维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)05－0668－03

若干细胞因子在心室重塑中作用的研究新进展

卜聪亚 综述;陈运贞 审校

(重庆医科大学临床学院心内科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R544.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2002－10－08

心室在缺氧或机械负荷过重时,心肌细胞受神经内分泌系统及细胞因子的影响,发生代偿性的肥大,如病因不去除,心肌过度肥大及胶原增生,则是晚期发生心衰、猝死的重要因素,直接影响预后[1]。研究表明,心肌损伤伴继发免疫系统的激活产生的许多细胞因子参与了重塑的过程,其中重要的有肿瘤坏死因子(TNF－α)、白介素 I(IL－1)、白介素 I(IL－6)及新发现的心肌营养素－1(CT－1)。本文就近年心室重塑中相关细胞因子作用研究的新进展作一综述。

1 细胞因子的生物学特征

1.1 TNF－α

TNF－α在体内主要由单核—巨噬细胞产生,体外则多种细胞如单核—巨噬细胞、T 细胞等均可产生。基因位于人染色体 6p21.1－22。脂多糖(LPS)是诱导 TNF－α产生的最有效物质,此外 IL－1、IL－2、及 TNF－α自身等亦可诱导,而前列腺素(PGE2)、IL－6、IL－10 等则抑制 TNF－α产生。

TNF－α受体有两种,低亲和力的 TNFRp55 利高亲和力的 TNFRp75。TNF－α与受体结合后经一系列信号转导通路,激活作为细胞凋亡执行器的 Caspase 家族酶,从而引发细胞凋亡,还能激活核转录因子(NF－κB、JNK)等,同时诱导原癌基因表达增加。

缺氧上调心肌细胞的 TNF－αmRNA 及蛋白表达,产生浓度依赖性的负性肌力作用[2];TNF－α还促进人成纤维细胞明显增殖。

1.2 1L－1

IL－1 主由单核—巨噬细胞分泌,是高活性细胞因子,生物学作用十分广泛。IL－1 包括 IL－1α、IL－1β和 IL－lra。与心室重塑有关的主要为 IL－1β。IL－lra 是 IL－1 拮抗剂。

LPS 是最有效的 IL－1 诱导剂,此外 IL－2、TGF－α等亦能诱导,地塞米松、cAMP、PGE2 则抑制 IL－1 的产生。

IL－1 的受体有 IL－1RⅠ和 IL－1RⅡ。人 IL－1R 的基因位于染色体 2q12.22 区。IL－1α和 IL－1β结合受体后通过 G 蛋白偶联机制,介导机体炎症、免疫、代谢反应,但 IL－1ra 结合受体后不能产生受体活化信号,反而抑制 IL－1 结合受体。IL－1 能诱导成纤维细胞明显增殖。Blum A[3]等在 CHF 大鼠中,用 IL－1 预处理人鼠心肌,心肌收缩力明显减弱,机制可能与一氧化氮(NO)信号转导途径介导的负性肌力作用有关。

1.3 1L－6

人和小鼠 IL－6 基因分别位于染色体 7p15－21 和 5,编码区之间有 60%的同源性。活化的单核细胞是血液中 IL－6 的主要来源,而局部组织 IL－6 主要由成纤维细胞或局部巨噬细胞产生。此外,TNF－α、促分裂原等均诱导 IL－6 表达,而糖皮质激素、雌激素、环胞霉素 A 等则抑制 IL－6 产生。

IL－6 受体是异二聚体,有一条 80KD 的α链和一条 130KD 的β链(gpl30),该受体使 IL－6 在不同细胞通过细胞本身的特异成分及不同的信号转导途径诱导不同的效应。其信号通路有 JAK/STAT;激活 TyK,通过 Ras－MAPK 途径,从而进入核内,激活下游转录因子[4]。

1.4 CT－1

CT－1 是 Pennica[5]等从小鼠心脏发育的胚胎干细胞中克隆表达出的一种新的细胞因子,是迄今发现的 IL－6 家族中体外诱导心肌细胞肥大的最强

作者介绍:卜聪亚(1972－),女,主治医师,博士,主要研究方向:冠心病的防治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

的细胞因子,分子量为 21.5KD。大鼠与人的 CT-1 分别编码 203 和 201 个氨基酸残基,与小鼠 CT-1 氨基酸序列的同源性分别为 94% 和 80%。在人类,CT-1 基因编码区位于人类染色体 16p11.1-16p11.2。

