

· 综述 ·

心肌纤维化机制研究进展

殷云杰, 陈燕春, 杨松*

(宜兴市人民医院心血管内科, 宜兴 214200)

【摘要】 心肌纤维化(MF)是指心肌中正常心肌细胞减少, 心肌成纤维细胞(CFs)增生, I型和III型胶原蛋白比例升高, 排列紊乱, 细胞外基质(ECM)过度生成和沉积。MF是心室重构的主要病理表现, 主要引起心肌舒张和收缩力下降, 为多种心脏疾病的终末期表现, 如高血压、冠心病、心律失常等。本文综述了MF机制的研究进展, 以期寻找有效靶点开发对应药物提供理论依据。

【关键词】 纤维化; 心力衰竭; 心室重构

【中图分类号】 R542

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.07.116

Research progress on the mechanism of myocardial fibrosis

YIN Yun-Jie, CHEN Yan-Chun, YANG Song*

(Department of Cardiology, People's Hospital of Yixing, Yixing 214200, China)

【Abstract】 Myocardial fibrosis (MF) refers to the reduction of normal myocardial cells in myocardium, proliferation of cardiac fibroblasts (CFs) increased proportion of collagen protein type I and type III, disordered arrangement, and excessive production and deposition of extracellular matrix (ECM). MF, the major pathological manifestation of cardiac remodeling, mainly causes the decrease of myocardial diastolic and systolic force. It is the end-stage manifestation of many cardiac conditions, such as hypertension, coronary heart disease, and arrhythmia. This paper reviews the research progress on the mechanism of MF to provide theoretical basis for finding effective targets and developing corresponding drugs.

【Key words】 fibrosis; heart failure; cardiac remodeling

This work was supported by the Youth Project of Wuxi Health and Family Planning Commission (Q201752).

Corresponding author: YANG Song, E-mail: staff052@yxph.com

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是心室重构的主要病理表现, 临床上主要引起心肌僵硬增加、收缩力下降、冠状动脉血流储备降低等, 与多种心脏疾病有密切关系, 如心力衰竭、高血压、冠心病、心律失常等。MF的发生机制较复杂, 目前尚未阐明。研究人员普遍认为MF是由于心肌损伤后, 导致正常心肌细胞坏死、心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)被激活而大量增殖, 持续不断释放促纤维化因子, 最终导致MF^[1]。近年MF发病机制研究取得了一些进展, 主要包括以下方面。(1)转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路;(2)肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS);(3)基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)/基质金属蛋

白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)失衡;(4)多种免疫细胞;(5)微小RNA分子(micro RNA, miRNA);(6)自噬;(7)肿瘤坏死因子超家族(tumor necrosis factor superfamily, TNFSF)。本文从上述方面综述了MF的形成机制。

1 TGF- β 通路与 MF

TGF- β 是一种多效细胞因子, 其功能包括调控炎症反应, 促进细胞增殖、生长及分化, 在肿瘤、血管新生和纤维化等疾病中发挥重要作用。目前已在哺乳动物中分离鉴定出3种结构相似的TGF- β , 即TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3, TGF- β 1广泛存在于各种细胞中。尽管3种TGF- β 分子结构类似, 但作用效应却不同^[2]。

收稿日期: 2019-01-07; 接受日期: 2019-01-30

基金项目: 无锡市卫生和计划生育委员会青年项目(Q201752)

通信作者: 杨松, E-mail: staff052@yxph.com

研究表明心力衰竭动物模型中, TGF- β 表达水平显著升高, 其表达可能与心脏肥大、MF 有关^[3]。心肌压力负荷实验表明随着心肌细胞肥大, TGF- β 1 表达水平明显升高^[4]。过表达 TGF- β 1 的转基因小鼠心脏明显肥大并伴间质纤维化, 而 TGF- β 受体拮抗剂能减弱小鼠 MF 程度, 其主要通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 过表达所致的炎症反应发挥作用^[5]。然而, 也有研究表明阻断 TGF- β 通路可能对压力负荷心肌细胞有害^[6]。心肌梗死中 TGF- β 通过炎症反应在心脏重塑中发挥重要作用, TGF- β 可能是介导心肌梗死后炎症向疤痕转化的主要分子^[7]。研究报道心肌梗死区 TGF- β 和 Smad3 表达上调, TGF- β 可诱导 CFs 增殖, 并促进 I 型和 III 型胶原合成和沉积, 导致 MF 形成^[8]。

