

心肌纤维化病理机制及诊疗策略进展

孙帅锋 刘巍

【摘要】 心肌纤维化可引发心肌细胞外基质的病理性重构,导致纤维化瘢痕形成,这些瘢痕通过增加心肌间质僵硬度降低射血分数,阻滞心电传导,从而引起多种心脏功能障碍,甚至死亡。该文介绍了心肌纤维化的基本病理机制、诊断方法及有效延缓或阻止心肌纤维化进展的策略。

【关键词】 心肌纤维化;胶原蛋白;心肌成纤维细胞;诊疗策略

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.05.003

心肌纤维化常见于急性心肌梗死、高血压性心脏病、糖尿病性心脏病、扩张型心肌病等疾病^[1]。缺血性心脏病诱发的心肌纤维化是终末期心力衰竭的主要原因^[2]。心肌纤维化是细胞外基质病理性重构的过程。细胞外基质聚集是一种保护性机制,对伤口愈合和组织修复有益,然而,过度持续的细胞外基质沉积和 I 型胶原蛋白分泌会引起细胞外基质构成比例异常和心肌舒缩功能受损^[1,3]。

1 心肌纤维化的病理机制

心肌纤维化是心肌瘢痕形成的重要原因,其特征是心肌成纤维细胞活化为肌成纤维细胞,并分泌 I 型胶原蛋白,导致 I 型胶原蛋白过度沉积^[3]。目前已经明确的心肌纤维类型包括反应性心肌纤维化、浸润性心肌纤维化以及替代性纤维化。反应性心肌纤维化指由于心肌压力负荷增加导致细胞外基质增多,而心肌细胞没有显著的心肌瘢痕形成。浸润性心肌纤维化的特征是糖脂在心脏不同的细胞中积聚,这种现象也见于 Fabry 病,Fabry 病是一种涉及鞘脂代谢功能异常的罕见遗传病。替代性心肌纤维化发生在心肌损伤如心肌梗死后,在梗死心肌中,坏死细胞被替代,形成了主要包含 I 型胶原蛋白的心肌瘢痕^[3-4]。心肌损伤后胶原蛋白构成比例变化较大。利用 I 型胶原蛋白组织学染色评估技术能够显示出纤维化心脏 4 种不同类型的纤维化结构,即间质纤维化、致密性纤维化、弥漫性纤维化和斑片状纤维化。其中间质纤维化主要是胶原

蛋白在细胞间聚集;致密性纤维化是大而致密的胶原蛋白沉积,结构中无心肌细胞;弥漫性纤维化通常表现为心肌束短伸展性纤维化;斑片状纤维化是指在心肌束之间有较长的胶原蛋白,在磁共振呈像下呈斑片状^[5]。

1.1 胶原蛋白在纤维化中的作用

心肌损伤修复或心脏衰老会产生细胞外基质的重构和交联。两种因素在心肌纤维化过程中都发挥着重要作用,其病理特征是活化的心肌成纤维细胞诱导胶原蛋白沉积增加^[5]。以胶原蛋白为基础的正常心肌基质不仅可作为细胞成分的支架,而且对心肌收缩力的传递也起重要作用。大约 85% 的心肌胶原蛋白属于 I 型,主要与有抗拉强度的粗纤维有关。III 型胶原占心脏胶原蛋白总量的 11%,主要与维持基质弹性的细纤维有关。I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的比例改变归因于心肌纤维化类型。在心肌梗死模型中,I 型胶原蛋白表达上调;而在缺血性心脏病患者中观察到 III 型胶原蛋白的表达显著增多^[6]。胶原蛋白的持续聚集和成熟可导致纤维化瘢痕形成^[1]。这种瘢痕的伸缩性随着胶原蛋白交联密度的增加而增加^[7],导致心肌收缩和舒张功能受到影响^[1]。另外,心肌中过多的胶原蛋白聚集可影响电耦合。瘢痕组织可能引起传导阻滞,因此被称为电绝缘体。经导管射频消融术是一种临床干预措施,通过局部能量传递可消融病变部位,进一步促进瘢痕形成,阻止电信号传导,从而达到治疗心房颤动的目的。然而,在许多患者的心肌中,这些瘢痕在经导管射频消融术后会逐渐变得透明,且具有跨瘢痕传导的可能性^[8]。因此,需要进一

