

依达拉奉对心肌缺血-再灌注损伤作用的研究进展

徐志强 王 骏

【摘要】 依达拉奉作为一种新型自由基清除剂已广泛应用于临床治疗急性脑梗死。

心肌缺血-再灌注损伤的中心环节之一是自由基对内皮细胞的损伤。既往的动物实验表明,依达拉奉通过其强大的抗氧化作用清除自由基,调节炎症过程,保护血管内皮细胞等机制发挥作用。在冠心病患者再灌注治疗之前应用依达拉奉可以降低再灌注损伤和保护心肌细胞,进而减少恶性心律失常的发生,改善心功能和预后。

【关键词】 依达拉奉;心肌细胞;缺血-再灌注损伤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.01.006

依达拉奉(edaravone,3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮 MCI-186),是一种作用机制明确的新型自由基清除剂^[1],临床上用于急性脑梗死的治疗。既往研究表明其可通过消除自由基、抑制脂质过氧化和调控凋亡相关基因的表达,减小血管内皮细胞、神经细胞等因过氧化作用所受到的损伤,减轻细胞水肿和组织损伤。依达拉奉脂溶性高,易到达脑组织,因而对脑缺血具有强大的保护作用,是一种有效的脑神经保护剂。除了对急性脑梗死有效外,在心血管病尤其是对心肌缺血-再灌注损伤的应用研究正在成为热点。

1 心肌缺血-再灌注损伤

心肌缺血-再灌注损伤是心脏在缺血一段时间后恢复血供再灌注时,心肌损害反而会更严重的病理生理现象,机制较为复杂,目前比较确定的诸如缺血时间,缺血组织对氧的需求程度、侧支循环以及体内电解质环境等因素与之密切相关。

(1)钙超载:在犬动物模型研究发现,短暂闭塞犬冠状动脉后复灌可以明显加速细胞内钙离子的堆积。细胞内钙离子增多可导致组织耗氧量增加,同时因细胞线粒体结构受损导致氧利用障碍,细胞缺氧后即刻发生水肿坏死。在心肌梗死再灌注治疗后的存活细胞更容易出现钙超载,会出现强烈收缩带、肌纤维断裂和坏死,进而导致心功能不全的发生。

(2)氧自由基:再灌注后细胞内氧自由基的生成急剧增加,清除力相对不足,导致自由基直接或间接损伤内皮细胞或心肌细胞的细胞器膜性结构,

造成细胞通透性障碍,离子转运障碍等^[2,3],这些均可导致再灌注心律失常、心肌顿抑、细胞凋亡与坏死,血管损伤。

(3)炎症介质的释放:缺氧可刺激心肌细胞表达、合成白细胞介素-1等进而激活中性粒细胞、单核巨噬细胞等可通过呼吸爆发等释放更多的炎症介质,诱导中性粒细胞和内皮下基质通过一定的方式迁移至缺血区,可以阻塞末梢血管导致“无复流”的发生。

(4)细胞凋亡:以上因素可以导致心肌基因表达谱的改变,通过心肌细胞凋亡信号转导造成凋亡发生,进而决定其远期预后。

2.1 在心肌缺血-再灌注损伤模型中的研究

依达拉奉在1994年首先用于大鼠游离壁冠状动脉阻塞后再灌注的研究,发现实验组大鼠左室梗死面积及心肌酶均较对照组减少50%。后续的动物实验从不同角度证实了早期的研究结果并减少心脏再灌注损伤^[4,5]。依达拉奉可增加再灌注后心肌ATP含量,减小线粒体结构改变,上调抗凋亡蛋白Bcl-2等的高表达来抑制心肌细胞的凋亡,进而有效降低心肌梗死面积^[6]。在犬心力衰竭模型中,依达拉奉可使犬心脏的收缩和舒张功能均得到明显改善,其机制类似之前研究^[7]。在家兔心肌缺血-再灌注过程中,依达拉奉通过降低羟自由基及过氧化物酶水平的同时提高一氧化氮水平等途径,明显降低心肌梗死面积,提高左室收缩功能,抑制心室重构^[8]。在大鼠心肌缺血模型中分别在缺血的不同阶段给予静脉应用依达拉奉治疗,发现其可阻止致大鼠心功能恶化和致死性心律失常的发生,其机制可能通过抑制心肌细胞脂质过氧化等途径实现^[9]。

通过分子生物学研究发现,依达拉奉可以通过降低肿瘤坏死因子(TNF- α)进而保护心功能,同时抑制细胞黏附分子的释放保护血管内皮^[10]。在细胞学水平证实了依达拉奉在心肌缺血-再灌注损伤过程中对心肌细胞的保护作用^[11,12]。

