

高血压性心脏病心肌细胞凋亡的研究进展

袁木祥 综述, 孙宜萍 审校

(上海交通大学附属第六人民医院老年科, 上海市 200233)

[关键词] 内科学; 心肌细胞凋亡; 综述; 血管紧张素; 高血压性心脏病

[摘要] 心肌细胞凋亡是高血压病发生与发展的重要细胞学基础,也是高血压心肌肥厚由代偿期向失代偿期转变的重要原因,其发生与机械张力、神经-体液因子有关,并受到多种细胞信号途径的调控。在高血压病发展演变的过程中,心肌细胞的凋亡存在“时间窗”,其凋亡的程度与性质是不同的。大量心肌细胞凋亡不仅可以导致心室重构和心律失常,还可以影响心肌能量代谢与收缩力。大多数血管紧张素转化酶抑制剂、AT1受体拮抗剂及抗氧化治疗均能有效抑制心肌细胞凋亡。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

高血压长期压力超负荷会引起心脏结构和功能的改变(即心室重构),在高血压性心脏病由代偿期进展到失代偿期(心力衰竭)的过程中,心肌细胞凋亡起着不可忽视的作用,其机制至今尚未完全阐明。本文仅就近年来该方面的研究综述如下。

1 细胞凋亡及其途径

细胞凋亡是指有核细胞在一定条件下启动其自身内部机制,通过内源性DNA内切酶的激活而发生自然死亡的过程,表现为细胞体积变小,胞膜发泡,核固缩,染色质聚集以及核内DNA降解等。缺氧、负荷过重、神经内分泌过度激活及病毒感染等均可启动心肌细胞凋亡。一般认为,细胞凋亡可通过以下两种途径启动:死亡受体途径:细胞外配体(如TNF、Fas配体)与细胞膜上的死亡受体结合,通过多种死亡调节蛋白激活细胞信号途径的级联(如MAPK途径、NF- κ B途径、AKT信号转导通路等),进而调节部分蛋白如IAP蛋白、Bcl-2蛋白的基因表达并使之磷酸化,后者能激活多种与凋亡密切相关的蛋白酶家族如caspases、calpains、cathepsins等,最终促使细胞凋亡。④线粒体途径:细胞内环境变化能通过改变线粒体膜电位进而改变其通透性,使一些高致死性的物质(如细胞色素c)释放到胞液中启动凋亡。在细胞凋亡过程中,上述两条途径是相互作用的,Bcl-2家族蛋白可能是联结上述两条途径的纽带^[1]。

2 高血压性心脏病心肌细胞凋亡现象

以往观点认为,心肌细胞作为一种终末分化细胞不具备增生能力。但新近观点认为,成年心肌细胞在特定的条件下具有一定的增殖能力,如心肌肥厚与心力衰竭过程中都存在心肌细胞增殖的现象。实验表明,高血压病心肌肥厚除了与

间质增生有关外,还与心肌细胞增殖与凋亡的失衡有密切的关系,在血压升高早期或之前心肌细胞以增殖为主,凋亡相对不足^[2]。进一步研究发现,在自发性高血压大鼠(SHR)心脏由高血压发展为左心室肥厚(LVH)再发展到心力衰竭(CHF)的过程中,其心肌细胞增殖与凋亡存在明显的“时间窗”:1月内与5~17月以增殖为主;1~4月与18月以后以凋亡为主。SHR出现LVH而尚未进展为CHF时,其心肌细胞凋亡指数与左心室心肌肥厚指数呈显著负相关,出现CHF后则心肌细胞凋亡明显增多^[3]。此外人体实验也表明,慢性心力衰竭的高血压病患者心肌细胞与非心肌细胞凋亡均增多,心肌细胞凋亡指数增加,caspase-3表达激活,而功能代偿状态的肥厚心肌和血压正常的心脏则无上述现象^[4]。由此推测,在高血压病早期心肌细胞以增殖为主,其凋亡不足是促使心肌肥厚的主要原因;至高血压病晚期(心力衰竭),由于过度代偿肥大的心肌细胞相对缺血缺氧和多种细胞凋亡相关基因表达(如c-myc、c-fos、p53和WAF-1等)诱导大量心肌细胞凋亡,则是促使心功能严重恶化的重要原因。

