

中枢神经系统对心力衰竭的作用

赵伟 庞志华

【摘要】 心力衰竭为多数心血管疾病的最终归宿,其发病率呈上升趋势。中枢和外周交感神经系统的过度激活、活性氧、炎症因子的蓄积以及酶和离子通道的病理改变与心力衰竭发生发展密切相关。该文着重论述以室旁核为代表的中枢神经系统在慢性心力衰竭发生发展中作用。

【关键词】 心力衰竭;下丘脑;炎症反应;室旁核

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.007

慢性心力衰竭(心衰)已成为世界主要的公众健康问题之一^[1],70 岁以上人群发病率 $\geq 10\%$,交感神经系统的异常激活是心衰最重要的病理生理特征之一^[2],肾素-血管紧张素系统(RAS)、促炎性因子和利钠肽系统等各种神经内分泌机制的激活与心衰发展密切相关。近年来研究发现中枢神经系统在心衰的发展过程中发挥着重要作用^[2]。探索其解剖路径和细胞分子机制,对于明确病理机制,探索新的治疗方案至关重要^[3]。

交感神经系统的神经中枢位于大脑的孤束核(NTS)、延髓头端腹外侧区(RVLM)和室旁核(PVN)^[4]。通常认为,PVN 毗邻第三脑室,位于下丘脑内侧,接受 NTS 传递的来自内脏感受器的信号,然后直接或间接地投射到 NTS^[5]和脊髓的交感神经节前神经元,后者将信号传递到每个器官。PVN 是一种多功能核,通过维持交感神经张力平衡对机体心血管稳态、体温、新陈代谢、生物钟、应激等发挥重要的调节作用。PVN 含有兴奋性神经元和抑制性神经元,在生理条件下,对 PVN 前自主神经元的抑制作用由 γ -氨基丁酸能和 NO 能神经元介导,而血管紧张素(Ang)II 和谷氨酸能神经元有兴奋作用,可增强交感活性,两者的动态平衡维持着适宜的交感神经张力。对于 PVN 前自主神经元的抑制作用的减弱和兴奋作用的增强是心衰时交感神经紊乱的主要原因^[3]。随着分子生物学及成像技术的发展,对心衰过程中神经内分泌机制有了进

一步深入的认识^[6]。

1 中枢 RAS 与心衰

RAS 的激活对中枢和外周交感神经活动都具有重要的调节作用。

Ang(1-7)是 RAS 中重要的生物活性肽,其生理作用主要受 Mas 受体的调节。Mas 受体主要在 PVN 中大量表达,可被 D-Alanine-Ang(1-7)(A-779)选择性阻滞。在鼠 PVN 中注射 Ang(1-7)可显著增加交感活性,升高动脉血压^[7]。

中枢脑室旁脏器缺乏完整的血脑屏障,对循环中 Ang II 较为敏感。心衰时,血浆 Ang II 可激活室周器官神经元,后者将冲动投射到谷氨酸能神经元、大细胞神经元和 γ -氨基丁酸能神经元。Ang II 可通过核因子 κ B(NF- κ B)信号通路减少 γ -氨基丁酸,增加谷氨酸盐水平,减少 NO 的合成,从而解除对中枢的抑制作用。PVN 中注入 Ang II 受体抑制剂可以恢复神经递质稳态,缓解 Ang II 升高引起的高血压和心肌肥厚等病理改变。循环中醛固酮也可通过血脑屏障,作用于 PVN 醛固酮受体,激活钠通道使细胞内的钠离子水平升高,进而促进血管紧张素转化酶(ACE)的表达,使交感兴奋进一步加强。

中枢室周器官的 ACE 受体要明显高于外周,亲脂性血管紧张素受体拮抗剂(ARB)可以通过血脑屏障,应用大剂量血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和脂溶性 ARB 同时作用于中枢和外周,可降低心衰死亡率和住院率,但同时也增加并发症发生风险,如高钾血症、高血压、肾功能不全等^[8]。更具中枢选择性的 ACEI 或 ARB 可能提高心衰治疗

作者单位:300121 天津市红桥区妇女儿童保健和计划生育服务中心(赵伟);300121 天津市人民医院心内科(庞志华)