2.2 临床研究

虽然目前依达拉奉在心肌梗死再灌注治疗方面的临床研究尚少,但一些研究初步证实了依达拉奉对心脏的保护作用。对于将要实行再灌注治疗的急性心肌梗死患者提前应用依达拉奉是否能够进一步改善预后。一项虽然病例数较少,但为随机、对照研究发现,在再灌注前应用依达拉奉,可以明显减少患者心肌梗死的面积(采用肌酸磷酸激酶同工酶曲线下的面积作为标准),随访中进一步发现治疗组灌注后左心室的收缩功能与对照组相比亦明显提高,再灌注时室性心律失常的发生率也有下降^[13]。另一项针对依达拉奉对急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤的影响研究表明,早期静脉应用依达拉奉可明显降低患者严重再灌注心律失常、心力衰竭等的发生率,分析表明心肌梗死患者心电图 QRS 记分及梗死面积较对照组明显缩小,同时安全性亦较高^[14]。

心肌梗死后再灌注治疗的 PCI 已成为首选,依达拉奉是否也可以对急性心肌梗死患者 PCI 术后的远期疗效起到明显的改善作用已成为随后研究者关注的重点。Tsujita 等^[15]的一项随机对照研究观察,101 例急性心肌梗死患者 6 h 内行急诊 PCI 再灌注治疗,其中 50 例在 PCI 之前予依达拉奉 30 mg 静脉注射,余 51 例为对照组,比较两组心肌梗死面积(CK-MB 水平反映)、再灌注心律失常、血硫氧还蛋白水平,同时随访长达 3 年以上,观察心血管事件的发生率,结果治疗组各项终点均明显低于对照组,表明依达拉奉可以明显改善急性心肌梗死患者的临床预后。急诊 PCI 术后各时点血浆脂质过氧化标志物丙二醛(MDA)水平较术前显著升高,依达拉奉组术后各时点 MDA 水平均较单纯 PCI 组显著降低,心肌缺血-再灌注损伤临床事件发生率明显减低,主要为术后再灌注心律失常的显著减少;同时 CK-MB 时间-浓度曲线的曲线下面积估测梗死面积较对照组显著降低,提示依达拉奉可以通过抑制氧化应激从而减轻心肌缺血-再灌注损伤,显著减少临床事件。一项纳入 45 例采用 PCI 再灌注治疗的心肌梗死患者,其中 25 例术前予 30 mg 依达拉奉

静脉注射,分别测定术前、灌注后 24 h、3 d、5 d、7 d、14 d 血浆单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 CK-MB 的水平,发现灌注后第 3 天依达拉奉组较对照组低,同时,随访 12 个月因心力衰竭住院在对照组有 4 例而依达拉奉组无,左室功能评价依达拉奉组明显优于对照组,显示依达拉奉通过降低 MCP-1 水平改善再灌注损伤,进而提高射血分数,减少心力衰竭住院。相关依达拉奉对心肌梗死溶栓再灌注治疗的临床研究也有类似结论^[16-19]。

3 作用机制

氧化应激在诸多心血管疾病的发病中扮演着重要角色,包括高血压、高胆固醇血症、糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗死、心绞痛、心力衰竭^[20]。缺血、坏死与再灌注损伤是冠心病心肌梗死患者心肌细胞经历的连续且相互影响的两个病理生理过程。在这个过程中缺血充当始动因素,氧化应激作为中心环节,首先缺血可导致大量氧自由基的产生,进而使与氧化应激相关的细胞核酶类激活,导致细胞膜脂质过氧化,使得正常的结构受到破坏,导致细胞死亡,另外氧化应激还通过钙超载途径最终使存活心肌收缩能力下降或者丧失,这些过程还可互相加强,使梗死面积增加,心功能恶化。再者由于缺血心肌细胞膜结构的改变导致缺血心肌极性发生变化导致其与正常心肌之间传导性和不应期出现差异,可使折返增多;同时自律性升高、致颤阈值降低,容易引起恶性心律失常的发生。这可能就是导致部分急性心肌梗死患者在通过血运重建再灌注治疗后,梗死面积继续扩大,出现心功能恶化,甚至致命性心律失常发生率增加导致预后不良的主要原因。

既往的基础或者临床研究均表明依达拉奉可以直接清除羟自由基,减小因自由基大量生成所导致的细胞膜损伤,另外使氧自由基所介导的蛋白质、核酸不可逆的破坏作用降低,使心肌细胞得到保护。长期来看,依达拉奉还可以调节 B-细胞淋巴瘤、白细胞-2 原癌基因的高表达来抑制因再灌注损伤导致的心肌细胞凋亡^[4],缩小心肌梗死的面积。同时,依达拉奉可以通过刺激前列腺素的生成,抑制炎症介质的产生,减少粒细胞的迁移进而降低无复流现象的出现,避免心肌梗死患者再灌注治疗后再损伤的出现,进而改善预后。

