

# 自噬在高血压及其并发症中的作用机制

李冠会 赵晓峰 张浩

**【摘要】** 研究发现高血压及其常见并发症与自噬相关。该文主要介绍自噬与高血压发病,高血压导致的心肌肥厚、心力衰竭、肾脏损害和脑损害等方面相关的作用机制。

**【关键词】** 高血压;靶器官损伤;自噬

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.004

## 1 自噬与高血压

交感神经系统活性亢进、血管内皮损伤、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活与高血压发病密切相关<sup>[1-2]</sup>。交感神经中枢位于下丘脑和延髓,通过调节心排血量和外周阻力来调控血压。延髓头端腹外侧神经元引起肾交感神经激活,引发外周阻力增高,导致血压升高, Du 等<sup>[3]</sup>应用米诺环素干预应激性高血压大鼠,发现延髓头端腹外侧中小胶质细胞活性的降低可有效降低血压,同时检测到微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) II/LC3 I(自噬时 LC3 I 转变为脂溶性 LC3 II 并定位于相关生物膜上)和 p62(在自噬溶酶体形成过程中被降解)增加,溶酶体相关膜蛋白 2(LAMP-2)减少<sup>[4]</sup>。

血管内皮损伤为高血压的发病机制之一,而血管舒张因子一氧化氮(NO)在血管内皮损伤导致高血压发生的机制中发挥重要作用。研究发现白藜芦醇可激发血管内皮细胞的自噬<sup>[1,5]</sup>。Dong 等<sup>[6]</sup>发现,高血压对血管内皮功能的损伤,使自发性高血压大鼠的自噬活性增强,自噬通过四羟基二苯乙烯苷(TSG)改善肠系膜阻力动脉内皮依赖性舒张功能,而 TSG 对于阻力血管内皮依赖性舒张功能的改善是通过自噬介导的蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路实现的,这为高血压血管内皮损伤机制提供了新的研究方向。

RAAS 既可调节血管舒缩活动,也可影响心肌细胞生长,导致心肌肥厚。已有研究显示自噬参与了 RAAS 引起的心肌肥厚的病理机制,但是尚无自噬在 RAAS 调控血压方面的相关研究<sup>[7]</sup>。

## 2 自噬与高血压导致的靶器官损伤

高血压常见并发症包括心肌肥厚、心力衰竭、慢性肾损伤和脑卒中。由于降压药物的局限性、患者依从性差等因素,高血压引起的诸多并发症并未得到有效控制<sup>[8]</sup>。有关自噬在高血压导致的靶器官损伤机制方面的研究已取得一些进展。

### 2.1 自噬与高血压导致的心肌肥厚

高血压导致的心肌肥厚的主要病理表现为心肌细胞增大,细胞外基质增加,而自噬可能参与了心肌细胞中细胞器、蛋白质等物质的合成与分解<sup>[9]</sup>。高血压引起的心肌肥厚目前尚无特效药物<sup>[10]</sup>。为了明确自噬在高血压引起心肌肥厚中的作用,有文献报道在一氧化氮合酶抑制剂——左旋-硝基-精氨酸甲酯(L-NAME)诱导的实验性高血压大鼠研究中,结合自噬刺激剂雷帕霉素和自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-MA)的干预,发现 L-NAME 引起的心肌功能和结构的异常可能是腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/结节性硬化复合物 2(TSC2)/丝氨酸/苏氨酸激酶(ULK1)/mTOR 信号途径抑制了自噬;而金属硫蛋白可调控自噬,改善 L-NAME 引起的心脏病变,这说明自噬与高血压导致的心肌肥厚有密切联系<sup>[11-12]</sup>。另有研究报道肾血管性高血压诱导左心室肥大,亦增强了心肌细胞自噬,应用缬沙坦干预治疗后,心脏功能得到改善;同时自噬启动子 Beclin 和自噬体标志物自噬相关蛋白(Atg) 12-Atg5、LC3 II/LC3 I 恢复正常,表明自噬可能作为新的治疗靶点<sup>[13]</sup>。基于阿托伐他汀抗氧化机制,抑制清除自由基可促进心肌细胞代谢,改善高血压引起的心肌损伤,从而可能逆转心肌肥厚<sup>[14-15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>研究发现阿托伐他汀可改善高血压引起的心肌肥厚,在电子显微镜下观察到自噬泡、自噬体标志物 LC3 以及 Beclin 表达量均增加,提示心肌细胞

