

卡托普利对缺血再灌注心肌的保护作用

易映红 李素芝

(西藏军区总医院外四科, 拉萨 850003)

中图分类号 R972

血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利 (cap-topril, Cap) 作为第一个投入临床使用的血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI), 在体内体外均能抑制血管紧张素转换酶, 减少血管紧张素 II (Ang II) 的生成和缓激肽的失活, 从而产生扩血管的作用, 以及对缺血再灌注心肌具有良好保护作用。

1972 年 Shen 及 Jennings 报道心脏在缺血一段时间后恢复再灌注时, 心肌的损害会更严重, 这种在缺血期心肌改变不明显, 而在重新灌注后才充分表现出来的心肌损害称为心肌缺血再灌注损伤 (ischemia and reperfusion injury, I/R)。心肌缺血再灌注损伤包括: (1) 再灌注心律失常; (2) 心肌顿抑; (3) 冠脉及微血管损伤; (4) 心肌坏死加速等。其病理生理机制主要有: (1) Ca^{2+} 超载; (2) 氧自由基 (OFR) 释放; (3) 炎症浸润^[1]; (4) 能量代谢障碍^[2]; (5) 心肌局部肾素-血管紧张素系统的激活^[3-6]。

Cap 对 I/R 损伤的保护作用主要针对 I/R 损伤的各个环节起作用。能量代谢障碍是 I/R 损伤的始动因素^[2]。ATP 是心肌细胞直接利用的能源物质, 其含量变化与心脏功能密切相关。郭向阳^[7]等实验表明含 $4.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cap 的停搏液及再灌注血液可改善心肌组织的氧的供需平衡, 增加心肌组织氧摄入率及乳酸利用率, 增加 ATP 的合成, 从而改善心肌 I/R 后心肌组织的能量代谢及心功能。相关分析表明 I/R 后心脏泵功能的恢复与心肌组织 ATP 含量密切相关, 提示 Cap 对心肌的保护作用可能是通过增加能量底物的供应和改善线粒体功能的综合效应。但 Cap 对线粒体的作用有待进一步研究。

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 不仅存在于循环中, 而且存在于许多组织, 如肾、心、脑血管中, 并通过自分泌和旁分泌发挥作用^[8]。心脏具有完整而又独立的 RAS, 在再灌注损伤过程中被 RAS 激活, 导致局部 Ang II 大量生成释放, 通过各种途径介导

再灌注损伤^[3-6], 并形成恶性循环。郭向阳^[9]等认为 Cap 可以明显改善 I/R 后的心功能, 其机制可能与抑制心脏局部 RAS 有关。章友华^[10]等发现 Cap 可增加再灌注期间冠脉流量 (CF) 的恢复, 使再灌注期间心肌肌酸激酶 (CK) 释放酶峰前移。CK 恢复加速, 同时降低再灌注后心肌组织乳酸含量、丙二醛 (MDA) 含量及 Na^+ , Ca^{2+} 含量, 加入 Ang II 可抵消 Cap 的上述作用, 提示 Cap 对 I/R 心肌的保护作用与抑制心脏局部的 RAS 有关。吴立玲^[11]等发现心肌缺血 30 min 后再灌注, 局部组织 Ang II 含量升高 60%, 预防性给予 Cap 后, 可有效地防止心肌组织内 Ang II 的升高, 其值接近对照组, 心肌损伤明显减轻。

ACEI 可防止缓激肽 (bradykinin) 降解, 增加缓激肽的积聚。缓激肽本身具有扩张冠状动脉, 减少心肌损害和抗心律失常的作用^[12], 缓激肽可刺激内皮细胞释放前列环素 (PGI_2)^[13]。张敏^[14]等试验发现 Cap 可降低大鼠心脏 I/R 引起的心室纤颤发生率, 其机制可能是一方面 Cap 可抑制 Ang II 的生成, 减少心肌儿茶酚胺的释放; 另一方面 Cap 可防止缓激肽的分解, 促进 PGI_2 的生成和抑制 TXA_2 的合成。濮家伉^[15]等也认为 Cap 对离体大鼠 I/R 受损心功能的保护作用可能与增加 PGI_2 的合成和 (或) 释放有关。离体心脏研究表明: ACEI 是通过缓激肽-前列腺素-一氧化氮 (NO) 途径保护心脏及抗心律失常^[16]。