TGF- β 通路 with Smads 蛋白家族密切相关, TGF- β 1 与细胞膜表面的 TGF- β 受体 II 结合, 形成二聚体复合物, 同时 TGF- β 受体 I 被激活, 以二聚体形式加入受体复合物, 与 TGF- β 1 结合, 形成受体复合物, 然后作用于 Smad 蛋白 C 端丝氨酸残基, 使其磷酸化, Smad2/3 磷酸化增加后与 Smad4 结合, 形成转录复合体, 进入细胞核内, 调控下游效应基因的激活^[9]。TGF- β /Smads 通路可促进白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF- α 和结缔组织生长因子等表达^[10]。TGF- β 的纤维化作用通过 Smad3 分子介导^[11], 靶向破坏小鼠 Smad3 分子后 MF 减弱。Smad3 与 CFs 分化有关, 并且介导 TGF- β 诱导的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成, 上调 TIMP 表达。Smad3 缺失的 CFs 过度增殖, 但合成能力下降, 收缩功能受损^[11]。

2 RAAS 与 MF

RAAS 的激活参与 MF 形成, 其效应分子包括血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和醛固酮 (aldosterone, ALD)。研究显示 Ang II 和 ALD 通过不同途径参与 MF 的发生和发展。Ang II 诱导 MF 的机制主要是 CFs 增殖、胶原蛋白代谢紊乱以及心肌细胞肥大^[12]。Ang II 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径, 激活细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 促使 CFs 增殖, 增强 I、III 型胶原蛋白的合成引起 MF。研究表明 ALD 在体内外可刺激胶原蛋白合成, 促进肾小管重吸收钠。其次 ALD 还能引起血压升高, 增强血管对儿茶酚胺的敏感性。此外, ALD 通过 I 型甾体类激素受体介导, 刺激 CFs 合成胶原蛋白。

在心功能不全早期, RAAS 有一定的代偿作用, 但 RAAS 长期激活则使全身小动脉强烈收缩, 促进肾上腺皮质释放 ALD, 导致水钠潴留和低钾, 从而加重慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF)^[13]。RAAS 激活还具有促进生长因子产生、促原癌基因表达及增加 ECM 合成等作用, 都可引起心肌肥厚和心室重构^[14]。目前临床针对 RAAS 治疗 CHF 的药物包括血管紧张素转换酶抑制剂 I (angiotensin converting enzyme inhibitor I, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 及 ALD 受体拮抗剂。并且越来越多的循证研究表明抑制 RAAS 激活可改善 CHF 长期预后^[15]。

3 MMP/TIMP 与 MF

心脏 ECM 的动态平衡主要由 MMP 家族来维持。TIMP 通过抑制 MMP 的活性, 阻碍炎症细胞迁移, 使 ECM 含量增加。已有 4 种 TIMP 被发现, 目前研究主要集中在 TIMP-1 和 TIMP-2。TIMP-1 主要抑制 MMP-1 和 MMP-9, TIMP-2 主要抑制 MMP-2^[16]。

胶原代谢主要受 MMP、TIMP 和 TGF- β 调控。MMP 可降解胶原蛋白酶, 心肌表达多种 MMP, 其中 MMP-1 主要降解 I 型和 III 型胶原蛋白。TIMP-1 是 MMP-1 的内源性抑制物, 与 MMP-1 结合后使其失活。MMP-1 和 TIMP-1 呈动态平衡, 调节胶原蛋白的合成和代谢。研究发现 TGF- β 是 TIMP-1 上游的信号分子, 通过上调 TIMP-1 表达参与心脏重塑^[17]。心力衰竭时 TGF- β 和 TIMP-1 表达都上调, 但关于心脏重塑时 MMP 表达的变化尚有争议^[18]: 有学者认为 MMP 表达下调导致胶原蛋白堆积, 心肌发生纤维化; 但也有学者发现心力衰竭时心肌细胞 MMP-1 表达明显增加。也有研究证实缺血-再灌注损伤时 MMP-2 表达上调, 参与心室重构过程^[19]。MMP 尤其是 MMP-2 有望成为治疗心肌缺血再灌注损伤进展为心室重构的靶点。

