

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.040

结直肠癌肝转移分子机制的研究进展

彭忠¹综述,高青²审校

(1. 重庆市綦江区人民医院消化内科 401420; 2. 重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

[关键词] 结直肠肿瘤;肝转移;分子机制

[中图分类号] R34;R446.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)30-4289-04

结直肠癌是威胁全人类健康的最常见肿瘤之一,且发病率呈逐年上升趋势,结直肠癌发病较为隐匿而临床表现缺乏特异性,发现时往往已属中晚期,约有 20%~25% 的患者在初诊时即有同时性肝转移^[1]。虽近年来国内外结直肠癌患者接受根治术后生存率得以提高,5 年生存率达 50% 以上,但根治术后发生区域复发及远处转移者占 30%~40%。结直肠癌伴肝转移发生的机制之一是通过黏附分子与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)黏附,相关活性酶降解、破坏 ECM 和基底膜(basilar membrane, BM),相关肿瘤细胞从原发癌灶脱离,经血管和淋巴管向远处纵深发展,选择靶器官,新生血管形成再增殖等过程。这一过程每一步骤都涉及多种分子事件,研究结直肠癌肝转移分子机制及相关分子生物学标志对早期诊断、靶向治疗结直肠癌肝转移具有重要的临床价值。

1 肿瘤干细胞理论及主要标志

迄今为止,肿瘤转移的起始细胞病理生理机制研究以肿瘤干细胞学说为主。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤中少量的具有无限增殖与多向分化能力的,对肿瘤的发生、发展、复发、转移起着决定性作用的干细胞样癌细胞亚群。大量研究表明 CSC 在治疗过程中处于静止期,即 G₀ 期或 G₁ 期,故不易被相关药物所杀灭,治疗后在一定刺激下,进入细胞生长周期继续产生新的肿瘤细胞,成为治疗后复发转移的根源^[2-3]。

1.1 Oct-4 Oct-4 定位于人类染色体 6p21.3,是 POU 转录因子家族中的一员。Oct-4 在胚胎干细胞和生殖细胞中表达,参与胚胎发育过程中多向性分化的调控与维持,是全能干细胞标记物。已有大量研究证实 Oct-4 在上皮性恶性肿瘤如口腔癌、膀胱癌、胰腺癌中呈高表达,在人类乳腺、肝脏、肾脏、胃及间质成体干细胞中均可检测到 Oct-4,其表达水平同肿瘤的发生、转移、复发、耐药及预后密切相关。Dai 等^[4]研究提出 Oct-4 在结直肠癌肝转移者的表达明显比无肝转移组要高,可能是肿瘤细胞通过上皮间质转化(the epithelial-mesenchymal transition, EMT)转移至肝脏引起。因此研究肿瘤干细胞标记物 Oct-4 对于进一步认识肿瘤的发生发展,侵袭转移,尤其是肝转移具有重要的临床意义。

1.2 SOX-2 目前研究表明,SOX-2 基因能在多种肿瘤中表达,尤其在低分化的肿瘤中高表达。Park 等^[5]研究证实了 SOX-2 在正常结肠直肠组织中不表达,在结肠直肠癌亚型如锯齿状腺瘤,黏液腺瘤和印戒细胞瘤中高表达,而在非黏液腺瘤和管状腺瘤中呈现低表达。

1.3 Nanog 在胚胎于细胞、胚胎发育早期、某些成体和肿瘤组织中表达,是维持干细胞自我更新和多向分化潜能的关键因子。相关研究发现^[6-7],Nanog 的表达水平与结肠癌组织分化、

Duke 分期和淋巴结转移的相关性有统计学意义($P < 0.05$),且随其恶性程度的提高、临床分期的进展和淋巴结转移,Nanog 的表达相应升高。Rödel 等^[8]研究发现,在 Oct-4 基因启动后,Nanog 作为维持干细胞团不可缺少的,当胚胎干细胞进行分化后,Nanog 表达明显下降,若胚胎干细胞缺乏该基因则丧失多能性,进入分化阶段。此外,Kochupurakkal 等^[9]研究发现,Nanog 可与 CD44 及透明质酸结合形成复合物,启动 Nanog 下游的干细胞基因 Sox2、Rex1 等表达,与 Stat3 之间形成通路进而激活其下游的耐药基因如 MDRI 的表达共同促进肿瘤细胞增殖和多重耐药的发生。

