

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.03.0278

论著

川芎嗪预处理改善二尖瓣置换术后短期预后的机制研究

靳中奎, 吕玉娟, 卢家奇

(新乡市中心医院心胸外科, 新乡 453000)

摘要 目的:探讨川芎嗪预处理对二尖瓣置换术(MVR)后心肌损伤标志物及短期预后的影响。方法:纳入202例接受单纯MVR的患者,通过倾向评分匹配(PSM)分为川芎嗪组(术前72h梯度输注60mg/kg)与对照组(等量生理盐水)。观察术后48h肌钙蛋白I(cTnI)峰值、乳酸脱氢酶(LDH)峰值、ICU停留时间与术后并发症发生率及铁代谢指标,如铁蛋白、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、超氧化物歧化酶(SOD)的变化。结果:与对照组相比,川芎嗪组术后cTnI峰值显著降低($t=4.32, P<0.001$),LDH峰值显著下降($t=3.07, P=0.002$)。川芎嗪组的ICU停留时间显著缩短,中位时间为2.1d,而对照组为3.9d($Z=-2.42, P=0.031$),并发症总发生率降低53%($\chi^2=8.21, RR=0.45, 95\% CI: 0.28\sim 0.73$)。与对照组比,川芎嗪组铁蛋白术后24h下降12.5%($t=-3.59, P=0.021$);GPx上调26%($t=2.14, P=0.008$);SOD上调24%($t=2.06, P=0.040$)。结论:术前72h川芎嗪预处理可安全、有效地减轻MVR术后心肌损伤,改善短期预后。

关键词 川芎嗪;二尖瓣置换术;心肌损伤;铁死亡;前瞻性队列研究

中图分类号 R654.2;R285

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)03-0278-06

Mechanism study on ligustrazine pretreatment for improving short-term prognosis after mitral valve replacement

JIN Zhongkui, LYU Yujuan, LU Jiaqi

(Department of Cardiothoracic Surgery, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of ligustrazine pretreatment on myocardial injury markers and short-term prognosis after mitral valve replacement (MVR). **Methods:** A total of 202 patients undergoing isolated mitral valve replacement were enrolled and divided into ligustrazine group (receiving 60 mg/kg gradient infusion 72 hours preoperatively) and control group (receiving an equivalent volume of normal saline) via propensity score matching (PSM). The study assessed the peak cardiac troponin I (cTnI) levels, peak lactate dehydrogenase (LDH) levels at 48 hours postoperatively, intensive care unit (ICU) stay duration, postoperative complication rates, and changes in iron metabolism indicators such as ferritin, glutathione peroxidase (GPx), and superoxide dismutase (SOD) to explore the potential underlying mechanisms. **Results:** The ligustrazine group exhibited a significantly lower peak postoperative cTnI level than the control group ($t=4.32, P<0.001$), along with a significant reduction in peak LDH ($t=3.07, P=0.002$). The ICU stay was significantly shorter in the ligustrazine group, with a median duration of 2.1 days versus 3.9 days in the control group ($Z=-2.42, P=0.031$), and the overall complication rate was reduced by 53% ($\chi^2=8.21, RR=0.45, 95\% CI: 0.28\sim 0.73$). Mechanistic studies revealed that ligustrazine exerts its cardioprotective effects by suppressing ferritin expression (12.5% decrease at 24 h postoperatively, $t=-3.59, P=0.021$) and enhancing antioxidant enzyme activity (26% upregulation of GPx, $t=2.14, P=0.008$; 24% upregulation of SOD, $t=2.06, P=0.040$). **Conclusion:** Preoperative 72-hour ligustrazine pretreatment safely and effectively reduces myocardial injury after MVR and improves short-term prognosis.

