维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)10-1111-09

依那普利对心肌损害的保护作用

张兵钱 综 述,黄跃生 审 校

(第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤、复合伤国家重点实验室,重庆 400038)

【中国图书分类法分类号】R644;R972+.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-03-20

严重烧伤后早期即可发生明显的心肌损害,从而引发心功能不全,成为严重烧伤后多内脏功能不全的重要组成部分。烧伤后心功能损害稍次于肺脏的并发症,因此,做好烧伤后心脏功能损伤的防治,将有助于提高烧伤救治水平[1~3]。已往的研究发现血管紧张素与烧伤后心肌局部血流量减少和心肌损害有关[4],血管紧张素转换酶抑制剂依那普利或卡托普利能够抗心肌缺血与梗死、减轻心肌缺血后的再灌注损伤和保护心肌对抗氧自由基的损伤作用。本文以依那普利为代表,将血管紧张素转换酶抑制剂对心肌缺血缺氧保护作用的有关研究进行简要综述,期望能对烧伤后心肌损害的临床防治工作有所帮助。

严重烧伤后,由于急性血容量减少而导致心肌血液灌流不足,导致心肌的缺血后缺氧损害,而随着液体复苏而来的心肌缺血再灌注损伤,两者一起导致心肌功能的损害,使心脏发生功能不全。烧伤后心脏发生病理生理改变的过程与原因是极复杂的。但肾素—血管紧张素(RAS)系统的激活在心脏损害的过程中起着重要的作用,能从多个方面和过程使心血管系统产生一系列的病理生理变化[5]。

烧伤后 RAS 系统激活,使血浆中肾素活性和血管紧张素浓度增高,引起冠脉强烈收缩,致使心肌缺血,而且不少研究证明心肌内还存在独立的局部的 RAS 系统[4,6],心肌可自身合成释放血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)。与循环 RAS 不同,它只作用于心肌局部,参与局部血流量和血管紧张素的调节。有研究认为 90%的血管紧张素Ⅰ和 75%以上的血管紧张素Ⅱ是在心肌处产生的[7]。烧伤后心肌局部 RAS 系统被激活,心肌组织血管紧张素转换酶活性增高,心肌 AngⅡ产生增多,从而导致心肌损害。因此,目前不少研究针对 RAS 系统,希望通过抑制 RAS 系统的活性而达到减轻烧伤后心肌损害的目的。众多研究和临床实践发现,利用血管紧张素转换酶抑制剂来达到这种目的,而且效果极为明显。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)为 70 年代后期发现并广泛应用于治疗高血压,特别是治疗肾血管性高血压十分有效的药物。随着研究的深入,ACEI 的作用越来越被人们重视。ACEI 不仅抑制 AngⅡ产生,同时也抑制激肽降解,使缓激肽产生增加,从而降低血压,改善血流动力学和改善心功能。ACEI 药物较多,约有 10 余种,目前,临床和实验中多应用的有卡托普利和依那普利。依那普利对 ACE 的抑制作用比卡托普利强 20 倍[8]。不仅可应用于高血压,还可应用在心功能不全,能增加心输出量,改善左心功能。依那普利的有效成分为依那普利拉,是一种竞争性血管紧张素转换酶抑制剂,使血管紧张素Ⅰ不能转换为血管紧张素Ⅱ,从而起到降压,减低心脏负荷的一系列生物学效应。研究发现在心脏病人冠脉分流手术病人静脉应用依那普利,可以明显改善左心功能,提高心指数,降低肺动脉压,但对心率影响不大,降低肌酐生成,提高肌酐清除率,具有肾功能保护效应[9]。随着研究的深入,不少学者分别从更深的层面对依那普利等血管紧张素转换酶抑制剂对心血管系统的影响进行了研究和探讨,发现了更多的影响机制。

