

# Ryanodine 受体稳定剂丹曲林的心血管保护作用

刘 韬 石少波 胡 丹

**摘 要** 丹曲林是一种 Ryanodine 1 型受体 (RyR1) 稳定剂,临床上常用于恶性高热治疗。越来越多的证据显示丹曲林对 RyR2 同样具有稳定作用,进而发挥心血管保护作用。本文将丹曲林的心血管保护作用做一综述。

**关键词** 丹曲林 钙稳态 心血管疾病

**中图分类号** R541

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.035

Ryanodine 2 型受体 (RyR2) 是心肌细胞内质网表面调控收缩期  $\text{Ca}^{2+}$  释放的关键通道,其功能的完整性对维持心肌细胞钙稳态及心脏正常的兴奋-收缩偶联至关重要<sup>[1]</sup>。既往研究发现,心力衰竭和心律失常等多种心血管疾病均伴有 RyR2 功能异常,具体表现为舒张期 RyR2 的异常开放或关闭不全引起  $\text{Ca}^{2+}$  释放,即舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏<sup>[2,3]</sup>。增加的舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏一方面导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平异常升高进而引起后除极和钙相关的心肌损伤,另一方面还降低了内质网钙容量从而引起收缩期内质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放减少及心肌细胞收缩功能不全<sup>[4,5]</sup>。因此,稳定 RyR2 从而恢复细胞内正常钙稳态可能是心力衰竭和心律失常等心血管疾病治疗的新靶点<sup>[6]</sup>。丹曲林是一种 Ryanodine 1 型受体 (RyR1) 稳定剂,临床上常用于恶性高热和骨骼肌痉挛的治疗。多项研究显示丹曲林对 RyR2 同样具有稳定作用,且在多种心血管疾病模型中发挥保护作用<sup>[7-11]</sup>。

## 一、丹曲林与心律失常

在恶性高热患者的治疗过程中,临床医生发现丹曲林可有效抑制恶性高热患者室上性与室性心律失常。这一现象促使研究者在 20 世纪 80~90 年代对丹曲林抗心律失常机制进行了相关研究。Salata 等<sup>[12]</sup> 率先报道了丹曲林可延长狗心肌传导纤维动作电位 (AP) 及有效不应期 (ERP),并压低了动作电位平台期,他们认为 AP 的延长与丹曲林同时抑制内向与外向离子流有关,但对外向离子流抑制强于内向离

子流。同时 Salata 等<sup>[12]</sup> 在该研究中还观察到丹曲林抑制了异丙肾上腺素诱导的慢性反应 AP。慢性反应 AP 是 L-型  $\text{Ca}^{2+}$  电流 ( $I_{L-Ca}$ ) 激活引起的电活动常被用于评价钙通道阻滞剂抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流的有效性。因此 Salata 等<sup>[12]</sup> 认为丹曲林具有抑制  $I_{L-Ca}$  的作用。随后,Davidenko 等<sup>[13]</sup> 在兔房室结离体组织中同样发现丹曲林具有  $I_{L-Ca}$  抑制剂的相似作用,具体表现为丹曲林降低了房室结 AP 幅度、延长房室结传导时间及增加房室结 ERP,从而有效抑制房室结折返性心律失常。根据以上研究结果,这些研究者认为丹曲林抑制恶性高热患者心律失常的机制可能与其抑制  $I_{L-Ca}$  从而改变心脏电生理特性有关。然而,Pong 等<sup>[14]</sup> 研究发现丹曲林对  $I_{L-Ca}$  的影响与尼群地平 and 维拉帕米等经典钙通道阻滞剂比较作用十分微弱,提示可能存在其他机制与丹曲林的抗心律失常作用有关。由于当时对心律失常发病机制认识的局限性,早期的研究者未对丹曲林抗心律失常机制进行深入研究。

