

组胺预测心肌缺血研究进展

雷蒂华 张玲 侯月梅

【摘要】 不稳定粥样斑块内的肥大细胞释放组胺促进动脉粥样硬化进展及心肌缺血。组胺释放增加,引起心动过速、血压升高和室性心律失常。冠状动脉病变患者血组胺含量明显高于正常。本文就组胺的生物学特性及其预测心肌缺血的进展综述,以期全面理解组胺与心肌缺血的关系。

【关键词】 组胺; 心肌缺血; 再灌注损伤; 心律失常

Review of prediction of myocardial ischemia by histamine Lei Fuhua*, Zhang Ling, Hou Yuemei.

*Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Hou Yuemei, Email: houyuemei@sina.com

【Abstract】 Histamine released by mast cells in vulnerable coronary plaque promoted the progress of atherosclerosis and myocardial ischemia. The increase of histamine release can cause tachycardia, elevate blood pressure and cause ventricular arrhythmia. The level of blood histamine from patients with coronary artery disease was higher than normal people. This article reviewed the biological characteristics of histamine and the progress on prediction of myocardial ischemia, so as to fully understand the relationship between histamine and myocardial ischemia.

【Key words】 Histamine; Myocardial ischemia; Reperfusion injury; Arrhythmia

心血管病具有较高的发病率和死亡率,冠状动脉病变是心血管事件发生的主要原因,其起始因素主要是动脉粥样硬化(As)。Clejan等^[1]研究发现:不稳定粥样斑块内的肥大细胞释放的组胺,可以引起内膜损伤或功能变化,利于脂质沉积和血小板黏附和聚集,促进As的发展及心肌缺血的发生。组胺作为一种炎症介质,通过增加中性粒细胞释放的活性氧(ROS)促进As的发展^[2]。研究发现心肌缺血时组胺释放增加,可以引起心动过速、血压升高和心律失常的发生。急性心肌缺血时,交感神经异常活跃释放大量的组胺,同样会诱发室性心律失常的发生^[3]。在冠状动脉病变患者中,血组胺含量明显高于正常,组胺通过影响冠状动脉阻力和渗透性,加快冠状动脉血管的病变,导致心肌缺血加重。现就组胺的生物学特性及其预测心肌缺血的最新研究进展综述如下。

一、组胺的分布、受体及其功能

1. 组胺的分布:体内绝大部分组胺贮存于肥大细胞和嗜碱性粒细胞的胞质中,少量存在于血小板中。有学者提出肥大细胞是机体内源性组胺的重要储存部位^[4],不同组织部位肥大细胞总数与其组胺浓度成高度正相关^[5]。已有研究表明,人类的心肌组织间存在着大量的肥大细胞。

2. 组胺受体:研究表明组胺在肠道、大脑和心脏中含量极其丰富,组胺可通过其H1R、H2R、H3R、H4R、H5R等5种受体参与多种生理功能,如胃肠分泌与蠕动、神经内分泌调节、心肌缺血再灌注等活动。Hatta等^[6]通过应用组胺H2受体拮抗剂,发现在豚鼠的心肌和冠状动脉血管中存在大量的组胺H2受体。研究发现在人类的心室肌细胞,组胺H1受体数量明显低于组胺H2受体,组胺作用于H1受体,激活磷脂酰肌醇信号通路,使Ca²⁺内流,并动员细胞内储存的Ca²⁺,使细胞内的Ca²⁺浓度升高,催化GTP生成cGMP,引起平滑肌收缩等效应,激活组胺H1受体,还可以减慢房室传导。Makarov等^[7]研究发现组胺H1受体拮抗剂奎非那定可以显著控制室性期前收缩的发生,而无显著的QT间期延长和窦房结抑制。组胺作用于H2受体,还可以增加血管内皮细胞NO的释放,从而降低冠状动脉血管

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.08.029

基金项目:国家国际科技合作项目(2011DFA32860)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心脏中心[雷蒂华(在读研究生)、张玲];上海交通大学附属第六人民医院南院心内科(侯月梅)

