

钠钙交换体与心肌缺血/再灌注性心律失常

陈依春

西藏民族大学藏药检测技术教育部工程研究中心, 陕西 咸阳

收稿日期: 2022年10月13日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月24日

摘要

钠-钙交换体($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX)是维持心肌细胞钙稳态的重要结构, 与心肌正常电活动和收缩、舒张密切相关。在心肌缺血/再灌注性心律失常的发生过程中, NCX活动增强并参与了心肌细胞钙超载的诱发。近年来随着人们对NCX研究的不断深入以及新型工具药的研发和应用, 抑制心肌钠-钙交换活动有望成为今后干预心肌缺血/再灌注性心律失常的新方向和新途径。

关键词

缺血/再灌注损伤, 心律失常, NCX

Sodium Calcium Exchanger and Myocardial Ischemia/Reperfusion Arrhythmia

Yichun Chen

Engineering Research Center of Tibetan Medicine Detection Technology, Xizang Minzu University, Ministry of Education, Xianyang Shaanxi

Received: Oct. 13th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 24th, 2022

Abstract

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX) is an important structure to maintain calcium homeostasis in cardiomyocytes, which is closely related to normal electrical activity, contraction and relaxation of myocardium. During the occurrence of myocardial ischemia/reperfusion arrhythmias, NCX activity is enhanced and participates in the induction of calcium overload in cardiomyocytes. In recent years, with the continuous deepening of NCX research and the development and application of new tool drugs, inhibiting myocardial sodium calcium exchange activity is expected to become a new direction and new way to intervene myocardial ischemia/reperfusion arrhythmia in the future.

Keywords

Ischemia/Reperfusion Injury, Arrhythmia, NCX

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

国家心血管病中心发布的《中国心血管病报告 2020》中报道：我国心血管疾病患病率处于持续上升阶段，心血管病占居民疾病死亡构成在农村为 45.91%，在城市为 43.56%，居各种疾病之首[1]。心血管病死亡率的上升趋势主要是由于缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)死亡上升。全国疾病监测系统 2004~2011 年死因监测数据显示，全国各类地区 35 岁以上人群 IHD 标化死亡率均呈明显上升趋势，男性 IHD 死亡率的年增长率为 5.00%，女性为 3.65%。农村居民 IHD 死亡率上升速度较快，农村男性、女性居民 IHD 标化死亡率均由 2004 年的低于城市居民上升为 2011 年的高于城市居民，目前仍有上升趋势[1]。心脏缺血早期最有效的解决办法是溶栓治疗以使堵塞的冠脉血管再通，恢复血流灌注后常出现致命性室性心律失常，即缺血/再灌注性心律失常，比如频发的室性期前收缩，室性心动过速，心室颤动等等。缺血/再灌注性心律失常主要由钙转运异常、胞内钙超载导致[2]。钠钙交换体是心脏上的一类交换蛋白，可参与钙的转运。本文就二者的关系作一简要综述。

2. 缺血/再灌注损伤引起心律失常的发生机制

心脏灌注血液的减少导致心脏供氧减少，心肌代谢异常，从而不能维持心脏的正常生理功能的一种病理状态，这种现象称为心肌缺血。心肌缺血后容易造成心律失常、心绞痛、心功能障碍。当心脏灌注血液恢复正常供应后称为再灌注。一般情况下，心肌缺血后再灌注可以恢复受损心肌的正常结构，也能改善心脏的功能，但近年来有研究显示缺血心肌再灌注后受损心肌的功能并未见恢复，反而受损程度加重，甚至出现了梗死面积扩大等不可逆损伤，这种现象便被称为心肌缺血/再灌注损伤(Myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) [3]。而在缺血再灌注过程中发生的心律失常称之为缺血再灌注心律失常。有研究显示，在心肌缺血/再灌注过程中出现了多种心律失常，其中以室性心律失常最为常见，比如频发的期前收缩、室性心动过速、心室颤动等等，心肌梗死患者早期死亡的主要原因便是室性心律失常。有专家认为，发生于缺血再灌注期的心律失常又可分为三种类型，即非致死性的(单纯和多形性的室性期前收缩)、有潜在致死风险的(非持久室性心动过速)、致死的(持久的室性心动过速和心室颤动) [4]。有研究认为折返激动和触发活动是缺血再灌注诱发心律失常的最根本原因[5]。而人体作为一个复杂的高级物种，在缺血再灌注发生时期同时也伴随着许多生理生化指标的变化，这些变化又加重了对心肌的损伤，为了探寻防治这些疾病的有效方法，首要任务是研究再灌注性心律失常的发生机制。我们将从以下几个方面讨论其发生的可能机制。