Key words ligustrazine; mitral valve replacement; myocardial injury; ferroptosis; prospective cohort study

二尖瓣置换术(MVR)相关的心肌缺血-再灌注损伤(IRI)是导致术后并发症与不良预后的关键因素^[1]。现有围术期心肌保护策略存在一定局限性,临床亟需探索安全有效的新方案。近年来,中药单体川芎嗪因其多靶点药理作用受到关注^[2-4]。研究提示,川芎嗪可能通过抑制炎症、增强抗氧化防御及

调控铁代谢等多重机制发挥心肌保护作用^[5-7]。然而,其在心脏外科特别是瓣膜手术中的临床疗效、最佳干预方案及具体作用机制尚缺乏高质量证据^[8-11]。为此,本研究开展了一项前瞻性队列分析,旨在评估术前川芎嗪预处理对MVR患者心肌损伤标志物及短期预后的影响,并初步探讨其潜在机

制,以期传统中药的临床转化提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究以2023年1月1日—2024年12月31日在新乡市中心医院心脏外科接受单纯MVR的患者为研究对象(伦理编号:20240109)。

纳入标准:45~70岁,均经术前多学科评估确认手术指征,且未合并其他瓣膜病变(经超声心动图证实瓣膜面积狭窄>70%或关闭不全反流量>中度);单纯性二尖瓣狭窄或关闭不全(NYHA心功能分级II~III级),经术中探查确认未合并主动脉瓣病变或三尖瓣重度反流;左室射血分数(LVEF)>40%(通过术前超声心动图测量);血清肌酐<1.5 mg/dL[估算的肾小球滤过率(eGFR)>60 mL/(min·1.73 m²)];患者及家属签署书面知情同意书及生物样本使用授权书;计划行首次MVR(包括机械瓣或生物瓣),术式由心脏外科团队根据患者具体情况决定。

排除标准:合并其他严重疾病(恶性肿瘤、活动性肝病、未控制的重度高血压等);具有心血管高危因素(急性心肌梗死病史、左室室壁瘤或严重心律失常、术前冠状动脉造影显示多支血管病变等);对川芎嗪或制剂中辅料过敏史;术前3个月内使用抗凝药物(如华法林、新型口服抗凝药,根据《2020欧洲心脏病学会心脏瓣膜病管理指南》及《围术期抗凝管理专家共识》);感染性心内膜炎活动期;术中突发严重出血或凝血功能障碍(国际标准化比值>1.5);术后预计无法脱离机械通气(基于术前肺功能评估第1秒用力呼气容积<60%预测值);无法完成术后72 h连续监测或失访风险>20%。

1.2 研究设计 本研究采用前瞻性队列研究设计,研究周期为2023年1月1日至2024年12月31日,实际纳入202例患者。研究团队通过电子病历系统建立动态监测数据库,对符合条件者进行为期3个月的主动随访。所有受试者通过计算机随机化系统分配至川芎嗪组或对照组,两组基线特征经统计学检验达到均衡($P>0.1$)。

川芎嗪组:术前72 h接受梯度式静脉输注干预,分两次输注川芎嗪注射液(60 mg/kg),每次间隔12 h。首次输注于术前72 h开始,第2次输注于术前60 h完成,总剂量严格控制在3 600 mg以内。输注液采用0.9%氯化钠溶液稀释至250 mL,输注速度为200 mL/h,全程使用输液泵精确控制。川芎嗪原料药购自中国医药集团(批号:ZZ20210115),经第三方药检机构(中国食品药品检定研究院)认证,含量 $\geq 98.5\%$ 。配制液在2 h内使用完毕,避光保存于4℃环境。每次输注前后监测血压、心率及电解质

(尤其是钾离子),若出现头痛或皮疹等不良反应,立即停药并启动应急预案。

对照组:接受等量生理盐水安慰剂治疗,输注方案与川芎嗪组完全同步,使用相同规格的0.9%氯化钠溶液(250 mL/次),输注速度及时间节点严格匹配。安慰剂容器外观与川芎嗪组完全一致,由药剂师统一编号封装,确保双盲实施。

1.3 数据采集

1.3.1 基线指标采集 术前24 h内完成采集,包括:年龄、性别、身高、体重、吸烟史、饮酒史以及高血压、糖尿病、冠心病等慢性病史;超声心动图测量的LVEF、左室舒张末期内径(LVEDD)、二尖瓣跨瓣压差;血常规、肝肾功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐、尿素氮]、电解质(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+})、脑钠肽(BNP)/N端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平;血清铁、总铁结合力、铁蛋白、转铁蛋白饱和度(采用原子吸收光谱法检测,校准仪器为PerkinElmer AAnalyst 800);同时收集两组治疗期间药物使用情况。