通信作者:庞志华,E-mail: pangzhihua2007@hotmail.com

效果^[9],为心衰的中枢治疗提供新的方向。

2 中枢炎性因子与心衰

研究证明,心衰时大鼠中枢系统的炎性因子和活性氧(ROS)水平明显升高。

TNF- α 及 Ang II 可诱导 PVN 神经元和胶质细胞表达或分泌基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其受体,后者可激活 p44/42 MAPK 信号通路。磷酸化的 MAPK 可作用于细胞核和细胞质,激活 PVN 神经元并分泌细胞核转录因子如 NF- κ B,进而促进 RAS 系统上游物质的表达。MAPK 还可以调节一过性外向钾流,从而抑制心血管相关的中枢神经核的兴奋性^[10]。

穹窿下器官(SFO)为位于前脑的脑室周围器官,因缺乏完整的血脑屏障,可受循环白细胞介素(IL)-6 等炎性因子的刺激^[11]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 1 受体激活后可增强 SFO 及室旁核炎症反应和 RAS 活性,从而加重心衰^[12]。SFO 中 Ang II-type-1a(AT1aR)受体或 IL-1 受体激活也有类似的作用^[8,13]。另一种与炎症反应-氧化应激相关的成分是 Toll 样受体(TLR),特别是 TLR4,其作用机制与先天性免疫反应有关。小胶质细胞和大脑免疫细胞可以表达 TLR4 受体。创伤或感染可激活小胶质细胞的 TLR4 受体,释放促炎性因子(PIC)、ROS 和 Ang II,进一步促进 PVN 炎症反应。抑制 TLR4 可以下调心肌 PIC 水平和循环中去甲肾上腺素水平,从而减低交感活性。抑制 TLR4 同样也能减少 PVN 中 PIC、iNOS 和转录因子 NF- κ B 表达,且抗炎性因子 IL-10 水平是增加的。外周促炎性因子也可作用于巨噬细胞和血脑屏障的内皮细胞,激活 COX-2,促使前列腺素 E2(PGE2)释放,后者作用于中枢的去甲肾上腺素能神经元,释放去甲肾上腺素作用于 PVN 的 α 1 受体,进而激活交感活性^[14]。

实验证实己酮可可碱可以同时减少中枢和外周细胞因子的合成。Anakinra 是一种 IL-1 受体抑制剂,可以通过血脑屏障,也可以同时降低外周 IL-1b 和 IL-6 水平,改善心衰患者活动耐量和炎症反应^[13]。中枢炎症反应同时受 COX-2 和 PGE2 调节,作用于中枢的 COX-2 受体抑制剂和 PGE2 有望成为潜在的治疗方案。抑制 MAPK 通路中的信号分子,如抑制 MAPK 38p 可减少炎症反应和交感活性^[3]。

3 中枢 ROS 与心衰

ROS 是细胞代谢的副产物,由抗氧化酶调节。

PVN 低氧状态可上调 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA-NR1)表达,从而增强中枢交感活性^[15]。心肌梗死后几分钟内大脑、心脏和血浆中的 PIC 可迅速增加,其中一部分可通过脑室循环进入下丘脑和脑干。但是,心肌梗死后局限于下丘脑的 TNF- α 和 IL-1 β 水平的升高证实中枢 PIC 水平升高主要是因为心脏交感传入反射增强促使细胞因子产生增加所致。PVN 中 NADPH 氧化酶(Nox)是 ROS 的主要来源,而 Nox 与交感激活和心功能受损密切相关,过氧化物酶抑制剂可降低中枢 ROS 水平,进而有效改善心功能。在 TNF- α 基因敲除小鼠中,PIC 和 ROS 的水平也明显减少^[12]。

夹竹桃麻素是一种 NAD(P)H 氧化酶抑制剂,可显著减少交感冲动^[16]。脑室内应用 PPAR- γ 激动剂噻唑烷二酮类(吡格列酮)可以降低交感神经活性,抑制 PVN 内促炎性因子和 AT1 表达。

4 心衰相关的中枢系统其他分子机制

已知的与心衰相关的离子通道或神经递质达几十种^[14],其详细的作用机制仍未明确。

心衰大鼠 PVN 神经内分泌大细胞膜电位的改变受小电导钙激活钾通道的调节,而后超极化电位的恢复也与 SK2/SK3 亚基的表达下降有关^[17]。PVN 中大电导钙激活钾通道的表达下调和功能钝化,介导了心衰大鼠交感神经兴奋性的增强^[18]。Kv2.1 激动剂可通过降低细胞内 Ca^{2+} 浓度来阻止钙超载,从而降低 Synapsin I 的磷酸化,抑制下丘脑神经元的胞吐作用,从而缓解抗利尿激素(ADH)的分泌^[19]。