4 常见不良反应及安全性

依达拉奉可能出现的不良反应包括,肝功能异

常、血小板减少、弥漫性血管内凝血、急性肾功能衰竭,以及过敏症、胃肠道影响、发热等,但目前相关报道均较少。分析既往的研究发现依达拉奉注射液耐受性较好、过敏性反应极少出现,低血压、心动过速等不良反应发生率均较罕见,是一种安全、有效的药物^[14,16,18,19]。

5 展望

依达拉奉对心肌缺血-再灌注治疗可能具有保护作用,但同时目前该领域的临床研究尚少,不足以说明问题,大规模多中心的随机病例对照研究亟待积极开展。另外其有益作用可能不仅局限于急性心肌缺血,可能在与氧化应激密切相关的高血压、高胆固醇血症、糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗死、心绞痛、心力衰竭等诸多心血管疾病的治疗发挥作用,因此前景值得期待。

参 考 文 献

- [1] Wang L F, Zhang H Y. A theoretical investigation on DPPH radical- scavenging mechanism of edaravone [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13 (21) : 3789- 3792.
- [2] Ruiz-Ginés JA, López-Ongil S, González-Rubio M, et al. Reactive oxygen species induce proliferation of bovine aortic endothelial cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35(1) : 109-113.
- [3] Mehlhom U, Krhawiknel A, Geissler HJ, et al. Nitrotyrosine and 8-isoprostane formation indicate free radical-mediated injury in hearts of patients subjected to cardioplegia[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(1): 178-183.
- [4] Hayashi T, Mori T, Sohmiya K, et al. Efficacy of edaravone, a free radical scavenger, on left ventricular function and structure in diabetes mellitus[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 41(6) : 923-929.
- [5] 杨建业,张迎春. 大鼠心肌缺血再灌注后心功能变化与心肌梗死面积的相关性分析[J]. 实验动物与比较医学, 2008, 28(1): 4-8.
- [6] Rajesh KG, Sasaguri S, Suzuki R, et al. Antioxidant MCI-186 inhibits mitochondrial permeability transition pore and upregulates Bcl-2 expression[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(5): H2171-H2178.
- [7] Yano M, Okudu S, Oda T, et al. Correction of defective interdomain interaction with ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure [J]. Circulation, 2005, 112(23) : 3633-3643.
- [8] Sukmawan R, Yada T, Toyota E, et al. Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/ reperfusion on the beating canine heart in vivo [J]. J Pharmacol Sci, 2007, 104(4): 341-348.
- [9] Yagi H, Horinaka S, Matsuoka H. Edaravone prevented deteriorated cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion a inhibiting lipid peroxidation in rat [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 46(1): 46-51.
- [10] Onimaru S, Nakamura K, Kariyazono H, et al. Inhibitory effects of edaravone on the production of tumor necrosis factor-alpha in the isolated heart undergoing ischemia and reperfusion[J]. Heart Vessels, 2006, 21(2): 108-115.
- [11] Kotani Y, Ishino K, Osaki S, et al. Efficacy of MCI-186, a freeradical scavenger and antioxidant, for resuscitation of non- beating donor hearts[J]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 2007, 133(6): 1626-1632.
- [12] Yamazaki K, Miwa S, Toyokuni S, et al. Effect of edaravone, a novel free radical scavenger, supplemented to cardioplegia on myocardial function after cardioplegic arrest: in vitro study of isolated rat heart[J]. Heart Vessels, 2009, 24(3): 228-235.
- [13] Tsujita K, Shimomura H, Kawano H, et al. Effects of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2004, 94 (4) : 481- 484.
- [14] 叶维聪, 李树裕, 苏伟青, 等. 依达拉奉对急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤的影响 [J]. 黑龙江医学, 2009, 33 (11) : 821-824.
- [15] Tsujita K, Shimomura H, Kaikita K, et al. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction[J]. Circ J, 2006, 70(7): 832-837.
- [16] 吴小波, 李 斌, 王 圣. 依达拉奉对急诊 PCI 术后心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 海南医学, 2011, 22(3): 53-55.
- [17] Nakamura Y, Yamada Y, Shimomura H, et al. The effect of edaravone on plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with acute myocardial infarction [J]. J Cardiol, 2009, 54(3): 416-424.
- [18] 邓 虹, 万 军, 欧冬梅, 等. 依达拉奉治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(20): 110-111.
- [19] 毛怀东, 宋海锋, 莫文庆, 等. 依达拉奉治疗急性心肌梗死的酶学观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(17): 170-171.
- [20] Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, et al. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases [J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2006, 1(2): 85-93.

(收稿:2012-08-09 修回:2012-10-09)

(本文编辑:金谷英)