

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.042

抗坏血酸与结直肠癌关系的研究进展*

覃凤娴,梁委军,陈晓丽,邹 燕,陈纪飞 综述,戴盛明[△]审校
(广西医科大学第四附属医院医学检验科,广西柳州 545005)

[关键词] 抗坏血酸;结直肠肿瘤;静脉滴注;过氧化氢;细胞凋亡
[中图分类号] R735.3+5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)14-1991-04

抗坏血酸(ascorbic acid),即维生素 C,是维持机体正常代谢和生理功能所必需的基础物质,也是 WHO 及联合国工业发展组织共同确定的人类 26 种基本药物之一。它的发现源于它的缺乏会导致坏血病。临床研究发现,抗坏血酸还可用于防治克山病、高铁血红血症、过敏性皮肤病,促进伤口愈合及各种贫血。此外,其对高脂血症、感冒、促进生长发育、抗衰老及提高智力等都有一定作用。同时,抗坏血酸还用于急慢性传染病、肝炎的辅助治疗,所以应用日益广泛。近年来,人们又逐渐认识到抗坏血酸在肿瘤治疗中可能发挥重要的作用。本文就目前国内外学者对抗坏血酸在结直肠癌防治方面的研究做一综述。

1 抗坏血酸缺乏易诱发结直肠癌

流行病学调查发现,多种癌症的发病率与人们日常抗坏血酸的摄入量有关^[1]。结直肠癌高发人群,其膳食中蔬菜、水果、抗坏血酸、粗纤维等均较对照组低,其中以直肠下段癌患者其抗坏血酸摄入不足尤其明显。Saygili 等^[2]调查发现,在同年龄段的健康人血浆内抗坏血酸的水平明显高于同年龄段结肠癌患者。Musil 等^[3]也发现,与健康对照人群相比,结直肠癌患者血浆中抗坏血酸的水平明显减少。最近,Leenders 等^[4]的研究也证实,血浆中抗坏血酸的水平与结直肠癌的发生率呈负相关。而日常抗坏血酸的补充可以减少结直肠癌的发病率。Kune 等^[5]研究发现,日常抗坏血酸的摄入可以有效预防结直肠癌的发生。同样的结论在 2013 年的研究中也得到证实^[6]。可见,抗坏血酸不足与结直肠癌的发生、发展存在着密切的关系。

2 抗坏血酸对结直肠癌的影响

2.1 抑制肿瘤的生长 多项研究表明,抗坏血酸可以抑制结直肠癌的进展。Roomi 等^[7]将结直肠癌细胞 HCT116 皮下注射裸鼠构建结直肠癌荷瘤模型,观察裸鼠肿瘤的生长情况及对肿瘤组织中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),细胞增殖核抗原(nuclear-associated antigen, Ki-67)和黏蛋白的水平进行检测。结果发现,与其他对照组相比,抗坏血酸处理组小鼠的肿瘤体积明显减小,肿瘤组织内 MMPs, VEGF, Ki-67 和黏蛋白等的表达也明显减少。Mamede 等^[8]以结直肠癌细胞 WiDr 为研究对象,体内外评估药理剂量抗坏血酸的细胞毒效应。体外的研究发现,药理剂量的抗坏血酸不仅显著抑制肿瘤细胞的生长,同时还具有细胞毒作用,加速了肿瘤细胞的死亡。在荷瘤小鼠模型中也发现,抗坏血酸处理组小鼠的肿瘤生长速率明显小于对照组。而对于正常肠上皮细胞,抗坏血酸的摄入量与

细胞的凋亡无相关性^[9]。研究者在 20 名结直肠腺瘤患者中评估了在膳食中补充抗坏血酸对肠黏膜细胞动力学的影响。结果发现,在膳食中补充抗坏血酸能有效地降低肠道组织癌前病变的发生。

2.2 延长患者的生存率 Jacobs 等^[10]对美国 711 891 名志愿者进行长达 14 年的随访中发现,每日补充抗坏血酸 10 年或以上可以有效降低 65 岁以下人群结直肠癌的发病率,并能显著降低各年龄段结直肠癌患者的病死率。