基金项目:国家自然科学基金(81270310)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学第四附属医院心血管内四科

通信作者:刘巍,E-mail:doctor-liuwei@126.com

步研究心脏功能性瘢痕的潜在分子机制、心肌细胞外基质的构成成分以及这些成分如何影响心脏功能。

1.2 心肌成纤维细胞在纤维化中的作用

损伤或疾病引起的心肌细胞死亡可导致炎症反应的发生并可激活心肌成纤维细胞^[6]。在生理条件下,心肌成纤维细胞不表达应力纤维,然而心肌损伤后,心肌成纤维细胞活化并转化为可以表达应力纤维的肌成纤维细胞^[6,8],该表型可以表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)并产生收缩束。此外,在损伤部位观察到心脏肥大细胞的积聚,这些细胞脱颗粒释放组胺,从而刺激成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成^[6]。激活的成纤维细胞具有较高的增殖和迁移能力^[9],细胞外基质的合成和聚集是肌成纤维细胞活化的特征^[10]。因此,心肌成纤维细胞在心肌纤维化进程中发挥着不可或缺的作用。

2 心肌纤维化的诊疗进展

2.1 诊断工具

诊断心肌纤维化的金标准是通过心肌心内膜活检对间质胶原蛋白进行检测并定量,然而该检查为侵入性检测手段,这使其临床应用受到限制^[11],因此衍生了许多非侵入性检测手段辅助心肌纤维化诊断。

2.1.1 心血管磁共振(CMR)检查 检测左室容积和心肌厚度能够鉴定纤维化程度,最常用的方法是CMR 成像。为了评估心肌瘢痕纤维化,通常在心肌梗死发生后使用钆增强造影剂进行显影,通过 T1 映射对细胞外体积进行量化。这种方法能够显示心脏组织的结构和成分,具有无创性、定性量化、准确率高的优势。然而,CMR 检查费用较高,且需要掌握一定技术来获取和分析图像^[12]。

2.1.2 超声心动图 超声散斑跟踪技术是对心肌纤维化进行快速普查的诊断工具^[3],其借助超声波可以检测到自然声反射,即所谓的散斑,这些散斑可以展示整个心肌不同部位的不同特征。尽管可以进行量化和功能评估,但该方法对图像质量的依赖性较高,而图像质量又由于操作者的原因差异较大^[12]。

2.1.3 单光子发射计算机断层显像(SPECT)和正电子发射计算机断层显像(PETCT) 检测心肌代谢功能和灌注情况,可使用核素成像扫描,如 SPECT 和 PETCT^[3]。但 PETCT 和 SPECT 检查费用较高,临床应用受到较大限制。

2.1.4 生物标志物 基质金属蛋白酶-1 与基质金属蛋白酶抑制剂-1 的比率(MMP-1/TIMP-1)、半乳糖凝集素和转化生长因子- β (TGF- β)等可作为心肌纤维化非侵入性生化指标^[13]。生物标志物取材方便,检验迅速,但其特异性和敏感性均无法支持其作为临床单一的确诊检测手段。

上述任何一项非侵入性检查手段都无法满足鉴别心肌纤维化的全部要求,因此需要结合影像学、生物标志物以及常规组织化学染色以全面评估心肌纤维化^[12]。

2.2 治疗策略

心肌纤维化反应时心肌成纤维细胞聚集和激活,胶原蛋白分泌,最终导致瘢痕形成。心肌损伤后形成无功能且绝缘的瘢痕不利于电传导而诱发传导阻滞,但有益且有功能的瘢痕对于组织损伤修复和电传导至关重要^[8]。因此,应采取针对性干预措施使心肌纤维形成有益且有功能的瘢痕。

