

· 老年人心血管疾病与代谢相关性疾病专栏 ·

血糖异常、细胞死亡与心肌梗死

田晓芳¹, 崔明霞^{1*}, 杨士伟², 周玉杰²

(¹兰州大学基础医学院药理学研究所, 兰州 730000; ²首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京市心肺血管疾病研究所, 教育部心血管重构相关疾病重点实验室, 北京 100029)

【摘要】细胞死亡是各种疾病导致机体损伤与修复的重要细胞学机制, 其3种主要形式(坏死、凋亡和自噬)均参与了心肌梗死的病理生理过程。血糖异常, 无论是高血糖还是低血糖, 都会导致心肌梗死患者发病率和死亡率升高, 但机制不明。本综述通过对细胞死亡的分类与机制、细胞死亡与心肌梗死的关系, 以及血糖异常对梗死心肌细胞死亡的调节作用进行总结和分析, 得出血糖异常导致心肌梗死预后不良可能是通过调节心肌细胞死亡而实现。因此, 对于心肌梗死合并血糖异常的患者, 人为地干预心肌细胞死亡通路的不同环节有望成为改善心肌梗死患者预后的新方法。

【关键词】高血糖症; 低血糖症; 坏死; 细胞凋亡; 自噬; 心肌梗死

【中图分类号】 R592; R542.2⁺2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00070

Dysglycemia, cell death and myocardial infarction

TIAN Xiao-Fang¹, CUI Ming-Xia^{1*}, YANG Shi-Wei², ZHOU Yu-Jie²

(¹Institute of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Department of Cardiology, Beijing Institute of Cardiopulmonary Vascular Diseases, Key laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases of Ministry of Education, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Cell death is the important cytological mechanism for organ injury and repair resulting from various diseases, and its 3 forms, necrosis, apoptosis and autophagy, are all involved in the pathophysiological development of myocardial infarction (MI). Dysglycemia, not matter hyperglycemia or hypoglycemia is associated with higher morbidity and mortality in patients with MI. However, there are few studies focusing on the relationships among cell death, dysglycemia and MI. In this review, we summarized the mechanisms of cell death, the role of cell death in MI and the regulatory effects of dysglycemia in myocardial cell death. We brought forward that hyperglycemia and hypoglycemia can induce myocardial cell death, which plays a significant role in the development of MI through different pathways. Dysglycemia might induce poor prognosis after MI through regulating myocardial cell death. Therefore, for the MI patients with dysglycemia, regulation of the pathways of myocardial cell death, might be a new approach to improve prognosis of MI patients.

【Key words】 hyperglycemia; hypoglycemia; necrosis; apoptosis; autophagy; myocardial infarction

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81100143), the Key Project of Beijing Municipal Education Commission (KZ201110025031), the Key Project of Clinical Application Research of Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z0005190042811), and the Beijing Nova Program (Z121107002512053).

细胞死亡 (cell death) 是指细胞因严重损伤而累及胞核时, 呈现代谢停止、结构破坏和功能丧失等不可逆性变化^[1]。根据形态学特征不同, 哺乳动物的细胞死亡包括3种主要形式, 即坏死 (necrosis)、凋亡 (apoptosis) 和自噬 (autophagy)。3种形式的细胞死亡均参与了心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的病理生理过程^[2,3]。葡萄糖代谢异常是MI的

常见危险因素, 对MI的预后具有重要影响。无论高血糖还是低血糖均可导致MI的死亡率增加, 但其机制尚不十分明确, 尤其是轻、中度低血糖^[4-6]。由于细胞死亡是各种疾病导致机体损伤和修复的主要细胞学机制, 本文主要围绕细胞坏死在心肌梗死中的作用及血糖异常对梗死心肌细胞死亡的调节作用及其机制进行综述。

收稿日期: 2013-01-15; 修回日期: 2013-03-10

基金项目: 国家自然科学基金 (No.81100143); 北京市教委重点项目 (KZ201110025031); 首都临床特色应用研究重点项目 (Z0005190042811); 北京市科技新星 (Z121107002512053)

通信作者: 崔明霞, Tel: 0931-8915098, E-mail: sci2011@163.com

1 细胞死亡

细胞的增殖和死亡是一个动态平衡的过程,它贯穿整个生命过程。与细胞增殖一样,细胞死亡的激活与执行也受到严格的调控^[1]。细胞死亡不仅参与机体的生化过程,同时在有序性地清除细胞碎片方面也发挥重要作用。