2 肿瘤转移与肝脏微环境

肿瘤转移灶的形成是肿瘤细胞与肝脏微环境的相互作用的结果。一方面,肝脏作为免疫器官,具有抑制癌细胞的非特异性细胞,包括内皮细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、储脂细胞、树突状细胞,但发生的一些病理生理变化有助于结直肠癌细胞在肝脏形成转移灶,其中免疫抑制尤为重要。另一方面,肿瘤细胞可通过一些细胞因子或改变细胞表面特殊受体使肝脏局部微环境改变以适合肿瘤细胞的生长。Kelly 等^[10]研究发现,在结直肠癌肝转移过程中,IL-10 表达增高,IFN- γ 、IL-2 和 IL-15 表达降低,促进了肝脏对转移的肿瘤细胞产生耐受,使肿瘤细胞能成功在肝组织定居生长,并且证实 IFN- γ 是抗肿瘤免疫反应的主要效益分子和调节器,在宿主的防御过程中起关键作用。Stanilov 等^[11]研究发现 IL-10 具有免疫双向作用,但主要为免疫抑制,IL-12 可直接或间接的增强 NK、CTL、TNF- α 、TNF- β 活性而促进免疫功能。由此可见免疫抑制因子的高表达及免疫促进因子的低表达可影响机体的正常免疫功能,使肿瘤细胞逃逸免疫监视,进而在远处转移灶继续增殖。

3 黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)

3.1 CD44 CD44 可改变肿瘤细胞与细胞外基质的结合能力,促进肿瘤细胞与血管内皮细胞间的黏附,肿瘤基底膜的降解,刺激新生血管的生成。按其外显子表达方式的不同分为标准构型 CD44 S 和变异型 CD44v。Peng 等^[12]对 179 例结直肠癌患者术后 5 年进行随访,发现 CD44v6 阳性患者组与 CD44v6 阴性组的 5 年累计复发转移率分别为 17.6%、5.6%。目前大量研究报道 CD44v 与结肠癌肝转移密切相关^[12-13],其中 CD44v6 高表达促使肿瘤细胞与基质成分黏附力增加,同时促进肿瘤细胞与血管内皮尤其是肝脏血管内皮黏附力增强,进而使结肠癌患者发生肝转移的概率增大^[14-15]。故 CD44v6 蛋白也可作为预测结肠癌转移尤其是肝转移的指标之一。

3.2 E-cadherin 可介导钙依赖性的同型细胞的黏附,广泛分布于上皮细胞间,对维持组织结构的完整性、极性及细胞分

化、迁移等起到重要作用。在正常上皮组织中 E-cadherin 表达是稳定的,而在癌组织中是不稳定的,其表达与肿瘤侵袭转移能力成负相关;当 E-钙粘蛋白表达下调时,癌细胞之间黏附性下降,彼此连接松散,易脱离原发病灶而发生转移。Roger 等^[16] 研究报道,在结肠癌细胞中 p53 变异导致 E-cadherin 表达下调,E-cadherin 下调与 Slug、ZEB-1(被认为是抑制 E-cadherin 基因表达的转录因子)上调一致,使细胞的黏附作用减弱,使肿瘤细胞发生浸润和转移。

3.3 整合素(integrin) 作为细胞膜表面的糖蛋白受体家族分子之一,对介导细胞之间、细胞和细胞外基质之间的黏附反应起到重要作用,主要体现在肿瘤转移的器官靶点、细胞黏附及远处转移上。其主要机制是识别相应配体中特定的氨基酸序列形成“配体-整合素-细胞骨架跨膜系统”进而起到黏附作用,而其主要的配体包括 I 型和 IV 型胶原、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白、玻璃体结合蛋白、纤维蛋白原等。Yang 等^[17] 研究发现,整合素 $\beta 6$ 可促进结直肠癌细胞向肝脏转移,并通过促进 MMP-9 分泌提高了结直肠癌细胞在肝脏中的存活率。

