

- [17] Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound[J]. Eur Heart J, 2010, 31(20): 2456-2469.
- [18] Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 204-211.
- [19] Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve[J]. Am J Cardiol. 2001, 87(2): 136-141.
- [20] Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(7): 803-811.
- [21] Kang SJ, Ahn JM, Song H, et al. Usefulness of minimal
· 综 述 ·
- luminal coronary area determined by intravascular ultrasound to predict functional significance in stable and unstable angina pectoris[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 109(7): 947-953.
- [22] Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography[J]. Am J Cardiol, 2007, 50(10): 933-991.
- [23] Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly[J]. N Engl J Med, 1997, 336(18): 1276-1282.
- [24] Herrero-Garibi J, Cruz-Gonzalez I, Parejo-Diaz P, et al. Optical coherence tomography: its value in intravascular diagnosis today[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(8): 951-962.

(收稿日期: 2013-08-14 修回日期: 2013-09-24)

心肌肥大信号转导通路研究进展

李勇胜¹综述, 曾和松²审校

(1. 湖北省荆门市第二人民医院心血管内科 448000 ;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 湖北武汉 430022)

关键词: 信号转导; 心肌病, 肥厚性

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)36-4467-03

心肌肥大是心肌细胞从成熟的“收缩状态”向“胚胎型合成状态”转化的一种现象, 是高血压、冠心病、心肌病等多种心血管疾病的一种共同的病理生理变化, 是心肌对各种刺激产生的一种适应性反应, 其主要病理改变是心肌细胞表型变化, 体积增大, 心肌细胞蛋白合成增加, 心肌细胞内收缩蛋白类型发生改变, 同时伴有或不伴间质细胞增殖。心肌肥大是许多重大心血管事件的独立危险因素, 如缺血性心脏病、心律失常和心性猝死。因此, 弄清楚心肌肥大的内在机制就显得尤为重要。目前心肌肥大机制尚未完全阐明, 主要与一些刺激因素激活细胞信号通路有关。

1 心肌肥大的刺激因素

1.1 机械刺激 有研究显示机械牵张是心肌肥大最重要的诱发因素, 压力和/或容量超负荷均可增加心肌细胞体积及改变胶原蛋白基质成分, 在心肌细胞中触发一系列的肥大反应而引起心肌肥大。压力或容量负荷增加可激活 L-型 Ca^{2+} 通道、 Na^{+} 通道, 导致心肌细胞内外离子浓度发生变化, 进一步激活促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)引起心肌肥大; 亦可通过激活整合素受体引起心肌肥大。

1.2 化学刺激 去甲肾上腺素(NE)持续刺激, 可引起心肌细

胞体积增大、心肌纤维化加重。胰岛素可以通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)途径的激活、增加血管紧张素 II (Ang II) 受体 2 (AT2)mRNA 表达及激活交感系统诱导心肌肥大。另外, 内皮素及睾酮亦可促使大鼠心肌细胞肥大^[1-2]。

1.3 其他 心肌细胞中活性氧(ROS)增加可激活心肌肥厚的信号转导途径; 炎症反应可以产生一些细胞因子和生长因子, 促进心肌肥大。

2 心肌肥大的信号通路

2.1 MAPK 信号途径 MAPK 信号途径是蛋白激酶耦联受体介导的信号转导途径中最复杂的途径, MAPK 家族分为 ERK c-Jun 氨基末端激酶、JNK 及 p38 激酶 3 个亚家族, 它们在活性形式上及底物结构基础上有共同的特征, 主要通过三级激酶级联形式及“应激-激活”形式传递信号。

2.1.1 ERK 为经典的 MAPK 途径, 通常与促进细胞生长增殖及抑制细胞凋亡有关。虽然在培养的心肌细胞中激活 ERK 对细胞的促肥大作用报道不一, 但众多研究证实 ERK 参与了一些化学刺激导致心肌肥大的过程。研究表明, 睾酮可显著促进体外培养的新生大鼠心肌细胞肥大, 同时心肌细胞内的 ERK 蛋白表达量显著增加^[2], 雄激素受体拮抗剂(AR)可逆转

