

· 综 述 ·

TGF- β 1/SMAD2 信号通路与房颤心房结构重构关系的研究进展*陈丰运 综述, 肖 骅 Δ 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

关键词: 心房颤动; 心房纤维化; 转化生长因子 β 1; Smad2

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)18-2369-03

心房颤动 (atrial fibrillation), 简称房颤, 是临床上最常见的心律失常, 其中约 70% 继发于器质性心脏疾病, 30% 为独立性房颤。器质性心脏疾病, 如二尖瓣膜疾病、冠心病、心包炎、充血性心力衰竭、甲状腺功能亢进性心脏病、高血压性心脏病、心脏退行性病变^[1] 等, 均可引起心房压力升高和 (或) 心房扩张, 从而诱发房颤。与正常人和阵发性房颤相比, 永久性房颤患者左心房更大^[2]。另有研究发现, 肥胖、高血糖^[3] 等也可引起房颤。随着体质量的增加, 以及高血糖状态的持续存在, 心房的直径、电传导和炎性浸润、脂质沉积、促纤维化因子及纤维化程度都在增加。以上变化均在诱导房颤发生和维持中起重要作用。

1 心房颤动与心房结构重构

房颤的两大主要机制: 心房电重构 (electrical remodeling) 和结构重构 (structural remodeling)。房颤是心房电重构、结构重构及心房舒缩功能重构的结果。在房颤从阵发性到持续性, 再发展成为永久性的整个病理生理学过程中, 心房动作电位和有效不应期缩短, 心房传导速度和有效不应期频率适应性等发生一系列复杂变化, 即心房电重构; 同时出现心房扩张、纤维化改变, 及心脏超微结构发生变化, 如胶原沉积、纤维化程度增加^[4], 即结构重构。电重构是可逆的, 而结构重构被认为是房颤发生和维持的关键所在。心房结构重构在房颤发生机制中比电重构扮演更为重要的角色^[5], 但电重构和结构重构不是相互孤立的, 两者共同促进和维持房颤^[6]。既往研究证实, 电重构进一步引发、加重结构重构, 导致永久性房颤, 反过来, 永久性房颤又可引起心房电重构、促进细胞外基质基因表达, 最终导致心房结构重构^[6], 即房颤又可促使房颤延续, 称之“房颤引起房颤”。

心房纤维化被认为是房颤结构重构组织病理学上最重要的特征性改变。正常情况下, 心脏细胞间质成分约 85% 由 I 型胶原和 III 型胶原构成, 心肌纤维化主要表现为细胞间质中胶原沉积增多、各型胶原比例失调和排列紊乱。细胞外基质的体积和成分比例与房颤的持续性有密切关系。研究发现, 房颤发生率随心房纤维化程度的增加而增加, 持续性房颤的维持和难以转复与心房间质纤维化密切相关。房颤心房组织也比正常心房组织胶原增生明显、纤维化程度更严重^[7]。

2 TGF- β 1/Smads 通路

2.1 TGF- β 1 转化生长因子 β (TGF- β) 超家族包括多种结构和功能相关的多肽生长因子, 如 TGF- β s (即狭义 TGF- β)、活化素 (activins)、抑制素 (inhibins)、骨形成蛋白 (BMPs) 和苗勒抑

制物 (mullerian) 等。TGF- β 有 6 种异构体 (TGF- β 1~6), 人体内主要存在 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种^[8], 以 TGF- β 1 在体细胞系中含量最多、活性最强、功能最多, 是目前临床研究的重点和热点。

TGF- β 1 由两条多肽链单体以二硫键相连组成。新合成的 TGF- β 1 是无活性的前体, 分为信号肽、潜活相关多肽及成熟的 TGF- β 1 三部分, 经酶解后形成有活性的 TGF- β 1, 再与其受体结合发挥生物学效应。

TGF- β 受体 (T β R) 是细胞内近膜区一组高度保守的氨基酸序列, 按照相对分子质量大小可分为: T β R-I ($50 \times 10^3 \sim 60 \times 10^3$)、T β R-II ($75 \times 10^3 \sim 85 \times 10^3$) 和 T β R-III ($250 \times 10^3 \sim 350 \times 10^3$)^[9]。T β R-I 和 T β R-II 型受体为糖蛋白, 是 TGF- β 1 信号通路传导所必需的。T β R I 胞内近膜区含有丝氨酸-甘氨酸-丝氨酸-甘氨酸-丝氨酸-甘氨酸-甘氨酸序列, 即 GS 区 (Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly, GS), 其丝氨酸/苏氨酸残基能够被 T β R II 磷酸化, 磷酸化后 T β R II 可激活 T β R I。如果缺乏 T β R I 的表达, TGF- β 1 信号则不能下传。T β R II 胞内羧基端有一个富含丝氨酸/苏氨酸残基的短尾, 但无 GS 区。T β R-III 型受体是一种跨膜蛋白聚糖, 虽不参与 TGF- β 1 的信号转导, 但能调节 TGF- β 1 与信号转导受体的结合。

TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 功能相似, 它们在活体外有相同的功能, 但在体内, 其生物学功能却不尽相同。TGF- β 1 具有多种生物学功能, 对炎症、组织修复、胚胎发育、细胞生长和分化, 及对免疫功能的调节。TGF- β 1 与细胞外基质沉积关系最为密切, 被公认为器官纤维化的治疗靶点之一^[10]。

2.2 Smads Smads 家族蛋白结构具有很高的同源性, 典型的 Smads 蛋白由 N 端的 MH1 区 (mad homology 1)、C 端的 MH2 区 (mad homology 2) 和二者之间的连接区 (linker) 3 个结构区域组成。依据结构和功能, Smads 蛋白可分为 3 大类^[11]: (1) 通路限制性或受体活化型 Smad, 包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8 和 Smad9, 均具有通路特异性, 依据激活通路不同, 其又分为两类: 激活素 TGF- β 激活的 AR-Smads, 包括 Smad2 和 Smad3, 以及骨形成蛋白等激活的 BR-Smads, 包括 Smad1、Smad5、Smad8 和 Smad9。(2) 共同通路性 Smad, 主要是指 Smad4, 其能够与受体活化型 Smads 结合形成异源寡聚体复合物移入核内, 从而参与 TGF- β 的跨膜信号转导。(3) 抑制性 Smads, 包括 Smad6 和 Smad7, 此二者以不同方式抑制 Smads 的信号转导。与其他 Smads 蛋白相比, 抑制性 Smads 缺少 MH1 区, C 端没有受体磷酸化位点序列, 故不能被 TGF-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81300140); 重庆市自然科学基金资助项目 (CSTC, 2009BB5405); 国家临床重点专科建设项目经费资助 (财社 [2011] 170 号)。 作者简介: 陈丰运 (1989-), 硕士, 住院医师, 主要从事心房颤动相关机制研究。 Δ 通讯作者, Tel: 13452343585; E-mail: xiaohua197408@163.com。

β 受体磷酸化。Smads 蛋白在 TGF- β 信号从细胞表面受体传导至胞核内的过程中起关键性作用,不同类型的 Smad 蛋白在 TGF- β 信号转导中,扮演着不同的角色。

2.3 TGF- β 1/Smads TGF- β 1/Smads 信号转导通路中,TGF- β 1 活化后,在细胞表面与 T β R II 结合,同时激活 T β R II 磷酸化激酶。TGF- β 1 与 T β R II 结合后,再经 T β R I 识别、结合,形成 TGF- β 1/T β R II/T β R I 复合物,此复合物与活化的 T β R II 磷酸化激酶作用后,复合物自身可发生磷酸化改变从而被激活。TGF- β 1/T β R II/T β R I 复合物的形成是 TGF- β 信号得以转导所必需的。

Smads 作为 TGF- β 1 惟一的作用底物,经 TGF- β 1 调节活化,是 TGF- β 1 最关键的下游调节因子,参与 TGF- β 1 信号从胞质进入胞核的中心环节。TGF- β 1/T β R II/T β R I 复合物作用于其细胞质内的下游分子,开启 TGF- β 1/Smad 信号通路传导,使 Smad2 和(或)Smad3 C 端区 MH2 结构区域磷酸化,从而使 Smad2/Smad3 与 Smad4 结合形成异源寡聚体复合物^[12]。该异源寡聚体复合物转移至细胞核内,通过与其他转录因子共同调节或直接与 DNA 结合两种方式对相应靶基因的转录进行调控。

3 TGF- β 1/Smad2 与房颤心房结构重构

传统理论认为,持续性心房电重构,最终引发结构重构,导致永久性房颤发生。而结构重构主要表现为心房肌形态和结构上的改变。对房颤患者进行研究发现,胶原沉积和心房纤维化与房颤发生密切相关^[13]。犬模型研究也发现,房颤犬心房肌纤维排列紊乱、线粒体增大、肌浆网扩张及细胞核增大,甚至心房纤维化。心房纤维化改变是心房结构重构的重要特征,其改变了心房的电传导和兴奋性,是房颤发生和维持的基础。在房颤发生早期即存在心房组织的纤维化,表现为超微结构改变,修复性纤维替代了凋亡或是坏死的心肌细胞,与此同时,反应性纤维也会在心肌束的间隙中增生,密集而无规则的胶原纤维相互编织,在形态上分割割断剩余存活的心肌细胞,导致心房肌细胞束分离及扰乱细胞脉冲传播,引起心房局部电传导减慢和异质性增加^[5],为单向阻滞和环路形成提供了病理基础。心房纤维化能够通过阻碍氧气扩散和引起局部电生理及生物力学特性改变,增加心肌缺血,是房颤的启动和维持因子。

