

肌成纤维细胞在心肌梗死后重构中的作用及机制

李 秀 刘 巍

【摘要】 成纤维细胞在心肌梗死后心脏修复和重构中起着重要作用,参与其中多个环节,调节细胞外基质的代谢,具有分化为肌成纤维细胞的潜能。肌成纤维细胞比成纤维细胞的表型更丰富,能更有效地对坏死细胞及间质进行修复和重构。然而,持久的肌成纤维细胞激活则会引起病理性纤维化,导致心律失常、心肌僵硬、心力衰竭的发生。

【关键词】 成纤维细胞;肌成纤维细胞;心肌梗死;重构;纤维化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.02.008

成纤维细胞是心脏中较常见的细胞类型^[1-2]。成纤维细胞和肌成纤维细胞一方面可以修复受损的心肌,维持心脏的正常功能,另一方面也可以造成不利的心肌重构,加快心肌纤维化和心力衰竭(心衰)的进程。心衰以往的研究重点是心肌细胞结构和功能异常的预防和逆转。近年来研究发现,心肌纤维化是心衰发生、发展的核心机制,可成为治疗的新靶标。心肌纤维化是炎症导致心衰的必由之路,表现为心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过量聚积。

成纤维细胞来源于不同的解剖部位,通过增殖、迁移和调节 ECM 代谢来维持心脏的稳态,也可以分化为肌成纤维细胞参与心肌梗死后的心脏重构^[3]。在疤痕组织和纤维化病变中肌成纤维细胞较常见,它们会增加特定的收缩蛋白、黏连蛋白、细胞表面受体、ECM 结构蛋白、基质细胞蛋白等的表达,在心肌梗死部位高度增殖。肌成纤维细胞可以通过 Wnt/Frizzled 信号转导通路迁移到心脏坏死区域,而这种迁移会随着收缩蛋白表达水平的增加而减少^[4]。

1 肌成纤维细胞的两面性

肌成纤维细胞在心脏重构中具有两面性。梗死的疤痕组织并不是仅由 ECM 分子构成的非细胞结构,还包括肌成纤维细胞。它们在心肌梗死后有利于形成有弹性的疤痕组织,维持心脏的完整性。

心肌梗死后,随着成纤维细胞的活化和增殖,肌成纤维细胞的数量增加,而肌成纤维细胞的持续激活会促进纤维化的发展,引起不良的心肌重构。ECM 中蛋白的沉积会干扰心肌的电生理特性,增加心律失常的易感性^[5-6]。此外,心肌细胞与肌成纤维细胞的直接偶联会影响成纤维细胞的功能,诱发心律失常、心肌僵硬、神经激素的激活、心脏舒缩功能障碍,最终发展为心衰。心脏中肌成纤维细胞密度的高低对心脏重构起着非常重要的作用^[7-8]。

坏死区域肌成纤维细胞密度偏低时会导致不良的心肌重构,引起心脏收缩功能障碍,疤痕破裂;一定密度的肌成纤维细胞会增加疤痕的牢固性,但密度过高时引起过度的反应性纤维化会增加心脏舒缩功能障碍、心律失常、心衰等的发生,见表 1。

2 肌成纤维细胞的起源

参与心脏重构的肌成纤维细胞不仅来源于成纤维细胞,也可来源于其他细胞前体^[3]。这些细胞前体包括上皮细胞(通过上皮-间质转变)、内皮细胞(通过内皮-间质转化)以及间充质干细胞等。不同类型的肌成纤维细胞具有各自特定的作用,最初的刺激或损伤决定了参与心脏重构的肌成纤维细胞的来源^[3,9]。

3 刺激成纤维细胞分化的因素

机械刺激、生化信号、特定的细胞因子、生长因子和 ECM 分子等可促进心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转变^[4]。瞬间感受器电位(temporary raised pavement marker, TRPM)家族中的离子通道在调节成纤维细胞的分化中也起着重要作用^[10-11]。有些炎症因子和成纤维细胞生长因子也可以抑制由转化生长因子 β (TGF- β) 诱导的成纤维细胞分化,将其用于心肌梗死后的大鼠模型可以改善心功能,减少心律失常和心衰的发生^[10]。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81270310)、青年基金(编号:30800481)、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(编号: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心内科

通信作者:刘 巍, Email: doctor_liuwei@126.com

表 1 心肌梗死后肌成纤维细胞密度对心脏重构的影响

肌成纤维细胞的密度	疤痕性能	短期结局	远期结局
低	不牢固,结构不合理	心室扩张,心室壁变薄,收缩功能变薄,心脏破裂	左心室肥大,反应性纤维化,心输出量降低,心律失常,心力衰竭
中	牢固,收缩灵活	收缩和舒张功能良好	收缩和舒张功能良好
高	牢固,收缩僵硬	心肌僵硬,收缩和舒张功能不全	左心室肥大,反应性纤维化,心输出量降低,心律失常,心力衰竭

