

阿片肽与心肌缺血-再灌注损伤保护研究进展

田 超¹, 韦 星², 朱才义¹

(1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院超声医学科, 海南 海口 570208;

2. 南华大学病理生理学教研室, 湖南 衡阳 421000)

【摘要】 阿片肽及其受体广泛分布于心肌组织中, 大量的研究显示阿片肽对心肌缺血-再灌注损伤具有显著保护作用。其保护作用主要通过药理性预适应及后适应实现。本文就阿片肽发挥心肌预适应/后适应保护作用的机制展开综述及展望。

【关键词】 阿片肽; 心肌缺血-再灌注; 心肌保护

【中图分类号】 R542.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)18-2728-03

Progress on opioid and cardioprotection in myocardial ischemia-reperfusion injury. TIAN Chao¹, WEI Xin², ZHU Cai-yi¹. 1. Department of Ultrasound, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou 570208, Hainan, CHINA; 2. Department of Pathophysiology, University of South China, Hengyang 421000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Opioid receptors are widely distributed in the myocardial tissue. A large number of studies have shown that opioid signaling system plays a protective role in myocardial ischemia-reperfusion injury. The cardioprotective effect can be made by pharmacological ischemic preconditioning and postconditioning. This review focuses on the latest advances of cardioprotective effect of the opioid system.

【Key words】 Opioid; Ischemia-reperfusion; Cardioprotective effect

阿片肽是一类最早在中枢神经系统发现的、具有阿片活性的肽类物质, 目前发现主要存在于三类物质之中^[1]: 第一类是植物中提取的罂粟碱类麻醉剂, 如吗啡、罂粟碱; 第二类是人工合成的阿片药物, 如海洛因、可待因、杜冷丁、盐酸二氢埃托啡等; 第三类是从动物和人体内分离的内源性阿片肽, 如脑啡肽、内啡肽、强啡肽、皮啡肽等。阿片受体主要有 δ 、 μ 、 κ 及 N/OFQR(孤啡肽受体)等, 且每种受体均有不同的亚型, 广泛分布于神经系统及心血管中^[2-3]。

心肌缺血-再灌注(Ischemic reperfusion, IR)损伤是指心脏在缺血的基础上, 恢复血流后组织损伤反而加重的现象。研究表明, 内源性阿片肽的生成以及于再灌注前人工给予外源性阿片肽均能够减少心肌损伤, 即产生了心肌保护作用^[4]。本文就阿片肽及其受体与心肌缺血-再灌注保护作用做出综述如下:

1 心脏中的阿片肽及其受体

心肌细胞是阿片肽合成、储存和释放的场所之一, 心脏组织和独立的心肌细胞中都存在强啡肽原、

通讯作者: 朱才义。E-mail: zhucayiyi56@163.com

[21] Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? [J]. Journal of Neurotrauma, 2013, 30(7): 512-518.

[22] Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury [J]. Critical Care Medicine, 2002, 30(10): 2175-2182.

[23] Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 364(26): 2483-2495.

[24] 崔金英, 许焕力, 王爱田, 等. 白蛋白作为复苏液体对脓毒症患者预后影响的荟萃分析[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(1): 18-23.

[25] Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the

ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients [J]. Intensive Care Medicine, 2012, 38(3): 368-383.

[26] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Medicine, 2013, 39(2): 165-228.

[27] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(15): 1412-1421.

[28] Myburgh J, Cooper D J, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury [J]. N Engl J Med, 2007, 357(9): 874-884.

(收稿日期: 2014-12-24)

脑啡肽和脑啡肽原以及内啡肽 mRNA 的表达。心肌缺血时,心脏中阿片肽类物质的含量明显升高。1995年,Schultz等^[5]首次报道了阿片类受体激活具有对抗IR的作用。

早期研究认为,在人类心肌细胞中仅存在 δ 和 κ 受体。但之后有研究发现,人类心房小梁之中也存在 μ 型受体,且McDonald等^[6]认为在人类右心房中还有N/OFQR(孤啡肽受体)分布。这四种受体同属于G蛋白偶联受体。一般认为,心肌缺血-再灌注的保护作用主要由心内的 δ 和 κ 受体介导,而 μ 型受体是否参与其中还存在争议^[7-8]。有研究显示,在短暂的心绞痛后血清中孤啡肽的水平升高,提示N/OFQR可能以某种方式参与了缺血-再灌注的心肌保护作用^[9]。

2 阿片肽与心肌预适应

1986年,Murry等^[10]提出心肌在经受多次短暂重复心肌缺血继而再灌注(IR)后,能减轻随后的长时间缺血所致心肌损伤,即心肌缺血预适应(Ischemic preconditioning, IPC)^[11]。但这种预适应需在缺血前实施,由于无法提前预测心肌缺血时间且涉及伦理问题,其临床应用价值受到限制。随后药物性预适应(Pharmacological ischemic preconditioning, PIP)^[12]被提出,以取代IPC。阿片肽介导的PIP包括两个阶段,分别为IPC后1~3 h内出现的早期预适应(第一时间窗),及IPC后24~48 h出现的晚期预适应(第二时间窗)^[13]。

