

## 骨髓间充质干细胞来源外泌体通过 PI3K/Akt 途径减轻过氧化氢诱导心肌细胞损伤

叶莎 杨翠玲 郑媛媛

(西安交通大学第二附属医院老年心血管科, 陕西 西安 710000)

**【摘要】目的** 研究骨髓间充质干细胞(BMMSC)来源外泌体通过 PI3K/Akt 途径减轻过氧化氢( $H_2O_2$ )诱导心肌细胞损伤。**方法** 培养心肌 H9c2 细胞,采用 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  诱导心肌细胞损伤,给予 BMMSC 来源外泌体、对照溶剂二甲基亚砜或 PI3K 抑制剂 LY294002 干预,检测细胞存活率、凋亡率及 Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平。**结果**  $H_2O_2$  组细胞的存活率及 Bcl-2、p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平低于对照组,凋亡率以及 Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平高于对照组( $P < 0.05$ ); $H_2O_2$  + 外泌体组细胞的存活率及 Bcl-2、p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平高于  $H_2O_2$  组,凋亡率以及 Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平低于  $H_2O_2$  组( $P < 0.05$ );LY294002 +  $H_2O_2$  + 外泌体组细胞的存活率以及 Bcl-2、p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平低于溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组,凋亡率以及 Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平高于溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组( $P < 0.05$ )。**结论** BMMSC 来源外泌体通过激活 PI3K/Akt 途径减轻  $H_2O_2$  诱导心肌细胞损伤。

**【关键词】** 骨髓间充质干细胞;外泌体;过氧化氢;凋亡;PI3K/Akt 途径

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.020

## Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Attenuate Hydrogen Peroxide Induced Cardiomyocyte Injury via PI3K/Akt Pathway

YE Sha, YANG Cuiling, ZHENG Yuanyuan

(Department of Geriatric Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

**【Abstract】Objective** To study the effect of bone marrow mesenchymal stem cell (BMMSC) derived exosomes attenuate hydrogen peroxide( $H_2O_2$ ) induced cardiomyocyte injury via PI3K/Akt pathway. **Methods** H9c2 cells were cultured, 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  was used to induce cardiomyocyte injury. BMMSC derived exosomes, DMSO or PI3K inhibitor LY294002 were used to intervene. The cell survival rate, apoptosis rate and the expression levels of Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3, p-PI3K and p-Akt were detected. **Results** The cell survival rate and the expression levels of Bcl-2, p-PI3K and p-Akt of  $H_2O_2$  group were lower than those of control group, while the apoptosis rate and the expression levels of Bax and cleaved caspase-3 were higher than those of control group( $P < 0.05$ ). The cell survival rate and the expression levels of Bcl-2, p-PI3K and p-Akt of  $H_2O_2$  + exosome group were higher than those of  $H_2O_2$  group, while the apoptosis rate and the expression levels of Bax and cleaved caspase-3 were lower than those of  $H_2O_2$  group( $P < 0.05$ ). The cell survival rate and the expression levels of Bcl-2, p-PI3K and p-Akt of LY294002 +  $H_2O_2$  + exosomes group were lower than those of solvent control +  $H_2O_2$  + exosomes group, while the apoptosis rate and the expression levels of Bax and cleaved caspase-3 were higher than those of solvent control +  $H_2O_2$  + exosomes group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** BMMSC derived exosomes attenuate  $H_2O_2$  induced cardiomyocyte injury by activating PI3K/Akt pathway.

**【Key words】** Bone marrow mesenchymal stem cell; Exosomes; Hydrogen peroxide; Apoptosis; PI3K/Akt pathway

心肌细胞氧化应激损伤是心肌梗死以及心肌缺血再灌注等病理生理过程中心肌细胞损伤的重要机制,抗氧化也是目前受到广泛认可的心肌梗死防治靶点<sup>[1-2]</sup>。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是来源于骨髓和脂肪等组织的多能干细胞,具有自我

更新及多向分化的潜能,在组织工程技术中被用作种子细胞。在心肌梗死、脑梗死和脑外伤等疾病中, MSC 能起到损伤修复作用,且这一作用与 MSC 来源的外泌体密切相关<sup>[3-5]</sup>。一项 MSC 相关的动物实验<sup>[6]</sup>证实, MSC 来源的外泌体在大鼠心肌组织缺血再灌注损伤