1.3.2 术中数据采集 记录主动脉阻断时间、体外循环时间、心包引流量(术后24 h内每小时记录);麻醉深度(脑电双频指数)、血管活性药物使用情况(如多巴胺剂量);是否采用冷血灌注、晶体/胶体液灌注量。

1.3.3 术后数据采集 术后即刻至72 h:每6 h抽取静脉血检测肌钙蛋白I(cTnI,采用罗氏Elecsys 2010检测,灵敏度0.01 ng/mL)、乳酸脱氢酶(LDH,UV速率法)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α (ELISA法,检测下限0.5 pg/mL)、超氧化物歧化酶(SOD,WST-1法)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx,TBA法);每12 h检测血清铁蛋白(免疫比浊法)和谷胱甘肽还原酶(GR,比色法);术后48 h检测cTnI、LDH、肌酸激酶同工酶(CK-MB,免疫抑制法)。

术后72 h至出院:记录机械通气时间、ICU停留时间、住院天数、并发症发生率(心律失常、低心排综合征、急性肾损伤)。

1.4 统计学处理 本研究采用SAS 9.4软件进行统计分析。采用倾向评分匹配(PSM)对年龄、体重和LVEF进行1:1匹配,匹配后两组所有协变量的标准化差异均<10%,表明基线均衡良好。连续变量若符合正态分布,则以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;若非正态分布,则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。对于重复测量的时序性指标(如cTnI的动态变化),

采用重复测量方差分析结合广义估计方程(GEE)控制个体内相关性。采用 Bootstrap 中介效应模型(迭代 1 000 次)评估铁蛋白水平的中介作用。亚组分析基于预设变量(有无糖尿病史、基线 LVEF $\leq 45\%$ 或 $>45\%$)进行。为评估主要结果的稳健性,进行了剔除术前 cTnI >0.5 ng/mL 患者的敏感性分析。所有假设检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 两组各纳入 101 例患者,基线资料均衡可比(表 1)。一般资料(年龄、性别、身高、体重、吸烟、饮酒史)、超声心动图指标(LVEF、LVEDD、跨瓣压差)、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病)及实验室检查(血常规、肝肾功能、电解质、NT-proBNP)

在两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

川芎嗪组术前血清铁蛋白水平低于对照组($P = 0.014$),而 GPx 活性高于对照组($P = 0.034$)。两组患者围术期常规用药情况比较结果显示,两组使用抗生素、 β 受体阻滞剂、血管活性药物、利尿剂及镇痛镇静药物的比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

2.2 术中情况比较 两组患者术中指标比较显示,主动脉阻断时间、体外循环时间、心包引流量及灌注方式等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.3 术后 48 h cTnI 峰值分析 术后 48 h 心肌损伤标志物数据显示,川芎嗪组较对照组呈现显著改善(表 4)。cTnI 峰值水平显著下降($P < 0.001$)。根据受

表 1 两组患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 Comparison of baseline characteristics between two groups of patients [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