通讯作者:侯月梅, Email: houyuemei@sina.com

阻力。Zeng等^[8]研究发现组胺H2受体与慢性心力衰竭相关,组胺作用于H2受体,通过增加线粒体通透性和诱导细胞凋亡而加重心力衰竭。有学者研究发现心脏存在组胺H3受体,组胺H3受体与G0/G1蛋白相耦联,通过调控细胞内Ca²⁺的含量,使兴奋分泌耦联过程受到抑制,进而影响组胺的释放而发挥生理效应,组胺通过作用于H3受体,抑制心肌缺血时交感神经末梢去甲肾上腺素的释放,减少心肌缺血时去甲肾上腺素所致心律失常的发生,这种抑制和缺血再灌注诱导的心律失常也相关^[9]。Schnell等^[10]研究发现组胺H4受体主要表达于免疫细胞,包括嗜酸性粒细胞、树突状细胞和T细胞,在急性支气管哮喘的发病中发挥着重要作用。Chan等^[11]研究发现心脏交感神经末梢同样存在组胺H4受体,组胺作用于H4受体同样可以减少交感神经末梢去甲肾上腺素的释放^[12]。

二、组胺与致心肌缺血和再灌注心肌损伤机制

1. 组胺与心肌缺血:研究表明,组胺具有诱发心肌缺血的作用。组胺对发生As的冠状动脉具有较强的收缩作用,引起冠状动脉痉挛,从而导致心肌梗死的发生。心肌缺血同样可以使冠状动脉内血组胺含量升高。Wolff等研究发现,结扎狗的冠状动脉后,冠状动脉内血组胺浓度在结扎后30 min显著增加,提示急性心肌缺血时组胺释放增加。Asanuma等^[13]通过降低狗冠状动脉灌注压,使冠状动脉的血流量减少到50%,发现组胺释放比非缺血状态下明显增加。冠状动脉内的组胺主要来自心脏肥大细胞和活化的血小板,心肌缺血使血小板活化,促进肥大细胞脱颗粒,导致血组胺浓度增加。汪昌树等^[14]研究发现冠心病患者在心绞痛发作时,血液中组胺含量明显升高,提示冠心病发病时机体组胺释放增加,而急性心肌梗死(AMI)患者血液组胺浓度又比心绞痛发作患者高,在心绞痛发作缓解后,血组胺浓度显著降低,但还是明显高于正常对照组。以上研究提示,血浆组胺水平的变化可以反映心肌缺血的程度,测定组胺水平的变化有预测冠状动脉供血状态的功效。

2. 组胺与缺血再灌注损伤:缺血再灌注时,心脏组胺释放明显增加。Gyongyosi等研究发现缺血再灌注可以显著增加冠状动脉内血组胺浓度。Asanuma等^[13]研究发现组胺作用于H2受体可以显著降低心肌缺血的程度。心肌缺血时,组胺通过激活Gs蛋白信号通路和促进血管内皮细胞

NO的释放,在心肌缺血再灌注时产生心肌损害。Hashikawa-Hobara等^[15]研究发现缺血再灌注时,选择性阻滞组胺H3受体,能够显著增加去甲肾上腺素的释放和心律失常的发生,从而加重心肌缺血再灌注损伤。研究发现组胺H2受体阻滞剂(法莫替丁)可以提高缺氧心肌的新陈代谢和无氧代谢,同时减少心肌耗氧量,并在一定程度上活化组胺H3受体,降低心肌缺血再灌注损伤,对心肌缺血再灌注进行保护^[13]。Luo等^[16]研究发现,心肌缺血再灌注时,组胺通过作用于H2受体,加重线粒体功能障碍及增加血管内皮的通透性,从而加重心肌缺血再灌注损伤。Aldi等^[12]研究发现激活组胺H4受体可以明显减少缺血再灌注时肾素的释放,从而发挥抗肾素-血管紧张素系统作用,对心脏产生保护作用。

3. 组胺致心肌缺血的可能机制:研究发现组胺是一种强效的炎症因子,组胺通过增加冠状动脉血管壁儿茶酚胺的释放,增加中性粒细胞释放活性氧促进As发展,导致心肌缺血发生。组胺通过诱导组织因子(IF)的表达,导致动脉粥样硬化的发生,加重血管病变。Hao等^[17]研究发现,依赖于蛋白激酶C(PKC)的蛋白激酶D(PKD)的磷酸化是组织因子活化的重要途径,而PKD的磷酸化依赖于组胺H1受体的活性和PKC的活性。Dai^[18]研究发现组胺通过影响冠状动脉阻力和渗透性,而加快冠状动脉病变,导致心肌缺血进行性加重。而在动物研究发现:组胺起着引发血栓形成和收缩血管的作用。

