

羟考酮在心肌缺血再灌注损伤中的作用*

刘钰欣¹, 解子锋², 王雷², 梁宇¹, 吴巧玲³

(1. 锦州医科大学, 辽宁 锦州 121001; 2. 锦州医科大学第一临床医学院, 辽宁 锦州 121001;

3. 锦州医科大学附属第一医院 麻醉科, 辽宁 锦州 121001)

摘要: 缺血性心脏病是全球最重要的死亡原因之一, 而心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 是缺血性心脏病常见的并发症。目前, 临床上尚无针对 MIRI 的有效防治方法。在过去几十年里, 羟考酮不仅作为镇痛药得到广泛应用, 并且由很多研究发现其对于保护心肌组织的 MIRI 有一定作用。该综述主要围绕羟考酮能够通过抑制氧化应激, 抑制炎症因子表达, 保护心肌内皮细胞完整性等对 MIRI 起到治疗与预防作用。旨在回顾已发表的关于羟考酮在 MIRI 中的相关作用机制, 并为该领域的进一步研究提供参考。

关键词: 缺血性心脏病; 心肌缺血再灌注损伤; 羟考酮

中图分类号: R542.2

Role of oxycodone in myocardial ischemia-reperfusion injury*

LIU Yuxin¹, XIE Zifeng², WANG Lei², LIANG Yu¹, WU Qiaoling³

(1. Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. The First Clinical College of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 3. The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

Abstract: Ischemic heart disease is one of the most important causes of death in the world, and myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) is a common complication of ischemic heart disease. Currently, there is no effective treatment for MIRI. Over the past few decades, oxycodone has not only been widely used as an analgesic, but also has been found by many studies to have a certain effect on the protection of MIRI of myocardial tissue. This review mainly focuses on the therapeutic and preventive effects of oxycodone on MIRI by inhibiting oxidative stress, inhibiting the expression of inflammatory factors, and protecting the integrity of myocardial endothelial cells. The purpose of this paper is to review the published mechanisms of oxycodone in MIRI and provide references for further research in this field.

Keywords: ischemic heart disease; myocardial ischemia-reperfusion injury; oxycodone

尽管在诊断和治疗急性冠状动脉综合征方面取得了有希望的突破, 但心血管疾病的高全球死亡率仍然是无可争议的。这些患者中近一半死于缺血性心脏病。^[1]在我国, 缺血性心脏病的死亡率每年增长幅度为前一年的 5.05%^[2-3]。为此, 医学界也在不断地寻找有效的治疗策略, 其中经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 和冠状动脉旁路移植术能迅速恢复中断的血流, 是抢救存活心肌最有效

的方法^[4]。而当流向器官的血流中断时, 随着血液供应的恢复, 流向器官的血流也会恢复的现象是所说的即缺血再灌注^[5]。然而, 恢复血流可能增加心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 引起的其他并发症和心肌细胞死亡的风险。也就是说尽管心肌组织缺血后, 血流的恢复对于组织的氧气和营养供应是必不可少的, 但由于再灌注所带来的病理后遗症给心肌组织的二次伤害, 将使得缺血性损

收稿日期: 2023-09-21

* 基金项目: 2021 年度辽宁省自然科学基金项目(2021-MS-355); 2021 校级大学生创新创业训练计划项目(X202110160036)

[通信作者] 吴巧玲, E-mail: wqiaoling2013@sina.com; Tel: 13940626322

伤进一步加重^[6]。如何减轻血液再灌注对缺血心肌的损伤已成为亟待解决的问题。

MIRI 给机体带来多种不良反应,能够造成机体代谢紊乱,心功能不全,炎症反应和细胞死亡等^[7-9]。为了减轻 MIRI 对机体的影响,必须找到其主要的发病机制,目前研究认为主要的发病机制包括细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和钙超载等,而这些机制当中最为关键的导致 MIRI 的因素是细胞凋亡、炎症反应、和氧化应激^[10]。因此,有必要对 MIRI 发病机制进行研究,并对其发生机制提出针对性疗法,使其对缺血性心脏病患者的心肌组织具有保护作用。