3.4 人骨桥蛋白(OPN) 是一种具有黏附性、分泌性、糖基化磷酸化蛋白分子,分为可以和整合素受体(integrin αv)结合的经磷酸化后的 N 端以及可以和 CD44v6 结合的 C 端。在肿瘤转移过程中,N 端的功能区与肿瘤播散相关,C 端的功能区与免疫逃逸相关。自 1979 年 Singer 首次证实恶性上皮细胞分泌 OPN 以来,目前已在卵巢癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、肺癌等发现 OPN 高表达,且在肿瘤的生长、转移过程中起到重要作用。众多研究后证实 OPN 参与细胞间黏附的功能区域是 RGD(Arg-Gly-Asp)序列,转移性肿瘤细胞经门静脉回流,可能通过 RGD 序列与肝细胞和相应受体黏附,从而促进结直肠癌肝转移。也有相关研究提出,OPN 对转移性肝肿瘤组织微血管密度增加起到重要的诱导作用^[18]。Sun 等^[19] 从 Oncomine 数据库中筛选并通过 Logistic 回归分析显示,在原发灶及淋巴结转移灶中,HP 和 OPN 的表达水平是检测肝转移唯一的两个有统计学意义的参数,HP 和 OPN 的表达水平与肝转移及预后密切相关。Huang 等^[20] 对原发病灶、临近正常组织、肝转移灶的 OPN mRNA 通过实时定量 PCR 分析发现 OPN 及在肿瘤组织与正常组织 OPN 的表达相差 15 倍左右,并且伴有肝转移者,OPN 的表达相差 27 倍左右,其受体 integrin αv 和 CD44v6 在肝转移灶呈现高表达。

4 细胞外基质降解

4.1 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs 是以 Zn 或 Ca 为辅助因子降解基底膜糖蛋白及几乎所有 ECM 的酶家族,在肿瘤细胞的浸润、转移和血管生成有关的细胞外基质降解中发挥重要作用。正是由于 MMPs 的这种微环境调节作用,几乎在所有肿瘤组织都有 MMPs 的异常表达。目前,MMPs 至少发现已有 25 种成员。MMP-7 是 MMPs 家族中最小的且唯一的由肿瘤细胞特异性表达的酶类。于其分子结构中缺乏与组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP)相互作用的 C 末端区域,故受 TIMP 的负调节作用较小。有研究提出 MMP-7 在靠近破坏、降解肿瘤表面的细胞外基质成分(ECM)和基底膜(BM),促进新生血管生成,加速肿瘤细胞侵袭和转移过程中的作用要比其他成员更重要,且在结肠癌肝转移或淋巴结中显著表达^[21]。

4.2 血浆纤维溶酶原激活因子(plasminogen activator, PA) PA 参与分解 ECM,分为尿激酶型(u-PA)和组织型(t-PA)。

其主要降解机制是 u-PA 和 u-PA 结合后将血浆纤维溶酶原转变为纤溶酶,且激活位于 ECM 的 MMPs 前体转变为有活性的 MMPs 达到降解 ECM 的目的。而 PAI 中起到主要作用的是 PAI-1,它与 t-PA 和 u-PA 以非共价键结的形式相结合,形成的复合物可抑制二者的活性,有助于防止 ECM 的降解破坏,抑制肿瘤细胞的扩散转移^[22]。Laszlo 等^[23] 对 56 例大肠癌组织,25 例溃疡性结肠炎组织,26 例大肠腺瘤组织和 35 例正常肠组织的诊断中使用 PAI-1、u-PA、CATB、CATL 等检测手法进行研究,结果显示其敏感度分别为 94%、69%、82%、41%,不难看出 PAI-1 的敏感度是最高的。所以 PAI-1 的表达趋势在肿瘤转移的早期诊断及预后评估具有重要应用价值。

5 c-Met

c-Met 为一种跨膜的酪氨酸激酶受体蛋白,与多种癌基因产物及调节蛋白相关,是肝细胞生长因子/散射因子(hepatocyte growth factor/scatter factor, HGF/SF)受体,二者结合后参与细胞信号转导、细胞骨架重排的调控,是细胞增殖、迁移、形态改变和存活的促进因素。Zeng 等^[24] 研究认为,下调 c-Met 导致人结肠癌肝转移比例降低,而 c-Met 的过度表达提示 c-Met 是结肠癌肝转移的一个重要危险因素,并可预测肿瘤的侵袭性及可能存在的淋巴结转移。有研究发现,肝转移组的 c-Met 阳性率可达 70% 以上,提示 c-Met 的过度表达与结肠癌肝转移相关。其机制尚不明确,一方面 c-Met 与 HGF 特异性结合后有关;另一方面可诱导血管内皮细胞的增殖,促进肿瘤血管的生成有关,在体内与体外模型中已经证明抑制 HGF/c-Met 可抑制肿瘤血管的增殖,进而抑制肿瘤的生长、侵袭及转移^[25]。

