

左旋精氨酸在冠脉搭桥术中心肌保护作用研究进展*

陈晓伟 池一凡

(青岛大学附属医院市立医院心脏外科 山东 青岛 266000)

摘要 冠状动脉搭桥术(Coronary artery bypass grafting ,CABG)中发生心肌缺血再灌注损伤是难以避免的,而冠状动脉内皮损伤导致一氧化氮(nitrogen monoxidum NO)合成及释放减少是导致心肌缺血/再灌注损伤(Myocardial ischemia/reperfusion injury MI/RI)的重要因素。本文通过对左旋精氨酸(left-arginine L-Arg)与NO、MI/RI之间的联系、L-Arg对MI/RI的保护作用及其机制、L-Arg-NO的心肌保护作用与剂量之间关系以及L-Arg在CABG中的临床应用等方面的研究进行综述,阐明提供外源性L-Arg通过L-Arg-NO通路促进体内NO的合成及释放,探讨左旋精氨酸在冠脉搭桥术中心肌保护作用的可行性。

关键词 左旋精氨酸 冠状动脉搭桥术 心肌保护 心肌缺血再灌注损伤

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2010)10-1995-03

The Development of Left-arginine On Myocardial Protection during Coronary Artery Bypass Graft*

CHEN Xiao-wei, CHI Yi-fan

(Qingdao university affiliated hospital municipal hospital Cardiac Surgery, Shandong Qingdao, 266000)

ABSTRACT: The ischemia reperfusion injury of myocardial is unavoidable in coronary artery bypass grafting and the important reason of causing myocardial ischemia reperfusion injury is coronary artery endothelial injury which could cause the reducing of nitric oxide synthesis and release. This study is aim to explore the feasibility of L-Arg about myocardial protection function in coronary artery bypass grafting, through elaborating on the relation among L-Arg,NO and MI/RI; protection function and mechanism of L-Arg to MI/RI; the relationship between Myocardial protection and L-Arg dose and the clinical application of L-Arg in coronary artery bypass grafting.

Key words: L-Arg; CABG; Myocardial protection; Myocardial ischemia/reperfusion injury

Chinese Library Classification: R541.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2010)10-1995-03

心脏直视手术过程中有良好的心肌保护是患者术后能够顺利康复的重要因素。研究发现,心脏直视手术过程中,内皮细胞功能障碍,进而使一氧化氮(NO)合成和释放减少,是MI/RI这一病理生理发展过程中的重要环节^[1,2]。L-Arg是合成NO的前体物质,补充外源性L-Arg可促进内源性NO合成和释放,降低心脏直视手术过程中MI/RI、发挥心肌保护的作用已被众多实验所证明^[3,4]。现就L-Arg在CABG术中对心肌保护作用的临床研究概述如下:

1 L-Arg与NO、MI/RI之间的联系

L-Arg是NO的前体物质,在一氧化氮合成酶(NOS)的作用下可生成NO。环境L-Arg水平可调节NO的合成和释放,补充外源性L-Arg可增加内源性NO的合成和释放。NO是一种生物活性分子,主要由血管内皮细胞(endothelial cell, EC)合成,通过增加细胞内的环磷酸鸟苷(CGMP)而发挥广泛的生物作用。在心血管系统中,NO具有调节血管张力、防止血小板激活、抑制白细胞在血管内皮的粘附及调节心肌收缩力等生理作

用。实验表明,MI/RI时血清中NO含量减少^[5],其主要原因有:(1)合成NO的原料缺乏。正常情况下,瓜氨酸可再循环生成L-Arg,这个过程需要ATP。在MI/RI时,心肌能量生成不足,使瓜氨酸再循环生成L-Arg障碍;且L-Arg在细胞膜的转运主要依赖Na⁺依赖的转运系统完成,MI/RI时内皮细胞膜损伤导致L-Arg转运障碍;另外,缺血时血流量减少,氧含量也降低,因此NO生成减少。(2)MI/RI过程中,心肌细胞内钙超载,内皮细胞发生坏死或功能紊乱,合成NO的能力降低;(3)在MI/RI时爆发形成的超氧阴离子可抑制NOS的活性或直接灭活NO,且再灌注时内源性NOS抑制物激活,这将进一步导致NO释放减少。因此,NO减少将导致血管阻力增加,心肌收缩能力减弱,还将导致血小板激活,以及白细胞对内皮的粘附,引起血小板聚集,血栓形成,进而加重再灌注损伤。