2.1. 细胞内钙超载机制

Hayashi 等人通过使用豚鼠乳头肌标本在缺血 1 小时后复氧过程观察到了后收缩和延迟后除极(delayed after depolarizations, DADs)，同时，他们还观察到 DADs、触发活动、后收缩可以被 ryanodine 所消除掉，故他们推测这种现象是钙超载引起的，高钙可以增加 DADs 的发生率，增加后收缩幅度，而

细胞外钙浓度减低可以减轻和消除心律失常[6]。基于大量研究结果,他们提出,复氧时大量钙离子内流导致肌浆网钙离子振荡释放,这种振荡释放导致了短暂内向电流和后收缩的发生,激发触发活动导致了DADs的发生。

研究显示,能够引发细胞内钙超载的因素都能够诱发延迟后除极(DADs),Kass等人报道了利用缺钾Tyrode's液和含洋地黄的Tyrode's液持续灌流,牛心肌浦肯野纤维细胞内钙升高,心肌发生同步振荡,诱发了细胞膜离子流,出现了0.5~1.0 Hz频率的共振波,使细胞膜电位发生了周期性的变化,从而形成了动作电位复极终末期膜电位的波动,即DADs的发生[7]。有研究表明,在心肌缺血-再灌注损伤、心力衰竭等病理状态下,心肌细胞NCX功能上调,反向模式的钠-钙交换活动(即 Ca^{2+} 入胞, Na^{+} 外排)增强,并且参与了心肌钙超载及心律失常的发生[8][9]。近年来Ian SC、Bögeholz N等[10][11]各自的研究均提示,由于心衰心肌NCX功能的上调,伴随舒张期NCX外排钙而产生的内向跨膜离子流也会增大,形成所谓“一过性内向离子流(I_{ti})”,即瞬时内向电流,是致心律失常的一种内向电流,是病理状态下心肌发生延迟后除极(DADs)最主要的离子电流成分,可直接引起DADs和触发活动的发生,也是缺血性心脏病、心衰等常并发致命性心律失常的重要原因。

1) 钠-钙交换体激活 钠-钙交换体($\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX)作为非ATP依赖性双向转运蛋白,钠离子和钙离子以3:1的形式进行转运,在心肌缺血再灌注期,细胞内ATP产生减少,继发酸中毒,酸中毒激活了钠氢交换体($\text{Na}^{+}-\text{H}^{+}$ exchanger, NHE),导致细胞内的钠离子增多,钠离子过多激活反向钠-钙交换体,产生钙超载。

2) 细胞膜损伤 缺血破坏了细胞肌膜结构,再灌注期生成了大量氧自由基,引发肌膜脂质过氧化反应,从而进一步加重肌膜结构的损伤。损伤的肌膜对钙离子的通透性增加,使胞外钙离子进入胞内引起心肌钙超载。

3) ryanodine receptor 激活 心肌细胞内钙释放的通道便是兰尼碱受体。当细胞浆内的钙离子升高时,肌浆网兰尼碱受体钙释放通道(ryanodine receptor calcium release channel)被激活, Ca^{2+} 从肌浆网进入胞浆,从而引发钙超载。