生理情况下,CT-1 表达于心肌细胞和成纤维细胞,是心血管生长发育所必需的基因,然而,病理情况下,其过度表达则是诱导心室重塑的重要因素。体外实验显示,CT-1 刺激引起的心肌细胞体积的增大表现在 K 度上,而细胞的宽度没有明显改变,这与 α 肾上腺素能刺激作用不同。CT-1 与心肌细胞膜 gpl30/(白血病抑制因子受体)LIFRβ 亚基复合物结合,激活信号通路 JAK/$STAT_3$[6],使 $STAT_3$ 发生酪氨酸磷酸化后进行核转位,结合特定的 DNA 序列,激活心肌肥厚相关基因,导致心肌重塑。

2 细胞因子对心室重塑的作用

2.1 诱导心肌细胞肥大

Ono[7]等对急性心梗大鼠研究发现,梗塞区与非梗塞区心肌 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达明显增加,至 20 周后,非梗塞区这些因子表达仍明显高于正常,其中 IL-1β 表达最高,且其表达水平与非梗塞区胶原含量呈高度正相关,与左室舒张末内径增加及左室舒缩功能失调也密切相关。机制可能为 IL-1β 通过诱导胚胎基因 ANF 和 β-MHC 表达而诱发心肌肥大,同时这些因子在转录水平调节。Ica-L 通道蛋白,此外还可通过上调环氧化酶/PE 和 PKC 信号通路,激活原癌基因,介导心肌细胞肥大。

CT-1 可增加心肌细胞内底物的酪氨酸残基磷酸化,包括 STAT 家族,诱导心肌细胞肥大。同时,CT-1 还能激活胚胎基因心房肽及立早反应基因如 c-fos、c-myc 等的表达。在 12 周龄的 SHR 心室,用 Northem 分析显示,CT-lmRNA 水平明显增加。Jougasaki 等[8]显示,实验性心衰时心室 CT-lmRNA 水平和心室重量正相关。Fukuzawa 等[9]报道,CT-1 可上调新生大鼠心肌细胞血管紧张素肽原表达,和增加 Ang Ⅱ 生成,介导心肌细胞肥大,而氯沙坦可明显减轻此种效应,提示在促发心肌肥大中,G 蛋白偶连受体和细胞因子间有着十分重要的交互作用。

2.2 促进间质细胞的增生

晚近研究显示,IL-1β 通过 NO 非依赖性机制引起心肌肥厚和钙调节基因的下调,同时改变了缺血性心脏病的胶原聚集表型。在某些情况下,IL-1β 对人类成纤维细胞产生促有丝分裂效应。IL-1β 对成纤维细胞的作用很复杂,目前研究结果不一。Palmer[10]等报道,IL-1β 对培养的心肌成纤维细胞有抗增殖效应,而 Thaik 等[11]发现,IL-1β 尽管抑制 DNA 合成,但在培养鼠心肌细胞上刺激蛋白合成。因此,对于体内 IL-1β 对胶原沉积的确切作用尚有待进一步研究。

基质金属蛋白酶(MMP)能导致胶原纤维的变性、降解以及新胶原的合成。而 MMP 又受细胞因子调节。新近显示,过度表达 TNF-α 的转基因大鼠(TNFl.6)表现出特征性心室重塑及心力衰竭,同时伴有 MMP-1、MMP-9 表达的明显增加和胶原沉积及变性。用腺病毒载体实施的抗 TNF-α 治疗不仅减弱了 MMP-2 和 HMMP-9 的活性,而且显著降低胶原的转录,阻止胶原的合成、沉积与变性,因而,认为 TNF-α 在体内通过 MMP 调节 ECM[12,13]。

局部 RAAS 系统的激活是心肌间质纤维化发生发展的主要机制,主要与其对细胞因子网络的影响有关。TNF-α、IL-1β 可分别使与其共同培育的心肌纤维母细胞 AT_1RmRNA 表达上调 5、2.4 倍。

新近,Tsuruda[14]等体外研究显示,CT-1 刺激犬成纤维细胞的增殖除受 gpl30/LIF 信号转导通路的激活影响外,还受内皮素受体(ET_A)影响,而且二者有协同作用,推测 CT-1 信号通路可能与内皮素系统(ETS)也有交互联系,这一重要发现可能为心室重塑的研究带来新的突破。

