

心肌纤维化发病机制及治疗进展

宋秉春 综述 张金国[△] 审校

(济宁医学院 2012 级研究生, 山东 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

摘 要 心肌纤维化是多种病理因素导致的心肌细胞及心肌细胞间质的改变, 是各种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理表现, 最终导致心脏功能衰竭而死亡。其发生发展的确切分子机制尚未明确, 目前认为主要与心肌成纤维细胞功能异常、心肌细胞外基质成分失调、神经内分泌因子改变等有关。本文就心肌纤维化的发病机制、治疗进展作如下综述。

关键词 心肌纤维化; 发病机制; 治疗

中图分类号: R542.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2015)02-065-04

心肌纤维化是指心肌组织中胶原纤维过量沉积, 胶原浓度和胶原容积分数显著增加, 各型胶原比例失调及排列紊乱, 其病理基础是心肌间质数量所占心肌组织比例的增加。心肌间质是由成纤维细胞 (fibroblast, F)、肌成纤维细胞 (myofibroblast, MF)、周细胞、瓣膜间质细胞 (valvular interstitial cells, VICs) 等多种细胞及细胞外基质 (ECM) 组成的纤维结缔组织^[1]。心肌纤维化、重塑的过程可引起心肌功能、代谢及传导的异常, 从而导致心力衰竭、各种心律失常等心脏疾病^[2]。临床上常见的心血管疾病, 如高血压性心脏病、缺血性心肌病、扩张性心肌病、病毒性心肌炎、糖尿病心肌病等中均可观察到不同程度心肌纤维化的发生。

1 心肌纤维化的基本发病机制

1.1 心肌成纤维细胞功能异常引起心肌细胞外基质成分改变

心肌细胞外基质是由心肌成纤维细胞合成分泌的有形成分, 起着心肌营养、传导、维持心脏正常结构功能的作用, 并介导心肌损伤后修复^[3], 心肌细胞外基质含量、成分的改变是各种病因导致心肌纤维化发生的病理基础。心肌成纤维细胞在多种病理因素如压力超负荷、内皮损伤、缺血缺氧性损伤等影响下定向移动至损伤部位, 在局部炎症因子、细胞因子、神经体液因子介导下生成大量细胞外基质^[4], 同时心肌成纤维细胞还能产生调控 ECM 的基质金属蛋白酶类 (MMPs) 和基质蛋白酶组织抑制因子 (TIMP), MMPs 和 TIMP 之间的平

衡是维持 ECM 稳定的重要因素, 在病理因素下心肌成纤维细胞过度表达 MMPs, 促使 ECM 成分发生改变^[6], 两者共同构成心肌纤维化的物质基础。

1.2 心肌胶原纤维成分比例失调

目前心肌胶原纤维比例失调在心肌纤维化发病机制中的相关研究已较为成熟。已报道的心肌胶原类型有 I、III、IV、V、VI 型, 其中 I、III 型胶原占 90% 以上 (I 型占 80%, III 型占 12%), 而 IV、V、VI 型占 10%~12%。I 型胶原分子由两条 α_1 链和一条 α_2 链组成, 以粗纤维的方式存在, 由于抗拉强度高、伸展性及回缩性小, 其决定了心肌舒缩的僵硬性, 对保障压力负荷较高的左室心肌结构及功能的完整性具有重要意义。III 型胶原分子由 3 条相同的 α_1 链组成, 以细纤维的方式存在, 由于伸展性及回缩性较大, 其与心肌的扩张性有关^[7]。基于此, I 型胶原纤维决定了心肌和血管的可扩张性, III 型胶原纤维决定了其顺应性^[8]。其中心肌梗死后纤维化, 以 III 型胶原纤维增加更加明显, 这主要与受损心肌局部体液、内分泌因子、炎症因子等, 如 TGF β 1、TGF β 2、IL-6、IL-10 等作用于心肌成纤维细胞合成胶 I、III 型原纤维增加有关^[9], 在 MMPs 调节下 I 型胶原纤维被部分降解, III 型胶原纤维累积较 I 型胶原纤维更为显著^[5]。

1.3 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)

