

文章编号: 1001-098X(2001)01-0001-03

延迟相心肌缺血预适应机制的核医学方法研究

王淑侠

(中国医科大学附属第二临床学院核医学科,辽宁沈阳 110001)

摘要: 心肌缺血预适应是目前已知心脏保护作用最为强大的、心脏固有的自我保护机制,阐明预适应机制是临床合理地利用预适应保护作用的前提。延迟相预适应机制目前主要有 NO(一氧化氮)假说、自由基机制、保护性蛋白的作用和 ATP敏感性钾通道作用等。引入 ^3H -亮氨酸,利用液闪技术,已直接从因果关系上证实保护性蛋白在预适应保护中的作用。利用 SPECT 可无损伤地在活体内显示预适应心肌特点,而 PET 则可进行预适应心肌代谢改变与心功能关系的研究。

关键词: 缺血预适应; 心肌; ^3H -亮氨酸; 单光子发射断层显像; 正电子发射断层显像

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

心肌缺血预适应 (ischemic preconditioning, myocardial) 是指心肌在经历了短暂、亚致死性缺血刺激后对随后发生的致死性缺血损伤产生耐受的现象,包括抗梗死、抗心肌顿抑、抗心律失常及减少心功能损害等。预适应现象最初于 1986 年在犬的动物实验中提出,目前认为,预适应现象存在二个时间段:早期相 (又称经典的预适应, classic preconditioning) 即缺血刺激后即刻产生的心肌保护作用,持续 12 h; 延迟相 (第二窗, delayed phase of protection, second window of preconditioning), 缺血刺激发生一段时间后缓慢出现,逐渐增强的,存在于一定时间段内 (24~72 h) 的心肌保护现象。预适应是心肌固有的,目前已知效果最强的心脏自我保护机制,对预适应的研究有助于寻找冠脉缺血性疾病的合理治疗方案,减少心脏外科手术对心肌的损伤及保护高危心肌,而延迟相预适应的特点更适合于临床应用,因而引起了广泛的关注,成为目前心血管领域的研究热点之一。

1 延迟相心肌缺血预适应的特点

(1) 延迟相心肌保护是多种动物体内普遍存在的现象,目前在犬、鼠、兔动物实验中得到了一致证实,猪、羊动物体内也已部分证实预适应保护效果^[1]。严格筛选的病例对照研究^[2]、回顾性^[3]及前瞻性^[4]统计分析表明,人类心肌梗死前心绞痛对减轻

心肌损伤,改善愈后具有重要意义。体外培养的人心房及心室肌细胞也能产生晚期预适应保护现象。

(2) 除了缺血刺激,其它应激如缺氧、高温、代谢抑制、多种药物等也能产生预适应保护作用,提示预适应是多因素引发的,可通过多途径介导的保护效应。

(3) 多次重复的药物刺激如腺苷受体激动剂 CCPA 可延长心肌保护时间^[5]。

(4) 早期与晚期预适应可叠加产生增强的心肌保护效果^[6]。

2 延迟相心肌缺血预适应的机制

延迟相心肌缺血预适应机制尚未完全阐明。目前的研究提示,延迟相预适应保护机制可能是:

(1) 缺血刺激或其他应激因素产生 NO(一氧化氮)^[7], NO 独立地 (或与反应性氧自由基协同) 使蛋白激酶 C- ϵ (PKC- ϵ) 独立地 (或与酪氨酸蛋白激酶协同)^[8]活化核因子 kappa B (nuclear factor-kappa B), 产生基因转录^[9], 使诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) mRNA 增加, iNOS 活性增强, 在随后的致死性缺血损伤中通过 iNOS 产生了预适应保护作用^[10-11]。

(2) 核因子活化产生基因转录,合成保护性蛋白,产生延迟相心肌保护^[12]。保护性蛋白究竟是哪一种蛋白,目前尚不清楚,可能是①热休克蛋白^[13],推测热休克蛋白通过促进蛋白合成,稳定新形成的蛋白和修复变性蛋白产生保护作用;②线粒体锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD) 研究表明, Mn-SOD 含量增加和活性增强与预适应效应的时间窗一致,且抑