1 羟考酮的临床作用

羟考酮是临床上常用的一种阿片类中枢性镇痛药物,在临床上已应用 90 余年。其化学名为 4,5 α -环氧基-14 羟基-3 甲氧基-17 甲基吗啡喃-6 酮酸盐,是从生物碱蒂巴因提取物中合成的纯阿片受体的双重激动剂,即可以激动两种阿片受体,分别是 μ 和 κ 受体,从而产生明显的镇痛作用,其特点是起效迅速、镇痛效果强、副作用少等特点,广泛应用于临床上,比如控制一些难治愈的疼痛(神经性疼痛和癌症疼痛等)。羟考酮的持续时间较经典阿片类镇痛药更长、效力高于吗啡,除此之外,其缺乏组胺释放或上限效应^[11]。此外,羟考酮可通过多种方式进行给药,临床上主要以静脉注射及口服给药为主。静脉给药 2~3 min 起效,5 min 达峰值;当口服给药时,其生物利用度较高(60%~87%),故羟考酮具有起效时间短,药效较快的特点^[12]。最近有相关研究表明,羟考酮可保护心肌细胞免受缺血性心脏病的侵害,通过多种通路抑制细胞凋亡,从而改善缺血性心脏病患者的预后^[13-14]。本文重点围绕羟考酮对心肌缺血再灌注损伤的保护作用,从而改善缺血性心脏病患者的预后进行阐述,为羟考酮在缺血性心脏病患者围术期管理上提出理论支撑。

2 羟考酮对 MIRI 的保护作用

2.1 抑制氧化应激

线粒体是有氧呼吸的主要亚细胞部位,同样是缺血性损伤的主要场所,因此研究证实,线粒体功能障碍在 MIRI 中起到至关重要的作用^[15-16]。当机体缺氧时,氧水平降低会破坏线粒体电子传递链,减少腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的产生,导

致活性氧(ROS)产生增加,使线粒体膜通透性发生变化,线粒体功能障碍,最终诱发心肌细胞凋亡,心肌组织坏死。ROS 是有氧代谢的有毒副产物,是导致大量分子破坏的主要原因^[17-18]。事实上,在 MIRI 中,ROS 在缺血期间开始产生,并且在再灌注过程中,还会产生大量的 ROS^[19]。而细胞中 ROS 的过度积累是 MIRI 的主要原因之一^[20]。因此,消除细胞中过量的 ROS,从而减轻心肌细胞中的氧化应激反应是可以促进心肌细胞存活并降低 MIRI 程度的^[21]。有专家证明羟考酮具有抑制氧化应激反应的作用,其机制可能是通过激活心肌细胞膜上的 κ 受体介导,或是改善心肌组织 CX43 表达,从而达到心肌保护的效果^[22-23]。

2.2 抑制炎症因子表达

炎症反应可导致心血管疾病,对心肌的功能产生巨大影响,因此使心血管疾病发展中的至关重要的环节。在 MIRI 中,由中性粒细胞分泌的白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症细胞因子不仅直接损伤心肌组织,还导致心脏毛细血管内栓塞,从而进一步加重损伤^[14]。有学者发现,羟考酮通过激动 κ 受体,进一步通过调节 SIRT3/SOD2/NF- κ B 通路,从而抑制炎症因子释放,保护心肌细胞^[13]。因此,羟考酮对减轻 MIRI 和其具有降低炎症反应的作用有关。

2.3 抑制细胞凋亡

由特定的基因调节和酶所参与的细胞程序性死亡的过程,称之为细胞凋亡,目前细胞凋亡因子种类很多,其中抗凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)等是常见的凋亡相关因子^[24]。判断心肌缺血-再灌注损伤的严重程度取决于细胞凋亡,那么如何对细胞凋亡的因子进行调节至关重要,只有抑制其凋亡,才能够减轻心肌再灌注损伤这一现象,达到对缺血性心脏病患者心肌组织保护作用的目的。

有实验证明,羟考酮可激活不同通路保护心肌细胞,如:①PI3K/Akt 途径:PI3K 家族被认为是生长因子超家族信号转导过程中的一个重要分子。当 PI3K 家族被激活时,它会磷酸化磷脂酰肌醇的第三个羟基,从而产生 PIP3。AKT 通路的主要功能是处理由 PI3K 和 AKT 启动的重要信息,并与细胞内信号蛋白结合 Akt 和磷酸肌醇依赖性激酶-1 激活 Akt,激活的 Akt 通过磷酸化激活或抑制下游靶蛋白 Bad 和 caspase-9 等,从而参与细胞

