

心肌再灌注损伤的机制与治疗策略

赵潇然 张凤如

【摘要】 心肌再灌注是治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 最有效的方法,但其本身也能引起心肌损伤和心肌细胞死亡,即心肌再灌注损伤。心肌再灌注损伤的发生机制涉及交互影响的众多因素,目前尚无有效防止心肌再灌注损伤的方法。该文就心肌再灌注损伤的机制与治疗策略研究进展作一介绍。

【关键词】 心肌再灌注损伤;急性 ST 段抬高型心肌梗死;细胞凋亡;氧化应激

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.008

根据世界卫生组织 (WHO) 统计,2008 年冠心病导致的死亡人数为 725 万,近年来我国每年死于急性心肌梗死的患者人数已超过 100 万。对于急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI),及时有效的再灌注治疗已成为当前治疗指南的首选 (IA 推荐)^[1-2]。然而,心肌再灌注过程本身也可导致部分心肌细胞坏死,即心肌缺血再灌注 (ischemic-reperfusion injury, IR) 损伤^[3]。

1 心肌 IR 损伤的分子生物学机制

心肌 IR 损伤的分子生物学机制涉及细胞膜稳定性改变、线粒体氧化磷酸化解偶联、氧化应激、细胞凋亡程序启动、细胞内环境 pH 值改变、炎症反应和内皮细胞释放血管活性物质等因素^[4]。这些因素间交互影响,但究竟哪些因素对心肌 IR 损伤起着决定性作用,至今尚无定论。然而,STEMI 再灌注治疗中出现的“无复流”现象、再灌注心律失常、组织病理改变和临床预后相关性等证据都显示心肌 IR 损伤是确实存在的^[5-6]。

目前发现的心肌 IR 损伤的主要机制总结如下。

1.1 线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放

心脏是体内能量代谢最为旺盛的器官之一,心肌细胞内所含的线粒体也极为丰富。MPTP 是线粒体内膜上的一个非选择性通道,其开放会引起线粒体膜去极化以及氧化磷酸化解偶联、破坏膜电位稳态、释放活性氧簇 (ROS),并导致三磷酸腺苷 (ATP) 耗竭和凋亡体形成^[7]。MPTP 在心肌缺血

时保持关闭,在再灌注过程中则因线粒体 Ca^{2+} 与磷酸盐超载、氧化应激、相对 ATP 耗竭、pH 值快速纠正而开放。有研究显示,某些药物 (如环孢素-A) 可能通过抑制心肌再灌注时 MPTP 的开放起到减轻再灌注损伤的作用,使梗死面积减少 40%~50%^[8]。

1.2 细胞内 Ca^{2+} 超载

细胞内和线粒体的 Ca^{2+} 超载始于急性心肌缺血,由于组织酸中毒环境蓄积了高浓度的 Na^+ 和 H^+ , Na^+ 激活肌浆网上的 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体,从而在细胞内释放 Ca^{2+} ,之后进一步通过 L 型钙通道正反馈释放更多 Ca^{2+} 入胞浆,其结果是再灌注时心肌细胞内纤维过收缩,造成细胞膜和细胞间结构性损害和 ATP 过度消耗。此外,线粒体重新获能使线粒体膜上的 Ca^{2+} 单输送体恢复将 Ca^{2+} 转运入线粒体的功能恢复,引起 MPTP 的开放^[3]。

1.3 氧化应激

再灌注发生时,多处来源的氧化应激暴发,引起心肌损伤和心肌细胞死亡。再灌注过程中大量释放的 ROS 远超心肌细胞自由基清除能力,其与细胞内脂质 (包括膜性结构)、蛋白质和核酸反应,造成结构性损害和细胞凋亡^[9]。此外,ROS 的损伤机制还包括引起 MPTP 开放 (两者互为正反馈)、中性粒细胞趋化和内质网功能障碍等。再灌注时的氧化应激也会降低一氧化氮 (NO) 的生物利用度,而此时 NO 对心脏有保护作用。

