

阿片类药物预处理对心脏的保护作用

董秀华¹ 卿恩明¹

Advance in cardioprotection of opioid preconditioning

DONG Xi-hua¹, QING En-ming¹

Department of Anesthesiology, Anzhen Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100029, China

【Abstract】 Opioids preconditioning can elicit cardiac protective effects like ischemic preconditioning but no paradoxical ischemic stimulation. The clinically used narcotic analgesics like morphine, fentanyl and remifentanyl can relieve injury through δ or κ opioids receptors. The mechanisms include G-proteins, protein kinase C, reactive oxygen species, inducible nitric oxide synthase, and nuclear transcription factor- κ B, and the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel is thought as the putative effect site. Although opioids seem to have promising properties in animal experiments, no direct extrapolation should be made from theoretical experimental knowledge, and the effects of each preconditioning protocol need to be evaluated in the patients.

【Key words】 opioid preconditioning; cardioprotection; narcotic analgesic

Murry 于 1986 年首次描述了缺血预处理 (ischemic preconditioning) 现象, 即短暂的心肌缺血后能使心脏耐受更长时间的缺血刺激。分早期保护作用, 发生于缺血刺激后 1 h~3 h, 延迟保护作用, 发生于缺血刺激后 12 h~72 h。后来在临床上也发现了缺血预处理的证据。心梗前短期内曾发生心绞痛的患者其预后比无症状心肌梗死病人好。

自发现缺血预处理以来, 人们一直在寻找使用药物法来产生缺血预处理达到心脏保护作用。许多药物如腺苷、硝酸甘油、ATP 敏感钾通道 (K_{ATP}) 开放剂 (nicorandil), 吸入麻醉药如异氟烷、地氟烷、七氟烷以及麻醉性镇痛药如吗啡等, 均具有模拟缺血刺激产生缺血预处理样的心脏保护作用, 即为药物预处理 (pharmacologic preconditioning)。

1 心脏阿片类药物预处理的生理基础

据报道成年大鼠心脏只有 δ 及 κ 阿片受体, 无 μ 受体^[1]。离体大鼠心肌细胞培养早期可发现 μ 受体, 一周后检测不到 μ 受体, 而 δ 受体密度逐渐增加至成年水平^[2]。人体心房肌细胞 3 种阿片受体均有分布, δ

与 μ 受体相对较多^[3]。

2 内源性阿片肽在缺血预处理中的作用

内源性阿片肽由脑啡肽 (enkephalin)、强啡肽 (dynorphin) 及内啡肽 (endorphin) 组成, 分别对应于 δ 、 κ 及 μ 阿片受体。内源性阿片肽不仅分布在脑与神经组织, 参与神经调节, 也分布于非神经组织。在大鼠心脏已发现脑啡肽及其前体脑啡肽原 (proenkephalin) 存在, 并且前脑啡肽原 (preproenkephalin) mRNA 在心脏组织中的水平比脑组织及其他组织中均高。值得注意的是, 尽管心脏前脑啡肽原 mRNA 水平很高, 然而其对应的肽水平却很低, 这暗示心脏中存在大量的脑啡肽前体物质, 在需要时能转换成活性肽。在大鼠心肌缺血以及肥厚模型中, 心室肌前脑啡肽原水平增加, 这可能是内源性阿片物质对应激的调节反应。心脏中存在大量的前脑啡肽原 mRNA 可能起到一种内分泌或自分泌调节作用。多种伤害性刺激, 如热休克可能通过生成内源性阿片肽前体物质来产生预处理作用。

在成年兔心肌细胞培养模拟缺氧模型中, 脑啡肽具有心肌保护作用, 其作用可被选择性 δ 阿片受体阻滞剂拮抗^[4]。 δ 阿片受体激动剂 DPDPE 为脑啡肽样物质, 能延长小鼠在低氧环境下的生存时间。另一种脑啡肽样物质 DADLE 具有诱导动物冬眠的作用, 在多种