增殖、分化、凋亡等^[25]，目前证实羟考酮可通过激活 PI3K/Akt 通路来保护心肌细胞免受诱导 MIRI 的细胞凋亡^[26]。②RhoA/ROCK1 信号通路：作为细胞重要的信号转导通路，Ras 同源基因家族成员 (RhoA) /Rho-lec 螺旋含有蛋白激酶 1 (ROCK1) 信号通路对细胞增殖、凋亡、坏死等生理病理反应具有重要的调控作用^[27]，并被认为参与多种心血管疾病的发病机制。心肌缺血-再灌注损伤后，多种细胞因子均可激活 RhoA/ROCK1 信号通路^[28]，从而导致下游钙过载，进一步加速细胞凋亡，加重损伤。研究已证实羟考酮通过 RhoA/ROCK1 信号通路来抑制心肌缺血-再灌注损伤后的心肌细胞凋亡相关因子^[29]。③JAK2/STAT3 信号通路：JAK2/STAT3 信号通路是细胞内一个重要的信号通路，涉及细胞增殖、细胞凋亡、细胞免疫、炎症以及肿瘤的发生等过程。在心肌组织中，JAK2/STAT3 信号通路对心肌的保护作用有关^[30]。而研究发现羟考酮预处理可激活 JAK2/STAT3 信号通路，降低心肌在发生缺血再灌注损伤时细胞的凋亡，从而减轻心肌组织的损伤^[31]。因此认为羟考酮抑制 MIRI 的发生是可以通过对细胞凋亡因子进行调控起到的保护作用。

2.4 保护内皮细胞

越来越多的研究证实微血管病变是心肌 I/R 损伤的重要机制，其机制包括炎症、钙超载和 pH 变化^[32-33]。心脏微血管内皮细胞 (CMECs) 位于毛细血管内，是心肌微循环的基本组成部分，具有分泌功能与心脏生长、收缩力和心律相关的细胞因子^[34]。CMECs 参与了多达三分之一的微血管系统功能匹配心肌灌注和耗氧量^[35]。作为心肌 I/R 损伤后立即受损的主要细胞类型之一，CMECs 功能障碍被认为是心肌 I/R 损伤的主要原因之一，心肌 I/R 损伤的重要病理生理事件。因此，维持微血管内皮完整性是改善心肌 I/R 损伤的一种新的潜在治疗方法。一些学者研究认为羟考酮与 Sigma-1 受体结合，可减少 MIRI 损伤小鼠缺血面积，改善心肌组织病理损伤和心肌功能，提高了内皮细胞完整性^[36]。

3 总结与展望

近年来，随着生活水平的不断提高，合并由心脏疾病的患者越来越多，使得围术期的心脏管理变得棘手，MIRI 并不可完全避免。羟考酮是心脏手术麻醉过程中常用的镇痛药物，对 MIPI 有着

明显的预防和缓解效果。经本文总结认为，羟考酮通过不同方式来预防 MIRI，其主要包括抑制氧化应激，抑制炎症因子表达和抑制心肌细胞凋亡等，是否还存在其他作用机制还进一步值得探究。随着麻醉药物的种类日益繁杂，是否将发现其他药物能够有效预防或缓解 MIRI，具有围术期的心肌保护作用依然有待考究。羟考酮心肌保护作用的发现为麻醉药物围术期的管理提供了新思路，其具体的分子机制仍需要进一步的挖掘、分析和探索。

参考文献

- [1] KASKI JC, CREA F, GERSH BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease[J]. Circulation, 2018, 138(14): 1463-1480.
- [2] MA LY, CHEN WW, GAO RL, et al. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary[J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(1): 1-8.
- [3] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203-212.
- [4] LI YQ, GAO Y, LI GP. Preclinical multi-target strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 967115.
- [5] 张元杰, 张红. 膜联蛋白 A1 对器官缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(14): 2731-2736.
- [6] ZHOU ML, YU YF, LUO XX, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutics from a mitochondria-centric perspective[J]. Cardiology, 2021, 146(6): 781-792.
- [7] MOENS AL, CLAEYS MJ, TIMMERMAN JP, et al. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process[J]. Int J Cardiol, 2005, 100(2): 179-190.
- [8] LV SY, LI XT, ZHAO SZ, et al. The role of the signaling pathways involved in the protective effect of exogenous hydrogen sulfide on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 723569.
- [9] PENG LX, LEI ZQ, RAO ZL, et al. Cardioprotective activity of ethyl acetate extract of *Cinnamomi Ramulus* against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis[J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153798.
- [10] HE JF, LIU DY, ZHAO LX, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (Review)[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6): 430.
- [11] UMUKORO NN, ARULDHAS BW, ROSSOS R, et al. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review[J]. Pharmacogenomics, 2021, 22(5): 275-290.
- [12] 彭山攀, 谢海辉. 羟考酮临床应用的新进展[J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3478-3482.
- [13] 汪煜. 羟考酮通过 SIRT3/SOD2/NF-κB 通路减轻大鼠心肌缺血

