维普资讯 http://www.cqvip.com

缺血——再灌注损伤机制的研究进展

杨爱军* 综述 张绍祥** 审校

随着临床新技术开展，缺血器官恢复灌流成为现实。然而恢复灌流器官往往不仅功能未恢复，反而使结构损伤和功能障碍更加重了，故称为缺血再灌注损伤(IRI)。IRI的机制至今未能完全阐明，但从近来的大量研究看，IRI与自由基、钙代谢紊乱、血管内皮损伤及白细胞浸润等现象密切相关。

一、自由基的作用机制

自由基的产生：正常情况下，ATP代谢产物次黄嘌呤能迅速被黄嘌呤氧化酶(XOD)转变为黄嘌呤，进而转为终产物尿酸。而在严重缺氧时，ATP减少，次黄嘌呤大量堆积，缺氧也使内源性抗氧化剂，如超氧化物歧化酶(SOD)失活或耗尽。XOD催化次黄嘌呤转化为黄嘌呤及尿酸的过程中，以分子氧为电子接受体，从而产生大量自由基。此外，多种电子传递体系的线粒体、微粒体也是自由基的重要来源；血红蛋白可产生氧自由基；白细胞受到刺激后，也可释放大量自由基。

自由基损伤机理：(1)氧自由基可协助巨噬细胞杀伤入侵体内的微生物，但同时对蛋白质、核酸、骨胶原和多糖等生物物质均有毒性；(2)氧自由基可氧化细胞膜中的重要脂类进行氧化，直接损伤细胞；(3)氧自由基能损伤胞内膜性结构，引起溶酶体、线粒体及微粒体破损；(4)氧自由基可引起血小板、粒细胞在微血管中粘附、聚集，造成微循环障碍[1]。

自由基的作用中，羟自由基(·OH)的作用较其它几种自由基，如H_2O_2、O_2^-，更明显。因为羟自由基没有天然的生物清除剂，所以羟自由基比O_2^-和H_2O_2更具化学活性，因而在内皮细胞的损伤和功能障碍中起重要作用[2]。

二、钙代谢紊乱

钙负荷发生：(1)缺血缺氧时，细胞内pH降低，活化Na^+—H交换，继而活化Na^{2+}—Ca^{2+}交换，Ca^{2+}入细胞；(2)ATP缺乏，使Ca^{2+}—ATPase失活，Na^+—K^+ ATPase也失活，Ca^{2+}在细胞内潴留；(3)在心肌的研究中，局部肾素血管紧张系统参与钙负荷形成。可能的机制是①血管紧张素Ⅰ(ATⅠ)与心肌受体结合，激活磷酯酰肌醇信息系统，使细胞内Ca^{2+}升高；②ATⅠ作用与心肌的交感神经末梢，致儿茶酚胺增加，通过α、β受体和cAMP系统，使细胞内Ca^{2+}浓度升高[1]。

钙负荷的损伤作用：激活磷脂酶，启动大量反应；蛋白分解酶合成增加；血小板活化因子(PAF)合成增加；膜磷脂分解，破坏细胞和线粒体膜，最终导致细胞死亡。钙超载可激活巨噬细胞，释放大量水解酶和细胞因子。钙超载可促使黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶，使自由基生成增加。

钙超载是细胞死亡的共同途径已得到共识，故研究较少。而转为研究钙负荷与自由基相互关系。

三、血管内皮损伤及功能障碍

血管内皮损伤在IRI组织中是一特征。

内皮损伤原因：如上所述，自由基和钙负荷为原因之一。另有巨噬细胞等释放的细胞因子，主要为PAF等。内皮损伤为IRI重要现象。

血管内皮损伤结果：血管通透性增加，细胞肿胀、血管缺乏乙酰胆碱介导的舒张。内皮细胞合成、释放大量内皮素(ET)。内皮细胞合成内皮源性舒张因子，即NO减少，致使血管收缩。也有的研究报道，用狗为试验材料，IRI不产生明显的ET释放[7]。

内皮素在心血管系统中不仅由内皮细胞合成，还可由平滑肌细胞、心肌细胞产生。ET分为三种(ET－1，ET－2，ET－3)。ET－1在心血管系统中最丰富，并且多种细胞因子可刺激ET－1产生，如TNF－α，组织生长因子β(TGF－β)、TL－1等。ET－1为已知最有效的血管收缩活性物质。ET有两种受体ETA、ETB在血管平滑肌上。ETA、B被激活引起血管收缩，而在内皮细胞膜上的ETB，可使内皮细胞释放NO，使血管舒张。在IRI中，ETB功能受抑，因而血管收缩更强烈。其中机制未能阐明。但运用ET受体阻断剂可减弱IRI。总之，IRI可增强ET－1的产生，释放。而ET－1释放，作用于血管，增强了IRI。ET也可活化白细胞，使之产生、释放自由基。但只要阻断ET－1活性，即能使IRI减轻[7]。内皮细胞衍生的NO，在IRI中具重要作用。