吴立玲^[11]等发现心肌 I/R 时心肌细胞膜受严重损伤, 细胞膜通透性增加并出现钙超载。心肌肌浆网 (SR) Ca^{2+} -ATPase 活性降低, 其摄钙功能严重抑制, 给予 Cap 后 SR 摄 Ca^{2+} 功能得到显著改善, 摄钙初速率比对照组升高 (99.0 ± 3.4)%, 恢复到与对照组相近的水平, 预防性给予 Cap 可防止心肌 Ca^{2+} 超载的发生, 冠脉流出液中的蛋白和 LDH 漏出量也显著降低。

Cap 由于其含有巯基 (SH), 本身具有清除氧自基 (OFR) 的作用, 除明显改善 I/R 后心脏的功能

2000-02-25 收稿, 2000-04-20 修回

[17], 还可保护清除 OFR 的酶 (如 SOD, CAT 等) [18]。夏正远 [19] 等观察到缺血再灌注后血清脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 迅速增加, 而 Cap 在再灌注血液中应用可减少膜过氧化脂质形成, 从而保护细胞膜的完整性 [20] ACEI 还可通过影响 NO 的产生起到心肌保护作用 [21]。黄忠耀 [22] 等发现再灌注后心肌血 NO 显著增加, 心肌 MDA、心肌血 CPK 升高, 心肌功能损害, 相关分析显示再灌注后心肌血 NO 变化与心肌 MDA、心肌血 CPK 呈正相关。大量增加的 NO 与再灌注时产生的氧自由基结合生成过氧亚硝酸盐阴离子, 后者进一步分解产生自由基, 使细胞膜发生脂质过氧化, 损害心肌, 应用 Cap 后维持了正常的 NO 水平, 并在心肌代谢和功能方面证实了 Cap 的心肌保护作用。

心脏的 I/R 损伤作为一个普遍存在的现象, 有着极其重要的病理意义, 一直是基础研究领域的热点。Cap 在临床心脏再灌注的研究也取得了成果。Kingma [23] 进行的急性前壁心肌梗溶栓后即刻口服试验, 采用随机双盲, 安慰剂对照, 结果 Cap 组阵发性室速和加速室性自主心律明显少于安慰剂组 ($P < 0.05$); 梗塞范围 Cap 组小于安慰剂组, 尤其是梗塞范围较大的患者 ($P < 0.05$), Sharpe [24] 进行的临床研究认为: 心肌梗塞病人早期应用 Cap 能有效防止出现 Q 波后心室扩张, 心功能的衰竭。近年来, 发现改善冠脉血流在心肌缺血再灌注损伤后心肌组织的修复及心功能恢复过程中起着重要的作用, 提示改善冠脉循环是 Cap 对在体心脏保护作用机制的重方面 [20], 值得进一步深入研究, Cap 对能量代谢的影响特别是对线粒体的作用机制尚待进一步阐明, 另外, 通过影响心肌 NO 合成酶的活性进而调节产生心肌保护作用可能与其减少缓激肽降解 [24], 抑制 Ang II 的形成 [25], 保持心肌细胞钙稳态有关, 其机制有待进一步研究。这些研究必然会为临床应用 Cap 防治 I/R 损伤产生重要影响。

参考文献

- Hanson PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. *Eur heart J*, 1995;16(6):734
- 刘凤芝, 李延平, 黄明莉, 等. 冬虫夏草醇提取物对大鼠缺血再灌注过程心肌保护作用研究. *中国病理生理杂志*, 1999;15(3):240
- Moorman JR, Kirsch GE, Lacerda AE, *et al*. Angiotensin II modulates cardiac Na^+ channels in neonatal rat. *Circ Res*, 1989;65:1804