2.3 抑制心肌收缩性

TNF-α、IL-1β、IL-6 等均直接影响心脏收缩功能[15],Talwar 等[16,17]用免疫发光法定量显示心衰病人血浆 CT-1 水平明显增高,且与心衰的严重程度正相关。CHF 时 TNF-α 明显增高,反复多次输入 TNF-α 可致心肌收缩力下降。目前认为,细胞因子介导心肌收缩功能下降的机制可能与其诱导心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞表达 iNOS 导致 NO 的局部浓度增加,通过 NO 依赖或非依赖性鸟苷酸环化酶通路抑制心肌收缩力,同时使 β-肾上腺素受体失偶联等有关,但确切机制不清[18,19]。同时发现 IL-1β、TNF-α 与左室重塑有很好的相关性,而 IL-6 弱些。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.4 对心肌细胞凋亡影响

近年研究发现,心室重塑不仅表现为心肌细胞的异常肥大和间质的纤维化,而且有凋亡的发生。研究表明,在某些病理情况下,如 AMI、SHR 中,心肌细胞凋亡参与了心室和血管的重塑。已发现,TNF－α、IL－1、ILGF－1 等可促发心肌细胞凋亡,而 CT－1 则是凋亡的抑制因素[20]。

3 结语

总之,心室重塑是一个多系统参与的复杂病理过程,其中,许多细胞因子交织成网,在生物学效应上相互重叠、相互促进、相互抑制,同时细胞因子系统与体内影响心室重塑的两大重要系统 RAAS 和 ETS 有交互联系,起着重要的调控作用。深入探讨细胞因子在心室重塑中的作用,对从细胞因子途径预防和逆转心室重塑,改善预后,有着十分重要的理论和实际意义。

参 考 文 献

[1] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling－concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000; 35(3): 569－582.

[2] Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor － α in the adult mammalian heart [J]. J Clin Invest, 1993; 9(5): 2303－2307.

[3] Blum A, Miller. Role of cytokines in heart failure[J]. Am Heart J, 1998; 135 [2]: 181－186.

[4] Yoshida K, Taga T, Saito M. Targeted disruption of gpl30, a common signaling transducer for the interleukin 6 family of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996; 93(1): 407－411.

[5] Pennica D, King KL, Shaw KJ, et al. Expression cloning of cardiotrophin－1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92(4): 1142－1146.

[6] Kunisada K, Negoro S, Tone E, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin －induced cardiomyopathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000; 97(1): 315－319.

[7] Ono K, Matsumori A, Shioi T, et al. Cytokines gene expression after myocardial infarction in rats hearts: possible implications in left ventricular remodeling[J]. Circulation, 1998; 98 (2): 149－156.

[8] Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A, et al. Augmented cardiac cardiotrophin －1 in experimental congestive heart failure[J]. Circulation, 2000; 101 (1). 14－17.

[9] Palmer J, Hartogensis WE, Patten M, et al. Interleukin －1 β induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture[J]. J Clin Invest, 1995; 95(6): 2555－2564.

[10] Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, et al. Effects of inflammatory cytokines on growth and growth factor expression in cardiac myocytes and fibroblasts[J]. Circulation, 1995; 92[I]: I－569－I－570.

[11] Li, Y. Y. Mctieman, C. F. Feldman A. M, et al. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells[J]. Carvasc Res, 1999; 42(1): 162－172.

[12] Lee, E, Vaughan, D. E, Parikh, S, H. Regulation of Matrix Metalloproteinases and plasminogen Activator Inhibitor －1 Synthesis by Plasminogen in Cultured Human Vascular Smooth muscle Cells[J]. Circ Res, 1996; 78(1): 44－49.

[13] Gum R, Wang ,H, Langyel, E, et al. Regulation of 92 Kda type IV collagenase expression by the jun aminoterminal kinase and extracellular signal －regulated kinase －dependent signaling cascades[J]. Oncogene, 1997; 14(12): 1481－1493.

[14] Tsuruda T, Jougasaki M, Boerrigyer G, et al. Cardiotrophin－1 stimulation of cardiac fibroblast growth－roles for glycoprotein 130/leumemia inhibitory factor receptor and the endothelin type A receptor[J]. Circ Res, 2002; 90(2): 128－134.

[15] Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function [J]. Circulation, 1997; 95(4). 778－781.

[16] Talwar S, Downie PF, Squire IB, et al. An immunoluminometric assay for cardiotrophin－1: a newly identified cytokine is present in normal human plasma and is increased in heart failure[J]. B iochem B iophys Res Commun, 1999: 261 (3): 567－571.