2 L-Arg对MI/RI的保护作用及其机制

L-Arg的保护作用是通过保护冠状动脉血管内皮细胞的功能和释放NO来实现的,L-Arg-NO通路系统对减轻MI/RI

* 基金项目:青岛市卫生局资助基金(2008-wszd014)

作者简介:陈晓伟(1982-),男,现为山东省青岛市市立医院心脏外科研究生,研究方向:冠心病的外科治疗,

E-mail:chenxiaowei0409@sina.com,电话:15165246322

△通讯作者:池一凡,留法博士,硕士研究生导师,青岛市市立医院副院长,兼心脏中心科主任,从事冠心病、瓣膜病、

先心病及大血管疾病等外科治疗研究。E-mail:chenxiaowei0409@sina.com

(收稿日期:2011-01-18 接受日期:2011-02-23)

的保护作用及其机制如下。

2.1 L-Arg 增加冠状动脉血流量

NO 对冠状动脉有极其重要的血管扩张乃至收缩抑制作用。没有外部刺激,内皮细胞不断地释放出少量的 NO 维持平滑肌适当舒张。内皮细胞发生功能障碍时,NO 的生成和释放减少,冠状动脉收缩增强,甚至痉挛,NO 可能是生理的冠状动脉痉挛阻滞物质。

体内许多内源性血管活性物质,如缓激肽、组胺、凝血酶、P 物质和 5-羟色胺等所致内皮依赖性血管舒张,均系 NO 所介导^[6]。L-Arg 通过使 NO 生成增加,直接扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流量,提高心室功能。

2.2 L-Arg 抑制中性粒细胞活性

有人认为冠状动脉内皮功能失调使 NO 合成减少是中性粒细胞(PMN)介导再灌注损伤的早期触发机制^[7]。缺血再灌注的心肌释放中性粒细胞活化因子,使再灌注时中性粒细胞被活化,聚集在心肌组织周围,可直接黏附于内皮细胞和心肌细胞,阻塞心脏微循环,导致灌注障碍。活化的中性粒细胞还释放多种细胞毒性物质,包括蛋白酶自由基、花生四烯酸代谢产物,加重心肌损害。L-Arg 通过增加 NO 释放,下调心肌细胞和内皮细胞表面黏附分子,减少中性粒细胞的趋化、黏附,阻止中性粒细胞介导的损伤。研究^[8]表明 NO 供体及其前体药物可抑制中性粒细胞的浸润,降低缺血部位组织髓过氧化物酶的活性,并认为是 NO 心肌保护作用的重要原因。Pabla 等^[9]比较了 NO 在有中性粒细胞灌注及无中性粒细胞灌注时的心肌缺氧再氧合模型中的作用,发现在有中性粒细胞灌注时,NO 供体药物具有明显的心功能改善作用;在无中性粒细胞灌注时,NO 供体药物表现出心肌保护作用,这一结果提示抗中性粒细胞粘附聚集作用可能是 NO 供体心肌保护作用的重要机制。

2.3 L-Arg 拮抗氧自由基

氧自由基(oxygen freeradical, OFR)的大量生成亦是再灌注损伤的原因之一。缺血心肌的代谢改变为再灌注时 OFR 爆发产生提供了条件,内皮细胞存在供超氧阴离子通过的通道但缺乏过氧化氢酶,使内皮细胞成为缺血再灌注时 OFR 的主要来源,且最易受其损伤,同时心肌细胞本身也产生大量的 OFR。OFR 可引起细胞内核酸和蛋白质氧化降解,也可以攻击细胞膜。L-Arg 可通过促进 NO 的产生,减少过氧亚硝酸阴离子(ONOO⁻)生成,同时增加细胞内抗氧化物谷胱甘肽的水平,还可直接中和 OFR,消除 OFR 对心肌的损害。冷玉芳等^[10]对心内直视手术期间心肌保护的研究发现,实验组患者由于应用了 L-Arg,其主动脉开放后 cTn T 和丙二醛(MDA)的上升幅度较对照组明显降低,血浆超氧化物歧化酶(SOD)活性明显增高。说明 L-Arg 可有效提高机体清除自由基的能力,抑制脂质过氧化反应,稳定心肌细胞膜,使血清 cTn T 从心肌细胞漏出减少,发挥良好的心肌保护作用。

