

心律失常和心肌病相关趋化因子网络研究进展*

刘萧¹ 郭琳娟¹ 洪葵^{1,2}

[摘要] 趋化因子是一类能介导细胞定向迁移的细胞因子,大量研究表明趋化因子参与心血管损伤反应的各个阶段。同时,趋化因子作为一种可潜在预测心血管风险的生物学标志广受关注,并可能是治疗心血管疾病的潜在靶点。本文介绍趋化因子网络与心律失常和心肌病的研究进展。

[关键词] 趋化因子;炎症;扩张型心肌病;心律失常

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.021

[中图分类号] R541.7,R542.2 **[文献标志码]** A

Arrhythmia and cardiomyopathy related chemokine networks: A review of their development

LIU Xiao¹ GUO Linjuan¹ HONG Kui^{1,2}

(¹Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Key Laboratory of Molecular medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

Summary Chemokines are a subgroup of cytokines with the specific function of cells trafficking. Plenty of studies have shown chemokines were closely associated with cardiovascular diseases and involved in all stages of cardiovascular response to injury. Moreover, chemokines are focus of intense interest for being used as biomarkers to predict risk of cardiovascular events in people and as possible new therapeutic targets. Here, we will discuss in detail about their roles in the progression of cardiomyopathy and arrhythmia.

Key words chemokines; inflammation; dilated cardiomyopathy; arrhythmia

趋化因子是一类具有趋化作用的小分子蛋白质。绝大多数趋化因子在 N 端序列上都有 4 个保守的半胱氨酸,根据其半胱氨酸的数量及空间排列不同分为 C、CC、CXC 和 CX3C 4 类^[1]。目前已证实 19 种趋化因子与诸多心血管疾病相关^[2-4],其中

与心律失常、心肌病相关的主要有 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL8 等 9 种^[5]。趋化因子可由内皮细胞、巨噬细胞等多种细胞分泌,不同细胞存在不同的趋化因子受体,与此同时,1 种细胞可表达多种不同的趋化因子受体,1 种趋化因子受体也可表达于不同细胞并对至少 1 种以上的趋化因子作出应答,从而形成一种复杂趋化因子网络,发挥众多生物学效应。本文主要对心律失常和心肌病相关的趋化因子网络研究进展进行综述。

* 基金资助:国家自然科学基金(No:8153000545)

¹南昌大学第二附属医院内科(南昌,330006)

²南昌大学第二附属医院分子医学重点实验室

通信作者:洪葵, E-mail: hongkui88@163.com

- [7] SUBRA C, GRAND D, LAULAGNIER K, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 2105—2120.
- [8] SPIELMANN N, WONG D T. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives [J]. *Oral Dis*, 2011, 17: 345—354.
- [9] WANG K, ZHANG S, WEBER J, et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 7248—7259.
- [10] BENINSON L A, FLESHNER M. Exosomes: an e-

merging factor in stress-induced immunomodulation [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26: 394—401.

- [11] TANG Y L, ZHAO Q, QIN X, et al. Paracrine action enhances the effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation on vascular regeneration in rat model of myocardial infarction [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80: 229—236.

- [12] CHEN T S, LAI R C, LEE M M, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 215—224.

(收稿日期:2017-01-17)

1 炎症、趋化因子和心律失常

自主神经系统对室性心律失常的发生和维持具有重要作用,在离子通道疾病、缺血性心脏病和心力衰竭患者中,交感神经活动增加是促发心律失常发生重要因素。心律失常基质是心律失常发生和维持的重要机制之一,尽管炎症在心律失常疾病中的作用尚未完全明确,目前的一些研究表明包括趋化因子在内的炎症递质可调控自主神经电活动,促进致心律失常基质产生和维持,进而参与心律失常的发生^[6]。

左心交感神经切除术是治疗 β 受体阻滞剂疗法无效的长QT综合征(long QT syndrome, LQTS)和儿茶酚胺多形性室速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)患者的有效手段,星状神经节是交感神经通向心脏的重要通路^[7]。Rizzo等^[8]检测了12例 β 受体阻滞剂治疗无效的LQTS/CPVT患者星状神经节炎症活动,发现LQTS/CPVT患者的星状神经节发生明显的慢性神经炎,具体表现为T淋巴细胞和巨噬细胞浸润,相邻神经节细胞变性。而正常人星状神经节中未检测到炎症反应。提示细胞因子毒性作用于交感神经细胞,并由此促进了儿茶酚胺分泌,增加本具有发生室性心律失常倾向背景患者的电活动不稳定性。

