

Rho 激酶抑制剂法舒地尔在冠心病治疗中的应用进展

闫生玲, 周 静, 高 峰

摘要: Rho 激酶参与了冠心病发病的病理生理机制, Rho 激酶抑制剂具有抗血管痉挛和抗动脉硬化等作用。因此, Rho 激酶抑制剂有望成为治疗冠心病的新药物。本文就 Rho 激酶抑制剂法舒地尔在冠心病治疗中的应用进展作一综述。

关键词: 冠心病; 蛋白激酶抑制剂; 法舒地尔

文章编号: 1008-0074 (2014) 06-686-03

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2014.06.29

Application progress of Rho kinase inhibitor fasudil treating coronary heart disease/YAN Sheng-ling, ZHOU Jing, GAO Feng//Department of Cardiology, Dongguan Cardio- and Cerebrovascular Specialized Department, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China

Abstract: Rho kinase involves in pathophysiological mechanism of coronary heart disease (CHD). Rho kinase inhibitor possesses effects of anti-vasospasm and anti-arteriosclerosis etc. Therefore, Rho kinase inhibitor is expected to be a new drug treating CHD. The present article made an overview on application progress of Rho kinase inhibitor fasudil treating CHD.

Key words: Coronary disease; Protein kinase inhibitors; Fasudil

随着社会老龄化的日益严重和生活水平的不断提高, 心血管病患病率也随之升高, 在心血管病中, 冠心病占有非常大的比例。近年来研究发现, Rho 激酶直接参与冠心病发病的病理生理机制, 与动脉粥样硬化、冠脉痉挛、心肌缺血的发生发展关系密切, Rho 激酶抑制剂有望成为防治冠心病的新药物。本文主要介绍 Rho 激酶抑制剂法舒地尔在冠心病治疗中的应用进展。

1 Rho 激酶及 Rho 激酶抑制剂

Rho 激酶是近年来发现的具有信息传导和分子开关功能的信号多肽, 参与许多细胞功能的调节, 新近研究显示, Rho 激酶为 Rho 蛋白下游的效应器, 参与调控细胞形态维持、细胞黏附与迁移、细胞增殖与凋亡、基因转录、平滑肌收缩等多种生物学行为, 它与动脉粥样硬化、心绞痛、冠脉痉挛、心力衰竭、心肌梗死等主要心血管疾病的发生及发展关系密切^[1]。Rho 激酶是最早发现的 Rho 蛋白下游的效应器, 在分子水平, Rho 激酶表达下调内皮型一氧化氮合酶, 上调促进炎症、氧化应激、血栓形成和纤维化的各种因子。在细胞水平, Rho 激酶促进增殖和迁移, 促进炎症细胞移动, 介导血管平滑肌细胞收缩。法舒地尔是目前在临床上应用的唯一的 Rho 激酶抑制剂, 它主要通过抑制 Rho 激酶发挥以下药理作用: 抑制钙敏化效应, 扩张血管; 抑制炎症细胞的迁徙和浸润, 减少炎症介质的产生, 减轻炎症反应; 增加内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达, 促进一氧化氮 (NO) 生成; 法舒地尔最初只是作为一种血管扩张剂, 在神经内科用于防治蛛网膜下腔出血后的慢性脑血管痉挛, 近年来, 随着其药理作用的研究, 其临床作用扩展到心血管领

域, 其作用包括: 能逆转粥样硬化冠脉的痉挛、损伤、压力重构等的发生发展, 对抗心肌缺血^[2]; 能减小心肌梗死面积、减轻心肌缺血再灌注损伤, 减缓心梗后左室重构等。