近年来的基础研究对心律失常发生的分子机制有了进一步揭示,其中细胞内钙运作异常被认为与心律失常的发生密切相关。RyR2 作为细胞内钙运作的关键蛋白,其功能异常可导致细胞内钙失稳态。丹曲林是目前唯一作用于 RyR 的临床药物,因其能稳定 RyR1 而被用于恶性高热和骨骼肌强直的治疗。基于这些原因,研究者猜测丹曲林的抗心律失常作用或许与其稳定心脏 RyR2,进而修复细胞内钙运作有关。Kobayashi 等<sup>[9]</sup> 率先报道了丹曲林可减少内质网  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏,从而有效抑制 RyR2R<sup>2474S/+</sup> 基因敲除小鼠儿茶酚胺敏感性室性心动过速。最近,Zamiri 等<sup>[11]</sup> 观察到丹曲林可以增加心室颤动模型动物存活率并降低心室颤动复发率,这一作用与丹曲林减少自发性钙活动进而修复心肌细胞钙运作有关。在异丙肾上

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81800337);湖北省自然科学基金资助项目(2018CFB418)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:刘韬,电子信箱:taoliu@whu.edu.cn

腺素诱导的心力衰竭大鼠模型中,笔者观察到丹曲林慢性作用可上调钙运作关键蛋白表达量、抑制心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  超载,进而降低心力衰竭大鼠室性心律失常的易感性<sup>[7]</sup>。因此,修复心肌细胞钙稳态可能是丹曲林抗心律失常作用的重要机制。

## 二、丹曲林与心力衰竭

既往研究者就丹曲林对心肌收缩功能的影响也开展了相关研究。在正常离体兔心房、豚鼠心室肌及大鼠乳头肌组织中,研究者发现丹曲林具有轻微负性肌力的作用<sup>[15,16]</sup>。此外,Meyley 等<sup>[17]</sup>研究发现丹曲林对心肌收缩功能的影响存在浓度依赖性,高浓度的丹曲林可抑制大鼠离体心脏心肌收缩力。在一些临床病例报告中,研究者发现仅在高剂量使用或代谢消除减缓时,丹曲林才可引起心脏收缩力减弱<sup>[18]</sup>。此外,Salata 等<sup>[19]</sup>观察到丹曲林对狗的普肯耶纤维具有负性变力作用,但对猫的心房和心室肌纤维收缩力均未有明显的影响。因此,丹曲林对心肌收缩力的影响可能与药物剂量及动物种属有关。

在心脏病理状态下,RyR2 功能异常相关的舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏可导致内质网  $\text{Ca}^{2+}$  容量降低,后者可进一步导致收缩期内质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放减少。既往研究显示,收缩期内质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放减少与心力衰竭时心肌收缩力下降密切相关<sup>[3]</sup>。由于丹曲林具有稳定 RyR2 减少舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏的作用,有研究者猜测丹曲林或许能改善心力衰竭时心肌收缩功能。Meissner 等<sup>[16]</sup>首先报道了丹曲林可以减少终末期心力衰竭患者离体心室舒张期细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,进而提高心肌对异丙肾上腺素引起的正性肌力反应。随后,Min 等<sup>[20]</sup>研究发现丹曲林慢性干预可抑制心肌梗死大鼠心肌细胞的钙稳态异常,进而改善心脏收缩功能。此外,在心室快速起搏诱导的心力衰竭犬模型中,4 周的丹曲林治疗抑制了心力衰竭犬心室肌细胞舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏从而增加内质网  $\text{Ca}^{2+}$  容量,并最终提高了心力衰竭犬心室肌细胞收缩力<sup>[8]</sup>。以上研究结果证实了丹曲林具有改善心力衰竭时心肌收缩力的作用,其机制可能与丹曲林修复心肌细胞正常钙运作有关。

## 三、丹曲林与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注时细胞内 ATP 浓度下降, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵功能受到抑制。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵功能异常可导致细胞内  $\text{Na}^+$  浓度升高,随后激活  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换体引起  $\text{Ca}^{2+}$  内流。增加的  $\text{Ca}^{2+}$  内流促使内质网释放  $\text{Ca}^{2+}$ ,进一步导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载<sup>[21]</sup>。既往研究结果显示,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载与心肌缺血再灌注损伤有