三、交感神经源性组胺与心肌缺血研究

研究发现组胺是交感神经递质,其突触后效应很大程度上取决于交感神经的活性。心肌缺血时,心脏交感神经变得异常活跃并释放大量的神经递质,从而促进室性心律失常的发生。在交感神经元内存在有合成组胺的关键酶——组氨酸脱羧酶,亚细胞定位也显示:交感神经突触囊泡之中存有大量组胺,交感神经源性组胺在急性缺血性心律失常的发生发展中具有重要的病理生理作用。心肌缺血时,过度的去甲肾上腺素释放被认为是缺血性心律失常和心功能障碍的主要原因。心肌缺血条件下,交感神经过度活跃,交感神经末梢ATP耗尽、缺氧和pH下降,释放大去甲肾上腺素,通过干扰肌细胞、起搏细胞、传导组织的钙动态平衡,引起心律失常与心脏功能障碍^[19]。Koyama等^[9]研究发现心脏交感神经末梢存在组胺H3受体,组胺H3受体在心肌缺血时,调节去甲肾上腺素的释放发挥着特别重要的

作用,在组胺H3受体敲除的大鼠,发现基础状态下心脏交感神经末梢去甲肾上腺素的释放,组胺H3受体敲除组比正常组高60%,心脏交感神经末梢组胺H3受体通过减少缺血条件下去甲肾上腺素的释放而具有心脏保护作用。Pablo等^[20]研究发现心脏交感神经源性组胺作用于组胺H3受体,能够减少缺血引起的交感神经末梢去甲肾上腺素的释放,从而减少去甲肾上腺素所致心律失常的发生。Aldi等^[12]研究发现组胺作用于H4受体同样可以减少交感神经末梢去甲肾上腺素的释放。以上研究提示交感神经源性组胺通过作用于H3受体,减少心肌缺血时去甲肾上腺素的释放,从而对心脏产生保护作用。

心肌缺血时,去甲肾上腺素通过胞吐作用,积聚在轴突末端,同时突触小泡内 Na^+ 浓度增加,神经细胞 Na^+/H^+ 交换被激活,使载体介导的去甲肾上腺素释放增加,从而导致去甲肾上腺素的大量释放。在心肌缺血时,心脏交感神经末梢释放组胺,交感神经源性组胺作用于组胺H3受体,除了通过降低胞吐作用,减少去甲肾上腺素的释放,还通过抑制 Na^+/H^+ 交换,使载体介导的去甲肾上腺素释放减少。另外,激动组胺H3受体,没有负性变时和变传导效应,即窦房结和房室结功能不受影响^[20]。Hashikawa-Hobara等^[15]研究发现激活组胺H3受体,可降低蛋白激酶C活性,抑制 Na^+/H^+ 交换活动,从而减少去甲肾上腺素释放,选择性组胺H3受体阻滞剂能够增加去甲肾上腺素的释放和心律失常的发生。因此组胺H3、H4受体激动剂负性调节去甲肾上腺素的释放,可能会成为心肌缺血新的治疗方法。

四、组胺致缺血性心律失常及其机制

1. 组胺致缺血性心律失常: Wolff等研究发现结扎犬冠状动脉前降支后,冠状静脉窦处组胺含量较接扎前增加10倍,缺血15 min后,组胺释放量达高峰,组胺的释放量与缺血性心律失常及心肌梗死面积呈正相关。罗晓星等研究发现,急性心肌缺血条件下,心脏交感神经过度活跃释放大量的组胺,组胺作用于组胺H2受体,而起到一定的致心律失常的作用^[3]。Asanuma等研究发现组胺H2受体拮抗剂莫替丁可以显著减少AMI的心梗面积和缺血再灌注损伤。另有文献报道,急性和亚急性缺血时心肌对组胺的敏感性增加,给犬缺血心脏局部灌注组胺可以诱发室性心律失常的发生。

2. 组胺致缺血性心律失常的主要机制: 研究发现组胺致心律失常可能与冠状动脉痉挛、药物诱发

的组胺释放有关。组胺通过提高窦房结细胞自律性,使窦房结呈现正性变时效应,组胺还可以提高心房肌、心室肌潜在起搏点的自律性。组胺可诱发慢反应电活动,使高 K^+ 除极和河豚毒素处理的心房肌、心室肌和浦肯野纤维恢复兴奋性。在心肌缺血早期,心肌细胞内ATP减少, Na^+-K^+ -ATP酶能量缺乏, Na 泵转运障碍,细胞内钾缺乏,导致静息膜电位降低,0期去极化速度减慢,传导延迟,不应期延长,从而为折返形成提供条件,心脏释放的组胺还可以引起慢通道反应,增加移位起搏点的自律性,降低室颤阈,从而导致心律失常的发生^[21]。通过以上机制,组胺可以引起窦性心动过速、房性期前收缩、阵发性房性心动过速和室性心律失常的发生。

