

一种心肌保护剂: 磷酸肌酸

侯立向

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

磷酸肌酸 (phosphocreatine, PCr) 是参与细胞能量代谢的重要物质之一。它在 1927 年就被发现 (早于 1930 年发现的 ATP), 但对它生理功能的了解却花了约 50 年时间。PCr 在细胞中的含量可高达 2~30 mmol/L。它的主要生理功能在于: 首先它是高耗能细胞内 ATP 浓度恒定的“缓冲剂”。高耗能细胞是指肌肉、心肌、脑、视网膜、肾和精子等器官或细胞。这些器官或细胞的共同特点是, 在生命活动过程中要消耗大量 ATP, 所耗 ATP 的补充要靠胞内的 PCr 来转化。其次它是这些细胞的能量从产生部位向消耗部位转移的载体。高耗能细胞的线粒体肌酸激酶通过与腺苷酸转移酶 (ANT) 的偶联作用, 将线粒体间质产生的 ATP 转化生成 PCr, 在胞浆肌酸激酶的催化下, PCr 将来自 ATP 的高能磷酸基团最终转移到耗能部位 (如肌纤维和离子泵), 使那里的 ATP 酶降解产物——ADP 得以重新磷酸化。PCr 在 ATP 高能磷酸基团的转移过程中起着载体的作用。近年的研究表明, PCr 还有重要的药理作用: 它是一种外源性心肌保护剂。它被添加在停搏液中用于心脏外科手术, 帮助手术后病人心脏功能的恢复; 通过静脉滴注给药, 它也被用于治疗心肌梗塞。

PCr 对心肌细胞膜有保护作用。在缺血缺氧对心肌细胞造成的方方面面的损伤中, 膜的损伤是主导性的。因此, 对心肌梗塞病人来说, 保护心肌细胞膜免受不可逆缺血损伤, 或者降低损伤过程的速度与恢复血流同样重要。多年的研究和临床实验证明, 外源性 PCr 是一种保护心肌细胞膜的物质。鼠心的缺血体外循环模型实验可说明 PCr 对缺血心肌细胞膜损伤的保护作用。10 mmol/L PCr 被加入到灌流液中, 它能使 37℃ 下冠状动脉结扎的缺血鼠心的 CK 漏减少 69%, 表明 PCr 对心肌细胞膜的保护作用; 同时, PCr 也使缺血鼠心的主动脉流量、冠动脉流量、心输出量、心搏体积及心功/分钟等各项心肌功能指标都有较大程度的改善。H₂O₂ 能产生毒性很强的羟自由基, 用它作为一种氧损伤的模拟物对离体鼠心进行损伤实验, 证明了 PCr 对心肌功能的保护。实验表明, 离体鼠心 (对照组) 用 90 μmol/L H₂O₂ 灌注时, 鼠心的应激反应是: 在开始灌注 20 min 后舒张压开始逐渐升高; 当灌注至 40 min 结束撤除 H₂O₂ 后, 鼠心的舒张压仍维持较高水平, 可见活性氧的损伤不可逆转。但是, 用 PCr 处理的鼠心 (用药组) 当灌注至 40 min 及其以后, 则完全阻止了舒张压的增加。在收缩力方面, 对照组的心肌收缩力在灌注开始后就迅速减少, 当灌注至 40 min 结束撤除 H₂O₂ 后仍不能恢复, 用药组的心肌收缩力则得到了充分恢复。对该实验的解释是: H₂O₂

产生的自由基导致了膜磷脂的过氧化作用, 而舒张压的升高则是这种氧化作用的应激反应; 自由基损伤对肌纤膜造成损伤, 由此导致了钙在细胞内的积累及心肌的挛缩; 用药组效应完全不同于对照组, 说明 PCr 能够保护肌纤膜, 使之免受 H₂O₂ 攻击。PCr 对线粒体膜也有保护作用。用含 PCr 的生理盐水灌注冠状动脉被结扎、心脏停跳的家兔, 所得到的心肌细胞电子显微镜图谱表明, 线粒体是完整的, 嵴的密度与未结扎冠状动脉动物相差不大; 用不含 PCr 的生理盐水灌注 (对照组), 动物的线粒体呈溶胀状, 内容物与前者比较大大减少。这说明 PCr 不仅对肌纤膜, 而且对线粒体膜也有保护作用。PCr 对膜的保护在于它能抑制膜磷脂中溶血性磷酸甘油 (LPG) 的升高。PCr 所以能抑制 LPG 升高, 是因为 PCr 能够抑制磷脂酶 A₂ 酶反应。PCr 通过对磷脂酶 A₂ 活性的抑制, 不仅保护了肌纤膜结构的完整性, 而且增加了缺血心肌电位变化的稳定性。LPG 已被证实是导致心律不齐的磷脂代谢中间物, 因此 PCr 对它产生的抑制则是 PCr 具有抗心律不齐作用的药理基础。PCr 能增加缺血心肌电位变化的稳定性, 也是与 PCr 分子本身结构相关的: PCr 分子的一端是带负电荷的磷酸基团, 能与细胞膜膜磷脂分子中带正电荷的 NR₃⁺ 基团紧密结合; PCr 分子另一端羧基基团也带负电荷, 与相邻磷脂分子带正电荷的 NR₃⁺ 基团产生同样的紧密结合。PCr 分子与相邻膜磷脂分子的紧密结合导致膜磷脂分子表面电荷的减少, 从而使膜上的磷脂分子得到稳定。

PCr 对心肌微循环也有促进作用。有人测定过冠状动脉被结扎的小鼠血流量: 5 min 时约为 2 ml/min, 40 min 时仍保持这个数值; 在结扎 15 min 时灌注 PCr, 冠状动脉的血流量却增加到约 5 ml/min。PCr 何以能使血流量增加 1.5 倍? 原因可能在于它能改善血管上皮细胞的生理状况。这一点已被实验所证实。另外, PCr 能与致使血小板凝聚的 ADP 共同作为血液中肌酸激酶的底物参与酶反应, 使血小板从凝聚状态变成松散状态, 使心肌的微循环得到改善。PCr 能使血流增加还与它能够改善红细胞的能量状态相关。实验已证明 PCr 能够增加缺氧红血球的可塑性及在血液中的流动性, 提高血红细胞的渗透阻力。

PCr 能抑制膜上 5'-核苷酸酶的活性。PCr 对该酶的抑制, 表明它能稳定胞内的腺苷酸含量, 给细胞内能量代谢的进行创造了条件。此外, PCr 分子已被证明能透过细胞膜进入细胞, 而且它在细胞内的扩散系数比 ATP 和 ADP 都大, 这就为由于细胞膜破损所导致的不正常能量代谢反应“链”重新运作起来创造了条件。