

[文章编号] 1007-3949(2002)10-03-0265-03

·文献综述·

血管紧张素转换酶抑制剂与心肌缺血再灌注损伤

唐惠芳 综述, 全智华 审校

(南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素; 心肌缺血; 再灌注损伤

[摘要] 肾素—血管紧张素系统在心肌缺血再灌注损伤中起着重要作用。血管紧张素转换酶抑制剂可抑制血管紧张素转换酶活性, 减少血管紧张素 I_2 的形成; 同时抑制激肽酶 II , 减少缓激肽的降解而增加内源性缓激肽水平; 内源性缓激肽促进前列腺素 I_2 和一氧化氮的产生, 抑制炎症反应, 清除氧自由基, 改善微循环。

[中图分类号] R364

[文献标识码] A

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是严重危害中老年人身体健康的常见病和多发病, 早期溶栓或经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)可使梗死的相关冠状动脉再通, 缩小梗死面积, 改善心肌梗死的预后。近年来越来越多的证据显示, 缺血心肌再灌注后一段时间内心肌损伤可加重, 表现为再灌注性心律失常、心肌顿抑(myocardial stunning, MS)和细胞坏死等。研究表明, 心脏局部和血液循环中的肾素—血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)和冠状动脉内皮细胞功能失常, 在心肌再灌注损伤中起重要作用。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)抑制血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)活性, 减少血管紧张素 I (angiotensin I , Ang I)的形成; 同时作用于激肽酶 II , 减少缓激肽的降解, 而后者通过促进前列腺素 I_2 (prostaglandin I_2 , PGI $_2$)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生有效地保护缺血心肌。本文综述了有关血管紧张素转换酶抑制剂与心肌缺血再灌注损伤方面的研究进展。

1 心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤是一种复杂的病理生理过程, 常有以下四种表现形式: 再灌注后缺血区存活的心肌和血管内皮细胞发生可逆或不可逆损伤坏死, 这是再灌注损伤最重要的一种表现。内皮细胞受损, 导致缺血局部舒血管因子(如NO和PGI $_2$)减少、缩血管因子(如内皮素和血栓素 A_2 等)增多, 引起微循环障碍, 扩大缺血和梗死面积。④缺血区发生无复流现象和冠状动脉血流储备减少, 缺血心肌无或无充分的血液供应。⑤短时间缺血再灌注导致心肌顿抑, 使局部存活心肌收缩和舒张功能暂时性减退或消失, 导致心功能障碍。短暂冠状动脉缺血(以5~15 min居多)后, 再灌注数秒至数分钟内出现再灌注心律失常。

[收稿日期] 2001-10-22 [修回日期] 2002-05-08

[作者简介] 唐惠芳, 女, 27岁, 湖南省湘潭县人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为心肌再灌注损伤的防治。全智华, 男, 39岁, 湖南衡阳人, 硕士, 副教授, 研究方向为冠心病的发病机制及其防治。

目前对再灌注损伤机制的研究很多, 其中氧自由基损伤、钙超载是比较公认的机制^[1,2]。心肌缺血再灌注时心肌纤维能量代谢障碍是导致氧自由基和钙超载产生的重要原因。此外, 炎症浸润在再灌注损伤中的作用也日益得到人们的关注。缺血再灌注导致内皮功能障碍, 内源性NO生成减少, 抑制中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil leukocyte, PMN)粘附聚集作用减弱^[3]。PMN机械性阻塞毛细血管, 诱发氧耗量增加及氧自由基产生^[4], 导致再灌注损伤。