2.3 增强化疗的敏感性 抗坏血酸不仅单独使用表现出抗肿瘤作用,尤其作为辅助药物表现出很好的抗肿瘤协同作用。在 Riordan 等^[11]的病例报告中,一位已经发生肝转移的结直肠癌患者经手术切除后给予 5-FU 和亚叶酸进行化疗,并检测该患者中 CEA 水平的改变。经过 12 个周期的化疗,该患者的 CEA 水平从最初的 90.2 降至 67.7,疗效甚微。后经医生调整化疗策略,在化疗药物常规治疗的同时给予抗坏血酸静脉滴注,每次 100 g,每周 2 次。持续半年后,该患者的 CEA 降至正常水平(<3.0 ng/mL)。进一步进行 CT 扫描,未发现该患者肿瘤有转移的迹象,化疗效果显著。

2.4 减少放疗的不良反应 体外实验发现高剂量抗坏血酸及其代谢物可以提高原本缺氧的肿瘤细胞对放射线治疗的敏感性,若与某些化学治疗药物合用,还能提高某些化疗药物的作用,减轻化疗的不良反应。在 Riordan 等^[11]的病例报告中,发生肝转移的结直肠癌患者给予 5-FU 常规治疗的同时给予静脉滴注抗坏血酸,每次 100 g,每周两次。自开始给予抗坏血酸治疗起,该患者对 5-FU 的不良反应,如恶心、腹泻、胃痛、口腔炎等开始减少,甚至消失。除此之外,在此后的化疗过程中,该患者均未出现常见的化疗并发症如白细胞减少,血小板减少,贫血等,患者的生存质量得到显著提升。

然而,也有些研究对抗坏血酸的抗肿瘤效果持怀疑态度。Papaioannou 等^[12]发现抗坏血酸的单剂量作用或者联合其他药物均不能有效抑制结直肠癌的进展。Wang 等^[13]也报道,日常抗坏血酸的摄入不能预防结直肠癌的发生;近期的研究报道也说明,抗坏血酸仅能轻微地预防结直肠癌的发生,而对结直肠癌的总病死率无明显改善^[14]。令研究者持不同意见的原因之一可能是由于给药方式的不同引起的。有研究提到,口服抗坏血酸不能有效减少结直肠癌的风险,但是静脉给药可以有效抑制结直肠癌的进展。Riordan 等^[11]研究证实了高剂量抗坏血酸静脉滴注可以治愈结直肠癌。其他原因可能是由于表型的不同导致肿瘤细胞对抗坏血酸的敏感性不一。来自威尔康

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160269)。 作者简介:覃凤娴(1985—),主管技师,硕士,主要从事肿瘤免疫方面研究。
[△] 通信作者, E-mail: daism@sina.com。

奈尔医学院的最新研究表明,高水平的抗坏血酸可以杀灭小鼠机体及细胞培养物中携带 KRAS 和 BRAF 基因突变的结直肠癌细胞^[15]。当然,还有许多未知的原因。以上提示抗坏血酸可以作为一种抗肿瘤药物用于治疗结直肠癌。

3 可能的机制

3.1 细胞毒作用 抗坏血酸本身就是一种强氧化剂,可以产生大量过氧化氢(H_2O_2)。生理情况下, H_2O_2 在过氧化氢酶的作用下分解为水和氧气。由于肿瘤细胞缺乏过氧化氢酶,导致过氧化氢蓄积。 H_2O_2 能够选择性地促进肿瘤细胞的 DNA 损伤,起到细胞毒作用,从而杀伤肿瘤细胞^[16]。此外,抗坏血酸还可通过抑制肿瘤细胞中低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的活性,抑制肿瘤的进展^[17]。众所周知,肿瘤细胞处于低氧环境下,可通过过表达 HIF-1 α ,从而介导其对低氧的适应性反应,包括刺激新生血管形成和促进糖酵解过程,最终导致肿瘤细胞在不断增生的同时获得转移和浸润的能力。而抗坏血酸可以促进羟化酶的合成,从而促进 HIF-1 α 的降解,进而抑制肿瘤细胞的生长与转移^[18]。