3 L-Arg- NO 的心肌保护作用与剂量有关

NO 在体内发挥生物学作用时有双重性,一方面在适当浓度时发挥着重要的生理功能,另一方面过量的 NO 又会产生负性作用。

MatheisG^[11]认为缺血前给予高浓度 L-Arg,可使大量聚积

的 NO 与再灌注时爆发产生的 OI 反应,生成 ONOO⁻,后者与 H⁺结合进而生成羟自由基(HO⁻)和二氧化氮自由基(NO₂⁻),不是强氧化剂,在体内对大多数生物分子的氧化作用有限而进一步形成的 HO⁻ 毒性很强,其无需铁离子的催化作用即可使细胞膜产生脂质过氧化而介导组织损伤。此外,HO⁻ 与含铁硫中心的酶结合致细胞核酸亚磷酸化,破坏 DNA 双螺旋结构,抑制细胞线粒体呼吸功能。

KrononMT^[12]等将低氧(8-10%)通气 60min,常温体外循环致心肌缺血 20min 的 15 只新生小猪,分为 3 组,分别使用无 L-Arg、4mmol/L、10mmol/L L-Arg 的含血停搏液保护 70min,结果显示 4mmol/L 组心肌复跳后收缩功能较对照组明显,冠脉血管阻力及共轭双烯含量较对照组显著降低,而 10mmol/L 组各项指标与对照组比较无显著性。

杨如松等^[13]将 48 只雄性 SD 大鼠随机分为 6 组,缺血对照组、1mM 组、3mM 组、10mM 组、30mM 组、100mM 组,进行离体心脏灌流实验观察缺血前及再灌注后左心功能,冠脉流出液中乳酸脱氢酶、心肌 ATP 含量。结果显示:在缺血前予 1mM、3mM 的 L-Arg 能减轻再灌注损伤;而给予高于 3mM 的 L-Arg 并不能减轻再灌注损伤,100mM 组甚至加重了再灌注损伤程度,表明 L-Arg 在 MI/RI 中发挥双重作用。说明 L-Arg 的作用与剂量有关。

4 L-Arg 在 CABG 中的临床应用

目前国内对 L-arg 的研究多处于基础阶段,虽然 L-Arg 已经在体外实验中被证实能降低 MI/RI,但是临床研究非常有限。而且临床研究方面局限于先心病和瓣膜病等病种^[1,2,3,10,14],在 CABG 术方面较少涉及。仅国外有少量报道。

Ugursay 等^[15]研究显示在对照组的急性心梗患者灌注液中添加 L-Arg 可提高患者心肌氧含量以及自动复跳率、稳定循环、降低围术期再发心梗发生率、缩短 ICU 监护和总住院时间,表明将 L-Arg 应用到 CABG 术中作为心肌保护措施是一种安全的技术。Wallace 等^[16]在 CABG 患者中应用 L-arg,结果显示实验组患者的冠状动脉血管阻力、平均动脉压、桥血管血流量均较对照组理想,实验组患者的心肌保护效果优于对照组。说明 L-arg 能有效降低 CABG 术中桥血管的收缩,增加桥血管血流量。Carrier 等^[17]在一项前瞻、双盲、随机的临床对比研究中报道,在 CABG 中应用 L-arg 能显著降低血清中心肌标志物的含量,降低 MI/RI,发挥心肌保护作用。

综上所述提供外源性 L-Arg,通过 L-Arg-NO 通路,促进体内 NO 浓度增加,可产生对心肌细胞保护作用,目前对 L-Arg 的研究多出基础阶段,随着研究的深入和大量临床实验的开展以及对药物使用剂量和药物联合作用的进一步研究,L-Arg 将在 CABG 术中有更广阔的应用前景。

参考文献(References)

- [1] 刘丽梅,陈丽,朱爱萍.左旋精氨酸对体外循环心内直视手术心肌保护作用研究[J].中国药物与临床,2004,4(11):840-841
Liu Li-mei, Chen Li, Zhu Ai-ping. Study on the myocardial protection of L-arginine in open heart operation with cardiopulmonary bypass [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2004,4(11):840-841
- [2] 俞晓立,张希,姚尖平,等.左旋精氨酸含血停搏液对未成熟心肌的