2 血管紧张素与心肌缺血再灌注损伤

近年来的研究表明, RAS不仅是一个存在于血液循环中的激素系统, 它还有旁分泌和自分泌作用, 循环和局部组织中的血管紧张素 I 可经由ACE途径和非ACE途径产生^[5,6]。血管紧张素 I 作为血管紧张素的主要活性肽, 参与再灌注损伤的发生、发展^[7]。在再灌注过程中, 血管紧张素 I 可调节冠状动脉张力, 促进血管损伤和炎症区血管收缩, 影响心肌代谢, 并可导致室性心律失常。Yang等^[8]用放射自显影方法检测离体鼠心肌缺血再灌注损伤后即刻血管紧张素 I 的表达, 发现与对照组相比, 再灌注损伤组总血管紧张素 I 受体表达增加($P < 0.01$), 主要为血管紧张素 I 型受体(AT $_1$)增加, 而血管紧张素 I 型受体(AT $_2$)的表达在两组间差异无显著性。该实验还发现, 缺血再灌注损伤后冠状动脉灌注压(CPP)、左心室舒张末压(LVEDP)明显增加, 而左心室压力阶差(dLVP)下降($P < 0.01$)。因此认为缺血再灌注损伤后心功能不全与缺血再灌注损伤后血管紧张素 I 受体表达增加有关。Harada等^[9]用AT $_1$ 基因“敲除”鼠缺血再灌注模型观察血管紧张素 I 对再灌注心律失常的作用, 发现在左冠状动脉夹闭30 min、再灌注120 min后, AT $_1$ 基因“敲除”组再灌注后室性早搏明显减少, 而AT $_1$ 组在预先予AT $_1$ 受体拮抗剂CV-11974后, 则完全阻断了再灌注心律失常的发生。然而, Shama等^[10]在离体灌注大鼠心脏缺血预适应试验中发现, 通过缺血预适应, 冠状动脉灌流液中LDH、CK释放明显降低, 心肌梗死面积缩小, 提示缺血预处理具有心肌保护作用, 其作用机制可能与缺血引起的延迟性保护作用有关。

一般认为缺血再灌注损伤可能与血管紧张素 ① 具有促交感神经末梢释放儿茶酚胺、促血管收缩和正性肌力作用以及加重水钠潴留、促血小板聚集等有关。此外,炎症反应亦与心脏缺血再灌注损伤密切相关。白细胞、内皮细胞粘附机制是炎症反应的重要环节,在缺血再灌注损伤过程中起着重要作用。血管紧张素 ① 通过调节前炎症因子TNF- α 、IL的分泌,参与炎症过程调控,促进粘附分子表达^[11,12];并通过增强单核细胞化学趋化蛋白-1和脂氧合酶基因表达,促进单核细胞粘附于血管内皮^[13,14]。有实验证明,1 nmol/L~1 μ mol/L浓度的血管紧张素 ① 呈剂量依赖性地增加培养的血管平滑肌细胞IL-6 mRNA表达,其表达程度与培养上清液中IL-6浓度的增加一致^[15]。Pastore等^[16]在血管紧张素 ① (1 nmol/L~1 μ mol/L)与人脐静脉内皮细胞共同培育2 h后发现,内皮细胞表面ICAM-1 mRNA明显增高,培养基中可溶性ICAM-1释放也增高($P < 0.002$)。用血管紧张素 ① 给8名正常血压者和12名严重高血压患者进行注射,90 min后两组血浆可溶性ICAM-1水平增高。

3 血管紧张素转换酶抑制剂与心肌再灌注损伤

3.1 血管紧张素转换酶抑制剂的心肌保护作用

ACEI通过抑制ACE减少血管紧张素 ② 的产生,增加心肌血流,降低心肌氧耗和抑制炎症反应,发挥抗缺血再灌注损伤作用。Fujita等^[17]对人动脉内皮细胞缺氧再氧化的实验显示,ACEI能减轻缺氧再氧化引起的细胞损伤和细胞凋亡。含巯基的ACEI能有效清除氧自由基,从而发挥独特的抗心肌击昏及再灌注后心肌坏死作用^[18]。

ACEI抑制再灌注心律失常已被动物实验研究和临床观察所证实。Zhu等^[19]观察了ACEI卡托普利对缺血再灌注大鼠心脏的保护作用。按40 mg/(kg·d)给大鼠喂服卡托普利,10周后将大鼠左前降支缺血17 min后再灌注2 h,发现预先经卡托普利处理后心肌梗死面积明显缩小,室性心动过速和心室颤动的发生减少。Kingma等^[20]对卡托普利临床应用疗效进行了研究,将首次急性前壁心肌梗死接受溶栓治疗的298名患者按随机双盲法分为两组,一组溶栓治疗后即口服卡托普利,另一组溶栓后服安慰剂。两组患者梗死后6 h内静脉滴注链激酶150万 u/30 min,随即服用卡托普利,结果发现卡托普利组阵发性室性心动过速和加速性室性自主心律明显少于安慰剂组($P < 0.05$),梗死面积亦小于安慰剂组,尤其是梗死范围较大的患者。