1.1 坏死

坏死,也称为I型细胞死亡(type I cell death),形态学表现为胞浆肿胀、质膜破裂、细胞器肿胀和染色质中度浓缩^[1]。长期以来,人们认为坏死是意外发生、不可控的死亡形式。但越来越多的证据显示,细胞坏死过程同样受到一系列信号转导通路和分解代谢机制调节,主要包括死亡受体通路和线粒体通路。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、Fas配体(Fas ligand, FasL)、TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TNFR)等参与激活死亡受体通路。线粒体通路是坏死的另一途径^[7]。在缺血、缺氧状态下,无氧糖酵解被激活提供ATP,进而导致H⁺堆积。堆积的H⁺通过Na⁺/H⁺离子通道泵出细胞,同时细胞内Na⁺的含量相应增加。增加的Na⁺又会激活Ca²⁺/Na⁺离子通道,导致细胞内Ca²⁺浓度升高。升高的Ca²⁺促使Ca²⁺依赖性的脱氢酶活化,导致NADH降低,通过电子传递通道的电子流减少,活性氧增加以及ATP水平下降。因此,缺血、缺氧状态会导致机体ATP水平降低进而通过线粒体途径激活细胞坏死。

1.2 凋亡

凋亡,也称为II型细胞死亡(type II cell death),形态学表现为细胞变圆,伪足收回,体积缩小,核碎裂,细胞质细胞器轻度改变,质膜起疱^[1]。尽管凋亡被认为是最经典的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)方式,但二者并非同义词,PCD在细胞生理变化过程中也可表现出非凋亡特征。参与调节凋亡的信号通路也主要有两条:一是外源性通路(extrinsic pathway)即死亡受体通路,另一条为内源性通路(intrinsic pathway),即线粒体通路。与坏死一样,外源性凋亡通路也涉及到死亡受体。TNF- α 或FasL等死亡配体与质膜上的受体蛋白Fas或TNFR结合,继而激活此通路^[7]。与坏死不同的是,Fas与FasL的结合是激活细胞凋亡的主要机制。近年的研究表明,除死亡受体通路和线粒体通路外,内质网应激是另一凋亡途径,它与缺氧时心肌细胞的凋亡存在密切关系。内质网应激早期可保护细胞,但如果应激持续过度,则由促生存转为促凋亡,进而引起细胞凋亡。

1.3 自噬

自噬,也称为III型细胞死亡(type III cell death),形态学表现为胞质内大量空泡形成,双层膜自噬空泡堆积,没有染色质浓缩,自噬细胞体内很少被吞噬^[1]。自噬性细胞死亡是与凋亡显著不同的程序性细胞死亡的一种独立的形式,是蛋白质和细胞器的分解过程,由溶酶体介导,与衰老细胞器及受损蛋白质的清除和维持细胞内环境稳定有关。自噬的调节是一个复杂的过程,多种信号包括饥饿、胰岛素/生长因子水平、能量感受、应激以及病原体感染等都参与了自噬的调节过程^[8]。在能量信号途径中,雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是关键因子,在营养物质充足和生长因子存在的条件下,mTOR升高,自噬受到抑制。胰岛素/生长因子和病原体感染信号也是依赖mTOR的自噬途径。能量感受信号途径也在自噬中扮演重要角色。叉头蛋白家族(Forkhead box transcription factor class O, FoxO)是此过程中的一种必须转录因子。FoxO1和FoxO3在心脏中高度表达,其转录受自噬相关基因(autophagy related gene, Agt)的调控,可以通过诱导BCL-2/Bip3(adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3)的表达进而激活自噬。

坏死、凋亡与自噬是细胞死亡的3种主要形式,既相互区别,也存在着一定的关联。某些情况下,凋亡发生的同时伴随着细胞坏死;还有研究表明,凋亡与自噬是相互补充的,自噬的降解或许正是凋亡的一部分。除了上述3种主要的细胞死亡形式之外,近年来还发现了许多不典型的“凋亡”和不典型的“坏死”,文献中较多使用下列术语:失巢凋亡(anoikis)、兴奋毒性(excitotoxicity)、类凋亡(paraptosis)、炎亡(pyroptosis)、胀亡(oncosis)和程序性坏死(necroptosis)等,这些究竟是新的细胞死亡形式还是经典细胞死亡形式的不典型表现尚有待进一步厘清。

2 细胞死亡与MI

2.1 坏死与MI

坏死主要发生在MI后6~24h,主要坏死部位在MI中央区域,再灌注24h后心肌细胞坏死达到峰值,之后一直持续^[9]。心肌细胞坏死在MI的病理生理过程中发挥重要作用,死亡受体通路和线粒体通路均参与了MI的心肌细胞坏死过程。在死亡受体通路