- 保护效果[J].国际医药卫生导报,2005,11(12):9-11
- Yu Xiao-li, Zhao Xi, Yao Jian-ping, et al. Protective Effects of L-arginine Blood Cardioplegia on Immature Myocardium [J]. International medical and health bulletin, 2005,11(12):9-11
- [3] 张建卿,孟树萍,崔识远,等.L-精氨酸在婴幼儿心内直视手术中的心肌保护研究[J].实用诊断与治疗杂志,2003,17(5):362-363
- Zhang Jian-qing, Meng Shu-ping, Cui Shi-yuan, et al. Effect of L-arginine on myocardial protection in children's congenital heart disease [J]. Journal of Practical Diagnosis and Therapy, 2003,17(5):362-363
- [4] 陈远丰,冷玉芳,马玉清. 1,6-二磷酸果糖和左旋精氨酸对心内直视手术期间血清心肌钙蛋白 T 的影响[J].中国医师进修杂志,2007,30(2):6-8
- Chen Yuan-feng, Leng Yu-fang, Ma Yu-qing. Effect of fructose-1,6-diphosphate and L-arginine on cardiac troponin T during open heart surgery under cardiopulmonary bypass[J]. Journal of Postgraduates of Medicine, 2007, 30(2):6-8
- [5] 杨贵荣,董果雄,张杜华,等. 镁对实验性心肌缺血再灌注血小板功能的影响[J].山东大学学报,2003,11(5):426-428
- Yang Gui-rong, Dong Guo-xiong, Zhang She-hua, et al. Effect of magnesium on platelet function in a model of myocardial ischemia-reperfusion [J]. Acta Academiae Medicinae Shandong, 2003,11(5):426-428
- [6] 胡尚嘉,李丽晶,胡林春. 一氧化氮的生理作用[J].吉林医学院学报,1998,18(3):83-84
- Hu Shang-jia, Li Li-jing, Hu Lin-chun. Physiological effect of NO [J]. Journal of Beihua University,1998,18(3):83-84
- [7] Lefler DJ. Myocardial Protective actions of nitric oxide donors after myocardial ischemia and reperfusion [J]. New Horiz, 1995, 3:105
- [8] 姜桢,郭克芳,董苏斐.左旋精氨酸与氧自由基的相互作用[J].临床麻醉学杂志,2000,16:503-505
- Jiang Zhen, Guo Ke-fang, Dong Su-fei. The Interaction of L-arginine and Oxygen Radicals [J]. The Journal of Clinical Anesthesiology, 2000,16:503-505
- [9] Pabla R, Buda AJ, Flynn DM, et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion [J]. Cir Res, 1996, 78: 65-72
- [10] 冷玉芳,马玉清,陈远丰.左旋精氨酸对心内直视手术期间血清心肌钙蛋白 T 的影响[J].临床麻醉学杂志,2008,24(3):194-196
- Leng Yu-fang, Ma Yu-qing, Chen Yuan-feng. Effect of L-arginine on cardiac troponin T during open heart surgery under cardiopulmonary bypass. J Clin Anesthesiol, 2008, 24(3):194-196
- [11] Matheis G, Sherman MP, Buekberg GD, et al. Role of L-Arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury [J]. AJP - Heart and Circulatory Physiology, 1992, 262:H616- H620
- [12] Kronon MT, Allen BS, Halldrosson A, et al. Dose dependency of L-Arginine in neonatal myocardial protection: the nitric oxide paradox[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 118:655- 664
- [13] 杨如松,吴熹,马旺扣.不同浓度的 L-精氨酸在心肌缺血再灌注损伤中的不同效应[J].江苏医药杂志,2002,28(9):668-670
- Yan Ru-song, Wu Xi, Ma Ru-kou. Effect of L-Arginine-NO pathway in myocardial ischemia and reperfusion in isolated langendorff rat heart model. Jiangsu Med J, 2002, 28(9):668-670
- [14] 王俊霞,高金贵,李浩,等.L-精氨酸对婴幼儿室间隔缺损修补术心肌缺血/再灌注损伤的影响[J].实用儿科临床杂志,2007,22(13):1028-1030
- Wang Jun-xia, Gao Jin-gui, Li Hao, et al. Effects of L-Arginine on Infants Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury during Repair of Ventricular Septal Defect [J]. J Appl Clin Pediatr, 2007,22(13):1028-1030
- [15] Ugursay Kiziltepe, Bahar Tunctan, Zeynep Bastuzel Eyiletten, et al. Efficiency of L-arginine enriched cardioplegia and non-cardioplegic reperfusion in ischemic hearts[J].International Journal of Cardiology, 2004(97):93-100
- [16] Wallace AW, Ratcliffe MB, Galindez D, et al. L-arginine infusion dilates coronary vasculature in patients undergoing coronary bypass surgery[J]. Anesthesiology, 1999 Jun;90(6):1577-1586
- [17] Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, et al. Cardioplegic arrest with L-arginine improves myocardial protection: results of a prospective randomized clinical trial [J]. Ann Thorac Surg, 2002, Mar;73(3):837-842