

综述 ·

心脏营养素-1 与心血管疾病的关系

谭建新 黄宇戈 综述,李昌荣 审校

(广东医学院附属医院儿科,广东 湛江 524001)

[中图分类号] R54 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2002)06-0561-03

心脏营养素-1(cardiotrophin-1, CT-1)是 Pennica^[1]等于1995年利用鼠胚胎干细胞模型克隆的一种促心肌细胞肥大因子,属于IL-6家族/糖蛋白130受体偶联的细胞因子家族^[2],发现其不但在心脏发育和促心肌细胞肥大中有重要作用,且能拮抗心肌损伤,对周围血管有扩张作用,为一参与心血管疾病发生与发展的重要细胞因子,本文现将其研究成果综述如下。

1 CT-1 的表达及分子生物学

Pennica^[1,3]在对成年鼠和人类的研究中发现CT-1不仅在心脏中表达,同时在其他不同组织中亦有表达。在鼠胚胎发育过程中,CT-1在胚胎发育的第8.5天即首先在原始管道心脏中发现,在心房和心室肌中表达,而心内膜中无表达,在心肌来源的非心肌细胞如成纤维细胞中亦无表达。在胚胎发育的第10.5天,其他组织开始表达,但心脏组织表达仍最高^[4]。

CT-1 cDNA全长约1400 bp,可编码有203个氨基酸、分子量为21.5 KD的蛋白质。根据蛋白质结构分析,CT-1属于IL-6/IL-11/睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)/抑瘤素M(oncostatin M, OSM)/白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)的细胞因子家族,该家族成员在氨基酸一级结构上具有较低的同源性,仅为15%~20%,但在三级结构上都具有4个 α 螺旋组成的螺旋束,同时该家族都通过gp130同源二聚体或gp130/LIF受体 β (LIF receptor β , LIFR β)异源二聚体的形成进行信号传递^[5]。CT-1与CT-1膜受体结合后,激活gp130,形成gp130和gp190或LIFR β 的受体复合物,并连续触发包括Jak1, Jak2和Tyk2

相关的酪氨酸激酶,再激活含有SH2底物的信号传导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcriptions, STAT3)和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),从而将信号传入细胞内,发挥其不同生物学作用^[1]。同时还发现CT-1可通过P38, ERK, AKT等信号通路激活核因子-kappa B(NF- κ B), NF- κ B核内移后发挥一系列生物学效应^[2]。

2 CT-1 诱导心肌细胞肥大作用

CT-1在胚胎期心脏发育早期即存在,并持续表达,通过基因敲除其受体gp130的胚胎研究,发现胚胎期引起心肌细胞凋亡,心室变薄和胚胎死亡,提示CT-1及其受体在心室肌致密层的生长和发育中具有重要作用^[4]。近几年,大量的研究显示CT-1在促心肌细胞肥大中发挥重要作用。Pennica等利用培养心肌细胞发现外源性CT-1能诱导心肌细胞肥大,培养心肌细胞缺氧时可诱导CT-1表达增高。Jin^[6]等给大鼠腹腔内注射CT-1,发现大鼠心脏重量和心室重量均呈剂量依赖性增加,但体重不增加。Jougasaki^[7]等利用诱导狗心功能不全模型,发现心功能不全者心脏CT-1表达比正常明显增高,且与左心室肥大呈正相关。通过对自发性高血压新生大鼠的研究,生后4周CT-1表达即明显增高,并持续高水平,但与左心室肥大程度无关^[8]。Talwer^[9]等利用免疫发光计数法检测心衰患者和正常人血浆中CT-1水平,发现正常人血浆中存在CT-1表达,而心衰患者血浆中CT-1表达水平明显增高(87 fmol/ml vs 29.55 fmol/ml)。

在心肌细胞肥大发生机制中,有两类诱导因素:一为机械刺激或去甲肾上腺素、内皮素(ET-1)、血

管紧张素等,为压力负荷启动因子;一为包括 CT-1 在内的 IL-6 家族细胞因子,为容量负荷启动因子。他们分别通过 G 蛋白偶联或 gp130 受体,启动 Jak/STAT 和 MAPK 信号系统,诱导心房心钠素 (atrial natriuretic factor, ANF) 和 β 肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC)、c-fos 等胚胎基因的重新表达,致心肌细胞肥大。信号系统之间有交互作用,G 蛋白偶联启动以 MAPK 通路为主,而 gp130 受体启动的则以 Jak/STAT 通路为主。根据上述情况,心肌肥大特征分压力负荷性心肌肥大特点:肌小节数量增加并呈横向排列,心肌细胞直径增大,室壁增厚;和容量负荷性心肌肥大特点:肌小节数量增加并呈纵向排列,心肌细胞变长,心室腔容量增大,室壁相对变薄。研究显示,CT-1 通过激活 gp130 受体,启动 Jak/STAT,MAPK 信号系统,前者为主,后者为辅,诱导 ANF 和 β -MHC, c-fos 等重新表达,心肌细胞肥大为容量负荷性心肌肥大特点^[10]。另外, Railson^[11]等研究通过新生鼠培养心肌细胞发现热休克蛋白 56 (hsp56) 过度表达致心肌细胞体积增大,蛋白含量增多,导致心肌肥大效应,而 CT-1 可诱导 hsp56 的表达,故认为 CT-1 可通过此途径致心肌肥大。