1.4 再灌注时生理 pH 值的快速恢复

心肌缺血过程中,细胞内的 pH 值降至 7.0 以下。再灌注时,通过乳酸盐的清除, Na^+-H^+ 交换装置和 $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ 共输送体的激活,生理 pH 值快速恢复。这种 pH 值的剧变可引起 MPTP 的开放和

心肌细胞高度挛缩,导致心肌细胞死亡^[10]。

1.5 炎症反应

心肌再灌注时,受损的内皮细胞和心肌细胞释放趋化因子将中性粒细胞聚集至梗死区域,在之后的数十个小时内,中性粒细胞在细胞黏附分子的协助下迁移进心肌组织,引起血管堵塞并释放蛋白水解酶和 ROS。急性心肌梗死伴随的炎症反应,究竟是致死性心肌 IR 损伤病理过程的因素之一,还是急性心肌损伤本身引起的反应,目前尚无定论^[10]。

1.6 细胞凋亡信号传导

除上述因素相关的细胞结构性损伤外,凋亡信号的表达也是造成心肌 IR 损伤的重要因素之一。心肌 IR 损伤过程中释放的 Ca^{2+} 不仅引起结构破坏,同时也能够作为第二信使,发挥间接促凋亡作用。被激活的主要凋亡信号系统是促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)系统,包括 c-Jun 氨基末端激酶(Jnk)、细胞外信号调节蛋白激酶(Erk)和 P38 MAPK,最终改变基因表达,启动细胞程序性死亡。心肌细胞表面 Toll 样受体(TLR),尤其是 TLR2 和 TLR4,因其下游激活凋亡信号,在心肌 IR 过程中起放大效应^[11-12],这就能解释为何糖尿病患者心肌 IR 损伤更为显著。

1.7 晚期心肌 IR 损伤

前文所述的心肌 IR 机制大部分发生作用于心肌再灌注开始的几分钟内,但细胞凋亡、炎症反应等可持续至再灌注后数小时,引起晚期心肌再灌注损伤^[13]。

2 心肌 IR 损伤的防治策略

近年来,以减轻急性心梗患者心肌 IR 损伤为目标的多种干预手段均开展了临床试验,但其结果大部分令人失望。

2.1 物理方法干预

2.1.1 缺血后处理(ischemic postconditioning, iPost) 许多临床研究证实了缺血后处理对减轻 STEMI 患者心肌 IR 损伤的有效性,但并非所有的研究都得到了积极的结果^[14]。目前丹麦正在进行一项临床试验 DANAMI-3 (NCT01435408),研究 iPost 对 PCI 术后患者 3 年临床预后的影响。

2.1.2 高氧疗法和低温疗法 高压氧处理可以减轻组织水肿,降低脂质过氧化自由基形成,改变一氧化氮合成酶表达,抑制白细胞附着阻塞微血管循环,从而减少心肌梗死面积^[15]。

缺血过程中将心肌温度至 $32^{\circ}\text{C} \sim 33^{\circ}\text{C}$ 可以降低代谢需求,减轻炎症反应和血小板凝集,提高心肌效能,从而减少心肌梗死面积。两种方法均已在动物实验中证实有减轻 IR 损伤的作用。

2.1.3 缺血远程处理 缺血远程处理是指针对心脏以外的器官或组织的干预手段,如在上臂使用血压表套筒进行 3 次 5 min 非致命性缺血与 5 min 再灌注交替的周期性干预^[16]。Botker 等^[17]证明,在急性心梗患者抵达冠状动脉介入手术室的途中,使用上述方法可有效减轻心肌损伤。其具体机制尚不清楚,可能与某种神经激素通道从四肢向心脏传递心肌保护信号有关^[18]。目前欧洲计划开展一项大型多中心临床试验,研究缺血远程处理能否真正减少急性心梗再灌注患者的主要心脏不良事件。