基金项目:陕西省重点研发计划(2020FS-254)

通信作者:叶莎, E-mail: yesha1981@sina.com

过程中起保护作用,并且这一保护作用与激活 PI3K/Akt 途径有关。但 MSC 来源外泌体是否直接减轻心肌细胞的损伤尚缺乏细胞水平的实验证据。因此,本研究在过氧化氢(hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ )诱导心肌细胞氧化应激损伤模型中分析骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC)来源外泌体通过 PI3K/Akt 途径的保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

成年雄性 SD 大鼠,体重 180~200 g,8~10 周龄,购自上海杰思捷实验动物有限公司,许可证号:SCXK(沪)2018-0004。

### 1.2 细胞

心肌 H9c2 细胞购自 ATCC 公司(美国)。

### 1.3 试剂与仪器

外泌体快速提取试剂盒(武汉艾美捷科技公司), $H_2O_2$  和 PI3K 抑制剂 LY294002 购自 Sigma 公司(美国),其中 LY294002 用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解,储存液浓度为 10 mmol/L;细胞存活检测试剂盒(MTS 法)购自 Promega 公司(丹麦),细胞凋亡检测试剂盒(TUNEL 法)购自碧云天公司(中国),Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、p-PI3K 以及 p-Akt 的一抗购自 Santa Cruz 公司(美国)。细胞培养箱为 Thermo 公司(美国),凝胶电泳及成像仪器均为天能公司(中国)。外泌体提取试剂盒购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

### 1.4 BMMSC 的培养及外泌体的提取

断头法处死 SD 大鼠,局部碘伏消毒后取出股骨和胫骨,剪断两端的骨髓端,显露骨髓腔,用培养基反复冲洗骨髓腔,得到的冲洗液在离心机中于 4℃、2 000 g 离心 5 min,保留沉淀用含 10% 胎牛血清的培养基重新悬浮,贴壁培养、定期换液及传代培养,取第三代 BMMSC,采用流式细胞术进行干细胞特性鉴定,分别对干细胞标志物 CD29 和 CD105 进行检测,阳性率均为 99% 以上。采用外泌体提取试剂盒提取第三代 BMMSC 内的外泌体备用。

### 1.5 H9c2 细胞培养及分组

H9c2 细胞在含有 10% 胎牛血清的培养基中贴壁培养,常规消化传代后进行分组。为验证外泌体的保护作用,细胞被分为对照组、 $H_2O_2$  组和  $H_2O_2$  + 外泌体组,参照陈睿等<sup>[7]</sup>的研究确定外泌体的浓度为 2  $\mu$ g/mL,分别用不含药物的培养基、含有 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  的培养基、含有 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  + 2  $\mu$ g/mL 外泌体的培养基进行处理,作用 24 h 后收集细胞进行检测。为验证 PI3K/Akt 通路在外泌体减轻心肌细胞损

伤中的作用,细胞被分为溶剂对照组、溶剂对照 +  $H_2O_2$  组、溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组和 LY294002 +  $H_2O_2$  + 外泌体组,分别用含有 0.1% DMSO 的培养基、含有 0.1% DMSO + 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  的培养基、含有 0.1% DMSO + 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  + 2  $\mu$ g/mL 外泌体的培养基以及含有 10  $\mu$ mol/L LY294002 + 0.5 mmol/L  $H_2O_2$  + 2  $\mu$ g/mL 外泌体的培养基进行处理。

### 1.6 细胞存活率的检测

采用 MTS 法检测各组细胞的存活率,按照试剂盒说明书进行操作后在酶标仪上设置波长为 490 nm 以及检测吸光值  $A_{490}$ ,按照公式[(实验孔  $A_{490}$  - 空白孔  $A_{490}$ )/(对照孔  $A_{490}$  - 空白孔  $A_{490}$ ) × 100%]计算细胞的存活率。

