

# 线粒体转位蛋白与心血管疾病

孙 岩 许浩博 田 野

**【摘要】** 线粒体转位蛋白(TSPO)是位于线粒体外膜具有 5 个跨膜结构域的蛋白。TSPO 配体可通过维持心脏电活动、保证线粒体能量供给、阻止线粒体膜电位下降及抑制活性氧释放等途径,发挥心脏保护作用,并可作为包括心律失常、心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚、动脉粥样硬化与大血管性血管炎等疾病的潜在治疗靶点。

**【关键词】** 线粒体转位蛋白;心血管疾病;活性氧;线粒体

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.006

线粒体转位蛋白(TSPO)是位于线粒体外膜上具有 5 个跨膜结构域的蛋白,相对分子质量为 18 000<sup>[1-2]</sup>。近年来研究发现 TSPO 在心血管系统中广泛表达且与多种心血管疾病相关,如心律失常、心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚、动脉粥样硬化和大血管性血管炎等。本文主要阐述 TSPO 的生理及病理功能及其在心血管疾病中的作用,为其作为治疗靶点和诊断工具提供理论基础。

## 1 TSPO 的概述

TSPO 是位于线粒体外膜上由 169 个氨基酸构成的具有 5 个  $\alpha$ -螺旋跨膜结构域的高疏水性蛋白<sup>[3]</sup>。表达 TSPO 的基因广泛存在于由细菌至人类的多个物种中,并且在人类的肾上腺、肾、脑和心脏等重要器官中均有 TSPO 的高表达。尤其在心血管系统中,它主要存在于血小板、红细胞、淋巴细胞和单核细胞中,另外在内皮细胞和平滑肌细胞等血管壁成分中也有 TSPO 的表达。

TSPO 参与了多种生物学进程,包括胆固醇的转运、甾体类激素的合成、卟啉转运、亚铁血红素的合成、线粒体功能的调节、活性氧(ROS)的生成、细胞生长及分化、凋亡和肿瘤细胞增殖等<sup>[1]</sup>。此外,TSPO 在心脏的调节中也发挥重要作用。一系列证据表明,TSPO 的经典合成配体,如 1-(2-氯苯基)-N-(1-甲基丙基)-异喹啉-3-氨甲酰(PK11195)和 4'-氯地西洋(4-ClDzp)与心脏的变时性和变力性调节相关。其中,PK11195 可能对心脏有不利影响,被认定为激动剂;而 4-ClDzp 具有心脏保护作用,则被认定为拮抗剂。在多种动物模型中,4-ClDzp 可通过维持线粒体膜电位的稳定及抑制 ROS 释放等途

径在心肌缺血再灌注过程中发挥保护作用。另外,TSPO 配体还参与钙的转运过程,通过与电压门控钙通道的相互作用导致心脏动作电位时程与心肌收缩力的改变<sup>[4]</sup>。由此可见,TSPO 可通过维持心脏电活动,稳定细胞内钙水平,保证线粒体能量供给,均衡线粒体膜电位及抑制 ROS 产生等途径发挥心脏保护作用。

## 2 TSPO 作为心血管疾病的治疗靶点及诊断指标

### 2.1 心律失常

越来越多的证据表明,心肌细胞线粒体功能障碍是引起心律失常的一个重要原因。TSPO 的线粒体调节功能主要包括对呼吸链、ROS 的生成和释放以及线粒体内膜阴离子通道(IMAC)的调节<sup>[5]</sup>。其中 IMAC 可以在氧化应激过程中诱导其他内膜通道开放从而引起线粒体膜电位的震荡并诱发心律失常,所以 IMAC 可能成为阻止震荡的有效靶点<sup>[6]</sup>。有研究发现,4-ClDzp 可通过抑制 IMAC 的开放、终止线粒体膜电位的震荡、稳定动作电位时程的途径在给予氧化应激刺激的游离心肌细胞中发挥保护作用。在动物缺血再灌注模型中,4-ClDzp 可阻止由再灌注诱导的室性心律失常的发生,这进一步证实 4-ClDzp 可以在器官水平显著降低心律失常的发生<sup>[7]</sup>。由此可见,TSPO 拮抗剂可通过阻断 IMAC 开放发挥抗心律失常作用。

### 2.2 心肌缺血再灌注损伤

缺血性心脏病是心血管疾病的首要危险因素。而临床介入手段如冠状动脉旁路移植术或冠状动脉支架术等可以促使心肌的再灌注,提高心肌的保护作用,加速心功能的恢复,但同时也可引起包括凋亡和坏死在内的一系列不可逆的细胞损伤<sup>[8]</sup>。因此,研究一种可对抗再灌注损伤的治疗方法将会明显降低心肌缺血患者的死亡率,显著改善预后,提