6 趋化因子受体

趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)是目前被证明在肿瘤组织中最常见的趋化因子受体。CXCR4 经研究证明是肝脏实质细胞提取物含有较高浓度的趋化因子 12(chemokine, CXCL12/SDF-1)的惟一受体,二者相结合可以激活一些与肿瘤细胞迁移、增殖、生存有关的关键信号通路,包括促有磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(phosphoinositide 3 kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)、丝分裂蛋白激酶(MAPK)途径^[26]、Janus 蛋白激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)和 JAK3^[27]。同时,大量报道证实 CXCL12/CXCR4 生物轴在调控肿瘤转移的形成和淋巴细胞的“归巢”^[28]及选择肿瘤转移的靶器官^[29]等方面起到重要作用。其主要机制是由于肝脏高表达 CXCL12,即可瞄准外周血中的 CXCR4+肿瘤细胞倾向肝脏转移,进而在肝脏定位增殖。Kim 等^[30] 对结直肠癌肝转移患者的肿瘤细胞用实时定量逆转录 PCR(RT-PCR)及免疫组化进行研究发现 CXCR4 的阳性表达率高达 97%,且患者的肝脏中检测到 CXCL12 的浓度升高,提示了 CXCL12/CXCR4 生物轴在大肠癌侵袭和转移尤其是肝转移中起了非常重要的作用,这与目前一些学者的研究报道相一致。由此可见 CXCR4 的异常表达可作为结直肠癌复发转移及预后不良的预测指标之一。

7 血管生成因子

血管内皮生长因子(VEGF)是目前已知的作用最强的血管生成促进因子,它可以特异性促内皮细胞有丝分裂,在诱导血管生长、增加新生血管通透性、肿瘤细胞穿透血管发生远处转移的过程中起到重要调节作用。Min 等^[31] 用高灵敏度 ELISA 法检测结肠癌患者组与正常对照组的血清 VEGF 水平,结果前者明显高于后者,并有肝、淋巴结转移的病人血清

VEGF 水平比无转移者明显增高。目前大量以 VEGF 为靶点的靶向药物研究已取得重要进展。贝伐单抗就是作为首个被美国 FDA 批准用于联合以 5-Fu 为基础的化疗治疗晚期复发转移性结直肠癌的抗血管内皮生长因子(VEGF)抗体,其联合 FOLFOX、FOLFIRI 一线或二线治疗转移性结直肠癌不增加毒副作用的前提下,可提高化疗反应率、改善 PFS 和 OS。Martinelli 等^[32]研究提出其主要作用机制是通过与新生血管内皮细胞内的特异性高表达的受体血管内皮生长因子受体 II (VEGFR-II),又称激酶功能区受体(KDR)作用而发挥生物学功能。阻断 VEGF 和 KDR 的相互作用能一定程度上抑制肿瘤的生长,是目前最新开发的瑞格非尼作为以 KDR 为靶点的药物,联合化疗抑制肿瘤血管的形成已成为研究热点之一。

8 结 论

结肠癌肝转移是个复杂的动态过程,其肿瘤相关基因和蛋白在整个过程起着至关重要的作用。虽然就目前的研究而言,尚未发现与结直肠肝转移特异性相关的基因或蛋白,但随着现代分子生物学、生物化学、蛋白质检测技术的发展,人们将会对结肠癌肝转移相关分子的作用机制有更深入的认识,从而为结肠癌肝转移标志物的发现和分子靶向的建立提供理论基础,并为结肠癌肝转移高危人群的预防、早期诊断和治疗提供新的方向和思路。