[17] Talwar S, Squire B, Downie PF, et al. Plasma N terminal pro －brain natriuretic peptide and cardiotrophin －1 are raised in unstable angina[J]. Heart, 2000: 84(4): 421－424.

[18] Chandrasekar B, Streitman JE, Colston JT, et al. Inhibition of nuclear factor K Battenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric oxide synthase expression in postischemic myocardium[J]. Biochim Biophys Acta, 1998; 1406(1): 91－106.

(下转第 674 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

Res Commun, 1995;212:1001.

[4] Park KS, Kim NG, Kim JJ, et al. Differential regulation of MAP kinase cascade in human colorectal tumorigenesis[J]. Br J Cancer, 1999;81:1116.

[5] Eggestion S, Franke M, Kutschka I, et al. Expression and activity of mitogen activated protein kinases in human colorectal carcinoma[J]. Gut, 1999;44:834.

[6] Bang YJ, Kwon JH, Kang SH, et al. Increase MAPK activity and MAP-1 overexpression in human gastric adenocarcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998;250:43.

[7] Kuno Y, Kondo K, Iwata H, et al. Tumor-specific activation of mitogen-activated protein kinase in human colorectal and gastric carcinoma tissues[J]. Jpn J Cancer Res, 1998;89:903.

[8] Miki H, Yamada H, Mitamura K. Involvement of MAP kinase in apoptotic and proliferative alteration in human colorectal cancers[J]. Anticancer Res, 1999;19:5283.

[9] Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma[J]. Cancer-Res, 1997;57:1276-1280.

[10] Murata H, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 1999;94:451-455.

[11] Fan XM, Wang CY, Lin M, et al. Interleukin-1β induce cyclo-oxygenase-2 expression in gastric cancer cells by the p38 and p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling pathways[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001;16(10):1098-1104.

[12] Michael K, Sasaki E, Halter F, et al. HGF triggers activation of the COX-2 gene in rat gastric epithelial cells: action mediated through the ERK2 signaling pathway[J]. FASEB, 1999;13(15):2184-2189.

[13] Mifflin J L, Saada J F, Dimari J, et al. Mechanisms of aspirin-mediated PGHS-2 gene induction in a human intestinal supepthelial myofibroblast cell line[J]. Gastroenterology, 1998;114(4pt2):G0934.

[14] Elder DJ, Halton DE, Playle LC, et al. The MEK/ERK pathway mediates COX-2-selective NSAID-induced apoptosis and induced COX-2 protein expression in colorectal carcinoma cell[J]. Int J Cancer, 2002;99:323-327.

[15] Lennon AM, Ramauge M, Pierre M. Role of redox status on the activation of mitogen-activated protein kinase cascades by NSAIDs[J]. Biochem Pharmacol, 2002;63:163-170.

[16] Kim TI, Jin SH, Kim WH, et al. Prolonged activation of mitogen-activated protein kinase during NSAID-induced apoptosis in HT-29 colon cancer cells[J]. Int J Colorectal Dis, 2001;16:167-173.

[17] Rice PL, Goldberg RJ, Ray EC, et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation and induction of apoptosis by sulindac metabolites[J]. Cancer Res, 2001;61:1541-1547.

[18] Schwenger P, Bellosta P, Vietor I, et al. Sodium salicylate induces apoptosis via p38 mitogen-activated protein kinase but inhibits tumor necrosis factor-induced c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase activation[J]. Pro Natl Acad SciU S A, 1997;94:2869-2873.

[19] Husain SS, Szabo IL, Pai R, et al. MAPK(ERK2) kinas-a key target for NSAIDs-induced inhibition of gastric cancer cell proliferation and growth[J]. Life Sci, 2001;69:3045-3054.

[20] Reddy S, Hirose Y, Lubet R, et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2000;60:293-297.

[21] Tegeder I Pfeilschifer J Geisslinger G. cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors[J]. FASEB, 2001;15(12):2057-2072.

(上接第 670 页)

[19] Cheng XS, Shimokawa H, Mmii H, et al. Role of superoxide anion in the pathogenesis of cytokine-induced myocardial dysfunction in dogs in vivo[J]. Cardiovasc Res, 1999;42(3):651-659.

[20] Chosh S, NgLL, Talwar S, et al. Cardiotrophin-1 protects the human myocardium from ischemic injury. Comparision with the first and second window of protection by ischemic preconditioning[J]. Cardiovasc Res, 2000;48(3):440-447.