

# 非心肌细胞在心肌肥大和纤维化中的研究进展

门素珍 马丽娟 刘 巍

**【摘要】** 心肌肥大和纤维化是心脏疾病发展到一定阶段的共同病理表现,最终影响心脏功能,导致心力衰竭。近年对心肌肥大和纤维化的研究逐渐从心肌细胞转移到非心肌细胞领域。内皮细胞、心脏成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等非心肌细胞通过直接或间接途径,影响心肌肥大和纤维化的发展进程。

**【关键词】** 心肌肥大;心肌纤维化;非心肌细胞  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.01.005

心脏由不同类型细胞组成,包括心肌细胞和非心肌细胞。非心肌细胞通过自分泌或旁分泌作用于心肌细胞,可直接或间接调控心肌细胞肥大和纤维化过程。

## 1 内皮细胞

心脏中的内皮细胞位于冠状动脉管腔和心腔内表面,是血液与管壁、室壁间的结构屏障,也是心肌细胞结构功能的动态传感器及调节器。心脏内皮细胞可以分泌大量的血管收缩、舒张因子,在心肌肥大和纤维化的形成中起到重要作用<sup>[1]</sup>。

### 1.1 内皮素-1

内皮素-1是由血管内皮细胞产生的血管收缩因子,可以改变血管张力、调节炎症反应、产生活性氧、促使细胞增殖和迁移、细胞外基质沉积和心肌肥大<sup>[2]</sup>。心脏压力超负荷时,可通过压力信号的转导,促进内皮素-1的表达<sup>[3]</sup>。炎症反应条件下,促炎性细胞因子(包括白细胞介素-1 $\beta$ 、 $\gamma$ 干扰素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ )通过上调转录因子核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)增加内皮素-1表达。此外,血管紧张素II通过c-Jun/c-Fos途径激活内皮素-1;而内皮素-1敲除鼠模型中,血管紧张素II相应减少<sup>[4-5]</sup>。

### 1.2 神经调节素

神经调节素是表皮生长因子家族成员。成人心脏的内皮细胞可以合成并分泌神经调节素-1和神经调节素-2<sup>[6]</sup>。神经调节素-1分为3个亚型,

I型和II型神经调节素-1经解聚素和金属蛋白酶水解为生物活性介质后,通过旁分泌释放<sup>[7]</sup>。

神经调节素-1和神经调节素-2与红白血病病毒癌基因同源物4(ErbB4)受体结合后可诱导神经调节素与ErbB2受体产生二聚化,引起细胞内信号转导网络(包括丝裂原活化蛋白激酶信号通路、磷脂酰肌醇-3激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶信号通路和Janus激酶信号转导及转录激活因子通路等)的兴奋<sup>[8-9]</sup>。心脏压力负荷增加可使神经调节素-1、ErbB2和ErbB4的表达水平上调,神经调节素可诱导乳鼠心肌细胞肥大,而ErbB2抗体能够阻断心肌细胞肥大反应<sup>[10]</sup>。

### 1.3 活性肽 Apelin

心脏中的活性肽Apelin主要存在于心内膜和血管内皮细胞,在心肌细胞也有表达,可与心肌细胞、血管平滑肌细胞及内皮细胞的G蛋白偶联受体APJ结合。将Apelin注入啮齿类动物体内,可观察到心肌收缩增强而无心肌肥大反应。研究显示,Apelin在APJ敲除鼠模型中可抑制心肌肥大;而在Apelin敲除鼠中Apelin敲除可促进心肌肥大,其机制是机械牵拉激活APJ,激活的APJ通过G蛋白非依赖信号通路及 $\beta$ 抑制蛋白诱导心肌肥大,此外,Apelin敲除鼠心脏中,血管紧张素转换酶2的mRNA水平下调。Apelin可增强血管紧张素转换酶2基因启动子的活性,也可通过调节血管紧张素(1~7)减轻心肌肥大和纤维化,说明Apelin可以阻断由血管紧张素II激活的血管紧张素转换酶2-血管紧张素(1~7)通路,抑制心肌肥大和纤维化<sup>[11]</sup>。