* 作者单位：430038 第三军医大学951队七年制学员

** 解剖学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

NO 合成的前体为 L—精氨酸，NO 可以舒张血管，抑制中性白细胞活化并释放自由基等，NO 可以直接与自由基结合，还可抑制血小板的活化、聚集、粘附。缺血后，再灌注开始数分钟后，NO 的释放就迅速降低。这与内皮损伤相关[10]。因而许多研究围绕给予 NO 或其前体展开，证明能减弱 IRI[12,15]。

四、白细胞的作用

活化的白细胞直接参与 IRI。白细胞与内皮细胞间的相互作用是 IRI 原因的一重要步骤。IRI 损伤的一部分过程，可以用多核粒细胞(PMN)在炎症中的活性解释。白细胞和血管内皮细胞均能产生分子信号而生成、表达粘附分子并产生细胞毒性物质[4]，对比 IRI 和炎症的微循环障碍，白细胞和内皮细胞的互相作用可解释 IRI 早期的许多反应。用抗体，特别是 CD11/CD18 复合物，阻断粘附分子，可以减轻 IRI 中骨骼和心肌的损伤。用除去白细胞的灌注液，再灌注缺血组织，可以减轻组织坏死的范围[13]。细胞因子 TNFα，IL—1β，以及内毒素可以上调粘附分子 ICAM—1、E—selection 和 VCAM—1 的表达，促进白细胞与内皮细胞的粘附。

五、其它因素

高能磷酸化合物缺乏：心肌缺血时，细胞代谢从有氧转为无氧，腺苷消耗，再灌注时，腺苷的代谢产物被冲走，腺苷总量下降，细胞对氧利用能力减弱。新近研究发现，缺血预处理可以较好保留细胞内 ATP 水平，恢复细胞产生高能磷酸化合物的能力[4]。

pH 反常：心肌缺血时，由于氧供应中断和代谢产物堆积，使细胞内外的 pH 值急剧下降。鼠心 37℃缺血后 30 分钟，pH 降为 6.0，再灌注后，细胞外液由正常血液冲洗而迅速恢复生理 pH 值，但细胞内仍处于酸化状态，致细胞损伤。而用酸性复灌液可保护 IRI 的心脏[14]。

细胞因子的作用：如由白细胞、内皮细胞释放的细胞因子直接作用于组织。

六、防治初探

1、缩短缺血时间，尽早恢复组织灌流：产生 IRI 的组织，缺血时间有一定长度，目前尚无这一临界时间的公认的说法。

2、改善组织代谢：如在复灌液中补充 ATP 或用牛磺酸等。

3、应用自由基清除剂：如 H_2O_2 清除剂 Cat(过氧化氢酶)，·OH 清除剂去铁敏(DFD) 静脉滴注。

4、减轻钙负荷：异博定等钙拮抗剂可减轻再灌注损伤。

5、细胞保护剂：外源性的如金属硫蛋白，或激发细胞产生热休克蛋白，可以对抗 IRI 作用。

6、特殊复灌液：如应用心麻痹血[8,15]或在血中补充 NO 或 L—精氨酸或是 Pentoxfylline(PTX)[9]。

六、小结

IRI 是个极复杂的过程，且是多方面因素的综合作用。因而在防治时，对单一因素防治并不能防止 IRI。IRI 具有器官性，IRI 的基本机制相同，但不同器官各因素作用比重不同，因而 IRI 更加复杂。今后的研究能否在某一处发现 IRI 的中心环节，从而预先阻断 IRI 发展，可以治疗 IRI，或利用此环节阐明 IRI 机制。

参 考 文 献

1. 朱甫祥、马丽英. 局部肾素血管紧张素系统在心肌细胞氧反常中的作用. 中国病理生理杂志，1997，13：126.

2. 常英姿. 钙超载大鼠心肌对缺血再灌注及氧自由基损伤的敏感性. 中国病理生理杂志，1996，12：399.

3. Mohd B. Hydroxyl radical scavenging effect of nicaraven in myocardial and coronary endothelial preservation and reperfusion injury. Cardiovascular Research，1997，33：686.

4. Lee. HT. Preconditioning with ischemia or adenosine protects skeletal muscle from ischemic tissue reperfusion injury. J Surg Resarch，1996，63：29.

5. Christoph L. Comparative studies on vascular endothelium in vitro. Pathobiology，1995，63：1.

6. Pyng JL. Cardiopulmonary bypass，myocardial management and support techniques. J Thoracic and Cardiovascular Surg，1997，114：100.

7. John P，Wang QD. Endothelin in myocardial ischemia and reperfusion. Cardiovascular Research，1997，33：518.

8. 王培勇. 缺氧缺血及再灌注山羊血浆对血管内皮细胞和中性粒细胞的影响. 中国病理生理杂志，1997，13：15.

9. Douglas A. Pentoxifyline prevents endothelial damage due to ischemia and reperfusion injury，J Surg Res，1997，67：21.

10. Monider S. Cardiac and pulmonary replacement. J Thoracic and Cardiovascular Surg，1997，113：327.

(下转第 183 页)