2.1 阿片肽与早期缺血预适应 在IPC早期保护阶段,短暂的心肌缺血后启动心脏的自我保护机制,释放触发剂-内源性阿片肽(Endogenous opioid peptide, EPO),与心肌细胞膜上的阿片受体结合,继而通过一系列的信号转导,产生心肌保护作用,减少缺血-再灌注损伤和再灌注心律失常的发生^[14]。雷米芬太尼、吗啡等外源性阿片肽介入也能够产生早期预适应现象即PIP。

2.2 阿片肽与晚期缺血预适应 Baxter等^[15]最先发现心脏保护作用的第二时间窗口在IPC后24 h,还发现IPC产生的延迟阶段的保护作用可被PKC、TK抑制剂阻断,提示IPC的早期和晚期阶段存在相似性。Yu等^[16]则利用大鼠在体模型证明芬太尼(非选择性阿片肽激动剂)可激发心肌晚期预适应,其中心内 δ 、 κ 受体及心外 μ 受体都参与其中。

2.3 慢性阿片肽处理产生的预适应 Peart等^[17]第一次发现鼠科动物的心脏连续5 d暴露于吗啡将能够产生一种显著的心肌保护作用。与经典的预适应方式不同的是,该预处理是利用长时间的阿片类药物应用来实现慢性预适应样心肌保护的。经典的预处理一般认为是以阿片受体介导的Gi蛋白以及PKC(蛋白激酶C)的激活而产生保护作用的,而Peart等^[18]

发现的慢性阿片肽预适应则是通过Gs蛋白和PKA(蛋白激酶A)的激活而发挥作用,其中还可能包含了 β_2 肾上腺素受体(β_2 -AR)受体的激活。在之后的研究中Peart等^[18]认为这种特殊的后适应现象主要由 δ 受体介导。

3 阿片肽与心肌缺血后适应

继IPC之后,2003年Zhao等^[19]首先发表了关于心肌缺血后适应的研究报道,该研究通过采用犬I/R模型,在冠状动脉再灌注开始时,进行短暂、重复的开通及再闭处理,随后恢复冠状动脉血流,可明显限制心肌梗死范围、减轻缺血心肌组织的水肿和中性白细胞积聚、改善内皮细胞功能;并发现其在限制梗死范围与保护缺血后的内皮细胞功能方面与IPC有同样的效果^[20]。与IPC相对应,Zhao等^[19]将此法对IR心肌的保护作用命名为缺血后适应(Ischemic postconditioning, IPoC)。而利用药物产生的后适应命名为药物性后适应(Pharmacological postconditioning, PPC)。相对于IPC,IPoC尤其是PPC在干预治疗过程中更利于临床操作,又能避免伦理问题,因而受到广泛的关注。外源性吗啡介入能够产生PPC,Zatta等^[21]发现,在后适应过程中,心脏中发生了内源性阿片肽含量的增加以及阿片肽受体的选择性激活,尤其是 δ 、 μ 受体。Peart等^[22]发现在大鼠心脏中, κ 受体也参与了IPoC。

4 阿片受体介导下预适应/后适应产生心肌保护作用的机制

阿片介导的心肌保护可以分成触发阶段和调控阶段两部分^[23]。

4.1 触发阶段 从阿片受体与配体结合至mKATP(线粒体KATP通道)开启继而生产ROS(活性氧)是触发阶段。阿片受体是Gi蛋白耦联受体,EGFR(表皮生长因子)激活PI3K(磷脂酰肌醇3-激酶)^[20]。PI3K激活PDK1(磷酸肌醇依赖性蛋白激酶)和PDK2,继而激活一系列的下游靶蛋白。其中包含了Akt(蛋白激酶B),Akt可以激活eNOS(一氧化氮合成酶)而生成NO。NO通过鸟苷环化酶催化GTP(三磷酸鸟苷)生成cGMP(环鸟苷酸)。cGMP作为第二信使激活PKG(cGMP依赖型激酶),最终PKG使mKATP开启,生成ROS,完成触发阶段的信号传导。需要注意的是mKATP开启后,线粒体膜电势会发生一定幅度的降低,从而减少了Ca²⁺线粒体,减轻了钙超载,并且对于抑制mPTP也有一定作用^[20]。

4.2 调节阶段 从PKC产生到mPTP(线粒体渗透性转换孔)抑制是调节阶段。上述ROS产生后,将激活PKC,从而传导通路进入调节阶段。PKC此时将激活一特异的腺苷受体A2b。A2b再分别激活

ERK 和 AKT, 两者都能有抑制 GSK-3 β (糖原合成酶激酶 3 β)。同时 AKT 还能分别激活 mdm2、caspase9、p-BAD、P70S6k、PKC 等, 它们对于心肌保护都具有一定作用^[14]。其中 P70S6K 和 PKC 也能抑制 GSK-3 β 。最终各通路将聚焦于 GSK-3 β , 通过对 GSK-3 β 的抑制而抑制 mPTP 的开启, 发挥心肌保护作用, 完成通路的调整阶段^[11]。值得注意的是在调整阶段中 PKC 激活 A2b 而使 AKT 激活, 而此时生成的 AKT 又能参与到触发阶段中, 从而生成 ROS, 激活 PKC, 而新激活的 PKC 将再次激活 A2b 受体。这就形成了一个能够将信号无限放大的循环通路^[24]。

