

心血管功能调控研究进展

夏 强

(浙江大学医学院生理学教研室, 浙江 杭州 310031)

[摘 要] 心血管系统功能调控包括神经和体液调控两大方面。神经递质的心血管作用的调制已成为一个新的有着广泛应用前景的研究领域;而随着大量新的体液因子(包括细胞因子)的发现,心血管系统细胞不仅是这些体液因子的靶细胞,同时本身也可产生大量不同类型的体液因子,心血管系统的功能调节面临前所未有的多因素影响。因此,在研究中强调各因素的协同配合、整体整合以及网络调节,有利于对心血管功能调控的全面认识。

[关键词] 心血管系统;神经递质;细胞因子

[中图分类号] R 331 [文献标识码] A [文章编号] 1008-9292(2003)03-0171-04

心血管系统的主要功能是及时供应机体各个部位的血液,以满足机体对血流量的需求,并与代谢需要相适应。动物在长期进化过程中,心血管系统形成了很强的适应能力。当内外环境发生变化时,高等动物与人主要通过神经和体液调节,协调心脏和血管的活动,以保证各组织器官活动的正常进行。

1 心血管功能的神经调节和调制

神经系统对心血管活动的调节是通过各种反射来实现的。其传出神经纤维为自主神经系统的交感神经和副交感神经,释放的神经递质主要为去甲肾上腺素和乙酰胆碱,还有肽类递质如降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、阿片肽(opioid peptide)等。肽类神经递质与去甲肾上腺素和乙酰胆碱共存于同一神经元内,并可一起释放递质调节心血管活动。

交感神经递质去甲肾上腺素作用于心血管系统细胞上的 α 和 β 受体,引起心血管效应。目前认为,在心脏和血管上存在 β_1 、 β_2 和 β_3 3 种亚型, β_1 和 β_2 受体激活主要引起心肌的正性变时、变力、变传导以及血管舒张作用,而激动 β_3 受体在人体表现出对心肌的负性肌力作用和舒张血管效应^[1]。心肌的 α 受体主要是 α_1 受体,冠状血管平滑肌含有 α_1 和 α_2 受体。其主要作用

是慢的正性变力作用,延长心肌细胞动作电位时程,收缩冠脉。

副交感神经释放的递质乙酰胆碱,主要通过 M 受体影响心脏和血管功能。心脏上主要为 M_1 和 M_2 受体,其激活可引起心肌的负性变时、变力和变传导作用^[2];在血管上的主要为 M_3 受体,可引起血管平滑肌舒张。

在去甲肾上腺素作用于心脏时,其作用受到其它一些生物活性物质的调制,这类调制的方式主要包括通过突触前膜对递质释放的调控和与其跨膜信号转导通路进行“对话”两种方式。这类生物活性物质包括乙酰胆碱、腺苷、血管紧张素、阿片类物质、缓激肽、组胺、内皮素、P 物质、5-羟色胺、白细胞介素和肿瘤坏死因子等^[3]。如在支配心脏的神经末梢释放儿茶酚胺时,阿片类物质也同时释放出来,并且近年来还发现,心脏本身也可产生阿片类物质。 κ -阿片受体激动对去甲肾上腺素的心脏效应有负性调节作用,这种调制作用是通过百日咳毒素敏感的 G 蛋白和腺苷酸环化酶进行的^[4],在自发性高血压大鼠这种调制作用减弱^[5],而在心脏缺血/复灌期间 κ -阿片肽受体与 β_1 肾上腺素受体信号传导通路间的交互作用仍然存在^[6]。

收稿日期: 2003-05-08 修回日期: 2003-05-15

作者简介:夏 强(1961—),男,教授,博导,从事心血管科学研究;E-mail: xiaqiang@zju.edu.cn

2 心血管功能的体液调节

体液调节按其调节范围,可分为全身性调节和局部性调节。全身性体液调节是指激素以及其它生物活性物质在分泌局部未被失活,进入血液循环,广泛作用于心血管系统,发挥调节作用,如肾上腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素、阿片肽类、心房钠尿肽等。局部性体液调节是指激素等在分泌后,主要作用于邻近组织和细胞,在局部发挥心血管调节作用,如前列腺素、激肽类、组织胺、神经肽类、内皮素与一氧化氮等。近年来,除了在经典的体液调节因子的调制作用、新受体亚型的发现、信号转导途径的阐明等方面取得令人瞩目的进展外,细胞因子网络在心血管功能调控中的作用受到了极大的重视。