TGF- β 是参与调节成纤维细胞的增殖、分化、迁移和 ECM 生成的致纤维化细胞因子, 在哺乳动物中其主要分为 β_1 、 β_2 、 β_3 及 $\beta_1\beta_2$ 4 个亚型, 各亚型功能相似。心肌中主要的亚型为 TGF- β_1 , 当血管紧张素 II 升高时, 其含量可明显增加^[10]。TGF- β_1 可作用于心肌中成纤维细胞, 使之分化为心肌成纤

[△] [通信作者] 张金国, E-mail: cck112000@aliyun.com

纤维细胞,后者大量分泌胶原蛋白沉积于心肌间质,使心肌中胶原比例失调,从而加剧心肌纤维化^[11]。Yue 等^[12]指出, TGF- β_1 可通过调节瞬时电位 (TRP) 通道的通透性发挥作用, TRP 通道对钙离子有较高的选择性。当受损心肌纤维分泌的 TGF- β_1 增多时, TRP 通道可表现出较高的通透性,导致钙离子内流增加,内流的钙离子可启动内源性细胞转导途径,介导成纤维细胞分化为心肌成纤维细胞并分泌基质蛋白。由上可知, TGF- β_1 水平的升高可加速心肌中成纤维细胞分化为心肌成纤维细胞,改变心肌结缔组织构成,在心肌纤维化中起着始动作用。

1.4 高甲状腺素

心脏作为甲状腺素作用的靶器官之一,其功能、结构也与甲状腺素有着密切的联系,后者通过影响心率、心脏传导系统、心肌收缩力、血管阻力和血压等发挥作用。宋文信等^[13]通过给新西兰白兔注射左旋甲状腺素模拟新西兰白兔的甲亢状态,证实左旋甲状腺素可导致心肌增厚和心肌间质纤维化,并提出肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 可能参与了甲亢性心脏病的发生及发展。甲状腺素可通过增加心率、增强心肌收缩力和外周血管阻力,间接激活 RAAS 系统,导致心肌纤维化的发生;同时亦有直接兴奋交感神经系统和肾素-血管紧张素系统的作用,间接促进心肌纤维化的发生^[14]。

1.5 缺血、缺氧

任何组织对于缺血缺氧都存在一种病理生理性的反应,心肌也不例外,而引起心肌缺血缺氧的最主要,也是最常见的原因即冠脉供血不足。心肌缺氧早期的适应性反应表现为心肌冬眠,据统计高达 50% 的冠心病和左心功能障碍的患者存在心肌存活区,这些仍存活但功能障碍的心肌组织称为冬眠心肌。这种心肌在血运重建后功能可改善,但若长期得不到血液灌注,心肌会发生不可逆损伤,甚至坏死。坏死后的心肌微环境可发生很大变化,同时微环境的变化又进一步影响着心肌的修复、重塑^[15]。虽然心肌成纤维细胞目前研究仍较少,但不可否认,其在维持心脏的正常结构功能、促进心肌重塑、纤维化和心衰的发展过程中发挥着重要的作用^[16]。心肌成纤维细胞在数目和表型之间维持着一个动态平衡,当缺血缺氧导致心肌梗死后,其随着微环境的改变可分化为不同的表型,如具有收缩功能的纤维细胞、参与急性心肌梗死修复的肌成

纤维细胞等^[17],而主要存在于心肌瘢痕组织中的肌成纤维细胞是导致心肌纤维化的关键效应细胞^[18]。总体来讲,缺血缺氧可导致心肌损伤并引发心肌微环境的改变,在心脏微环境变化的作用下,心肌成纤维细胞通过一系列的改变促使心肌纤维化的发生。

2 抗心肌纤维化治疗进展

2.1 ACEI 与 ARB 类药物

ACEI 和 ARB 类药物在治疗心肌纤维化中的应用具有很长的历史,疗效较为肯定,但具体机制仍需进一步研究。White 等^[19]通过研究证明,大鼠成纤维细胞内过度合成 AngII 通过激活钙依赖的磷酸激酶 (MAP)、促炎症因子、生长因子等加速心肌纤维化的发生。Zhi 等^[20]通过实验证实, ACEI 与 ARB 可通过多种途径直接抑制心肌纤维化大鼠模型中胶原蛋白在心肌中的表达,改善心肌纤维化大鼠心脏功能。Yu 等^[21]认为 ACEI、ARB 抑制心肌纤维化可能与 ACEI 抑制 AngII 的形成、ARB 阻断 AngII 受体,从而间接抑制心肌中 TGF- β_1 水平有关。

