

蛋白激酶 C 与心肌肥厚及室性心律失常间的关系

刘 韬 秦 牧 黄从新

心肌肥厚是心脏本身对与各种心血管疾病的一种适应性反应,为临床上许多心血管疾病共有的病理过程。流行病学研究表明,心肌肥厚患者中心源性猝死的发生率远高于正常人群,而心源性猝死又与室性心律失常的发生密切相关^[1]。心肌肥厚在临床上不仅表现为心脏形态及心功能方面的改变,同时尚伴有电重构,在这些电重构条件下常导致心脏早后除极(early after-depolarization, EAD)和延迟后除极(delayed afterdepolarization, DAD)的发生率明显增加,并通过触发活动诱发室性心律失常。最近的一些研究发现蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 参与了心脏多种离子通道活动的调控及心肌肥厚发生发展的过程^[2]。这些研究均表明 PKC、心肌肥厚及室性心律失常三者之间存在着密切联系,因此对三者之间关系的研究有助于阐明心律失常的发生机制,开拓心律失常治疗的新途径。

一、心肌肥厚与室性心律失常

心肌肥厚导致心肌组织学重构变化的同时,心肌细胞的电生理特性亦发生重性改变,主要表现为复极化过程延迟而致动作电位时程(action potential duration APD)、心室跨膜复极离散度(transmural repolarization dispersion TRD)增大及 QT 间期延长。近年实验研究发现,APD 延长、TDR 增大及 QT 间期延长在室性心律失常的发生和维持中起重要作用。

心肌细胞离子流改变导致 APD 延长和 TDR 增加是引起室性心律失常的基础,既往许多研究就心肌细胞离子流改变、APD 延长和 TDR 增加及室性心律失常发生三者间关系进行了探讨。Kowey 等^[3]的研究观察到电压依赖性 K^+ 通道阻滞剂可通过减小心肌肥厚心脏的 APD 和 TDR 使室性心律失常的发生减少,进而认为室性心律失常的发生与电压依赖性 K^+ 通道有关;杨向军等^[4]的研究表明 L 型 Ca^{2+} 电流(I_{CaL})与 APD 延长有关。在心肌细胞出现 APD 延长

和 TDR 增加的条件下,一旦出现 EAD,心脏就极易发生多型性室性心动过速,而 TDR 增加又可使室性心动过速产生透壁折返而持续存在^[5]。有研究表明 EAD 产生可能与缓慢型延迟整流 K^+ 电流(I_{Ks})及快速型延迟整流 K^+ 电流(I_{Kr})的减弱有关^[6]。此外,DAD 导致的触发活动是心律失常发生的另一个重要机制。心肌肥厚时心肌细胞的 Na^+ 泵活性下降以及 $Na^+ - Ca^{2+}$ 交换体的功能受到抑制,使肌质网 Ca^{2+} 浓度升高甚至超载,而 DAD 的发生则是为了将肌质网内多余的 Ca^{2+} 排出^[7]。

以往的临床研究发现 QRS 增宽与心血管疾病病死率上升独立相关,而 QT 间期延长则与左室重量的增加呈正相关^[8]。LIFE 的研究发现 QRS 波宽度和 QT 间期是心血管事件的独立预测因子^[9]。QRS 宽度增加和 QT 间期延长反映了心室细胞电传导的减慢、APD 延长、TRD 增加以及心室复极化不均一,导致室性心律失常发生增多。总之,心肌肥厚不仅表现为心脏形态及心功能方面的改变,同时尚存在心肌细胞离子通道、离子流的变化,即电重构。这些电生理异常主要表现为钙稳态的失调、APD 和 QT 间期的延长以及 TRD 增加,在这些电重构条件下心脏 EAD 和 DAD 的发生率明显增加,并通过触发活动诱发室性心律失常。