细胞因子是由免疫活性细胞和相关细胞等分泌的,能调节细胞生长分化、免疫功能,参与炎症反应和创伤愈合等的小分子多肽的统称。根据其来源、作用的靶细胞以及所作用的受体家族的不同,可将细胞因子分为淋巴细胞源细胞因子、单核巨噬细胞源细胞因子、炎症介导活性细胞因子、干扰素(interferon, IFN)、趋化性细胞因子、造血生长活性的细胞因子和转化生长因子等 7 大类。众所周知,心血管系统的各种细胞可以产生多种细胞因子,如血管内皮细胞可产生血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,同时心血管系统细胞也是多种细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)、生长转化因子等作用的靶细胞。

机体心血管功能的正常运行有赖于心血管组织自身、神经体液和局部化学因素的协同配合和整体整合。心血管系统在接受自主神经系统支配的同时,也接受体液因子的调节和调制。作为在体内分布相当广泛的细胞因子(如 IL-2 等),其对心血管系统的作用尽管已经开始认识,但是对其作用机制的了解还不够全面和深入,特别是其通过何种信号转导途径发挥作用了解不多,在病理情况下,多种局部炎性细胞因子分泌增多,细胞因子之间以及细胞因子与自主神经递质和其它体液因子之间的相互作用和调制复杂多样,细胞因子网络在心血管系统中

的协同作用和交互作用研究已经成为摆在心血管科学研究工作者面前的必然选择。本实验室发现,IL-2 的心脏作用涉及多种机制^[7~13],IL-2 的负性变时和致心律失常作用,与 NO 途径和内生性儿茶酚胺有关,其负性变力作用是通过心肌细胞上 κ 阿片受体-Gi 蛋白和 PLC 途径降低心肌细胞钙瞬变和细胞内酸碱度所致,细胞内机制涉及肌浆网钙释放减少^[14],细胞膜上 L-型钙通道不参与该作用。在心肌病理情况下,缺血再灌注心肌组织中 IL-2 明显增多,心肌线粒体 MDA 的含量增多^[15];缺氧时同时存在 IL-2,可加剧复氧时心肌细胞收缩功能和钙处理能力的降低,可能涉及心肌细胞肌浆网内贮钙释放的减少^[16]。除了心脏作用外,IL-2 具有明显的内皮依赖性血管舒张作用,其血管效应主要通过 NO-鸟苷酸环化酶途径,以及 Na^+ 泵和 K_{Ca} 通道、 K_{V} 通道和 K_{IR} 通道的参与^[17]; IL-2 的内皮依赖性血管舒张效应受到其它因素的调节(包括游离铁水平)^[18]。在研究免疫调节因子 IL-2 的心血管作用时发现的 IL-2 对单个心肌细胞的效应是通过非 IL 受体(即心肌细胞膜上的 κ -阿片受体)发挥作用的,这对于研究肽类和蛋白类激素和/或细胞因子对心血管功能的调控信息途径具有重要的启示意义。

在病理情况下局部分泌增多的细胞因子还包括 TNF。根据 TNF 的来源和结构可分为 3 种,即 TNF- α 、TNF- β 和 TNF- γ 。除了单核巨噬细胞、T 细胞和自然杀伤细胞外,机体其它多种细胞如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和心肌细胞等也可产生 TNF。TNF 参与体内多种病理与生理过程,如充血性心力衰竭、心肌炎、缺血性心脏病、动脉粥样硬化等。本实验室发现,在培养乳鼠心肌细胞模型,TNF- α 对缺氧/复氧损伤心肌具有明显的保护作用,一氧化氮、活性氧和线粒体 ATP 敏感钾通道参与介导 TNF- α 对缺氧/复氧损伤的保护^[19,20]。另外,细胞因子在临床上常常作为抗肿瘤和免疫治疗,在这种情况下,细胞因子的用药量往往很大,易引起机体的副反应。广义来说,研究较大剂量的细胞因子对心血管功能的影响,进而发现心血管作用位点,研制防止大剂量应用治疗性细胞因子引起的心血管副作用的有效药物或细胞因

子结构改性亦是心血管功能调控药理学研究领域,具有重要的意义。本实验室发现,采用腹腔给药 5 d(100 万 U/d),慢性 IFN- α 处理可能损害血管内皮功能或使 NO-sGC 信号途径效能降低^[21],这可能是长期 IFN- α 治疗引起血压波动以及心脏毒性作用的可能机制之一,值得关注。

3 心血管系统细胞内功能成分调控

心血管药物的创新是建立在对心血管生理和病理从现象到本质的新认识上。随着对心血管生理和病理过程的深入了解,可以发现在心血管系统细胞内存在着一系列影响功能或病情发展的重要成分,对这些成分进行化学调控,是防止心血管疾病的药物作用新靶点。这也是心血管科学从基础到临床的客观发展规律。