1 减少血管紧张素Ⅱ的产生,改善心功能

心脏可自身合成,释放肾素,血管紧张素与循环 RAS 不同,心脏局部 RAS 只作用于心脏局部,主要参与心肌局部血流量和血管紧张性的调节,也参与心肌收缩力的调节,心肌局部 RAS 通过自分泌、旁分泌和胞分泌作用对心脏本身起作用,其主要的生物活性物质 Ang 对心血管生理功能具有主要的调节作用。AngⅡ对心肌细胞具有直接的毒性作用。病理生理水平的 AngⅡ可致肌膜通透性改变,心肌细胞坏死。依那普利能抑制血浆和局部组织的肾素-血管紧张素系统活性,降低血管壁及血浆中血管紧张素Ⅱ水平,使心血管系统扩张,改善心脏及全身血液循环,降低后负荷,增加心排出量,从而保护心肌组织。急性心源性肺水肿病人静脉应用依那普利,可以明显降低肺动脉楔压,增加支气管和肾脏的血流量,降低气管和肾脏血管的阻力,提高动脉血氧分压和氧饱和度,促进肺内血氧交换,但对心输出量、颈动脉或肝脾的血流动力学影响不大[10]。依那普利还能明显延缓心肌肥厚的过程,改善心室的结构重建[11]。依那普利对不同组织中的 ACE 抑制程度不同,它对心脏和肾脏中的 ACE 抑制程度明显而且持久,但对主动脉壁 ACE 作用则较短暂[12]。有研究发现依那普利能改善升主动脉壁弹性,从而减低外周血管阻力,增

作者介绍:张兵钱(1979-),女,住院医师,硕士生,
主要研究方向:烧伤后"休克心"的研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

强动脉系统的顺应性,使血管反射波减弱,从而降低血压[13]。

2 减少心肌细胞的凋亡

以往认为心肌缺血或缺血－再灌注之后,心肌细胞的死亡是一种坏死,但近年来发现在缺血、缺氧以及缺血—再灌注过程中心肌细胞除发生坏死外还发生凋亡[5],细胞内钙超载是导致细胞凋亡的重要因素,依那普利可以明显的拮抗心肌细胞的钙超载,从而可以减少细胞的凋亡。有研究者[14]结扎大鼠左冠状动脉,造成心肌缺血模型,分别予以林格氏液(对照组)和依那普利(实验组),实验组心肌细胞中 Bcl-2 表达明显高于对照组,实验组细胞凋亡明显低于对照组。结果表明缺血—再灌注心肌细胞存在明显的凋亡现象,且受 Bax 蛋白与 Bcl-2 基因蛋白下调影响,两者共同调节心肌细胞凋亡,提示 Bcl-2 对心肌细胞具有保护作用。依那普利可清除氧自由基,改变心肌细胞的生物学效应,诱导心肌细胞表达 Bcl-2,减轻心肌细胞损伤。因此依那普利具有心肌保护作用。

3 清除氧自由基,减轻再灌注损伤

严重烧伤后机体经历明显的缺血－再灌注损伤,心肌细胞在这种损伤中出现细胞内的 Na^+、Ca^{2+} 等阳离子增加,使得大量的电子与氧发生化学反应,生成大量的氧自由基和脂质过氧化物,这些有害物作用于心肌细胞的蛋白质和氨基酸的交联与氧化过程,从而使本来已经缺血缺氧的心肌细胞和线粒体破坏加剧,形成恶性循环。研究发现[15]RAS 对心肌再灌注损害作用可能与 Ag-Ⅱ升高有关:使冠脉血流量减少,正性肌力作用使心肌耗氧增加,外周阻力增加,心脏负荷加重。实验结果显示 RAS 对心肌再灌注损害作用可能大于局部 RAS。依那普利拉可以使 LPO 减少,即抑制缺血再灌注后的 LPO 生成而保护再灌注心肌,其抑制 LPO 作用与巯基并无关联;同时依那普利拉还可能减少儿茶酚胺的释放,抑制缓激肽降解,促进前列腺素释放等起保护再灌注心肌的作用。在体外培养的心肌细胞缺血－再灌注模型实验中,依那普利可明显减少心肌细胞缺血－再灌注期间胞浆酶的漏出,因此具有维持心肌细胞完整性,减轻心肌损伤,具有直接的心肌细胞保护作用。血清肌钙蛋白 T(cTnT)是仅存于心肌组织中的酶,心肌出现损伤时极易从心肌细胞内弥散出来,因此可以特异性的反映心肌细胞受损程度。陈小平等人将大鼠造成放射性心肌损害后分为对照组和实验组(予以依那普利喂服),在伤后 3、7、14 和 21 天分别测 cTnT 和 CK-MB,发现实验组 cTnT 均明显低于对照组,CK-MB 亦相应低于对照组,认为依那普利可以减轻心肌损害程度,具有明显的心肌保护效果[16]。另有研究[17]发现依那普利能通过对抗脂质过氧化物的途径减少心肌缺血后的心搏无力和心律失常发生率,而且较 SOD 的效果更突出。在另一个实验中发现[18],结扎大鼠冠状动脉后,用药 1 周,依那普利可以减少大鼠心肌梗塞的面积和减少 CK-MB 的释放。认为心肌缺血—再灌注期间炎性细胞,心肌细胞被激活,产生 TNF-α 这种炎性促进因子,又反过来促进中性粒细胞对心肌的浸润,并与 PMN 共同导致心肌的损伤。而依那普利即可降低 TNF-α 的浓度,这可能是因为阻断 AngⅡ促进 TNF-α 和 PMN 之间的恶性循环的效用。

