

• 综述 •

中药对缺血/再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响

杨春娟(综述), 李忠诚(审校)

(天津市天和医院, 天津 300050)

【关键词】 凋亡; 缺血/再灌注损伤; 中药

中图分类号: Q255 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.028

自 1972 年 Kerr 和 Wyllie 首次提出细胞凋亡后,一直是人们研究的热点。存在于心肌细胞中的细胞凋亡在心脏的病理生理发展过程中以及维持心脏正常形态结构方面起着重要作用,被认为是心脏由代偿性变化向病理性变化发展的细胞学基础。

1 细胞凋亡的机制及影响因素

心肌细胞凋亡是缺血所致梗死心肌细胞死亡的途径之一,是扩大心肌梗死范围的一个重要因素,不仅影响到心肌梗死面积,而且促成了心肌重构,参与心肌梗死后心室重构、心力衰竭等一系列病理变化;导致心肌收缩功能下降,进而减低心脏泵功能。局部范围的细胞凋亡,还可导致细胞结构和电活动的紊乱。

1.1 缺血/再灌注(I/R)机制: I/R 的主要机制是氧自由基爆发、钙超载和大量聚集的白细胞等。I/R 是一个急性炎症反应过程,中性粒细胞是缺血区最早出现的效应白细胞。白细胞大量聚集可机械性阻塞毛细血管,使再灌注后出现无复流^[1];同时产生大量氧自由基,使微血管通透性增加、组织水肿加剧;还可释放大量的酶性颗粒,使再灌注组织出现严重的内皮细胞损伤^[2]。实验证明,冠状动脉(冠脉)闭塞再通后,中性粒细胞释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6 (IL-6)等一系列细胞因子^[3]。TNF- α 在 I/R 中对心肌存在负性肌力作用,表现为抑制心肌收缩力,减少射血分数,降低血压;同时刺激内皮细胞和白细胞产生黏附分子,在微循环中使白细胞黏附于内皮细胞,导致严重的微循环障碍,促进血管内凝血,诱导心肌细胞凋亡、坏死,增加心肌梗死面积,参与心肌损伤及重构^[4]。IL-6 对血管内皮细胞及炎性细胞具有直接激活作用,可诱导急性期蛋白的合成,诱导心肌细胞产生淋巴细胞间黏附分子-1 (ICAM-1),后者使中性粒细胞

黏附能力增强,造成微血管堵塞,最终催化和放大炎症反应^[5]。IL-6 还可在局部调控其他细胞因子如 TNF- α ,形成 TNF- α 刺激 IL-6 产生的正反馈循环,启动“瀑布效应”,进一步增强了炎症反应。线粒体通透性转换孔(mPTP)关闭,维持线粒体结构完整,是缺血心肌细胞功能恢复的先决条件^[6]。再灌注时开放 mPTP、产生大量活性氧类(ROS)和钙超载,是一把名副其实的“双刃剑”。

1.2 细胞凋亡的影响因素: 在细胞凋亡中线粒体途径是一个非常重要的通路系统,mPTP 开放可使线粒体膜的通透性增加,线粒体肿胀,线粒体跨膜电位下降。线粒体膜通透性的增加和稳定性的破坏使细胞色素 C(CytC)等因子进入胞质^[7],导致心肌细胞坏死。线粒体跨膜电位下降为凋亡早期现象,其形成与 mPTP 开放有关。Caspase 家族成员中 caspase-1 可诱导 mPTP 开放、线粒体跨膜电位下降。而 caspase-3 激活则发生在线粒体跨膜电位下降之后,且依赖于细胞凋亡诱导因子(AIF)的释放或 CytC、凋亡蛋白酶活化因子(Apaf1)、caspase-9 复合体的形成。Bcl-2 通过稳定线粒体内、外膜与离子通道或与 Apaf1 结合而抑制细胞凋亡,Bcl-xL 通过形成离子通道、抑制 CytC 的释放和与电压依赖性阴离子通道(VDAC)直接结合而阻止细胞凋亡。Bax 与 Bak 通过与 VDAC 结合促进 mPTP 开放,诱导细胞凋亡^[8]。

2 中药对 I/R 损伤后心肌细胞凋亡的影响

2.1 增加氧自由基清除: 张小兵等^[9]观察到,白藜芦醇可抑制血清和心肌组织中肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,同时降低丙二醛(MDA)含量,其抗心肌再灌注损伤的作用可能与其清除氧自由基、抑制脂质过氧化有关。吴永涛等^[10]在探讨参附注射液对在体结扎大鼠冠脉致 I/R 心肌损伤效果及作用机制的实验