作者单位: ¹首都医科大学附属北京安贞医院麻醉科 北京市

100029

器官移植中(包括心脏移植)显示出具有多器官保护功效。

内源性阿片肽中的强啡肽与缺血再灌注性心律失常有关。Wu^[5]发现,大鼠冠脉结扎后均发生了心律失常,缺血前使用强啡肽预处理能增加缺血后心律失常,而纳洛酮能减少缺血后心律失常的发生率。

3 阿片受体与阿片类药物预处理

既然阿片受体参与缺血预处理,人们自然想到外源性阿片类药物通过阿片受体可产生心脏保护作用。研究发现外源性阿片类药物可通过 δ 及 κ 阿片受体产生保护作用。由于心脏缺乏 μ 受体,故 μ 受体介导的心脏保护作用可能为中枢或外周效应。 μ 受体是否参与心脏保护作用还不能肯定。

3.1 δ 阿片受体

δ 阿片受体激动剂具有明确的心脏保护作用。最早发现吗啡可通过 δ 阿片受体来减少心肌梗死面积,选择性 δ 阿片受体阻滞剂可完全取消其心脏保护作用。目前研究表明,选择性 δ 及 $\delta 1^{[6]}$ 阿片受体激动剂均具有预处理作用,而其作用能被 δ 阿片受体阻滞剂拮抗。在人类心室肌 δ 阿片受体激动剂也显示出缺血预处理样的心脏保护作用^[3]。

3.2 κ 阿片受体

对 κ 阿片受体是否参与阿片类药物预处理的认识不一致,有人认为有促损伤作用,有人则认为有保护作用。促心律失常作用或预防心律失常作用的报道均有。导致结果不一致的原因可能与实验设计方法、动物种属差异,心肌缺血时间长短,以及药物剂量不同有关。Wu^[5]报道 κ 阿片受体能增加心肌缺血损伤,内源性 κ 阿片受体激动剂强啡肽能降低大鼠心室功能,并且在离体及在体缺血大鼠心脏模型都表现出可致心律失常作用。傅李莉^[7]也报道特异性 κ 阿片受体阻滞剂 MR2266 具有缺血预处理样抗心律失常作用及缩小心肌梗死范围,并且缺血预处理组中心房及心室肌强啡肽浓度比对照组低,提示强啡肽参与缺血预处理的心脏保护过程。然而 Pearl^[8]发现 κ 阿片受体激动剂不仅对缺血大鼠心脏可取得和 δ 阿片受体激动剂一样的保护作用,此作用可被选择性 κ 阿片受体阻滞剂 nor-BNI 拮抗,还能明显降低再灌注心律失常的发生率,此作用不被 nor-BNI 阻断。推测 κ 阿片受体激动剂的抗心律失常作用可能是直接的离子通道阻滞,而不是通过 κ 阿片受体来产生。国内陈迈^[9]也报道选择性 κ 阿片受体激动剂 U50 488H 具有延迟的心脏保护作用,其机制可能与细胞内钙稳态有关。

3.3 μ 阿片受体

由于心脏无 μ 阿片受体,故 μ 阿片受体激动剂介导的预处理作用,可能是通过外周及中枢阿片受体而发挥作用的。在人类 μ 阿片受体激动剂是否具有心脏保护作用还不清楚。

4 临床常用麻醉性镇痛药的预处理作用

4.1 吗啡

Schultz 最早发现吗啡能模拟缺血预处理来减少缺血再灌注心肌梗死面积^[10]。其作用是通过 δ 阿片受体, δ 阿片受体阻滞剂能拮抗其心脏保护作用。除静脉注射外,鞘内注射吗啡也同样具有减少梗死面积,减轻缺血再灌注损伤的作用^[11]。吗啡还具有延迟的保护作用^[12]。其心脏保护机制涉及线粒体 K-ATP 通道、自由基、G 蛋白、NOS 以及 NF- κ B^[12,13]。

4.2 芬太尼

研究芬太尼预处理的文章很少,可能与芬太尼为纯 μ 阿片受体激动剂有关,但芬太尼也能与 δ 及 κ 阿片受体结合。Kato^[14]研究了芬太尼对大鼠的心脏保护作用,芬太尼能增强缺血再灌注心肌的功能,此作用可被阿片受体阻滞剂纳洛酮、腺苷 A1 受体阻滞剂 DPCPX 以及线粒体 K-ATP 通道阻滞剂 5HD 拮抗。表明芬太尼是通过阿片受体,腺苷 A1 受体以及线粒体 K_{ATP} 通道起作用的。

