

一氧化氮对心肌收缩力作用的研究进展

刘玲, 岳辉

(天津医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

一氧化氮(NO)在机体的病理生理过程中具有广泛且重要的作用,NO参与调节心肌收缩力和心率,抑制心肌梗死(心梗)后心室重塑并对心肌缺血/再灌注(I/R)损伤有保护作用^[1]。其机制^[2]:低浓度NO生成少量环磷酸鸟苷(cGMP)而抑制磷酸二酯酶3(PDE3),从而阻止了环磷酸腺苷(cAMP)的水解,cAMP激活蛋白激酶A(PKA)引起肌质网利阿诺定受体Ca²⁺通道开放,心肌收缩力增强;高浓度NO生成大量cGMP,激活蛋白激酶G(PKG),阻断肌质网Ca²⁺通道开放,产生心肌抑制作用;此外,NO也参与心力衰竭(心衰)过程中降低肾上腺素能心肌收缩作用的反应。一氧化氮合酶(NOS)抑制剂对心率有明显的降低效果,如果血压升高刺激压力感受器,NOS抑制剂的直接效应跟随其改变;最后,NO还可能通过cGMP通路限制和减少心梗后心室重塑的有害作用^[2]。随着对NO在心血管系统中影响机制的深入认识,对心肌I/R的恢复以及心衰的治疗有了新的选择,新型的NO供体不断涌现。这些药物化学结构不同,但都可在一定环境中释放出NO,从而发挥相应的药理作用,因此,NO直接作用及作用于NO通路关键步骤的试剂成为研究重点^[3]。通过分析文献以期了解和总结NO在调节心肌收缩力及心功能方面的基本机制,现综述如下。

1 NO的正性肌力作用

目前的研究表明,在心脏缺血预处理和缺血后适应中,NO参与了对心肌收缩力的调节和心肌保护作用。进一步研究证实,NO在控制心衰和限制有害的心室重塑中同样发挥关键作用^[4-5]。

尽管NO制剂通过介导血管内皮或NO供体释放NO产生血管舒张作用,临床主要用于降低血压。但研究证实,微小剂量的NO似乎有导致心肌收缩增强的作用^[6],在特定条件下产生正性肌力作用^[7]。一些文献报道,NO供体对缺血心肌表现二相性作用:低浓度的NO供体可增加心肌收缩力;高浓度的NO供体则失去正性肌力作用,并产生负性肌力作用,其可能机制与NO供体参与调节细胞内cGMP和cAMP浓度有关^[8-9]。

Hui等^[10]在离体心脏实验模型中研究了NO供体对离体大鼠全心缺血后的心功能保护作用及机制,结果显示,外源性NO供体3-(2-羟基-1-甲基-2-亚硝基联氨基)-N-甲基-1-丙基(NOC7)在大鼠离体心脏缺血35min后再灌注,心肌收缩力表现出浓度依赖的二相性作用。NOC7浓度在2μmol/L和20μmol/L时能显著增加心肌收缩力;而200μmol/L时则表现为负性肌力作用,其机制可能与缺血后心肌细胞内cAMP和cGMP的浓度平衡有关。有研究显

示^[2,11]:低浓度的NO供体生成NO,激活鸟苷酸环化酶(sGC)释放cGMP,适当的cGMP水平增加抑制心肌PDE3,削弱cAMP降解,从而使心肌细胞内cAMP水平增加;适当浓度的cGMP激活与β肾上腺素受体相关的α亚基G蛋白有关,β肾上腺素能受体加强腺苷酸环化酶(AC)的激活并生成cAMP;NO也可以通过非cGMP介导途径激活AC,这种非cGMP依赖性的AC活化可直接导致心肌cAMP水平增加。cAMP水平的提高通过PKA介导呈现正性肌力作用。

此外,低浓度的NO对心肌细胞保护作用机制可能有^[12]:①扩张血管而改善细胞灌注;②抑制血小板的聚集与黏附功能;③下调谷氨酸受体调控的离子通道,防止细胞内钙超载,阻止NO⁻与超氧阴离子(O₂⁻)反应产生细胞毒性物质;④抗细胞凋亡。