3. 组胺受体阻滞剂与心肌缺血: Hollander等研究发现抗组胺药可减慢As的发展,罗晓星等^[22]研究发现组胺H2受体阻滞剂雷米替丁和西咪替丁可预防和治疗急性早期缺血性心律失常。Asanuma等^[13]发现阻断组胺H2受体可以减少心肌缺血再灌注损伤。组胺H2受体阻滞剂通过提高心肌缺血条件下心肌的无氧代谢,降低心肌耗氧量,从而减轻心肌缺血再灌注损伤,Zeng等^[8]研究发现组胺H2受体阻滞剂莫替丁可用于慢性心力衰竭的治疗。Koyama等^[9]研究发现组胺作用于H3受体,可调节心肌缺血时去甲肾上腺素的释放,选择性组胺H3受体激动剂负性调节心肌缺血时去甲肾上腺素的释放,对缺血的心肌产生保护。Aldi等^[12]研究发现激活组胺H4受体可以明显减少缺血再灌注时肾素的释放,从而对心脏产生保护作用。以上研究提示,选择性组胺H2受体阻滞剂可用于心肌缺血再灌注的治疗,可以减少再灌注损伤和减慢心衰的进程^[2];选择性的组胺H3、H4受体激动剂有望成为心肌缺血新的治疗方法。

4. 组胺检测与预测心肌缺血: Clejan等^[11]研究发现缺血性心脏病患者和急性冠状动脉综合征患者血组胺含量明显高于正常者,组胺可能成为较CRP、血脂更好的冠状动脉病变预后指标。Zdravkovic等^[23]研究发现血组胺浓度和缺血性心脏病的类型有关,血组胺检测不仅利于心肌缺血的检测,同时为心肌缺血的类型提供参考。以上研究提示,冠状动脉病变患者血组胺释放增加,血组胺可能成为As的良好指标和冠状动脉事件的危险因素,血组胺检测可用于发现冠状动脉病变高危患者,有利于冠状动脉病变患者的早期发现和诊治。

国内齐晓勇等研究发现,血组胺动态测定有助于AMI的早起诊断及缺血性心律失常的预测。AMI后患者血组胺升高及下降至正常时间明显早于肌酸磷酸激酶(CPK-MB),血组胺测定可以更早判定心肌损伤及坏死,另外,血组胺峰值持续时间短,上升至峰值后随即下降至正常,因此在再梗死和梗死范围扩大时,其他酶仍增高或在峰值时期,血组胺可以再次升高而形成新的峰值,因此,血组胺测定不仅有利于早期AMI诊断,而且有助于梗死延展的早期诊断。AMI时虽然血清酶在一段时间内快速升高,但各种酶并不是特异存在于心肌细胞内,甚至CPK-MB也不是心肌所特有的同工酶,组胺大部分存在于心脏肥大细胞中,在心肌缺血、缺氧时,心肌释放组胺,导致心肌组胺含量降低,血中组胺含量升高,因此,血组胺既是诊断AMI的敏感指标,又是一项特异性较强指标^[21]。以上研究提示血浆组胺水平的测定,有助于AMI的早期发现和再梗死的诊断。

五、结语

心肌缺血可以使血组胺升高,升高的组胺又可加重心肌缺血和诱发缺血性心律失常的发生,研究发现血中组胺含量高者,发生急性冠状动脉综合症的概率升高。因此血浆组胺检测可作为冠状动脉硬化和心脏事件的预测和预后检测指标。心肌急性缺血时,心脏交感神经释放大量的组胺,从而引起室性心律失常的发生,因此,交感神经组胺可能成为急性心肌缺血所诱发的心律失常新的治疗靶点。

虽然对组胺在心血管系统中的作用有了较深的认识,组胺H1受体拮抗剂可以显著控制室性期前收缩的发生,组胺H2受体阻滞剂能够明显减少心肌缺血再灌注损伤和用于慢性心力衰竭的治疗,组胺H3、H4受体激动剂能够减少缺血性心律失常的发生,但选择性组胺受体激动剂或阻滞剂在治疗心血管疾病如心绞痛、心律失常、房室传导阻滞等的应用尚未报道,我们相信随着对组胺研究的深入,选择性组胺受体激动剂和阻滞剂终将用于临床心血管病诊治。