3.1 线粒体 ATP 敏感钾通道 目前比较公认的看法是,线粒体 ATP 敏感性钾通道(mitochondrial ATP-sensitive potassium channel, $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$)是心肌保护作用的效应物。1986 年 Murry 等发现,缺血预处理以及各种药物预处理(包括腺苷、阿片、乙酰胆碱和内皮素等)的心肌保护效应,均与 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 激活和开放有关,引起梗死面积减少、促进收缩功能恢复、减少恶性心律失常的发生、延缓大鼠心肌缺血造成的细胞间脱偶连^[22,23]等;而 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 特异阻断剂 5-HD 可阻断几乎各种类型预处理的心肌保护作用,而用 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 开放剂 diazoxide 可以模拟经典缺血预处理的保护作用。因此, $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 通道是心肌细胞缺血/复灌保护的重要细胞内功能成分,开发副作用少、特异性强的 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 通道开放剂,将大大改善心肌保护效果,提高患者的生存率。

3.2 受磷蛋白 在心肌细胞中, Ca^{2+} 浓度受几个水平的严格调控。其中肌质网(SR)在兴奋-收缩耦联过程中 Ca^{2+} 的移动起关键作用。SR 上的 Ca^{2+} ATP 酶(SERCA2a),由于 75% 的 Ca^{2+} 在舒张期通过此酶泵入 SR,因而成为心肌细胞中 Ca^{2+} 平衡的主要调节酶。受磷蛋白(phospholamban)影响该酶活性,在去磷酸化状态,受磷蛋白抑制 SERCA2a,但 cAMP-依赖性蛋白激酶与 Ca^{2+} -钙调蛋白激酶介导的受磷

蛋白磷酸化可逆转这一抑制作用。因此,在心力衰竭患者的强心治疗中,调控受磷蛋白磷酸化过程可有效提高心肌的收缩力。

3.3 $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ 交换体 目前已经证实, $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ 交换体($\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchanger, NHE)有 4 个同工型,分别称为 NHE-1、NHE-2、NHE-3 和 NHE-4,分布于心脏的是 NHE-1。其化学计量学是 1 对 1 的,活动时不会产生净电荷的跨膜流动。NHE-1 是调节细胞内 pH 的主要成分。近年的研究发现,心肌缺血、缺氧可激活 NHE-1,进而激活 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换,引起心肌细胞内钙超载导致心肌损伤。因此,在心肌缺血时,抑制 NHE-1 的活性有助于复灌后心肌功能的恢复。

References:

- [1] Gauthier C, Langin D, Balligand J L. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system [J]. Trends Pharmacol Sci, 2000, 21(11): 426—431.
- [2] Dhein S, van Koppen C J, Brodde O E. Muscarinic receptors in the mammalian heart [J]. Pharmacol Res, 2001; 44(3): 161—182.
- [3] XU Wan-hong, WU Dong-bo, ZHANG Xiong, et al (徐万红, 吴东波, 张雄, 等). Cardiac effect of norepinephrine and its modulation [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(1): 59—62. (in Chinese)
- [4] Yu X C, Li H Y, Wang H X, et al. U50,488H inhibits effects of norepinephrine in rat cardiomyocytes-cross-talk between kappa-opioid and beta-adrenergic receptors [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(2): 405—413.
- [5] Yu X C, Wang H X, Zhang W M, et al. Cross-talk between cardiac kappa-opioid and beta-adrenergic receptors in developing hypertensive rats [J]. J Mol Cell Cardiol, 1999, 31(3): 597—605.
- [6] YANG Shu-long, XIA Qiang, SHEN Yue-liang, et al (杨树龙, 夏强, 沈岳良, 等). Interaction between opioid receptor and adrenoceptor signaling in ischemia and reperfusion of the rat heart [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2003, 32(3): 187—191. (in Chinese)
- [7] LIN Guo-Hua, XIA Qiang (林国华, 夏强). Effects of interleukin 2 on the transmembrane potential and contractility of rat papillary muscle [J]. Chinese Journal of Applied Physiology (中国应用生理学杂志), 2002, 18(4): 343—346. (in Chinese)
- [8] LIN Guo-Hua, XIA Qiang (林国华, 夏强). Effects of