除此之外,最近一项研究表明趋化因子还可直接参与调控心肌细胞动作电位。在体外分离的小鼠心肌细胞中,CXCL9可通过与CXC趋化因子受体3(CXC chemokine receptor 3, CXCR3)结合,减少心肌细胞膜上L型 Ca^{2+} 通道电流以缩短心肌细胞动作电位时程^[9]。在常见的血管疾病如心肌梗死中,炎症反应和致死性心律失常发生同样密切相关。在心肌梗死伴室颤患者中,血浆金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)和CXCL8水平比单纯心肌梗死无室颤发生史的患者明显升高。由于高水平的TIMP和纤维化程度相关,而纤维化是导致心肌不稳定电活动基质之一,并且CXCL8可上调TIMP的表达,提示循环系统的炎症介质可能参与心室颤动的发生^[10]。

致心律失常右室心肌病(arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy, ARVC)是一种以右室纤维脂肪沉积为特征的心肌病,其中心肌纤维化是其重要病理特征之一^[11]。有学者发现与正常人相比,ARVC患者血浆中炎症递质包括CXCL8、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、CCL2、CCL4等水平升高,提示ARVC患者体内系统促炎因子和抗炎因子分泌失衡^[12]。另有研究使用趋化因子刺激原代心肌细胞后发现某些炎症分子可破坏桥粒蛋白成熟转运,从而诱发心肌损伤和心律失常发生^[13]。

越来越多证据显示趋化因子网络与心房颤动(房颤)密切相关。一项纳入52项观察试验的荟萃分析发现普通人群中C反应蛋白、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平与房颤发病率呈显著正相关。同时,多项研究已证实房颤患者血浆中C反应蛋白、CCL2、CXCL8水平明显增高^[14-15]。Guo等^[16]在一项大型前瞻性队列研究中检测了441例房颤患者的血浆CCL2、CXCL4和CX3CL1水平,平均随访2.1年后发现房颤患者血浆CX3CL1水平升高和心血管死亡、急性冠脉事件、卒中和系统栓塞等主要心脑血管不良事件具有独立相关性,并且与cHADS₂评分所评估的心血管风险呈线性相关,表明CX3CL1在房颤的风险分层中具有潜在的预测价值。尽管上述试验多为观察性研究,却在一定程度上提示我们循环趋化因子水平或可作为房颤患者危险分层的潜在危险因素。

综上,趋化因子可使具有遗传心脏病或心脏纤维化背景患者发生心律失常风险增加。在患有心脏病或心律失常患者中,趋化因子水平较非心律失常患者明显升高,提示在多数情况下,炎症可触发心律失常易感患者发生心律失常。然而,趋化因子和其他炎症递质参与介导心律失常的发病机制还有待进一步研究。

2 炎症、趋化因子和心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是心室扩大并伴有心室收缩功能减退,最终可导致心力衰竭的一种心肌疾病^[11]。病毒性心肌炎与DCM发病密切相关性已在临床和实验研究中广为证实,提示心肌慢性炎症在DCM发病过程中起着重要作用。

多种疾病(包括Chagas心脏病)为心肌炎症向DCM演变提供有力证据^[17]。Chagas心脏病由锥虫急性感染引起自身免疫反应持续激活,进而造成心肌损伤持续进展并最终可表现为DCM表型。该疾病中,锥虫激活固有免疫系统[包括刺激细胞因子(IL-12、IL-6、TNF- α)和趋化因子(CCL2、CCL5、CXCL9)]生成和产生适应性辅助型T淋巴细胞抗体反应。从而导致炎症处于无法消除感染的持续低水平激活状态,导致锥虫病的持续进展最终导致Chagas心脏病^[17]。研究表明Chagas心脏病患者的调节性T细胞缺陷,该缺陷使其分泌的IL-10、IL-17等抗炎因子水平减少,进而导致辅助型T淋巴细胞功能失调,提示趋化因子分泌失衡是导致Chagas心脏病进展的重要因素^[18]。趋化因子在Chagas心脏病中发挥的重要作用已被大量研究证实。在感染锥虫病毒的人原代心肌细胞早期即可观察到CCL11和其他细胞因子转录激活。多种可减缓Chagas心脏病的因素,均证实趋化因子参与其中。例如卡托普利联合甲硝唑可通过减少感染