- 再灌注损伤[D]. 保定: 河北大学, 2021.
- [14] 魏成露, 冯庆敏, 陈宋程, 等. 心肌缺血再灌注损伤分子机制的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(16): 1268-1274.
- [15] LESNEFSKY EJ, CHEN Q, TANDLER B, et al. Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: implications for novel therapies[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 535-565.
- [16] HAUSENLOY DJ, GARCIA-DORADO D, BØTKER HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 564-585.
- [17] DESHWAL S, ANTONUCCI S, KALUDERCIC N, et al. Measurement of mitochondrial ROS formation[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1782: 403-418.
- [18] GARLICK PB, DAVIES MJ, HEARSE DJ, et al. Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy[J]. *Circ Res*, 1987, 61(5): 757-760.
- [19] BOENGLER K, BORNBAUM J, SCHLÜTER KD, et al. P66shc and its role in ischemic cardiovascular diseases[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(4): 29.
- [20] BOENGLER K, LOCHNIT G, SCHULZ R. Mitochondria "THE" target of myocardial conditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5): H1215-H1231.
- [21] CHEN JW, LUO YY, WANG S, et al. Roles and mechanisms of SUMOylation on key proteins in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134: 154-164.
- [22] 杨静, 贾圣琪, 汪煜, 等. 羟考酮与吗啡对大鼠心肌缺血再灌注损伤时氧化应激的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(15): 1528-1532.
- [23] 高宏博, 申文增, 贾辛未, 等. 羟考酮用于缺血后处理对家兔心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 32-34.
- [24] 李冀, 王洋洋, 胡晓阳, 等. 中医药干预心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 4-7.
- [25] FRANKE TF. PI3K/Akt: getting it right matters[J]. *Oncogene*, 2008, 27(50): 6473-6488.
- [26] ZHAO SQ, ZHANG CY, PI Z, et al. Oxycodone protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion-induced apoptosis via PI3K/Akt pathway[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(9): 430-435.
- [27] ZHAO D, LI QS, LIU MT, et al. Substrate stiffness regulated migration and invasion ability of adenoid cystic carcinoma cells via RhoA/ROCK pathway[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(3): e12442.
- [28] CITALÁN-MADRID AF, VARGAS-ROBLES H, GARCÍA-PONCE A, et al. Cortactin deficiency causes increased RhoA/ROCK1-dependent actomyosin contractility, intestinal epithelial barrier dysfunction, and disproportionately severe DSS-induced colitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(5): 1237-1247.
- [29] XIE Y, GE CL, ZHANG ZY, et al. Oxycodone inhibits myocardial cell apoptosis after myocardial ischemia-reperfusion injury in rats via RhoA/ROCK1 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6371-6379.
- [30] 翟中云, 杨进辉, 张思甜, 等. JAK2/STAT3 信号通路在川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31(8): 1005-1008.
- [31] 刘永强, 冷玉芳, 叶元梅, 等. JAK2/STAT3 信号通路在羟考酮预处理预防心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43(1): 26-30.
- [32] BAI JN, WANG QC, QI JX, et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153035.
- [33] SHANG J, GAO ZY, ZHANG LY, et al. Over-expression of JAZF1 promotes cardiac microvascular endothelial cell proliferation and angiogenesis via activation of the Akt signaling pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(14): 1619-1634.
- [34] CUI HH, LI XD, LI N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(2): 180-190.
- [35] SODHA NR, BOODHWANI M, CLEMENTS RT, et al. Coronary microvascular dysfunction in the setting of chronic ischemia is independent of arginase activity[J]. *Microvasc Res*, 2008, 75(2): 238-246.
- [36] JI MH, CHENG J, ZHANG DM. Oxycodone protects cardiac microvascular endothelial cells against ischemia/reperfusion injury by binding to *Sigma-1* Receptor[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9628-9644.

(方丽蓉 编辑)