目前研究还发现,缺血心肌再灌注后,心肌的收缩和舒张功能不能立即恢复正常,表现为心室顺应性、收缩力、血压和心排量不能恢复原有水平,严重者不能维持有效的血液循环,即心肌顿抑。越来越多的实验证实,ACEI能加速再灌注心肌功能恢复。Przyklenk等^[21]采用超声测微法测定狗心脏左冠状动脉前降支阻断缺血再灌注后局部心肌的节段性心肌功能的变化,研究ACEI对顿抑心肌功能的影响。前降支阻断15 min后再灌注3 h,再灌注时静脉注射左芬普利(5 mg/kg)或依那普利(1.5 mg/kg),结果发现对照组节段性心肌收缩功能只恢复到缺血前的-5% \pm 12%,而左芬普利和依那

普利治疗组分别恢复到缺血前的54% \pm 6%和83% \pm 5%。

实验证明,急性心肌梗死患者心肌缺血性损伤在一定时间内是可逆的,尤其是梗死区周围处于濒危但尚存活的缺血心肌,及时增加氧和能量供应,减少心肌氧耗量,可能得到挽救。Wolfrum等^[22]阻断兔左冠状动脉30 min后再灌注3 h,发现再灌注前应用ACEI明显减少再灌注后心肌梗死面积。Dogan等^[23,24]报道卡托普利和赖诺普利在猪的模型上亦能够减轻再灌注心肌损伤。我国对14 962例急性心肌梗死患者综合临床研究表明,卡托普利能保护心脏功能,减少心肌梗死面积,降低死亡率^[25]。

3.2 血管紧张素转换酶抑制剂保护心肌再灌注损伤的机制

ACEI能抑制血管紧张素iv的转化、减少血管紧张素 ② 的生成,有效阻断血管紧张素 ② 的生物学效应而起到心肌保护作用。ACEI还通过抑制激肽酶 ③ ,减少缓激肽的降解而增加内源性缓激肽水平,内源性缓激肽通过缓激肽 B_2 受体刺激 PGI_2 和NO的产生。缓激肽、 PGI_2 和NO是重要的内源性心肌保护物质,具有舒张冠状动脉,改善心肌的供氧,抑制白细胞血小板粘附聚集作用^[26]。Liu等^[27]实验结果显示ACEI的心肌保护作用与促进 PGI_2 合成有关。Wang等^[28]研究发现,与对照组比较,ACEI组细胞凋亡率下降54%,心肌梗死面积下降42%,此作用可被缓激肽 B_2 拮抗剂所阻断,提示ACEI的保护作用与激肽途径有关。研究还发现,NO可扩张血管,抑制中性粒细胞和血小板聚集,减少自由基生成,防止钙超载等。ACEI的心肌保护作用,可能通过增加NO生成实现。Nonami^[29]静脉给予血小板活化因子麻醉兔肺血管内皮,可诱发少量的粒细胞聚集。若预先给予一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)抑制剂L-NAME,则可加强这种粒细胞的聚集反应。Yang等^[30]研究发现,与eNOS野生型组相比,eNOS敲除组鼠收缩压增高,心率下降,左心室后壁增厚,重量增加。eNOS野生型鼠梗死面积从62.7 \pm 3.9%降至36.3 \pm 1.6%,而eNOS敲除鼠中ACEI的保护作用未能得到发挥,心肌梗死面积与对照组差异无显著性,显示内皮源性NO在调节自身环境稳定和再灌注损伤中有重要作用。

