

文章编号 1006-8147(2014)02-0162-03

综述

慢性肺源性心脏病发病机制及治疗靶点研究进展

李广斌 综述

(天津市胸科医院病理科, 天津 300222)

关键词 肺源性心脏病; 血管舒缩功能; 血管重构; 氧化应激
中图分类号 R541.5 文献标志码 A

慢性肺源性心脏病(chronic pulmonary heart disease)简称肺心病,是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)长期发展的结果^[1-2],近年发病呈逐渐升高趋势,其发生的主要病理基础是肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)^[3]。肺动脉高压时肺循环阻力进行性增加,加重了右心室负担,由此导致的右心室长期超负荷运转是引起右心衰竭的主要原因,研究表明,肺动脉高压的形成与多种分子的异常变化及其发生的时序性有关,主要包括血管舒缩功能异常、肺血管重构氧化反应等环节。研究肺心病的发病机制,并针对各关键靶点进行干预,对肺心病的防治具有重要指导意义。本文对近年肺心病的发病机制和治疗靶点研究进展做一综述。

1 ACE/ACEI 与肺血管舒缩功能异常

肺血管异常的收缩或舒张是导致肺动脉高压的常见原因,由于其它肺疾患导致肺内血管含氧量下降,引起肺动脉异常收缩或痉挛,常导致肺血管阻力的增加,在慢性病患者,这种持续而广泛的肺血管异常收缩,将导致肺动脉压力升高,最终引起肺动脉高压形成肺心病。因此,明确血管舒缩功能的调节因素,并以其为靶点进行干预可以有效防治肺心病的发生和发展。

1956年 Skeggs 和他的同事在血浆中首先发现了血管紧张素转化酶(ACE),1981年,美国食品和药物管理局批准卡托普利(一种血管紧张素转化酶抑制剂)用于临床。一般认为,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的药理作用主要是控制高血压,保护心脏。以往认为,ACEI类药物主要对肾素-血管紧张素系统(RAS)和内皮系统起调节作用,近年来,选择性 ACEI 和血管紧张素转化 2(ACE2)的发现,丰富了 ACEI 现有的作用。多个临床试验证实,早期应用 ACEI 可降低心肌梗死后梗死区室壁的扩张,从而

起到维持心功能,降低死亡率的作用。在采取联合应用 ACEI 与 ARB(血管紧张素受体 II 拮抗剂)的慢性心衰大鼠实验中发现,ACEI 能改善大鼠的心肌舒张功能,降低内皮素-1(ET-1)、白介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,其相关心肌细胞凋亡基因表达亦低于对照组,我们可以推测,ACEI 抑制心肌肥大的发生与遏制 Ang II 表达有关,并通过调节炎症因子的表达,干预氧化应激过程而降低心肌肥大的风险,起到对心肌的保护作用^[4-5]。临床观察中,血中 ACE 活性增加,COPD 患者的病情也逐渐加剧,血中 ACE 水平与心室肥厚程度呈正相关,Fedorova 等^[6]通过研究临床 137 例 COPD 患者血中 ACE 水平和心功能表现的相关性,也得出了类似结论。另外的研究显示,应用血管紧张素转化酶抑制剂可以缓解肺心病症状,可能与其扩张肺动脉、降低肺循环阻力有关^[7]。Krushka 等^[8]为 COPD 患者应用雷米普利(血管紧张素转化酶抑制剂)12个月,发现短期应用雷米普利可以改善 COPD 患者心室舒张功能,如果长期应用,可以明显改善 COPD 患者心脏收缩功能,提示长期应用血管紧张素转化酶抑制剂可以改善 COPD 患者心功能,改善其临床表现^[9]。