2.2 药物干预

2.2.1 心房利钠肽 有实验表明,再灌注时给予患者心房利钠肽可减小心肌梗死面积。Kitakaze 等^[19]研究发现,给予急性心肌梗死再灌注患者心房利钠肽类似物卡培立肽能减少梗死心肌面积,提高左室射血分数。

2.2.2 线粒体通透性转换孔抑制剂 2008 年 Piot 等^[8]首次使用环孢素-A 作为线粒体通透性转换孔抑制剂进行临床干预。正在进行的 CIRCUS 临床试验研究环孢素-A 是否能够改善心衰患者的预后和左室舒张末期容积。两种新的间接抑制剂 TRO40303 和 NCT01572909 也都正在临床研究中。

2.2 药物干预

2.2.1 心房利钠肽 有实验表明,再灌注时给予患者心房利钠肽可减小心肌梗死面积。Kitakaze 等^[19]研究发现,给予急性心肌梗死再灌注患者心房利钠肽类似物卡培立肽能减少梗死心肌面积,提高左室射血分数。

2.2.2 线粒体通透性转换孔抑制剂 2008 年 Piot 等^[8]首次使用环孢素-A 作为线粒体通透性转换孔抑制剂进行临床干预。正在进行的 CIRCUS 临床试验研究环孢素-A 是否能够改善心衰患者的预后和左室舒张末期容积。两种新的间接抑制剂 TRO40303 和 NCT01572909 也都正在临床研究中。

2.2.3 新型抗糖尿病心肌保护剂 艾塞那肽是胰高糖素样肽-1 受体激动剂,是一种新型抗糖尿病药物。动物实验表明,再灌注时使用可减少心肌梗死面积^[20],现已开展临床试验。

2.2.4 葡萄糖-胰岛素-钾疗法 动物实验表明急性心肌缺血时使用胰岛素调节血糖代谢对心脏有保护作用。多项临床试验使用葡萄糖-胰岛素-钾疗法进行研究,其中 IMMEDIATE 研究表明该疗法在心肌处于急性缺血过程时应用有心脏保护作用^[21]。

2 结语

目前尚无有效的治疗方法能够防止 STEMI 患者的心肌 IR 损伤,随着对其发生机制的不断认识,一些有潜力的治疗策略被提出,但它们是否有效并可用于改善临床预后,还需要更多大型的临床研究进行验证。

参 考 文 献

- [1] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2569-2619.
- [2] Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23):2205-2241.
- [3] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):92-100.
- [4] Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(3):360-368.
- [5] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4):281-292.
- [6] Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2013, 113(4):428-438.
- [7] Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(2):151-154.
- [8] Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):473-481.
- [9] Smith RA, Hartley RC, Murphy MP. Mitochondria-targeted small molecule therapeutics and probes[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(12):3021-3038.
- [10] Frohlich GM, Meier P, White SK, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(23):1714-1722.
- [11] Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(1):H1-12.
- [12] Liu Y, Qu Y, Wang R, et al. The alternative crosstalk between RAGE and nitrative thioredoxin inactivation during diabetic myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(7):E841-852.
- [13] Roubille F, Franck-Miclo A, Covinhas A, et al. Delayed postconditioning in the mouse heart in vivo [J]. *Circulation*, 2011, 124(12):1330-1336.
- [14] Heusch G. Reduction of infarct size by ischaemic post-conditioning in humans: fact or fiction? [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(1):13-15.
- [15] O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(5):397-405.
- [16] Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(3):377-386.
- [17] Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9716):727-734.
- [18] Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, et al. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(2):241.
- [19] Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials [J]. *Lancet*, 2007, 370(9597):1483-1493.
- [20] Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(6):501-510.
- [21] Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 307(18):1925-1933.

(收稿:2014-03-12 修回:2014-04-11)

(本文编辑:丁媛媛)