3.2 促进肿瘤细胞凋亡 研究者将抗坏血酸与肿瘤细胞在体外共同培养 1 h 后,通过扫描电镜和透射电镜观察细胞的改变,结果发现肿瘤细胞的轮廓、线粒体和细胞内膜等成分均发生了变化^[19]。抗坏血酸持续作用 24 h 后,肿瘤细胞开始发生凋亡,如出现了线粒体膨胀,细胞核与核仁分离和 DNA 断裂等细胞凋亡的典型特征。Gong 等^[20]发现抗坏血酸还可影响肿瘤凋亡相关基因,如半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase-3),p53, B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2),人 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 Associated X protein, Bax)及禽类髓细胞病毒致癌基因的细胞同系物(Cellular homologue of avian myelocytomatosis virus oncogene, C-myc)的表达,进而抑制肿瘤细胞内 DNA 复合物合成,并干扰肿瘤细胞的代谢周期,进而限制肿瘤细胞的生长,促进肿瘤细胞凋亡。还有研究认为抗坏血酸能促进胶原蛋白的合成,从而增加细胞膜的机械完整性和凝聚力,进而抑制肿瘤细胞的生长与转移;同时,抗坏血酸能增强免疫系统,能提高血液中白细胞和干扰素的水平,从而抑制或消除肿瘤细胞。

3.3 抑制细胞周期进展 Belin 等^[21]在体外细胞学研究发现,抗坏血酸可诱导肿瘤细胞的 S 期停滞,高剂量的抗坏血酸甚至可以导致细胞凋亡坏死。进一步将结直肠癌细胞 HT-29 注射至裸鼠皮下构建荷瘤小鼠模型,在体内观察高剂量抗坏血酸对肿瘤进展的影响。结果发现,高剂量的抗坏血酸抑制了肿瘤的生长。对肿瘤组织中两个重要的周期调控蛋白 tRNA 合成酶及 ieF2 进行检测。结果发现,抗坏血酸处理后 tRNA 合成酶及 ieF2 的表达明显下降。其机制可能是由于抗坏血酸可以抑制 tRNA 合成酶和翻译起始因子子单元的基因水平表达,而这两个基因是细胞周期进展所必需的,其表达水平的下降抑制了细胞的周期进程,从而抑制了肿瘤的生长。

3.4 增强免疫系统功能 抗坏血酸被认为是一种免疫调节剂。体液免疫中,抗体分子主要由两个二硫键连接而成,而半胱氨酸是二硫键组成的基本物质。因饮食中缺乏半胱氨酸,体内所需的半胱氨酸主要是由胱氨酸的氧化还原过程提供。抗坏血酸可促进胱氨酸的氧化还原反应,从而增加半胱氨酸的合成,进而为抗体的形成提供必需的原料^[22]。张晓岚等^[23]研究表明,抗坏血酸具有提高细胞免疫和红细胞免疫黏附功能,提

高机体免疫力作用;能提高淋巴细胞转化率,增强某些细胞介导免疫反应参数,能刺激白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)产生;可提高 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺,降低 CD8⁺等的表达。此外,抗坏血酸还可激活 T 淋巴细胞,增强 T 淋巴细胞的细胞毒作用;促进具有抗瘤活性的干扰素分泌,从而限制肿瘤细胞增殖和发展。还有研究发现,抗坏血酸既可以抑制大鼠肺单核-巨噬细胞相关细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α), IL-6 等的合成与分泌,增强肺单核-巨噬细胞的吞噬功能^[24]。NK 细胞抑制肿瘤细胞的生长和转移,被认为在肿瘤的免疫监督中发挥重要作用。体外研究证实,抗坏血酸可以明显提高 NK 细胞的增殖能力^[25]。除此之外,研究者还发现抗坏血酸不仅可以显著提高暴露于有毒化学物质人群的 NK 细胞活性,还可以显著提高人群 T 细胞和 B 细胞的活性^[26]。另有研究认为,抗坏血酸可以改变肠道菌群的脂类代谢途径,从而抑制致癌性脱氧胆石酸的大量形成,减少息肉癌变及大肠癌的发生。以上说明抗坏血酸在调节肿瘤患者的细胞免疫和体液免疫方面具有很重要的功能。

