,目前尚未见不同阶段处理的不同效应的比较研究的报道。

表 2 三组患者 CKMB、cTnI 和 BNP 水平比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

项目	时点	预处理组	停搏处理组	后处理组	F 值	P 值
CKMB(U/L)	术前	1.21±0.29	1.35±0.35	1.36±0.27	1.51	0.23
	术毕	16.9±5.56	15.3±5.02	12.4±4.30 ^{abc}	4.18	0.02
	术后 1 d	43.57±16.21	40.28±17.51	28.09±12.25 ^{abc}	4.12	0.02
	术后 2 d	23.65±8.22	22.30±7.98	14.20±8.66 ^{abc}	7.91	0.002
cTnI(μg/L)	术前	0.23±0.06	0.25±0.07	0.28±0.06	7.14	0.051
	术毕	6.76±0.91 ^c	7.52±1.10 ^c	6.52±1.08 ^{abc}	4.23	0.02
	术后 1 d	7.65±1.02 ^c	9.02±0.77 ^c	6.27±0.56 ^{abc}	6.71	0.002
	术后 2 d	7.02±1.17 ^c	6.45±1.18 ^c	6.02±1.20 ^{abc}	3.60	0.034
BNP(ng/L)	术前	122.6±21.3	113.1±19.8	125.4±19.2	2.05	0.14
	术毕	221.1±26.8 ^c	236.3±25.9 ^c	229.5±21.4 ^c	1.10	0.34
	术后 1 d	187.6±28.3 ^c	198.2±29.8 ^c	173.6±21.9 ^{abc}	4.21	0.02
	术后 2 d	161.3±25.7 ^c	154.0±24.6 ^c	136.6±21.4 ^{abc}	5.61	0.006

注:CKMB:肌酸激酶同功酶;cTnI:心肌肌钙蛋白 I;BNP 脑钠肽;a 与预处理组比较 $P < 0.05$;b 与停搏处理组比较 $P < 0.05$;c 与术前比较 $P < 0.05$

本研究基于上述理念,将 CPSI 用于 CPB 下联合瓣膜置换术的患者,比较预处理、停搏处理与后处理的心肌保护效果的区别。结果发现后处理组在术毕、术后 1 d、2 d 的 CKMB、cTn I 水平明显低于预处理组和停搏处理组;后处理组在术后 1 d、2 d 的 BNP 水平明显低于预处理组和停搏处理组;预处理组和停搏处理组在术后各时点的 CKMB、cTnI 和 BNP 的水平差异无统计学意义。提示,在总剂量相同的情况下,CPSI 后处理的心肌保护作用明显好于预处理和停搏处理,其术后 1 d 和 2 d 的心肌损伤标志 CK-MB、cTnI 水平和心肌收缩功能的标志 BNP 的水平明显低于预处理和后处理,而预处理和停搏处理的心肌保护作用无显著性差异。不但如此,在三组的临床结果中,后处理组术后 24 h、48 h 使用肾上腺素的例数少于预处理组和停搏处理组;后处理组的呼吸支持时间、ICU 停留时间、住院时间均短于预处理组和停搏处理组,差异有统计学意义。从临床结果证实了 CPSI 后处理的价值。在预处理组有 1 例术后 20 d 发生心跳骤停死亡,本例心胸比为 0.92,术后 7 d 在出院当日突然发生晕厥,经过心肺复苏无效死亡,与本研究的方法无关。但三组术后 30 d 死亡率无统计学差异,说明在 CPB 的条件下,目前的心肌保护措施尚未影响到患者的术后早期的死亡率。