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内科(孙 岩,许浩博,田 野);150081 哈尔滨医科大学病理生理教研室(田 野)  
通信作者:田 野,Email:yetian@ems.hrbmu.edu.cn

线粒体体在心肌再灌注损伤中发挥重要作用。线粒体功能紊乱可通过一系列事件影响细胞的活性,包括 ATP 的合成减少与水解增加、离子平衡的破坏、ROS 的形成及促凋亡蛋白的释放等,其中由 ROS 介导的线粒体通透性转换孔(mPTP)开放是发生再灌注不可逆损伤的关键环节<sup>[9]</sup>。TSPO 是 mPTP 的一个重要调节因子并且在调节线粒体膜电位及呼吸链方面发挥重要作用。Brown 等<sup>[7]</sup>在兔心脏缺血再灌注损伤模型中发现抑制 TSPO 可以降低氧化应激,提高缺血后心肌的收缩功能。另外,在大鼠心肌再灌注损伤模型中,上述结果也得到了印证,在加入 4-ClDzp 后,左室舒张末压的升高程度较单纯再灌注组有明显下降,而左室形成压及等容收缩期(或舒张期)左心室内压力上升(或下降)最大速率的恢复速度却显著加快,这些均表明 4-ClDzp 可加速再灌注后心功能的恢复。进一步研究发现,4-ClDzp 主要通过改变再灌注过程中氧化酶的活性,降低 ROS 水平并因此抑制 mPTP 的开放,从而发挥心脏保护作用<sup>[10]</sup>。其他研究也表明 4-ClDzp 以剂量依赖的方式降低大鼠心肌缺血再灌注时的梗死面积<sup>[11]</sup>。所以,4-ClDzp 对缺血再灌注损伤有潜在的辅助治疗作用。

心肌肥厚是一些心血管疾病共有的病理特征,是对升高的血流动力学负荷的生理性适应。氧化应激可以激活各种与心肌肥厚相关的激酶通路与转录因子,并与细胞外基质重塑密切相关<sup>[12]</sup>。而抑制 TSPO 具有对抗氧自由基作用,从而在抑制心肌肥厚的过程中发挥保护作用。Jaiswal 等<sup>[13]</sup>研究发现,给予异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠模型 4-ClDzp 处理后,大鼠心脏重量/体重比下降,左室壁厚度变薄,心肌细胞体积减小。此外,4-ClDzp 还可抑制由异丙肾上腺素引起的心肌间质纤维化和脂肪过氧化反应等。由此可见,抑制 TSPO 可能成为治疗心肌肥厚的靶点。

动脉粥样硬化是以脂质沉积在动脉壁内皮下层为起始的动脉壁慢性炎症性疾病<sup>[14]</sup>；而易损斑块的形成是急性心血管事件发生的一个高危因素<sup>[15]</sup>。现有成像技术(如血管造影术、CT、MRI)更多关注的是血管的狭窄程度而不是斑块的炎症程度,故很难量化斑块的易损性,因此需要研究一种评估斑块成分及破裂倾向的诊断方法。

有研究表明,在给予高脂高胆固醇喂养所致动脉粥样硬化的大鼠模型中,可有 ROS 水平升高而抗氧化剂水平降低,并且这种喂养引起的氧化应激同时伴有 TSPO 结合密度的降低<sup>[19]</sup>。其他研究表明,在分别给予高脂高胆固醇喂养的野生型小鼠和载脂蛋白 E(apoE)基因敲除小鼠中,野生型小鼠动脉中 TSPO 的结合密度下降,而在 apoE 基因敲除鼠中 TSPO 的结合密度却没有明显改变<sup>[20]</sup>。又因 TSPO 的表达与黏附分子的表达正相关,故在野生型小鼠中 TSPO 的水平下降可能会阻止由氧化应激引起的单核细胞向内皮的趋化作用,从而阻止动脉粥样硬化的发生发展,而在 apoE 基因敲除鼠中却不存在此种依赖于 TSPO 的抗动脉粥样硬化机制。上述结果表明,动脉中 TSPO 结合密度的降低可能是对抗动脉粥样硬化发生发展的可能机制之一,故 TSPO 可能成为动脉粥样硬化的新型治疗靶点。