3.5 选择性杀伤肿瘤细胞 Chen 等^[27]提出高浓度抗坏血酸只杀死癌细胞,不影响正常细胞,是没有不良反应的理想抗癌制剂。其使用 9 种人体癌细胞和 4 种人体正常细胞,模拟临床应用的体内环境进行体外实验。结果发现,抗坏血酸浓度越高,癌细胞的病死率也越高,而正常的人体细胞则几乎不受影响。Mikirova 等^[28]的研究发现,400 mg/dL 的抗坏血酸可以显著抑制体外培养的 SW620 结直肠癌细胞的生长,而该剂量的抗坏血酸静脉滴注结直肠癌患者,则可缓解该患者的症状而未对机体造成明显的不良反应。其机制可能是药理浓度的抗坏血酸并非直接杀死癌细胞,而是以前体药物的形式向组织提供 H_2O_2 进而杀死癌细胞。由于抗坏血酸在接触正常细胞时虽然产生 H_2O_2 ,但会被正常细胞产生的过氧化氢酶中和,因此对正常细胞不造成伤害。另外,由于肿瘤细胞以无氧糖酵解代谢为主,需要大量的葡萄糖提供能量,为此,肿瘤细胞通过高表达葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)的数量来满足自身的需要。而 GLUT 同时也是氧化型抗坏血酸的转运体,从而导致了肿瘤细胞更易于摄取大量氧化型。进入到肿瘤细胞的氧化型抗坏血酸遇到供氢体又被还原为抗坏血酸,从而使肿瘤细胞蓄积大量抗坏血酸,进而引起 H_2O_2 的过量,导致肿瘤细胞损伤。Yun 等^[15]认为,高剂量的抗坏血酸可以有效抑制小鼠机体中携带 KRAS 和 BRAF 突变基因的直肠癌。这是因为在 KRAS 或者 BRAF 突变的结直肠癌细胞会高表达 GLUT1,而 GLUT1 对氧化型抗坏血酸(即 DHA)具有转运作用,可将胞外的大量 DHA 转运至胞内。大量进入胞内的 DHA 又会消耗胞内的还原剂,如谷胱甘肽等还原性分子,胞内还原剂的下降造成了活性氧(ROS)的急剧上升。ROS 水平的上升一方面抑制了氧化还原相关酶 GAPDH 的活性,另一方面诱发 DNA 损伤进一步消耗 NAD⁺等代谢辅基,抑制糖代谢产能过程,两方面共同作用引起肿瘤细胞内代谢障碍,能量水平下降,诱发肿瘤细胞凋亡。而正常细胞由于胞内相对较高的还原剂水平和较为正常的 GLUT1 的表达水平,对高浓度抗坏血酸并无明显反应。

4 存在的问题及展望

我国成人抗坏血酸的推荐每日允许摄入量为 100 mg,但

预防肿瘤则应增加 10~100 倍,而治疗肿瘤则应增加至 1 000 倍。由于胃肠道吸收能力有限,口服给药所能达到的最大血药浓度不足 0.25 mmol/L^[29],这意味着临床的抗肿瘤治疗需长期静脉滴注高剂量的抗坏血酸。抗坏血酸的药理学研究证明:长期大剂量的应用易引起胃肠道反应和高尿酸血症,痛风及泌尿系结石等不良反应。葡萄糖六磷酸脱氢酶缺乏的患者长期服用抗坏血酸可导致溶血已得到证实。通过某种技术或途径富集高剂量的抗坏血酸靶向到肿瘤组织中,可能是今后的研究方向及目标。实现抗坏血酸的富集及肿瘤靶向治疗,将极大地减少高剂量抗坏血酸抗肿瘤治疗带来的不良反应,提高患者的生存期及生活质量;同时也降低了肿瘤治疗的费用,节约了社会成本。