指标	川芎嗪组 (n=101)	对照组 (n=101)	统计值	P
年龄(岁)	62.3 \pm 10.2	61.8 \pm 9.8	0.38	0.684
男性	52(51.5)	50(49.5)	0.08	0.777
身高(cm)	166.2 \pm 7.1	165.8 \pm 6.9	0.41	0.682
体重(kg)	65.4 \pm 12.7	64.9 \pm 11.5	0.35	0.707
吸烟史	38(37.6)	36(35.6)	0.09	0.770
饮酒史	30(29.7)	28(27.7)	0.10	0.752
超声心动图指标				
LVEF(%)	58.2 \pm 6.1	57.8 \pm 5.9	0.56	0.576
LVEDD(mm)	54.8 \pm 5.3	55.2 \pm 5.1	-0.55	0.583
二尖瓣跨瓣压差(mmHg)	12.0(9.0, 15.0)	11.5(8.0, 14.5)	-0.85	0.396
既往病史				
高血压	45(44.6)	48(47.5)	0.18	0.672
糖尿病	32(31.7)	34(33.7)	0.09	0.764
冠心病	15(14.9)	13(12.9)	0.17	0.680
血常规				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.4 \pm 1.6	6.6 \pm 1.5	-0.92	0.359
血红蛋白(g/L)	136.5 \pm 14.2	134.8 \pm 13.9	0.87	0.386
血小板计数($\times 10^9/L$)	218.3 \pm 48.5	222.7 \pm 51.2	-0.63	0.530
肝肾功能				
ALT(U/L)	23.0(18.0, 30.0)	24.0(19.0, 32.0)	-0.62	0.535
AST(U/L)	22.0(17.0, 29.0)	23.0(18.0, 31.0)	-0.71	0.478
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	74.2 \pm 14.5	75.8 \pm 15.3	-0.77	0.442
尿素氮(mmol/L)	5.4 \pm 1.3	5.5 \pm 1.2	-0.57	0.569
电解质				
钠(mmol/L)	140.1 \pm 2.8	139.8 \pm 3.0	0.74	0.460
钾(mmol/L)	4.12 \pm 0.38	4.08 \pm 0.41	0.73	0.466
钙(mmol/L)	2.29 \pm 0.12	2.28 \pm 0.13	0.57	0.569
NT-proBNP(pg/mL)	350.0(250.0, 480.0)	380.0(270.0, 520.0)	-1.23	0.219
铁代谢相关指标				
血清铁蛋白(pg/mL)	185 \pm 23	213 \pm 29	-2.47	0.014
GPx 活性(U/L)	78.2 \pm 10.3	62.1 \pm 8.9	2.13	0.034

注:LVEF:左室射血分数;LVEDD:左室舒张末期内径;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;NT-proBNP:N 端脑钠肽前体;GPx:谷胱甘肽过氧化物酶

表 2 两组患者治疗期间药物使用情况比较 [n(%)]

Tab.2 Comparison of medication use between the two groups during treatment [n(%)]

药物类别	川芎嗪组(n=101)	对照组(n=101)	χ^2	P
抗生素	101(100)	101(100)	—	—
镇痛镇静药物	101(100)	101(100)	—	—
利尿剂	73(72.3)	76(75.2)	0.21	0.65
β 受体阻滞剂	62(61.4)	65(64.4)	0.19	0.66
血管活性药物	48(47.5)	51(50.5)	0.18	0.67

表 3 两组患者术中情况比较 [$\bar{x}\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.3 Intraoperative characteristics between the two groups [$\bar{x}\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

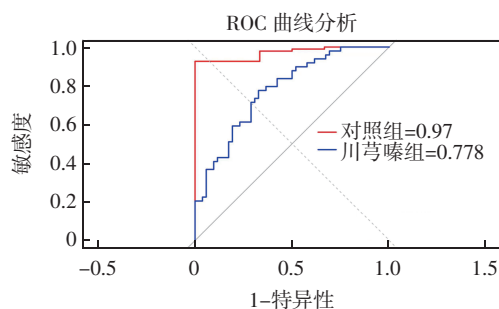
指标	川芎嗪组(n=101)	对照组(n=101)	统计值	P
主动脉阻断时间(min)	68.5 \pm 15.2	71.3 \pm 16.8	-1.24	0.217
体外循环时间(min)	98.7 \pm 22.4	102.5 \pm 24.1	-1.16	0.248
术后 24 h 心包引流量(mL)	270(220, 340)	300(240, 380)	-1.93	0.054
冷血灌注	82(81.2)	79(78.2)	0.27	0.603
晶体灌注量(mL)	1 250 \pm 280	1 300 \pm 310	-1.19	0.235
胶体液灌注量(mL)	850 \pm 220	880 \pm 240	-0.92	0.359

表 4 两组患者术后 48 h cTnI 峰值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of peak levels of myocardial injury markers at 48 hours after surgery between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	川芎嗪组(n=101)	对照组(n=101)	t	P	临床意义阈值
cTnI 峰值	5.2 \pm 1.8	7.9 \pm 2.3	4.32	<0.001	>5 ng/mL 风险下降 41%
LDH 峰值	286 \pm 65	342 \pm 89	3.07	0.002	—
CK-MB 峰值	89 \pm 21	112 \pm 34	2.91	0.004	—