### 1.7 细胞凋亡率的检测

采用 TUNEL 法检测各组细胞的凋亡率,按照试剂盒说明书进行操作后在显微镜下随机观察 3 个视野,对 TUNEL 阳性的细胞以及 DAPI 阳性的细胞进行计数,按照(TUNEL 阳性细胞数/DAPI 阳性细胞数) × 100% 计算细胞凋亡率。

### 1.8 蛋白表达的检测

采用蛋白裂解液提取各组细胞中的蛋白,采用免疫印迹检测蛋白表达水平。首先在 SDS-聚丙烯酰胺凝胶内进行电泳,分离不同分子量的蛋白后电转移至硝酸纤维素膜,而后孵育 Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、p-PI3K、p-Akt 以及  $\beta$ -actin 的一抗过夜(24 h),次日孵育二抗 1 h。最后在凝胶成像系统内对蛋白表达水平进行定量分析。

### 1.9 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理,实验数据均为计量资料,以均数 ± 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,有统计学差异的资料进一步进行 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BMMSC 来源外泌体对 $H_2O_2$ 刺激 H9c2 细胞存活率及凋亡率的影响

与对照组比较, $H_2O_2$  组 H9c2 细胞的存活率明显降低,凋亡率明显增加( $P < 0.05$ );与  $H_2O_2$  组比较, $H_2O_2$  + 外泌体组 H9c2 细胞的存活率明显增加,凋亡率明显降低( $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 三组 H9c2 细胞存活率及凋亡率的比较

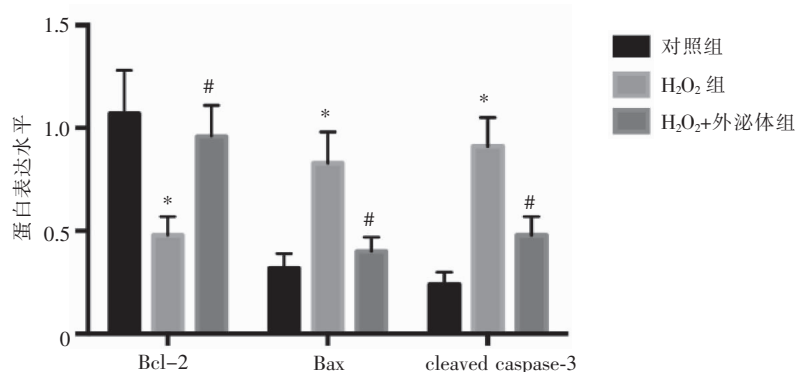
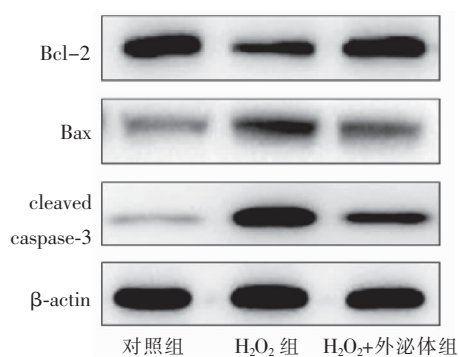
组别	例数	存活率/%	凋亡率/%
对照组	5	100	1.85 ± 0.34
$H_2O_2$ 组	5	43.49 ± 9.39 <sup>*</sup>	17.68 ± 3.95 <sup>*</sup>
$H_2O_2$ + 外泌体组	5	76.68 ± 13.48 <sup>#</sup>	5.65 ± 0.93 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,<sup>\*</sup>表示  $P < 0.05$ ;与  $H_2O_2$  组比较,<sup>#</sup>表示  $P < 0.05$ 。

## 2.2 BMMSC 来源外泌体对 $H_2O_2$ 刺激 H9c2 细胞中凋亡基因表达的影响

与对照组比较,  $H_2O_2$  组 H9c2 细胞中 Bcl-2 的表达水平明显降低, Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平

明显增加 ( $P < 0.05$ ); 与  $H_2O_2$  组比较,  $H_2O_2$  + 外泌体组 H9c2 细胞中 Bcl-2 的表达水平明显增加, Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ ) (图 1)。