心肌缺血再灌注时,细胞内钙离子和钠离子异常增多,导致大量的电子(超过5%)溢出线粒体电子呼吸链,与氧反应生成氧自由基及其脂质过氧化物。氧自由基可作用于多价不饱和脂肪酸发生氧化反应;诱导DNA、RNA、蛋白质和氨基酸的交联和氧化;促使多糖分子聚合和降解,从而使缺血心肌细胞和线粒体破坏,加重缺血损害,扩大梗死面积。卡托普利等含巯基的ACEI能直接清除氧自由基,防止脂质过氧化,该作用是SH依赖性的^[18]。不含SH的ACEI亦有抗脂质过氧化作用,可能是通过间接途径。Cargnoni等^[31]报道噻那普利减少再灌注心肌氧化性谷胱甘肽,增加蛋白SH的含量,可能与其减少血管紧张素 ② 和儿茶酚胺的释放,抑制钙内流及保护线粒体有关。ACEI还可保护清除氧自由基的酶系统,减轻其毒性作用;同时抑制前炎症因子释放,抑制PMN和单核细胞的粘附聚集和激活以及释放氧自由基,阻断炎症反应致再灌注损伤这一途径。

微循环障碍是导致再灌注损伤的重要原因,ACEI通过

多种途径保护血管内皮,减轻无复流现象,改善微循环:抑制循环和局部的血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 和交感神经引起的血管收缩和血管痉挛,防止冠状动脉血栓形成,改善冠脉循环^[32]。④使缓激肽生成增多,分解减少,促进 PGL_2 和NO生成,扩张血管,阻止PMN和血小板聚集粘附于内皮细胞,减少PMN诱导的呼吸爆发,减轻心肌耗氧和分泌毒性物质。④强化内皮依赖舒张因子,削弱内皮依赖收缩因子的作用。(4)保护心肌细胞,减轻水肿形成,继之减轻微循环外压作用和无复流现象。

众多的实验证明,ACEI能通过多种途径改善再灌注心肌功能,减少再灌注心律失常,缩小心肌梗死面积,是一类能有效防护心肌再灌注损伤的药物。动物实验和临床研究为ACEI广泛地应用于临床心肌保护提供了充分的依据。可以预料,随着对ACEI与心肌缺血再灌注损伤研究的进一步深入,ACEI在心肌缺血再灌注损伤的防治方面将发挥更大的作用。

[参考文献]