二、PKC 的生物学特性、分布及其作用机制

PKC 属于多功能丝氨酸和苏氨酸激酶,是 G 蛋白偶联受体信号转导系统中的效应物。PKC 主要作用是激活细胞质中的靶酶参与生化反应的调控,同时也能作用于细胞核中的转录因子,参与基因表达的调控,其所调控的基因多与细胞的生长和分化相关。PKC 包括多种亚家族,常分为:①经典型 PKC 亚家族:包括 α 、 βI 、 βII 、 γ 4 个亚型,为甘油二酯和 Ca^{2+} 依赖性激活 PKC;②新型 PKC 亚家族:包括 δ 、 ϵ 、 θ 、 η 4 个亚型,为二脂酰甘油依赖性激活 PKC;③非经典型 PKC 亚家族:包括 ζ 、 λ 两个亚型,为其他脂源性第二信使依赖性激活 PKC^[10]。

PKC 广泛存在于哺乳动物的各个组织器官,但仍存在种属异质性。不同动物、不同器官甚至同一器

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:黄从新,教授,博士生导师,电子信箱:huangcongxin@yahoo.com.cn

官的不同部位,PKC 的亚型也不尽相同。就心脏而言,PKC 的亚型分布同样存在差异。心室以 α 、 β I 和 β II 亚型 PKC 同工酶为主,心房则为 δ 和 ζ 型 PKC 同工酶。此外, ϵ 和 λ 两个亚型 PKC 同工酶则同时分布于心房和心室^[11]。

PKC 通过对下游质膜受体、膜蛋白、多种酶和转录因子等靶蛋白的磷酸化修饰,参与各种生理功能的调节。其发挥作用的机制主要有以下 3 个步骤:①细胞内第二信使甘油二酯(DAG)或 PKC 的特异性激动剂佛波醇酯(PMA)浓度升高导致 PKC 发生结构改变,暴露出 RACK 蛋白结合位点和激动位点被激活;②激活的 PKC 与胞膜上的 RACK 蛋白结合,并同时与要作用的底物靶蛋白靠近;③激活的 PKC 与底物靶蛋白结合发生磷酸化修饰,调节生理功能。

三、PKC 对心肌肥厚和心脏电生理的影响

心肌肥厚以心脏的重量和室壁厚度增加为特点,是一种适应性反应。当这种适应性反应无法代偿正常的心功能时就会转变为非适应性心肌肥厚,出现左室心腔扩大、心脏收缩功能减低、心排出量减少。PKC 与心肌肥厚的关系很密切,以往的研究表明多种 PKC 亚家族参与心肌肥厚的发生发展。Vijayan 等^[12]发现 α 型 PKC 通过促进细胞蛋白质合成、增加细胞表面积的途径导致心肌肥厚。Stebbins 等^[13]观察到,PMA 诱导的心肌肥厚细胞模型主要是通过激活 β I 型和 β II 型 PKC 来实现的。Sil 通过抑制 ϵ 型 PKC 使重组胰岛素样细胞因子诱导的心肌肥厚模型细胞蛋白质合成减少,从反面证明 ϵ 型 PKC 参与了心肌肥厚细胞的形成^[14]。以上的几个研究均是在细胞水平上研究 PKC 与心肌肥厚的关系,说明在细胞水平至少有 α 型、 β I 型、 β II 型和 ϵ 型 PKC 参与了心肌肥厚的过程。

有关 PKC 与心脏电生理研究并不多,以往的研究都未得出明确的结论。就 PKC 对 $L-Ca^{2+}$ 通道而言,既往的研究存在很大的分歧。有的研究认为激动 PKC 可以增加 $I_{Ca^{2+}}$,有的研究认为激动 PKC 减少 $I_{Ca^{2+}}$,而有的研究则发现 PKC 对 $L-Ca^{2+}$ 通道成先激动后抑制的双向性作用^[15~20]。Timothy 猜测 PKC 对 $L-Ca^{2+}$ 调节作用与不同种属 PKC 的亚型有关^[21]。最近 Puglisi 等人的一项研究发现激活 PKC 导致心肌细胞肥大可以使一过性外向钾电流(transient outward current I_{to})、延迟整流钾电流(delayed rectifier current I_k)和内向整流钾电流(inward rectifier current I_{ki})减少,而使 Na^+-Ca^{2+} 交换电流增加,最终使外向电流