3 高血压心肌细胞凋亡的调控

心肌细胞凋亡可因各种刺激而诱发,有多种机制参与,并涉及多种基因表达的变化。对高血压时心肌细胞凋亡具体调控机制尚未明确,主要涉及以下几个方面。

3.1 心肌细胞凋亡的诱因

3.1.1 机械张力与氧化负荷 高血压时左心室后负荷加重,心肌长期处于一种过度牵拉状态;同时,由于心脏高动力状态、室壁张力增高,氧化代谢持续上调,氧化应激负荷相应增高,可激活JNK(压力激活蛋白激酶的一种),后者使c-Jun和ATF-2转移活化结构域活化,引起细胞凋亡、增殖和肥大。实验表明,在机械张力增加的情况下,心肌细胞3~4h即可出现凋亡,过氧化物形成增多,Fas蛋白表达增强而致心肌细胞凋亡^[5,6]。

3.1.2 神经-体液因子 全身及心肌局部肾素血管紧张素系统(RAS)激活是高血压重要的病理生理改变,血管紧

[收稿日期] 2004-11-29

[修回日期] 2005-09-30

[作者简介] 袁木祥,硕士研究生,主治医师,从事老年心血管专业,联系电话为13972632114,E-mail为shinelingly@163.com。

张素 ⑤ (Ang ⑤)是RAS系统中最重要效应分子,越来越多的实验证实,Ang ⑤ 是促使心肌细胞凋亡的重要诱因之一。以往曾认为Ang ⑤ 是通过激活p53、刺激Bax基因的转录进而降低Bcl-2/Bax促使细胞凋亡^[5]。近期实验表明,Ang ⑤ 促心肌细胞凋亡的作用可能与某种影响Bax- α 转录后调节的机制有关^[7]。Ang ⑤ 与AT1受体结合可引起心肌细胞凋亡^[8],包含一系列复杂的反应过程如Bcl-2/Bax降低、p38 MAP酶激活、caspase-3激活以及细胞核间的DNA断裂等^[7];至于Ang ⑤ 与AT2受体结合能否诱导心肌细胞凋亡仍有争议。Ang ⑤ 升高可通过AT1R与AT2R引起未成年心肌细胞凋亡^[9],而在过度表达AT2R的转基因小鼠心肌,Ang ⑤ 并未使心肌细胞凋亡增加^[10]。一般认为,Ang ⑤ 对心肌细胞凋亡的作用取决于心肌中AT1R与AT2R比值的变化,当上调AT1R或下调AT2R时,AT1R/AT2R比值升高使心肌细胞凋亡增加,反之则降低。新生的心室肌细胞在成熟的过程中,其AT1受体逐渐增多而AT2受体刚好相反,但在遗传性高血压大鼠(SHR)心肌AT2受体也增多,AT1R/AT2R下降^[7],AT2受体与心肌细胞凋亡的关系仍需进一步探讨。RAS系统的另一成员醛固酮与心肌肥厚及纤维化也有十分密切的联系。近期研究表明,如以醛固酮拮抗剂安体舒通预处理大鼠,则可使Ang ⑤ 诱导的心肌细胞凋亡数减少50%,提示Ang ⑤ 诱导的心肌细胞凋亡至少部分是因醛固酮系统的激活而引起^[11]。

3.1.3 细胞因子 多种细胞因子参与了高血压心肌细胞凋亡的调节,已知TNF- α 能诱导心肌细胞凋亡^[12],虽然正常心肌很少或不表达TNF- α ,但在高血压时,由于RAS系统激活,Ang ⑤ 可以促使培养的心肌细胞在蛋白水平和mRNA水平表达TNF- α 显著增高^[13]。Ang ⑤ 是否通过TNF- α 启动细胞凋亡过程还有待进一步研究。此外,有研究显示,胰岛素生长因子(IGF-I)可阻止心肌细胞凋亡。