4 改善心肌细胞能量代谢

严重烧伤患者早期常伴发心功能损害,导致"休克心"的出现,目前研究多提示其与缺血缺氧有关,但具体机制尚不完全清楚[19]。有研究认为烧伤后心肌细胞损害与线粒体 Ca^{2+} 超载及自由基有关。严重烧伤后脏器实质细胞线粒体呼吸功能损害明显,会导致心、肝、肾等脏器组织细胞出现能量代谢障碍[20]。众所周知,心脏是一个高耗能的器官,严重烧伤后机体组织缺血缺氧明显,糖元的无氧酵解变为机体组织的主要供能方式,心肌细胞中糖元和 ATP 消耗明显,供能不足,而且乳酸和 H^+ 大量堆积,从而加重心肌细胞的损伤。卡托普利也是一种有效的血管紧张素转换酶抑制剂,它因为含有巯基而能够有明显的抗氧化和清除氧自由基的效应,对心肌组织有保护作用。依那普利不含巯基,其发生作用的机制则可能是通过一些间接途径。杨建民[4]发现:严重烧伤早期心肌局部 RAS 迅速被激活,心肌组织 ACE 活性增高,心肌 AngⅡ产生增多,Ca^{2+} 含量增高,同时伴有左心功能的显著抑制。烧伤早期,心肌 $SRCa^{2+}$-ATP 酶活性降低,$SRCa^{2+}$ 摄取功能受抑,可能是烧伤后,心功能障碍的重要机制之一。给予 ACE 抑制剂则使心肌组织 ACE 活性明显降低,AngⅡ产生减少,Ca^{2+} 含量减少,左心功能显著改善。血管紧张素转换酶抑制剂可以拮抗缺血－再灌注心肌细胞具有明显的保护作用,心肌存在着独立的肾素－血管紧张素系统(RAS),培养的心肌可合成肾素,肾素底物和血管紧张素,缺血－再灌注可激活局部 RAS,使血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)生成增多,并与线粒体的特异性位点结合,加速高能磷酸化合物耗竭,干扰或抑制肌浆网的转运功能,对心肌缺血－再灌注损伤有重要影响。预防性给予依那普利能够明显改善缺氧后心肌细胞的乳酸脱氢酶和琥珀酸脱氢酶的活性,加速酵解产生 ATP,从而改善缺氧细胞的糖代谢,从而拮抗再复氧细胞膜的脂质过氧化损伤方面对缺氧－再复氧心肌细胞产生相应的保护作用[21]。

5 其他方面

还有研究[22]认为依那普利可以改善纤溶活性:使纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)水平显著下降,组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平增高,从而减少血栓的形成,从而改善心功能。另有研究[23]发现:依那普利减轻急性心肌缺血后左室重塑的机制除了通过阻断 AngⅡ介导的细胞内钙离子浓度增

维普资讯 http://www.cqvip.com

加引发的多条信号通路外，还可能与抑制 IL-6 家族细胞因子诱导的 gp130 信号通路的过度激活有关。依那普利通过增加心肌复极化过程的一致性，消除单向传导阻滞，减少折返形成，增加心肌稳定性，从而有预防心肌梗塞和心源性猝死的作用[24]。在急性失血性休克犬的液体复苏后应用依那普利，能够提升血压，改善全身和肠系膜的血液循环，从而纠正低血压状态[25]。

严重烧伤后机体出现明显缺血缺氧引起严重的心肌损害，改善心功能是烧伤治疗中的重要一环。众多基础研究和临床应用证实血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对保护心肌有良好的效果，但对烧伤引起的心功能损害的防治效果尚有待于证实。

参 考 文 献

[1] 梁晚益，黄跃生，杨宗城. 大鼠严重烧伤早期心肌线粒体通透性转换孔状态改变及其机制[J]. 第三军医大学报，2003;25(18):1606-1608.