2 肺血管重构与肺心病

肺动脉高压患者,肺动脉在长期缺氧、炎症及多种细胞因子的相互作用下,往往出现以内膜血管内皮细胞、中膜平滑肌细胞、成纤维细胞增殖和抗细胞凋亡为特征的血管重构^[10],血管重构导致血管硬化,管壁增厚,管腔狭窄,肺循环阻力进一步增加,加重了心室负担,最终导致右心功能不全。血管内皮细胞损伤是血管重构的始动环节。COPD 患者,内皮细胞功能失调,产生的血管舒缩物质(如 NO、PGE、TXA₂ 等)失衡,内皮细胞开始增生,细胞外基质过度沉积,包括管壁炎细胞浸润等因素,导致肺小血管管壁厚度增加,弹性下降,肺动脉硬化,增加了右心室负担,导致右心衰竭^[11]。新近研究显示,在

作者简介 李广斌(1975-),男,主治医师,硕士,研究方向:心血管病;
E-mail:lg_b_2013@163.com。

血管重构的过程中,由于细胞外基质(extracellular-matrix, ECM)代谢紊乱导致的肺动脉血管壁 ECM 沉积老化是肺血管重构的主要形态学特征之一^[12]。目前研究已知,ECM 主要由胶原蛋白、糖蛋白、蛋白多糖等组成,也是构成血管壁的主要成分,ECM 的成分结构变化、含量变化或者老化均会影响血管的重构过程。体内 ECM 的代谢主要由基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)调节, MMPs 是一种锌离子依赖蛋白水解酶,是影响 ECM 合成与降解平衡的关键酶, MMPs 的活性影响 ECM 在血管壁的更新沉积和血管壁弹性^[13]。

MMPs 的活性受到基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的影响,二者是一组重要的酶平衡系统,该系统的平衡失调,将导致 ECM 水解与沉积的平衡紊乱。在低氧性肺高压大鼠模型中, Thakker 等^[14]发现肺血管组织中胶原酶含量升高,活性增强,其 mRNA 表达亦升高,同时血管壁 ECM 过度水解,含量下降。Tozzi 等^[15]发现,在低氧肺高压时, MMPs 与 TIMP-1 的活性变化存在时间差距。早期, MMPs 活性升高,导致血管壁 ECM 过度降解,第 16 天开始, TIMP-1 活性升高逐渐抑制 MMPs 活性,出现 ECM 在血管壁的过度沉积。在此过程中 ECM 的过度水解及后期的过度沉积,导致了肺血管壁的重构。另有报道,作为肺血管重构的早期形态学改变,血管壁内弹力层断裂也与 MMPs 的过度激活有关。在低氧肺高压时, MMPs 活性升高较早导致的血管壁弹力层过度降解,可以被弹性蛋白酶抑制剂所抑制或改善,起到防止或减轻血管重构的作用^[16]。

另外一个影响肺血管重构的重要因素是晚期糖基化终产物(AGEs)。AGEs 是许多不同结构物质的总称,在高血糖、自然衰老等情况下合成增加,是还原性单糖与氨基之间经非酶糖化反应(maillard reaction),通过席夫氏键连接形成的化合物。这类化合物早期比较稳定,仍是可逆的,如果这些早期可逆的化合物长期存在,将经过重排而形成不可逆的聚合物,如 carboxyethyl-lysine (CEL)、carboxymethyllysine (CML)等^[17]。实验发现,AGEs 能直接修饰 ECM 蛋白,参与调控 ECM 降解,促进 ECM 合成。Sakata 等^[18]发现,通过 AGEs 修饰牛血清白蛋白,形成 AGE-BSA,可以增加离体培养的血管平滑肌细胞纤维连接素的表达。Huang 等^[19]实验发现,在正常小鼠静脉注射 AGEs 后,可以诱导小鼠肺成纤维细胞产生 ECM,并表现出时间和剂量依赖性,可能与激活了 JAK2-STAT1/STAT3 路径有关。McLennan 等^[20]用糖化的系膜基质培养人胚胎系膜细胞,发现糖化基