3.2 心肌细胞凋亡的调控

在后负荷增加的情况下,心肌细胞除启动凋亡程序外,还可诱导产生一些抑制性机制以避免凋亡发生。近期得到证实的几种与心肌细胞凋亡相关的机制有:

3.2.1 gp130 信号路径 为一抑制性因素,激活gp130信号路径可能增加心肌细胞的存活力而使心肌细胞免于凋亡。在机械负荷过重的情况下,敲除gp130小鼠的左心室心肌细胞大量凋亡,同时心肌细胞迅速肥大^[14];而在SHR心脏,其gp130表达与心肌细胞凋亡率呈明显负相关^[15]。

3.2.2 AsK1(凋亡信号调节激酶-1) AsK1在Ang ⑤ 诱导的心肌肥厚与重构过程中可能起关键作用,以Ang ⑤ 持续灌注敲除AsK1基因的小鼠,除心肌细胞凋亡减少外,其心肌肥大程度、与心肌肥厚相关的mRNA的上调程度以及间质的纤维化、冠状动脉重构等都较对照组明显减轻^[16]。

3.2.3 细胞内钙离子超载 细胞内钙离子超载在机械张力启动凋亡信号的过程中起重要作用。机械张力增加时,细胞内钙离子浓度迅速增高,心肌细胞凋亡增多;采用钙离子螯合剂或阻滞L型钙通道降低细胞内钙离子浓度则可阻止机械张力诱导的凋亡事件,如caspase-3/-9的激活、活性氧产

生以及线粒体膜电位的改变等^[17]。

3.3 基因调控机制

3.3.1 Bcl-2 基因家族 是细胞凋亡的关键性调节者,Bcl-2/Bax比例在高血压心肌细胞凋亡中起着重要的作用。实验表明,无论机械牵拉还是以Ang ⑤ 作用于大鼠心肌细胞均可使其Bax- α 蛋白表达增加,而Bcl-2变化不明显,使Bcl-2/Bax比例变小,细胞凋亡增多^[5,7,8]。此外,由于Bax mRNA及p53蛋白并未明显增多^[7,18],推测SHR心肌Bax- α 蛋白的过度表达可能与其转录后的调节异常有关,而与p53所致的Bax基因转录上调无关。

3.3.2 caspase-3 Ang ⑤ 能促使SHR和WKY心肌caspase-3活性增加,提示caspase-3在高血压心肌细胞凋亡中可能起一定的作用^[7,8]。

3.3.3 Fas和Fas配体(FasL) Fas是TNF和神经生长因子(NGF)受体家族的细胞表面分子,FasL是NGF家族的细胞表面分子。FasL与其受体Fas结合可导致携带Fas的细胞凋亡。在机械张力增加时,心肌细胞Fas蛋白表达增强,心肌细胞凋亡增多^[6]。

4 高血压心肌细胞凋亡引起的病理生理变化

4.1 心肌重构与心律失常

高血压时大量心肌细胞凋亡使心肌细胞减少,室壁变薄,导致左心室几何形状改变;在代偿性心肌肥厚向心力衰竭转变的过程中,心肌细胞凋亡还伴随着iv型胶原的生成及局部间质组织增生。有证据表明,心肌胶原网络结构的改变在高血压所致的舒张功能不全中起重要作用。心脏间质组织中胶原纤维的沉积不仅使左心室变得僵硬而且使左心室舒张末期容积缩小,成为导致左心室心肌重构的重要因素之一^[19]。

心肌细胞凋亡还可以破坏心脏本身的电生理结构。单个心肌细胞凋亡要经历一个兴奋性增高的过程;在同一部位发生多个凋亡的心肌细胞,使流经该区域的心电发生紊乱甚至形成折返,这种电生理结构的改变使高血压心肌肥厚的患者处于易损状态,容易出现室性心律失常和心脏性猝死。

4.2 心肌收缩功能的改变

心肌细胞是心肌产生收缩力的基本单元,其凋亡必然会影响心肌的收缩功能。尽管心肌细胞凋亡率很低(0.1%~0.5%),但持续的细胞凋亡(如一年)仍可使心脏丢失大量的心肌细胞(约5%~10%)。近年来有研究表明心肌细胞可通过有丝分裂增殖或者移植干细胞再生,可在一定程度上抵消心肌细胞凋亡对收缩力的影响。