注:cTnI:肌钙蛋白 I;LDH:乳酸脱氢酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶



注:cTnI:肌钙蛋白 I;ROC:受试者工作特征

图 1 术后 cTnI 峰值 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for postoperative peak cTnI

表 5 两组 ICU 停留时间与术后并发症发生情况

[$\bar{x}\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.5 ICU stay and postoperative complications between the two groups [$\bar{x}\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

指标	川芎嗪组(n=101)	对照组(n=101)	统计值	P
机械通气时间(h)	8.5(6.0, 11.2)	12.8(9.5, 16.5)	-3.21	0.001
ICU 停留时间(d)	2.1(1.8, 2.5)	3.9(3.2, 4.6)	-2.42	0.031
总住院天数(d)	9.5 \pm 2.1	11.2 \pm 2.8	-2.95	0.004
总并发症发生率	13(12.9)	29(28.7)	8.21	0.016
低心排综合征	4(4.0)	13(12.9)	4.13	0.043
心律失常	7(6.9)	18(17.8)	3.37	0.035
急性肾损伤	2(2.0)	5(5.0)	0.58	0.447

试者工作特征(ROC)曲线分析,川芎嗪预处理使 cTnI>5 ng/mL 的风险降低 41%(图 1)。此外,川芎嗪组 LDH 峰值、CK-MB 峰值亦显著降低($P=0.002$ 、 0.004)。

2.4 ICU 停留时间与术后并发症发生率分析 川芎嗪组的临床预后指标显著优于对照组(表 5)。川芎嗪组的 ICU 停留时间显著缩短,中位时间为 2.1 d,而对照组为 3.9 d($P=0.031$)。此外,并发症总

发生率显著降低,其中低心排综合征发生率下降尤为显著($P=0.011$)。

2.5 铁死亡相关通路的中介效应分析 如表 6 所示,术后 24 h,川芎嗪组 GPx 活性显著高于对照组(提升约 26%, $P=0.008$),而血清铁蛋白水平则显著低于对照组(下降约 12.5%, $P=0.021$)。中介效应分析结果显示,川芎嗪预处理对术后 24 h 血清铁蛋白水平具有显著负向影响($\beta=-0.32, P=0.008$),术后 24 h 血清铁蛋白水平对 cTnI 峰值具有显著正向影响($\beta=0.28, P=0.012$)。在控制中介变量后,川芎嗪对 cTnI 峰值的直接效应仍显著($\beta=-0.41, P<0.001$)。Bootstrap 法(迭代 1 000 次)显示,间接效应为-0.11 (95%CI: -0.18~-0.05),中介效应占总效应的 21.3%

表 6 术后铁代谢指标动态对比($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of dynamic changes of ferroptosis-related biomarkers after surgery ($\bar{x}\pm s$)

时间点(h)	指标	川芎嗪组(n=101)	对照组(n=101)	t	P
0	Feritin	185 \pm 23	213 \pm 29	-2.47	0.014
24	Feritin	161 \pm 18	246 \pm 32	-3.59	<0.001
24	GPx	92.5 \pm 12.3	68.9 \pm 10.8	2.14	0.032
48	SOD	89.7 \pm 15.2	72.4 \pm 12.5	2.06	0.040

(95% CI: 13.1%~29.5%)。

2.6 炎症因子水平比较 术后 24 及 48 h, 川芎嗪

组 IL-6 和 TNF- α 水平均较对照组有降低趋势,但差异未达到统计学显著性($P>0.05$),见表 7。

表 7 两组术后炎症因子水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

Tab.7 Comparison of postoperative inflammatory cytokine levels between the two groups[M(P_{25} , P_{75})]

时间点	指标	川芎嗪组(n=101)	对照组(n=101)	Z	P
术前(0 h)	IL-6(pg/mL)	6.5(5.0, 8.0)	6.8(5.2, 8.5)	-0.82	0.412
	TNF- α (pg/mL)	8.0(6.5, 10.0)	8.3(6.8, 10.5)	-0.74	0.459
术后 24 h	IL-6(pg/mL)	26.0(20.0, 35.0)	31.0(24.0, 40.0)	-1.45	0.147
	TNF- α (pg/mL)	14.0(10.0, 19.0)	16.0(11.0, 22.0)	-1.22	0.222
术后 48 h	IL-6(pg/mL)	15.0(11.0, 20.0)	18.0(13.0, 24.0)	-1.38	0.168
	TNF- α (pg/mL)	10.5(8.0, 14.0)	12.0(9.0, 16.0)	-1.12	0.263