收稿日期: 2000-09-04

作者简介: 王淑侠 (1965-) 女, 辽宁沈阳人, 中国医科大学第二临床学院核医学科博士研究生, 主要从事核心脏病学研究。

审校者: 中国医科大学附属第二临床学院核医学科 裴著果

制 M_n-SOD 则预适应保护效果消失。M_n-SOD 可能通过减少自由基产生,减轻再灌注损伤而产生心肌保护效应^[14,15];③ pro-apoptic (box) 和 或 anti-apoptic (bclx) 蛋白表达改变。通过使 bclx /box 比例增加,减少细胞凋亡,从而减轻心肌坏死程度^[16]。

(3) 延迟相心肌保护作用的产生有 ATP 敏感性钾通道^[17,18]参与。推测预刺激通过 PKC ϵ 活化,使某种未知蛋白磷酸化,从而使 ATP 敏感性钾通道开放。ATP 敏感性钾通道是预适应保护的最终效应器。

3 核医学方法在缺血预适应研究领域的应用

Rizvi A 等^[12]通过在兔体内引入³H-亮氨酸,首次从因果关系上证实了延迟相预适应是由保护性蛋白的合成而产生的。亮氨酸是人体必需的氨基酸,蛋白质合成须利用亮氨酸,因而可通过测³H 推测蛋白质合成量,表明核医学方法在预适应机制研究中具有独到的优势。放射性自显影方法可定位、定量细胞内蛋白的合成与亚细胞分布,因而可利用³H-亮氨酸的心肌放射性自显影进一步显示预适应保护蛋白的数量与亚细胞分布。目前对预适应机制的研究多通过动物模型和组织培养细胞,以梗死面积或细胞死亡率作为评价指标,这种研究方式不适于人类预适应的观察与评价。心肌梗死阳性显像剂^{99m}Tc^m-glucarate 可在几分钟内迅速显示梗死灶,而抗肌凝蛋白抗体通过特异性抗原抗体反应可准确定量心肌梗死面积^[19],适用于活体内连续动态观察。利用正电子标记的放射性核素标记生理代谢物和药物的 PET 显像有助于对预适应心肌代谢改变的研究,如¹⁵O-O₂ 评价心肌氧耗量,¹¹C-CGP-1127 研究心脏 β 受体在预适应中的变化等。

目前,尚无一种理想的药物来诱发晚期预适应。有人采用腺苷与去甲肾上腺素并用,抵消了彼此对全身的不良影响,在动物体内成功诱导了预适应保护。ATP 依赖的钾通道激动剂 nicorandil 已用于临床心绞痛的治疗。一氧化氮供体硝酸盐类临床应用十分广泛。随着预适应机制的阐明,将会推动人类缺血性心脏病的治疗和外科手术时进行心肌保护进入一个崭新的阶段,更为理想的预适应药物也将在不久的将来用于临床实践。

参考文献:

[1] Meldrum DR. Mechanisms of cardiac precondition-

ing: ten years after the discovery of ischemic preconditioning [J]. *J Surg Res*, 1997, 73(1): 1-13.

- [2] Nagao K, Satou K, Arima K, et al. Relationship between preinfarction angina and time interval to reperfusion with thrombolytic therapy in acute myocardial infarction [J]. *Jpn Circ J*, 1997, 61(10): 843-849.
- [3] Tomoda H, Aoki N. Comparison of protective effects of preinfarction angina pectoris in acute myocardial infarction treated by thrombolysis versus by primary coronary angioplasty with stenting [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(6): 621-625.
- [4] Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(4): 970-975.
- [5] Dana A, Baxter GF, Walker JM, et al. Prolonging the delayed phase of myocardial protection: repetitive adenosine A1 receptor activation maintains rabbit myocardium in a preconditioned state [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(5): 1142-1149.
- [6] Meldrum DR, Cleveland JC Jr, Rowland RT, et al. Early and delayed preconditioning: differential mechanisms and additive protection [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(2 Pt 2): H725-H733.
- [7] Bolli R, Bhatti ZA, Tang XL, et al. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide [J]. *Circ Res*, 1997, 81(1): 42-52.
- [8] Ping P, Takano H, Zhang J, et al. Isoform-selective activation of protein kinase C by nitric oxide in the heart of conscious rabbits: a signaling mechanism for both nitric oxide-induced and ischemia-induced preconditioning [J]. *Circ Res*, 1999, 84(5): 587-604.
- [9] Xuan YT, Tang XL, Banerjee S, et al. Nuclear factor-kappa B plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits [J]. *Circ Res*, 1999, 84(9): 1095-1109.
- [10] Jones WK, Flaherty MP, Tang XL, et al. Ischemic preconditioning increases iNOS transcript levels in conscious rabbits via a nitric oxide-dependent mechanism [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(8): 1469-1481.
- [11] Imagawa J, Yellon DM, Baxter GF. Pharmacological evidence that inducible nitric oxide synthase is a mediator of delayed preconditioning [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(3): 701-708.
- [12] Rizvi A, Tang XL, Qiu Y, et al. Increased protein synthesis is necessary for the development of late preconditioning against myocardial stunning [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(3 Pt 2): H874-H884.

