

性别对心脏重构的影响

刘巍综述 李为民 Sally A. Huber 审校

【摘要】 性激素对于生殖系统以外众多系统的作用越来越受到重视,尤其是心血管系统。近来研究发现,性别对心脏重构有着微妙而独特的影响。女性和男性针对损伤所产生的心脏重构反应存在重要差别。这些差别与性激素(如:雌激素)的关系密不可分,雌激素和睾酮对心脏重构的分子效应迄今尚未充分阐明,可能与肾素-血管紧张素系统、心肌细胞凋亡、雌激素受体介导的炎症免疫反应的调控等有关。该文就性激素对心脏重构影响的机制作一综述。

【关键词】 心脏重构;雌激素;睾酮;心脏成纤维细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.005

心力衰竭(心衰)是大多数心血管疾病发展的最终阶段,尽管病因多种多样,但绝大多数心衰进展的关键都是左心室重构。因此,研究导致心肌疾病、心衰的共同病理基础——心脏重构(cardiac remodeling)的发生和维持机制,是防治心衰的关键之一。

女性心衰患者由于自身生理特点以及病情发展的特殊性,对其发病机制的探索正逐渐受到重视。流行病学研究显示,79 岁以上的心衰患者中女性居多,且女性患者多倾向于发展为左室射血分数(LVEF)正常的心衰,发生率约为男性患者的 2 倍。即使在 LVEF 受损的情况下,女性心衰患者的平均 LVEF 也高于男性。多数心衰女患者年龄偏大,常伴高血压史,LVEF 相对较高,舒张功能下降显著。在 LVEF 相近的心衰患者中,女性的活动耐力较差。本文就性别对于心脏重构的影响作一综述。

1 心脏重构的性别差异

心脏重构是指心肌细胞外基质(ECM)中胶原蛋白过量积聚、胶原含量显著升高或胶原交联发生改变^[1]。心脏成纤维细胞通过胶原合成、降解和交联的平衡调节 ECM 稳态^[2,3],当其发生异常会导致心脏各腔室形状、大小和功能变化。研究显示,在间充质类细胞,包括表皮角质细胞、成纤维细胞等可以检测到 α 、 β 2 种雌激素受体(ER)^[4]。在创伤愈合的动物模

型中,雌激素可以缩小创口面积、刺激基质蛋白沉积,表明雌激素对成纤维细胞的影响。成纤维细胞中 ER 的水平随着绝经的发生而逐渐降低^[5-8]。

性激素对于心肌成纤维细胞和心脏重构在女性与男性中有所区别。在慢性容量超负荷诱导的大鼠心脏重构模型中证实,雄性与雌性在心脏重构、心肌纤维化方面存在显著差异。这些性别特异性的心脏保护差异在卵巢切除后消失,用雌激素替代治疗可以部分地恢复^[9,10]。Cavasin 等^[11]在心肌梗死(MI)动物模型中发现,雄性小鼠与雌性相比,心脏的愈合延迟,梗死区扩展明显,心脏破裂的发生率更高。MI 后的慢性期(MI 诱导后 12 周),雄性存活者心脏功能更差,不利性重构显著,表现为心室扩张和心肌细胞肥大。相反,在梗死面积相同的情况下,雌性的死亡率较之低 3 倍,雌性在心衰发生后预后更好。性别相关的早期死亡率、以及在 MI 后第一周内发生心脏破裂的差异,可能与梗死愈合、组织修复、ECM 降解、以及肌细胞滑移等机制有关。

2 性激素影响心肌重构的可能机制

2.1 雌激素与肾素-血管紧张素-醛固酮系统

研究显示,雌激素可以抑制肾素-血管紧张素(RAAS)系统诱导的血管紧张素 II 1 型(AT1)受体 mRNA 表达、信号传导过程及 ECM 重构,从而有效抑制成纤维细胞增殖及胶原合成。调控机制涉及基因组及非转录组,包括增强有丝分裂激活蛋白激酶(MAPK) p42/p44 活性,提高转化生长因子(TGF) β 3 及纤维连接蛋白的稳定表达,抑制 p38 激活等途径。在转录水平,检测到 MI 后性别特异性 RAAS 系统基因表达改变。心肌成纤维细胞增殖和分化后,演变为高分泌型的肌成纤维细胞表型,