- Crawford KW, Freg EA, Cote TE. Angiotensin II receptor recognize by DuP 753 regulates two distinct guanine nucleotide binding protein signaling pathways. *Mol pharmacol*, 1992;41:154
- Isacson JS, Reid IA. Importance of endogenous angiotensin II in the cardiovascular responses to sympathetic stimulation in conscious rabbits. *Circ Res*, 1990;66:662
- Baker KM, Singer HA, Fostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989;251:578
- 郭向阳, 徐守春, 罗爱伦, 等. 卡托普利对心肌组织高能磷酸化合物代谢的影响. *中华胸心血管外科杂志*, 1998;14:115
- Baker KM, Booz GN, Dostal DZ, *et al*. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev physiol*, 1992;54:227
- 郭向阳, 罗爱伦, 徐守春, 等. 疏甲丙脯酸对犬在体心脏缺血再灌注后血流动力学的影响. *中国医学科学院学报*, 1997;19:212
- 章友华, 徐守春. 卡托普利对大鼠肥厚心肌受缺血再灌注损伤的保护作用及其机制探讨. *中华心血管病杂志*, 1996;24:455
- 吴立玲, 齐鹰, 苏静怡, 等. 卡托普利对缺血再灌注损伤的保护作用. *中华心血管病杂志*, 1994;22(5):379
- Baumarten CR, Linz W, Kunkel G, *et al*. Ramiprilat increases bradykinin outflow from isolated hearts of rat. *Br J Pharmacol*, 1993;108:293
- Parratt JR. Cardioprotection by angiotensin converting enzyme inhibitors: the experimental evidence. *Cardiovasc Res*, 1994;28:183
- 张敏, 潘敬远, 朱小南, 等. 疏甲丙脯酸降低缺血再灌注心率失常的发生率. *生理学报*, 1995;47(6):559
- 濮家仇, 贺广远, 王红兰, 等. 卡托普利对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用. *南京铁道医学院学报*, 1997;16(3):166
- Liu YH, Yang XP, Sharov VG, *et al*. Paracrine systems in the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Hypertension*, 1996;27(1):7
- 罗爱伦, 郭向阳, 徐守春, 等. 卡托普利对犬缺血再灌注损伤心脏保护作用实验研究. *中华心血管病杂志*, 1998;26(3):226
- Koerner JE, Anderson BA, Dage RC, *et al*. Protection against postischemic myocardial dysfunction in anesthetized rabbits with scavengers of oxygen-derived free

- radicals. J Cardiovasc Pharmacol, 1991;17:185
- 19 夏正远, 顾家珍, 林芳华, 等. 体外循环下心肌缺血再灌注后血清过氧化脂质及前列腺素的变化. 临床麻醉医学杂志, 1997; 13(2):82
- 20 Lui FM, Xu SC. Effect of captopril cardioplegia on renin-angiotensin system, prostaglandins, free radicals and electrolytes in the isolated hypothermic ischemic and reperfusion rabbit hearts. Chin med J, 1993;106:903
- 21 Hartman JC. The role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of ACEI. Ann Thorac Surg, 1995;60:789
- 22 黄忠耀, 朱洪生, 张有荣, 等. 卡托普利心脏停搏液对缺血再灌注心肌 NOS 活性和 NO 产生的影响. 中华胸心外科杂志, 1999; 15(3):182
- 23 Kingma JH, Van Gilst WH, Peels CH, et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Eurp Hearts J, 1994;15:898
- 24 Sharpe N, Smith H, Murphy J, et al. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin converting enzyme inhibition. Lancet, 1991;337(8746):872
- 25 Ikeda U, Maeda Y, Kawahara Y, et al. Angiotensin II augments cytokine stimulated nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes. Circulation, 1995;92:2683

临床研究 with 经验交流

纳络酮佐治新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察

毕旭明 孙梅 宋淑英

(德州市人民医院, 德州 253014)