2 NO的负性肌力作用

研究显示:高浓度NO供体在心肌I/R中对心功能产生负面作用^[13-15]。Hui等^[10]报道,高浓度的NOC7(200μmol/L)显著增加了cGMP浓度,虽然此时cAMP水平依然提高,但cAMP的正性肌力作用被高浓度的cGMP反转,表现为再灌注后心功能低下,与缺血控制组比较没有任何改善。外源性NO供体可大量增加细胞内cGMP水平,高浓度cGMP激活PKG通路,导致心肌细胞膜超极化,Ca²⁺通道关闭,表现为负性肌力作用,心功能下降。在这种环境下,活化的PKG磷酸化肌钙蛋白I(TnI),降低肌钙蛋白T(TnT)对Ca²⁺的敏感性,导致肌肉松弛^[16],这是其心功能副作用的主要机制之一。

此外,NO也通过非cGMP依赖途径导致心肌收缩力降低。具体的作用机制可能涉及到以下几个方面:①NO或其衍生物三氧化二氮(N₂O₃)和亚硝基硫醇可能灭活线粒体呼吸链中的复合物I,从而抑制ATP的产生,加速细胞死亡^[17-18]。②高浓度NO供体产生大量的NO,以非cGMP依赖的方式长时间作用于巯基,导致能量代谢或抗氧化相关酶失活。③占据细胞色素氧化酶氧结合位在缺氧时竞争氧分子^[2]。④O₂⁻可以与NO反应形成过氧亚硝基(ONOO⁻),使超氧化物歧化酶(SOD)丧失保护作用,产生负性肌力作用。⑤高浓度的NO使心肌细胞中含铁硫中心的酶失活,导致细胞的呼吸功能异常,抑制ATP的产生。这些NO非cGMP-PKG通路的直接负性作用,也是高浓度NO表现出心功能障碍的重要机制。

NO涉及相关心肌细胞生理和病理的多个方面作用,NOS是还原型辅酶II(DADPH)依赖性的氧化酶。在体内,NOS在NADPH和氧作用下催化左旋精氨酸(L-Arg)生成NO和左旋瓜氨酸。作为NO的限速酶,在心肌细胞中存在内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、诱导型一氧化氮合酶

(iNOS)、神经型一氧化氮合酶 (nNOS) 3 种 NOS 构型, 分别作用于内皮细胞、平滑肌纤维、心脏及心肌细胞内皮, 从而产生不同的病理生理变化^[19-20]。

NOS 大多以 eNOS 形式存在, eNOS 可介导产生少量的 NO 导致血管平滑肌细胞 Ca²⁺ 浓度下降、平滑肌松弛, 并且可抑制内膜下平滑肌细胞的增生, 表现为负性肌力作用^[21]; eNOS 亦存在于心肌细胞, 通过自分泌的形式抑制儿茶酚胺类的刺激肌力作用, 促进心肌舒张, 降低心肌耗氧量。nNOS 不仅存在于交感神经末梢, 而且分布于正常心脏中肌质网和心肌细胞肌纤维膜, 依赖于 Ca²⁺/钙调蛋白, 介导生成少量 NO, 通过抑制交感神经对去甲肾上腺素的释放和摄取而调节着心脏的交感神经活动, 对心脏功能产生影响, nNOS 和由非 eNOS 介导生成的 NO 对调整心肌收缩力有比较重要的作用^[21]。iNOS 的生物活性不依赖 Ca²⁺/钙调蛋白, 在炎症因子的刺激下, 心肌细胞表现对 iNOS 高度表达诱导产生大量的 NO, 不仅参与对细胞内的免疫反应, 并且通过蛋白质磷酸化降低心肌细胞肌纤维对 Ca²⁺ 敏感性, 抑制心肌收缩, 产生负性肌力作用^[22]。

综上所述, 我们可以看到 NO 在对心脏病理生理作用中有广阔的研究前景。NO 剂量依赖性地表现出正性和负性肌力作用, 减少一个电子的 NO 还原产物亚硝基, 可能有很强的正性肌力作用, 保护心功能, 减少 I/R。这些机制为心搏骤停患者复苏治疗提供了新的方法, 适当联合 NO 供体和 cGMP 抑制剂可能起到更好的心肌保护作用, 这些都有待于进一步研究。

参考文献

[1] Xia Z, Vanhoutte PM. Nitric oxide and protection against cardiac ischemia. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (18): 1774-1782.

[2] Rastaldo R, Pagliaro P, Cappello S, et al. Nitric oxide and cardiac function. *Life Sci*, 2007, 81 (10): 779-793.

[3] Taylor AL. Nitric oxide modulation as a therapeutic strategy in heart failure. *Heart Fail Clin*, 2012, 8 (2): 255-272.