大血管性血管炎是累及主动脉及其主要分支,以血管壁上的慢性肉芽肿性炎症浸润、血管破坏及组织缺血坏死为病理特征的一类疾病<sup>[21]</sup>。因 TSPO 在活化的巨噬细胞中高表达,故可作为该疾病的潜在诊断靶点。Pugliese 等<sup>[22]</sup>研究发现,通过使用<sup>11</sup>C-<sup>18</sup>F-<sup>11</sup>PK11195 的 PET 成像可以量化大血管性血管炎患者的炎症活动度。并且通过 PET 和 CTA 相结合,可以提高鉴别活动性与非活动性血管炎的准确率,即在活动性大血管性血管炎患者中,以巨噬细胞为靶点的<sup>11</sup>C-<sup>18</sup>F-<sup>11</sup>PK11195 摄取率明显高于无症状组,这进一步验

证了此种定量方法的敏感性与选择性。

### 3 结语

一系列研究表明,TSPO 配体可通过维持线粒体的生理功能发挥心脏保护作用,并可作为包括心律失常、心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚、动脉粥样硬化与大血管性血管炎等在内的一系列心血管疾病的潜在治疗靶点和诊断工具。但是 TSPO 配体对心脏的保护作用尚未在灵长类动物中被证实,并且在未来的研究中一些局限性因素也应被考虑到,如:TSPO 配体治疗心血管疾病的中长期疗效如何,是否具有不良反应,以及与现有的心血管疾病诊断和治疗方法相比是否有显著优势。

### 参 考 文 献

- [1] Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte T, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function[J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(8):402-409.
- [2] Papadopoulos V, Liu J, Culty M. Is there a mitochondrial signaling complex facilitating cholesterol import? [J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 265-266:59-64.
- [3] Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(12):971-988.
- [4] Qi X, Xu J, Wang F, et al. Translocator protein (18 kDa): a promising therapeutic target and diagnostic tool for cardiovascular diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012:162934.
- [5] Surinkaew S, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of mitochondrial benzodiazepine receptor in the heart[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(2):262. e3-e13.
- [6] Brown DA, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias [J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(2):241-249.
- [7] Brown DA, Aon MA, Akar FG, et al. Effects of 4'-chlorodiazepam on cellular excitation-contraction coupling and ischaemia-reperfusion injury in rabbit heart[J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(1):141-149.
- [8] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning[J]. Pharmacol Rev, 2007, 59(4):418-458.
- [9] Di Lisa F, Bernardi P. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: fixing a hole[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70(2):191-199.

- [10] Xiao J, Liang D, Zhang H, et al. 4'-Chlorodiazepam, a translocator protein (18 kDa) antagonist, improves cardiac functional recovery during postischemia reperfusion in rats [J]. Exp Biol Med, 2010, 235(4):478-486.
- [11] Obame FN, Zini R, Souktani R, et al. Peripheral benzodiazepine receptor-induced myocardial protection is mediated by inhibition of mitochondrial membrane permeabilization[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 323(1):336-345.
- [12] Maulik SK, Kumar S. Oxidative stress and cardiac hypertrophy: a review[J]. Toxicol Mech Methods, 2012, 22(5):359-366.
- [13] Jaiswal A, Kumar S, Enjamoori R, et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligand Ro5-4864 inhibits isoprenaline-induced cardiac hypertrophy in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 644(1-3):146-153.
- [14] Thorp E, Subramanian M, Tabas I. The role of macrophages and dendritic cells in the clearance of apoptotic cells in advanced atherosclerosis[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(9):2515-2518.
- [15] 王新宇,孙玉芳,高 炜. 急性心肌梗死患者平均血小板体积变化的意义[J]. 国际心血管病杂志,2013,40(2):94-96.
- [16] Bird J, Izquierdo-Garcia D, Davies J, et al. Evaluation of translocator protein quantification as a tool for characterising macrophage burden in human carotid atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(2):388-391.
- [17] Gaemperli O, Shalhoub J, Owen DR, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with 11C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography [J]. Eur Heart J, 2012, 33(15):1902-1910.
- [18] Laitinen I, Marjamäki P, Nägren K, et al. Uptake of inflammatory cell marker [11C] PK11195 into mouse atherosclerotic plaques[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(1):73-80.
- [19] Dimitrova-Shumkovska J, Veenman L, Ristoski T, et al. Chronic high fat, high cholesterol supplementation decreases 18 kDa Translocator Protein binding capacity in association with increased oxidative stress in rat liver and aorta[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(3):910-921.
- [20] Baez RV. Lipid Metabolism[M]. London, InTech, 2013, chapter 5:91-118.
- [21] Gulati A, Bagga A. Large vessel vasculitis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(6):1037-1048.
- [22] Pugliese F, Gaemperli O, Kinderlerer AR, et al. Imaging of vascular inflammation with [<sup>11</sup>C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(8):653-661.

(收稿:2014-04-03 修回:2014-05-06)

(本文编辑:金谷英)