基金项目:国家自然科学基金青年基金(30800481);教育部博士点基金(200702226005);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11531171)。

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科(刘巍,李为民);Sally A. Huber, Department of Pathology, University of Vermont, Burlington, VT, USA, 05446

通讯作者:刘巍, E-mail: wliu4@uvm.edu

导致心肌纤维化。Wu 等^[12]探讨了 17 β -雌二醇对外培养的心肌成纤维细胞增殖及胶原和胶原调控基因分泌的影响。发现血管紧张素 II (Ang II) 显著增加心脏成纤维细胞增殖反应,并分化为肌成纤维细胞。17 β -雌二醇能减轻上述反应。预先以 17 β -雌二醇处理,显著降低 Ang II 诱导的 p38 MAPK/核因子(NF)- κ B 信号通路激活,提示雌激素可能通过上述两个信号通路预防 Ang II 诱导的心脏成纤维细胞分化。

醛固酮是 RAAS 系统的重要组成部分,诱导纤维化是醛固酮对心脏最为经典的作用。体内输注醛固酮会增加心肌胶原 1a1 和 3a1、基质金属蛋白酶(MMP)2 表达,导致心肌纤维化。该现象可被依普利酮逆转,支持纤维化是盐皮质激素所介导的效应。在一项研究中发现,与雄性大鼠相比,醛固酮受体拮抗剂依普利酮优先使 MI 后雌性大鼠改变的基因表达恢复正常。另外,依普利酮在减轻雌性左心室腔径扩大和 EF 值降低方面,较雄性大鼠更强有力。除了动物实验,研究发现人类醛固酮与心脏结构和功能方面存在着性别差异^[13]。

2.2 雌激素与心肌细胞凋亡

研究显示,男性和女性在调节 MI 周围区域细胞凋亡通路方面有所不同。对 MI 后活检中发现,男性 MI 周围区凋亡率比女性高 10 倍,促凋亡基因 bax 表达远远高于女性。这可能是男性 MI 后心衰的病程进展更为迅速,而女性的病程发展则相对良性的潜在分子机制。Patten 等^[14]探讨 17 β -雌二醇替代治疗对心肌细胞凋亡的影响,发现 MI 后 24 h 和 72 h,以生理浓度雌二醇治疗可以迅速激活心肌内 Akt 信号通路,从而抑制凋亡。朱艳霞等^[15]在体外培养的心肌细胞中,探讨 17 β -雌二醇对去甲肾上腺素诱导细胞凋亡的影响,发现 17 β -雌二醇可抑制去甲肾上腺素所诱导的心肌细胞凋亡,抑制与机制促凋亡基因 c-fos 表达有关。女性衰竭心脏中细胞凋亡的低发生率是心脏失代偿发生更晚、心衰发生后需要进行心脏移植稳定间期更长的原因。

2.3 雌激素受体与心脏重构

雌激素受体数目差异及其激活后信号传导途径的不同对雌激素的作用至关重要。研究显示,心脏的肌细胞和成纤维细胞均表达功能性 ER α 和 ER β ,在与配体结合后激活下游靶基因,这些基因参与心室肥厚、心肌细胞生存和凋亡、心肌成纤维细胞胶原的产生。雌激素直接与细胞核内 ER α 和 ER β 结合,活化靶基因转录。ER α 、ER β 有 6 个功能