关<sup>[22]</sup>。鉴于此,减少内质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放进而降低细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平或有助于减弱心肌缺血再灌注损伤。RyR 是内质网表面主要的  $\text{Ca}^{2+}$  释放通道,丹曲林作为 RyR 稳定剂,具有减少内质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放的作用。早期的研究者就丹曲林能否减轻心肌缺血再灌注损伤进行了探讨。Balam 等<sup>[23]</sup>研究发现,丹曲林干预不仅减少了心肌缺血再灌注大鼠血浆肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)水平还抑制了再灌注心律失常。与此同时,Yu 等<sup>[24]</sup>报道了丹曲林预处理不仅减少了大鼠缺血再灌注离体心脏心室梗死面积,还降低了心肌 LDH 水平。此外,有研究者观察到丹曲林预处理可促进大鼠缺血再灌注离体心脏收缩功能的恢复并减少了心肌顿挫。以上这些研究总体上认为丹曲林具有减轻缺血再灌注损伤的作用,其机制可能与丹曲林减轻缺血再灌注引起的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载有关。

## 四、展 望

心血管疾病是 21 世纪影响人类健康的重要疾病,随着人口老龄化的加剧,心血管疾病的发生率也随之增长。由于心血管疾病患病人数众多,药物治疗仍是主要的治疗手段。虽然近年来心血管疾病药物治疗取得了很大的进展,但心血管疾病的病死率仍很高。鉴于此,寻找心血管疾病药物治疗新靶点具有重大意义。心肌细胞钙运作是维持心脏正常生理功能的关键因素,近些年的研究显示心肌细胞钙运作异常与心力衰竭、心律失常及缺血性心肌病等多种心血管疾病的发生、发展有关。针对异常钙运作进行干预或许有助于这些心血管疾病的治疗。临床上尚未有直接作用于钙运作异常的心血管治疗药物。丹曲林是目前唯一作用于 RyR 的临床药物,其或许具有调控心肌细胞异常钙运作的的作用。现有的大量证据显示丹曲林在多种心血管疾病动物模型中具有抑制钙运作异常的作用<sup>[7-12]</sup>。现已有丹曲林干预治疗儿茶酚胺多形性室速患者恶性心律失常的临床研究,在不久的将来丹曲林或许会应用于其他心血管疾病的临床治疗。此外,针对细胞内钙运作异常进行干预或许是今后心血管疾病治疗药物开发的新方向。

### 参考文献

- 1 Kushnir A, Marks AR. The ryanodine receptor in cardiac physiology and disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2010, 59:1-30
- 2 Voigt N, Li N, Wang Q, *et al.* Enhanced sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  leak and increased  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2012, 125(17): 2059-2070

