

心肌细胞外基质重构与心力衰竭

卢景晶 李 秀 刘 巍

【摘要】 心力衰竭发生、发展的基本机制是心脏重构,细胞外基质(ECM)在心脏重构过程中起重要的作用。在各种细胞因子的作用下,成纤维细胞激活,分泌过量的胶原蛋白积聚在间质,引起 ECM 重构。心血管磁共振成像(CMR)的应用使 ECM 重构图像化和量化。抑制或改善 ECM 重构的药物是心力衰竭治疗的热点方向。

【关键词】 细胞外基质;心力衰竭;治疗靶点;细胞外体积分数

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.04.005

心室重构是慢性心力衰竭(心衰)发生、发展的基础,也是决定患者心功能及预后的主要因素之一。细胞外基质(ECM)在心脏重构的过程中起着重要的作用。成纤维细胞激活导致 ECM 重构,使心脏结构和功能发生改变。成纤维细胞激活和 ECM 重构在心衰和病理性左室重构中起关键作用^[1]。心肌胶原含量的增加会导致机械、电学和血管舒缩功能障碍等一系列不良后果,降低心肌对缺血的耐受性,同时纤维化会严重破坏心脏结构并最终导致心衰。研究发现,心源性猝死患者存在心肌间质异常^[2]。

1 ECM 重构

ECM 主要由张力较强的 I 型胶原纤维构成,还包括富有弹性的 III 型胶原、糖蛋白和蛋白聚糖。心脏 ECM 重构的主要变化之一是心肌纤维化。心脏中成纤维细胞数量丰富。成纤维细胞分泌原胶原链,通过赖氨酰氧化酶组装成原纤维,并进行交联。胶原交联是重要的翻译后修饰,可增加心肌拉伸强度,与舒张功能密切相关;也可通过增加抗基质金属蛋白酶降解的能力,保持心脏基质的完整性来防止心室扩张^[3]。因此,成纤维细胞对于胶原蛋白和 ECM 的动态平衡至关重要。

导致 ECM 重构的关键因素包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、转化生长因子 β 、活性氧、肿瘤坏死因子- α 等,但这些因素导致 ECM 重构的具体

分子机制尚未阐明^[3]。心脏成纤维细胞对上述各种炎症因子都很敏感,在受到刺激后增殖、激活。激活的成纤维细胞分泌过量的胶原蛋白,积聚在间质,便发生了心肌纤维化和 ECM 重构。目前认为,成纤维细胞本质上是一种炎症细胞,可分泌细胞因子和基质金属蛋白酶等炎症介质,旁分泌作用于心肌细胞,导致心肌细胞肥大、凋亡、坏死。另有研究显示,心脏成纤维细胞在 KLF4、Sox2 等转录因子的作用下,可以重新编程,转分化为心肌细胞^[4]。因此,心脏成纤维细胞自身又可能成为心肌修复的潜在靶点。

ECM 重构时会伴有心肌成纤维细胞激活,过量胶原蛋白沉积和心肌纤维化,这一系列心肌间质的异常将会加重心脏重构,从而导致心衰^[5]。此外,心肌间质中淀粉样物质沉积,可导致限制性心肌病,即使在心肌细胞和成纤维细胞无原发病变的情况下,也会出现心肌顺应性下降和 ECM 重构,造成心脏收缩功能障碍,血浆 B 型利钠肽(BNP)水平明显升高,导致患者临床状况恶化和早期死亡^[6]。

2 细胞外体积分数

在心血管磁共振成像(cardiovascular magnetic resonance, CMR)应用前,ECM 重构很难用影像技术进行图像化和量化,CMR 的发展使 ECM 量化成为可能,为心脏作无创性动态成像。CMR 通过测量细胞外体积分数(extracellular volume fraction, ECV)评估细胞间质,量化 ECM 重构及其他心血管结构紊乱。量化心脏 ECM 有助于评估心衰患者的死亡风险,优化治疗策略^[7]。

ECV 反映未被细胞占据的心肌组织即 ECM 的体积分数。测量原理是利用组织对离子型造影剂钆的摄取比例进行量化。钆对比剂可以显著减少

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270310);黑龙江省教育厅海外学人重点项目(1252HQ013);中国博士后第 7 批特别资助项目(2014T70365)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症病房

通信作者:刘 巍,Email: doctor_liuwei@126.com

周围组织的 T1 时间,从而凸显不同组织间的信号差异。注射对比剂后,由于受累组织区域毛细血管密度降低,引起对比剂流出减少,导致纤维化区域钆浓度增加,表现为局部信号增高。除了淀粉样变或水肿,ECM 重构通常是以纤维化为主,重构区存在大量 I 型胶原,这时测得的 ECV 值与胶原体积分数高度相关^[8]。在细胞水平上,由于钆对比剂追踪胶原具有高保真性,在不同时间对心肌进行 CMR 扫描,ECV 检测值具有可比性^[9]。