质中 MMPs 活性显著降低,而 AGEs 含量增加,应用氨基胍(AGEs 形成阻断剂)可以逆转这一过程,提示 AGEs 可以引起系膜细胞 MMPs 活性降低。另有研究显示,AGEs 可以通过与血管内皮细胞表面受体结合,形成 sRAGE,激活细胞内信号转导途径,引起内皮细胞功能失调,导致管壁 ECM 成分过度沉积及血管重塑。Miniati 等^[21]的研究显示, COPD 患者的 sRAGE 水平降低,往往提示 COPD 向肺心病进一步发展。氨基胍作为一种 AGEs 抑制剂,能够阻断 AGEs 聚合,并减少体内外源性 AGEs 的沉积^[22],从而有效治疗肺心病。

3 氧化应激与肺心病

机体进行有氧代谢时,不断产生活性氧类(reactive oxygen species, ROS),包括羟自由基、超氧阴离子和过氧化氢等, ROS 蓄积过度或是自由基清除减少,造成氧化损伤,是产生氧化应激的主要原因。ROS 作为第二信使,可与血管紧张素 II 发挥协同作用,增加毛细血管通透性,导致毛细血管损伤,增加肺组织血管重构的风险^[23-24];与一氧化氮协同作用,参与局部血流量的调节,引起血管舒缩节律紊乱,促进了肺动脉高压的形成^[25]。另据报道,主要蛋白糖基化终末产物与其受体的相互作用可以上调 ROS 水平。AGEs 与转化生长因子 β (TGF- β)受体相互作用,激活血管紧张素 II-TGF- β 1-Smad 信号途径,刺激效应细胞(如肥大细胞、内皮细胞等)释放纤维蛋白溶酶原,导致 ECM 代谢紊乱^[26]。研究证实,蛋白糖基化终末产物可促进纤维连接蛋白及 I、III、IV 型胶原等细胞外基质的产生,形成恶性循环^[27]。ROS 的另一作用是激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)系统和丝裂素活化蛋白激酶,形成复杂细胞信号转导网络,调节相应基因的转录,启动纤维连接蛋白及层粘连蛋白的转录和表达,导致细胞外基质合成增加^[28]。作为肺心病形成过程中重要的病理生理基础,由于慢性炎症、氧化/抗氧化失调等导致的氧化应激反应,以及由此引起的肺心病患者体内升高的 ROS 水平,可以被抗氧化剂如曲美他嗪(TMZ)缓解。Bayram 等^[29]研究发现,常规治疗加 TMZ 组肺心病患者,其血浆和红细胞氧化应激相关指标较单纯的常规治疗组患者均有明显改善。

4 展望

慢性肺源性心脏病作为一种常见病和多发病,随着现代医学研究的不断深入,探讨防治肺心病新的防治途径,已经取得了进一步的研究成果,部分成果已经应用于临床实践,对肺心病的临床防治起到了重要的推动作用。肺心病发生、发展的病理生

理过程复杂,影响因素众多,除受上述因素影响外,患者的个体差异、身心状态、生活方式、饮食习惯、生活环境等因素也对肺心病的发展起到了重要作用,因此,深入研究肺心病发病的关键环节,明确关键治疗靶点,制定个体化治疗方案,将有助于肺心病患者的临床治疗和康复。

参考文献:

- [1] Stone I S, Barnes N C, Petersen S E. Chronic obstructive pulmonary disease: A modifiable risk factor for cardiovascular disease[J]. *Heart*, 2012, 98(14): 1055
- [2] Chaouat A. Chronic cor pulmonale in COPD[J]. *Rev Mal Respir*, 2009, 26(10): 1184
- [3] Wrobel J P, Thompson B R, Williams T J. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(6): 557
- [4] Heldin C H, Miyazono K, ten Dijke P. TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins[J]. *Nature*, 1997, 390(6659): 465
- [5] Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 48
- [6] Fedorova T A, Khimochko T G, Ustinov A A, et al. Angiotensin converting enzyme activity in the clinical course and forming of cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary diseases[J]. *Klin Med*, 2006, 84(4): 31
- [7] Kobayashi S, Hanagama M, Yanai M, et al. Prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation by angiotensin-converting enzyme inhibitors in individuals with impaired swallowing[J]. *Am Geriatr Soc*, 2011, 59(10): 1967
- [8] Krushka S I, Butorov I V, Butorov S I, et al. Structural-functional condition of the heart in patients with chronic cor pulmonale[J]. *Tera Che Arkhiv*, 2008, 80(9): 63
- [9] Butorov I V, Butorov S I, Maksimov V V. Clinical efficiency of course and longterm therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with chronic obstructive lung disease and cor pulmonale [J]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*, 2013, 15(6): 20
- [10] Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD[J]. *Int J COPD*, 2007, 2(3): 273
- [11] Pribylov S A, Konoplia A I, Sirotkin S A. Endothelial dysfunction mediators in patients with chronic cor pulmonale[J]. *Klin Med*, 2006, 84(11): 20
- [12] Wick M J, Buesing E J, Wehling C A, et al. Decreased neprilysin and pulmonary vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3): 330
- [13] 薛明, 陈幸生. 慢性静脉功能不全血管重塑与基质金属蛋白酶关系[J]. *医学综述*, 2008, 14(8): 1208
- [14] Thakker V S, Wilson F L. Role of proteolysis and apoptosis in regression of pulmonary vascular remodeling[J]. *Physiol Res*, 2000, 49(15): 577
- [15] Tozzi C A, Christiansen D L, Poiani O J, et al. Excess collagen in hypertensive pulmonary arteries decrease vascular distensibility[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(9): 13
- [16] Vieillard-Baron A, Frisdal E, Eddahibi E, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases by lung TIMP-1 gene transfer or doxycycline aggravates pulmonary hypertension in rats[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): 418
- [17] Ramasamy R, Vannucci S J, Yan S D, et al. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes neurodegeneration and inflammation[J]. *Glycobiology*, 2009, 19(7): 16
- [18] Sakata N, Meng J, Takebayashi S. Effects of advanced glycation end products on the proliferation and fibronectin production of smooth muscle cells[J]. *Atheroscler Thromb*, 2010, 110(5): 169
- [19] Huang J S, Gu J Y, Chen H C, et al. Role of receptor for advanced glycation end product (RAGE) and the JAK/STAT-signaling pathway in AGE-induced collagen production in NRK-49F cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 8(1): 102
- [20] McLennan S V, Martell S K, Yue D K. Effects of mesangial glycation on matrix metalloproteinase activities[J]. *Diabetes*, 2009, 12(5): 2612
- [21] Miniati M, Monti S, Basta G, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 37
- [22] 吕学爱, 关广聚, 晋运玲. 氨基胍对糖尿病大鼠肾脏非酶糖基化的抑制作用[J]. *泰山医学院学报*, 2004, 25(3): 176
- [23] Hsieh T J, Zhang S L, Filep J G, et al. High glucose stimulates angiotensinogen gene expression via reactive oxygen species generation in rat kidney proximal tubular cells[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(8): 2975
- [24] Ogawa S, Mori T, Nako T, et al. Angiotensin II Type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy[J]. *Hypertension*, 2010, 47(4): 699
- [25] Araujo M, Welch W J. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(1): 72
- [26] Bohlender J M, Franke S, Stein G, et al. Advanced glycation and products and the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(4): 645
- [27] Fukami K, Ueda S, Yamagishi S, et al. AGEs activate mesangial TGF- β -Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2137
- [28] Yuzuru O, Ronald C M, Yutaka Y, et al. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase[J]. *CB-null mice Diabetes*, 2006, 55(11): 3112
- [29] Bayram E, Atalay C, Kocaturk H, et al. Effects of trimetazidine on lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale [J]. *J Int Med Res*, 2005, 33(6): 612

(2013-10-15 收稿)