

# 心肌顿抑的防治机制新进展

颜姝 综述, 韦星, 冯大明 审校

(南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 心肌顿抑; 机制; 保护; 防治

[摘要] 心肌顿抑是短暂心肌缺血血流恢复后收缩功能延迟恢复的现象。它的发生严重影响各种心脏治疗的成功率。因此,减少心肌顿抑的发生率成为现今缺血-再灌注损伤新的热点之一。近年来有许多有关预防和治疗心肌顿抑的研究报道,这些研究报道将为临床上心肌顿抑的防治提供一些理论和实验依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## New Advances in the Mechanism of Prevention and Treatment of Myocardial Stunning

YAN Shu, WEI Xing, and FENG Da-Ming

(Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Myocardial Stunning; Mechanism; Protection; Prevention and Treatment

[ABSTRACT] Myocardial stunning is a phenomenon that the recovery of myocardial contraction function delayed after transient ischemia reperfusion. It affects seriously the success rate of various cardiac surgery. Therefore, reducing the incidence of myocardial stunning became one of new hot spots about the ischemia-reperfusion injury nowadays. In recent years, there are many research reports of prevention and treatment of myocardial stunning, these studies would provide the theoretical and experimental basis for the prevention and cure of myocardial stunning in clinic.

心肌顿抑是指缺血尚未造成心肌坏死,再灌注恢复正常血流后其机械功能障碍却需数小时、数天或数周延迟恢复的现象,是一种可逆性损伤。心肌顿抑可见于心绞痛发作后、运动诱发心肌缺血后、急性心肌梗死早期再灌注治疗后、经皮冠状动脉腔内成形术后、冠状动脉旁路移植术后、心脏移植和其他体外循环心血管手术后等临床情况。尽管心肌顿抑可逆,但大面积心肌顿抑可引起心血管病、严重心力衰竭,甚至死亡,因此它的发病机制以及防治也越来越受到人们的关注。

### 1 心肌顿抑的发生机制

心肌顿抑是一种缺血后功能障碍,是由缺血或者再灌注期间发生的异常所调控的。但一过性缺

血到底引起了哪些继发事件导致心肌长时间的功能异常。80年代以来许多假说被提出,其中大部分已被否定。到目前为止,心肌顿抑的确切机制虽还不是很清楚,但主要有两个假说被普遍接受,氧自由基假说和钙假说,且这些假说并不相互排斥。其中钙假说包括3个不同的方面:钙超载、收缩蛋白降解致使肌原纤维对钙的反应性下降以及肌浆网功能障碍致兴奋-收缩失耦联。除此之外,还有能量代谢障碍假说和微血管相关假说。前者强调心肌缺血后ATP下降致使能量利用障碍,进而影响心肌收缩功能。支持后者的研究者发现<sup>[1]</sup>随着心肌顿抑的发生,微循环也不同程度的发生改变,且变化的程度跟缺血时间成正比。近年来,随着分子生物学不断发展以及生物技术不断创新,心肌顿抑的发病机制已经深入到基因的调控水平。大量研究表明,

[收稿日期] 2013-06-13

[作者简介] 颜姝,硕士研究生,研究方向为心血管病病因发病机制及防治, E-mail 为 542341659@qq.com。韦星,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管病理生理学。通讯作者冯大明,教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管病病因发病机制及防治, E-mail 为 damingfeng@126.com。

随着心肌顿抑的发生,心脏基因表达谱也随之发生改变。已有研究发现<sup>[2]</sup>心肌顿抑可诱导 c-fos、Junb 等即刻早期因子的表达显著增加。上调的基因除上述以外,还包括一些热休克蛋白、凋亡相关因子、生长因子、炎症因子等。这些上调的基因的功能大多与心脏保护相关,如 Bcl-2、血管内皮生长因子(VEGF)等。但仍有一些表达上调和下调的基因的功能仍有待确认,需要进一步的研究探讨。有研究者<sup>[3]</sup>发现在 I-R 损伤早期心肌内发现 MicroRNA-21 表达改变,而且之前就有研究表明增加其表达能够改善心脏功能<sup>[4]</sup>。

## 2 心肌顿抑的临床防治机制

许多患者在术后接受正性肌力药物或降低心脏负荷药物来增强心功能,心肌顿抑的发生率和严重程度就受到上述因素的掩盖,使其未被充分认识。在大多数情况下,患者对心肌顿抑有很好的耐受性,不需做特殊处理。在少数高危患者如主动脉闭塞时间过长、基础心功能较差、左主干病变和需同时进行瓣膜置换的患者,在这些情况下,心肌顿抑对其预后影响颇大,甚至可增加患者的死亡率。因此,正确的预防和治疗会对改善预后有很大作用。

