

老龄性心室重构过程

田文单 刘 巍

【摘要】 老龄是心力衰竭最主要的危险因素之一。与年轻者相比,老龄性心脏重构的分子基础包括心肌细胞凋亡、自噬、更新失效等更明显。细胞凋亡可以通过内在的或者外在的途径进行调节。与这些途径相关的许多因素都随年龄的增长而增加。自噬是心肌细胞生存必不可少的过程。心肌细胞肥大和心肌间质纤维化作为老龄化心脏心肌细胞数量减少的代偿机制,被认为是降低了心肌细胞再生的需求。另外,除心肌细胞随年龄增长而变化外,心肌细胞外基质也随着老龄化而发生变化。年龄与一些基质蛋白的增强性表达相关联。胶原蛋白交联也随着年龄的增长而加强,从而增加了心室的僵硬度。主要从细胞和分子生物学的角度,总结老龄性左心室重构过程,以及与之相关联的临床问题。

【关键词】 心肌纤维化;心室重构;老龄

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.010

心肌梗死仍然是慢性心力衰竭发生的主要原因之一,老年患者不仅更容易发生心肌梗死,而且比年轻患者更有可能发展为心力衰竭^[1]。随着心肌梗死生存率的增加,那些患有心肌梗死的幸存者,心力衰竭的发病率也随之增加^[2],这些发病率较高的心肌梗死将成为梗死后心力衰竭的沉重负担。因此限制心室重构,尤其是梗死后心脏重构,对阻止老年人心力衰竭发病率的增加非常必要。

1 老龄性心脏重构的分子基础

随着年龄增长,应激下心肌细胞生物学的变化和信号转导途径的改变增加,逐渐积累的代谢废物和受损害的细胞器阻碍了心肌细胞内自噬的再循环过程,并增加细胞凋亡的倾向性。此外,还降低心肌细胞的更新能力,由于细胞分裂减少和干细胞功能受损,进一步导致心功能障碍、增加疾病不良反应。

1.1 心肌细胞凋亡

从形态学上看,细胞凋亡经过了细胞的萎缩、核染色质凝聚、DNA 断裂、死细胞被周围细胞吞噬等一系列过程,且细胞内容物没有泄漏,也没有发生炎症反应^[3]。细胞在发展过程中进行着生理性死亡,并作为一部分的更新机制来维持细胞数目的平衡。虽然心肌细胞暴露在高代谢和机械压力不断变化的氧化损伤中,但是大多数的心肌细胞还继续存活。在细胞水平上,这种氧化损伤可以导致老化的心肌细胞随着线粒体、脂褐素和其他细胞器的高

度破坏而分离,除了废物积累外,还增加了细胞核和线粒体的 DNA 损伤^[4],这些分子特征可以导致心肌细胞内促凋亡基因上调。即使没有心脏病病存在,一个老龄化的心脏在长期的能量亏损中,通常就可以损失 30% 以上的心肌细胞,当与心血管疾病的额外负担叠加在一起时,加速了心肌细胞的损失和左室重构的恶化。

1.2 自噬

自噬是降解长期被损坏的蛋白质和细胞器,是细胞降解自我成分的过程。由于大多数心肌细胞不分化,通过有丝分裂使细胞废物减半的概率较小,所以在心肌细胞内存在有效的自我吞噬,使得心肌细胞能进行正常的新陈代谢,维持细胞生存。自噬对心脏和心肌梗死的影响仍未完全阐明。在心肌梗死再灌注的心肌内,首先通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)激活自我吞噬(这是在心肌缺血期间依赖的机制),其次是苺氯素-1 依赖的自噬(回流建立之后)^[5]。在该模型中,自噬促进了在 AMPK 依赖(缺血性)阶段心肌细胞的存活,而在苺氯素-1 依赖的(回流)阶段就会成为有害机制。另有研究显示,在建立模型过程中,当受损蛋白质积累和心肌细胞过度肥大可造成实验中断是自噬失败,由心脏自噬基因抗胸腺细胞球蛋白 5 所引起,随后可导致扩张型心肌病和心力衰竭^[6]。

活性氧带来的损伤在老年人中尤其明显,更需要靠自噬来清除,长期积累的氧化损伤可导致线粒体结构紊乱、线粒体扩大、失去产生能量的能力,并且容易导致活性氧泄漏,造成细胞内其他蛋白质的