中图分类号 R971

纳络酮为阿片受体拮抗剂, 近年来在儿科临床应用日益广泛。我们自 1994 年 1 月~1999 年 10 月间用其治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE), 取得满意效果, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 64 例 HIE 患者, 全部来自我院新生儿监护中心(NICU), 其中男 35 例, 女 29 例。胎龄: 30 周 12 例, 32~37 周 22 例, 40 周 30 例。出生体重: 2.1~2.5 kg 24 例, 4.0 kg 35 例, ≥ 4.0 kg 5 例。生后 Apgar 评分: 1 min: 4 分 35 例, 4~7 分 29 例; 5 min: 4 分 2 例, 4~7 分 52 例, >7 分 10 例。脑 CT 改变: 皮质下散在点片状低密度影 24 例, 弥漫性低密度影或灰白质界限不清者 35 例, 有或伴有蛛网膜下腔出血、脑室或脑实质出血者 27 例。根据 HIE 临床分度为: 中度 35 例, 重度 29 例。同期选择 50 例 HIE 病例为对照组, 其一般资料及分度与治疗组对照差异无显著意义。

1.2 方法与结果 治疗组 64 例患儿入院后均立即给予常规治疗及对症处理。根据入院时临床表现分为 2 组: (1) 入院时即处于昏迷或呼吸抑制状态者 34 例, 24 h 内给予纳络酮 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 稀释后静脉注射, 或 0.4 mg 加入液体 50 ml 中静脉滴入; (2) 入院时处于高度兴奋或惊厥状态者 30 例, 给予镇静剂 24~48 h 内进入抑制状态, 停镇静剂 12 h 后仍昏迷, 即按上述剂量给予纳络酮。效果: 用药后 8 h 内出现刺激反应者 (1) 组 18/34 例, (2) 组 19/30 例; 间隔 8~12 h 第 2 次给药, 剂量同前, 用药后 12 h 出现吸吮反射或哭声者, (1) 组 31/34 例(死亡 3 例), (2) 组 29/30 例(死亡 1 例)。治疗组

60 例平均昏迷时间 $(60.4 \pm 7.2) \text{ h}$, 对照组死亡 4 例, 余 46 例平均昏迷时间 $(70.6 \pm 8.8) \text{ h}$, 差异有非常显著意义 ($P < 0.01$), 治疗组平均住院时间 $(14.8 \pm 6.3) \text{ d}$, 对照组平均 $(18.5 \pm 7.4) \text{ d}$, 差异有非常显著意义 ($P < 0.01$)。

2 讨论

纳络酮为阿片受体纯竞争性药物, 能自由通过血脑屏障。动物实验证明, 它能明显改善脑卒中者脑血流量, 增加脑灌注压, 使缺氧后的脑血流量重新分布, 保证脑干等重要部位的血流供应, 减轻脑水肿, 缓解偏瘫、昏迷等症状, 另外, 纳络酮还有抗氧化、稳定肝脏溶酶体膜、防止 DIC 的发生、恢复细胞膜泵功能等非阿片受体作用。

HIE 是窒息后脑损伤最常见者之一, 重度 HIE 可产生永久性神经功能缺陷。Faden 认为中枢神经系统损伤会引起内源性阿片样物质 (OLS) 释放增加, OLS 又加重继发性脑损伤。国内资料表明, 窒息新生儿血浆和脑脊液中内源性阿片样物质明显高于对照组。纳络酮在治疗 HIE 方面, 疗效较显著。其机理可能为: 增加脑血流灌注, 重新分布缺氧后的脑血流量, 减轻脑水肿; 稳定细胞膜, 恢复细胞膜泵的功能, 减轻脑细胞的损伤。本组资料提示: 纳络酮可使 HIE 患儿昏迷时间缩短, 改善呼吸功能, 从而使整个病程缩短。但对 HIE 早期处于兴奋状态者不宜急于应用纳络酮, 以免诱发惊厥。作者认为: 纳络酮每次用量 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 间隔 2~4 h 可重复使用, 静脉注射见效快, 一般 1~2 次即可奏效, 未见任何毒副作用。据文献介绍, 新生儿用量达 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 也未发现任何不良反应, 个别可出现轻度嗜睡、恶心、呕吐、烦躁及心动过速等, 应用时要注意观察。

2000-03-28 收稿, 2000-05-15 修回