心肌细胞 ERK 蛋白表达的增加,说明 ERK 通路参与雄激素诱导心肌细胞肥大。Chung 等^[3]通过对孕鼠研究显示,ERK 途径参与了怀孕介导的心肌肥大。

2.1.2 JNK 与 p38 均为“应激-激活”MAPK 途径,常与促进细胞凋亡有关。JNK 又称应激活化蛋白激酶(SAPK),在哺乳动物中由 JNK1、JNK2 及 JNK3 等组成。研究表明,利用腺病毒介导的基因转染技术阻断心肌细胞内压力超负荷引起的 JNK 激活,可以减轻心肌肥厚,减少心房利钠肽基因表达。Xiao 等^[4]通过基因敲除小鼠发现,压力超负荷通过激活 ERK 和 JNK 途径诱导心肌细胞肥大。有作者利用选择性基因敲除的方法发现,持续激活或抑制 JNK 信号通路都具有体内心肌细胞保护作用。这些结果说明,JNK 途径以机械应激诱导的心肌肥大反应中起重要作用,而其机制复杂。

2.1.3 p38 家属包括 p38 α 、p38 β 、p38 β 2、p38 γ 、p38 δ ,分布在不同的细胞中,在心肌组织中主要存在 α 和 β 两种异构体,他们能被紫外线、渗透压、热休克、机械牵张、缺血再灌注及细胞因子(白细胞介素-1 及肿瘤坏死因子 α)等激活,介导了细胞的凋亡、增殖、分化、炎症反应及应激反应。p38 介导心肌肥大报道不一,早期研究显示 p38 信号通路可能不促进心肌肥大形成。而近年 Moey 等^[5]研究表明,p38 MAPK 参与了素瘦通诱导的心肌肥大。Rajapurohitam 等^[6]认为,Ang II 及内皮素 1(ET-1)诱导心肌肥厚反应依赖于 p38 MAPK 激活。以上说明 p38 在心肌肥大中作用复杂,其机制还需进一步研究。

2.2 JAK-STAT 途径 JAK-STAT 途径为导致心肌细胞肥大的直接通路,JAK 家族包括 JAK1~3 和 TYK1 4 个成员,其底物为信号转导子和转录激活子(STAT),STAT 成员包括 STAT1~6,STAT 被 JAK 磷酸化后发生二聚化,然后穿过核膜进入核内调节相关基因的表达。在心肌细胞中 JAK1、JAK2、TYK1 和 6 种 STAT 均有表达,说明 JAK-STAT 信号通路可能参与了多种心脏疾病的病理过程且发挥重要作用。在心肌梗死、心肌肥厚及扩张型心肌病等均有 JAK-STAT 通路的激活,研究发现抑制 JAK2 磷酸化可减轻压力负荷诱导的心肌肥厚。在用心肌营养素-1(CT-1)诱导鼠心肌细胞肥大的试验中,心肌细胞 JAK-STAT 的蛋白表达水平显著增强,而辛伐他汀能够逆转 CT-1 诱导心肌细胞肥大效应,同时明显抑制心肌细胞 JAK-STAT 蛋白表达水平,说明 CT-1 通过 JAK-STAT 诱导心肌肥大。有研究证实,在瘦素诱导心肌肥大过程中,JAK-STAT 为重要信号转导途径。在扩张型心肌病心力衰竭终末期,JAK-STAT 呈动态变化,STAT1、STAT2 及 gp130 磷酸化增加,JAK2 磷酸化降低。在通过结扎小鼠冠状动脉导致心肌梗死的研究中,瘦素诱导心肌肥大及凋亡的信号转导主要是通过 STAT3^[7-8]。由此可以认为 JAK-STAT 参与心肌肥大及心力衰竭进展过程。

2.3 SMAD 途径 SMAD 途径是生长转化因子(TGF)- β 超家族成员诱导的信号转导通路。SMADS 蛋白在 TGF- β 信号从细胞表面受体传导至细胞核的过程中起到关键性作用,且不同的 SMAD 介导不同的 TGF- β 家族成员的信号转导。多种心肌细胞肥大模型已证实,TGF- β 1 能直接诱导心肌肥大,同时在 Ang II 诱导心肌细胞肥大中起重要作用。Yagi 等^[9]研究表明,拮抗 SMAD 信号通路活化能抑制心肌细胞肥大。文渊等^[10]发现,Ang II 刺激所致肥大心肌细胞中 SMAD2 表达增多,而促红细胞生成素(EPO)能明显逆转心肌细胞肥大,且