影响心房纤维化的因素有 TGF- β 1、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、结缔组织生长因子、炎症和氧化应激因子、血管紧张素 II、基质金属蛋白酶、碱性成纤维生长因子等。其中 TGF- β 1 作为最强的细胞外基质沉积促进剂和关键的致纤维化因子扮演着关键性角色^[14]。心房肌细胞通过自分泌或旁分泌 TGF- β 信号和增加氧化应激作用,促进肌原纤维降解,改变细胞外基质胶原蛋白的构成比例。

研究发现,二尖瓣型心脏病患者术前 TGF- β 1 浓度和胶原蛋白 III mRNA 水平越高,其左心房纤维化程度越重^[15]。另有报道,左心耳组织中 TGF- β 1 表达的高低与射频消融术治疗房颤的效果有关,而消融术后恢复窦性心律的一组患者中,TGF- β 1 mRNA 和蛋白表达水平较低。TGF- β 1 水平可作为非突发性房颤经导管消融治疗后,房颤复发及预后评估的一个独立预测因子。Oakes 等^[16]报道,用核磁共振成像技术所测得的左心房纤维化程度与房颤经射频消融术后复发呈正相关。TGF- β 1 浓度越高,心房纤维化程度越重,发生持续性房颤的可能性越大,经射频消融治疗后,房颤复发的可能性也越大。因此,心房纤维化与房颤发生、发展、治疗和预后均有相关性。

心房纤维化作为房颤的始动因子和继发结果,两者恶性循环加重心脏损害。基于 TGF- β 1 转基因技术建立的心房纤维化小鼠模型,在没有心房离子重构、心房腔扩大和心力衰竭引起血流动力学改变的情况下,仅心房细胞间质纤维化就足以诱发房颤。并且,TGF- β 1 持续高表达的小鼠可选择性地引起心房而不是心室纤维化,说明心房成纤维细胞对 TGF- β 1 的刺激更敏感。进一步研究发现,心肌纤维化可被 TGF- β 1 抗体抑制,抑制 TGF- β 1 活性可使心肌纤维化减轻和延缓^[17]。心肌纤维化过程伴随着 TGF- β 1 及其下游 Smad2、Smad3 蛋白表达上调。Smad 蛋白依赖性通路是 TGF- β 1 的经典信号转导通路,涉及多种 Smad 蛋白(Smad2、3、4、6、7),在心脏主要通过磷酸化 Smad2 发挥作用,房颤患者心房中 Smad2 和磷酸化 Smad2 水平明显上升^[18]。Smad2 磷酸化后,与 Smad3、Smad4 形成复合物进入细胞核内。体外研究证实,心房成纤维细胞中 Smad2 经过磷酸化作用后进入细胞核^[19]。Smads 磷酸化后,激活细胞外基质分子表达,如 Collagen VI、endoglin、金属基质蛋白酶家族成员(MMP2、MMP9 和 TIMP1),从而引发结构重构^[18、20]。因此,TGF- β 1/Smad2 被认为是房颤结构重构的关键信号通路。

4 结 语

心房电重构和结构重构是房颤发生的两大重要机制。心房结构重构在房颤发生机制中比重重构扮演更为重要的角色,是房颤发生和维持的关键所在。心房纤维化被认为是房颤心房结构重构组织病理学上最重要的特征性改变。心房纤维化既是房颤的始动和维持因子,又是房颤的继发结果,两者相互作用、恶性循环,导致心房纤维化程度不断加重和永久性房颤发生,且不利于房颤的治疗。TGF- β 1/Smad2 信号通路是房颤心房纤维化病程中最重要的中心环节,TGF- β 1 通过磷酸化 Smad2 引起心房细胞外基质纤维化。TGF- β 1 浓度越高,心房纤维化程度越重,发生持续性房颤的可能性越大,经射频消融治疗后,房颤复发的可能性也越大。TGF- β 1/Smad2 信号通路与房颤发生、发展、治疗及预后密切相关。

随着 TGF- β 1/Smad2 信号通路在房颤心房结构重构中作用机制研究的不断深入,将进一步丰富房颤发生的机制,为临床干预和治疗房颤,寻找新的分子靶点提供良好的理论基础。

参考文献:

- [1] Kojodjojo P, Kanagaratnam P, Markides V, et al. Age-related changes in human left and right atrial conduction [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(2): 120-127.
- [2] Fuchs T, Baron EL, Leitman M, et al. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? [J]. *Echocardiography*, 2013, 30(2): 140-146.
- [3] Liu C, Fu H, Li J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, Ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(7): 543-550.
- [4] Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation; a systematic review of the published data [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(21): 2021-2028.
- [5] Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrilla-

- tion using delayed-enhanced MRI; implications for disease progression and response to catheter ablation[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10):1475-1481.
- [6] Katoh Y, Nakazato Y. Can we predict electroanatomical remodeling of left atrium in patients with Non-Valvular atrial fibrillation by transforming growth factor-beta and tissue inhibitor of metalloproteinase-1? [J]. *Cir J*, 2011, 75(3):536-537.
- [7] Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease[J]. *Heart*, 2004, 90(4):400-405.
- [8] Aupperle H, Baldauf K, Maerz I. An immunohistochemical study of feline myocardial fibrosis[J]. *J Comp Pathol*, 2011, 145(2/3):158-173.
- [9] 陈蓉, 谢梅林. TGF- β /Smads 信号通路在心肌纤维化发生和治疗中应用前景的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(9):1189-1192.
- [10] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(22):3056-3062.
- [11] Lan HY. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(7):1056-1067.
- [12] Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF- β family proteins in development and disease [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(9):1000-1004.
- [13] He XY, Gao XR, Peng LY, et al. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific arakadia-mediated downregulation of Smad7[J]. *Circ Res*, 2011, 108(2):137-164.
- [14] 张超, 刘旭. 心房颤动与心房纤维化机制的研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2011, 38(4):213-216.
- [15] Yeh YH, Kuo CT, Chan TH, et al. Transforming growth factor-beta and oxidative stress mediate tachycardia-induced cellular remodelling in cultured atrial-derived myocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(1):62-70.
- [16] Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2009, 119(13):U123-1758.
- [17] Kania G, Blyszczuk P, Stein S, et al. Heart-infiltrating prominin-1⁺/CD133⁺ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis [J]. *Circ Res*, 2009, 105(5):462-470.
- [18] Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, et al. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(1):189-208.
- [19] Miyazawa K, Shinozaki M, Hara T, et al. Two major Smad pathways in TGF-beta superfamily signalling[J]. *Genes Cells*, 2002, 7(12):1191-1204.
- [20] Choi EK, Chang PC, Lee YS, et al. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF-beta 1[J]. *Circ J*, 2012, 76(6):1354-1362.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-10)

• 综 述 •

托吡酯预防偏头痛发作的研究*

秦冬梅, 邹 撰, 周超然, 母发亮 综述, 欧阳颖[△] 审校

(四川省人民医院儿科, 成都 610072)

关键词: 托吡酯; 儿童; 成人; 偏头痛; 预防

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)18-2371-03

偏头痛在儿童中发生的年龄一般在 5~15 岁, 患病后会严重影响儿童正常生活和学习质量, 并且最终还可能致残; 成人偏头痛大多数发生在青壮年时期。儿童偏头痛与老年偏头痛的不同之处在于: 儿童偏头痛是以头痛为主要表现, 头痛持续时间较短, 并且大部分为双侧性疼痛^[1]; 然而, 老年偏头痛患者最先出现的症状是视觉与感觉的异常, 一般头痛症状往往发生在入睡前^[2]。常用的预防治疗偏头痛的选择性用药有抗抑郁剂(代表药为阿米替林)、 β -受体阻断剂(代表药为普萘洛尔)、钙离子拮抗剂(代表药物为氟桂利嗪)、5-羟色胺(5-HT)受体激动剂(代表药为苯噻啶)、非甾体类抗炎药等, 这些药物

均有一定疗效, 但其中某些药物所带来的不良反应也很明显^[3-5]。况且, 赛庚啶、阿米替林等药物在预防偏头痛发作方面还没有十分可靠充足的疗效证据, 尼莫地平 and 可乐定针对预防偏头痛发作已有研究证实无效^[3]。近年来, 随着大脑皮层高敏感性机制和 γ -氨基丁酸(GABA)/谷氨酸盐失衡机制在偏头痛发病学说中的提出, 使得托吡酯逐渐成为儿童及成人偏头痛防治的一线用药。托吡酯预防治疗偏头痛的作用机制可能包括以下几方面: (1) 阻断电压门控钠离子通道; (2) 使 GABA 作用增强并使 GABA 受体大量激活; (3) 可以阻断钙离子通道, 减少谷氨酸等神经递质释放; (4) 可以调节三叉神经血管的信