基金项目:国家自然科学基金(30800481)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科

通信作者:刘 巍,Email:doctor_liuwei@yahoo.com.cn

氧化损伤^[7]。此外,与衰老有关的损害因素:突变累积、蛋白质聚集、损害线粒体的分裂等^[8],可以作为废物清除机制,使胞质废物的数量减半^[11]。造成老龄化与自我吞噬效率的降低有关,脂褐素或由溶酶体消化不完全的有色废物积累在心肌内,可能会破坏溶酶体的周转^[10-12],导致细胞内溶酶体高效性受到损害,并限制自噬的再循环过程,生物废物(活性氧等)引起更多的蛋白质和细胞器损害。所以,自噬受损和积累有毒的生物废物共同导致了恶性循环,造成细胞缺陷。

1.3 更新失败

在正常成人心脏内的心肌细胞死亡率非常低,在任何一个特定的时间点,只有 0.001%至 0.01%的细胞发生死亡。目前表明存在两个心肌细胞更新的来源,即通过心肌细胞的分裂和前体细胞(或干细胞)的分化而产生新的心肌细胞。这两种过程都可能遭受到老龄化的破坏。

成人心肌细胞的增殖能力非常有限,在基线水平,估计每一百万个心肌细胞中,大约只有 14 个进行有丝分裂。在心肌细胞更新的模型中一个正常的成人心脏中所得数据不超过同数量级的凋亡指数。假设有丝分裂的时间进程类似于细胞凋亡(这两个过程可以按时间的顺序完成),那么这些有丝分裂和凋亡指数暗示了一个重要的意义:通过细胞分裂可促成心肌细胞更新。然而,这是否提示心肌细胞的更新随年龄的增长而减少是由于心肌细胞有丝分裂的减少所致。在心肌细胞老化时,许多因素都可以导致细胞周期的停滞,比如:端粒缩短、突变的积累、氧化应激、基因表达的改变和旁分泌信号等。同样提示,老化心肌细胞的表型为抗老化治疗提供了可能性^[13]。

干细胞或前体细胞在成人心脏内能够产生所有的细胞类型^[14]。因此,许多类型的干细胞或前体细胞(如:骨髓来源的细胞、间充质干细胞、脐带血干细胞、脂肪来源的干细胞、内皮祖细胞和心脏祖细胞)已被用于心肌组织再生的实验模型^[15-17]。众

所周知,干细胞被认为是一种不老的“泉水”。然而,衰老的干细胞与复制性衰老和应激诱发的衰老相联系,致使这些细胞无法进行细胞分裂和自我更新。老龄化导致越来越多的代谢攻击,并且通过阻止细胞进入细胞周期来诱导细胞衰老。人们已经发现心脏祖细胞同样也可以衰老,衰老的表型(如:端粒缩短和 p16INK4a 的积聚)是观测随年龄增长和患病心脏中的心脏祖细胞变化的依据,后者的衰老有可能导致心肌细胞再生能力的下降。

在一个全球规模的调查老化心肌细胞更新程度研究中,将¹⁴C 标记入 DNA 中,并且检查其心肌细胞核内¹⁴C 的含量,以数学模型用来描述在人类的心脏内心肌细胞更新的变化^[18],结果表明:在年轻人的心脏中 1%的心肌细胞每年更新一次,在老龄化的心脏内这个比率降到 0.45%。由此提示,心肌细胞的这种低周转现象也更加反映了新心肌细胞形成的下降。因此,老化心肌细胞的更新程度,可作为老龄患者心肌梗死后左室重构的治疗目标。

1.4 其他细胞类型的老化

心脏的器官老化当然不只局限于心肌细胞的单独衰老。在心脏的构成中,虽然心肌细胞占心脏质量的一大部分,但是在数值上,心肌细胞只占细胞群的一半,心肌成纤维细胞、毛细血管内皮细胞和平滑肌细胞构成了剩下一半的大部分细胞群^[19]。心肌成纤维细胞是心脏的支架结构,并通过它的生成来维护支架和细胞外基质的重构。来自于衰老细胞群的纤维母细胞可使其增殖能力受损^[20],并且对体外的促纤维化刺激反应变得迟钝^[21]。虽然在基线水平上衰老心脏的心脏纤维化比年轻的心脏更强,但这是一种病态表现。然而,纤维组织快速修建为受损组织所必需,如心肌梗死时,老年人的成纤维细胞没有能力作出足够的反应,老化的心肌瘢痕处胶原纤维沉积减少,延迟了疤痕的稳定性并减少其形成,却引发了慢性炎症,表明心肌成纤维细胞随着年龄的增长而变得功能失调(表 1)。因而在老龄化的心脏中,有可能增加心肌梗死后心脏破裂的风险。

