

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

[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)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.043

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。

A 改善心肌缺血后功能的增强同时增加内皮细胞的 NO 释放减轻氧化应激反应。不仅如此,环孢素 A 还可以改善晚期心肌血流量。

2.3 其他环孢素 A 预防 MIRI 的可能机制 环孢素 A 可防止细胞坏死部分机制为通过增强心肌细胞容积调节,而不是完全依赖抑制 mPTP 开放。通过激活氯离子通道增强心肌细胞调节细胞体积的能力,抑制氯离子通道在低渗情况下调节细胞容积^[13]。Wu 等^[14]发现,高血脂心脏可参与抑制缺血心肌保护作用,此时环孢素 A 单独治疗无法对高胆固醇的心肌起到保护作用,但联合缺血后处理可以明显增强心肌保护作用。Youcef 等^[15]也发现即使在环孢素 A 存在的条件下,部分或全部组织激肽释放酶(tissue kallikrein,TK)缺失诱导 MIRI 小鼠梗死区面积显著增加,提示 TK 水平可能是影响环孢素 A 预防 MIRI 的关键因素。

3 环孢素 A 对预防 MIRI 的临床应用探讨

MIRI 的发生是多细胞因子、多信号传导通路共同介导^[16],目前防治 MIRI 主要包括以下研究方向:抗炎治疗、抗细胞凋亡治疗、抗钙超载治疗、抗氧化应激治疗。基础研究已经表明,环孢素 A 对 MIRI 的预防是通过抑制氧化应激作用达成,而炎症作用在 AMI 后细胞损伤过程中发挥关键的修复及对心脏的重塑作用。炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子和白细胞介素 1 在 AMI 后明显上调,通过趋化因子和黏附分子的表达来促进内皮细胞与白细胞黏附的相互作用^[17]。

Piot 等^[18]在对临床上高危前壁 AMI 患者行经皮冠状动脉介入治疗前给予环孢素静脉给药后发现实验组肌酸激酶和肌钙蛋白 I 的释放并没有显著降低($P=0.15$),但是 5 d 后患者行 MRI 检查示实验组梗死面积降低 40%,此项临床试验证实了环孢素 A 在 AMI 后的 MIRI 治疗中是有效的。Cung 等^[19]选取前壁 ST 段抬高准备行经皮冠状动脉介入治疗的 AMI 患者($n=395$),静脉注射环孢素 A 发现比对照组($n=396$)未得到更好的临床结果,且环孢素 A 不能在 1 年内预防不良的心室重构。Ghaffari 等^[20]发现 AMI 患者早期行溶栓时静脉给药环孢素 A 不能显著提高溶栓的成功率。

可以看出,环孢素 A 类药物临床上的治疗并不尽如人意,出现基础研究与临床试验的差异的原因可能如下:(1)环孢素 A 药物浓度在线粒体可能是在狭窄的治疗剂量范围内发挥保护心肌细胞的作用,药物起效的最佳时间是缺血的 2~5 min,因为这期间 mPTP 处于活跃期。(2)临床患者“无复流”现象的出现也会对环孢素 A 治疗效果产生较大影响。(3)局部药物分布不足也可以导致临床试验和基础实验结果相反的情况。(4)药物剂量过大导致的毒性增加了急性 AMI 患者病死率,剂量不足又无法起到对 AMI 患者心肌细胞的保护作用;(5)药物种类使用不同也可能是造成临床试验不一的原因,例如 Hausenloy 等^[21]在对环孢素 A 的临床研究发现,应用的环孢素类药物不同对 MIRI 进行临床试验会得出不同的结果。

最近 Ikeda 等^[22]进行了纳米粒子介导的靶向性环孢素 A 治疗,以期望增强传统治疗方法下的药物富集度不足的情况,但是目前尚无相关临床试验证明其有效性。由于环孢素 A 可减轻 MIRI,但对于 AMI 并没有明显的治疗作用,可考虑作为 PCI 术后辅助用药。