锥虫的小鼠血浆 CCL2、CCL5 水平,进而减少心肌组织中白细胞聚集和纤维化^[19]。另外,有研究表明物理运动可减少小鼠 Chagas 心脏病严重程度,其机制和运动诱使心肌组织和血浆 CCL2、CX3CL1 升高有关^[20]。然而,同时也有研究发现趋化因子对心肌具有潜在的保护效应。一项病例对照研究检测 Chagas 心脏病患者血浆中 22 种相关的生物标记物,具有临床症状 Chagas 心脏病患者病情严重程度与血浆 CCL2 水平呈负相关,该结果提示趋化因子网络表达谱在 Chagas 心脏病进展的不同阶段中可能存在差异,因此趋化因子网络与 Chagas 心脏病的关系有待进一步研究证实^[21]。

趋化因子引起白细胞浸润和其细胞毒性作用是心肌炎、DCM 中心肌损伤的潜在机制^[17]。巨噬细胞是造成细胞损伤的主要免疫细胞,CCL2 等趋化因子是招募激活巨噬细胞和单核细胞的主要信号之一。早在 1995 年就有学者首次在 DCM 患者心肌组织中检测到 CCL2 转录表达^[22],随后研究表明 CCL2 过表达转基因小鼠心肌组织可发生明显白细胞浸润,并伴有心室扩大和心功能受损等 DCM 表征。之后多项研究分别在 DCM 患者心肌组织或血浆中检测到高水平 CCL2、IL-6、TNF- α 表达^[23],并且发现 CCL2 水平和 DCM 患者心功能受损程度呈正相关^[24]。Goser 等^[25]在自身免疫性心肌炎动物模型中发现,使用抗体拮抗小鼠体内 CCL2、CCL5 或分别敲除其对应受体 CC 趋化因子受体 2(CC chemokine receptor 2,CCR2)、CCR5 后,均可显著减轻心肌炎严重程度。有趣的是,近年学者发现 CCL2 可趋化间充质干细胞向心脏归巢,从而发挥心脏保护作用。给予阿霉素诱导的 DCM 小鼠外源性静脉注射间充质干细胞后,心肌组织中 CCL2 转录和翻译水平明显升高,心脏纤维化程度明显降低,心功能改善显著,然而在敲减间充质干细胞的 CCL2 受体 CCR2 后,荧光标记技术显示归巢至心脏的间充质干细胞数量显著降低^[26],该结果提示趋化因子网络或可作为治疗 DCM 的潜在靶点。

糖尿病心肌病是糖尿病引起的特殊表型心肌病,其中炎症反应可能是促进其发生发展的重要机制之一,研究表明多种趋化因子 CCL2、IL-6 等与糖尿病心肌病密切相关^[27]。给予 I 型和 II 型糖尿病心肌病小鼠注射 CXCL12 的受体 CXCR4 拮抗剂 8 周可显著减少糖尿病导致的心肌重构和纤维化^[28]。西地那非是一种广为研究的心血管保护物质,具有改善高血压和心肌病,对抗再灌注损伤等生理作用。最近一项研究显示,分离糖尿病心脏病患者的心肌细胞和血管内皮细胞体外培养后使用干扰素- γ 和 TNF- α 模拟炎症激活过程,发现西地那非处理后的心肌细胞分泌 CXCL10 水平显著减少,并且在

给予西地那非治疗 12 周后糖尿病心脏病患者的血浆 CXCL10 水平与对照组相比明显降低^[29]。

上述实验表明,CCL2、CCL5 等趋化因子与心肌炎、DCM 和糖尿病心肌病密切相关,提示炎症在心肌炎向心肌病的演变中发挥了重要作用,有助于进一步理解趋化因子网络在相关心肌病的病理生理学演变中所发挥的作用。

3 总结和展望

炎症反应与心血管疾病的发生、发展密切相关,而与炎症细胞浸润和炎症反应紧密相关的趋化因子网络与心律失常、DCM、糖尿病心肌病等均有密切关系,研究趋化因子的生物学特性及其作用对于进一步阐明相关心血管疾病发病机理有着重要的意义。另一方面,趋化因子网络可作为心血管疾病发生的一个危险因素,为心血管疾病的预防和治疗开辟了一条新的思路,但还需进一步的大规模临床研究证实。