### 2.1 缺血预处理和后处理对顿抑心肌的保护机制

缺血预处理和后处理是在持续缺血之前或之后给予一个或多个短时间的周期性的局部缺血、然后实施长时间再灌注的措施。虽其可致可逆性心肌细胞损伤,但能通过一系列复杂机制来增强抵抗持续缺血所导致的致命性的心肌细胞结构和功能损伤的能力。这种保护措施最初用以减轻 I-R 损伤,但之后不久便扩展应用到心肌顿抑。Crystal 等<sup>[5]</sup>在狗心脏上建立心肌顿抑模型,并观察到缺血预处理明显改善了心肌收缩功能。Lucats 等<sup>[6]</sup>的研究发现,预处理对顿抑心肌的保护作用可能是通过增强了钙通道稳定蛋白 FKBP12.6 的功能来改善心脏的收缩性来实现的。也有研究者<sup>[7]</sup>认为其是通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路来达到保护作用的。而缺血后处理发挥心肌保护作用的机制相对复杂,但有多个临床研究已证实缺血后处理在临床上应用的可行性有效性及安全性,其保护效应与减少氧自由基的产生、细胞内钙超载和脂质过氧化有关,也可通过激活再灌注损伤补救激酶(RISK)途径来作用。

### 2.2 麻醉剂对顿抑心肌的保护机制

在心脏长时间缺血之前或之后用挥发性麻醉

药预处理或后处理能够对顿抑心肌产生保护作用,随后在基础科学和临床研究中对各种麻醉药的心肌保护作用研究日趋增多。

研究表明,异氟烷对改善顿抑心肌有很明显的效果<sup>[5,8]</sup>。应用异氟烷预处理后,抗氧化酶的活性在 24 h 内被明显上调,且该作用与 eNOS 的表达增加有关。同时,心肌细胞暴露于短时、亚致死量的异氟烷能促进热休克蛋白(HSP)的表达,有利于增强心肌细胞抵抗损伤的能力<sup>[9]</sup>。Kirby 等<sup>[10]</sup>应用异丙酚后也能得到相似的心肌保护效果,但异丙酚的效应相对较弱,这可能与它对心肌有潜在的矛盾的影响有关,一方面它可促进心肌缺血后功能的恢复;另一方面,由于其可影响冠状动脉的血流动力学,致使心肌收缩性受到抑制。还有多个研究报道了七氟烷的作用,但得出了不同的结果<sup>[11,12]</sup>,DAI 等<sup>[12]</sup>认为用七氟烷预处理和后处理均可纠正顿抑心肌。而 Aagaard 等<sup>[11]</sup>则认为在缺血前使用七氟烷无法长期改善心肌的收缩功能。这也许是由于实验选择的动物物种、建立模型方法以及药物剂量不同所致。麻醉药对心肌顿抑的保护作用的具体机制尚不清楚,如异氟烷可引起抗氧化酶基因的上调,增强抗氧化酶的活性,这样将会改善心肌的耐受性;也有人认为在麻醉药发挥心肌保护作用的过程中,激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ),产生 15-脱氧前列腺素 J2 (15d-PGJ2),进而调节下游心肌 NO 的供应,从而达到改善心肌功能的目的<sup>[13]</sup>;此外,麻醉药的抗心肌顿抑作用还可能与减少再灌注期间氧自由基的形成及与抗炎机制相关。

### 2.3 钙敏感剂和拮抗剂对顿抑心肌的保护机制

心肌顿抑的发生机制中钙学说是得到普遍认可的。钙敏感剂可在不增加心肌细胞钙离子的释放的前提下提高心肌收缩力,降低心脏的能量需求,而钙拮抗剂可以选择性抑制钙离子进入到细胞内,减轻钙超载。

左西孟旦是一种正性肌力的钙敏感剂。有研究者发现,再灌注时给予左心孟旦可明显促进心肌收缩功能的恢复<sup>[14,15]</sup>,达到抗心肌顿抑的效果。还有研究者观察到,在缺血前即使用左心孟旦预处理也可出现预防心肌顿抑的效果<sup>[16]</sup>。其可能机制是:左西孟旦不仅可在不增加心肌细胞钙离子的释放的前提下提高心肌收缩力,降低心脏的能量需求,还可通过激活 ATP 敏感性钾通道来发挥其保护作用。除了左西孟旦,另有研究者发现:在狗心脏模型上用氨氯地平和阿折地平两种钙拮抗剂预处理