2.2 醛固酮受体拮抗剂

醛固酮受体拮抗剂因其具有抑制心肌重塑及心肌纤维化、改善患者预后的作用而广泛应用于临床。目前认为,该药的主要作用机理与其作用于心肌的醛固酮受体有关,醛固酮可促使心肌成纤维细胞合成、分泌心肌间质增加,同时增加心肌 I 型、III 型胶原纤维的含量等。醛固酮受体拮抗剂在抑制醛固酮生理作用的同时可部分抑制 RAAS 的作用,通过抑制心肌重塑、减少心肌间胶原的沉积,阻止心肌的肥厚性改变^[22]。Phelan 等^[23]的一个随机对照试验的荟萃分析显示出醛固酮受体拮抗剂在改善心脏射血分数及心肌功能上能够发挥独特的作用。醛固酮受体拮抗剂除了在收缩性心力衰竭和原发性醛固酮增多症患者中起着明确的心脏保护作用,越来越多的证据显示在舒张性心力衰竭、高血压导致的心肌肥厚、心房颤动患者中同样起到心脏保护作用^[24]。

2.3 钙通道阻滞剂

目前 CCB 在临床中应用于抗心肌纤维化治疗的疗效和具体机制的研究较少,尚缺乏可靠的科学依据及论证资料。有研究^[25]指出 CCB 可降低由醛固酮或 Ang II 诱发的心肌内胶原含量浓度增高,阻碍心肌纤维化的形成与发展。Olsen 等^[26]发

现,体外培养的成纤维细胞经 PDGF(血小板源性生长因子)刺激后可发生增殖;在其增殖过程中,细胞内存在一过性的 Ca^{2+} 浓度上升,由于 Ca^{2+} 可介导成纤维细胞增殖的信号转导,硝苯地平能够通过抑制这种 Ca^{2+} 浓度的升高发挥抗心肌纤维化的作用。最近有新的理论^[27]认为通过阻断心肌细胞钙离子内流可以减轻细胞内氧化应激损伤、间接对抗 Ang II 导致的心肌纤维化,但其具体作用机制仍不明确。虽然目前仍缺乏大量的临床研究支持,但基础研究已日渐显现出某些 CCB 类药物在预防和阻逆心肌纤维化中具有可观作用。

2.4 中医中药

中医中药抗心肌纤维化的治疗方法有多种,主要包括益气养阴、活血化癖、祛痰舒痹、利水消肿、软坚散结、清热解毒、活血通络等。目前研究较多、临床应用较广泛的为活血化瘀类药物。近年来,中医药抗心肌纤维化治疗的研究主要集中在应用于临床心脑血管疾病的药物上,如黄芪、丹参、当归、苦参、三七、川穹等单味药^[28],其中以黄芪研究较多。Ren 等^[29]研究发现在体内发挥主要生物学作用的黄芪成分是黄芪甲苷,它可以减少心肌中 TGF- β 水平,抑制心肌成纤维细胞胶原的产生,同时具有抗氧化作用,降低缺血、缺氧等氧化应激对心肌造成的损伤,阻止受损心肌纤维化的发生。

2.5 其他

国外在对大鼠急性心肌梗死后应用促红素治疗的研究中指出,促红素可激活促存活信号、抗心肌纤维化、抗心室重塑、选择性在心肌梗死区域促进血管生成,减小梗死面积,从而改善左心功能^[30]。作为一种新型的治疗方法,骨髓间充质干细胞移植治疗心肌纤维化在国内外已有不少报道,其在调节胶原成分、减缓纤维化进程及心肌细胞再生等方面发挥重要作用,有望成为治疗心肌纤维化的一种新手段^[31-32]。另外,陈安平等^[33]在小型香猪的试验中得出肝细胞生长因子可抑制慢性缺血性心脏病心肌纤维化及心肌细胞凋亡,从而抗心室重构、改善心功能的结论。