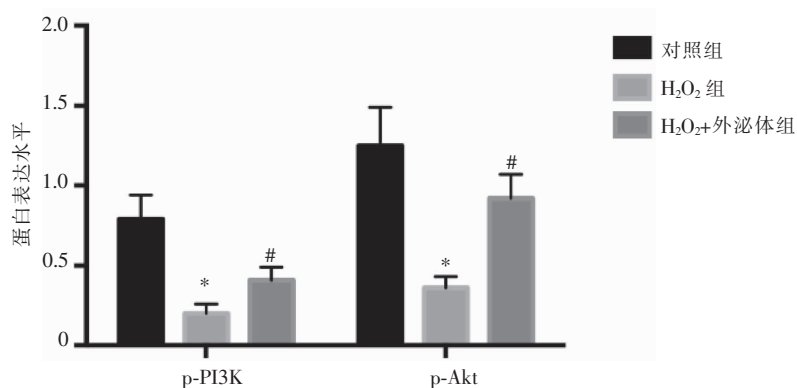
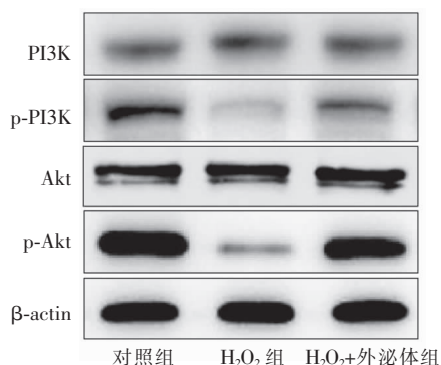
注:与对照组比较, \* 表示  $P < 0.05$ ; 与  $H_2O_2$  组比较, # 表示  $P < 0.05$ 。

图 1 三组 H9c2 细胞中 Bcl-2、Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平

## 2.3 BMMSC 来源外泌体对 $H_2O_2$ 刺激 H9c2 细胞中 PI3K/Akt 通路的影响

与对照组比较,  $H_2O_2$  组 H9c2 细胞中 p-PI3K 和

p-Akt 的表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ ); 与  $H_2O_2$  组比较,  $H_2O_2$  + 外泌体组 H9c2 细胞中 p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平明显增加 ( $P < 0.05$ ) (图 2)。



注:与对照组比较, \* 表示  $P < 0.05$ ; 与  $H_2O_2$  组比较, # 表示  $P < 0.05$ 。

图 2 三组 H9c2 细胞中 p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平

## 2.4 PI3K 抑制剂对 BMMSC 来源外泌体调节 $H_2O_2$ 刺激 H9c2 细胞存活率及凋亡率的影响

与溶剂对照组比较, 溶剂对照 +  $H_2O_2$  组 H9c2 细胞的存活率明显降低, 凋亡率明显增加 ( $P < 0.05$ ); 与溶剂对照 +  $H_2O_2$  组比较, 溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体

组 H9c2 细胞的存活率明显增加, 凋亡率明显降低 ( $P < 0.05$ ); 与溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组比较, LY294002 +  $H_2O_2$  + 外泌体组 H9c2 细胞的存活率明显降低, 凋亡率明显增加 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 四组 H9c2 细胞存活率及凋亡率的比较