中观察到,与对照组同一时间点比较,参附组心肌组织 MDA 含量均显著下降,提示参附注射液能降低心肌 I/R 后的脂质过氧化程度,从而减轻细胞结构和功能破坏。

2.2 减轻心肌细胞超微结构损害: 心肌细胞超微结构的改变是反映细胞损伤最直观的指标^[11-12]。线粒体是决定细胞损伤程度及显示损伤能否可逆的关键细胞器,也是清除氧自由基酶系统活性最重要的部位,具有维持活体细胞生物氧化和能量产生的重要功能。吴永涛等^[10]在实验中还观察到:参附组心肌损伤程度较对照组明显改善,线粒体破坏较小;非手术组心肌细胞超微结构未见异常;两个对照组可见部分心肌结构坏死性改变,线粒体肿胀,膜破裂;两个给药组心肌损伤程度较对照组明显改善,肌纤维排列基本整齐规则,核膜基本完整,少数线粒体轻度肿胀。黄烨等^[13]实验发现,中药芪丹通脉片可改善受损心肌超微结构,促进内源性 IL-10 大量释放,抑制炎症反应,从而发挥心肌保护作用。李春杰等^[14]观察中药复方温心汤对家兔心肌 I/R 损伤心肌细胞凋亡及病理组织学改变的影响发现,各组均可见心肌细胞凋亡的改变,尤其是 I/R 组凋亡细胞数最多,且心肌酶水平升高最为明显,说明心肌损伤最为严重,梗死范围最大;温心汤预处理组与缺血预适应组心肌损伤最轻,心肌梗死范围最小,说明缺血预适应和温心汤预处理可能通过减轻超微结构损伤而保护心肌。有研究证实心肌缺血预适应是对 I/R 损伤最有效的保护方法^[15]。徐彤彤等^[16]观察到,缺血预处理(IPC)与瘦素预处理能同等程度缩小 I/R 损伤心肌的梗死面积,推断瘦素参与 IPC 的心肌保护机制,可能与减轻炎症反应有关。张良清等^[17]发现腺苷预处理具有明显减少大鼠 I/R 后心肌细胞凋亡的作用,可能与腺苷预处理减轻 I/R 心肌组织过度表达核转录因子- κ B

作者简介:杨春娟(1974-),女(汉族),天津市人,主治医师。

(NF- κ B)有关。张蕾等^[18]观察了由活血中药川芎、当归和解毒中药黄连的有效组分配伍后处理并联合缺血后适应干预对大鼠心肌 I/R 损伤后炎症因子和氧化应激的作用发现,氧化应激明显改善,血清炎症因子均显著降低,抑制了心肌酶的释放,缩小了心肌梗死面积,进而保护了心肌组织。

2.3 保护心肌 I/R 后心功能:孔羽等^[19]在观察刺五加苷预适应对大鼠离体心脏 I/R 损伤的保护作用中,记录各组心功能和冠脉流量的动态变化,证明刺五加苷具有增强再灌注后左心室收缩功能的预适应样作用,但是不同剂量之间存在量效差异,其中 40 mg/kg 和 60 mg/kg 刺五加苷预适应对大鼠离体心肌 I/R 后心功能损伤具有显著的保护作用。ATP 依赖性钾离子通道是缺血预适应信号转导途径中的重要效应子^[20]。周逸等^[21]通过使用全细胞膜片钳技术观察到,刺五加苷通过开放线粒体 ATP 依赖性钾离子通道产生心肌保护作用。在一些临床心血管疾病进程中,交感神经系统功能亢进,儿茶酚胺水平过高是一个不良的预后因素,也是导致心肌病变损伤加重、心功能进一步恶化的重要病理机制之一。俞坚武等^[22]在儿茶酚胺诱导的心肌损伤实验中发现,Fas 和 Bcl-2 的蛋白表达水平表现出较大的差异,葛根素能抑制损伤过程中 Fas 蛋白的表达。叶和杨等^[23]观察大豆异黄酮对大鼠心肌 I/R 损伤的保护作用,结果显示大豆异黄酮能缩小心肌梗死范围,使血清 LDH 及 CK 降低,心肌组织 SOD 明显增高,而 MDA 降低。还有许多有关中药如血府逐瘀汤、丹参多酚酸 B、灯盏花素、红花黄素等的研究,均显示对 I/R 损伤心肌细胞具有保护作用。

综上,I/R 可引起心肌细胞的损伤,严重者将导致心肌细胞的死亡。以往认为这种死亡意味着心肌细胞的永久性死亡即坏死,目前研究结果表明,细胞凋亡

同为 I/R 损伤导致心肌细胞死亡的重要形式。细胞凋亡是一个受基因调控的细胞主动死亡的过程,若能有效地控制细胞凋亡相关基因的活动,那么细胞凋亡就有可能受到调控^[24]。因此,细胞凋亡具有潜在的可复性。中医药在急性缺血性心脏病的治疗领域中具有整体观念、综合辨证及多环节干预等独特优势,在冠心病危险因素的综合防治及提高生活质量方面将起到越来越重要的作用。