4.3 能量代谢改变

高血压时心脏后负荷增大,做功增多,对能量的需求相应增加,此时心脏除脂肪酸代谢紊乱外,线粒体产生的ATP也减少^[20]。心肌细胞凋亡与线粒体释放细胞色素c(Cyt C)密切相关,线粒体内Cyt C的缺失又能阻滞氧化磷酸化进而使ATP生成减少;而细胞凋亡是一个耗能的过程,在能量匮乏的情况下,心肌细胞的死亡将以坏死为主。细胞凋亡时不可能耗尽线粒体内所有的Cyt C,线粒体途径对高血压时心

肌能量代谢的影响有待进一步研究。

5 抗心肌细胞凋亡治疗

5.1 降压药物治疗

部分降压药物除了能降低血压外,还能抑制心肌细胞凋亡,但这种作用与其能干扰一些体液因子的促凋亡作用有关,而与其降压作用似乎并无直接关系^[4]。大多数 ACEI(如福辛普利、雷米普利和依那普利等)及 ARB(如氯沙坦)均可降低心肌细胞凋亡率^[21],而且 ACEI(如福辛普利)降低左心室/体重比、心肌细胞凋亡指数以及左心室胶原含量的效果比 ARB(如氯沙坦)更为明显^[22],部分药物(如氯沙坦、依那普利)在降低心肌细胞凋亡率的同时还能促进非心肌细胞凋亡。

其他降压药物中, β 受体阻滞剂(如普萘洛尔)可能以促进非心肌细胞凋亡为主,对心肌细胞凋亡影响不明显;而 α 受体阻滞剂(如多沙唑啉)既能降低心肌细胞凋亡率又能促进非心肌细胞凋亡。至于钙离子拮抗剂氨氯地平的作用尚有争议,Fortuno 等^[21]认为氨氯地平能降低心肌细胞凋亡率,而 Gonzalez 等^[4]的实验则表明氨氯地平对心肌细胞和非心肌细胞的凋亡均无显著影响。

5.2 抗氧化治疗

由于氧化应激在心肌细胞凋亡中起着重要的作用,故抗氧化治疗能抑制心肌细胞凋亡。采用药物(如氯甲苯噻嗪)激活线粒体上 ATP 敏感的钾通道能抑制氧化应激诱导的心肌细胞凋亡^[23]。至于传统的抗氧化剂如卡维地洛和一些能增强抗氧化作用的药物则已在临床试应用。

5.3 其它

如前所述,心肌细胞是否发生凋亡取决于抑制性与诱导性因素两种力量之间的平衡,如何增强抑制性因素的作用而减轻诱导性因素的作用是近年来研究的热点。Brocheriou 等发现过度表达人类抗凋亡蛋白 Bcl-2 的小鼠能更好地耐受缺血/再灌注损伤,与对照组相比,其心肌细胞凋亡率更低而心脏功能改善更明显^[24];此外,对 caspases 的阻滞也收到了同样的效果。

由于目前有关凋亡的研究尚难以准确定量,心肌细胞凋亡能在多大程度上影响高血压心脏病的病理过程仍有待进一步探讨。尽管如此,我们仍有理由相信,随着对细胞凋亡研究的不断深入,我们可以从一个全新的角度认识高血压病,特别是对心肌细胞凋亡的干预治疗。在制定高血压治疗方案时,必须考虑细胞增生与凋亡时间窗的存在及心肌细胞凋亡的影响,恰当地采用刺激或抑制细胞凋亡的方法以便更好地防止和逆转高血压引起的心肌损害。

[参考文献]

- [1] Matsuzawa A, Ichijo H. Molecular mechanisms of the decision between life and death: regulation of apoptosis by apoptosis signal-regulating kinase 1[J]. *J Biochem*, 2001, **130**: 1-8
- [2] 焦阳,洪小苏. 缬沙坦、依那普利、普萘洛尔对未成年高血压大鼠心脏重塑与心肌细胞凋亡的影响[J]. *江苏医药杂志*, 2003, **29** (4): 255-257