3 展望

心肌纤维化广泛存在于各类心脏疾病的发生发展过程中,但其具体发病机制尚未完全阐明,且其不同疾病中的具体发生机制亦各不相同。心肌纤维化的发展伴随着心功能的下降,最终发展为难治性心衰,成为心脏病患者死亡的主要原因,预

防与延缓心肌纤维化已是目前治疗各种心脏疾病的重要措施之一。因此,今后应加大力度研究心肌纤维化的具体机制及药物对其的干预效果,以及中西药物联合应用对防治心肌纤维化的作用。

参考文献:

- [1] Segura A M, Frazier O H, Buja L M. Fibrosis and heart failure[J]. Heart failure reviews, 2014, 19(2): 173-185.
- [2] Tao H, Yang J J, Shi K H, et al. DNA methylation in cardiac fibrosis: New advances and perspectives [J]. Toxicology, 2014, 323: 125-129.
- [3] Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2012, 5(1): 15.
- [4] Ma Y, Halade G V, Lindsey M L. Extracellular matrix and fibroblast communication following myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2012, 5(6): 848-857.
- [5] Moore L, Fan D, Basu R, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(4-5): 693-706.
- [6] Fan D, Takawale A, Basu R, et al. Differential role of TIMP2 and TIMP3 in cardiac hypertrophy, fibrosis and diastolic dysfunction[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(2): 268-280.
- [7] 韩瑜, 韩变梅, 柳明珠. 心肌胶原及代谢[J]. 中国循环杂志, 2006, 21(4): 315-317.
- [8] Mendes A B, Ferro M, Rodrigues B, et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly[J]. Medicina (B Aires), 2012, 72(72): 216-220.
- [9] Collier P, Watson C J, van Es M H, et al. Getting to the heart of cardiac remodeling; how collagen subtypes may contribute to phenotype[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(1): 148-153.
- [10] Zhang H, Wu J, Dong H, et al. Fibulin-2 deficiency attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by reducing transforming growth factor-beta signalling [J]. Clin Sci (lond), 2014, 126(4): 275-288.
- [11] Van De Water L, Varney S, Tomasek J J. Mechanoregulation of the myofibroblast in wound contraction, scarring, and fibrosis: opportunities for new therapeutic intervention [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2013, 2(4): 122-141.
- [12] Yue Z, Zhang Y, Xie J, et al. Transient receptor potential (TRP) channels and cardiac fibrosis [J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13(3): 270-282.
- [13] 宋文信, 杜华安, 凌智瑜, 等. 高甲状腺素模型心室组织中血管紧张素转化酶及血管紧张素受体的表达 [J]. 重庆医学, 2010, 39(18): 2413-2416.
- [14] Triggiani V, Iacoviello M. Thyroid disorders in chronic heart failure: from prognostic set-up to therapeutic management [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2013, 13(1): 22-37.

(下转第 70 页)

供影像资料,先进的模拟设备等,这样,教学体系才能完善,教学才能达到质的改变。总之,通过规范化教学和标准化考核,不仅提高了教师的教学水平,而且提高学生的实践能力和综合素质,规范临床技能操作,有力地保障了医学生的培养质量。

参考文献:

- [1] 涂兵,成名翔. 标准化病人在普外科实践教学中的应用[J]. 中国高等医学教育,2009,23(2):95-112.
- [2] 鲁建国,赵华栋,南菁. 对标准化病人教学模式的认识与思考[J]. 山西医科大学学报(基础医学教育版),2006,8(3):

286-287.

- [3] 睦建,高涌. 临床技能学[M]. 北京:人民军医出版社,2013:2.
- [4] 廖明德,梁自乾. 以评估为契机 提高外科学总论教学质量[J]. 广西医科大学学报,2007,37(51):268-269.
- [5] 黄贵华,区铜,何梅燕. 医学类学生临床技能规范化、标准化、人性化培训的探索[J]. 广西中医药大学学报,2009,12(1):211-213.
- [6] 陈创奇,何裕隆,赖佳明. 临床技能比赛促进实习生外科学临床技能提高的教学体会[J]. 高校医学教学研究,2013,3(4):56-58.