参 考 文 献

- [1] Clejan S, Japa S, Clemetson C, et al. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2002, 6(4): 583-592.
- [2] Lindstedt KA, Mäyränpää MI, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques—a view to a kill[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(4): 739-758.
- [3] He G, Hu J, Li T, et al. Arrhythmogenic effect of sympathetic histamine in mouse hearts subjected to acute ischemia[J]. *Mol Med*, 2012, 18: 1-9.
- [4] Gyöngyösi M, Kaszaki J, Wolfárd A, et al. Acute myocardial infarction enhances the portal venous histamine level in dogs[J]. *Inflamm Res*, 1997, 46(7): 253-259.
- [5] 卢韵碧, 江波, 周汉良. 沙丁胺醇与色甘酸钠对大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒过程中磷脂酶D活性的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15: 366-371.
- [6] Hatta E, Yasuda K, Levi R. Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(2): 494-500.
- [7] Makarov L, Balykova L, Soldatova O, et al. The antiarrhythmic properties of quifenadine, H1-histamine receptor blocker in children with premature beats: arandomized controlled pilot trial[J]. *Am J Ther*, 2010, 17(4): 396-401.
- [8] Zeng Z, Shen L, Li X, et al. Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014. [Epub ahead of print]
- [9] Koyama M, Seyedi N, Fung-Leung WP, et al. Norepinephrine release from the ischemic heart is greatly enhanced in mice lacking histamine H3 receptors[J]. *Circulation*, 2003, 63(2): 378-382.
- [10] Schnell D, Brunskole I, Ladova K, et al. Expression and functional properties of canine, rat, and murine histamine H(4) receptors in Sf9 insect cells[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2011, 383(5): 457-470.
- [11] Chan NY, Robador PA, Levi R. Natriuretic peptide-induced catecholamine release from cardiac sympathetic neurons: inhibition by histamine H3 and H4 receptor activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(3): 568-577.
- [12] Aldi S1, Takano KI, Tomita K, et al. Histamine H4-receptors inhibit mast cell renin release in ischemia/reperfusion via PKC[epsilon]-dependent aldehyde dehydrogenase type-2 activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014.
- [13] Asanuma H, Minamino T, Ogai A, et al. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(5): 666-674.
- [14] 汪昌树, 刘冰怀. 冠心病患者血浆组胺的变化及临床意义[J]. *广东医学*, 1994, 15: 154-155.
- [15] Hashikawa-Hobara N, Chan NY, Levi R. Histamine 3 Receptor Activation Reduces the Expression of Neuronal Angiotensin II Type 1 Receptors in the Heart[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2012, 340(1): 185-191.
- [16] Luo T, Chen B, Zhao Z, et al. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(3): 342.
- [17] Hao F1, Wu DD, Xu X, et al. Histamine induces activation of protein kinase D that mediates tissue factor expression and activity in human aortic smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(11): H1344-352.
- [18] Dai S. Effects of ranitidine and cimetidine on experimentally induced ventricular arrhythmias in anaesthetized rats[J]. *Agents Actions*, 1986, 17(5-6): 460-465.

- [19] Levi R, Smith NC. Histamine H3-Receptors: A New Frontier in Myocardial Ischemia[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292(3): 825-830.
- [20] Pablo A. Robador, Nahid Seyedi, et al. Aldehyde dehydrogenase type 2 activation by adenosine and histamine inhibits ischemic norepinephrine release in cardiac sympathetic neurons: mediation by protein kinase C[J]. Circulation, 2012, 343(1): 97-105.
- [21] 齐晓勇, 王学忠, 夏岳, 等. 血组胺动态测定对急性心肌梗塞早期诊断意义的探讨[J]. 中国循环杂志, 1992, 7: 133-136.
- [22] 罗晓星, 谭月华. 雷米替丁和西咪替丁对早期缺血心肌室颤阈及不应期离散度的影响[J]. 中国药理学报, 1989, 10: 230.
- [23] Zdravkovic V, Pantovic S, Rosic G, et al. Histamine blood concentration in ischemic heart disease patients[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 315709.

(收稿日期: 2014-03-19)

(本文编辑: 张岚)

雷蒂华, 张玲, 侯月梅. 组胺预测心肌缺血研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (8): 1529-1533.

