

- 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。

3.1 血流动力学因素——压力超负荷和(或)容量超负荷 血流动力学超负荷通过机械拉伸的直接作用及激活神经体液因子的间接作用引起 LVH^[12]。根据 Laplace's 定律,室壁应力与压力和心室大小成正比,与室壁厚度呈反比。高血压时左室壁反应性增厚使室壁应力保持正常。机械拉伸能激活 L 型 Ca^{2+} 通道、 Na^{+} 通道和 Na^{+}/H^{+} 交换,灭活 K^{+} 通道。肌膜离子通道功能的改变导致细胞内离子浓度变化,成为激活 MAPK 的最初刺激。MAPK 家族包括 ERK、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 激酶,它们是心肌细胞肥厚信号的传递物,诱导基因表达改变,最终导致 LVH。压力超负荷时肌节平行性增长,室壁增厚而心室容量保持正常为向心性肥厚;容量超负荷时肌节串联式增长,室壁增厚伴心室扩张为离心性肥厚。血流动力学超负荷也能刺激心肌细胞产生神经体液因子如血管紧张素 II (Ang II)、内皮素 1、生长因子和细胞因子在局部释放,它们与特定的细胞膜受体结合,激活相应的信号通路,间接引起 LVH。

3.2 非血流动力学因素 神经体液等非血流动力学因素通过与 G 蛋白耦联的膜受体结合激活细胞内信号转导通路,这些信号转导通路位于细胞质的信号效应器激活多种转录因子,转录因子进入细胞核与 DNA 结合改变基因表达,激活胚胎基因,如 β -肌球蛋白重链(β -MHC)、骨骼肌 α -肌动蛋白、心房利钠因子(ANF)基因表达上调^[13],而 α -肌球蛋白重链、肌浆网钙 ATP 酶基因表达下调,引起心脏肥厚性生长。遗传因素也对 LVH 的发生起重要作用。

3.2.1 神经体液因素 影响高血压 LVH 的神经体液因素主要有以下几种:(1)儿茶酚胺和交感神经系统。很多研究已经证实儿茶酚胺是心肌肥厚的主要刺激因素之一。心肌细胞表达 β 和 α_1 肾上腺素能受体。交感神经系统主要通过激活 β 和 α_1 受体引起心肌肥厚, β 受体受刺激后通过与其耦联的 G 蛋白激活 p38-MPAK 通路,启动心肌肥厚, α_1 受体激活后通过其耦联的 G 蛋白激活 PKC、calcineurin-NFAT 通路引起心肌肥厚。肾上腺素能受体激动剂还能刺激非心肌细胞——心脏成纤维细胞释放生长因子、内皮素-1,以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转移生长因子 β_1 (TGF- β_1) 等细胞因子参与心肌肥厚的形成。(2)肾素-血管紧张素系统(RAS)。RAS 系统主要通过 Ang II 发挥作用,使血压升高、室壁应力增加,引起 LVH。Ang II 的 1 型(AT1)受体位于全身靶细胞的细胞膜,Ang II 主要通过与其耦联的 AT1 受体结合发挥对外周血管缩血管、增加醛固酮释放引起水、钠潴留、增加交感神经末端释放去甲肾上腺素的作用使血压升高^[14]。醛固酮还使心肌胶原蛋白增加,导致心室组织的间质纤维化。此外,Ang II 还有促进炎症、氧化应激、内皮功能障碍、胶原合成、刺激心脏成纤维细胞的作用及对心肌细胞的直接作用,也对 LVH 起一定作用。(3)胰岛素。胰岛素与细胞表面胰岛素受体结合后激活一个复杂的信号转导网络,而 PI3K-Akt 和 MAPK 通路是这个信号转导网络的两个主要通路,参与细胞生长、分化、心肌肥厚的形成。胰岛素还可诱导 AT1 受体过度表达,增加 Ang II 的生物学效应及激活交感神经系统引起心肌肥厚。(4)内皮素-1。内皮素-1 是 G 蛋白耦联的神经激素。内皮细胞、心肌细胞、成纤维细胞是心脏内皮素-1 的可能来源。内皮素-1 通过收缩血管、激活 PKC 和 MAPK 信号通路、激活心脏 NADPH 氧化酶促进氧化应激引起心肌肥厚^[15]。