3 针对 ECM 重构的疗法

预防和改善 ECM 重构对心衰治疗具有重要意义^[10]。ECM 重构中胶原蛋白过剩及其不利影响是可逆的。RAAS 调节剂可拮抗成纤维细胞激活和心脏 ECM 重构^[11]。血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂治疗可使 ECM 重构发生逆转,心功能及冠状动脉血流储备也可得到改善,可提高亚临床心衰患者的生存率,降低再住院风险^[12]。研究发现,新型药物重组人松弛素 2 可逆转住院心衰患者心脏 ECM 重构^[13-14]。直接肾素受体阻滞剂阿利吉仑也被证实可降低血压,改善左室舒张功能^[15]。

以心肌间质为靶点的药物是治疗心衰的新方向。BAY 94-8862 是一种高选择性的强效非类固醇盐皮质激素受体拮抗剂(MRA),其对器官衰竭终末期的患者具有保护作用,尤其是伴中度慢性肾病的左室射血分数降低的心衰患者,BAY 94-8862 不仅具有降低 BNP 及 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)的作用,还可改善蛋白尿和高钾血症,降低肾功能恶化发生率^[16]。对微小 RNA(miRNA)的研究发现,在某些病理因素作用下,miRNA-21(miR-21)可以促进心肌纤维化的发生、发展,针对 miR-21 的 miRNA 拮抗剂全身给药后可以逆转心肌纤维化并改善心功能^[17]。

4 结语

心衰是各种心血管疾病的终末阶段,病情凶险,死亡率极高。改善心衰患者预后的特异性治疗措施,降低心衰患者反复住院率及死亡率,是心血管内科领域亟待解决的问题。未来的药物开发重点应该是心脏特异性修饰途径,而不破坏其他器官的胶原代谢。ECM 重构是导致心衰的主要病理异常,抑制或改善 ECM 重构将会成为心衰治疗的热点。

参 考 文 献

[1] SUN Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. [J] Cardiovasc Res. 2000,46(2):250-256.

- [2] Tamarappoo BK, John BT, Reinier K, et al. Vulnerable myocardial interstitium in patients with isolated left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death: a postmortem histological evaluation[J]. Am Heart Assoc. 2012,1(3):e001511.
- [3] 蒋正英. 心肌细胞外基质重塑与充血性心力衰竭[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(12):185-187.
- [4] Jiang B, Dong H, Li Q, et al. Differentiation of reprogrammed mouse cardiac fibroblasts into functional cardiomyocytes[J]. Cell Biochem Biophys. 2013,66(2): 309-318.
- [5] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. Nature, 2008, 456 (7224): 980-984.
- [6] Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review[J]. Am Heart Assoc, 2012, 1 (2):e000364.
- [7] Wong TC, Piehler KM, Kang IA, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission[J]. Eur Heart, 2014,35(10): 657-664.
- [8] Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014,7(7):667-675.
- [9] Florian A, Ludwig A, Rösch S, et al. Myocardial fibrosis imaging based on T1-mapping and extracellular volume fraction (ECV) measurement in muscular dystrophy patients: diagnostic value compared with conventional late gadolinium enhancement (LGE) imaging [J]. Eur Heart Cardiovasc Imaging, 2014,15 (9): 1004-1012.
- [10] Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives [J]. Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 391-403.
- [11] Kim J, Eckhart AD, Eguchi S, et al. Beta-adrenergic receptor-mediated DNA synthesis in cardiac fibroblasts is dependent on transactivation of the epidermal growth factor receptor and subsequent activation of extracellular signal-regulated kinases[J]. J Biol Chem, 2002,277(35):32116-32123.
- [12] 代大顺,曾垂义. 螺内酯对慢性心力衰竭患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及脑利钠肽的影响[J]. 中国药房, 2011, 22 (28):2610-2612.
- [13] 郑 刚. 松弛素在心力衰竭患者中临床应用价值[J]. 中华临床医学杂志, 2013,7(11): 4688-4690.
- [14] 刘晔弘,张凤如. 松弛素在急性心力衰竭治疗中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2010,37(1):1673-6583.
- [15] 王 君,郑 兴. 心力衰竭新药的临床研究[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(2): 72-74.
- [16] Pitt B, Filippatos G, Gheorghiade M, et al. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(6):668-675.
- [17] van Rooij E, Olson EN. MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012,11(11):860-672.

(收稿:2014-11-17 修回:2015-04-13)

(本文编辑:梁英超)