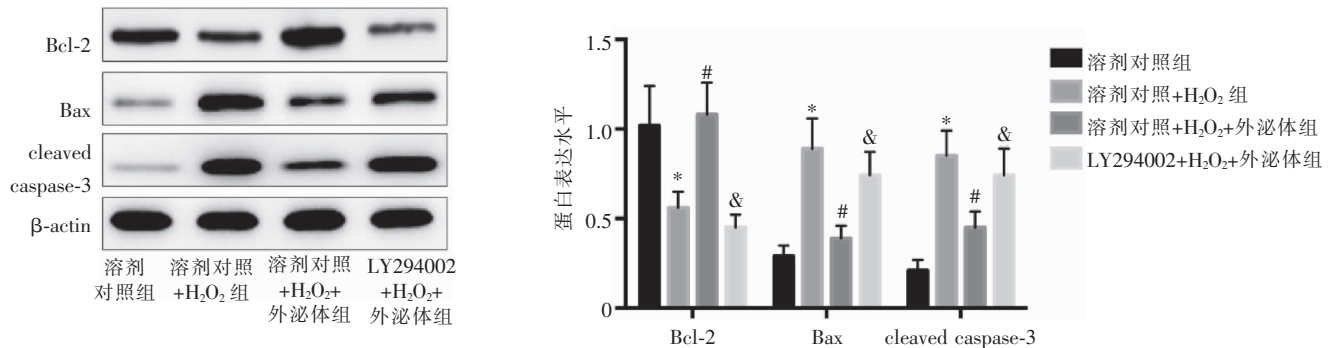
组别	例数	存活率/%	凋亡率/%
溶剂对照组	5	100	2.01 ± 0.35
溶剂对照 + $H_2O_2$ 组	5	41.52 ± 8.24 *	19.14 ± 3.77 *
溶剂对照 + $H_2O_2$ + 外泌体组	5	79.14 ± 14.11 #	5.24 ± 0.87 #
LY294002 + $H_2O_2$ + 外泌体组	5	48.57 ± 7.51 &	14.77 ± 3.04 &

注:与溶剂对照组比较, \* 表示  $P < 0.05$ ; 与溶剂对照 +  $H_2O_2$  组比较, # 表示  $P < 0.05$ ; 与溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组比较, & 表示  $P < 0.05$ 。

## 2.5 PI3K 抑制剂对 BMMSC 来源外泌体调节 $H_2O_2$ 刺激 H9c2 细胞凋亡基因表达水平的影响

与溶剂对照组比较,溶剂对照 +  $H_2O_2$  组 H9c2 细胞中 Bcl-2 的表达水平明显降低,Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平明显增加( $P < 0.05$ );与溶剂对照 +  $H_2O_2$  组比较,溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组 H9c2 细胞中 Bcl-2

的表达水平明显增加,Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平明显降低( $P < 0.05$ );与溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组 H9c2 细胞中 Bcl-2 的表达水平明显降低,Bax、cleaved caspase-3 的表达水平明显增加( $P < 0.05$ )(图 3)。建议增加检测总 Akt、PI3K 及 p-Akt 和 p-PI3K 水平。



注:与溶剂对照组比较,\*表示  $P < 0.05$ ;与溶剂对照 +  $H_2O_2$  组比较,#表示  $P < 0.05$ ;与溶剂对照 +  $H_2O_2$  + 外泌体组比较,&表示  $P < 0.05$ 。

图 3 四组 H9c2 细胞中 Bcl-2、Bax 和 cleaved caspase-3 的表达水平

## 3 讨论

近年,随着组织工程技术的不断发展,MSC 在组织及细胞损伤中的修复及保护作用受到越来越多的关注。在心肌梗死的发病和治疗过程中,虽然介入治疗能使心肌获得血流再灌注,但在获得再灌注前部分心肌细胞已发生了不可逆损伤,另有部分心肌细胞在经历缺血再灌注后会出现损伤加重。氧化应激是与心肌细胞缺血缺氧损伤和缺血再灌注损伤均密切相关的生物学环节,减轻心肌细胞的氧化应激损伤成为了备受关注的心肌梗死治疗靶点<sup>[8]</sup>。

MSC 的组织及细胞保护作用与其释放的外泌体密切相关<sup>[9]</sup>,心肌损伤相关的细胞实验证实,MSC 来源的外泌体对阿霉素诱导的心肌细胞损伤具有保护作用<sup>[7]</sup>。肺上皮细胞氧化应激损伤相关的实验证实,MSC 来源的外泌体能减轻  $H_2O_2$  诱导的肺上皮细胞损伤<sup>[10]</sup>。在心肌细胞损伤和肺上皮细胞损伤中,MSC 来源的外泌体均可促进细胞存活,抑制细胞凋亡<sup>[9-10]</sup>。本研究将 BMMSC 来源的外泌体用于  $H_2O_2$  诱导心肌细胞损伤的干预。在  $H_2O_2$  诱导下,心肌 H9c2 细胞的存活率降低,凋亡率增加;BMMSC 来源的外泌体干预后,细胞的存活率增加,凋亡率降低,表明 BMMSC 来源的外泌体在  $H_2O_2$  诱导心肌细胞损伤的过程中起保护作用,且这一保护作用与其抗凋亡效应有关。