4 小 结

虽然环孢素 A 在临床治疗 AMI 的运用仍受到诸多因素

限制,但是通过对其分子机制的研究,若能通过药物联合治疗改善其治疗指数(半数致死量/半数有效量),降低其不良反应,环孢素 A 极有可能应用于临床对 AMI 后 MIRI 的防治。由于 mPTP 在 MIRI 预防过程中的重要作用,越来越多的新型药物被发现。例如 Fancelli 等^[23]发现肉桂酰基苯胺作为新的 mPTP 抑制剂,作用机制不同于抑制亲环素 D,但有更少的不良反应和更好的疗效。目前以环孢素 A 为对象的药物研究也正成为一个热点,相信随着对环孢素 A 机制更深入的研究,会为预防 AMI 后 MIRI 提供更多新思路。

参考文献

- [1] Gasser CS, Gunning DA, Budelier KA, et al. Structure and expression of cytosolic cyclophilin/peptidyl-prolyl cis-trans isomerase of higher plants and production of active tomato cyclophilin in *Escherichia coli*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(24):9519-9523.
- [2] Satoh K. Cyclophilin a in cardiovascular homeostasis and diseases[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 235(1):1-15.
- [3] Alam MR, Baetz D, Ovize M. Cyclophilin D and myocardial ischemia-reperfusion injury: a fresh perspective[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015(78):80-89.
- [4] Sharov VG, Todor A, Khanal S, et al. Cyclosporine a attenuates mitochondrial permeability transition and improves mitochondrial respiratory function in cardiomyocytes isolated from dogs with heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1):150-158.
- [5] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis[J]. *Circulation*, 2007, 115(14):1895-1903.
- [6] Li B, Chauvin C, De Paulis D, et al. Inhibition of complex I regulates the mitochondrial permeability transition through a phosphate-sensitive inhibitory site masked by cyclophilin D[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817(9):1628-1634.
- [7] Bernardi P, Di Lisa F. The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015(78):100-106.
- [8] Kockx M, Jessup W, Kritharides L. Cyclosporin a and atherosclerosis: cellular pathways in atherogenesis[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1):106-118.
- [9] Najafi M, Farajnia S, Mohammadi M, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore restores the cardioprotection by postconditioning in diabetic hearts[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2014, 13(1):106-115.
- [10] Gedik N, Heusch G, Skyschally A. Infarct size reduction by cyclosporine A at reperfusion involves inhibition of the mitochondrial permeability transition pore but does not improve mitochondrial respiration[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(6):968-975.
- [11] Mewton N, Thibault H, Roubille F, et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients[J]. *Basic Res*

- Cardiol, 2013, 108(6):1-10.
- [12] Zalewski J, Claus P, Bogaert J, et al. Cyclosporine a reduces microvascular obstruction and preserves left ventricular function deterioration following myocardial ischemia and reperfusion[J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(2): 1-17.
- [13] Diaz RJ, Fernandes K, Lytvyn Y, et al. Enhanced cell-volume regulation in cyclosporin A cardioprotection[J]. Cardiovasc Res, 2013, 98(3):411-419.
- [14] Wu N, Li WN, Shu WQ, et al. Blocking the mitochondrial permeability transition pore with cyclosporine A can restore cardioprotection of ischemic postconditioning in hypercholesterolemic rat heart[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(3):446-454.
- [15] Youcef G, Belaidi E, Waeckel L, et al. Tissue kallikrein is required for the cardioprotective effect of cyclosporin A in myocardial ischemia in the mouse[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 94(1):22-29.
- [16] Kleinbongard P, Heusch G. Extracellular signalling molecules in the ischaemic/reperfused heart-druggable and translatable for cardioprotection [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(8):2010-2025.
- [17] Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges[J]. Transl Res, 2016, 167(1):152-166.
- [18] Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5):473-481.
- [19] Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2015, 373(11):1021-1031.
- [20] Ghaffari S, Kazemi B, Toluey M, et al. The effect of prethrombolytic cyclosporine A injection on clinical outcome of acute anterior ST-elevation myocardial infarction[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(4):e34-39.
- [21] Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting myocardial reperfusion Injury: the search continues[J]. N Engl J Med, 2015, 373(11):1073-1075.
- [22] Ikeda G, Matoba T, Nakano Y, et al. Nanoparticle-Mediated targeting of cyclosporine a enhances cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening[J]. Sci Rep, 2016(6):20467.
- [23] Fancelli D, Abate A, Amici R, et al. Cinnamic anilides as new mitochondrial permeability transition pore inhibitors endowed with ischemia-reperfusion injury protective effect in vivo[J]. J Med Chem, 2014, 57(12):5333-5347.