参考文献

- [1] Sunil Kumar BV, Singh S, Verma R. Anticancer Potential of Dietary Vitamin D and Ascorbic Acid: A Review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(12): 2623-2635.
- [2] Saygili EI, Konukoglu D, Papila C, et al. Levels of plasma vitamin E, vitamin C, TBARS, and cholesterol in male patients with colorectal tumors[J]. Biochemistry (Mosc), 2003, 68(3): 325-328.
- [3] Musil F, Zadák Z, Solichová D, et al. Dynamics of antioxidants in patients with acute pancreatitis and in patients operated for colorectal cancer: a clinical study[J]. Nutrition, 2005, 21(2): 118-124.
- [4] Leenders M, Leufkens AM, Siersema PD, et al. Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of colon and rectal cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition[J]. Int J Cancer, 2014, 135(12): 2930-2939.
- [5] Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, Selenium, and lycopene[J]. Nutr Cancer, 2006, 56(1): 11-21.
- [6] Xu X, Yu E, Liu L, et al. Dietary intake of vitamins A, C, and E and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Cancer Prev, 2013, 22(6): 529-539.
- [7] Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T, et al. In vivo antitumor effect of ascorbic acid, lysine, proline and green tea extract on human colon cancer cell HCT 116 xenografts in nude mice: evaluation of tumor growth and immunohistochemistry[J]. Oncol Rep, 2005, 13(3): 421-425.
- [8] Mamede AC, Pires AS, Abrantes AM, et al. Cytotoxicity of ascorbic acid in a human colorectal adenocarcinoma cell line (WiDr): in vitro and in vivo studies[J]. Nutr Cancer, 2012, 64(7): 1049-1057.
- [9] Connelly AE, Satia-Abouta J, Martin CF, et al. Vitamin C intake and apoptosis in normal rectal epithelium[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12(6): 559-565.
- [10] Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and colorectal cancer mortality in a large American Cancer Society Cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10(1): 17-23.
- [11] Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, et al. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases[J]. P R Health Sci J, 2004, 23(2): 115-118.
- [12] Papaioannou D, Cooper KL, Carroll C, et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. Colorectal Dis, 2011, 13(10): 1085-1099.
- [13] Wang Z, Joshi AM, Ohnaka K, et al. Dietary intakes of retinol, carotenoids, vitamin C, and vitamin E and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study[J]. Nutr Cancer, 2012, 64(6): 798-805.
- [14] Pais R, Dumitrascu DL. Do antioxidants prevent colorectal cancer? A meta-analysis[J]. Rom J Intern Med, 2014, 51(3/4): 152-163.
- [15] Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH[J]. Science, 2015, 350(6266): 1391-1396.
- [16] Putschala MC, Ramani P, Sherlin HJ, et al. Ascorbic acid and its pro-oxidant activity as a therapy for tumours of oral cavity: a systematic review[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(6): 563-574.
- [17] Wilson MK, Baguley BC, Wall C, et al. Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(1): 22-37.
- [18] Bruegge K, Jelkmann W, Metzen E. Hydroxylation of hypoxia-inducible transcription factors and chemical compounds targeting the HIF- α hydroxylases[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(17): 1853-1862.
- [19] Frajese GV, Benvenuto M, Fantini M, et al. Potassium increases the antitumor effects of ascorbic acid in breast cancer cell lines in vitro[J]. Oncol Lett, 2016, 11(6): 4224-4234.
- [20] Gong EY, Shin YJ, Hwang IY, et al. Combined treatment with vitamin C and sulindac synergistically induces p53- and ROS-dependent apoptosis in human colon cancer cells[J]. Toxicol Lett, 2016, 258(6): 126-133.
- [21] Belin S, Kaya F, Duisit G, et al. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with the inhibition of genes necessary to cell cycle progression[J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4409.
- [22] 李晓诗, 王育才, 杨吉成. 维生素 C 在肿瘤细胞代谢与凋亡中的作用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2001, 6(2): 180-182.
- [23] 张晓岚, 姚希贤, 李永军, 等. 大剂量维生素 C 对肝硬变患者肝功能及细胞免疫功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(6): 649-652.
- [24] Kazemi M, Tabei SM, Najafizadeh K, et al. Evaluation of the effect of ascorbic acid administration on gene expression level of IL-6 and TNF- α cytokines in deceased donors[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015, 14(2): 149-

157.

[25] Huijskens MJ, Walczak M, Sarkar S, et al. Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(5): 613-620.

[26] Grant MM, Mistry N, Lunec J, et al. Dose-dependent modulation of the T cell proteome by ascorbic acid[J]. *Br J Nutr*, 2007, 97(1): 19-26.

[27] Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells; action as a pro-drug to deliver Hydrogen peroxide to tissues • 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.043

[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(38): 13604-13609.

[28] Mikirova N, Casciari J, Riordan N, et al. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid; achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2013(11): 191.

[29] Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries[J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(2): 78-88.