4 多种免疫细胞与 MF

免疫细胞在 MF 中发挥重要作用, 包括单核-巨噬细胞、肥大细胞以及淋巴细胞等。在损伤的心脏中, 巨噬细胞呈高度异质性, 具有多种表型及功能, 参与炎症调节、纤维化、基质重塑、血管新生等多种进程。活化的巨噬细胞亚群可通过分泌参与基质重塑的蛋白酶和一些细胞因子等进一步调节 MF 的发生^[20]。肥大细胞可分泌各种与纤维化相关的物质, 类胰蛋白酶是肥大细胞的特异性产物, 其含量增加可激活蛋白酶激活受体, 从而选择性诱导丝裂原活

化蛋白激酶家族,促进CFs合成和分泌胶原蛋白^[21]。此外,一些研究发现T淋巴细胞、粒细胞等也可能参与MF进程^[22]。

5 microRNA与MF

miRNA是一类内源性非编码的长度约为22 bp的单链RNA,其主要作用是通过与mRNA互补配对,在转录后水平调控基因。miRNAs在MF形成过程中有重要的调节作用。文献报道miR-21、miR-34a、miR-208a、miR-433和miR-503等具有促进MF作用,而抑制MF的mRNAs主要有miR-1、miR-24、miR-29、miR-30、miR-133和miR-590等^[23,24]。由于miRNA种类繁多且作用机制复杂,故阐明miRNAs调控MF的机制需进一步完善及证实。

6 自噬与MF

自噬是一种由溶酶体介导的高度保守的细胞机制,通过降解细胞内一些生物大分子为细胞重建、再生及修复提供原料,实现细胞内蛋白质和细胞器的再循环。基础水平的细胞自噬可降解并清除受损的蛋白质及细胞器,维持细胞的代谢和功能。研究表明MF与心肌细胞自噬存在关联,通过自噬干预MF有望成为改善MF及心功能的新治疗策略^[25]。CHF的心肌存在自噬性细胞死亡^[26]。心力衰竭中压力超负荷的心肌细胞线粒体自噬明显,通过自噬抑制剂可增加线粒体数量,改善心肌收缩功能,逆转心室重构。然而小鼠糖尿病动物模型研究表明自噬对心肌细胞间质增生及纤维化有一定抑制作用^[27]。鉴于自噬在MF中作用的两面性,未来需进一步研究。

7 TNFSF/TNFRSF与MF

研究发现,心力衰竭患者血浆中Fas/FasL、TNFSF14、TNFSF10、CD40L、骨保护素(osteoprotegerin,OPG)和CD27水平升高,表明这些因子可能直接参与心力衰竭的进展^[28]。OPG/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of NK- κ B,RANK)/核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand,RANKL)轴可能在MF中发挥重要作用。心力衰竭动物模型中OPG、RANKL和RANK水平明显升高^[28]。还有一些研究发现TNFSF配体可作为心力衰竭患者不良预后的预测因子^[29]。

综上所述,MF的机制尚未完全明确,多数研究尚停留于动物实验,有待结合临床进行更深入研究。明确MF机制、寻找有效靶点是未来研究方向。除药物和手术外,根据相关靶点开发对应药物以阻断

或减缓MF进程、保护心功能、提高患者生存质量(尤其是终末期心脏疾病患者),可能是心脏疾病的新治疗途径。

【参考文献】

- [1] Schirone L, Forte M, Palmerio S, *et al.* A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3920195. DOI: 10.1155/2017/3920195.
- [2] Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing[J]. *J Dermatol Sci*, 2004, 35(2): 83-92. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.12.006.
- [3] Salvarani N, Maguy A, De Simone SA, *et al.* TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) plays a pivotal role in cardiac myofibroblast arrhythmogenicity[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(5): e004567. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004567.
- [4] Wang S, Wilkes MC, Leaf EB, *et al.* Imatinib mesylate blocks a non-Smad TGF-beta pathway and reduces renal fibrogenesis *in vivo*[J]. *FASEB J*, 2005, 19(1): 1-11. DOI: 10.1096/fj.04-2370com.
- [5] Sakata Y, Chancey AL, Divakaran VG, *et al.* Transforming growth factor-beta receptor antagonism attenuates myocardial fibrosis in mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(1): 60-68. DOI: 10.1007/s00395-007-0689-5.
- [6] Lucas JA, Zhang Y, Li P, *et al.* Inhibition of transforming growth factor-beta signaling induces left ventricular dilation and dysfunction in the pressure-overloaded heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(2): H424-H432. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2009.
- [7] Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 184-195. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.002.
- [8] 黄明剑, 温志浩, 庞延. TGF- β /Smads信号传导通路与心肌梗死后心肌纤维化关系研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(24): 3213-3215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.022.
Huang MJ, Wen ZH, Pang Y. Research progress in the relationship between TGF-beta/Smads signal transduction pathway and myocardial fibrosis after myocardial infarction [J]. *Chongqing Med*, 2018, 47(24): 3213-3215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.022.
- [9] Wu J, Jackson-Weaver O, Xu J. The TGF β superfamily in cardiac dysfunction[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(4): 323-335. DOI: 10.1093/abbs/gmy007.
- [10] 柯英杰, 朱任, 黄焕雷. 心肌纤维化致病机制的研究进展[J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24(4): 488-492. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2018.04.32.