在氧化应激诱导细胞损伤及凋亡的过程中,线粒体凋亡途径的过度激活起关键作用。Bcl-2 和 Bax 是一对调控线粒体途径凋亡的分子,前者抑制线粒体内细胞色素 C 的释放,后者促进线粒体内细胞色素 C 的

释放;从线粒体内释放进入细胞浆的细胞色素 C 能启动级联放大反应,最终通过增加 cleaved caspase-3 的表达引起细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。多项研究<sup>[13-14]</sup>已证实梗死的心肌组织及缺血缺氧的心肌细胞中 Bcl-2 的表达降低,Bax 和 cleaved caspase-3 的表达增加,本研究也证实  $H_2O_2$  诱导 H9c2 细胞损伤过程中上述凋亡分子的表达也发生了相同的变化。BMMSC 来源的外泌体干预后,细胞中 Bcl-2 的表达增加,Bax 和 cleaved caspase-3 的表达降低,表明 BMMSC 来源的外泌体在  $H_2O_2$  诱导心肌细胞损伤的过程中可发挥抑制线粒体途径凋亡的功能,与其降低细胞凋亡率的结果吻合。

PI3K/Akt 途径是调控线粒体途径凋亡的重要信号转导途径之一,该途径的激活显著抑制细胞凋亡<sup>[15-16]</sup>。在 MSC 来源的外泌体减轻心肌缺血再灌注损伤的过程中,其心肌组织的保护作用与激活 PI3K/Akt 通路有关<sup>[6,17]</sup>。本研究证实,在  $H_2O_2$  诱导 H9c2 细胞损伤过程中,PI3K/Akt 途径受到抑制,BMMSC 来源的外泌体干预后细胞中 p-PI3K 和 p-Akt 的表达增加,PI3K/Akt 途径显著激活,表明 BMMSC 来源的外泌体减轻  $H_2O_2$  诱导 H9c2 细胞损伤的作用可能与激活 PI3K/Akt 途径有关。为了进一步阐明这一机制,本研究在外泌体干预的同时加用 PI3K 抑制剂 LY294002,结果显示该抑制剂可逆转外泌体增加引起的一系列变化,导致细胞存活率及 Bcl-2 表达降低,细胞凋亡率以及 Bax 和 cleaved caspase-3 表达增加,表明 BMMSC 来源外泌体减轻  $H_2O_2$  诱导 H9c2 细胞损伤的作用部分与激活 PI3K/Akt 途径有关。

综上所述, BMMSC 来源的外泌体能减轻  $H_2O_2$  诱导 H9c2 细胞损伤, 外泌体的这一保护作用与激活 PI3K/Akt 途径以及抑制线粒体途径细胞凋亡有关。