2.2.1 药物治疗 当前用于抑制心肌纤维化的药物包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂以及他汀类药物等^[14]。也有研究通过阻断 TGF- β 或 Smad3 来抑制心肌成纤维细胞的激活^[15]。然而单纯使用药物治疗并不能完全有效抑制或延缓心肌纤维化进展,需要研究抑制心肌纤维化的新方法。

2.2.2 生物辅助材料治疗 在心肌损伤的修复中,生物辅助材料受到越来越多的关注。3 种基于生物材料的疗法被引入了心肌梗死的治疗,即聚合物机械支持、使用体外组织改造细胞基质以及通过传递活性分子改造原位组织。为了保证心室稳定性,使用水凝胶或聚合物网作为机械支撑,可改善或保留心脏功能。在采用经典的组织细胞移植时,植入之前将细胞种植在生物支架上,可以显著提高细胞存活率,并且使细胞稳定在损伤部位^[16]。Wang 等^[17]采用热反应水凝胶将棕色脂肪组织来源的干细胞固定在心肌损伤部位,该方法可以提高心肌损伤部位心肌细胞存活率,加速心肌细胞分化,从而有效抑制心肌纤维化。生物材料可固定功能分子,将蛋白质、生长因子或小分子包裹在合成或天然生物材料支架中并安放在心肌梗死部位,可以提供结构支持和生物信息^[18]。静电纺丝合成纤维支架和可注射水凝胶也可用于心脏修复和心脏组织工程^[19]。Wang 等^[20]研究发现,猪细胞基质水凝

胶可以加快梗死部位心肌细胞的生长分化。

2.2.3 生物因子治疗 生长因子、细胞因子及 TGF- β 可诱导心脏修复,该方法靶向诱导心脏常驻细胞,并可影响细胞的存活、迁移、增殖和分化过程^[21]。Korf-Klingebiel 等^[22]证实髓鞘来源的生长因子是一种保护性修复蛋白,该蛋白可由心肌梗死后的单核细胞和巨噬细胞分泌;在体研究中,重组生长因子可使心肌梗死后心肌瘢痕显著缩小。其他研究表明,内皮糖蛋白在心力衰竭模型中显著上调,靶向内皮糖蛋白控制心肌纤维化也是潜在的治疗方法^[23]。

2.2.4 干细胞治疗 使用自体干细胞治疗心肌病的 I 期临床试验在安全性和功能性方面展现出良好的预期结果^[24]。以往的临床试验为患者注射了间充质干细胞、骨髓源性干细胞以及多能干细胞^[25-26],但这些干细胞移植均未使患者明显获益,可能与结果报告的差异、试验方法或者临床终点事件选取的不同有关^[25]。Mohsin 等^[27]研究发现,移植细胞的低生存率、边缘扩散度高以及有限的移植率等是干细胞治疗效果欠佳的原因。目前,没有直接的证据表明注射的干细胞可以分化为全能心肌细胞,研究结果提示患者的部分获益源于移植细胞旁分泌的细胞因子^[25]。

总之,各种治疗策略均有一定的局限性,不断探究心肌纤维化的病理机制,明确治疗靶点,精准施策,将有助于有效抑制心肌纤维化的进展。

3 展望

生理性细胞外基质聚集是组织损伤修复的重要过程,但细胞外基质的病理重构会导致瘢痕形成和组织器官功能障碍。目前已经明确存在不同的心肌纤维化类型,但导致心肌纤维化发生以及心肌瘢痕形成的分子机制仍未完全明确,进一步深入研究将有助于设计新型、安全有效的治疗策略和精准靶向治疗。另外,还需要进一步改进诊断工具,以期对心肌纤维化早发现、早诊断、早治疗,这将有助于进一步提高患者生活质量,改善预后。而新兴材料工程与医学技术手段的结合,将会是心肌纤维化治疗领域的新突破。