[4] Dawson D, Lygate CA, Zhang MH, et al. nNOS gene deletion exacerbates pathological left ventricular remodeling and functional deterioration after myocardial infarction. *Circulation*, 2005, 112 (24): 3729-3737.

[5] Gödecke A, Heinicke T, Kamkin A, et al. Inotropic response to beta-adrenergic receptor stimulation and anti-adrenergic effect of ACh in endothelial NO synthase-deficient mouse hearts. *J Physiol*, 2001, 532 (Pt 1): 195-204.

[6] Di Filippo C, Monopoli A, Ongini E, et al. The cardio-protective properties of Ncx-6550, a nitric oxide donating pravastatin, in the mouse. *Microcirculation*, 2010, 17 (6): 417-426.

[7] Sarkar D, Vallance P, Amirmansour C, et al. Positive inotropic effects of NO donors in isolated guinea-pig and human

cardiomyocytes independent of NO species and cyclic nucleotides. *Cardiovasc Res*, 2000, 48 (3): 430-439.

[8] Kojda G, Kottenberg K, Nix P, et al. Low increase in cGMP induced by organic nitrates and nitrovasodilators improves contractile response of rat ventricular myocytes. *Circ Res*, 1996, 78 (1): 91-101.

[9] Cawley SM, Kolodziej S, Ichinose F, et al. sGC α_1 mediates the negative inotropic effects of NO in cardiac myocytes independent of changes in calcium handling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (1): H157-163.

[10] Hui Y, Mochizuki T, Kondo K, et al. Nitric oxide donor, NOC7, reveals biphasic effect on contractile force of isolated rat heart after global ischemia. *J Anesth*, 2008, 22 (3): 229-235.

[11] Vila-Petroff MG, Younes A, Egan J, et al. Activation of distinct cAMP-dependent and cGMP-dependent pathways by nitric oxide in cardiac myocytes. *Circ Res*, 1999, 84 (9): 1020-1031.

[12] 凌娜佳. 一氧化氮、一氧化氮合酶在心肌缺血再灌注损伤不同阶段的表达及作用. *实用医学杂志*, 2008, 24 (22): 3976-3978.

[13] Moalem J, Weiss HR, Davidov T, et al. Heart failure reduces both the effects and interaction between cyclic GMP and cyclic AMP. *J Surg Res*, 2006, 134 (2): 300-306.

[14] Kojda G, Kottenberg K. Regulation of basal myocardial function by NO. *Cardiovasc Res*, 1999, 41 (3): 514-523.

[15] González DR, Fernández IC, Ordenes PP, et al. Differential role of S-nitrosylation and the NO-cGMP-PKG pathway in cardiac contractility. *Nitric Oxide*, 2008, 18 (3): 157-167.

[16] Layland J, Solaro RJ, Shah AM. Regulation of cardiac contractile function by troponin I phosphorylation. *Cardiovasc Res*, 2005, 66 (1): 12-21.

[17] Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide and mitochondrial respiration in the heart. *Cardiovasc Res*, 2007, 75 (2): 283-290.

[18] Bryan NS, Rassaf T, Maloney RE, et al. Cellular targets and mechanisms of nitrosylation: an insight into their nature and kinetics in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (12): 4308-4313.

[19] Kitade H, Sakitani K, Inoue K, et al. Interleukin 1 beta markedly stimulates nitric oxide formation in the absence of other cytokines or lipopolysaccharide in primary cultured rat hepatocytes but not in kupffer cells. *Hepatology*, 1996, 23 (4): 797-802.

[20] Alkaiatis MS, Crabtree MJ. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9 (3): 200-210.

[21] Sears CE, Ashley EA, Casadei B. Nitric oxide control of cardiac function: is neuronal nitric oxide synthase a key component?. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004, 359 (1446): 1021-1044.

[22] Tavernier B, Mebazaa A, Mateo P, et al. Phosphorylation-dependent alteration in myofilament Ca²⁺ sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (2): 362-367.

(收稿日期: 2013-01-30)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅 欢迎投稿

《中国中西医结合急救杂志》 中文核心期刊、中国科技核心期刊

主办: 中国中西医结合学会、中国中医科学院、天津市第一中心医院、天津中医药大学

投稿通过 Email: cccm@em120.com 杂志阅读和查询请通过网站: www.cccm-em120.com

全国各地邮局订阅: 邮发代号: 6-93. 定价: 10 元/册, 全年 60 元

2013 年以前的过刊请到本刊社订阅, 电话: 022-23197150 地址: 天津市和平区睦南道 122 号 邮编: 300050