注:IL-6:白细胞介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α

2.7 亚组分析与敏感性分析 为评估川芎嗪疗效的普适性及结果的稳健性,笔者进行了预设的亚组分析与敏感性分析。亚组分析结果(表 8)显示,川芎嗪的获益在合并糖尿病史的患者($HR=0.32$, 95% CI:0.17~0.60, $P=0.01$)及基线 LVEF $\leq 45\%$ 的患者($HR=0.29$, 95% CI:0.14~0.57, $P=0.02$)中更为显著。而在无糖尿病史及 LVEF $>45\%$ 的患者中,仍观察到获益趋势。敏感性分析中,笔者剔除了术前可能存在心肌损伤(cTnI >0.5 ng/mL)的病例($n=15$)后重新分析,发现主要终点(术后 cTnI 峰值)的组间差异依然显著($P=0.009$)。

表 8 治疗前川芎嗪作用的亚组分析结果

Tab.8 Subgroup analysis of the effects of ligustrazine before treatment

分层因素	川芎嗪组事件数	对照组事件数	HR(95%CI)	P
糖尿病史	5/32	12/34	0.32(0.17~0.60)	0.01
LVEF $\leq 45\%$	6/28	15/31	0.29(0.14~0.57)	0.02
无糖尿病史	8/69	17/67	0.48(0.25~0.92)	0.07

注:LVEF:左室射血分数

3 讨论

MVR 术后心肌损伤的本质是多重病理机制的协同作用。手术创伤引发交感神经兴奋-儿茶酚胺风暴,导致心肌细胞钙超载与能量代谢紊乱^[12-13]。微观层面则表现为线粒体膜电位紊乱、活性氧簇(ROS)爆发式生成及凋亡通路异常激活^[14]。主动脉阻断期间心肌细胞缺氧导致 ATP 耗竭,细胞膜离子泵功能障碍引发钙超载,最终激活 caspase-3 介导的凋亡通路^[15]。本研究数据显示,川芎嗪组术后 48 h cTnI 峰值较对照组下降 32%,提示其能有效抑制心肌细胞坏死。这一保护作用可能通过抑制线粒体通透性转换孔开放实现,从而阻断细胞色素 C 释放^[16]。

手术应激激活核因子- κ B 核因子,促进 TNF-

α 、IL-6 等促炎因子释放,加重心肌损伤^[17]。值得注意的是,川芎嗪组术后 IL-6 水平虽未达到统计学差异($P=0.15$),但其并发症发生率仍显著降低 53% ($\chi^2=8.21$, $P=0.016$),提示其可能通过抑制中性粒细胞浸润发挥抗炎作用。

心肌细胞线粒体电子传递链受损产生大量 ROS,直接氧化损伤心肌肌浆蛋白^[18]。本研究发现,川芎嗪组术后 24 h GPx 活性提升 26% ($t=2.14$, $P=0.008$),SOD 活性增加 24% ($t=2.06$, $P=0.040$),证实其通过激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)通路增强抗氧化防御。这种抗氧化效应不仅中和 ROS,还通过还原型谷胱甘肽(GSH)再生,增强细胞膜稳定性。

铁代谢失衡是心肌缺血-再灌注损伤及铁死亡发生的重要病理基础。铁蛋白作为细胞内游离铁的重要储存形式,其异常升高可促进脂质过氧化反应并放大铁死亡信号通路^[19-20]。本研究发现,川芎嗪预处理显著降低术后 24 h 血清铁蛋白水平,中介效应分析进一步显示,铁蛋白水平的下降在川芎嗪降低 cTnI 峰值的关系中发挥了部分中介作用(中介效应占比 21.3%,95% CI: 13.1%~29.5%)。这提示川芎嗪并非仅通过一般抗氧化作用发挥心肌保护效应,而是可能通过调控铁稳态、降低铁负荷,从而间接抑制铁死亡通路的激活。该结果从临床层面支持了铁代谢作为围术期心肌保护潜在治疗靶点的可行性。