(收稿日期:2016-11-11 修回日期:2017-01-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.044

超声内镜在胰腺癌治疗中的研究进展*

邓佩, 王兰兰, 刘岩, 徐杨, 马翠云 综述, 闵敏[△] 审校

(解放军三〇七医院消化内科, 北京 100071)

[关键词] 胰腺肿瘤; 内窥镜检查; 超声内镜; 综述

[中图分类号] R578

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)14-1996-04

胰腺癌是全世界癌症最常见的死亡原因之一, 是一种病情凶险、治愈率低、预后极差的消化道恶性肿瘤。在 2008 年, 全世界有 277 000 例新发胰腺癌患者, 约占所有癌症的 2.5%^[1]。手术切除是胰腺癌治疗的主要方案, 但在确诊后可行手术切除的患者较少, 即使行手术切除的患者, 近 2/3 患者在术后 2 年内也会出现局部复发^[2]。对于进展期的胰腺癌患者, 化疗或放疗是主要的治疗方案, 虽然这些治疗可以改善患者的生存率, 提高生存质量, 但由于胰腺癌具有纤维组织增生和血供少的特点, 故造成放、化疗效果欠佳^[3-4]。因此, 需要一个新的、更有效的治疗方案。随着超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)技术的发展及线阵超声扫描探头的应用, EUS 引导下介入等技术越来越广泛应用于临床。EUS 对消化道恶性肿瘤的诊断、分期、治疗效果评价提供了有效的帮助。本文主要对 EUS 在胰腺癌治疗中的应用进行阐述。

1 EUS 介入在胰腺癌止痛中的应用

1.1 EUS 引导下腹腔神经节阻滞术 胰腺癌疼痛治疗目前仍是一个难点。患者常常需要大剂量的止痛药止痛, 药物的成瘾性、不良反应及止痛效果差等使患者难以耐受。故 EUS 引导下腹腔神经丛神经松解术(EUS-CPN)如果在临床上充分利用, 可减少止痛剂量。腹腔神经丛神经松解术(celiac plexus neurolysis, CPN)是指通过手术、经皮或内镜方法完成永久的化学消融腹腔神经丛或腹腔神经节, 达到止痛目的的一项技术。Si-Jie 等^[5]通过回顾性分析 EUS-CPN 在不可切除的胰腺癌患者中有效性及安全性, 得出 EUS-CPN 是一种安全有效的缓解胰腺癌的方法。EUS-CPN 是在 EUS 的基础上增加了多普勒扫描, 可以减少对周围血管和神经的损伤, 因此, 它具有穿刺距离近, 定位更准确, 损伤和并发症大大减少的特点。相比经皮穿刺 CPN, 理论上更为安全。其常见不良反应为腹泻、暂

* 基金项目:北京市首都临床特色应用项目(Z151100004015213)。
研究。 △ 通信作者, E-mail: minmin823@sina.com。

作者简介:邓佩(1983-), 主治医师, 硕士, 主要从事胰腺癌诊治方面