4 肌成纤维细胞凋亡抵抗

虽然肌成纤维细胞在许多组织的疤痕形成中起着重要作用,在愈合完成后,它们通常会发生细胞凋亡而被清除。肌成纤维细胞的凋亡可能对梗死后疤痕的愈合有利。而肌成纤维细胞凋亡抵抗则影响疤痕的有效愈合。在心脏和其他组织中,机械应力被认为是促进肌成纤维细胞凋亡抵抗的主要原因之一^[12]。另外,Fas 介导的心脏肌成纤维细胞表面 Fas 受体的激活在梗死后疤痕的肌成纤维细胞凋亡抵抗中起着重要作用^[13]。

5 微小 RNA(miRNA)与肌成纤维细胞表型

表观遗传学修饰会影响肌成纤维细胞的分化,这些过程主要有 DNA 甲基化,翻译后组蛋白的化学修饰和非编码 RNA 的调整等^[14]。miRNA 是研究最广泛的非编码 RNA,它们通过抑制 mRNA 的翻译,促进 mRNA 降解等机制参与诸多生物学过程。miR-1、miR-21、miR-29 和 miR-208 与心脏重构密切相关^[15-16]。miR-24、miR-30、miR-133a 抑制心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化;miR-21、miR-125b 刺激内皮细胞向肌成纤维细胞的分化;miR-21、miR-29、miR-30 可以促进肌成纤维细胞合成 ECM 蛋白;miR-21 还可以促进肌成纤维细胞激活和迁移,miR-29 则抑制肌成纤维细胞激活,见图 1^[17]。miR-29 的缺失可能会引起心脏发生病理性纤维化。心肌注射 miR-24 可以改善心脏功能,减弱纤维化。miR-133a 和 miR-30 的表达可以减轻纤维化,减少心衰发生^[15]。传统的抗纤维化通常集中在一个目标上,而 miRNA 通过调节多个基因来影响复杂的信息网络。随着 miRNA 对肌成纤维细胞表型和功能调节研究的扩展,miRNA 靶向治疗策略将有较好的前景^[15]。

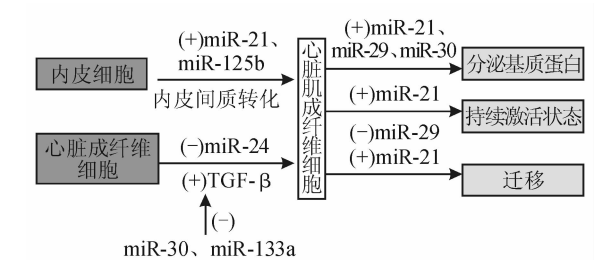


图 1 miRNA 对肌成纤维细胞表型和功能的调节机制

6 治疗

心脏肌成纤维细胞可以激发疤痕组织处原位修复性纤维化及远处的反应性纤维化。临床实践表明,几种常用药可以减少不利的心脏重构,减少心血管事件的发生,这些药物包括血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素受体阻滞剂、β 受体阻滞剂、他汀类药物和噻唑烷二酮类等;它们通过不同的调节机制保护受损心肌。炎症因子、TGF-β、ECM 蛋白、心肌相关的转录因子 A(MRTF-A)以及 Wnt/ Frizzled 通路中的多种分子在纤维化的过程中起着重要的作用。对在修复性和反应性纤维化过程中起重要作用的单个分子进行干预可以减少纤维化的发生,优化疤痕的形成,改善后续的反应性纤维化^[4,18]。

6.1 炎症因子

炎症因子与心肌梗死后心脏重构密切相关,它们可以增加 ECM 蛋白的分泌,激活成纤维细胞,加速反应性纤维化,进而增加心律失常、心衰的发生。因此在心肌梗死后,选择性地拮抗对心脏重构起负面作用的炎症因子,可以抑制不良的心肌重构、改善心功能、延缓心衰的进程^[8]。

6.2 TGF-β

TGF-β 是肌成纤维细胞分化的重要诱导剂之一^[12]。在心肌梗死时抑制 TGF-β 的活性会降低有效疤痕组织的形成,引起心室扩张,影响心脏功能,增加心血管事件的死亡率。如果在心肌梗死后一段时间内抑制 TGF-β 表达,则可以降低不良的反应性纤维化。TGF-β 信号传导通路中多种成分正越来越多地被研究。例如敲除 Smad3 基因后,坏死疤痕处肌成纤维细胞的密度会增加,同时间质肌成纤维细胞的密度也降低,这在一定程度上可以改善心脏功能,减缓心衰的进展。此外,c-ski、基本的双螺旋转录因子和蛋白酶体 E3 连接酶等也可以调节 TGF-β。

6.3 ECM 蛋白

一些 ECM 蛋白可以作为治疗靶点来调节肌成纤维细胞的激活。例如,细胞黏合素 C 能促进肌成纤维细胞分化和迁移,在梗死后促进不利的心室重构。血小板反应蛋白-1 有助于限制炎症由梗死区延伸到非梗死区,而且在压力超负荷的心脏中,对