## 2 心脏成纤维细胞

正常和受损心脏中的心脏成纤维细胞对心肌

基金项目:国家自然科学基金(81270310);哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年基金;黑龙江省教育厅海外学人重点项目(1252HQ013);黑龙江省留学归国基金(LC2011C07)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内科

通信作者:刘 巍,Email: doctor\_liuwei@126.com

细胞的作用不同。心脏成纤维细胞主要通过促进肌成纤维细胞生成以及合成与分泌多种生物活性因子,导致胶原合成增加,最终引起心肌纤维化。研究显示,压力超负荷心脏中的心脏成纤维细胞增生,并转化为肌成纤维细胞。而肌成纤维细胞能产生 I、Ⅲ、Ⅳ和 V 型胶原以及纤维连接蛋白变构体 ED-A,是组织纤维化过程中产生细胞外基质的主要细胞来源,具有较强的迁移能力,可使大量细胞外基质进入心肌间质和血管间隙。心脏成纤维细胞自身也可产生细胞外基质,如纤维连接蛋白、层黏连蛋白和蛋白多糖等,参与心肌肥大和纤维化过程,心脏成纤维细胞还可分泌转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6 等细胞因子促进心肌纤维化形成。此外,心脏成纤维细胞能够合成具有降解细胞外基质蛋白作用的基质金属蛋白酶及其抑制物,从而影响心肌纤维化<sup>[12-15]</sup>。

### 2.1 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  由心肌细胞、心脏成纤维细胞和免疫细胞等多种细胞分泌,可分为 3 个亚型。心肌中 TGF- $\beta$ 1 常随压力负荷增加而表达上调,并磷酸化主要的细胞内信号转导分子 Smad 蛋白,促心肌肥大;也能诱导心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促进细胞外基质蛋白生成<sup>[16]</sup>。体外实验中,将 TGF- $\beta$ 1 加入大鼠心肌细胞的培养基中,发现心肌细胞 Smad2、3 的表达上调且被磷酸化激活,随后转移到细胞核,完成 TGF- $\beta$ 1 的信号转导,说明 Smad 是 TGF- $\beta$  介导心肌肥大的下游信号通路<sup>[17]</sup>。

### 2.2 成纤维细胞生长因子 2(FGF2)

FGF2 也可调节心肌细胞对压力超负荷的反应<sup>[18]</sup>。作用于心肌细胞的 FGF2 通过激活丝裂原活化蛋白激酶促进心肌细胞肥大;FGF2 敲除鼠中,主动脉弓狭窄引起的心肌肥大明显减轻<sup>[19]</sup>。此外,心脏成纤维细胞可通过自分泌 FGF2 诱导分泌其他促心肌肥大因子,如心肌营养素 1 等<sup>[20]</sup>。

### 2.3 结缔组织生长因子(CTGF)

CTGF 主要由心脏成纤维细胞分泌,作为其他生长因子的辅因子,使心脏成纤维细胞增殖和细胞外基质沉积,促进纤维化形成及伤口愈合<sup>[21]</sup>。研究显示,CTGF 过表达鼠无心肌肥大,但心脏压力超负荷时,则出现严重的心肌纤维化和收缩功能障碍<sup>[22]</sup>。CTGF 通过丝氨酸/苏氨酸激酶通路促进乳鼠心肌细胞肥大。

### 2.4 胰岛素样生长因子 1(IGF1)

IGF1 能够调节心肌收缩功能,心脏中 IGF1 由成纤维细胞分泌,通过激活 IGF1 受体及磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路促进心肌细胞肥大。IGF1 受体过表达可促进病理性心肌肥大,而心肌细胞特异性 IGF1 受体敲除鼠的心肌肥大反应有所减轻,提示 IGF1 可促进心肌肥大。研究显示,成年兔的心脏在无机机械负荷作用下,重组 IGF-1 能增加心肌细胞蛋白积累速度,而 IGF-1 的中和抗体和 IGF-1 受体的单克隆抗体可分别抑制重组 IGF-1 所致心肌细胞蛋白的累积和转运。培养的新生鼠心肌细胞中,IGF-1 能增加心肌细胞肌球蛋白轻链 2 和肌钙蛋白 I 的 mRNA 水平,提示 IGF-1 能直接促进心肌细胞肥大<sup>[23]</sup>。