### 参考文献

- [1] Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7):1143-1155.
- [2] González-Montero J, Brito R, Gajardo AI, et al. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: therapeutic opportunities [J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(9):74-86.
- [3] Pang LX, Cai WW, Li Q, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulation of splenic regulatory T cells [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):215.
- [4] Liang ZH, Gu JJ, Yu WX, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation downregulates plasma level and the microglia expression of transforming growth factor  $\beta 1$  in the acute phase of cerebral cortex ischemia [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2020, 6(4):270-280.
- [5] Chen WC, Liu WF, Bai YY, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells for spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):178.
- [6] 郝婷, 李雪枫, 王晓珊, 等. 干细胞外泌体对心肌梗死冠状动脉再通后损伤修复及 PI-3K/AKT 通路的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(6):847-850.
- [7] 陈睿, 马骞, 傅建芳, 等. 脂肪间充质干细胞来源外泌体对阿霉素所致心肌损伤的影响及其分子机制 [J]. *山东医药*, 2021, 61(11):15-19, 23.
- [8] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117:76-89.
- [9] Moreira-Costa L, Barros AS, Lourenço AP, et al. Exosome-derived mediators as potential biomarkers for cardiovascular diseases: a network approach [J]. *Proteomes*, 2021, 9(1):8.
- [10] 严秀蕊, 陶金, 梁雪云. 人胎盘间充质干细胞来源外泌体保护氧化应激损伤肺上皮细胞的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19):2994-2999.
- [11] Su B, Bu SD, Kong BH, et al. Cystatin C alleviates  $H_2O_2$ -induced H9c2 cell injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11):6360-6370.
- [12] Paszek E, Zajdel W, Rajs T, et al. Profilin 1 and mitochondria-partners in the pathogenesis of coronary artery disease? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1100.
- [13] Li J, Hu HP, Li Y, et al. Influences of remifentanyl on myocardial ischemia-reperfusion injury and the expressions of Bax and Bcl-2 in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(24):8951-8960.
- [14] Guo R, Li G. Tanshinone modulates the expression of Bcl-2 and Bax in cardiomyocytes and has a protective effect in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2018, 59(6):323-328.
- [15] Amini-Khoei H, Saghaei E, Mobini GR, et al. Possible involvement of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the protective effect of selegiline (deprenyl) against memory impairment following ischemia reperfusion in rat [J]. *Neuropeptides*, 2019, 77:101942.
- [16] Huangfu FT, Tang LQ, Wang HQ, et al. MiR-145-5p promotes myocardial cell apoptosis in rats with myocardial infarction through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24):12904-12911.
- [17] Zhang C, Wang H, Chan GCF, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells protect cardiac cells against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress via activation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720945677.

收稿日期: 2021-05-28

(上接第 264 页)

应使用简单的无菌垫、抗菌或含银敷料保护导线出口周围部位和导线周围。同时可使用固定器确保电缆始终连接到腹壁上。需注意手卫生, 避免装有电池和控制器的袋子跌落或拉动, 避免导线被拉出以预防感染。同时鼓励植入者对导线出口部位伤口拍照留存, 用以监测或提防感染。

### 3.2 运动训练

运动训练对 LVAD 植入者有益, ESC-HFA 已就 LVAD 植入者的运动训练给出建议。大多数中心的患者在 LVAD 植入 6 周后开始早期运动, 每 6 周调整一次方案。

### 4 共识的意义

心衰目前是心血管疾病中尚未被攻克的“堡垒”, LVAD 的成功研发、更新和应用为攻克这个“堡垒”提供了一个契机。ESC-HFA 发布的该共识从 LVAD 装置和参数、常见并发症、内外科合并症以及患者自我管理等方面, 为各级医院医务人员了解日渐增多的 LVAD 植入者的医疗处置, 提供了迄今为止相对全面的参考文件, 有利于医务人员对植入者进行闭环式的科学处置管理, 进一步提高植入者的预期寿命。

(完)

### 参考文献

- [1] 黄刚, 游月婷, 刘晓翰, 等. ESC-HFA 非专科医务人员管理左心室辅助装置植入者的共识(一) [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(1):72-75.
- [2] 黄刚, 游月婷, 刘晓翰, 等. ESC-HFA 非专科医务人员管理左心室辅助装置植入者的共识(二) [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(2):167-170.
- [3] Ben Gal T, Ben Avraham B, Milicic D, et al. Guidance on the management of left ventricular assist device (LVAD) supported patients for the non-LVAD specialist healthcare provider; executive summary [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10):1597-1609.
- [4] Ben Avraham B, Crespo-Leiro MG, Filippatos G, et al. HFA of the ESC Position paper on the management of LVAD supported patients for the non LVAD specialist healthcare provider Part 1: introduction and at the non-hospital settings in the community [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6):4394-4408.
- [5] Milicic D, Ben Avraham B, Chioncel O, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on the management of left ventricular assist device-supported patients for the non-left ventricular assist device specialist healthcare provider; part 2: at the emergency department [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6):4409-4424.
- [6] Gustafsson F, Ben Avraham B, Chioncel O, et al. HFA of the ESC position paper on the management of LVAD-supported patients for the non-LVAD specialist healthcare provider Part 3: at the hospital and discharge [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6):4425-4443.

收稿日期: 2022-02-17