2 Rho 激酶抑制剂在冠心病治疗中的进展

2.1 Rho 激酶抑制剂在冠心病治疗方面的进展

2.1.1 心绞痛: 国外一项临床试验显示, 在稳定型心绞痛患者向心性斑块所致的狭窄方面应用法舒地尔的舒张血管作用优于硝酸甘油, 表明 Rho 激酶通路可以调节粥样硬化损伤的冠脉舒缩^[3]。另外一项研究则认为, 稳定型心绞痛经硝酸甘油治疗后应用法舒地尔, 可以进一步扩张痉挛狭窄位置的血管, 降低血管痉挛性心绞痛患者的心绞痛发作频率^[4]。冠脉痉挛是变异型心绞痛发病的本质, 已有大量证据表明 Rho 激酶参与了冠脉痉挛的发病过程, 是引发冠状动脉痉挛的重要致病因子, Otsuka 等^[4]报道, 对于有粥样硬化狭窄病变的冠状动脉, 法舒地尔的扩张血管作用优于硝酸甘油。越来越多的证据支持局部和全身炎症贯穿于动脉粥样硬化病变发生、发展的全过程, 近年研究发现, 血管内皮损伤是不稳定型心绞痛发病过程中最重要的病理环节。Rho 激酶抑制剂法舒地尔通过拮抗 Rho 激酶, 发挥其抗炎的作用, 有助于抗动脉粥样硬化的治疗。

2.1.2 心肌梗死: 急性心肌梗死 (AMI) 发生后, 心室重塑并导致心力衰竭的发生, 是 AMI 后的严重的远期并发症, 已有研究证实小鼠心肌梗死模型中, 心室发生重塑时 Rho

作者单位: 延安大学附属医院东关心脑血管专科心内科, 陕西 延安 716000

激酶活性增高, 给予法舒地尔能明显抑制 AMI Rho 激酶 mRNA 的表达, 可缩小梗死心肌的面积^[5], 另有观点认为, AMI 后发生的心肌细胞凋亡是引起左室重塑的重要因素。国内吕妍琨^[6]等报道 Rho 激酶抑制剂对改善心肌梗死后心肌纤维化, 防治心肌重塑有一定作用。戴睿^[7]等研究发现, 给予法舒地尔预处理后能明显缩小 AMI 24h 后梗死面积。牛月华^[8]等报道 Rho 激酶抑制剂治疗 AMI 能够更有效地保护心肌细胞, 降低炎症因子对心肌细胞的损伤, 对改善患者心功能有显著效果。

2.1.3 冠心病并心力衰竭: 心力衰竭是许多冠心病患者自然发展的终末阶段, 也是临床中常见而极为严重的临床综合征, 其发病机制复杂, 近年来研究发现心衰时心肌组织 Rho 激酶 mRNA 表达明显增高, 国内报道, 将 Rho 激酶抑制剂应用于心衰大鼠, 可减轻心肌肥大, 抑制冠状血管周围的纤维化, 抑制心房利钠肽和胶原 III 的基因表达, 改善心功能, 说明 Rho 激酶抑制剂可有效抑制心血管重构^[9], Rho 激酶抑制剂通过抑制 Rho 激酶, 增加内皮型 eNOS 的表达, 提高 eNOS 的活性及 NO 产量, 松弛血管平滑肌、抑制内皮细胞增殖, 减轻血管重构, 增加心肌细胞的收缩力, 改善心功能, 从而达到纠正心衰的目的^[10]。Rho 激酶抑制剂法舒地尔不仅能治疗心力衰竭, 而且能有效防止冠心病心力衰竭患者左室重构, 有着重要的临床意义和应用前景, 值得进一步研究。

2.2 Rho 激酶抑制剂在冠心病介入治疗方面的进展

2.2.1 桡动脉痉挛: 经桡动脉途径行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术具有创伤小、痛苦少、手术并发症少及术后无需制动等优点, 广泛用于临床, 但桡动脉痉挛在经桡动脉介入诊治中较为常见。周静^[11]等报道, 置鞘成功后经鞘内注入盐酸法舒地尔 5ml 可以更有效地防治桡动脉痉挛的发生, 并且对心率、血压的影响小, 全身症状及局部症状发生率, Rho 激酶抑制剂法舒地尔是一种新型扩血管药物, 通过抑制细胞内游离钙离子的活动, 抑制平滑肌收缩的最终阶段肌球蛋白轻链的磷酸化, 从根本上抑制血管痉挛的发生, 迅速扩张血管。