### 2.5 肾上腺髓质素(ADM)

ADM 通过自分泌和旁分泌方式发挥抗心肌细胞肥大作用。在心脏压力超负荷时,心肌细胞、心脏成纤维细胞和内皮细胞合成和分泌 ADM。心肌细胞中,ADM 对细胞肥大具有抑制作用;心脏成纤维细胞中,ADM 对细胞增生和细胞外基质蛋白合成有抑制作用。ADM 敲除鼠模型中,主动脉狭窄所致心肌肥大和纤维化有所加重<sup>[24]</sup>。

### 2.6 微小 RNA(miRNA)

miRNA 在心肌肥大中参与了心肌细胞和非心肌细胞间的相互作用。心脏成纤维细胞中,miR-21 通过调节生长因子的表达,促进心肌细胞肥大,而 miR-29 则可减少细胞外基质蛋白沉积<sup>[25]</sup>;miR-296 转染胚胎干细胞可减少其衍生的心肌细胞表面积,而 miR-30c 转染则增加心肌细胞表面积。研究显示,心肌细胞 miR-133a 具有抑制心肌细胞凋亡、改善心室重构和提高心脏功能的作用,心肌细胞内过量表达的 miR-133a 可以显著减少过氧化氢( $H_2O_2$ )诱导的心肌细胞凋亡。富含 miRNA 的胞外体由心脏成纤维细胞分泌并由心肌细胞摄取,miR-21 是在细胞内降解的单链 miRNA,成纤维细胞衍生的胞外体中可检测出 miR-21,其被运送至心肌细胞,引起心肌细胞肥大,提示心肌肥大中 miRNA 胞外体在心脏成纤维细胞和心肌细胞间起调节作用<sup>[26-27]</sup>。

## 3 巨噬细胞

心脏巨噬细胞参与心肌肥大和纤维化的发展。氯膦酸二钠脂质体使高血压 Ren-2 鼠的巨噬细胞减少,导致早期心脏收缩功能减退,提示心脏巨噬细

胞对压力超负荷时的心脏具有保护作用。相反,巨噬细胞特异性脯氨酰羟化酶蛋白 2 敲除鼠中,心肌肥大和纤维化有所减轻,N'-硝基-L-精氨酸甲酯盐酸盐/血管紧张素所致的心脏收缩功能障碍也得到改善<sup>[28]</sup>。此外,巨噬细胞特异性 miR-155 敲除鼠,心肌肥大和压力超负荷所致的心脏收缩功能减退有所改善,可能因 miR-155 下调细胞因子信号转导抑制因子 1(SOCS1)的表达,促进心肌肥大<sup>[29]</sup>。

#### 4 T 淋巴细胞

在心脏压力超负荷鼠的心肌及纵膈淋巴结中,CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞增加。在主要组织相容性复合体 II 敲除鼠中,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞缺乏,抑制压力超负荷引起的心脏重构和心力衰竭,但 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞缺乏无此作用<sup>[30]</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 淋巴细胞的过继转移能够减轻由血管紧张素 II 和主动脉弓狭窄引起的心肌肥大和纤维化。研究显示,调节性 T 淋巴细胞缺陷的柯萨奇病毒 B3(CVB3)感染鼠模型中心肌纤维化加重,提示调节性 T 淋巴细胞与 CVB3 感染所致心肌纤维化的严重程度呈负相关,说明调节性 T 淋巴细胞抑制心肌纤维化的形成<sup>[31]</sup>。

#### 5 肥大细胞

心脏压力超负荷鼠模型中,心室和心房的肥大细胞数量有所增加,参与炎症反应和组织重构。原发性高血压大鼠模型中,肥大细胞稳定剂可抑制心肌纤维化。肥大细胞缺乏的大鼠心肌肥大和纤维化明显减轻,心脏收缩功能未受影响<sup>[32]</sup>。