- 3 Neef S, Dybkova N, Sossalla S, *et al.* CaMKII – dependent diastolic SR Ca<sup>2+</sup> leak and elevated diastolic Ca<sup>2+</sup> levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2010, 106(6): 1134 – 1144
- 4 Nattel S. Cell calcium, repolarization changes, and spontaneous post-shock fibrillation in failing hearts: causes of refibrillation and electrical storm [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(6):793 – 795
- 5 Bers DM, Eisner DA, Valdivia HH. Sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> and heart failure: roles of diastolic leak and Ca<sup>2+</sup> transport [J]. *Circ Res*, 2003, 93(6):487 – 490
- 6 Shannon TR, Lew WY. Diastolic release of calcium from the sarcoplasmic reticulum; a potential target for treating triggered arrhythmias and heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(21):2006 – 2008
- 7 Liu T, Shi SB, Qin M, *et al.* Effects of dantrolene treatment on ventricular electrophysiology and arrhythmogenesis in rats with chronic  $\beta$  – adrenergic receptor activation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(4):414 – 427
- 8 Kobayashi S, Yano M, Suetomi T, *et al.* Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, markedly improves the function of failing cardiomyocytes by stabilizing interdomain interactions within the ryanodine receptor[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(21):1993 – 2005
- 9 Kobayashi S, Yano M, Uchinoumi H, *et al.* Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a RyR2<sup>R2474S/+</sup> knock – in mouse model [J]. *Circ J*, 2010, 74(12):2579 – 2584
- 10 Maxwell JT, Domeier TL, Blatter LA. Dantrolene prevents arrhythmogenic Ca<sup>2+</sup> release in heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(4): H953 – H963
- 11 Zamiri N, Massé S, Ramadeen A, *et al.* Dantrolene improves survival after ventricular fibrillation by mitigating impaired calcium handling in animal models[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):875 – 885
- 12 Salata JJ, Jalife J. Effects of dantrolene sodium on the electrophysiological properties of canine cardiac Purkinje fibers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1982, 220(1):157 – 166
- 13 Davidenko J, Delmar M, Oates R, *et al.* Electrophysiological actions of dantrolene sodium in isolated sinoatrial and atrioventricular nodes and in a model of ischemia [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986, 238(1):206 – 216
- 14 Pong SF, Demuth SM, White RL Jr. Effect of dantrolene sodium on [3H] nitrendipine binding to rat cardiac plasma membranes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1985, 37(11): 830 – 832
- 15 Fratea S, Langeron O, Lecarpentier Y, *et al.* In vitro effects of dantrolene on rat myocardium [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(1): 205 – 215
- 16 Meissner A, Szymanska G, Morgan JP. Effects of dantrolene sodium on intracellular Ca<sup>2+</sup> – handling in normal and Ca<sup>2+</sup> overloaded cardiac muscle [J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 316(2 – 3): 333 – 342
- 17 Meyler MJ, Wesseling H, Agoston S. The effects of dantrolene sodium on cardiac and skeletal muscle in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1976, 39(1): 127 – 131
- 18 Robillart A, Bopp P, Vailly B, *et al.* Cardiac failure caused by an overdose of dantrolene [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1986, 5(6): 617 – 619
- 19 Salata JJ, Wasserstrom JA, Jalife J. Dantrolene sodium: effects on isolated cardiac tissues[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1983, 15(4): 233 – 243
- 20 Min JY, Meissner A, Feng X, *et al.* Dantrolene: effects on abnormal intracellular Ca<sup>2+</sup> handling and inotropy in postinfarcted rat myocardium[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 471(1): 41 – 47
- 21 Inserte J, Barba I, Hernando V, *et al.* Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1):116 – 122
- 22 Mattiazzi A, Argenziano M, Aguilar – Sanchez Y, *et al.* Ca<sup>2+</sup> Sparks and Ca<sup>2+</sup> waves are the subcellular events underlying Ca<sup>2+</sup> overload during ischemia and reperfusion in perfused intact hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79:69 – 78
- 23 Balam Ortiz EO, Carvajal K, Cruz D. Protective effect of dantrolene in post – ischemic reperfusion myocardial damage [J]. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1999, 69(4):311 – 319
- 24 Yu G, Zucchi R, Ronca – Testoni S, *et al.* Protection of ischemic rat heart by dantrolene, an antagonist of the sarcoplasmic reticulum calcium release channel[J]. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95(2): 137 – 143

(收稿日期:2019 – 03 – 03)

(修回日期:2019 – 04 – 03)

(上接第 95 页)

- 9 Liu J, Hong X, Lin D, *et al.* Artesunate influences Th17/Treg lymphocyte balance by modulating Treg apoptosis and Th17 proliferation in a murine model of rheumatoid arthritis[J]. *Exp Therapeut Med*, 2017, 13(5):2267 – 2273
- 10 项海燕, 潘峰, 鄢巨振, 等. 过表达 miR – 498 通过下调 STAT3 抑制类风湿性关节炎患者 Th17 细胞分化[J]. *生理学报*, 2018, 70(2):167 – 174
- 11 Tripathi SK, Chen Z, Larjo A, *et al.* Genome – wide analysis of STAT3 – mediated transcription during early human Th17 cell differentiation[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(9):1888 – 1901
- 12 Dong L, Wang X, Tan J, *et al.* Decreased expression of microRNA – 21 correlates with the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(11):2213 – 2224
- 13 Pauley KM, Satoh M, Chan AL, *et al.* Upregulated miR – 146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4):101 – 110
- 14 Evans HG, Gullick NJ, Kelly S, *et al.* In vivo Activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses[J]. *PNAS*, 2009, 106(15):6232 – 6237
- 15 Park M, Lee S, Kim E, *et al.* Interleukin – 10 produced by myeloid – derived suppressor cells is critical for the induction of Tregs and attenuation of rheumatoid inflammation in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3753 – 3762
- 16 Jhun JY, Lee SH, Kim SY, *et al.* Combination therapy with metformin and coenzyme Q10 in murine experimental autoimmune arthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(2):103 – 112

(收稿日期:2019 – 03 – 20)

(修回日期:2019 – 04 – 15)