参考文献

- [1] Ochiai T, Masuda T, Yagi M, et al. Successful combination therapy of radical liver resection with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, plus bevacizumab for ascending colon cancer with pulmonary and 43 liver metastases: report of a case[J]. *Int Surg*, 2012, 97(1): 6-13.
- [2] Cheng L, Alexander R, Zhang S, et al. The clinical and therapeutic implications of cancer stem cell biology[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(7): 1131-1143.
- [3] Florian IS, Tomuleasa C, Soritau O, et al. Cancer stem cells and malignant gliomas. From pathophysiology to targeted molecular therapy[J]. *J BUON*, 2011, 16(1): 16-23.
- [4] Dai X, Ge J, Wang X, et al. OCT4 regulates epithelial-mesenchymal transition and its knockdown inhibits colorectal cancer cell migration and invasion[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 155-160.
- [5] Park ET, Gum JR, Kakar S, et al. Aberrant expression of SOX2 upregulates MUC5AC gastric foveolar mucin in mucinous cancers of the colorectum and related lesions [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(6): 1253-1260.
- [6] Amsterdam A, Raanan C, Schreiber L, et al. Differential localization of LGR5 and Nanog in clusters of colon cancer stem cells[J]. *Acta Histochem*, 2012, 115(4): 320-329.
- [7] Xu F, Dai C, Zhang R, et al. Nanog: a potential biomarker for liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(9): 2340-2346.
- [8] Rödel F, Sprenger T, Kaina B, et al. Survivin as a prognostic/predictive marker and molecular target in cancer therapy[J]. *Carr Med Chem*, 2012, 19(2): 3679-3688.
- [9] Kochupurakkal BS, Sarig R, Fuchs O, et al. Nanog inhibits

the switch of myogenic cells towards the osteogenic lineage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 365(4): 846-850.

- [10] Kelly AM, Golden-Mason L, Traynor O, et al. Changes in hepatic immunoregulatory cytokines in patients with metastatic colorectal carcinoma: implications for hepatic anti-tumour immunity[J]. *Cytokine*, 2006, 35(3/4): 171-179.
- [11] Stanilov NS, Miteva LD, Dobrova ZG, et al. Monocytes expression of IL-12 related and IL-10 genes in association with development of colorectal cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(12): 10895-10902.
- [12] Peng J, Lu JJ, Zhu J, et al. Prediction of treatment outcome by CD44v6 after total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer[J]. *Cancer J*, 2008, 14(1): 54-61.
- [13] Afify AM, Tate S, Durbin-Johnson B, et al. Expression of CD44s and CD44v6 in lung cancer and their correlation with prognostic factors[J]. *Int J Biol Markers*, 2011, 26(1): 50.
- [14] Yu P, Zhou L, Ke W, et al. Clinical significance of pAKT and CD44v6 overexpression with breast Cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(8): 1283.
- [15] Garouniatis A, Zizi-Sermpetzoglou A, Rizos S, et al. FAK, CD44v6, c-Met and EGFR in colorectal cancer parameters: tumour progression, metastasis, patient survival and receptor crosstalk[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 28(1): 9-18.
- [16] Roger L, Jullien L, Gire V, et al. Gain of oncogenic function of p53 mutants regulates E-cadherin expression uncoupled from cell invasion colon cancer cells [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt8): 1295-1305.
- [17] Yang GY, Xu KS, Pan ZQ, et al. Integrin α v β 6 mediates the Potential for colon cancer cells to colonize in and metastasize to the liver [J]. *Cancer Sci*, 2008(99): 879-887.
- [18] Imano M, Okuno K, Itoh T, et al. Increased osteopontin-positive macrophage expression in colorectal cancer stroma with Synchronous liver metastasis[J]. *World J Surg*, 2010, 34(8): 1930-1936.
- [19] Sun L, Pan J, Peng L, et al. Combination of haptoglobulin and osteopontin could predict colorectal cancer hepatic metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(7): 2411-2414.
- [20] Huang J, Pan C, Hu H, et al. Osteopontin-enhanced hepatic metastasis of colorectal cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47901.
- [21] Bi Z, Dong LD, Gu XM. Clinical significance of MMP-7 and PTEN expression in colorectal cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(121): 32-36.
- [22] Yamada Y, Arao T, Matsumoto K, et al. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: a predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(8): 1886-1890.
- [23] Laszlo H, Fabio F, Romilda C, et al. Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator

- inhibitor type-1, CEA and CA-199 in colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2008, 10(8):194-206.
- [24] Zeng ZS, Weiser MR, Kuntz E, et al. c-Met gene amplification is associated with advanced stage colorectal cancer and liver metastases [J]. Cancer Lett, 2008, 265(2):258-269.
- [25] You WK, McDonald DM. The hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis [J]. BMB Rep, 2008, 41(12):833.
- [26] Kim J, Takeuchi H, Lan ST, et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12):2744-2753.
- [27] Luker KE, Luker GD. Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer [J]. Cancer Lett, 2006, 238(1):30-41.
- [28] Zhao BC, Wang ZJ, Mao WZ, et al. CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(19):2389-2396.
- [29] Rubie C, Frick VO, Ghadjar P, et al. CXCR4 receptor-4 mRNA silencing abrogates CXCL12-induced migration of colorectal cancer cells [J]. J Transl Med, 2011(9):22.
- [30] Kim J. Chemokine receptor CXCR4 expression in patients with melanoma and colorectal cancer liver metastases and the association with disease outcome [J]. Ann Surg, 2006, 244(1):113-120.
- [31] Min BS, Kim NK, Jeong HC, et al. High levels of serum VEGF and TIMP-1 are correlated with colon cancer liver metastasis and intrahepatic recurrence after liver resection [J]. Oncol Lett, 2012, 4(1):123-130.
- [32] Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, et al. Emerging VEGF-receptor inhibitors for colorectal cancer [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2013, 18(1):25-37.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.041

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-21)

高血压左室肥厚机制的研究进展

潘建红 综述, 王佩显 审校

(1. 天津市南开医院心功能科 300100; 2. 天津市总医院心脏科 300052)

[关键词] 高血压; 左室肥厚; 机制

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)30-4292-03

目前, 高血压仍然是一个高发病率、高病死率的重要公共健康问题, 严重威胁着人们的生命和健康。左室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH) 是高血压靶器官损害最重要的特征之一, 是心血管事件独立的危险因素^[4], 可显著增加心源性猝死(SCD)、急性心肌梗死、心力衰竭、室性心律失常等心血管事件的发生率和病死率, 严重影响高血压的预后。

1 高血压 LVH 概述

流行病学研究显示超声心动检查的 LVH 患病率全球为 36%, 马来西亚为 24%^[5]。中国高血压患者 LVH 的发生率为 25%~35%^[6]。高血压 LVH 的病理改变包括心肌细胞增大、细胞外基质沉积增加^[7]、心肌内冠脉血管中层增厚、心肌间质和血管周围胶原纤维堆积引起异常纤维化。心肌纤维化是 LVH 发展中一个关键部分, 心肌肥厚和纤维化可以损害心脏功能, 首先是心肌硬度增加、顺应性下降、舒张功能不全, 随着疾病进展还可出现左室扩张、收缩功能不全, 最终导致心力衰竭^[8]。LVH 是高血压通往心衰道路上的重要一步, 超质量的左室质量每增加 1%, 心衰就增加 1%。LVH 引起心脏结构、血流动力学、电生理特性的改变还容易引起房颤、室性心律失常和 SCD。LVH 的存在使心血管事件的发生率增高 2~4 倍^[9]。

2 LVH 的分类

2.1 向心性肥厚、离心性肥厚与向心性重塑 根据超声测量相对室壁厚度(左室壁厚度与舒张期内径之比) LVH 可分为向

心性肥厚、离心性肥厚和向心性重塑。相对室壁厚度增加称为向心性肥厚, 相对室壁厚度无增加称为离心性肥厚, 相对室壁厚度增加而左室质量不增加称为向心性重塑。高血压患者可以是这三者中任一类型。

2.2 生理性肥厚与病理性肥厚 LVH 是心肌减小室壁压力、保持正常心脏泵功能的一种代偿机制, 是对各种生理和病理刺激的适应性反应。生理性肥厚是对短暂的血流动力学超负荷适当的适应性反应, 如有氧训练、妊娠。这些生理情况激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-Akt 信号通路刺激心肌细胞生长, 而无细胞外基质过度沉积或心肌细胞凋亡, 而长期持续的血流动力学超负荷引起病理性肥厚, 左室心肌重量异常增加^[7], 如高血压。钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子(calcineurin-NFAT) 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 信号通路是病理性肥厚的中央调节器。细胞外信号调节激酶(ERK) 在 MAPK 信号通路中起主要作用。

3 高血压 LVH 的机制

随着高血压临床流行病学和发病机制研究地深入, 越来越多的证据表明, 血流动力学超负荷不是引起 LVH 的惟一因素。对多种族大规模人群的 MESA 研究证明 LVH 可先于高血压出现^[10], 许多抗高血压药物能够降低血压, 但不能改善 LVH^[11], 这说明 LVH 还受其他因素影响, 其发病机制是多因素的, 除了血流动力学这个最主要因素, 非血流动力学因素在 LVH 的发展过程中也起着重要作用。