下丘脑室前正中核铜/锌超氧化物歧化酶(CuZnSOD)过度表达,可以改善心肌梗死后大鼠的心功能^[20]。正中视前核(MnPO)是下丘脑下游位点,是超氧化物中继中心,可以调节心衰的病理生理过程。在正常大鼠 MnPO 中注射腺病毒(编码 CuZnSOD),然后通过结扎前降支制造心肌梗死模型,通过免疫荧光的方法检测 MnPO 中 CuZnSOD 的表达情况,证实 MnPO 中 CuZnSOD 过度表达组大鼠的心功能改善明显,血浆去甲肾上腺素水平明显下降^[20]。

PVN 中 NMDA-NR1 表达增加与心衰时交感神经兴奋增强密切相关,NMDA 受体阻滞剂可以缓解心衰进展^[21]。体外实验证实,缺氧环境可诱发缺氧诱导因子(HIF)-1 α 和 NMDA-NR1 水平增加,而 HIF-1 α 的表达沉默以后,NMDA-NR1 表达水平明

显受抑制,交感神经活性也明显降低。因此,通过药物或基因治疗等方法抑制 HIF-1 α 表达有望用于心衰治疗^[15]。SD 大鼠体内注射氯氮平-N-氧化物(CNO),可激活 PVN 中催产素能神经元,抑制心肌肥厚和纤维化,降低血浆 IL-1 β 水平^[22]。

Salusin β 是由 20 个氨基酸残基构成的血管活性肽,在人和大鼠的心血管系统及中枢神经系统中广泛表达。心衰大鼠 PVN 中 Salusin β 表达明显增加,而敲除 Salusin β 基因的心衰大鼠的 PVN 中 PIC、ROS 水平,MAPK 和 NF- κ B 活性明显降低^[23]。心衰大鼠的 PVN 中细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 活性明显增高,ERK1/2 磷酸化后可立即激活前交感神经元活性,并维持一定的交感活性。PVN 中 ERK1/2 信号通路的阻断也可降低心衰大鼠的交感活性^[10]。

抑制外周 RAS 和交感神经系统的活性,是目前治疗慢性心衰的基石,但即使给予足量的药物治疗,心衰死亡率仍居高不下^[3]。随着心衰中枢系统病理机制研究的进一步深入,阻断中枢神经内分泌轴的前期研究显示出了一定的应用前景^[2,6]。

有报道称,体能锻炼可刺激心衰大鼠 PVN 释放 γ -氨基丁酸而发挥抗心衰作用^[24]。经皮肾脏去神经化,作为治疗难治性高血压的手段,可以阻断肾脏与中枢之间传入和传出的交感神经反射。未来随着基因水平的深入研究,基因治疗有望开辟一条新的心衰治疗途径^[25]。

综上所述,以 PVN 为代表的中枢神经系统在慢性心衰的发生发展中发挥重要作用。

参 考 文 献

[1] Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243:15-33.

[2] Sousa-Pinto B, Ferreira-Pinto MJ, Santos M, et al. Central nervous system circuits modified in heart failure: pathophysiology and therapeutic implications[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(6):759-779.

[3] Pyner S. The paraventricular nucleus and heart failure[J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(2):332-339.

[4] Shenton FC, Pyner S. Vagal afferents, sympathetic efferents and the role of the PVN in heart failure[J]. *Auton Neurosci*, 2016, 199:38-47.

[5] Koba S, Hanai E, Kumada N, et al. Sympathoexcitation by hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to the rostral ventrolateral medulla[J]. *J Physiol*, 2018, 596(19):4581-4595.

[6] Rigas A, Farmakis D, Papingiotis G, et al. Hypothalamic dysfunction in heart failure: pathogenetic mechanisms and

therapeutic implications[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(1): 55-61.

[7] Ren X, Zhang F, Zhao M, et al. Angiotensin-(1-7) in paraventricular nucleus contributes to the enhanced cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activity in chronic heart failure rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2523-2539.