减少而内向电流增多导致动作电位时程(action potential duration APD)延长^[22]。而 Oezguer 的一项实验发现用 PKC 特异性激动剂 PMA 灌注正常离体兔心,出现了心脏的 APD 缩短和给予固定频率刺激心室部位可以诱发非持续性快速型心室心律失常现象。而当用 PKC 特异性抑制剂 bisindolylmaleimide (BIS)与 PMA 同时灌注时,EPR 缩短和发生非持续性快速型心室心律失常现象则未再出现,Oezguer 猜测激动 PKC 抑制了 $L-Ca^{2+}$ 通道从而产生上述现象^[23]。

综上所述,PKC 通过不同的亚型作用参与了心肌肥厚的发生发展,它的激活又影响了各种离子通道的活动参与室性心律失常的发生。

四、展望

抑制心肌重构对于各种心血管疾病患者的治疗都具有极其重要的意义^[24]。既往的文献说明各种 PKC 亚型的激活与心肌肥厚的发生发展有关。现已有 PKC 抑制剂用于非 ST 段抬高型心肌梗死和糖尿病并发症治疗的研究,在不久的将来 PKC 抑制剂有可能会应用于抑制心肌肥厚的发生,从而使心血管疾病患者心脏重构的发生减少^[25,26]。

对于室性心律失常的治疗,以往研究表明针对单一离子通道的 I、III 类抗心律失常药物虽有抗心律失常的作用但并不能降低患者的总病死率,有的抗心律失常药物由于药物本身导致的心律失常而增加患者的病死率。而近些年的研究表明一些以往认为是非抗心律失常药物却有抗心律失常的作用且能降低患者的总病死率,如 ACEI/ARB 类药物。此外, β 受体阻滞剂被循证医学证实是目前唯一能降低心律失常患者总病死率的抗心律失常药物。ACEI/ARB 类药物和 β 受体阻滞剂并未针对单一的离子通道却有抗心律失常和降低总病死率的作用,这一现象提示心律失常的产生可能并不单纯是单一离子通道的异常活动引起的,仅把抗心律失常的研究和治疗的目光集中在单一离子通道可能存在局限性。离子通道的作用受到多个层面的调节,其中就包括离子通道上游 G 蛋白偶联信号转导通路的一些关键酶。PKC 作为 G 蛋白偶联信号转导通路的关键酶与多种离子通道的活动具有密切的关系。基于这一点,抑制 PKC 激活或许是抗心律失常药物作用的新靶点。

尽管对 PKC 与心肌肥厚及室性心律失常的关系和机制有了些了解,但 PKC 激活与许多离子通道的具体关系及 PKC 导致心肌肥厚和室性心律失常的明确分子机制尚不清楚,需要大量的实验研究。此外,

不同的 PKC 亚型在心肌肥厚时的表达数量及功能有无改变仍需进一步研究。只有掌握了 PKC、心肌肥厚和室性心律失常三者之间相互影响相互作用的具体机制才能为开发新的抗心律失常药物提供新的思路。