区,其中两者 AF-2 区的中心序列相同,而 AF-1 区无明显同源性,结构的不同决定了功能的差异,主要分布于心脏的 ER α 在介导雌激素的效应中起主要作用,ER β 对 ER α 有抑制作用,且 ET α 、 β 在不同组织有差异性优势表达^[16]。ERs 是配体激活的转录因子,能够激活众多基因的转录,这些基因的启动子区域含有雌激素反应性元件。ERs 介导的非基因组效应,包括细胞内信号级联反应,如:蛋白激酶 C 和细胞外信号调节激酶的激活;调节生长因子信号,如:胰岛素样生长因子(IGF)-1、上皮生长因子或者 TGF。绝经后妇女,非基因组性 ER α 信号的上调也是心肌重构中性别差异的机制之一。

2.4 睾酮与心脏重构

睾酮本身在人类心脏是否具有保护性作用尚待证实。目前所观察到的性别差异,以及绝经后女性患者中心脏事件发生率增加,可能并不完全是雌激素减少的结果,也可能与睾酮有关。绝经后卵巢产生大量的雄性激素,主要表现形式是睾酮和雄(甾)烯二酮。

Cavasin 等在 MI 后(1 周)小鼠模型中,证实了雌激素与睾酮在心衰发生,以及心脏重构的作用。研究中,雄性小鼠以雌激素替代疗法不能对心脏破裂提供保护性作用。小鼠中高水平的睾酮增加心肌急性炎症,对心肌愈合和早期重构产生不利性影响,表现为心脏破裂发生率增加,可能导致 MI 后心脏功能的恶化^[17]。在同样以心肌纤维化为特征性疾病-心肌炎中,睾酮也被证实可以使重构性心脏病反应恶化。睾丸切除对病毒性心肌炎小鼠模型心脏重构具有保护作用,雌激素(内源性以及替代性疗法)能够预防失适应性心脏重构以及心脏功能的进一步恶化,睾酮对于心肌愈合起到不利性影响,促进心脏功能障碍和重构^[18,19]。在雌性鼠中给予外源性睾酮,除了增加急性炎症,还导致左心室显著扩张和功能减低^[20]。雄性小鼠与雌性相比,发生 ECM 过早降解的概率更高。推测其潜在机制与心肌组织 MMP 活性增加、瘢痕形成延迟等有关。

2.5 其他

2.5.1 IGF-1 IGF-1 在心梗后女性患者发生上调,男性则未见上调。同样现象在动物模型研究中也体现。IGF-1 诱导在体实验中的左室肥厚,IGF-1 过表达缓解 MI 后左心室重构,机制是通过减少细胞死亡。在心肌细胞,IGF-1 增加 Cend1 基因表达,后者是细胞周期调节子,能够诱导离体实验中心肌细胞增殖,与心脏重构有关。Kanashiro 等^[13]进行的研究中,

仅在雌性鼠中观察到,提示 IGF-1 信号通路可能是梗死后左室重构的性别差异机制之一。

2.5.2 炎症免疫反应 ER 介导的信号传导通路与炎症免疫反应的调控有关。心脏中肥大细胞的激活导致心肌组织 MMP 活性增加,细胞外胶原降解加速。后者被证实可以导致人类和心衰动物模型心室扩张,上述炎症反应受雌激素调控^[21]。

2.5.3 骨髓间充质干细胞 雌激素在心血管损伤后的修复中起着重要作用,对干细胞的影响是潜在机制之一。一方面雌激素增强骨髓间充质干细胞分泌生长因子,并减少致炎因子的生成,提高内皮前体细胞增殖、迁移至受损血管或缺血心肌部位;另一方面,雌激素降低成纤维细胞的增殖,该调控通路涉及雌激素介导的基因组及非转录效应,从而限制病理性心脏重构。

3 结语

生物体对于各种疾病的反应会受到性别的潜在影响。当然,这些区别不能仅以性激素的差异来解释。也有研究认为雌激素类制剂对男性冠心病并无防治效果,这提示雌激素和睾酮对两种性别的心血管作用机制并不完全相同^[22]。从基因含量的角度讲,某些 X 染色体上的基因在女性比男性中的表达水平更高。男性 Y 染色体上的基因在女性中并不表达。因此,对性别影响心脏重构的深入理解,将有助于为心衰开辟新的治疗选择,最终使两种性别都能获益。

