

依达拉奉在心血管疾病中的应用研究进展

夏 阳¹综述,廖德宁²审校(1.解放军第 101 医院心内科,江苏无锡 214044;

2.上海长征医院心内科 200003)

【关键词】 依达拉奉; 急性心肌梗死; 病毒性心肌炎; 扩张型心肌病; 心力衰竭

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.22.060 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)22-3054-02

目前依达拉奉临床上多用于脑梗死急性期的治疗,以减轻脑水肿及脑组织损伤。近年来的研究表明,依达拉奉还可进一步扩大用于治疗心肌缺血、肾脏缺血和肝脏缺血等疾病。本文就依达拉奉在心血管疾病中的应用作一综述。

1 动物实验研究结果

Sukmawan 等^[1]研究证实,依达拉奉能保护犬缺血再灌注后的冠状动脉微血管内皮细胞,减轻因缺血再灌注引起的冠脉内皮细胞损伤。Yamazaki 等^[2]在大鼠心肌缺血再灌注模型的实验中发现,在再灌注前使用依达拉奉可以阻止再灌注引起的致命性心律失常,并能减轻缺血或缺血再灌注引起的心脏功能恶化。张弛等^[3]的研究表明在大鼠心肌缺血再灌注损伤中依达拉奉能够减少氧自由基的产生,提高氧自由基的清除能力,减少心肌酶的释放,从而减轻心肌缺血再灌注损伤,具有较好的心肌保护作用。吴云良^[4]研究发现依达拉奉在大鼠心肌缺血再灌注损伤过程中,可以通过提高超氧化物歧化酶(SOD)来降低心肌梗死面积。席海龙等^[5]的研究表明,依达拉奉注射液对兔缺血再灌注损伤心肌具有保护作用,可明显降低血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTn I) 和丙二醛(MDA)水平,提高 SOD 活性,明显减轻心肌细胞和组织的损伤。Onogi 等^[6]在兔实验中发现依达拉奉能减少心肌中的羟自由基和超氧化物以及在再灌注时增强一氧化氮的生成,从而缩小急性心肌梗死面积,改善心脏功能和左室重构。Shimazaki 等^[7]在自身免疫性心肌炎大鼠的实验中发现,依达拉奉能减弱氧化应激介导的心肌细胞凋亡和功能障碍。张海金等^[8]研究亦表明依达拉奉能够减少心肌细胞凋亡,且心肌细胞凋亡减轻与下调 Bax 蛋白表达、上调 Bcl-2 蛋白表达以及 Bcl-2/Bax 比值有关。Ishizawa 等^[9]在动物实验中发现,依达拉奉可以明显阻止心肌硫代巴比妥酸反应物的增加及磷酸肌酸/Z-磷酸腺苷的下降,阻止异丙肾上腺素引起的心肌内解耦联蛋白-mRNA 及蛋白表达的增加,从而改善心脏的能量代谢。Yano 等^[10]通过 1 项左心室快速起搏 4 周诱导狗心力衰竭研究表明,依达拉奉治疗组心脏的收缩和舒张功能均得到明显改善。以上研究提示,依达拉奉作为一种自由基清除剂和抗氧化剂,有显著的心肌保护作用,在维持心脏正常生理功能方面起到了重要作用。

2 在心血管疾病中的临床应用

2.1 在急性心肌梗死(AMI)治疗中的应用 早期开通闭塞血管,恢复心肌再灌注,挽救濒死心肌或缩小心肌梗死的范围是 AMI 治疗的关键。但心肌再灌注过程中,能产生大量氧自由基,可导致:(1)细胞膜脂质过氧化,使得正常的结构受到破坏,通透性增加,线粒体肿胀,DNA、RNA 交链断裂,染色体畸变,细胞死亡,使梗死面积增加;(2)抑制前列环素合成酶,激活血小板环化酶,生成大量的血栓素 A₂,使肌浆网钙依赖性 ATP 失

活,肌浆网摄钙能力下降,肌浆内钙离子浓度升高,兴奋收缩耦联受损,从而心肌收缩能力下降;(3)缺血心肌与正常心肌之间传导性和不应期出现差异,导致兴奋折返增多, α 受体对儿茶酚胺反应性增强、自律性升高及致颤阈值降低,故更易引起再灌注性心律失常^[11]。