表 1 老龄对心脏的影响

细胞与分子变化	老龄的影响	临床影响的基线	心肌梗死后临床结果
心肌细胞的生存	↓	心脏收缩功能受损	左室扩张、偏心重构和心脏收缩功能障碍
心肌细胞增殖	↓	心脏收缩功能受损	左室扩张、偏心重构和心脏收缩功能障碍
心肌干细胞数量	↓	心脏收缩功能受损	左室扩张、偏心重构和心脏收缩功能障碍
心肌细胞直径	↑	左室肥大	室壁压力增强、同心重构
心肌纤维化	↑	心脏舒张功能障碍	非梗死区纤维化、心律失常加重
不正常的成纤维细胞	↑	心脏舒张功能障碍	梗死区扩张

注:引自 Cardiovasc Res, 2005,66(2):410-419; J Am Coll Cardiol, 2008,51(14):1384-1392

除了细胞随年龄的增长而变化外,细胞外基质也发生着变化。年龄增长与基质蛋白(包括胶原蛋白、纤维连接蛋白和整合素- $\alpha 1, \alpha 5$)的增强性表达相关。胶原蛋白的交联也随着年龄的增长而增加,这可能会增加心室僵硬。正如心脏的功能是通过多种细胞类型的相互作用而实现,研究老龄化的心脏需要考虑到与年龄有关的细胞外基质信号的改变,以及细胞与细胞之间的相互作用。

2 结语

老化的心脏干细胞有引导、掌控、分化成各种心肌细胞谱系的能力,在心肌内可能会加快心肌细胞退化和减少非肌性细胞的再生。随着研究的深入,将对衰老过程中以及不同病理生理状态下心脏重构的变化及作用有更加明确的认识,对心力衰竭这一顽疾的攻克将有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(1):13-20.
- [2] Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction[J]. Circulation, 2008, 118(20):2057-2062.
- [3] Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(9):741-752.
- [4] Dubec SJ, Aurora R, Zassenhaus HP. Mitochondrial DNA mutations may contribute to aging via cell death caused by peptides that induce cytochrome c release[J]. Rejuvenation Res, 2008, 11(3):611-619.
- [5] Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion; roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy [J]. Circ Res, 2007, 100(6):914-922.
- [6] French JK, Hellkamp AS, Armstrong PW, et al. Mechanical complications after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction (from APEX-AMI)[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(1):59-63.
- [7] Brunk UT, Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging[J]. Eur J Biochem, 2002, 269(8):1996-2002.
- [8] Terman A, Dalen H, Eaton JW, et al. Mitochondrial recycling and aging of cardiac myocytes: the role of autophagocytosis[J]. Exp Gerontol, 2003, 38(8):863-876.
- [9] Ornato JP, Peberdy MA, Tadler SC, et al. Factors associated with the occurrence of cardiac arrest during hospitalization for acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction in the US[J]. Resuscitation, 2001, 48(2):117-123.
- [10] Tannous P, Zhu H, Nemchenko A, et al. Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy [J]. Circulation, 2008, 117(24):3070-3078.
- [11] Brady NR, Hamacher-Brady A, Yuan H, et al. The autophagic response to nutrient deprivation in the h1-1 cardiac myocyte is modulated by Bcl-2 and sarco/endoplasmic reticulum calcium stores[J]. FEBS J, 2007, 274(12):3184-3197.
- [12] Rajawat YS, Hilioti Z, Bossis I. Aging: central role for autophagy and the lysosomal degradative system[J]. Ageing Res Rev, 2009, 8(3):199-213.
- [13] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials[J]. Lancet, 2003, 361(9351):13-20.
- [14] Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(9):1769-1776.
- [15] Yeghiazarians Y, Zhang Y, Prasad M, et al. Injection of bone marrow cell extract into infarcted hearts results in functional improvement comparable to intact cell therapy[J]. Mol Ther, 2009, 17(7):1250-1256.
- [16] Bai X, Yan Y, Song YH, et al. Both cultured and freshly isolated adipose tissue-derived stem cells enhance cardiac function after acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2010, 31(4):489-501.
- [17] Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, Part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology [J]. Circulation, 2007, 115(19):2570-2589.
- [18] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans [J]. Science, 2009, 324(5923):98-102.
- [19] Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, et al. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(3):H1883-H1891.
- [20] Lindsey ML, Goshorn DK, Squires CE, et al. Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase profiles and fibroblast function [J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(2):410-419.
- [21] Bujak M, Kweon HJ, Chatila K, et al. Aging-related defects are associated with adverse cardiac remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(14):1384-1392.

(收稿:2011-04-06 修回:2011-06-02)

(本文编辑:金谷英)