4.3 雷米芬太尼

雷米芬太尼为新型超短效、强效阿片类药物,其对 μ 阿片受体有高选择性 ($EC_{50} = 2.6 \text{ nmol/L}$),对 δ 阿片受体 ($EC_{50} = 66 \text{ nmol/L}$) 及 κ 阿片受体 ($EC_{50} = 6.1 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 具有相对较低的选择性。在大鼠缺血心脏模型中,雷米芬太尼显示出剂量相关性的缺血预处理样心脏保护作用,选择性 μ 受体阻滞剂 (CTOP)、 δ 受体阻滞剂 (naltrindole) 及 κ 受体阻滞剂 (nor-binaltorphimine) 均可拮抗雷米芬太尼的心脏保护作用,而只有 δ 及 κ 受体阻滞剂可拮抗缺血预处理作用,说明 3 种阿片受体均参与了雷米芬太尼预处理过程^[15]。然而雷米芬太尼究竟是通过全身阿片受体还是心脏局部阿片受体起作用? 在大鼠离体灌注心脏模型中, Zhang^[16]发现雷米芬太尼是通过 κ 及 δ 阿片受体而不是通过 μ 阿片受体产生心脏保护作用,这与大鼠心脏只存在 κ 及 δ 阿片受体而无 μ 阿片受体相吻合。其机制涉及蛋白激酶 C 以及线粒体 K_{ATP} 通道。推测全身给雷米芬太尼时可以通过心脏外部 μ 阿片受体而产生心脏保护作用。雷米芬太尼预处理作用还与给药方式有关,缺血前短时间给药能减少异丙酚麻醉兔的缺血心肌梗死面积,

而持续给药几乎完全拮抗缺血预处理作用^[17]。

5 阿片类药物预处理的保护机制

阿片类药物预处理和缺血预处理的心脏保护机制相似,涉及线粒体 K_{ATP} 通道、G 蛋白、蛋白激酶 C、自由基、 NO 以及 $NF-\kappa B$ 等^[12,13,18]。外源性阿片物质通过 δ 或 κ 阿片受体,激活 G 蛋白,后者激活蛋白激酶 C,激活线粒体 K_{ATP} 通道以及自由基,产生心脏保护作用。延迟的保护作用还需 $NF-\kappa B$ 激活相关基因转录与蛋白质翻译。此外,肌膜 K_{ATP} 通道、酪氨酸激酶、糖原合酶激酶 (glycogen synthase kinase GSK), 12 脂氧合酶,以及前列环素也参与阿片类药物预处理保护机制。

一般认为线粒体 K_{ATP} 通道是阿片类药物预处理机制的效应靶器官。由于线粒体是机体的能源工厂以及细胞凋亡调节器官,早期与晚期保护作用最终均汇集于保护线粒体功能^[19]。缺血再灌注损伤时细胞内钙超载,线粒体发生肿胀,致使线粒体渗透转运孔 (permeability transition pore) 开放,以及由质子泵、ATP 合酶、腺苷酸转运子以及线粒体肌酸激酶组成的超分子复合体 (supramolecular complex) 功能障碍,导致 ATP 合成障碍,细胞内能量耗竭,线粒体内膜膜电位消失,细胞死亡。缺血或药物预处理时,线粒体 K_{ATP} 通道开放,使线粒体水肿减轻,能关闭线粒体渗透转运孔,保护线粒体超分子复合体功能,保证线粒体 ATP 合成功能及能量转运,维持内膜电位,从而减少细胞内钙超载,达到细胞保护作用^[23]。

6 结语

目前阿片类药物预处理研究尚处于动物实验阶段,已证明 δ 阿片受体激动剂可产生确切的心肌保护作用。然而目前的阿片类药物预处理实验结果一般是在心脏缺血前用药得出的,临床很难预测病人发生心肌缺血的时间,经常遇到病人已发生了心肌缺血才来治疗。阿片类药物是否在心肌缺血后仍有心肌保护作用目前还不清楚。如何把实验结果应用于临床,治疗缺血性心脏病病人,是今后将要解决的问题。