3.2.2 氧化应激 高血压、Ang II、内皮素-1、高胆固醇血症、炎症均能引发心脏的氧化应激,使心肌细胞内 ROS 增加。ROS 激活下游氧化还原敏感信号通路 p38-MAPK、NF- κ B、calcineurin-NFAT,还可与 Ca^{2+} 相互调节使启动信号持续放大,引起心肌肥厚^[16-17]。氧化还原的不平衡使心血管系统 NO 的生物利用度下降,打破肥厚与抗肥厚因素的平衡,引发心肌重塑。氧化应激还可促进内皮功能障碍、高血压进展。有研究报道肝生长因子通过清除活性氧、降低超氧阴离子水平等抗氧化作用使自发性高血压大鼠血压降低、LVH 改善^[18]。

3.2.3 炎症 有研究发现,心肌炎症改变对加重 LVH 起重要作用。炎症过程可产生炎症细胞因子和生长因子,引起心肌肥厚。如 T 淋巴细胞的激活增加炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 合成,诱导产生大量 IL-6,IL-6 与糖蛋白 130 膜受体相互作用,通过两面神激酶/信号传导及转录激活因子(JAK/STAT)通路诱导心肌肥厚。TNF- α 还可增加 Ang II 介导的心血管作用,促进心肌肥厚。淋巴细胞、巨噬细胞表面的跨膜蛋白 CD40L 与其受体相互作用引起的炎症反应可激活 NF- κ B 通路,引起心肌肥厚。炎症也可以引起氧化应激,促进心肌肥厚,氧化应激也可促进炎症过程。

3.2.4 细胞因子与生长因子 与高血压 LVH 相关的细胞因子与生长因子主要有以下几种:(1)成纤维细胞生长因子(FGF)。FGF 家族由 23 种调节细胞增殖、迁移、分化、生存的蛋白质组成。FGF2 和 FGF23 都能引起病理性心肌肥厚,但与 FGF 受体结合后激活的下游信号通路不同,FGF2 激活 MAPK 通路诱导下游促肥厚靶基因表达改变,引起 LVH,而 FGF23 激活 calcineurin-NFAT 这个典型的病理性 LVH 信号通路引起肥厚。(2)TNF- α 。TNF- α 是一种多功能的细胞因子,在炎症、细胞生存、增殖、分化及凋亡等病理生理过程中发挥重要作用。TNF- α 激活 p38-MAPK 通路,进而激活 NF- κ B 和肥厚性基因,导致心肌肥厚。TNF- α 还通过 NADPH 氧化酶使 ROS 增加,激活 MAPK 等信号通路诱导心肌肥厚。TNF- α 还可以增加 AT1 受体的表达,增加 Ang II 对靶器官作用,促进心肌肥厚。(3)TGF- β_1 。TGF- β_1 与丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合,激活丝氨酸/苏氨酸激酶使 Smad3 磷酸化,磷酸化的 Smad3 与 Smad4 组成杂低聚物移动到细胞核,与活化转录因子-2(ATF-2)结合引起肥厚性基因的过度表达。(4)心肌营养素-1(CT-1)。CT-1 是 IL-6 家族成员,在机械压力增加及暴露于 Ang II 等体液因素时由心肌细胞和心脏成纤维细胞产生。CT-1 与其受体结合激活相应信号通路,引起心肌细胞增大。醛固酮也可诱导心肌细胞表达 CT-1,在醛固酮引起的心肌肥厚中起重要作用,有研究显示醛固酮不能使缺乏 CT-1 的鼠产生心肌肥厚^[19]。CT-1 还可以直接刺激心脏成纤维细胞增殖和 I 型胶原蛋白合成。此外,胰岛素样生长因子-I 刺激 PI3K-Akt 通路参与参与心肌肥厚的形成,生长分化因子 15(GDF-15)水平也与高血压 LVH 相关^[6]。

3.2.5 遗传因素 高血压引起 LVH 存在很大的个体差异,但仅 1/2~2/3 能用压力负荷、合并的内科疾病、基础的神经激素环境等临床和血流动力学相关性解释,研究表明左室质量还受遗传因素影响^[1,20]。除血压因素外,LVH 的个体差异 60% 是由遗传因素引起的^[4],某些遗传易感的患者血压轻度增高就出现 LVH^[21]。对遗传因素的研究仍处于早期阶段,现在已进行了不同人群的全基因组连锁和关联研究,其目的是确定左室