有研究比较了预处理与后处理减轻 I/R 损伤的效果,其结果不一,Tavares 等报道预处理对心脏功能障碍和致死性心肌 I/R 的保护作用比后处理更有效^[20],Morano 等认为保护性后处理,对持续缺血后短暂的 I/R 周期的保护作用比预处理强^[21]。Spannbauer 则发现,预处理在一个月后可有更好的左心室射血分数,并且在缺血期间发挥抗心律不齐的作用,而后处理在 I/R 后表现出抗心律不齐的特性^[22]。本研究采用 CPSI 实施预处理、停搏处理和后处理,在 CPSI 使用剂量一致的情况下,预处理和停搏处理的心肌保护作用无明显区别。有趣的是,本研究发现,在浅低温 CPB 心脏冷停跳的情况下,CPSI 后处理的心肌保护效果优于预处理和停搏处理。分析其原因:在 CPSI 预处理中,由于在麻醉中,使用了 70%~100% 的氧气进行机械通气,心肌氧供增加,而此时心肌细胞尚未发生缺血,对外源性的能量代谢底物需求不高;在 CPSI 停搏处理中,术中将体温降至 32~35℃ 的浅低温,心脏表面覆盖 0~4℃ 的冰屑,使心肌细胞处于低温状态,心肌氧耗明显下降^[11],不需要更多的能量物质如 ATP 等,因此,在预处理组和停搏处理组中,CP 进入心肌细胞内的量少,所以在发生心肌 I/R 损伤时,CP 的作用有限。而在后处

理组中,在主动脉阻断期间,心肌细胞发生了缺血,心肌细胞内的高能物质明显降低,外源性的 CP 更易进入细胞内,并通过肌酸激酶系统生成 ATP 供心肌细胞的需要^[8,10],随着复温,心肌细胞的温度增高,心肌 I/R 损伤的发展加剧,此时外源性的 CP 更好的发挥其细胞供能、细胞膜的稳定功能,修复瞬时开放和已经开放的线粒体膜孔,避免线粒体的肿胀和损伤,导致细胞凋亡^[12,23],更好的减轻心肌 I/R 损伤。这一过程与浅低温 CPB 心脏冷停跳的病理生理改变的特殊性有关,不同于的心肌梗塞介入手术冠脉血流复通后的典型心肌 I/R 损伤^[19]。

本研究有几个局限性。首先,本研究中患者的样本量相对较小,不足以临床评估降低死亡率和发病率的长期临床益处,需要大样本和多中心研究结果加以证实。第二,本研究没有涉及 CPSI 预处理、停搏处理和后处理的潜在机制,有关临床相关证据有待进一步研究。第三,要阐明 CPSI 心肌保护作用的确切机制,还有待进一步的研究。第四,本研究提出不同阶段药物处理的观点,仅适用于浅低温 CPB 心脏冷停跳心内直视手术患者,三种不同时间窗口给药对减轻 I/R 损伤效果有待进一步的实验和临床研究加以证实。

参考文献:

- [1] Unger P, Lancellotti P, Amzulescu M, *et al*. Pathophysiology and management of combined aortic and mitral regurgitation[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(6-7): 430-440.
- [2] Boening A, Hinke M, Heep M, *et al*. Cardiac surgery in acute myocardial infarction: crystalloid versus blood cardioplegia—an experimental study[J]. J Cardiothorac Surg, 2020, 15(1): 4.
- [3] Torregroza C, Roth S, Feige K, *et al*. Perioperative cardioprotection—from bench to bedside: current experimental evidence and possible reasons for the limited translation into the clinical setting [J]. Anaesthetist, 2021. [Epub ahead of print].
- [4] Jeong DS, Park PW, Sung K, *et al*. Determinants of late tricuspid regurgitation after aortic-mitral double valve replacement[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(10): 1643-1649.
- [5] Wang J, Xue Z, Hua C, *et al*. Metabolomic analysis of the ameliorative effect of enhanced proline metabolism on hypoxia-induced injury in cardiomyocytes[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8866946.
- [6] Montalvo D, Perez-Trevino P, Madrazo-Aguirre K, *et al*. Underlying mechanism of the contractile dysfunction in atrophied ventricular myocytes from a murine model of hypothyroidism[J]. Cell Calcium, 2018, 72: 26-38.
- [7] Santacruz L, Arciniegas AJL, Darrabie M, *et al*. Hypoxia decreases creatine uptake in cardiomyocytes, while creatine supplementation enhances HIF activation[J]. Physiol Rep, 2017, 5(16): e13382.