于肌成纤维细胞的成熟和纤维化的发生也很重要。结缔组织生长因子能促进肌成纤维细胞分化,这可能在坏死区新生血管的形成中起重要作用。骨粘连蛋白(SPARC)在梗死的愈合中又是一种重要的基质蛋白,小鼠在心肌梗死后缺乏 SPARC 会表现出愈合不良和成熟胶原蛋白的缺乏,增加心脏破裂和功能失调的发生^[12]。

6.4 MRTF-A

MRTF-A 可以调节成纤维细胞的分化,促进纤维化的进程,引起心肌肥大,影响心脏的收缩和舒张功能。在敲除 MRTF-A 的小鼠中,心肌梗死后形成的疤痕明显减小,而心脏破裂的发生率与死亡率均不会增加。在 MRTF-A 缺乏的小鼠中血管紧张素Ⅱ诱导的反应性纤维化要弱于野生型小鼠。MRTF-A 降低不良的心脏重构被认为不仅仅依赖于梗死后疤痕的愈合,还可能其他的调节机制,而这种不确定的调节机制可能会成为我们可以发掘的一个潜在的治疗目标。

6.5 Wnt/Frizzled 通路

离体实验证明,Wnt/Frizzled 信号传导通路在心脏成纤维细胞的迁移和分化中起着重要的调节作用。心肌梗死小鼠模型中,Frizzled 因子的多肽拮抗剂可以增加梗死区域肌成纤维细胞的数量和促进血管的再通,防止梗死面积扩大,减少心衰的发生,降低死亡率。

7 总结

心脏成纤维细胞在心肌梗死后坏死心肌的修复、心脏重构、心肌纤维化和心衰的进展中均发挥着重要作用。肌成纤维细胞作用具有多样性。将肌成纤维细胞这种多功能的细胞类型用于治疗,优化心肌梗死后疤痕形成、减少反应性纤维化具有很可观的前景。

参 考 文 献

- [1] Fertin M, Dubois E, Belliard A, et al. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2012, 110 (2): 277-283.
- [2] Gao C, Wang Y. Global impact of RNA splicing on transcriptome remodeling in the heart[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13 (8): 603-608.
- [3] Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2010, 225 (3): 631-637.
- [4] Li B, Wang JH. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement[J]. J Tissue Viability, 2011, 20(4): 108-120.
- [5] Rohr S. Myofibroblasts in diseased hearts: new players in

- cardiac arrhythmias? [J]. Heart Rhythm, 2009, 6 (6): 848-856.
- [6] Quinlan AM, Billiar KL. Investigating the role of substrate stiffness in the persistence of valvular interstitial cell activation[J]. J Biomed Mater Res A, 2012, 100 (9): 2474-2482.
- [7] Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Van Tassell BW, et al. Cellular preservation therapy in acute myocardial infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(3): H563-H565.
- [8] Sirish P, Li N, Liu JY, et al. Unique mechanistic insights into the beneficial effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors in the prevention of cardiac fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(14): 5618-5623.
- [9] Cho JS, Moon YM, Park IH, et al. Epigenetic regulation of myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in nasal polyp-derived fibroblasts[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(6): 872-882.
- [10] Davis J, Burr AR, Davis GF, et al. A TRPC6-dependent pathway for myofibroblast transdifferentiation and wound healing in vivo[J]. Dev Cell, 2012, 23(4): 705-715.
- [11] Takenaka H, Horiba M, Ishiguro H, et al. Midkine prevents ventricular remodeling and improves long-term survival after myocardial infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(2): H462-H469.
- [12] Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(3): 504-511.
- [13] Fertin M, Bauters A, Pinet F, et al. Circulating levels of soluble Fas ligand and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (from the REVE-2 study) [J]. J Cardiol, 2012, 60 (2): 93-97.
- [14] Mann J, Mann DA. Epigenetic regulation of wound healing and fibrosis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25 (1):101-107.
- [15] McDonald RA, Hata A, MacLean MR, et al. MicroRNA and vascular remodelling in acute vascular injury and pulmonary vascular remodelling. Cardiovascular research, 2012, 93 (4): 594-604.
- [16] Mukhopadhyay P, Das S, Ahsan MK, et al. Modulation of microRNA 20b with resveratrol and longevinex is linked with their potent anti-angiogenic action in the ischaemic myocardium and synergistic effects of resveratrol and γ -tocotrienol[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16 (10): 2504-2517.
- [17] Ghosh AK, Nagpal V, Covington JW, et al. Molecular basis of cardiac endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT): differential expression of microRNAs during EndMT[J]. Cell Signal, 2012, 24(5): 1031-1036.
- [18] Caselli C, D'Amico A, Caruso R, et al. Impact of normalization strategy on cardiac expression of pro-inflammatory cytokines: Evaluation of reference genes in different human myocardial regions after Left Ventricular Assist Device support[J]. Cytokine, 2013, 63(2): 113-122.

(收稿:2013-08-27 修回:2013-09-30)

(本文编辑:梁英超)