- [3] 李法琦,陈运贞. 自发性高血压大鼠心肌细胞凋亡的变化及其意义[J]. *中华心血管杂志*, 1999, **27** (6): 459-463
- [4] Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II[J]. *Hypertension*, 2002, **39**: 75-80
- [5] Leri A, Claudio PP, Li Q. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2 to Bax protein ratio in the cell[J]. *J Clin Invest*, 1998, **101**: 1326-342
- [6] Cheng W, Li B, Kajstura J. Stretch-induced programmed myocyte cell death[J]. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 2247-259
- [7] Ravassa S, Fortuno MA, Gonzalez A. Mechanisms of increased susceptibility to angiotensin II-induced apoptosis in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2000, **36**: 1065-071
- [8] Diep QN, El Mabrouk M, Yue P, Schiffrin EL. Effect of AT₁ receptor blockade on cardiac apoptosis in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Am J Physiol*, 2002, **282**: H1635-641
- [9] Goldenberg I, Grossman E, Jacobson KA. Angiotensin II-induced apoptosis in rat cardiomyocyte culture: a possible role of AT₁ and AT₂ receptor[J]. *J Hypertens*, 2001, **19**: 1681-689
- [10] Sugino H, Ozono R, Kurisu S. Apoptosis is not increased in myocardium over-expressing type 2 angiotensin II receptor in transgenic mice[J]. *Hypertension*, 2001, **37**: 1394-398
- [11] De Angelis N, Fiordaliso F, Latini R. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, **34**: 1655-665
- [12] Kubota T, Miyagishima M, Frye CS. Overexpression of tumor necrosis factor- α activates both anti- and pro-apoptotic pathways in the myocardium[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, **33** (7): 1331-344
- [13] 李世英,倪新海,陈曦. 血管紧张素 II 促进培养的新生鼠心肌细胞表达 TNF- α [J]. *高血压杂志*, 2003, **11** (2): 161-164
- [14] Sam F, Sanyal DB, Chang DL. Progressive left ventricular remodeling and apoptosis late after myocardial infarction in mouse heart[J]. *Am J Physiol*, 2000, **279**: H422-428
- [15] Ravassa S, Ardanaz N, Lopez B. Involvement of cardiotrophin-1 signaling pathway in cardiac apoptosis of spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2002, **20** (suppl 4): S30
- [16] Izumiya Y, Kim S, Izumi Y. Apoptosis signal-regulating kinase 1 plays a pivotal role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and remodeling[J]. *Circ Res*, 2003, **93** (9): 874-883
- [17] Liao XD, Tang AH, Chen Q. Role of Ca²⁺ signaling in initiation of stretch-induced apoptosis in neonatal heart cell[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **310** (2): 405-411
- [18] Fortuno MA, Zalba G, Ravassa S. p53-Mediated upregulation of BAX gene transcription is not involved in Bax-a protein overexpression in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1999, **30**: 1348-352
- [19] Diez J, Querejeta R, Lopez B. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients[J]. *Circulation*, 2002, **105**: 2512-517
- [20] Beer M, Seyfarth T, Sandstedt J. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with ³¹P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**: 1267-274
- [21] Fortuno MA, Gonzalez A, Ravassa S. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease[J]. *Am J Heart Circ Physiol*, 2003, **284**: H1495-506
- [22] Yu G, Liang X, Xie X. Apoptosis, myocardial fibrosis and angiotensin II in the left ventricle of hypertensive rats treated with fosinopril or losartan[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, **115** (9): 1287-291
- [23] Akao M, Ohler A, O'Rourke B. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cell[J]. *Circ Res*, 2001, **88**: 1267-275
- [24] Brocheriou V, Hagege AA, Oubenaissa A. Cardiac functional improvement by a human Bcl-2 transgene in a mouse model of ischemia/reperfusion injury[J]. *J Gene Med*, 2000, **2**: 326-333

(此文编辑 朱雯霞)