国内外许多研究表明,依达拉奉可有效地减轻 AMI 时的再灌注损伤,从而改善患者的临床症状及预后。Tsujita 等^[12]在对 101 例 AMI 患者静脉注射依达拉奉后证明,依达拉奉能减少梗死面积、氧化应激及再灌注心律失常,改善左心室的收缩功能。吴小波等^[13]研究表明,AMI 患者急诊 PCI 术后 MDA 明显升高,依达拉奉能减轻其升高水平,减轻心肌缺血再灌注损伤,并能缩小 CK-MB 时间-浓度曲线下估测的梗死面积。刘振吉等^[14]研究表明,依达拉奉治疗急性心肌梗死可以减少再灌注心律失常,但对增加再通率无明显疗效。崔耀刚等^[15]研究表明,依达拉奉具有降低 AMI 溶后后心肌再灌注损伤的作用,并能改善近期心功能。戴午阳等^[16]在一项随机、安慰剂对照试验中发现,依达拉奉减少 AMI 溶栓后再灌注时的室性心律失常发生率,减少心肌顿抑的出现,增强再灌注左心室的收缩功能。张利华等^[17]的研究表明,依达拉奉治疗 AMI 后左室射血分数明显升高,恶性心律失常发生率明显降低。毛怀东等^[18]研究发现,依达拉奉可以明显降低 AMI 各种酶的释放,减少缺血-再灌注造成的心肌损伤,促进心功能恢复。甘艳等^[19]的研究表明,在常规抗心肌缺血治疗基础上加用依达拉奉,可明显减轻再灌注损伤,改善 AMI 的生存率及预后。

2.2 在病毒性心肌炎治疗中的应用 病毒性心肌炎的发病过程中,中性粒细胞吞噬微生物致耗能代谢增加,产生大量氧自由基,同时免疫反应过程中产生的抗体复合物、补体等可促进吞噬细胞产生氧自由基。而机体清除自由基和抑制自由基反应的酶系统,如 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶等无法迅速清除大量堆积的氧自由基,从而导致心肌过氧化损伤,在此基础上容易出现心律失常及心力衰竭。近年临床治疗心肌炎的抗氧化剂主要包括维生素 C、黄芪及其提取物和辅酶 Q10 等。依达拉奉作为一种新型自由基清除剂具有比传统抗氧化剂更强的抑制过氧化损伤作用,用于治疗病毒性心肌炎有一定的疗效。

戴闯等^[20]研究认为依达拉奉的抗氧化能力优于传统抗氧化剂,其在病毒性心肌炎的抗氧化治疗中有明显效果。李颖庆等^[21]选择将 100 例病毒性心肌炎患者随机分为依达拉奉组及对照组,对照组给予极化液、维生素 C 等常规药物治疗,依达拉奉组在常规药物治疗基础上加用依达拉奉,结果显示依达拉奉组(56%)临床治愈率显著高于对照组(32%)。

2.3 在扩张型心肌病的临床应用 国内外许多学者发现,在扩张型心肌病的发病过程中,氧自由基可能通过以下途径导致扩张型心肌病及其心力衰竭的形成和发展:(1)脂质过氧化导

致膜损伤,使心肌细胞膜完整性遭到破坏,最终可导致细胞死亡。(2)氧自由基可损伤血管内皮,导致内皮细胞功能障碍。(3)氧自由基损害心肌细胞超微结构。上述过程可导致心肌纤维化,损害了心肌机械做功的结构基础和兴奋-收缩耦联,使心肌收缩力、心室顺应性下降,影响心肌收缩及舒张功能。李颖庆等^[22]认为依达拉奉能在一定程度上改善扩张型心肌病的心功能状态。

2.4 在心力衰竭方面的临床应用 在引起心力衰竭的诸多因素中,氧自由基及其脂质过氧化物的作用不要忽视。氧自由基作用于心肌细胞膜的不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化损伤影响膜的液态性、流动性及通透性,致细胞膜内钙离子过荷,影响心功能。其次,氧自由基及脂质过氧化物可使心肌细胞线粒体肿胀、崩解、ATP 合成障碍,导致心肌收缩力下降;同时破坏溶酶体膜,使其释放磷脂酶并激活膜旁磷脂酶,影响心脏的收缩与舒张功能。依达拉奉作为目前新型有效清除氧自由基之药物,在心力衰竭治疗方面可能有一定的临床应用价值。范华杰等^[23]研究表明,在常规治疗基础上,加用依达拉奉是心力衰竭治疗的一个新途径。但依达拉奉在心力衰竭方面的应用前景尚需更多的研究来揭示。

总之,依达拉奉可有效保护心肌,治疗多种心血管疾病,而且依达拉奉具有良好的耐受性,无过敏反应及低血压、心动过速等不良反应发生,用药方便,简单可行,具有较高的开发前景和临床应用价值。

参考文献

[1] Sukmawan R, Yada T, Toyota E, et al. Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/reperfusion on the beating canine heart in vivo [J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 104(4): 341-348.