[2] Huang YS, Yang ZC, Yan BG. Pathogenesis of early myocyte damage after severe burns[J]. J Trauma, 1999;46(3):428-432.

[3] Sener G, Sehirli AO, Satiroglu H, et al. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury[J]. Burns, 2002;28(5):419-425.

[4] 杨建民，杨宗城，陈发明，等. 大鼠烧伤后心肌局部肾素—血管紧张素系统的改变[J]. 中华整形烧伤外科杂志，1999;15(2):102-104.

[5] 戴闺柱. 心力衰竭生物学治疗的新认识[J]. 中华心血管杂志，2000;28(4):314.

[6] Thomas U. The role of the Renin-Angiotensin System in the development of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2002;89(suppl):3A-10A.

[7] Van Katz JP, Danser AHJ, van Maegen J, et al. Angiotensin production in the heart: a quantitative study with use of radiolabelled angiotensin infusions[J]. Circulation, 1998;98:73-81.

[8] 耿红业，主编. 实用治疗药物学[M]. 第 2 版，北京：人民卫生出版社，2000.688-700.

[9] Wagner F, Yeter R, Bisson S, et al. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction [J]. Crit Care Med, 2003;31(5):1421-1428.

[10] Annane D, Bellissant E, Pussard E, et al. Placebo—controlled, randomized, double—blind study of intravenous enalaprilat efficacy and safety in acute cariogenic pulmonary edema[J]. Circulation, 1996;94:1316-1324.

[11] 于厚志，杨 庆，邓珏琳，等. 依那普利对实验兔肥厚心室肌电重构的影响及其机理研究 [J]. 中华心血管病杂志，2005;33(6):565-567.

[12] 缪丽燕，刘志华，蒋文平. 依那普利和缬沙坦对自发性高血压大鼠血管紧张素Ⅱ及其受体偶联 G 蛋白的影响[J]. 中华心血管病杂志，2000;28(3):189-191.

[13] 蒋雄京，李秋英，张宇清，等. 依那普利与吲哒帕胺对高血压患者中心和外周动脉压的影响[J]. 中华心血管病杂志，2005;33(10):885-888.

[14] 高凤兰. 依那普利干预对缺血—再灌注大鼠模型心肌细胞凋亡 Bcl-2 和 Bax 基因蛋白表达的影响[J]. 中国现代医药杂志，2006;8(3):1-3.

[15] 梁子敬，陈力华. 依那普利拉对大鼠缺血再灌心肌的作用[J]. 中国病理生理杂志，1996;12(2):194-196.

[16] 陈小平，郑新萍，薛伟珍，等. 依那普利对放射性心肌损伤 cTNT 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2005;3(2):104-106.

[17] 梁子敬，钟敏然. 依那普利对大鼠再灌注心律失常的影响[J]. 急诊医学，1996;5(4):214-216.

[18] 杨永耀，杨天和，吴立荣，等. 厄贝沙坦、依那普利及其合用对大鼠心肌缺血—再灌注损伤保护的对比研究[J]. 贵州医药，2005;29(6):497-499.

[19] 黄跃生，杨宗城，迟路湘，等. 烧伤后"休克心"的研究[J]. 中华烧伤杂志，2006;16(5):275-278.

[20] 黄跃生，烧伤早期脏器损害防治的研究进展[J]. 中华烧伤杂志，2003;19(5):257-260.

[21] 张建青，刘伊丽，赖世忠，等.血管紧张素转换酶抑制剂对缺氧心肌细胞的保护机制[J]. 中国循环杂志，1996;11(8):595-597

[22] 张 昕，袁晓晨，张振刚，等. 伊贝沙坦和依那普利对扩张型心肌病患者纤溶功能的影响[J]. 第二军医大学学报，2006;27(5):556-558.

[23] 卜聪亚，陈运贞. 依那普利对实验性心肌梗死大鼠左室 gp130 基因表达的影响[J]. 临床心血管病杂志，2004;20(4):225-228.

[24] 张 燕，张旭明，伍 卫，等. 依那普利对急性心肌梗塞兔心率变异性、压力反射敏感性与心肌电生理特性的影响[J]. 中华心血管病杂志，1999;27(5):394.

[25] Wall P, Buising C, Henderson L, et al. Enalaprilat improves systemic and mesenteric blood flow during resuscitation from hemorrhagic shock in dogs[J]. Shock, 2003;19(3):289-296.