- [1] Maczewski M, Beresewicz A. The role of endothelin, protein kinase C and radicals in the mechanism of the post-ischemic endothelial dysfunction in guinea pig hearts. *J Mol Cardiol*, 2000, **32** (2): 297-310
- [2] Oshiro Y, Shimabukuro M, Takasu N, et al. Triiodothyronine concomitantly inhibits calcium overload and postischemic myocardial stunning in diabetic rats. *Life Sci*, 2001, **69** (16): 1 907-918
- [3] Lefer DJ. Myocardial protective actions of nitric oxide donors after myocardial ischemic reperfusion. *Nav Horiz*, 1995, **3**: 105-112
- [4] Duilio C, Ambrosio G, Kuppusamy P, et al. Neutrophils are primary source of O_2 radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **280** (6): H2 649-657
- [5] Brunner HP, Rocca MD, Vaddadi, et al. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin $\text{\textcircled{E}}$ antagonism. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33** (5): 1 163-173
- [6] Cleland JG, Morgan K. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: new insights from basic clinical research. *Curr Opin Cardiol*, 1996, **11** (3): 252-262
- [7] Yoshiyama M, Kim S, Yamagishi H, et al. Cardioprotective effect of Ang $\text{\textcircled{E}}$ type 1 antagonist TCV-116 on ischemic reperfusion injury. *Am Heart J*, 1994, **128** (1): 1-6
- [8] Yang BC, Phillips MI, Ambuehl PE, et al. Increase in angiotensin $\text{\textcircled{E}}$ type 1 receptor expression immediately after ischemic reperfusion in isolated rat hearts. *Circulation*, 1997, **96** (3): 922-926
- [9] Harada K, Komuro I, Hayashi D, et al. Angiotensin $\text{\textcircled{E}}$ type 1a receptor is involved in the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Circulation*, 1998, **97** (4): 315-317
- [10] Sharma A, Singh M. Role of angiotensin in cardioprotective effect of ischemic preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, **33** (5): 772-778
- [11] Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **257** (3): 826-828
- [12] Kiarash A, Pagano PJ, Tayeh M, et al. Upregulated expression of rat heart intercellular adhesion molecule 1 in angiotensin $\text{\textcircled{E}}$ but not phenylephrine induced hypertension. *Hypertension*, 2001, **37** (1): 58-65
- [13] Capers Q, Alexander RW, Lou P, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 expression in aortic tissues of hypertensive rats. *Hypertension*, 1997, **30** (6): 1 397-402
- [14] De Leon H, Wilcox JN, Ishizaka N, et al. A Leukocyte type of 12-Lipoxygenase is expressed in human vascular and mononuclear cells. Evidence for upregulation by angiotensin $\text{\textcircled{E}}$. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15** (7): 942-948
- [15] Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (7): 1 623-629
- [16] Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, et al. Angiotensin $\text{\textcircled{E}}$ stimulates intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increase soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation*, 1999, **100** (15): 1 646-652
- [17] Fujita N, Manabe H, Yoshida N, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme protects endothelial cell against hypoxia/reoxygenation injury. *Biofactors*, 2000, **11** (4): 257-266
- [18] Obata T, Yamanaka Y. Protective effect of imidaprilat, an angiotensin converting enzyme inhibitor on OH generation in rat myocardium. *Biochim Biophys Acta*, 1999, **1 472** (1-2): 62-70
- [19] Zhu B, Sun Y, Sievers RE, et al. Comparative effects of pretreatment with captopril and losartan on cardiovascular protection in a rat model of ischemic reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (3): 787-795
- [20] Kingma JH, Van Gilst WH, Peel CH, et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis study (CATS). *Eur Heart J*, 1994, **15** (7): 898-907
- [21] Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J*, 1991, **121** (5): 1 319-330
- [22] Wolfrum S, Richardt G, Dominiak P, et al. Apstatin, a selective inhibitor of aminopeptidase, p, reduces myocardial infarct size by a kinin-dependent pathway. *Br J Pharmacol*, 2001, **134** (2): 370-374
- [23] Dogan R, Sarigul A, Isbir S, et al. Beneficial effect of Captopril against ischemia-reperfusion injury in isolated guinea pig hearts. *Scand J Clin Lab Invest*, 1998, **58** (2): 119-126
- [24] Dogan R, Farsak B, Isbir S, et al. Protective effect of lisinopril against ischemic reperfusion injury on isolated guinea pig hearts. *J Cardiovasc Surg*, 2001, **42** (1): 43-48
- [25] Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral Captopril versus Placebo among 14962 patients with suspected acute myocardial infarction: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Chin Med J*, 1997, **110** (11): 834-838
- [26] Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of Kinins to the cardiovascular actions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev*, 1995, **47** (1): 25-49
- [27] Liu YH, Yang XP, Sharov VG, et al. Paracrine systems in the cardioprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Hypertension*, 1996, **27** (1): 7-13
- [28] Wang LX, Ideishi M, Yahiro E, et al. Mechanism of the cardioprotective effect of inhibition of the renin-angiotensin system on ischemia/reperfusion induced injury. *Hypertens Res*, 2001, **24** (2): 179-187
- [29] Nonami Y. The role of nitric oxide in cardiac ischemic reperfusion injury. *Jpn Circ J*, 1997, **61** (2): 119-132
- [30] Yang XP, Liu YH, Shesely EG, et al. Endothelial nitric oxide gene knockout mice: cardiac phenotypes and the effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Hypertension*, 1999, **34** (1): 24-30
- [31] Cargnoni A, Boraso A, Scotti C, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition with quinaprilat on the ischemic and reperfused myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 1994, **26** (1): 69-86
- [32] Greenberg S, Chernin G, Shapira I, et al. Captopril and L-arginine have a synergistic cardioprotective effect in ischemic reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2000, **5** (4): 281-290

(此文编辑 文玉珊)