参考文献

- 1 Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 218(3): 877-881
- 2 Zinlichan R, Gefeld E, Eliahou H, et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats. *Circulation*, 1996; 93(5): 1020-1025
- 3 Bell SP, Sack MN, Patel A, et al. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36(7): 2296-2302
- 4 Yasushi T, Wolff RA, Chien GL, et al. Me5-enkephalin protects isolated adult rabbit cardiomyocytes via δ -opioid receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1999; 277(6): H2442-H2450
- 5 Wu JR, Chen YT, Lee AY. Opioids in myocardial ischemia: potentiating effects of dynorphin on ischemic arrhythmia, bradycardia and cardiogenic shock following coronary artery occlusion in the rat. *Eur Heart J*, 1993; 14(9): 1273-1277
- 6 Fryer RM, Wang YG, Hsu AK, et al. Dependence of δ -Opioid Receptor-Induced Cardioprotection on a Tyrosine Kinase-Dependent but Not a Src-Dependent Pathway. *JPET*, 2001; 299(2): 477-482
- 7 傅李莉, 夏强, 沈岳良. 内源性阿片物质参与大鼠缺血预处理的心肌保护作用. *生理学报*, 1998; 50(6): 603-610
- 8 Peart JN, Gross ER, Gross GJ. Effect of Exogenous Kappa-Opioid Receptor Activation in Rat Model of Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004; 43(3): 410-415
- 9 陈迈, 贾国良, 裴建明, 等. U50 488H 预处理大鼠诱导的延迟性心脏保护效应及其机制. *心脏杂志 (Chin Heart J)*, 2003; 15(5): 397-399
- 10 Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Morphine Mimics the Cardioprotective Effect of Ischemic Preconditioning via a Glibenclamide-Sensitive Mechanism in the Rat Heart. *Circulation Research*, 1996; 78(6): 1100-1104
- 11 Groban L, Vemon JC, Butterworth J. Intrathecal Morphine Reduces Infarct Size in a Rat Model of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesth Analg*, 2004; 98(4): 903-909
- 12 Jiang X, Shi E, Nakajima Y, et al. Inducible Nitric Oxide Synthase Mediates Delayed Cardioprotection Induced by Morphine In Vivo. *Anesthesiology*, 2004; 101(1): 82-88
- 13 Frassdorf J, Weber NC, Obald D, et al. Morphine induces late cardioprotection in rat hearts in vivo: the involvement of opioid receptors and nuclear transcription factor kappa B. *Anesth Analg*, 2005; 101(4): 934-941
- 14 Kab R, Ross S, Fox P. Fentanyl protects the heart against ischemic injury via opioid receptors, adenosine A1 receptors and KATP channel linked mechanism in rats. *Br J Anaesth*, 2000; 84(2): 204-214
- 15 Zhang Y, Iwamoto MG, Wong TM. Remifentanyl Preconditioning Protects against Ischemic Injury in the Intact Rat Heart. *Anesthesiology*, 2004; 101(4): 918-923
- 16 Zhang Y, Iwamoto MG, Wong TM, et al. Remifentanyl Preconditioning Confers Cardioprotection via Cardiac κ - and δ -Opioid Receptors. *Anesthesiology*, 2005; 102(2): 371-378
- 17 Kuzume K, Kuzume K, Wolff RA, et al. Remifentanyl limits infarct size but attenuates preconditioning-induced infarct limitation. *Coronary Artery Disease*, 2004; 15(7): 449-455
- 18 Zhang HY, Mpherson BC, Liu HP, et al. Role of Nitric-Oxide Synthase, Free Radicals, and Protein Kinase C δ in Opioid-Induced Cardioprotection. *JPET*, 2002; 301(3): 1012-1019
- 19 Elizabeth Murphy. Primary and Secondary Signaling Pathways in Early Preconditioning That Converge on the Mitochondria to Produce Cardioprotection. *Circ Res*, 2004; 94(1): 7-16