(收稿日期 2015-01-16)

(上接第 67 页)

- [15] Watson C J, Collier P, Tea I, et al. Hypoxia-induced epigenetic modifications are associated with cardiac tissue fibrosis and the development of a myofibroblast-like phenotype[J]. Hum Mol Genet,2014,23(8):2176-2188.
- [16] Nam Y J, Song K, Luo X, et al. Reprogramming of human fibroblasts toward a cardiac fate[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013,110(14):5588-5593.
- [17] Hinz B, Phan S H, Thannickal V J, et al. Recent developments in myofibroblast biology:paradigms for connective tissue remodeling[J]. Am J Pathol,2012,180(4):1340-1355.
- [18] Chen C W, Okada M, Proto J D, et al. Human pericytes for ischemic heart repair[J]. Stem Cells,2013,31(2):305-316.
- [19] White M, Montezano A C, Touyz R M. Angiotensin II signaling and calcineurin in cardiac fibroblasts: differential effects of calcineurin inhibitors FK506 and cyclosporine A[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis,2012,6(1):5-14.
- [20] Zhi H, Luptak I, Alreja G, et al. Effects of Direct Renin Inhibition on Myocardial Fibrosis and Cardiac Fibroblast Function[J]. PLoS One,2013,8(12):e81612.
- [21] Yu M, Zheng Y, Sun H X, et al. Inhibitory effects of enalaprilat on rat cardiac fibroblast proliferation via ROS/P38MAPK/TGF- β 1 signaling pathway[J]. Molecules,2012,17(3):2738-2751.
- [22] Nadal J A, Scicli G M, Carhini L A, et al. Angiotensin II stimulates migration of retinal microvascular pericytes: involvement of TGF- β and PDGF-BB[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2002,282(2):739-748.
- [23] Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, et al. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class:a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Heart,2012,98(23):1693-1700.
- [24] Catena C, Colussi G L, Brosolo G, et al. Aldosterone and aldo-

sterone antagonists in cardiac disease: what is known, what is new[J]. Am J Cardiovasc Dis,2012,2(1):50.

- [25] Mishima K, Maeshima A, Miya M, et al. Involvement of N-type Ca^{2+} channels in the fibrotic process of the kidney in rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2013,304(6):665-673.
- [26] Olsen R, Seewald M, Powis G. Contribution of external and internal Ca^{2+} to changes in intracellular free Ca^{2+} produced by mitogens in Swiss 3T3 fibroblasts: the role of dihydropyridine sensitive Ca^{2+} channels[J]. Biochem Biophys Res Commun,1989,162(1):448-455.
- [27] Yue Z, Zhang Y, Xie J, et al. Transient receptor potential (TRP) channels and cardiac fibrosis[J]. Curr Top Med Chem,2013,13(3):270.
- [28] 王保奇,殷子杰. 抗心肌纤维化药物研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2010(4):181-182.
- [29] Ren S, Zhang H, Mu Y, et al. Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review[J]. J Tradit Chin Med, 2013,33(3):413-416.
- [30] Yamada Y, Kobayashi H, Iwasa M, et al. Postinfarct active cardiac-targeted delivery of erythropoietin by liposomes with sialyl Lewis X repairs infarcted myocardium in rabbits[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2013,304(8):1124-1133.
- [31] Li L, Zhang Y, Li Y, et al. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates cardiac fibrosis associated with isoproterenol-induced global heart failure. [J]. Transpl Int, 2008, 21(12):1181-1189.
- [32] Dixon J A, Gorman R C, Stoud R E, et al. Mesenchymal cell transplantation and myocardial remodeling after myocardial infarction. [J]. Circulation,2009,120(11 Suppl 1):S220-S229.
- [33] 陈安平,曾志勇,徐驰,等. 肝细胞生长因子抑制慢性缺血性心脏病心肌纤维化及心肌细胞凋亡的实验研究[J]. 心脏杂志,2012,24(5):578-582.

(收稿日期 2014-11-18)