参 考 文 献

- [1] 吴学思. 2009 美国《成人心力衰竭诊疗指南更新》解读[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(10): 807-808.
- [2] 张 运, 徐 瑞. 心肌纤维化-心力衰竭治疗的新靶标[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(17): 1155-1157.
- [3] Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication[J]. Circ Res, 2010, 106(1): 47-57.
- [4] Stevenson S, Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs[J]. Clin Interv Aging, 2007, 2(3): 283-297.
- [5] Ashcroft GS, Mills SJ, Flanders KC, et al. Role of Smad3 in the hormonal modulation of in vivo wound healing responses[J]. Wound Repair Regen, 2003, 11(6): 468-473.
- [6] Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing[J]. Am J Clin Dermatol, 2003, 4(11): 737-43.
- [7] Krahn-Bertil E, Bolzinger MA, Andre V, et al. Expression of estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) in human skin[J]. Eur J Dermatol, 2008, 18(4): 427-32.
- [8] Rebbeck TR, DeMichele A, Tran TV, et al. Hormone-dependent effects of FGFR2 and MAP3K1 in breast cancer susceptibility in a population-based sample of post-menopausal African-American and European-American women[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(2): 269-274.
- [9] Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Effects of dietary phytoestrogens on cardiac remodeling secondary to chronic volume overload in female rats[J]. J Appl Physiol, 2005, 99(4): 1378-1383.
- [10] Gardner JD, Murray DB, Voloshenyuk TG, et al. Estrogen attenuates chronic volume overload induced structural and functional remodeling in male rat hearts[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(2): H497-H504.
- [11] Cavasin MA, Tao Z, Menon S, et al. Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice[J]. Life Sci, 2004, 75(18): 2181-2192.
- [12] Wu M, Han M, Li J, et al. 17 beta-estradiol inhibits angiotensin II-induced cardiac myofibroblast differentiation [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 616(1-3): 155-159.
- [13] Kanashiro-Takeuchi RM, Heidecker B, Lamirault G, et al. Sex-specific impact of aldosterone receptor antagonism on ventricular remodeling and gene expression after myocardial infarction[J]. Clin Transl Sci, 2009, 2(2): 134-142.
- [14] Patten RD, Karas RH. Estrogen replacement and cardiomyocyte protection[J]. Trends Cardiovasc Med, 2006, 16(3): 69-75.
- [15] 朱艳霞, 田宗文, 朱红霞, 等. 雌激素对培养心肌细胞肥大和凋亡的抑制作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2006, 15(1): 72-76.
- [16] Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta [J]. Molecular Interventions, 2003, 3(5): 281-292.
- [17] Cavasin MA, Tao ZY, Yu AL, et al. Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290(5): H2043-H2050.
- [18] Huber SA, Job LP, Auld KR. Influence of sex hormones on coxsackie B3 virus infection in balb/c mice [J]. Cell Immunol, 1982, 67(1): 173-179.
- [19] Huber SA. Cocksackievirus B3-induced myocarditis: infection of females during the estrus phase of the ovarian cycle leads to activation of T regulatory cells [J]. Virology, 2008, 378(2): 292-298.
- [20] Wang M, Tsai BM, Kher A, et al. Role of endogenous testosterone in myocardial proinflammatory and proapoptotic signaling after acute ischemia-reperfusion [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(1): H221-H226.
- [21] Huber S, Pfaffel B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female balb/c mice infected with coxsackievirus group B type 3 [J]. J Virol, 1994, 68(8): 5126-5132.
- [22] 孙海英, 王海峰, 胡诗宇. 雌激素对干细胞功能的调控及信号转导途径 [J]. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2009, 39(7): 636-642.

(收稿: 2010-04-08 修回: 2010-06-04)

(本文编辑: 金谷英)