[2] Yamazaki K, Miwa S, Toyokuni S, et al. Effect of edaravone, a novel free radical scavenger, supplemented to cardioplegia on myocardial function after cardioplegic arrest: in vitro study of isolated rat heart [J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(3): 228-235.

[3] 张弛, 郑李娜. 不同剂量依达拉奉对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. *山西医药杂志*, 2010, 39(10): 929-930.

[4] 吴云良. 依达拉奉对大鼠心肌缺血再灌注的影响 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(8): 14-17.

[5] 席海龙, 郑泽琪, 施国祥. 依达拉奉注射液对兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *江西医学院学报*, 2009, 49(8): 6-10.

[6] Onogi H, Minatoguchi S, Chen XH, et al. Edaravone reduces myocardial infarct size and improves cardiac function and remodelling in rabbits [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(11): 1035-1041.

[7] Shimazaki H, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. The antioxidant edaravone attenuates ER-stress-mediated cardiac apoptosis and dysfunction in rats with autoimmune myo-

carditis [J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(9): 1082-1090.

[8] 张海金, 滕宗艳, 王静. 依达拉奉对大鼠心肌再灌注抗凋亡作用的机制 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2011, 20(5): 461-464.

[9] Ishizawa M, Mizushige K, Noma T, et al. An antioxidant treatment potentially protects myocardial energy metabolism by regulating uncoupling protein 2 expression in a chronic beta-adrenergic stimulation rat model [J]. *Life Sci*, 2006, 78(25): 2974-2982.

[10] Yano M, Okuda S, Oda T, et al. Correction of defective interdomain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure [J]. *Circulation*, 2005, 112(23): 3633-3643.

[11] 叶维聪, 李树裕, 苏伟青, 等. 依达拉奉对急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤的影响 [J]. *黑龙江医学*, 2009, 33(11): 821-824.

[12] Tsujita K, Shimomura H, Kaikita K, et al. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2006, 70(7): 832-837.

[13] 吴小波, 李斌, 王圣. 依达拉奉对急诊 PCI 术后心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. *海南医学*, 2011, 22(3): 53-55.

[14] 刘振吉, 李永强, 赵树芬. 依达拉奉对急性心肌梗死静脉溶栓治疗再灌注损伤的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(8): 889-890.

[15] 崔耀刚, 吕小宁. 依达拉奉对急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(3): 71-73.

[16] 戴午阳, 王永东, 李晓东. 依达拉奉对急性心肌梗死再灌注损伤心肌保护作用的临床观察 [J]. *江苏医药*, 2009, 35(12): 1497-1498.

[17] 张利华, 刘军, 李波, 等. 依达拉奉治疗急性心肌梗塞的疗效观察 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2009, 18(4): 381-382.

[18] 毛怀东, 宋海锋, 莫文庆, 等. 依达拉奉治疗急性心肌梗死的酶学观察 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(17): 170-171.

[19] 甘艳, 郑春晓. 依达拉奉注射液对急性心肌梗死再灌注损伤的保护作用 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(23): 67-68.

[20] 戴闯, 刘静, 吴屹. 依达拉奉在鼠氧自由基心肌损害和人病毒性心肌炎中的抗氧化作用研究 [J]. *西南军医*, 2010, 12(2): 230-232.

[21] 李颖庆, 谭小进, 符晖, 等. 依达拉奉治疗病毒性心肌炎疗效观察 [J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(1): 5-7.

[22] 李颖庆, 符晖, 文红艳. 依达拉奉对扩张型心肌病的临床疗效观察 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2008, 6(9): 664-666.

[23] 范华杰, 赵挺, 乔斌. 依达拉奉治疗充血性心力衰竭 42 例 [J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39(9): 1260-1261.