3 CT-1 的心肌保护作用

人们在研究 CT-1 的促心肌细胞肥大作用时,发现其有保护心肌作用。1996 年, Benigni^[12]等发现在内毒素血症时,CT-1 可直接抑制心脏 TNF- α 的产生,显著降低血清 TNF- α 水平,提示 CT-1 可能通过抑制 TNF- α 而保护心脏。通过用 CT-1 处理无血清培养的新生鼠心肌细胞,可增加心肌细胞的存活率,用 CT-1 预处理可保护缺血/缺氧培养心肌细胞,利用 Langerdorff 离体心脏灌注模型发现 CT-1 对心肌缺血及缺血再灌注损伤均有保护作用,并认为其机制与拮抗各因素诱导的细胞凋亡有关^[13]。Stephanou^[14]发现 CT-1 可保护增高温度的培养新生鼠心肌细胞,此与诱导热休克蛋白 hsp70 和 hsp90 增高有关。同时 Masahiko^[15]等进一步研究了 CT-1 对大鼠病毒性心肌炎的作用,发现感染病毒大鼠在第二天明显表达 CT-1 mRNA,激活 DNA 合成,而 TNF- α , IL-1 α mRNA 表达在第三天出现,抗 gp130 抗体可致感染大鼠死亡率明显增高。Craig^[2]等利用培养心肌细胞发现 CT-1 可激活 P38, ERK, AKT 信号系统,并通过核因子 NF- κ B 发挥保护心肌作用,综上所述认为 CT-1 的心肌保护作用与抑制细胞

因子产生和拮抗凋亡诱导心肌细胞增殖有关。

CT-1 同时具有促心肌细胞肥大和保护心肌细胞作用,无论在体外心肌细胞培养或心肌缺血前及当时使用 p42/p44 MAPK 抑制剂 (PD98059) 均可阻断 CT-1 的保护心肌作用,而对促心肌细胞肥大作用无影响。若使用 p38 MAPK 抑制剂 (SB203580),则在任何情况下均不能抑制 CT-1 的保护作用。以上显示 CT-1 的保护作用是通过激活 p42/p44 MAPK 信号通路。CT-1 激活的 p42/p44 MAPK 信号通路激活核因子 IL-6,后者诱导保护性热休克蛋白的合成,其与保护蛋白的直接磷酸化而非核因子的磷酸化有关。相反,STAT3 核因子的磷酸化不受 MAPK 通道抑制剂的影响,而介导 CT-1 的促心肌细胞肥大作用。CT-1 根据不同通路发挥不同作用,故开发可激活保护性通道的衍生物以发挥 CT-1 的保护心肌作用,将具有重要的临床意义^[4]。

4 CT-1 对血管的调节作用

Jin^[16]和 Hamanaka^[17]等观察了 CT-1 对大鼠血流动力学的影响,以 4~100 μ g/kg 的 CT-1 静脉注射大鼠,在清醒状态下观察血压、心输出量等的变化,发现平均动脉压呈剂量依赖性降低,周围血管阻力降低,心率增快,心输出量增加,而每搏输出量无改变,故心输出量增加与心率增快有关,对心室收缩力无明显影响。发现 CT-1 可诱导肺和心房一氧化氮合酶表达增多,用一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME 或其他抑制剂预处理,CT-1 上述作用消失,故认为 CT-1 的血流动力学作用与一氧化氮有关。

5 CT-1 诱导产生对细胞因子的拮抗性

CT-1 作为 IL-6 家族中的一员,应具有抗炎作用。故 Pulido^[18]等采用给类毒素大鼠肺损伤模型腹腔注射 CT-1,发现 CT-1 可拮抗类毒素作用,阻止中性粒细胞聚集和肺水肿。Hamanaka^[19]等研究发现用 20 μ g/kg 的 CT-1 预处理大鼠可致血压降低,60 min 后再次注射等剂量 CT-1,其降压作用明显减弱。同时研究发现第一次给予 CT-1 注射后,各组织中 JAK 结合蛋白 (JAB) 和细胞因子诱导的 SH2 蛋白 3 (cytokine-inducible SH2 protein, CIS) 表达增加,在 15~60 min 达高峰,120 min 降至初始水平,而 CIS1 和 CIS4 表达水平无变化。第二次注射等剂量的 CT-1 后,STAT3 激活程度下降,作用减弱,此与 CT-1 预处理后 JAB 和 CIS3 表达增高有