的自噬增强。该结果可能与阿托伐他汀调节体内脂质代谢活动有关。有研究指出自噬的上调有利于机体脂肪的清除,这也提示阿托伐他汀和自噬可能共同调节脂质代谢<sup>[17]</sup>。Chen等<sup>[18]</sup>研究内源性二氧化硫是否参与血管紧张素Ⅱ引起的心肌肥厚,他们在实验中不仅观察到C57小鼠在血管紧张素Ⅱ诱导下发生血压和心肌的异常,还检测到LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Beclin1、Atg4B水平增高而自噬降解底物p62水平下降,提示自噬被激活;而二氧化硫在改善由血管紧张素Ⅱ引起的心肌肥厚的同时,自噬的活性也下降,证明了自噬参与高血压心肌肥厚的病理机制。

## 2.2 自噬与高血压导致的心力衰竭

高血压是心力衰竭的最常见原因之一,单纯降压治疗对于缓解病情进展起到一定作用,但尚无直接有效的药物干预方法<sup>[19-21]</sup>。导致心力衰竭进展的关键过程为心肌细胞的死亡,而自噬是细胞死亡的主要机制<sup>[22-23]</sup>。为了明确自噬的发生与心力衰竭的关系,Li等<sup>[19]</sup>采用腹主动脉狭窄诱导心力衰竭大鼠模型,探索白藜芦醇改善心功能与自噬发生的关系,通过检测干预后心肌细胞中Beclin-1和溶酶体相关膜蛋白1(LAMP-1)的表达情况,并用电镜观察自噬小泡的数量,发现在白藜芦醇干预下自噬被抑制。但Kanamori等<sup>[24]</sup>通过心肌梗死建立心力衰竭大鼠模型,白藜芦醇改善心脏功能的同时增强了自噬。两项研究结果截然相反,可能的原因包括:(1)不能只选取某一时间节点的指标来判定自噬通量;(2)两项研究的心力衰竭模型不同。

## 2.3 自噬与高血压导致的肾脏损害

肾脏为常见的高血压损伤的靶器官,有研究指出随着高血压的持续进展,18%的高血压患者最终会出现肾功能不全<sup>[25]</sup>。自噬在急慢性肾损伤中具有一定的保护作用<sup>[26]</sup>。潘明娇等<sup>[27-28]</sup>通过检测高血压大鼠和正常血压大鼠肾小球足细胞中Beclin 1、LC3-Ⅱ、Atg5、p62,发现高血压导致了足细胞中自噬增强,而在血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂作用下,足细胞和肾功能损伤都得到了一定程度的恢复,自噬活性下降。自噬和高血压引起肾小球足细胞损伤具有相关性,自噬抑制剂可能改善高血压引起的肾损伤。

## 2.4 自噬与高血压导致的脑损害

高血压引起的脑部损伤主要为急性血管病变所致的脑卒中<sup>[29]</sup>。自噬的激活能显著减少脑卒中

引起的神经元损伤和死亡<sup>[30]</sup>。Zhang等<sup>[31]</sup>通过手术造成高血压大鼠模型局灶性皮质梗死,观察到神经元死亡和β淀粉样沉积在同侧黑质核内大量出现,同时自噬也随之明显增加;而在自噬抑制剂3-MA作用下,丘脑神经元损害减少,这为治疗高血压导致的急性脑卒中提供了新的可能靶点。