后,可以选择性抑制钙离子进入到细胞内,减轻钙超载,从而改善短期缺血再灌注后的心肌收缩功能障碍,且用阿折地平治疗顿抑时出现的局限性可能与再灌注后冠状动脉流量增加和心率不断减慢有关<sup>[17]</sup>。阿折地平具心肌负性肌力作用,因而使用于高血压和心绞痛患者时,较之氨氯地平其抗心肌顿抑效果更明显。而研究<sup>[18]</sup>表明氨氯地平可以通过激活 VEGF/Akt/eNOS/NO 信号通路改善心功能。

#### 2.4 酶抑制剂对顿抑心肌的保护机制

有许多酶参与心血管损伤过程,如在缺血后心肌再灌注的早期阶段释放的嗜中性粒细胞弹性蛋白酶,它能够降解许多结构蛋白,尤其是弹性蛋白、胶原和纤维蛋白原。在再灌注期间使用西维来司钠(选择性嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂)可通过减少促炎细胞因子的产生来改善再灌注心肌的收缩功能<sup>[19]</sup>。有研究发现他汀类药物对 I-R 诱导的心肌顿抑同样有改善作用<sup>[20]</sup>,它可以改变钙通道成分从而使流入心肌细胞内的钙离子减少。除此之外,还有研究证实米力农(磷酸二酯酶抑制剂)<sup>[21]</sup>可改善左心室功能、增加缺血性心肌血流;法舒地尔(Ras 蛋白同源物激酶抑制剂)<sup>[22]</sup>不仅可通过激活 eNOS 来改善顿抑心肌的功能,还能通过 PI3K-Akt 途径达到其心肌保护效果<sup>[23]</sup>。

#### 2.5 医用气体对顿抑心肌的保护机制

近几年,用气体吸入来防治各种疾病的方法已经在实验动物模型上得到广泛应用,并取得一定效果。氢气(H<sub>2</sub>)已被证明是一种新型的抗氧化剂,可以减轻 I-R 损伤引起的多种器官功能障碍<sup>[24-26]</sup>。吸入 4% 的 H<sub>2</sub> 能减少由 I-R 引起的心肌梗死面积,而仅吸入 2% 的 H<sub>2</sub> 就可以促进顿抑心肌收缩功能的恢复<sup>[27]</sup>。其机制可能是因为 H<sub>2</sub> 分子是电中性的,分子量远小于氧气,它容易穿透细胞膜,进入细胞和细胞器,如细胞核和线粒体。另外, H<sub>2</sub> 还可以有选择性地减少有害的 ROS。然而, H<sub>2</sub> 是可燃性气体,超过 5% 即可引起爆炸。因此我们应该在不影响效果的前提下,尽可能将 H<sub>2</sub> 溶解于不破坏 H<sub>2</sub> 分子结构的溶液中使用。如有研究者将氢溶于盐溶液中,对肾 I-R 损伤有减轻的作用<sup>[25]</sup>。除了 H<sub>2</sub> 以外,还有研究者发现吸入外源性的 CO 或 H<sub>2</sub>S 也能对心脏 I-R 损伤产生一定的保护作用<sup>[28,29]</sup>,但在用这些气体作为一种治疗策略时,其固有的毒性也必须考虑到,如临床研究发现 CO 中毒就可能致或者加重心肌顿抑<sup>[30]</sup>。

### 3 展 望

目前临床上运用的较为广泛的防治措施是防治自由基和钙超载的产生,而对于心肌顿抑的确切机制虽不完全清楚,但随着分子生物学的研究发现顿抑心肌中有许多基因表达的改变,这些改变可启动多重细胞保护机制,从而改善顿抑心肌的收缩能力。除上述防治方法外,目前还没有很多针对基因改变的预防或治疗方法出现。此外,随着对心肌顿抑的其它机制不断深入研究将会为心肌顿抑的防治提供更多更可靠的依据。