参考文献

- [1] PRABHU S D,FRANGOGIANNIS N G. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016,119:91-112.
- [2] GLEISSNER C A, SHAKED I, ERBEL C, et al. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages[J]. *Circ Res*, 2010,106:203-211.
- [3] MONTECUCCO F, BRAUNERSREUTHER V, LENGLET S, et al. CC chemokine CCL5 plays a central role impacting infarct size and post-infarction heart failure in mice[J]. *Eur Heart J*, 2012,33:1964-1974.
- [4] FRANGOGIANNIS N G, YOUKER K A, ROSSEN R D, et al. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998,30:2567-2576.
- [5] VAN DER VORST E P, DORING Y, WEBER C. Chemokines[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35:e52-e56.
- [6] DUSI V, GHIDONI A, RAVERA A, et al. Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:5902947.
- [7] DE FERRARI G M, DUSI V, SPAZZOLINI C, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation [J]. *Circulation*, 2015, 131:2185-2193.
- [8] RIZZO S, BASSO C, TROOST D, et al. T-cell-mediated inflammatory activity in the stellate ganglia of patients with ion-channel disease and severe ventricular arrhythmias[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7:224-229.

- [9] SCICLUNA B P, REMME C A, RIVAUD M, et al. Chemokine ligand 9 modulates cardiac repolarization via Cxcr3 receptor binding[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201:49–52.
- [10] ELMAS E, LANG S, DEMPFLER C E, et al. High plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-8 (IL-8) characterize patients prone to ventricular fibrillation complicating myocardial infarction[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45:1360–1365.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(1):5–16.
- [12] SCICLUNA B P, REMME C A, RIVAUD M, et al. Chemokine ligand 9 modulates cardiac repolarization via Cxcr3 receptor binding[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201:49–52.
- [13] ASIMAKI A, TANDRI H, DUFFY E R, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4:743–752.
- [14] WU N, XU B, XIANG Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169:62–72.
- [15] ALEGRET J M, ARAGONES G, ELOSUA R, et al. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43:324–331.
- [16] GUO Y, APOSTALAKIS S, BLANN A D, et al. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38:204–211.
- [17] MARON B J, TOWBIN J A, THIENE G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2006, 113:1807–1816.
- [18] CUNHA-NETO E, CHEVILLARD C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:683230.
- [19] PENITENTE A R, LEITE A L, DE PAULA C G, et al. Enalapril in Combination with Benznidazole Reduces Cardiac Inflammation and Creatine Kinases in Mice Chronically Infected with *Trypanosoma cruzi* [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93:976–982.
- [20] NOVAES R D, GONCALVES R V, PENITENTE A R, et al. Modulation of inflammatory and oxidative status by exercise attenuates cardiac morphofunctional remodeling in experimental Chagas cardiomyopathy [J]. *Life Sci*, 2016, 152:210–219.
- [21] KEATING S M, DENG X, FERNANDES F, et al. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199:451–459.
- [22] SEINO Y, IKEDA U, SEKIGUCHI H, et al. Expression of leukocyte chemotactic cytokines in myocardial tissue[J]. *Cytokine*, 1995, 7:301–304.
- [23] ZHANG O, JI Q, LIN Y, et al. Circulating chemerin levels elevated in dilated cardiomyopathy patients with overt heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448:27–32.
- [24] KOBAYASHI M, NAKAMURA K, KUSANO K F, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126:427–429.
- [25] GOSER S, OTTL R, BRODNER A, et al. Critical role for monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 α in induction of experimental autoimmune myocarditis and effective anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy [J]. *Circulation*, 2005, 112:3400–3407.
- [26] GUO J, ZHANG H, XIAO J, et al. Monocyte chemotactic protein-1 promotes the myocardial homing of mesenchymal stem cells in dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14:8164–8178.
- [27] 王莹. ACE2-ACE 平衡及炎症反应与糖尿病心肌病 [D]. 大连医科大学, 2015.
- [28] CHU P Y, WALDER K, HORLOCK D, et al. CXCR4 Antagonism Attenuates the Development of Diabetic Cardiac Fibrosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10:e133616.
- [29] DI LUIGI L, CORINALDESI C, COLLETTI M, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Sildenafil Decreases the Proinflammatory Chemokine CXCL10 in Human Cardiomyocytes and in Subjects with Diabetic Cardiomyopathy[J]. *Inflammation*, 2016, 39:1238–1252.

(收稿日期:2017-02-06)