SMAD2 表达减少。

2.4 蛋白激酶 C(PKC)途径 PKC 途径是 G 蛋白耦联受体介导信号转导途径中重要的一种。人类细胞中 PKC 至少有 12 种亚型,不同信号转导途径通过激活不同亚型的 PKC 调节心肌肥大。Churchill 等^[11]认为,PKC α 激活能使电压依赖 Ca²⁺ 通道开放,促使小鼠心肌细胞肥大。体外实验表明,PKC ϵ 在心肌肥大、心肌纤维化及心力衰竭的细胞信号转导中起重要作用,PKC ϵ 过表达和激活可导致心肌肥大。在离体乳鼠心肌细胞实验中,异丙肾上腺素(Iso)诱导的 PKC ϵ 活化可导致心肌细胞肥大,而采用特异性抑制剂可阻断这一作用^[12]。而 Roman 等^[13]通敲除小鼠 PKC β 基因研究却发现并不能阻滞心肌肥大反应。PKC 途径诱导心肌肥大机制复杂,有待进一步阐明。

2.5 Ca²⁺/钙调蛋白(Ca²⁺/CaM)依赖的蛋白激酶途径是一条较为独特的信号转导通路。因为 Ca²⁺ 浓度可由不同信号引起,故此通路可与其它通路产生交互作用。其主要通过钙调神经素(CaN)及钙调蛋白依赖激酶(CAMK)两种机制介导心肌肥大。

2.5.1 Ca²⁺/CaM/CaN 途径是近年来研究较多的细胞信号转导途径之一,直接参与多种细胞外信号诱导的心肌或骨骼肌细胞的肥大效应。Su 等^[14]研究认为,高迁移率族蛋白 1(HMGB1)可通过激活钙调神经磷酸酶,使心房钠尿肽(ANP)的表达增强,蛋白质合成增加,从而诱导心肌细胞肥大。Ca²⁺/CaM/CaN 途径已被证实参与多种因素(如 Ag II、缺氧、去甲肾上腺素等)诱导心肌肥大的信号转导过程,但 Ca²⁺ 拮抗剂对心肌肥大的逆转效果却不明确,具体机制尚需进一步研究。

2.5.2 Ca²⁺/CAMK 途径是另一条受 Ca²⁺ 调节的细胞信号转导途径。Ca²⁺/CAMK 被细胞核内通 Ca²⁺ 活化,通过激活肌细胞增强子 2(MEF-2)调节肥大基因的表达。Xu 等^[15]对新生大鼠心肌细胞研究表明,细胞内钙超载导致的心肌肥厚与 CAMK 信号通路相关。

3 抑制心肌肥大研究进展

3.1 他汀类药物 近年来研究发现他汀类药物除具有降脂、抗感染、抗氧化、改善内皮细胞功能等作用外,尚具有改善心肌肥厚的作用^[16]。研究表明他汀类药物可抑制小 G 蛋白 Rho 的信号,从而抑制 ERK 激活,减轻心肌肥厚。有研究发现心肌营养素-1 通过 JAK-STAT 激活诱导心肌细胞肥大的同时,而他汀药物通过降低 JAK-STAT 表达水平,调控转录因子活性与肥大基因表达,从而抑制心肌细胞肥大。

3.2 微小 RNA(miRNA) 目前很多研究已证实,在病理性心肌肥厚中,miRNA 表达发生紊乱,并参与了心肌肥厚的发生过程^[17-18]。目前研究发现的有 miR-1、miR-133、miR-150、miR-1181b、miR-208、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-195、miR-214、miR-21、miR-129 和 miR-212 等。其中 miR-1、miR-133、miR-150、miR-98、miR-1181b、miR-21、miR-29、miR-208、miR-23a 对心肌肥厚有抑制作用。其余 miRNA 对心肌肥厚有促进作用^[19-22]。

3.3 其他硫氧还原蛋白(Trx 1) Trx 1 是细胞内广泛存在的抗氧化酶,对细胞功能具有广泛的调节作用,原因之一便是抑制心肌肥大。Trx1 可负反馈抑制 Ang II 诱导心肌肥大的新通路,Ang II 既可上调 Trx1,Trx1 的表达又可上调了 miR-98

的转录,而 miR-98 能显著抑制心肌肥大。在实验中同时向心肌中转染 Trx1 与 anti-miR-98,Trx1 过表达对 Ang II 诱导心肌肥大的抑制作用被翻转,表明 miR-98 途径是 Trx1 抑制心肌肥大众多通路中的一条,具有非常显著的作用^[23]。