自噬在高血压和靶器官损伤方面的研究已经取得一些进展,但具体机制还有待进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 陶军. 高血压与血管内皮功能[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(9):783-786.
- [2] 汪晓芬, 和渝斌, 张源波, 等. 高血压发病机制及诊疗研究的新认识[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(2): 281-282.
- [3] Du D, Hu L, Wu J, et al. Neuroinflammation contributes to autophagy flux blockage in the neurons of rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertension rats[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1):169.
- [4] Chen J, Xia C, Wang J, et al. The Effect of orexin-A on cardiac dysfunction mediated by NADPH oxidase-derived superoxide anion in ventrolateral medulla[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e69840.
- [5] Diaz M, Degens H, Vanhees L, et al. The effects of resveratrol on aging vessels[J]. Exp Gerontol, 2016, 85:41-47.
- [6] Dong Q, Xing W, Fu F, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside inhibits excessive autophagy and improves microvascular endothelial dysfunction in prehypertensive spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(7):1393-1412.
- [7] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2015, 116(3):456-467.
- [8] 王琼. 单片复方制剂在高血压治疗中的优势:从降压到降低心血管事件风险[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(01): 15-18.
- [9] 郭欣, 刘明洁. 细胞自噬干预心肌肥厚的研究进展[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2018(18):93-96.
- [10] 束长城, 魏万林. 高血压左心室肥厚的形成机制研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(6):760-762.
- [11] Yang L, Gao JY, Ma J, et al. Cardiac-specific overexpression of metallothionein attenuates myocardial remodeling and contractile dysfunction in l-NAME-induced experimental hypertension; Role of autophagy regulation[J]. Toxicol Lett, 2015, 237(2):121-132.
- [12] Meley D, Bauvy C, Houben-Weerts JH, et al. AMP-activated protein kinase and the regulation of autophagic proteolysis[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46):34870-34879.
- [13] Zhang X, Li ZL, Crane JA, et al. Valsartan regulates

- myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension[J]. *Hypertension*, 2014, 64(1): 87-93.
- [14] 王安才, 成蓓, 谢晓竟, 等. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠心室重构的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(8):880-884.
- [15] 刘斌. 阿托伐他汀对原发性高血压患者心肌肥厚的逆转效果[J]. *临床医学*, 2017, 37(09):108-109.
- [16] Wang W, Wang H, Geng QX, et al. Augmentation of autophagy by atorvastatin via Akt/mTOR pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(12):813-820.
- [17] 汪雯, 牛春燕. 自噬在肝脏脂质代谢中的意义及其与胰岛素抵抗的关系[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(1): 107-109.
- [18] Chen Q, Zhang L, Chen S, et al. Downregulated endogenous sulfur dioxide/aspartate aminotransferase pathway is involved in angiotensin II-stimulated cardiomyocyte autophagy and myocardial hypertrophy in mice[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225:392-401.
- [19] Li Z, Wang J, Yang X. Functions of autophagy in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(6):672-678.
- [20] Wang L, Gao M, Chen J, et al. Resveratrol ameliorates pressure overload-induced cardiac dysfunction and attenuates autophagy in rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(4): 376-382.
- [21] Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):812-824.
- [22] 王楠, 崔鸣, 张舒. 自噬与心肌肥厚及心力衰竭[J]. *内科理论与实践*, 2016, 11(5):322-326.
- [23] Nassour J, Radford R, Correia A, et al. Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis[J]. *Nature*, 2019, 565(7741):659-663.
- [24] Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(3):701-713.
- [25] 尤丹瑜, 万建新, 吴可贵. 高血压肾损害[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(4):275-277.
- [26] 殷帆, 陆利民. 细胞自噬在肾小管损伤机制中的研究进展[J]. *生理学报*, 2017, 69(5):723-729.
- [27] 潘明娇, 王小丹. 自噬在高血压足细胞损伤中的作用[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(1):94-97.
- [28] 潘明娇. 自噬在衰老自发性高血压大鼠足细胞损伤中的作用研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [29] 王伟, 陈明. 高血压前期的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(4):487-490.
- [30] 李光香, 张彭跃. 自噬在脑卒中的作用及其可能的机制[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(5):844-849.
- [31] Zhang J, Zhang Y, Li J, et al. Autophagosomes accumulation is associated with  $\beta$ -amyloid deposits and secondary damage in the thalamus after focal cortical infarction in hypertensive rats[J]. *J Neurochem*, 2012, 120(4):564-573.

(收稿:2018-03-21 修回:2019-06-28)

(本文编辑:丁媛媛)