#### [参考文献]

- [1] Luo Y, Cha DG, Liu YL, et al. Coronary microcirculation changes during myocardial stunning in dogs[J]. *Cardiology*, 2010, 117: 68-74.
- [2] 张燕,英明中,李小鹰,等. 基因芯片技术检测大鼠心肌顿抑相关基因的差异表达[J]. *中国医师杂志*, 2008, 10(10): 1 310-313.
- [3] 杨琼,杨侃,李安莹,等. MicroRNA-21 在缺血再灌注损伤早期大鼠心肌的表达及抗细胞凋亡作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(5): 483-489.
- [4] LIU F, YIN L, ZHANG LL, et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30: 849-855 .
- [5] Crystal GJ, Malik G, Yoon SH, et al. Isoflurane late preconditioning against myocardial stunning is associated with enhanced antioxidant defenses [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(1): 39-47.
- [6] Lucats L, Vinet L, Bizé A, et al. The inotropic adaptation during late preconditioning against myocardial stunning is associated with an increase in FKBP12.6[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(3): 560-567.
- [7] YANG Jing, LI Yuanjian, HU Changping, et al. Ischemic preconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting toll-like receptor 4 /NF- B signaling pathway in rats[J]. *J Cent South Univ ( Med Sci)*, 2011, 36( 10): 972-978.
- [8] Song-Jung K, Gautam M, Maged MS, et al. Nitric oxide has no obligatory role in isoflurane late preconditioning against myocardial stunning[J]. *Life Sci*, 2012, 91( 23-24): 1 201-206.
- [9] McClintick CA, Theisen CS, Ferns JE, et al. Isoflurane preconditioning involves upregulation of molecular chaperone genes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411( 2): 387-392.
- [10] David K, Emilio L, Avner S, et al. Treating myocardial stunning randomly, with either propofol or isoflurane fol-

- lowing transient coronary occlusion and reperfusion in pigs [J]. *Ann Card Anaesth*, 2009, 12(2): 113-121.
- [11] Aagaard S, Larsen JR, Berg JS, et al. Does the pre-ischaemic administration of sevoflurane reduce myocardial stunning? A porcine experimental model[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(5): 577-581.
- [12] Dai AL, Fan LH, Zhang FJ, et al. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2010, 11(4): 267-274.
- [13] Lotz C, Lange M, Redel A, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor mediates the second window of anaesthetic-induced preconditioning [J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(3): 317-324.
- [14] Shibata I, Cho S, Yoshitomi O, et al. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2013, 47(1): 50-57.
- [15] Brendt P, Behrends M, Peters J. Myocardial stunning following no flow ischaemia is diminished by levosimendan or cariporide, without benefits of combined administration [J]. *Resuscitation*, 2008, 76(1): 95-102.
- [16] du Toit EF, Genis A, Opie LH, et al. Lochner. A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart[J]. *Brit J Pharmacol*, 2008, 154(1): 41-50.
- [17] Kano S, Ichihara K, Komatsu K, et al. Comparative effects of azelnidipine and amlodipine on myocardial function and mortality after ischemia/reperfusion in dogs[J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116(2): 181-187.
- [18] 孙佳音, 翟琳, 李巧玲, 等. 氨氯地平对急性心肌梗死大鼠血管新生和心功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(7): 589-593.
- [19] Akiyama D, Hara T, Yoshitomi O, et al. Postischemic infusion of sivelestat sodium hydrate, a selective neutrophil elastase inhibitor, protects against myocardial stunning in swine[J]. *J Anesth*, 2010, 24(4): 575-581.
- [20] arnicka S, Adameova A, Nemcekova M, et al. Distinct effects of acute pretreatment with lipophilic and hydrophilic statins on myocardial stunning, arrhythmias and lethal injury in the rat heart subjected to ischemia/reperfusion [J]. *Physiol Res*, 2011, 60(5): 825-830.
- [21] Jebeli M, Ghazinoor M, Mandegar MH, et al. Effect of milrinone on short-term outcome of patients with myocardial dysfunction undergoing coronary artery bypass graft; A randomized controlled trial[J]. *Cardiol J*, 2010, 17(1): 73-78.
- [22] Shibata I, Yoshitomi O, Use T, et al. Administration of the Rho-kinase inhibitor fasudil before ischemia or just after reperfusion, but not 30 min after reperfusion, protects the stunned myocardium in swine[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22(4): 293-298.
- [23] 蒋智慧, 冯广智, 钱志勇, 等. 盐酸法舒地尔后适应对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响及其机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(3): 209-214.
- [24] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 688-694.
- [25] Shingu C, Koga H, Hagiwara S, et al. Hydrogen-rich saline solution attenuates renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Anesth*, 2010, 24(4): 569-574.
- [26] Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(1): 30-35.
- [27] Sakai K, Cho S, Shibata I, et al. Inhalation of hydrogen gas protects against myocardial stunning and infarction in swine[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2012, 46(3): 183-188.
- [28] Luan HF, Zhao ZB, Zhao QH, et al. Hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia and reperfusion injury mediated by the JAK2/STAT3 survival pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(10): 898-905.
- [29] Berne JP, Lauzier B, Rochette L, et al. Carbon monoxide protects against ischemia-reperfusion injury in vitro via antioxidant properties[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29: 475-484.
- [30] Fotbolcu H, Incedere O, Bakal RB, et al. Reversible myocardial stunning due to carbon monoxide exposure [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2011, 22(2): 93-95.

(此文编辑 李小玲)