4 小 结

心肌肥大的发生发展是一个复杂的病理生理过程,多种细胞信号转导途径参与其中,且各种信号途径之间存在交互联系,形成一个庞杂的网络系统。上述各途径在心肌肥大发生过程中是中间环节还是最后通路,是否还有没发现的共同通路存在,目前尚不明确。全面深入地对各途径进行研究,找到共同通路,从而研发相应逆转心肌肥厚的药物,将对临床治疗产生重大影响。

参考文献:

- [1] Satoh S, Kawasaki K, Ikegaki I, et al. Evidence of a direct cellular protective effect of Rho-kinase inhibitors on endothelin-induced cardiac myocyte hypertrophy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(2): 338-340.
- [2] 王庭槐, 许研, 刘海梅, 等. 睾酮诱导鼠心肌细胞肥大反应并上调 ERK1/2 蛋白表达[J]. *基础医学与临床*, 2010, 30(5): 449-453.
- [3] Chung E, Yeung F, Leinwand LA. Akt and MAPK signaling mediate pregnancy-induced cardiac adaptation[J]. *J Appl Physiol*, 2012, 112(9): 1564-1575.
- [4] Xiao J, Jiang H, Zhang R, et al. Augmented cardiac hypertrophy in response to pressure overload in mice lacking ELTD1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35779.
- [5] Moey M, Rajapurohitam V, Zeidan A, et al. Ginseng (*Panax quinquefolius*) attenuates leptin-induced cardiac hypertrophy through inhibition of p115Rho guanine nucleotide exchange factor-RhoA/Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-dependent mitogen-activated protein kinase pathway activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(3): 746-756.
- [6] Rajapurohitam V, Kilic A, Javadov S, et al. Role of NF- κ B and p38 MAPK activation in mediating angiotensin II and endothelin-1-induced stimulation in leptin production and cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 366(1/2): 287-297.
- [7] McGaffin KR, Sun CK, Rager JJ, et al. Leptin signalling reduces the severity of cardiac dysfunction and remodeling after chronic ischaemic injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(1): 54-63.
- [8] McGaffin KR, Zou B, McTiernan CF, et al. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2): 313-324.
- [9] Yagi S, Aihara K, Ikeda Y, et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, exerts eNOS-independent protective actions against angiotensin II induced cardiovascular remodeling and renal insufficiency[J]. *Circ Res*, 2008, 102(1): 68-76.
- [10] 文渊, 马业新, 洪李锋, 等. 促红细胞生成素对培养的乳鼠心肌细胞肥大的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2009, 25(3): 219-222.
- [11] Churchill E, Budas G, Vallentin A, et al. PKC isozymes in chronic cardiac disease: possible therapeutic targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008(48): 569-599.
- [12] 李琳, 蔡红雁, 郭涛. 肾上腺素能受体活化蛋白激酶 C 诱导心肌细胞肥大[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(2): 165-170.
- [13] Roman BB, Geenen DL, Leitges M, et al. PKC-beta is not necessary for cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(5): H2264-2270.
- [14] Su FF, Shi MQ, Guo WG, et al. High-mobility group box 1 induces calcineurin-mediated cell hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes[J]. *Mediators Inflamm*, 2012(2012): 805149.
- [15] Xu H, Zhang Y, Sun J, et al. Effect of distinct sources of Ca(2+) on cardiac hypertrophy in cardiomyocytes[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2012, 237(3): 271-278.
- [16] Liu J, Shen Q, Wu Y. Simvastatin prevents cardiac hypertrophy in vitro and in vivo via JAK/STAT pathway[J]. *Life Sci*, 2008, 82(19/20): 991-996.
- [17] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2007, 100(3): 416-424.
- [18] Zhu H, Fan GC. Role of microRNAs in the reperfused myocardium towards post-infarct remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 284-292.
- [19] Hua Y, Zhang Y, Ren J. IGF-1 deficiency resists cardiac hypertrophy and myocardial contractile dysfunction: role of microRNA-1 and microRNA-133a[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 83-95.
- [20] Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY, et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(11): 665-673.
- [21] Lin Z, Murtaza I, Wang K, et al. miR-23a functions downstream of NFATc3 to regulate cardiac hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(29): 12103-12108.
- [22] Callis TE, Pandya K, Seok HY, et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2772-2786.
- [23] Yang Y, Ago T, Zhai P, et al. Circ Res. Thioredoxin1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/let-7[J]. *Circ Res*, 2011, 108(3): 305-313.