2.2.2 AMI 直接 PCI 术中无复流的防治: 直接 PCI 能迅速开通 AMI 相关动脉, 恢复心肌有效再灌注, 是降低 AMI 死亡率的有效措施之一, 但冠状动脉再通恢复血供后, 心肌组织再灌注并不完全、甚至无再灌注, 即心肌无复流现象。无复流作为一种并发症, 影响急诊介入治疗的疗效, 也是术后发生心血管事件的主要原因, 严重影响了 PCI 患者近期和远期预后。相关的动物 AMI 模型证实心肌中有 Rho 激酶的激活, 应用 Rho 激酶抑制剂能明显减少无复流和慢血流的发生, 已有研究显示, 冠状动脉内注射 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可有效缓解冠状动脉微血管痉挛, 减轻缺血再灌注损伤, 显著改善心肌微循环障碍, 从而明显改善无复流的发生。崔哈申^[12]等报道 STEMI 直接 PCI 术中患者梗死相关血管开通后出现无复流或慢血流时, 冠状动脉局部 Rho 激酶活性明显升高, 冠状动脉内局部注射法舒地尔可迅速有效地抑制 Rho 激酶活性, 通过增强内皮功能, 改善心肌微循环障碍, 恢复

再灌注血流, 能迅速、有效改善 STEMI 直接 PCI 术再灌注的无复流或慢血流, 同时具有良好的安全性。

2.2.3 冠脉支架内再狭窄: 随着支架技术安全性和有效性的不断提高, 支架植入术已经成为冠状动脉狭窄的主要治疗方法之一, 但术后发生支架内再狭窄仍是目前临床上的难题。内膜增生是支架内再狭窄的主要机制, 目前研究表明, Rho 激酶抑制剂盐酸法舒地尔可通过抑制平滑肌增殖, 增加凋亡, 以及减少胶原蛋白沉积^[13], 抑制支架术后内膜增生, 预防支架术后内再狭窄的形成。

3 结 语

综上所述, Rho 激酶抑制剂具有广泛的药理学作用, 可用于治疗冠心病, Rho 激酶抑制剂法舒地尔有望成为一种新型高效的心血管保护药物。

参考文献:

- [1] Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, Rho kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II [J]. J Physiol, 2010, 522 (Pt2): 177-185.
- [2] 马小欣, 赵慧颖, 徐宝华. Rho/Rho 激酶与动脉粥样硬化及冠心病的关系 [J]. 中国微循环, 2007, 11 (2): 138-141.
- [3] Fukumoto Y, Mohri M, Inokuchi K, et al. Anti-ischemic effects of fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 49 (3): 117-121.
- [4] Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina [J]. Coron Artery Dis, 2008, 19 (2): 105-110.
- [5] Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice [J]. Circulation, 2004, 109 (18): 2234-2239.
- [6] 吕妍琨, 陈 华, 杜荣品, 等. Rho 激酶抑制剂对急性心肌梗死患者心肌纤维化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (11): 2641-2642.
- [7] 戴 睿, 曾秋棠, 吴辉文. 法舒地尔对急性心肌梗死大鼠心肌的保护作用 [J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24 (7): 537-539.
- [8] 牛月华. Rho 激酶抑制剂治疗急性心肌梗死血清炎症因子的变化及疗效观察 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2012, 13 (3): 312-314.
- [9] Wang YX, da Cunha V, Martin-McNulty B, et al. Inhibition of Rho-kinase by fasudil attenuated angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in apolipoprotein E deficient mice [J]. Eur J Pharmacol, 2005, 512 (2-3): 215-222.
- [10] 张金海, 赵士超. 盐酸法舒地尔治疗难治性心力衰竭疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27 (5): 725-726.
- [11] 周 静, 高 峰, 杜日映, 等. 法舒地尔在心脏介入诊疗术中预防桡动脉痉挛的有效性和安全性 [J]. 中国老年学杂志,

2013, 33 (12): 2771-2773.

[12] 崔哈申, 周旭晨. 冠脉内注射法舒地尔对 STEMI 直接 PCI 术无复流的作用及其机制研究 [D]. 大连医科大学, 2012.

[13] Dong M, Yan BP, Liao JK, et al. Rho-kinase inhibition: a no-

vel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases

[J]. Drug Discov Today, 2010, 15 (15-16): 622-629.