(收稿日期:2016-12-16 修回日期:2017-01-26)

环孢素 A 介导多机制预防心肌缺血再灌注损伤研究新进展*

黄纬凌, 杨 简 综述, 杨 俊[△] 审校

(三峡大学心血管病研究所/三峡大学附属中心医院心内科, 湖北宜昌 443003)

[关键词] 环孢菌素; 心肌再灌注损伤; 环孢素 A; 心脏保护

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)14-1994-03

近年来随着生活水平的提高,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)已逐渐成为我国高发病之一。早期血运重建是 AMI 首选的治疗方法,然而同时引起的心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)是影响远期预后的重要因素。因此深入探索 MIRI 的发病机制,寻找新的干预靶点,对改善患者预后有重要意义。近年来发现环孢素 A 在治疗 MIRI 上可能有较好疗效。本文主要对环孢素 A 介导治疗 MIRI 多方面机制及初步临床研究进行简单综述。

1 环孢素 A 结构与生物学特点

1.1 环孢素 A 与亲环素 环孢素 A 由 11 个氨基酸的环状多肽组成,属于强效免疫抑制剂。临床上主要用于肝、肾及心脏移植的抗排斥反应。亲环素是一种多功能且保守的蛋白质,广泛分布在植物、动物和微生物体内^[1]。人体内主要存在的是亲环素 A 和亲环素 D。亲环素 A 是一种调节心肌细胞氧化应激的重要分子,亲环素 A 的升高提示冠状动脉粥样硬化的可能^[2]。亲环素 D 也称环孢素 A 结合蛋白,其介导的 RIPK1-RIPK3-MLKL 依赖性程序性死亡是最经典的凋亡形式^[3]。在细胞内亲环素 D 与环孢素 A 结合发挥其生理效应。

1.2 环孢素 A 与线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 目前研究认为, mPTP 的开放和 MIRI 发生、发展密切相关。mPTP 的开放受体内多种机制调控,例如转运蛋白、外周型苯二氮卓组件受体,线粒体磷酸盐载体等^[3]。mPTP 的开放可分为两大类:短暂性的和持久性的。其中 mPTP 的持久性开放不可逆,这一过程参与坏死和细胞凋亡^[4]。酸中毒可以预防 mPTP 的开放而碱性环境则相反,胞内 pH<7 时, mPTP 持续关闭可以有效减少缺血性损伤^[5]。Li 等^[6]研究发现 F-ATP 合酶在控制 mPTP 的开放中发挥关键作用,将 F-ATP 合酶亚基灭活后出现耐 mPTP 开

放。环孢素 A 通过使哺乳动物的线粒体外膜肿胀作用影响 mPTP 开放及诱导 mPTP 对 Ca²⁺ 产生抵抗,降低其敏感性,防止细胞器破裂和细胞死亡^[7]。

2 环孢素 A 在 MIRI 的预防机制

2.1 环孢素 A 介导 mPTP 关闭预防 MIRI 的机制 mPTP 的转变被认为对心肌细胞的不可逆损伤发挥基础性作用。环孢素 A 通过结合线粒体的亲环素 D,抑制 mPTP 的开放,从而抑制氧化应激反应,被公认为是目前环孢素 A 治疗急性心肌梗死(AMI)最主要的机制。以往一些研究认为,环孢素 A 作为一种常用于器官移植术后的免疫抑制剂,它易并发糖尿病、高血压,还会通过影响平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞的炎症信号通路导致高脂血症和动脉粥样硬化^[8]。之前的一些研究甚至认为环孢素 A 抑制胆固醇的运输,因此有助于泡沫细胞形成和血管内皮功能障碍。但 Najafi 等^[9]发现抑制 mPTP 可以保护健康人和糖尿病患者心肌组织。信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)在维持细胞活性有重要作用,环孢素 A 静脉给药后可以通过增加线粒体内 STAT3 磷酸化,减少心肌细胞凋亡^[10]。

2.2 环孢素 A 改善微血管损伤(micro vascular obstruction, MVO)与抗 MIRI 微循环灌注不足导致 MVO 升高的常见原因包括内皮细胞破坏或肿胀、血管痉挛,以及堵塞的白细胞或红细胞和微血栓形成^[11]。MIRI 导致的微循环灌注不足引起 MVO 升高能促进左心室重构,进而引起心功能恶化,严重影响患者预后。因此降低 MVO 已经成为辅助治疗 MIRI 的重要目标。Zalewski 等^[12]研究发现对猪进行心肌缺血处理后 3~12 min,给予环孢素 A 注射可以明显减少 MVO 的出现。环孢素 A 静滴 3 h 后微血管阻塞明显改善。环孢素 A 灌注明显减少心肌梗死面积和心肌梗死后心律失常总时间。环孢素

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170133, 81470387);湖北省科技支撑计划项目(2015BKA340)。 作者简介:黄纬凌(1991-),住院医师,硕士,主要从事冠心病基础与临床方面研究。 △ 通信作者, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn。