

心力衰竭的分子重构机制及其潜在的治疗靶点

孙 培 李竹琴

摘 要 目前心力衰竭仍是心血管病主要死亡原因之一,其临床进展的关键机制是心肌重构,因而抑制和延缓心肌重构是改善心力衰竭预后的有效的治疗方法,现结合文献对心肌重构分子机制及其潜在的治疗靶点做一综述。

关键词 心力衰竭 分子重构 治疗靶点 心肌再生和基因治疗

中图分类号 R542.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.003

众所周知,心力衰竭的临床进展的关键机制是心肌重构。心肌重构起源于心肌超微结构发生改变的复杂的病理生理过程,心肌重构的典型特征是心肌细胞肥大、凋亡、细胞外基质改变、间质纤维化和炎症过程及心脏基因表达的修改与遗传程序的激活。研究发现,微分子与细胞机制参与了心肌重构,一些新的潜在的治疗靶点有望逆转心肌重构^[1]。

一、心肌重构的分子机制

大量实验研究表明,心肌细胞因机械应力变化分泌的体液因子可以激活细胞内和细胞间的一系列传导信号。在心肌细胞间和心肌细胞与周围组织中存在自分泌和旁分泌模式,它们能够改变心肌超微结构和心肌纤维细胞肥大和(或)细胞凋亡、间质纤维化、炎症过程和诱导心脏基因表达的修改^[2]。这一系列改变是心肌重构的基础,即心肌超微结构的重排。在心肌重构中,心肌细胞的活性、新陈代谢、动力学、电生理、细胞骨架和细胞外基质成分具有明确的改变,可被认为是心力衰竭的关键进展机制,同时是心功能不全必然的、进行性的自然进程^[3]。

1. 基因重构:心肌重构主要基于心脏基因表达的改变,即心脏干细胞基因的再表达,此基因在胎儿时期极度活跃,包括 β -肌球蛋白(在低 ATP 水平时缺乏有效的收缩功能)基因、一些凋亡前基因和 Na-K-ATP 酶(变异导致膜稳定性下降) α 亚基基因。还可能包括抑制成人心脏中极度活跃基因的表达,如 ATP 酶(决定钙的再摄取,主要与舒张功能相关)基因、 β 肾上腺素能受体(与收缩功能有关)基因和脂质 β 氧化(心肌能量的主要来源)基因^[4]。在最近许

多心脏基因表达与心力衰竭相关的实验研究中,Kuwahara 等^[5]发现在心肌肥大和恶性心律失常中确实包含一系列的转录途径参与心肌重构和心肌细胞胚胎期基因的再表达。

2. 功能蛋白重构:心肌重构使心肌的表型发生显著变化,使其功能更不稳定。包括调节收缩和舒张功能的重要分子(如 α -肌球蛋白和肌管 ATP 酶)、细胞骨架蛋白和细胞外基质。在细胞骨架中,增加蛋白丝的表达和微管密度,导致肌节裂解。同时在细胞外基质中,成纤维细胞增生,胶原蛋白和 I 型胶原纤维合成,降低心室顺应性^[6]。

3. 代谢重构:由慢性血流动力学过度负荷触发的心肌肥大最终可能损害心脏。最初其可增加心室壁厚度、减少侧壁压力和增加心脏收缩性。然而,由心肌肥大引起的凋亡前基因再表达、成纤维细胞增生、胶原合成增加极大程度的抑制了代偿效果。并且发生在心肌重构的心肌肥大的生理机制与生理性心肌肥大不同,生理性肥大的心肌纤维的生长信号都伴随着支持心肌细胞营养和生存的信号表达。但在心肌重构中,心肌纤维的生长信号与促进心肌细胞凋亡的信号相关,导致心肌细胞丧失而被纤维组织代替^[7]。

最近的一项重要的回顾显示,在病理性和生理性肥大中都存在蛋白合成增加、细胞生长和细胞外基质的增量,但它们在生化、代谢及分子水平有较大的区别。病理性肥大伴随细胞的凋亡、氧化和炎性反应,在新陈代谢中糖酵解增加,能量生成较脂质 β -氧化更少。而在生理性肥大中,通过信号通道激活脂质 β -氧化,改善心肌细胞的营养和生存。此外,研究发现生理性肥大中,大部分细胞内信号与丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT)系统的激活相关,而病理性肥大与鸟氨酸结合蛋白(G蛋白)系统激活相关^[8]。

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(D201185)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科

通讯作者:李竹琴,主任医师,电子信箱:1980365636@qq.com

二、潜在治疗靶点

1. 神经体液因子拮抗剂:应用心肌细胞释放的与心肌重构相关的各种体液因子抑制剂,为治疗心肌重构的首要途径,即:血管紧张素(Ang)转换酶抑制剂、血管紧张素受体(ET)阻断剂、螺内酯和钠尿肽; β 受体阻滞剂;血管内皮素拮抗剂(波生坦);单克隆抗体和可溶性融合细胞因子受体。最常用的 β 受体阻断剂(卡维地洛)通过减慢心率和扩张外周血管降低心脏后负荷减少氧耗量。同时还具有抗氧化作用,通过增加肾上腺素能受体的数量和 α -肌球蛋白的超表达恢复固有心肌收缩力。目前使用血管内皮素拮抗剂的治疗效果令人失望,即使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是慢性心力衰竭炎症反应的最重要的生化标记,应用抗TNF- α 的治疗效果也不显著(单克隆抗体和可溶性融合细胞因子受体)^[9]。配妥西菲林可下调TNF合成和诱导免疫调节和血管舒张,可能是一种潜在的高效的抗细胞因子。直接抗TNF治疗无明显效果,可能与心力衰竭中多种机制导致炎症反应、炎性和氧化的频发相关。因此,开发针对多种促炎反应信号的靶向药物,可能获得较好的临床效果。在对大鼠的临床前试验报道,一些物质如组蛋白去乙酰酶抑制剂具有广泛的抗炎范围,同时具有抗细胞凋亡和抗纤维化作用,有望成为全新的治疗心力衰竭的药物^[10]。

2. 抗凋亡和抗纤维化治疗:随着对生物信号激活在心肌重构研究的日益进展,人们已经把注意力集中在能直接逆转细胞凋亡和纤维化进程的分子机制,从而减少心脏功能的损伤^[11]。(1)抗凋亡治疗:在不同的心力衰竭动物模型中,阻断细胞凋亡或抑制心肌细胞的凋亡信号,可改善心肌存活。粉防己碱是由中国草本分离出来的生物碱,可以抑制依赖活性氧(ros)的染色rDNA环(ERC)信号,起到抗心肌细胞凋亡和抗纤维化作用^[12],血红素氧化酶-1可使血红素释放一氧化氮,可能具有稳定线粒体膜和抑制细胞色素C释放的作用[细胞色素C可激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)诱导细胞凋亡]^[13]。其他的抗凋亡治疗是通过激活AKT激酶系统,可保护心肌细胞,有利于生理性肥大,维持线粒体的完整^[14]。近期急性心肌梗死后心力衰竭动物研究显示,上胸段硬膜外阻滞(HTEB)可改善或缓解急性心肌梗死后大鼠的心功能和左心室重构,它不仅抑制交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统,使心肌组织中去甲肾上腺素(NE)、Ang II、ET1、TNF- α 水平

明显下降。此外,它还具有抗细胞凋亡的作用,其机制可能是使心肌组织中凋亡诱导因子(AIF)和人多聚ADP核糖聚合酶(PARP)蛋白表达明显下降,也可能与心肌 β 3AR下调有关^[15,16]。(2)抗纤维化治疗:在鼠类的临床前研究表明:纤维化可以被多种物质抑制,如转化生长因子- β (TGF- β)抑制剂和托拉塞米。托拉塞米为袢利尿剂,能够抑制I型前胶原羧基-末端蛋白水解酶和赖氨酰氧化酶,该酶类在促进心肌韧性和不溶性I型胶原纤维生产和沉积具有重要作用,其他的有效物质以抑制与心肌纤维化相关的特定微型核糖核酸的超表达为代表^[17,18]。

3. 心肌基因治疗和心肌再生治疗:除了针对细胞凋亡和纤维化进程的治疗措施外,在慢性心力衰竭治疗中最值得关注的是发展心肌基因疗法和心肌再生治疗。(1)心肌基因治疗:心肌基因疗法是通过病毒(主要是腺病毒)或非病毒(质粒或寡核苷酸)载体将针对目标分子的特定基因转移到心肌内。众多的临床前研究表明,该治疗方法能够调节心肌细胞钙稳态、调控肾上腺素能受体相关的生化信号和增加心肌细胞抗凋亡^[19]。近年来对心肌基因治疗的研究进展包括改善心肌营养和提高转运效率为实验室观察转向临床治疗阶段铺平了道路。第1个临床试验是针对心肌内质网钙-ATP酶(SERCA2a)的研究,并且第1阶段取得令人满意的结果。该酶在调节钙循环方面起着关键作用且在心力衰竭中表达下调^[20]。目前,以SRCA2a为治疗目标的临床实验正在英国和法国进行,同时还有针对腺苷环化酶(AC6同种型)的治疗,该酶由 β 肾上腺素能受体激活,在调节心肌收缩力方面具有重要的作用,在衰竭心肌中的表达下调^[20]。在不远的将来,针对其他敏感分子信号(特别是抗凋亡信号)进行基因治疗将有进一步的研究,心肌基因治疗可能会成为改善心力衰竭患者心脏结构和功能可行的和重要的治疗手段^[21]。(2)心肌再生治疗:心肌再生治疗主要是基于心肌干细胞(来源于胚胎、肌肉、内皮、骨髓等)移植,这类干细胞在特定的体外环境下可以分化为心肌、血管内皮细胞和血管肌细胞。大多数的实验研究是在急性和慢性缺血性心血管疾病中进行的,主要利用骨髓间充质干细胞和胚胎源性干细胞,其具有较大分化为心肌细胞的潜能^[22]。但是临床试验结果并不乐观,可能与心力衰竭中损伤组织的微环境变化有关,特别是缺血引起的细胞损伤。实际上,机体的炎症反应、微血管变化、氧张力变化和代谢产物增加不仅会削弱接种心肌干细

胞的生存,同样影响心肌细胞的分化。在对缺血诱导心肌损伤动物研究显示,心肌内注入体外培养的心肌干细胞能够促进心肌和血管组织再生。但是在应用于临床前,需要进一步的研究证实再生治疗的远期效果。另一个可能的新兴的再生疗法是心肌内营养性物质(包括各种生长因子和非炎性细胞因子)的转运,能刺激心肌干细胞增殖和原位分化^[23]。这种治疗方法是侵入性较小,它不需要行心肌内膜活检获得心脏干细胞进行体外培养和随后的移植。对缺血性心脏病动物的研究证实,在心肌内释放间充质干细胞(MSCs)的条件培养液(CM)具有显著的细胞保护作用并有利于心脏的修复。该心肌保护作用是由于对 MSCs 基因的修改导致 Akt-1 基因的超表达,编码抗凋亡分子合成来实现的。此外还发现了一些合成分子具有修复心肌细胞的功能,例如透明质酸混合酯丁酸和维甲酸。如果这些实验得到进行进一步的研究,且可以应用于临床,在不久的将来,心肌再生治疗可能成为治疗慢性心力衰竭主要措施,也可能是唯一可代替心脏移植的治疗方法。若心肌基因和再生疗法相结合可能会取得更好的效果。

随着对心力衰竭分子重构机制的深入研究,更有价值的潜在的治疗靶点将逐步被揭示,使得未来在基因和微分子水平治疗心力衰竭成为可能。

参考文献

- Giuspe D, Pietro S. Molecular pathogenesis of myocardial remodeling and new potential therapeutic targets in chronic heart failure[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2012, 38:41-51
- Soltysinsca E, Olesen SP, Osadchii OE. Myocardial structural, contractile and electrophysiological changes in the guinea-pig heart failure model induced by chronic sympathetic activation[J]. Exp Physiol, 2011, 96:647-663
- Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science[J]. Lancet, 2011, 378:704-712
- Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1998, 85:339-343
- Kuwahara K, Nakao K. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: transcriptional pathways and novel therapeutic targets in heart failure[J]. J Pharmacol Sci, 2011, 116:337-342
- Dhalla NS, Rangi S, Babick AP, et al. Cardiac remodeling and subcellular defects in heart failure due to myocardial infarction and aging[J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(4-5):671-681
- Lauriol J, Keith K, Jaffe F. RhoA signaling in cardiomyocytes protects against stress-induced heart failure but facilitates cardiac fibro-

- sis[J]. Science, 2014, 7(348):ra100-112
- Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, et al. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies[J]. Pharmacology and Therapeutics, 2010, 128:191-227
- Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15:331-341
- McKinsey TA. Targeting inflammation in heart failure with histone deacetylase inhibitors[J]. Mol Med, 2011, 17(5-6):434-441
- González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58:1833-1843
- Shen DF, Tang QZ, Yan L, et al. Tetrandrine blocks cardiac hypertrophy by disrupting reactive oxygen species-dependent ERK1/2 signalling[J]. Brit J Pharmacol, 2010, 159:970-981
- Wang G, Hamid T, Keith RJ, et al. Cardioprotective and antiapoptotic effects of heme oxygenase-1 in the failing heart[J]. Circulation, 2010, 121:1912-1925
- Denq W, Leu HB, Chen Y, et al. Protein kinase B (PKB/AKT1) formed signaling complexes with mitochondrial proteins and prevented glycolytic energy dysfunction in cultured cardiomyocytes during ischemia-reperfusion injury[J]. Endocrinology, 2014, 155(5):1618-1628
- Chi H, Rong R, Lei C, et al. Effects of thoracic epidural blockade on mortality of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(3):350-356
- Zhao YJ, Liu FQ, Xiu CH, et al. The effects of high thoracic epidural anesthesia on sympathetic activity and apoptosis in experimentally induced congestive heart failure[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2014, 28(2):317-322
- López B, González A, Hermida N, et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299:H1-H9
- Baurachs J. Regulation of myocardial fibrosis by microRNA[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56:454-459
- Isner JM. Myocardial gene therapy[J]. Nature, 2002, 415:234-239
- Rapti K, Chaanine AH, Hajjar RJ. Targeted gene therapy for the treatment of heart failure[J]. Can J Cardiol, 2011, 27:265-283
- Kairouz V, Lipskaia L, Hajjar RJ, et al. Molecular targets in heart failure gene therapy: current controversies and translational perspectives[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1254:42-50
- Bartolucci J, Verduo FJ, Larrea R. Stem cells for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Rev Med Chil, 2014, 142(8):1034-1046
- Duran JM, Makarewich CA, Sharp TE, et al. Bone-derived stem cells repair the heart after myocardial infarction through transdifferentiation and paracrine signaling mechanisms[J]. Circ Res, 2013, 113(5):539-552

(收稿日期:2014-12-24)

(修回日期:2014-12-30)