- Ke YJ, Zhu R, Huang HL. Research progress on pathogenesis of myocardial fibrosis [J]. *South Chin J Cardiovas Dis*, 2018, 24(4): 488-492. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2018.04.32.
- [11] Bujak M, Ren G, Kweon HJ, *et al.* Essential role of Smad3 in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling[J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2127-2138. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704197.
- [12] Zhang N, Wei WY, Li LL, *et al.* Therapeutic potential of polyphenols in cardiac fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 122. DOI: 10.3389/fphar.2018.00122.
- [13] Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, *et al.* Renin-angiotensin system and cardiovascular risk [J]. *Lancet*, 2007, 369(9568): 1208-1219. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
- [14] George J, Struthers AD, Lang CC. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(4): 403. DOI: 10.1007/s11883-014-0403-7.
- [15] 潘晔生, 魏盟, 朱伟, 等. 脑钠肽静脉滴注抑制大鼠心肌梗死后的室室重构[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2011, 10(5): 443-449. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2011.00042.
- Pan YS, Wei M, Zhu W, *et al.* Long-term infusion of brain natriuretic peptide suppresses post myocardial infarction ventricular remodeling in rats [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2011, 10(5): 443-449. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2011.00042.
- [16] 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. DOI: 10.1007/s10741-011-9266-y.
- [17] Kassiri Z, Defamie V, Hariri M, *et al.* Simultaneous transforming growth factor beta-tumor necrosis factor activation and cross-talk cause aberrant remodeling response and myocardial fibrosis in Timp3-deficient heart [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(43): 29893-29904. DOI: 10.1074/jbc.M109.028449.
- [18] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1285-1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
- [19] Hughes BG, Schulz R. Targeting MMP-2 to treat ischemic heart injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(4): 424. DOI: 10.1007/s00395-014-0424-y.
- [20] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
- [21] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
- [22] Sager HB, Kessler T, Schunkert H. Monocytes and macrophages in cardiac injury and repair [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 1): S30-S35. DOI: 10.21037/jtd.2016.11.17.
- [23] 张娟娟, 冀涛, 孙树秋. 调控心肌纤维化的主要微小核糖核酸及其通路研究进展 [J]. *中华地方病学杂志*, 2017, 36(6): 464-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2017.06.020.
- Zhang JN, Ji T, Sun SQ. Research progress in myocardial fibrosis regulated by microRNAs and their pathways [J]. *Chin J Endemiol*, 2017, 36(6): 464-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2017.06.020.
- [24] Wang J, Liew OW, Richards AM, *et al.* Overview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis, and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): e749. DOI: 10.3390/ijms17050749.
- [25] Nishida K, Otsu K. Autophagy during cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 95: 11-18. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.003.
- [26] Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, *et al.* Aging and autophagy in the heart [J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1563-1576. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307474.
- [27] Lee TI, Bai KJ, Chen YC, *et al.* Histone deacetylase inhibition of cardiac autophagy in rats on a high-fat diet with low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 594-601. DOI: 10.3892/mmr.2017.7905.
- [28] Ueland T, Aukrust P, Damas JK, *et al.* The tumor necrosis factor superfamily in heart failure [J]. *Future Cardiol*, 2006, 2(1): 101-111. DOI: 10.2217/14796678.2.1.101.
- [29] Ueland T, Yndestad A, Dahl CP, *et al.* TNF revisited: osteoprotegerin and TNF-related molecules in heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(2): 92-100. DOI: 10.1007/s11897-012-0088-6.

(编辑: 王彩霞)