2.2. 产生折返激动机制

折返激动是指从某处发生激动遇径路的单向阻滞区改循另一条传导缓慢径路折回,其时已经脱离不应期单向阻滞区再次被激动从而形成反复搏动,即形成折返性心动过速,这就是折返激动现象[12]。

1) 在心肌缺血的过程中,不均匀不应期和传导变慢都可以导致心室不应期波前兴奋与折返激动,在再灌注期,心肌的这些电生理指标的紊乱会快速的发生逆转,但是也可导致不应期的折返和兴奋。

2) 再灌注期存在局部心肌血流和细胞外钾离子空间不均一性,为心室纤颤和折返激动创造了条件。

3) 动作电位时程缩短,有效不应期也缩短或者动作电位传导速度的减慢等都可以引发折返激动。动作电位的自身特性、传导速度的快慢都是折返性心律失常发生的因素。

2.3. 氧自由基机制

生物机体内随着氧化代谢活动的进行会产生一些活性物质,称之为氧自由基。当机体处于正常生理活动下,代谢产生的物质会在体内清除,而当机体组织、细胞发生缺血缺氧时,氧自由基被清除的系统功能便降低甚至消失,氧自由基生产系统的活性却得到增强,一旦组织恢复供血供氧,氧自由基大量生成并且形成急剧堆积,从而造成细胞急性或者慢性损伤。

在心肌缺血/再灌注损伤时氧自由基主要来源有以下几个方面[13]。

1) 黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶途径 在心肌细胞缺血缺氧时,三磷酸腺苷(ATP)产生减少,分解增多,

ATP 分解生成腺苷、AMP、黄嘌呤、次黄嘌呤。心肌组织中的 ATP 分解而成的次黄嘌呤和黄嘌呤大量堆积, 可以诱导黄嘌呤脱氢酶(XD)转变为黄嘌呤氧化酶(XO), 血液中黄嘌呤氧化酶增多, 从而为氧自由基的产生创造了条件。当再灌注期为心肌供氧时, 黄嘌呤氧化酶促进黄嘌呤或者次黄嘌呤与氧形成氧-过氧化氢, 尿酸盐。

2) 线粒体途径 缺血缺氧会导致线粒体电子呼吸链结构的异常, 功能的紊乱, NADH, FADH 等还原物质的堆积, 氧分子接受单个电子生成氧自由基, 从而造成心肌细胞的不可逆性损伤。

3) 儿茶酚胺氧化途径 在心肌缺血时, 缺血区交感神经末梢释放的儿茶酚胺增多, 加速氧化。

4) 花生四烯酸(AA)代谢 当心肌缺血再灌注损伤时, 胞内钙超载激活钙依赖磷脂酶, 触发 AA 代谢。AA 代谢过程中又产生大量氧自由基, 进一步又促进 AA 代谢, 造成恶性循环。

3. 以钠-钙交换体为靶点干预缺血/再灌注性心律失常的研究

钠-钙交换体在心肌缺血/再灌注性心律失常的发生发展过程起到了重要作用, 目前以钠-钙交换体为靶点, 直接、间接抑制钠-钙交换体, 减轻其介导的细胞内钙超载, 从而达到抗心律失常的作用。

钠-钙交换体介导的心肌细胞内钙超载是缺血再灌注诱发心律失常的一个重要途径。为减轻或者防止反向钠-钙交换体在心肌缺血再灌注期间介导的钙超载, 许多研究者已经研究了许多新型钠-钙交换体抑制剂。张轩萍等人在 2008 年报道了 KB-R7943 对大鼠离体心脏缺血/再灌注的后适应保护作用[14]。他们利用 Langendorff 灌流技术, 结扎冠状动脉左前降支制备大鼠离体心脏缺血/再灌注模型观察了 KB-R7943 对其的作用, 发现 KB-R7943 对缺血再灌注造成的心肌损伤具有保护作用。KB-R7943 是特异性 NCX 抑制剂, 是目前公认的 NCX 抑制剂, 属于 benzyloxyphenyl 衍生物, 它对 NCX 具有双向抑制作用, 既抑制了正向 NCX, 又能抑制反向 NCX。MCC 是 Satoh 等报道的另一种新型钠-钙交换抑制剂, 可抑制 Na⁺依赖性 NCX 反向模式介导的钙内流, 发现它对心肌具有保护作用, 可增强肌浆网的钙负载[15]。