5 展望

IPC/IPoC 是目前所知的对于缺血-再灌注心肌的最有潜力的保护方法之一, 几乎可在所有的研究动物种类以及人类中诱导产生。但因其本身的有创性、临床操作的实施难度以及伦理学上的障碍, 使得 PIP 或 PPC 方法应用于心肌 IR 保护便成为了众望所归, 尤其是 PPC。阿片肽作为一种经典的受体激动剂在这一方面已经渐渐显示出了其与众不同的魅力。然而, 要将阿片肽类药物的预适应或后适应样心肌保护应用到临床, 仍然还有很长的路要走。且阿片肽四大受体在心脏保护中的地位以及它们之间的关系、阿片肽所介导的 IR 保护具体机制、慢性阿片肽预处理和急性阿片肽预处理之间的关系、阿片肽所介导的 IPC 和 IPoC 之间的不同之处都有待进一步验证及深入研究。

参考文献

- [1] 江洁冰, 周培岚, 郑志兵, 等. 阿片受体泛素化机制及其对受体功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(2): 302-309.
- [2] 詹玲, 陈涛, 王晶, 等. 外周阿片受体研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 5: 289-292.
- [3] Sobanski P, Krajnik M, Shaqura M, et al. The presence of mu-, delta-, and kappa-opioid receptors in human heart tissue [J]. Heart Vessels. 2014, 29(6): 855-863.
- [4] Maslov LN, Naryzhnaia NV, Podoksenov I, et al. Opioids—triggers of adaptive phenomenon of ischemic preconditioning of heart [J]. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2014, 100(9): 993-1007.
- [5] Schultz J E, Rose E, Yao Z, et al. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts [J]. Am J Physiol, 1995, 268(5 Pt 2): 2157-2161.
- [6] McDonald J, Leonard AD, Serrano-Gomez A, et al. Assessment of nociceptin/orphanin FQ and micro-opioid receptor mRNA in the human right atrium [J]. Br J Anaesth, 2010, 104(6): 698-704.
- [7] Wong GT, Lu Y, Mei B, et al. Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation [J]. Life Sci, 2012, 91(17-18): 860-865.
- [8] Surendra H, Diaz RJ, Harvey K, et al. Interaction of delta and kappa opioid receptors with adenosine A1 receptors mediates cardioprotection by remote ischemic preconditioning [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 60: 142-150.
- [9] Fontana F, Bernardi P, Pizzi C, et al. Plasma nociceptin/orphanin FQ levels rise after spontaneous episodes of angina, but not during induced myocardial ischemia [J]. Peptides, 2009, 30(9): 1705-1709.
- [10] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [11] Vinten-Johansen J, Shi W. Preconditioning and postconditioning: current knowledge, knowledge gaps, barriers to adoption, and future directions [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2011, 16(3-4): 260-266.
- [12] 高克俭. 心肌缺血预适应基础与临床研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(1): 1-4.
- [13] Iliodromitis EK, Andreadou I, Iliodromitis K, et al. Ischemic and postischemic conditioning of the myocardium in clinical practice: challenges, expectations and obstacles [J]. Cardiology, 2014, 129(2): 117-125.
- [14] Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Physiol Rev, 2008, 88(2): 581-609.
- [15] Baxter GF, Marber MS, Patel VC, et al. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning [J]. Circulation, 1994, 90(6): 2993-3000.
- [16] Yu CK, Li YH, Wong GT, et al. Remifentanyl preconditioning confers delayed cardioprotection in the rat [J]. Br J Anaesth, 2007, 99(5): 632-638.
- [17] Peart JN, Gross GJ. Cardioprotective effects of acute and chronic opioid treatment are mediated via different signaling pathways [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(4): 1746-1753.
- [18] Peart JN, Hoe LE, Gross GJ, et al. Sustained ligand-activated preconditioning via delta-opioid receptors [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(1): 274-281.
- [19] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(2): 579-588.
- [20] Buchholz B, Donato MD, Annunzio V, et al. Ischemic postconditioning: mechanisms, comorbidities, and clinical application [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2014, 392(1-2): 1-12.
- [21] Zatta AJ, Kin H, Yoshishige D, et al. Evidence that cardioprotection by postconditioning involves preservation of myocardial opioid content and selective opioid receptor activation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(3): 1444-1451.
- [22] Peart JN, Gross ER, Reichelt ME, et al. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts [J]. Basic Res Cardiol, 2008, 103(5): 454-463.
- [23] Downey JM, Krieg T, Cohen MV. Mapping preconditioning's signaling pathways: an engineering approach [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1123: 187-196.
- [24] Headrick JP, See HL, Du Toit EF, et al. Opioid receptors and cardioprotection-'opioidergic conditioning' of the heart [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(8): 2026-2050.

(收稿日期: 2015-06-07)