参考文献

- [1] Calvert JW, Lefer DJ. Statin therapy and myocardial no-reflow. *Br J Pharmacol*, 2006, 149(3), 229-231.
- [2] 杨靖. 炎症与冠心病. *中国医学文摘(内科学)*, 2006, 27(5), 424-427.
- [3] 宋执敬, 王平, 任绪功. 早期应用阿托伐他汀对正常血脂水平急性冠状动脉综合征患者炎症因子干预的观察. *中国心血管病研究杂志*, 2006, 4(6), 444-446.
- [4] Powell SR. Proteasome inhibitors in myocardial ischemia, some concerns. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(4), 1503-1504.
- [5] DeGeorge BR Jr, Gao E, Boucher M, et al. Targeted inhibition of cardiomyocyte Gi signaling enhances susceptibility to apoptotic cell death in response to ischemic stress. *Circulation*, 2008, 117(11), 1378-1387.
- [6] 黄宜娥, 姜志胜. 线粒体通透性转换孔在缺血后处理中的作用和机制. *生命的化学*, 2008, 28(5), 637-640.
- [7] Esteves TC, Brand MD. The reactions catalysed by the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1709(1), 35-44.
- [8] 沈方, 沈倩, 夏强. 细胞凋亡与线粒体通透性转变孔的研究进展. *浙江大学学报(医学版)*, 2005, 34(2), 191-196.
- [9] 张小兵, 刘永刚, 王晓东. 白藜芦醇对实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用. *中药材*, 2007, 30(7), 839-841.
- [10] 吴永涛, 罗毅, 顾云, 等. 参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(1), 26-29.
- [11] Zheng SY, Sun J, Zhao X, et al. Protective effect of Shen-fu on myocardial

ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Chin Med*, 2004, 32(2), 209-220.

- [12] 郑世营, 张晓鹰, 王志刚, 等. 参附注射液对离体大鼠缺血/复氧心肌的保护作用. *中国急救医学*, 2004, 24(6), 425-427.
- [13] 黄焯, 王宗仁, 解娟, 等. 中药芪丹通脉片对心肌缺血/再灌注损伤大鼠的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(6), 357-360.
- [14] 李春杰, 曹洪欣, 陈治水, 等. 中药预处理对家兔缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响. *中国中医药信息杂志*, 2005, 12(1), 38-40.
- [15] 牛铁生, 齐国先, 付鹏, 等. 缺氧诱导因子-1 α 对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及其信号转导. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(2), 101-104.
- [16] 徐彤彤, 刘世平, 王晓珊. 瘦素预处理和缺血预处理在小鼠心肌缺血/再灌注损伤中的心肌保护机制. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(2), 105-108.
- [17] 张良清, 徐军发, 蔡康荣, 等. 腺苷预处理对缺血/再灌注心肌细胞凋亡及核因子- κ B 表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(3), 158-160.
- [18] 张蕾, 张大武, 刘剑刚, 等. 活血解毒中药配伍对大鼠缺血后适应心肌组织的保护作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17(3), 134-137.
- [19] 孔羽, 徐峰, 余振球. 刺五加苷预适应对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用. *中国全科医学*, 2009, 12(4), 292-294.
- [20] Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res*, 1999, 84(9), 973-979.
- [21] 周逸, 唐其柱, 史锡麟, 等. 刺五加叶皂甙预处理对供心保存的实验研究. *中国微循环*, 2005, 9(1), 30-33.
- [22] 俞坚武, 屈百鸣, 赵仲生, 等. 葛根素对儿茶酚胺诱导大鼠心肌损伤时凋亡相关蛋白的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(1), 30-32.
- [23] 叶和杨, 张小玲, 周莉, 等. 大豆异黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用. *中药药理与临床*, 2005, 21(5), 21-22.
- [24] 孙慧兰, 吴伟康, 和建军, 等. 四逆汤有效部位抗心肌缺血/再灌注心肌细胞凋亡机制的研究. *华夏医药*, 2003, 7(1), 11-17.

(收稿日期: 2011-04-07)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

孕妇吸烟对胎儿肺容积的影响: 一项宫内 MRI 的研究

为探讨孕期母亲吸烟是否对胎儿肺容积及其发育有影响, 澳大利亚的研究人员利用横断面研究方法对 200 例单胎妊娠孕妇的连续 MRI 资料进行了分析。200 例孕妇中 168 例为孕期非吸烟对照组; 32 例为孕期吸烟组, 孕妇每日吸烟数为 2~30 支, 平均(10.2 $\pm$ 6.1)支。经过对数变换后显示, 胎儿肺容积与胎龄呈线性正相关($r^2=0.7$)。多元回归分析显示, 胎龄对胎儿肺容积有明显的影响($P<0.0001$), 而孕妇吸烟情况对胎儿肺容积无明显影响($P=1.0$); 采用非配对 t 检验观察和预测分析两组结果表明, 孕妇吸烟情况对胎儿肺容积没有明显影响($P=0.9$)。研究人员认为, 妊娠期间无论母亲吸烟与否, 胎儿肺容积以及发育情况都是相近的, 说明肺容积减少与出生前吸烟导致的呼吸道症状增加不相关。

崔倩, 编译自《Prenat Diagn》, 2011-02-24(电子版); 陈力, 审核