质量的影响基因。TNF- α 诱导蛋白 3(TNFAIP3)的基因变异与高血压 LVH 有关。具有 rs5029939G 等位基因的患者室间隔厚度、左室后壁厚度、相对室壁厚度、左室质量指数均比 CC 等位基因患者低^[4]。内皮素 NO 合酶基因 E298D 变异也与高血压 LVH 相关。

此外,高血压 LVH 还受许多因素的影响,如性别、年龄、种族、肥胖等。男性、绝经期后妇女、低雌激素水平、黑种人、高胆固醇血症、均有助于 LVH 的发展。收缩压与 LVH 的关系比舒张压更为密切。

综上所述,LVH 是心血管疾病的独立危险因素。LVH 发病机制的研究对预防、早期干预和治疗这个重大的公共卫生问题、降低心血管疾病的危险有重要的临床意义。对 LVH 遗传因素的研究,为识别高危人群进行针对性的干预、确定新的治疗靶点、促进新治疗方法的进展带来希望。

参考文献

- [1] Dries DL. Natriuretic peptides and the genomics of left-ventricular hypertrophy[J]. *Heart Fail Clin*, 2010, 6(1): 55-64.
- [2] Liu Q, Chen Y, Auger-Messier M, et al. Interaction between NF- κ B and NFAT coordinates cardiac hypertrophy and pathological remodeling[J]. *Circ Res*, 2012, 110(8): 1077-1086.
- [3] Zhang QJ, Chen HZ, Wang L, et al. The histone trimethyllysine demethylase JMJD2A promotes cardiac hypertrophy in response to hypertrophic stimuli in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2447-2456.
- [4] Xue H, Wang SX, Wang XJ, et al. Variants of tumor necrosis factor-induced protein 3 gene are associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(10): 1498-1503.
- [5] Boonpeng H, Yusoff K. The utility of copy number variation (CNV) in studies of hypertension-related left ventricular hypertrophy (LVH): rationale, potential and challenges[J]. *Mol Cytogenet*, 2013, 6(1): 8.
- [6] Xue H, Fu Z, Chen Y, et al. The association of growth differentiation factor-15 with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46534.
- [7] Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4393-4408.
- [8] Drazner MH. The Progression of hypertensive heart disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(3): 327-334.
- [9] Shiraiishi J, Sawada T, Koide M, et al. Enhanced cardiovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(9): 1308-1314.
- [10] Shimbo D, Muntner P, Mann D, et al. Association of left ventricular hypertrophy with incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(8): 898-905.
- [11] Chen HI. Hemodynamic mechanism of ventricular hypertrophy in hypertension[J]. *Chin J Physiol*, 2012, 55(6): 369-379.
- [12] Wang ZV, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in hypertensive heart disease[J]. *J Biol Chem*, 2010, 85(12): 8509-8514.
- [13] Chen AL, Ou CW, He ZC, et al. Effect of hepatocyte growth factor and angiotensin II on rat cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(12): 1150-1156.
- [14] Yu W, Chen CJ, Fu YC, et al. Insulin signaling: a possible pathogenesis of cardiac hypertrophy [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(2): 101-105.
- [15] Adiarto S, Heiden S, Vignon-Zellweger N, et al. ET-1 from endothelial cells is required for complete angiotensin II-induced cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Life Sciences*, 2012(91): 651-657.
- [16] Gul R, Shawl AI, Kim SH, et al. Cooperative interaction between reactive oxygen species and Ca²⁺ signals contributes to angiotensin II-induced hypertrophy in adult rat cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012(302): H901-909.
- [17] Finckenberg P, Eriksson O, Baumann M, et al. Caloric restriction ameliorates angiotensin II-induced mitochondrial remodeling and cardiac hypertrophy [J]. *Hypertension*, 2012(59): 76-84.
- [18] Conde MV, Gonzalez MC, Quintana-Villamandos B, et al. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H1153-1165.
- [19] López-Andrés N, Martín-Fernández B, Rossignol P, et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): H2372-2382.
- [20] Bella JN, Göring HH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012, 2(4): 267-278.
- [21] Bauml MA, Underwood MD. Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor[J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(6): 381-387.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-16)