- interleukin 2 on the contractility of rat papillary muscle [J]. Chinese Pharmacological Bulletin (中国药理学通报), 2003, 18(5): 588—590. (in Chinese)
- [9] CAO Chun-mei, XIA Qiang, ZHANG Xiong, et al (曹春梅, 夏强, 张雄, 等). The mechanisms of negative inotropic effect of interleukin-2 on cardiomyocytes [J]. Chinese Journal of Cell Biology (细胞生物学杂志), 2003, 25(1): 41—47. (in Chinese)
- [10] CAO Chun-mei, XIA Qiang, CHEN Ying-ying, et al. Opioid receptor-mediated effects of interleukin-2 on the $[Ca^{2+}]_i$ transient and contraction in isolated ventricular myocytes of the rat [J]. Pflügers Arch, 2002, 443(4): 635—642.
- [11] WANG Lin-lin, LIN Guo-hua, CHEN Ying-ying, et al (王琳琳, 林国华, 陈莹莹, 等). Nitric oxide mediated the inhibitory effects of interleukin-2 on the isolated ventricular papillary muscle and cultured neonatal rat cardiomyocyte [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(1): 19—22. (in Chinese)
- [12] WANG Lin-lin, SHEN Yue-Liang, XIA Qiang (王琳琳, 沈岳良, 夏强). Effects of interleukin-2 on the isolated rat heart and the mechanism [J]. Acta Biologica Experimentalis Sinica (实验生物学报), 2001, 34(2): 121—125. (in Chinese)
- [13] TU Jie, HU Ai-ping, CAO Chun-mei, et al (屠洁, 胡爱萍, 曹春梅, 等). Naloxone attenuates interleukin-2-induced myocardial depression in rat hearts [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2003, 32(3): 192—196. (in Chinese)
- [14] CAO Chun-mei, XIA Qiang, Iain C. Bruce, et al. Interleukin-2 increases activity of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, but decreases its sensitivity to calcium in rat cardiomyocytes. J Pharmacol Exp Ther, 2003 (in press).
- [15] CAO Chun-mei, YAO Hui, XU Wan-hong, et al (曹春梅, 姚慧, 徐万红, 等). Role of interleukin-2 in the functional impairment induced by anoxia and reoxygenation [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2003, 32(3): 175—180. (in Chinese)
- [16] CAO Chun-mei, XIA Qiang, CHEN Ying-ying, et al (曹春梅, 夏强, 陈莹莹, 等). Effect of interleukin-2 on intracellular calcium levels in rat ventricular myocytes during anoxia and reoxygenation [J]. Chinese Journal of Pathophysiology (中国病理生理学杂志), 2002, 18(9): 1053—1055. (in Chinese)
- [17] CAO Chun-mei, YE Song, YU Hu, et al (曹春梅, 叶松, 俞虎, 等). Interleukin-2 induced endothelium-dependent relaxation of rat thoracic aorta [J]. Acta Physiologica Sinica (生理学报), 2003, 55(1): 19—23. (in Chinese)
- [18] WANG Lin-lin, XIA Qiang, JIN Hong-feng, et al (王琳琳, 夏强, 金红峰, 等). Modulation of iron on the vasodilating effect of interleukin-2 in the isolated aortic ring [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2003, 32(3): 197—201. (in Chinese)
- [19] FU Chen, CAO Chun-mei, XIA Qiang, et al (傅琛, 曹春梅, 夏强, 等). Reactive oxygen species and mitochondrial K_{ATP} -sensitive channels mediated cardioprotection induced by TNF- α during hypoxia and reoxygenation [J]. Acta Physiologica Sinica (生理学报), 2003 (in press). (in Chinese)
- [20] FU Chen, XIA Qiang, CAO Chun-Mei, et al (傅琛, 夏强, 曹春梅, 等). Nitric oxide mediated the cardioprotection of tumor necrosis factor-alpha on cultured neonatal rat cardiomyocytes during hypoxia/reoxygenation [J]. Chinese Journal of Pathophysiology (中国病理生理学杂志), 2003 (in press). (in Chinese)
- [21] YAO Hui, CAO Chun-mei, JIN Hong-feng, et al (姚慧, 曹春梅, 金红峰, 等). Treatment of interferon- α reduced the endothelium-dependent relaxation of rat thoracic aorta [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2003, 32(3): 202—206. (in Chinese)
- [22] ZHOU You-lin, SHEN Yue-liang, CHEN Ying-ying, et al. Activation of mitochondrial ATP sensitive potassium channels delays ischemia-induced cellular uncoupling in rat heart [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2003 (in press).
- [23] Gross G J, Fryer R M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels and myocardial preconditioning [J]. Circ Res 1999, 84(9): 973—979.

[责任编辑 黄晓花]