参 考 文 献

[1] Disertori M, Masè M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias[J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(5):363-372.
[2] Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et

al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4):e38-e360.
[3] Murtha LA, Schuliga MJ, Mabotuwana NS, et al. The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis[J]. Front Physiol, 2017, 8:777.
[4] Graham-Brown MP, Patel AS, Stensel DJ, et al. Imaging of myocardial fibrosis in patients with end-stage renal disease: current limitations and future possibilities[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:5453606.
[5] De Jong S, Van Veen TA, Van Rijen HV, et al. Fibrosis and cardiac arrhythmias[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(6):630-638.
[6] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(4):549-574.
[7] Brauchle E, Kasper J, Daum R, et al. Biomechanical and biomolecular characterization of extracellular matrix structures in human colon carcinomas[J]. Matrix Biol, 2018, 68-69:180-193.
[8] Rog-Zielinska EA, Norris RA, Kohl P, et al. The living scar—cardiac fibroblasts and the injured heart[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(2):99-114.
[9] Moore-Morris T, Guimarães-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis[J]. J Clin Invest, 2014, 124(7):2921-2934.
[10] Vasquez C, Benamer N, Morley GE. The cardiac fibroblast: functional and electrophysiological considerations in healthy and diseased hearts[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(4):380-388.
[11] Jellis C, Martin J, Narula J, et al. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(2):89-97.
[12] 李健, 刘景旺, 王守红, 等. 心血管磁共振成像在肥厚型心肌病患者心肌纤维化及心室功能评估中的应用[J]. 中国医刊, 2020, 55(7):790-792.
[13] Da Costa AWF, Do Carmo Neto JR, Braga YLL, et al. Cardiac Chagas disease: MMPs, TIMPs, galectins, and TGF- β as tissue remodelling players[J]. Dis Markers, 2019, 2019:3632906.
[14] Zhang N, Wei WY, Li LL, et al. Therapeutic potential of polyphenols in cardiac fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:122.
[15] Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Cochrane corner: stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure[J]. Heart, 2018, 104(1):8-10.
[16] Hinderer S, Brauchle E, Schenke-Layland K. Generation and assessment of functional biomaterial scaffolds for applications in cardiovascular tissue engineering and regenerative medicine[J]. Adv Healthc Mater, 2015, 4(16):2326-2341.
[17] Wang H, Shi J, Wang Y, et al. Promotion of cardiac differentiation of brown adipose derived stem cells by chitosan hydrogel for repair after myocardial infarction [J].

- Biomaterials, 2014, 35(13):3986-3998.
- [18] Piccirillo G, Bochicchio B, Pepe A, et al. Electrospun poly-l-lactide scaffold for the controlled and targeted delivery of a synthetically obtained diclofenac prodrug to treat actinic keratosis[J]. Acta Biomater, 2017, 52:187-196.
- [19] Lakshmanan R, Maulik N. Development of next generation cardiovascular therapeutics through bio-assisted nanotechnology[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2018, 106(5):2072-2083
- [20] Wang RM, Christman KL. Decellularized myocardial matrix hydrogels: in basic research and preclinical studies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 96:77-82.
- [21] Lewis FC, Kumar SD, Ellison-Hughes GM. Non-invasive strategies for stimulating endogenous repair and regenerative mechanisms in the damaged heart[J]. Pharmacol Res, 2018, 127:33-40.
- [22] Korf-Klingebiel M, Rebol M, Klede S, et al. Corrigendum: myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction[J]. Nat Med, 2016, 22(4):446.
- [23] Shyu KG. The role of endoglin in myocardial fibrosis[J]. Acta Cardiol Sin, 2017, 33(5):461-467.
- [24] Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, et al. Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4):e003918.
- [25] Nguyen PK, Rhee JW, Wu JC. Adult stem cell therapy and heart failure, 2000 to 2016: a systematic review[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(7):831-841.
- [26] Thies RS, Murry CE. The advancement of human pluripotent stem cell-derived therapies into the clinic[J]. Development, 2015, 142(20):3614.
- [27] Mohsin S, Siddiqi S, Collins B, et al. Empowering adult stem cells for myocardial regeneration[J]. Circ Res, 2011, 109(12):1415-1428.

(收稿:2020-01-13 修回:2020-07-26)

(本文编辑:胡晓静)