参考文献

- Podrid PJ, Myerburg RJ. Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death [J]. Clin Cardiol, 2005, 28(11):13-111
- Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven - transmembrane - spanning receptors and heart function [J]. Nature, 2002, 415(6868):206-212
- Kowey PR, Friechling TD, Sewter J, *et al.* Electrophysiological effects of left ventric - ular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade [J]. Circulation, 1991, 6:2067-2075
- Xiangjun Y, Jie H, Tingbo J, *et al.* Characteristics of single Ca^{2+} channel kinetics in feline hypertrophied ventricular myocytes[J]. Chin Med J, 2002, 115(4):502-508
- Yan GX, Rials SJ, Wu Y, *et al.* Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolariz - ation dispersion and induces early afterdepolarization[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 281(5):H1968-1975
- Kozhevnikov DO, Yamamoto K, Robotis D, *et al.* Electrophysiological mechanism of enhanced susceptibility of hypertrophied heart to acquired torsade de pointes arrhythmias: tridimensional mapping of activation and recovery patterns[J]. Circulation, 2002, 105(9):1128-1134
- Janos M, Daniel K, George H. Mechanisms underlying delayed afterdepolarizations in hypertrophied left ventricular myocytes of rats[J]. Am J Physiol, 2001, 281(2):903-914
- Karin M, Thomas K, Magnus E, *et al.* Comparison of actions of irbesartan versus atenol - ol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol [J]. Am J Cardiol, 2002, 90(10):1107-1112
- Lasse O, Markku SN, Matti V, *et al.* QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study[J]. Hypertension, 2004, 43(5):1029-1034
- Palaniyandi SS, Sun L, Ferreira JC, *et al.* Protein kinase C in heart failure: a therapeutic target? [J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(2):229-239
- Simonis G, Briem SK, Schoen SP, *et al.* Protein kinase C in the human heart: differential regulation of the isoforms in aortic stenosis or dilated cardiomyopathy[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 305(1-2):103-111
- Vijayan K, Szotek EL, Martin JL, *et al.* Protein kinase C - α - induced hypertrophy of neonatal rat ventricular myocytes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(6):H2777-H2789
- Stebbins EG, Mochly - Rosen D. Binding specificity for RACK1 resides in the V5 region of beta II protein kinase C [J]. J Biol Chem, 2001, 276(32):29644-29650
- Sil P, Kandaswamy V, Sen S. Increased protein kinase C activity in myotrophin - induced myocyte growth [J]. Circ Res, 1998, 82(11):1173-1188
- Bkaily G, Wang S, Bui M, *et al.* ET - 1 stimulates Ca^{2+} currents in cardiac cells [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1995, 26(3):S293-S296
- He JQ, Pi YQ, Walker JW, *et al.* Endothelin - 1 and photoreleased diacylglycerol increase L - type Ca^{2+} current by activation of protein kinase C in rat ventricular myocytes [J]. J Physiol, 2000, 524(3):807-820
- Cheng TH, Chang CY, Wei J, *et al.* Effects of endothelin - 1 on calcium and sodium currents in isolated human cardiac myocytes [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1995, 73(12):1774-1783
- Woo SH, Lee CO. Effects of endothelin - 1 on Ca^{2+} signaling in guinea pig ventricular myocytes: role of protein kinase C [J]. J Mol Cell Cardiol, 1999, 31(3):631-643
- Liu SJ, Kennedy RH. α_1 - Adrenergic activation of L - type Ca^{2+} current in rat ventricular myocytes: perforated patch - clamp recordings [J]. Am J Physiol, 1998, 274(6):H2203-H2207
- Watanabe T, Endoh M. Characterization of the endothelin - 1 - induced regulation of L - type Ca^{2+} current in rabbit ventricular myocytes [J]. Arch Pharmacol, 1999, 360(6):61-64
- Timothy J, Johannes W. Regulation of cardiac L - type calcium channels by protein kinase A and protein kinase C [J]. Circ Res, 2000, 87(12):1095-1102
- Puglisi JL, Yuan W, Timofeyev V, *et al.* Phorbol ester and endothelin - 1 alter functional expression of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange, K^+ , and Ca^{2+} currents in cultured neonatal rat myocytes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(2):H617-H626
- Aydin O, Becker R, Kraft P, *et al.* Effects of protein kinase C activation on cardiac repolarization and arrhythmogenesis in Langendorff - perfused rabbit hearts [J]. Europace, 2006(9):1094-1098
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international Forum on Cardiac Remodeling [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3):569-582
- Bates E, Bode C, Costa M, *et al.* Intracoronary KAI - 9803 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST - segment elevation myocardial infarction [J]. Circulation, 2008, 117(7):886-896
- The PKC - DRS Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty - month results of the randomized PKC - DMES clinical trial [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(3):318-324

(收稿:2011-07-01)

(修回:2011-07-07)