##### 5.1 糜蛋白酶

肥大细胞合成和分泌的糜蛋白酶刺激心脏成纤维细胞增殖分化,并通过 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路引起胶原合成增加。心脏压力超负荷模型中,心肌细胞糜蛋白酶水平增加;糜蛋白酶抑制剂和肥大细胞稳定剂可减轻由主动脉弓狭窄诱导的心肌肥大和纤维化,并抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达<sup>[33]</sup>。

##### 5.2 胰蛋白酶

胰蛋白酶由心脏肥大细胞合成和分泌。原发性高血压大鼠模型中,心肌胰蛋白酶水平增加。胰蛋白酶通过激活蛋白激酶受体 2 促进心脏成纤维细胞增殖以及胶原合成。蛋白激酶受体 2 拮抗剂可抑制原发性高血压鼠模型的心肌纤维化<sup>[34]</sup>。

#### 6 小结

心肌肥大和纤维化过程中,非心肌细胞通过自分泌和旁分泌等方式发挥作用,调控心肌细胞。通

过特异性基因敲除技术,可研究非心肌细胞及其相关因子的功能及与心肌细胞之间的相互联系。在心肌肥大及纤维化向心力衰竭演变的不同阶段中,非心肌细胞的作用尚有待进一步研究。

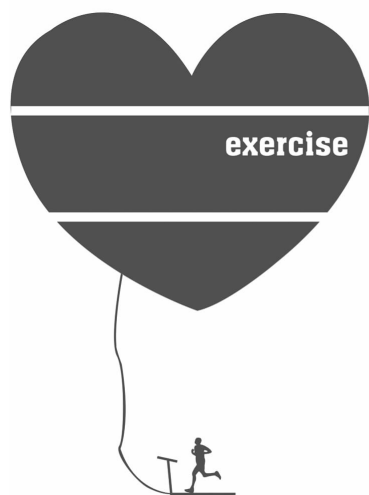
#### 参 考 文 献

- [1] Yu L, Yang G, Weng X, et al. Histone methyltransferase SET1 mediates angiotensin II-induced endothelin-1 transcription and cardiac hypertrophy in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(5):1207-1217.
- [2] Horckmans M, Esfahani H, Beauloye C, et al. Loss of mouse P2Y4 nucleotide receptor protects against myocardial infarction through endothelin-1 downregulation [J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1874-1881.
- [3] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 80:101-109.
- [4] Kedzierski RM, Grayburn PA, Kisanuki YY, et al. Cardiomyocyte-specific endothelin A receptor knockout mice have normal cardiac function and unaltered hypertrophic response to angiotensin II and isoproterenol [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(22):8226-8232.
- [5] Heiden S, Vignon-Zellweger N, Masuda S, et al. Vascular endothelium derived endothelin-1 is required for normal heart function after chronic pressure overload in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88730.
- [6] Parodi EM, Kuhn B. Signalling between microvascular endothelium and cardiomyocytes through neuregulin [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2):194-204.
- [7] Dang R, Guo Y, Zhu Y, et al. Chronic administration of calcitriol enhanced neuregulin-1/ErbB signaling in rat myocardium [J]. *Pharmacol*, 2016, 71(4):192-195.
- [8] Cai MX, Shi XC, Chen T, et al. Exercise training activates neuregulin1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in rat myocardial infarction model [J]. *Life Sci*, 2016, 149:1-9.
- [9] GuA, Jie Y, Sun L, et al. RhNRG-1 $\beta$  protects the myocardium against irradiation-induced damage via the ErbB2-ERK-SIRT1 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137337.
- [10] Rohrbach S, Yan X, Weinberg EO, et al. Neuregulin in cardiac hypertrophy in Rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptors [J]. *Circulation*, 1999, 100(4):407-412.
- [11] 姜云璐. Apelin 受体与 G 蛋白相互作用关系的研究[D]. 曲阜:曲阜师范大学, 2014.
- [12] 马金, 丁春华. 心脏成纤维细胞与心肌纤维化[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(3): 269-272.
- [13] 陈小娱. APJ 受体羧基末端磷酸化位点对 G 蛋白非依赖信号途径的影响[D]. 济南:山东大学, 2015.
- [14] 李秀, 刘巍. 肌成纤维细胞在心肌梗死后重构中的作用及机制 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(2):88-90.
- [15] Garcia R, Merino D, Gómez JM, et al. Extracellular heat shock protein 90 binding to TGF $\beta$  receptor I participates in