关。体外培养细胞研究,发现 JAB 和 CIS3 表达直接抑制 CT-1 诱导的 STAT 激活。此提示 CT-1 通过启动 Jak/ STAT 信号通路发挥作用,但同时诱导 JAB 和 CIS3 表达增加,而 JAB 和 CIS3 可能为内源性的 Jak/ STAT 抑制剂,从而使依赖 Jak/ STAT 信号通路发挥作用的细胞因子失效,说明 CT-1 可诱导产生对细胞因子的拮抗性。此作用可能为利用 CT-1 拮抗各种炎症因子引起的败血症、心肌炎及心脏病中起重要作用。

结论:CT-1 具有促进心肌细胞肥大、保护心肌细胞、降低动脉压、诱导产生对细胞因子的拮抗性等作用,在心血管疾病的发生与发展中有重要意义。但其作用机制及信号通道之间的交互影响有待进一步研究,如何抑制其促进心肌细胞肥大作用,达到保护心肌或抑制炎症因子对心肌的影响等,还需深入研究,以充分发挥其有效生物学作用。

[参 考 文 献]

- [1] Pennica D, King K, Shaw K, et al. Expression clone of cardiotrophin-1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy [J]. Proc Natl Acad Sci. USA, 1995, 92 (8): 1142 - 1146.
- [2] Craig R, Wagner M, McCardle T, et al. The cytoprotective effects of the glycoprotein 130 receptor-coupled cytokine, cardiotrophin-1, require activation of NF-kappa B [J]. J Biol Chem, 2001, 276(40): 37621 - 37629.
- [3] Pennica D, Swanson TA, Shaw KJ, et al. Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities and chromosomal localizations [J]. Cytokine, 1996, 8 (3): 183 - 189.
- [4] Sheng Z, Pennica D, Wood WI, et al. Cardiotrophin-1 displays early expression in the murine heart tube and promotes cardiac myocyte survival [J]. Development, 1996, 122(2): 419 - 428.
- [5] Pennica D, Shaw KJ, Swanson TA, et al. Cardiotrophin-1: Biological activities and binding to the Leukemia Inhibitory Factor Receptor/ gp130 signaling couples [J]. J Biol Chem, 1995, 270 (18): 10915 - 10922.
- [6] Jin H, Yang R, Keller GA, et al. In vivo effects of cardiotrophin-1 [J]. Cytokine, 1996, 8(12): 920 - 926.
- [7] Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A, et al. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure [J]. Cir-

culatation, 2000, 101(1): 14 - 17.

- [8] Ishikawa M, Saito Y, Miyamoto Y, et al. A heart-specific increase in cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats [J]. J Hypertens, 1999, 17(6): 807 - 816.
- [9] 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]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 261(3): 567 - 571.
- [10] Takihara KY, Kishimoto T. Cytokine and their receptors in cardiovascular disease-role of gp130 signalling pathway in cardiac myocyte growth and maintenance [J]. Int J Exp. Path, 2000, 81(1): 1 - 16.
- [11] Railson JE, Lawrence K, Buddle JC, et al. Heat shock protein-56 is induced by cardiotrophin-1 and mediates its hypertrophic effect [J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33(6): 1209 - 1221.
- [12] Benigni F, Sacco S, Pennica D, et al. Cardiotrophin-1 inhibits Tumor Necrosis Factor Production in the heart and serum of Lipopolisaccaride-treated Mice and in Vitro in mouse blood cells [J]. Am J Pathol, 1996, 149(6): 1847 - 1850.
- [13] Brar BK, Stephanou A, Liao Z. Cardiotrophin-1 can protect cardiac myocytes from injury when added both prior to simulated ischaemia and at reoxygenation [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(2): 265 - 274.
- [14] Stephanou A, Amin B, Isenberg DA, et al. Interleukin 6 activates heat shock pratein 90B gene expression [J]. Biochem. J, 1997, 321(Pt1): 103 - 106.
- [15] Okuno M, Nakagawa M, Shimacta M, et al. Expressinona patterns of cytokine in murine model of acute myocarditis:early expression of cardiotrophin [J]. Lab Invest, 2000, 80(3): 433 - 440.
- [16] Jin H, Yang R, Ko A, et al. Effects of cardiotrophin-1 on haemodynamics and cardiac function in conscious rats [J]. Cytokine, 1998, 10(1): 19 - 25.
- [17] Hamanaka I, Saito Y, Nishikimi T, et al. Effects of cardiotrophin1 on hemodynamics and endocrine function of the heart [J]. Amr-J-Physiol-Heart-Circ-Physiol, 2000, 279 (1): H388 - 396.
- [18] Pulido EJ, Shames BD, Pennica D, et al. Cardiotrophin - 1 attenuates endotoxin - induced acute lung injury [J]. J Surg Res, 1999, 84(2): 240 - 246.
- [19] Hamamaka I, Saito Y, Yasukawa H, et al. Induction of JAB/ SOCS- 1/ SSI- 1 and CIS3/ SOCS- 3/ SSI- 3 is involved in gp130 resistance in Cardiovascular system in rat treated with cardiotrophin - 1 in Vivo [J]. Circ Res, 2001, 88(7): 727 - 732.

(本文编辑:俞燕)