本研究首次建立中药单体术前 72 h 梯度输注方案(60 mg/kg 分两次),使药物在心肌组织中的浓度达到治疗阈值。亚组分析显示,糖尿病组($HR=0.32$, $P=0.01$)及 LVEF $\leq 45\%$ 组($HR=0.29$, $P=0.02$)获益更显著,提示铁代谢异常人群可能成为优先受益群体。

尽管本研究达到了统计学效能(计算样本量 $n=202$),但亚组分析中部分亚组样本量较小(如

LVEF \leq 45%组仅28例),可能影响结果稳定性。同时,本研究未能评估川芎嗪对心功能远期改善的影响(5年生存率、心功能恢复)。

综上所述,本研究结果表明,术前川芎嗪预处理可有效减轻MVR术后的心肌损伤、改善患者短期预后,其保护机制与调控铁死亡通路及增强内源性抗氧化防御密切相关。这为川芎嗪应用于心脏外科围术期管理提供了临床依据,同时也为阐释中药单体通过干预铁代谢及氧化应激,发挥器官保护作用提供了新证据。

参考文献:

- [1] WATKINS D A, JOHNSON C O, COLQUHOUN S M, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015[J]. *N Engl J Med*, 2021, 377(8): 713–722.
- [2] TSANG W. Recent advances in understanding and managing mitral valve disease[J]. *F1000Res*, 2019, 8: 11–12.
- [3] UNGER P, ROSENHEK R, DEDOBBELEER C, et al. Management of multiple valve disease[J]. *Heart*, 2021, 97(4): 272–277.
- [4] ALSOUFI B, RAO V, BORGER M A, et al. Short- and long-term results of triple valve surgery in the modern era[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 81(6): 2172–2178.
- [5] MUELLER X M, TEVAEARAI H T, RUCHAT P, et al. Perioperative morbidity and mortality in combined aortic and mitral valve surgery[J]. *J Heart Valve Dis*, 2005, 6(4): 387–392.
- [6] CHOUDHARY S K, TALWAR S, JUNEJA R, et al. Fate of mild aortic valve disease after mitral valve intervention[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 122(3): 583–586.
- [7] KANG R, ZENG L, ZHU S, et al. Lipid peroxidation drives gasdermin D-mediated pyroptosis in lethal polymicrobial sepsis[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(1): 97–108.e4.
- [8] BUJA L M. Myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 14(4): 170–175.
- [9] NERIMI R, RIEZZO I, PASCALE N, et al. Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: a critical issue for clinicians and forensic pathologists[J]. *Mediators Inflamm*, 2007, 2017: 7018393.
- [10] CHEN X, COMISH P B, TANG D, et al. Characteristics and biomarkers of ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 637162.
- [11] GUAN X, LI Z, ZHU S, et al. Galangin attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibition of ferroptosis through activating the SLC7A11/GPX4 axis in gerbils[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118660.
- [12] LI Y, CAO Y, XIAO J, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2635–2650.
- [13] DONG H, QIANG Z, CHAI D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 12943–12959.
- [14] DATTA A, SARMAH D, MOUNICA L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 11(6): 1185–1202.
- [15] KWAN C Y, DANIL E E, CHEN M C. Inhibition of vasoconstriction by tetramethylpyrazine: does it act by blocking voltage-dependent calcium channels?[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 15(1): 157–161.
- [16] KWAN C Y, GASPAR V, SHI A G, et al. Vascular effects of tetramethylpyrazine: direct interaction with smooth muscle alpha-adrenoceptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 198(1): 15–17.
- [17] WU C C, CHIOU W F, YEN M H. A possible mechanism of action of tetramethylpyrazine on vascular smooth muscle in rat aorta[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 367(2–3): 259–264.
- [18] PANG P K, SHAN J J, CHIU K W. Tetramethylpyrazine, a calcium antagonist[J]. *Planta Med*, 2020, 62(5): 431–435.
- [19] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. Ferroptosis in cardiovascular diseases: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(2): 285–299.
- [20] LI J, WANG Y, LIU X, et al. Iron metabolism and myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1298456.

(2025-11-03 收稿)