- [13] Su CY, Chong KY, Owen OE, et al. Constitutive and inducible hsp70s are involved in oxidative resistance evoked by heat shock or ethanol[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(3): 587-598.
- [14] Yamashita N, Hoshida S, Taniguchi N, et al. A "second window of protection" occurs 24h after ischemic preconditioning in the rat heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(6): 1181-1189.
- [15] Dana A, Jonassen AK, Yamashita N, et al. Adenosine A(1) receptor activation induces delayed preconditioning in rats mediated by manganese superoxide dismutase[J]. *Circulation*, 2000, 101(24): 2841-2848.
- [16] Baghelai K, Graham LJ, Wechsler AS, et al. Delayed myocardial preconditioning by alpha-adrenoceptors involves inhibition of apoptosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(5): 980-986.
- [17] Bernardo NL, D'Angelo M, Okubos, et al. Delayed ischemic preconditioning is mediated by opening of ATP-sensitive potassium channels in the rabbit heart[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(4 Pt 2): H1323-H1330.
- [18] Bernardo NL, Okubo S, Maaieh MM, et al. Delayed preconditioning with adenosine is mediated by opening of ATP-sensitive K(+) channels in rabbit heart[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(1 Pt 2): H128-H135.
- [19] Khaw BA. The current role of infarct avid imaging[J]. *Semin Nucl Med*, 1999, (3): 259-270.

Nuclear medicine methods in the field of studying the mechanisms of delayed phase of myocardial preconditioning

WANG Shu-xia

(Department of Nuclear Medicine, No. 2 Affiliated Hospital, China Medical University, Liaoning, Shenyang 110001, China)

Abstract Ischemic preconditioning is the intrinsic and most potent myocardial protection we know now. To illuminate its mechanism is the foundation of rational therapeutic application. Nowadays there are some theories about delayed phase of preconditioning such as nitric oxide hypothesis, free radical mechanisms, protective protein synthesis and opening of ATP-sensitive potassium channels. By incorporation ^3H -leucine, using liquid scintillation counter, we now know there was protective protein synthesis during preconditioning. SPECT could study the characteristics of preconditioned myocardium *in vivo*, and PET might further show the metabolism, energy consumption and its relationship to myocardium dysfunction.

Key words ischemic preconditioning; myocardial; ^3H -leucine; single photon emission computerized tomography; positron emission tomography

文章编号: 1001-098X(2001)01-0003-05

核素炎症定位显像在炎症性肠道疾病中的临床应用

何薇

(上海华东医院核医学科, 上海 200040)

摘要: 核素炎症定位显像有助于早期诊断溃疡性结肠炎与 Crohn's 病, 特别是能够判断疾病的活动度, 评价其对治疗的反应。本文简单介绍几种用于这二种疾病诊断的放射性药物及各自临床应用价值。

关键词: 溃疡性结肠炎; Crohn's 病; 核素显像

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

收稿日期: 2000-06-17

作者简介: 何薇 (1967-), 女, 浙江慈溪人, 上海华东医院核医学科主治医生, 硕士研究生, 主要从事临床核医学研究。

审校者: 上海华东医院核医学科 蒋茂松

溃疡性结肠炎是直肠和结肠炎性疾病, Crohn's 病为胃肠道慢性肉芽肿性疾病, 习惯上统称它们为炎症性肠病 (IBD) 或更确切地宜称为特发性炎症性肠病, 即 IBD。由于 IBD 的临床表现较少