(收稿日期: 2014-01-04)

关于冠脉介入治疗术中无复流研究的进展

赵向利^{1,2}, 邢 坤²

摘要: 无复流现象 (NR) 是指接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的急性冠脉综合征患者, 在心外膜梗死相关动脉 (IRA) 开通后, 无冠脉夹层、栓塞、血栓、冠脉痉挛及狭窄等机械性阻塞证据的情况下, 缺血心肌仍得不到有效血流灌注的一种现象。本文主要阐述其发病机制及防治研究的进展。

关键词: 血管成形术, 气囊, 冠状动脉; 心肌梗死; 无复流现象

文章编号: 1008-0074 (2014) 06-688-04

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2014.06.30

Research progress for no-reflow during percutaneous coronary intervention/ZHAO Xiang-li, XING Kun// Medical College, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China

Corresponding author: XING Kun, E-mail: xingkun333@sohu.com

Abstract: No-reflow phenomenon (NR) is a phenomenon that after percutaneous coronary intervention (PCI), though epicardial infarct related artery is opened and mechanical occlusion including coronary dissection, embolism, thrombosis, coronary spasm and stenosis etc, are excluded, ischemic myocardium is still no blood stream effective reperfusion in patients with coronary heart syndrome. The present article mainly demonstrated the research progress of pathogenesis and prevention and treatment for NR phenomenon.

Key words: Angioplasty, balloon, coronary; Myocardial infarction; No-reflow phenomenon

无复流现象 (no-reflow phenomenon, NR) 是指接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者, 尽管心外膜梗死相关动脉 (IRA) 开通, 并除外冠脉夹层、栓塞、血栓、冠脉痉挛及狭窄等机械性梗阻证据存在的情况下, 缺血心肌组织仍得不到有效血流灌注的一种现象。NR 作为一种并发症, 使住院心肌梗死和死亡的发生率增加了 5~10 倍。可见 NR 对临床结果有很强的负面影响。其中包括: 梗死面积扩大、左心室重构、心功能低下、心力衰竭、恶性心律失常、住院病死率升高等严重并发症。

1 研究背景

PCI 是开通 IRA 的首选治疗方案。然而, 即使成功地开通心外膜相关动脉血流, 并不一定意味着缺血的心肌组织得到有效的血流再灌注, 即有冠状动脉“无复流现象”。1974 年, Kloner 等首先在犬冠状动脉闭塞后再灌注的试验模型中证实了心肌 NR 的概念。文献报道接受 PCI 治疗中 NR 的发生率高达 11%~30%, 且与心源性猝死和心脏事件独立相关^[1]。根据不同情况将 NR 分为: (1) 实验性 NR: 指实验条件下通过制作急性心肌缺血再灌注模型观察 NR; (2) 心肌梗死再灌注 NR: 指在 ACS 时, 经药物或机械性再血管化时产生的 NR; (3) 血管造影 NR: 指 PCI 治疗期间产生的

NR, 血管造影显示心肌梗死溶栓 (TIMI) 血流 < 3 级但没有远端动脉阻塞的证据。目前, 随着 PCI 治疗的增多, NR 已引起临床医生越来越多的关注与重视。

2 发病机制

2.1 远端栓塞

PCI 过程中动脉粥样硬化斑块破裂形成的微血栓或斑块碎屑, 导致冠状动脉远端小动脉或毛细血管腔机械性阻塞, 直接造成局部灌注缺损。同时, 由于血栓素或斑块物质释放强有力的血管收缩素进一步导致微循环障碍。当栓子阻塞 50% 以上的冠状动脉微血管时, 心肌血流量减少将不可逆转。

2.2 缺血再灌注损伤

缺血可引起血管内皮损伤, 引起强烈的血管收缩。长时间心肌缺血再灌注时可观察到微血管内皮细胞出现肿胀而突向管腔, 同时梗死区心肌细胞及间质的肿胀、微血管壁内出血等可压迫微血管, 使管腔狭窄。其次, 再灌注时大量的中

作者单位: 1. 延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 2. 陕西省人民医院心血管内科

通讯作者: 邢 坤, E-mail: xingkun333@sohu.com