[8] Yu Y, Wei SG, Weiss RM, et al. Angiotensin II type 1a receptors in the subfornical organ modulate neuroinflammation in the hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 381:46-58.

[9] Abukar Y, Ramchandra R, Hood SG, et al. Increased cardiac sympathetic nerve activity in ovine heart failure is reduced by lesion of the area postrema, but not lamina terminalis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(5):35.

[10] Yu Y, Wei SG, Zhang ZH, et al. ERK1/2 MAPK signaling in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to sympathetic excitation in rats with heart failure after myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(6):H732-739.

[11] Wang T, Gao W, Xiao K, et al. Interaction between interleukin 6 and angiotensin II receptor 1 in the hypothalamic paraventricular nucleus contributes to progression of heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 4259-4265.

[12] Yu Y, Wei SG, Weiss RM, et al. TNF- α receptor 1 knockdown in the subfornical organ ameliorates sympathetic excitation and cardiac hemodynamics in heart failure rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(4): H744-H756.

[13] Wei SG, Yu Y, Felder RB. Blood-borne interleukin-1 β acts on the subfornical organ to upregulate the sympathoexcitatory milieu of the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3): R447-R458.

[14] Feetham CH, O'Brien F, Barrett-Jolley R. Ion channels in the paraventricular hypothalamic nucleus (PVN): emerging diversity and functional roles[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:760.

[15] Sharma NM, Cunningham CJ, Zheng H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates increased sympathoexcitation via glutamatergic N-Methyl-d-Aspartate receptors in the paraventricular nucleus of rats with chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(11):e003423.

[16] Bechara LR, Moreira JB, Jannig PR, et al. NADPH oxidase hyperactivity induces plantaris atrophy in heart failure rats[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(3):499-507.

[17] Ferreira-Neto HC, Biancardi VC, Stern JE. A reduction in SK channels contributes to increased activity of hypothalamic magnocellular neurons during heart failure[J]. *J Physiol*, 2017, 595(20):6429-6442.

- [18] 王仁俊, 温美玲, 周琴, 等. 室旁核大电导钙激活钾通道下调介导慢性心力衰竭大鼠交感神经兴奋亢进[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(3):178-186.
- [19] Li J, Tang B, Zhang W, et al. Relationship and mechanism of Kv2. 1 expression to ADH secretion in rats with heart failure[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(8):3687-3695.
- [20] Collister JP, Hartnett C, Mayerhofer T, et al. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in the median preoptic nucleus improves cardiac function after myocardial infarction in the rat[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(10):960-966.
- [21] Sun Y, Sun B, He R. Effect of the changes of NMDA receptor in hypothalamic paraventricular nucleus on cardiac function and sympathetic nervous activity in rats with heart failure[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(3):1336-1341.
- [22] Garrott K, Dyavanapalli J, Cauley E, et al. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(11):1318-1328.
- [23] Li HB, Yu XJ, Bai J, et al. Silencing salusin β ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-related MAPK/NF- κ B pathways in the paraventricular nucleus[J]. Int J Cardiol, 2019, 280:142-151.
- [24] Shen Y, Park JB, Lee SY, et al. Exercise training normalizes elevated firing rate of hypothalamic presympathetic neurons in heart failure rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2019, 316(2):R110-110R120.
- [25] Perez MV, Pavlovic A, Shang C, et al. Systems Genomics Identifies a key role for hypocretin/orexin receptor-2 in human heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(22):2522-2533.

(收稿:2019-07-25 修回:2019-12-20)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 87 页)

- [37] Falkenham A, Myers T, Wong C, et al. Implications for the role of macrophages in a model of myocardial fibrosis: CCR2 (-/-) mice exhibit an M2 phenotypic shift in resident cardiac macrophages[J]. Cardiovasc Pathol, 2016, 25(5):390-398.
- [38] Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6):2151-2166.
- [39] Yue Y, Yang X, Feng K, et al. M2b macrophages reduce early reperfusion injury after myocardial ischemia in mice; a predominant role of inhibiting apoptosis via A20[J]. Int J Cardiol, 2017, 245:228-235.
- [40] Lu L, Guo J, Hua Y, et al. Cardiac fibrosis in the ageing heart: Contributors and mechanisms[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44(Suppl 1):55-63.

(收稿:2019-09-23 修回:2019-12-25)

(本文编辑:胡晓静)