4. 结语

NCX 是维持心肌细胞钙稳态的重要离子交换体, 在电生理与收缩功能的维持和调节中起到重要的作用。NCX 在多种心脏疾病特别是心律失常、心肌缺血的发生过程中扮演着重要角色, 而心肌缺血/再灌注性心律失常又是威胁人类生命健康的一种最常见疾病, 从 NCX 着手研究抗心律失常药物已然成为一种新的途径。多个实验表明, NCX 都是通过激活钠-钙交换体的反向转运模式参与心肌缺血/再灌注诱发心律失常疾病的发生发展过程, 近年来, 随着人们对钠-钙交换体抑制剂的研究, 有望为寻找效率高、副作用小的新的抗心律失常药物提供实验依据和新的治疗思路, 使对心律失常的治疗跨入一个新阶段。

基金项目

西藏自治区自然科学基金项目(XZ202001ZR0015G); 西藏民族大学校内项目(22mdy03)。

参考文献

- [1] 胡盛寿. 中国心血管病报告[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2015: 11-15.
- [2] 姚震, 陈林. 我国心血管疾病的现状与展望[J]. 海南医学, 2013, 13(24): 1873-1876.
- [3] Goldhaber, J.I. and Philipson, K.D. (2013) Cardiac Sodium-Calcium Exchange and Efficient Excitation-Contraction Coupling: Implications for Heart Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **961**, 355-364.
- [4] 刘秀华. 钠钙交换体与心肌缺血再灌注[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(2): 233-235.
- [5] 沈磊, 吴玉林. 钠钙交换体及其抑制剂在心律失常中的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(6): 610-613.
- [6] Hayashi, R., et al. (2011) Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **124**, e18-e209.

- [7] Karacueusian, H.S. and Katzung, B.G. (1982) Voltage-Clamp Studies of Transient Inward Current and Mechanical Oscillations Induced by Ouabain in Ferret Papillary Muscle. *The Journal of Physiology*, **327**, 255-271. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014230>
- [8] 高亚男. 抗 Na⁺/Ca²⁺交换体 α -2₍₈₄₀₋₈₇₇₎单克隆抗体的制备及其对大鼠心室肌细胞 Na⁺/Ca²⁺交换电流的特异性抑制作用研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [9] 邹操. 钙循环与心力衰竭[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(2): 266-268.
- [10] Ian, S.C. and Sham, J.S.K. (2003) Effects of Na/Ca Exchange Induced by SR Ca Release on Action Potentials and after Depolarizations in Guinea Pig Ventricular Myocytes. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **285**, H2552-H2562. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00274.2003>
- [11] Bögeholz, N., Pauls, P., Bauer, B.K., Schulte, J.S., *et al.* (2015) Suppression of Early and Late after Depolarizations by Heterozygous Knockout of the Na⁺/Ca²⁺ Exchanger in a Murine Model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **8**, 1210-1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002927>
- [12] 李志强. 缺血再灌注心律失常机制探讨[J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2001, 22(5): 303.
- [13] 王雅锋. 钠钙和钠氢交换蛋白与心肌缺血再灌注损伤[J]. 医学综述, 2007, 13(5): 368-370.
- [14] 张轩萍, 牛栓成, 张明升, 等. KB-R7943 对大鼠离体心脏缺血/再灌注的后适应保护作用[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(4): 522-525.
- [15] Satoh, N. and Kitada, Y. (2004) Cardioprotective Effect of MCC-135 Is Associated with Inhibition of Ca²⁺ Overload in Ischemic/Reperfused Hearts. *European Journal of Pharmacology*, **499**, 179-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.095>