- TGF $\beta$ -mediated collagen production in myocardial fibroblasts [J]. Cell Signal, 2016, 28(10):1563-1579.
- [16] 王向兵. Apelin-13 对压力超负荷诱导的大鼠心肌纤维化 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路的影响及机制 [D]. 锦州: 辽宁医学院, 2014.
- [17] 赵晓燕, 苏金林, 张兴凯. TGF- $\beta$ /Smads 信号通路在心血管重构中的作用研究进展 [J]. 河北医药, 2010, (17): 2415-2416.
- [18] Chen WC, Lee BG, Park DW, et al. Controlled dual delivery of fibroblast growth factor-2 and Interleukin-10 by heparin-based coacervate synergistically enhances ischemic heart repair [J]. Biomaterials, 2015, 72:138-151.
- [19] Szabó Z, Magga J, Alakoski T, et al. Connective tissue growth factor inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in pressure overload-induced heart failure [J]. Hypertension, 2014, 63(6):1235-1240.
- [20] 张 鹏, 李国华, 李佳妮等. 心脏成纤维细胞的旁分泌功能 [J]. 心脏杂志, 2014, (3):353-356.
- [21] Liu Y, Liu Y, Liu X, et al. Apocynin attenuates cardiac injury in type 4 cardiorenal syndrome via suppressing cardiac fibroblast growth factor-2 with oxidative stress inhibition [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(7): e001598.
- [22] 卢景晶, 李 秀, 刘 巍. 心肌细胞外基质重构与心力衰竭 [J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(4):229-230.
- [23] Ock S, Lee WS, Ahn J, et al. Deletion of IGF-1 receptors in cardiomyocytes attenuates cardiac aging in male mice [J]. Endocrinology, 2016, 157(1):336-345.
- [24] Sun RR, Lu L, Liu M, et al. Biomarkers and heart disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(19):2927-2935.
- [25] Castoldi G, Di Gioia CR, Bombardi C, et al. MiR-133a regulates collagen 1A1: potential role of miR-133a in myocardial fibrosis in angiotensin II-dependent hypertension [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(2):850-856.
- [26] 薛才广. miRNA-133a 对心肌缺血再灌注损伤后心室重构的保护作用及其机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [27] Zheng X, Li X, Lyu Y, et al. Renal sympathetic denervation in rats ameliorates cardiac dysfunction and fibrosis post-myocardial infarction involving microRNAs [J]. Med Sci Monit, 2016, 22:2751-2760.
- [28] Weisheit C, Zhang Y, Faron A, et al. Ly6C (low) and not Ly6C (high) macrophages accumulate first in the heart in a model of murine pressure-overload [J]. PLoS One, 2014, 9(11):e112710.
- [29] Heymans S, Corsten MF, Verhesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure [J]. Circulation, 2013, 128(13):1420-1432.
- [30] Laroumanie F, Douin-Echinard V, Pozzo J, et al. CD4<sup>+</sup> T cells promote the transition from hypertrophy to heart failure during chronic pressure overload [J]. Circulation, 2014, 129(21):2111-2124.
- [31] Matsumoto K, Ogawa M, Suzuki J, et al. Regulatory T lymphocytes attenuate myocardial infarction-induced ventricular remodeling in mice [J]. Int Heart J, 2011, 52(6): 382-387.
- [32] Levick SP, McLarty JL, Murray DB, et al. Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hypertensive rat heart [J]. Hypertension, 2009, 53(6):1041-1047.
- [33] Li J, Jubair S, Janicki JS. Estrogen inhibits mast cell chymase release to prevent pressure overload-induced adverse cardiac remodeling [J]. Hypertension, 2015, 65(2):328-334.
- [34] McLarty JL, Meléndez GC, Brower GL, et al. Trypsin/Protease-activated receptor 2 interaction induces lectin mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts [J]. Hypertension, 2011, 58(2):264-270.

(收稿: 2016-08-18 修回: 2016-11-29)

(本文编辑: 胡晓静)



运动演绎精彩

健康成就未来