中,小鼠体内Fas功能缺失可以明显地减小MI面积。去除TNFR1和TNFR2后,TNF- α 激活坏死,MI面积增大,同时引起冠状动脉永久性闭塞。相反地,低水平表达TNF- α 则可以改善MI状况。在线粒体通路中,去除环孢素D可以明显地减少MI面积。

2.2 凋亡与MI

MI早期细胞凋亡主要出现在梗死组织的边缘,MI发生4.5h后细胞凋亡达最高峰,而在再灌注组织的研究中发现,随着时间的延长,细胞凋亡量将不断增加。在外源性凋亡通路中,阿霉素毒性试验发现^[10],FAS基因缺失,心肌细胞凋亡减少,进而当机体受到缺血和再灌注损伤时,MI面积明显减少。而在内源性凋亡通路,心肌细胞BCL-2的过度表达或BAX缺失可以显著性地抑制心肌细胞凋亡、减小MI面积和改善缺血再灌注损伤。在内质网应激途径中,激活的caspase-12通过从内质网转移至胞浆,剪切caspase-9,激活caspase-3,进而导致心肌细胞凋亡,诱导MI^[11]。这些均说明细胞凋亡无论对急性还是慢性MI,均发挥一定的调节作用。

2.3 自噬与MI

自噬作为一种新型细胞死亡机制,已逐渐被大家认识。在多种疾病如缺血性心脏病、Danon病、MI和心力衰竭中均有发现。其中,细胞自噬对MI所起的作用不容忽视。多数研究认为自噬对MI主要起保护作用。使用依维莫司抑制mTOR激活细胞自噬,可以阻止左心室心肌重塑,同时减小MI面积。自噬还能够通过调节体内、外应激促进心肌细胞存活。当机体营养不足时,可以通过FoxO诱导心肌细胞自噬,维持左心室功能。

3 血糖异常与细胞死亡

临床研究发现^[4-6],血糖异常与MI患者发病率和死亡率的升高有着密切联系,但是具体机制尚不明确。细胞死亡作为各种疾病导致机体损伤和修复的主要细胞学机制,理论上应是血糖异常诱导MI预后不良的重要途径。研究显示,血糖异常对MI心肌细胞死亡具有调节作用。

3.1 高血糖对心肌细胞死亡的调节作用

Malhotra等^[12]发现高血糖可以通过激活心肌蛋白激酶C(cardiac protein kinase C, PKC),诱导心肌细胞程序性凋亡;而PKC ϵ 易位激活剂则可终止这一过程。因此,推测PKC ϵ 对心肌细胞具有保护作用。这些已在成年大鼠心室肌细胞实验中得到

了验证。Capes等^[13]报道高血糖可以诱导心肌细胞氧化应激反应并促进心肌细胞凋亡,进而发生糖尿病性心肌病变。在这一过程中,Rac1是关键因子。Rac1的产生主要受NADPH氧化酶和线粒体活性氧的控制。当Rac1缺乏时,可以降低高血糖诱导的心肌细胞线粒体活性氧的产生,进而抑制心肌细胞凋亡,轻微地改善心肌细胞的功能。还有研究显示^[14],当机体血糖水平升高时,人脐静脉内皮细胞中Bcl-2和Bax表达增加,进而促进细胞凋亡。Eguchi等^[15]发现糖尿病大鼠再灌注24h后,取心肌组织进行TUNEL染色分析,MI面积有所减少、细胞凋亡率降低。经检测发现这可能是由于通过调控AMPK-mTOR通路而激活心肌细胞自噬的结果。糖尿病小鼠的实验研究也亦如此。因此,当血糖异常时,我们可以通过激活细胞自噬,减小MI面积。此外,在人体的研究中发现^[15],当MI患者血糖水平升高时,体内游离脂肪酸浓度增大,细胞通过自噬降解作用使游离脂肪酸分解,以维持线粒体能量的供给,以及在一定范围内通过自噬促进心肌细胞的存活。因此,当血糖异常时,我们可以通过激活细胞自噬保护心肌细胞免受损伤。但是,高血糖导致MI患者死亡率升高、MI面积增大、左心室功能损伤的具体机制仍然亟待进一步研究。

3.2 低血糖对心肌细胞死亡的调节作用

尽管越来越多的临床证据显示低血糖(包括轻、中度低血糖)同样可以导致MI患者近期和远期死亡率增加^[4-6],但与高血糖相比,低血糖导致预后不良的研究较少,机制尚不明确。理论上,低血糖可以通过调控能量感受信号通路调节心肌细胞自噬。当血糖较低时,ATP水平降低,AMP含量升高,AMP/ATP比值增大,AMPK被激活,从而激活心肌细胞自噬。Matsui等^[15]也证实,在一定范围内,低糖培养的心肌细胞可以通过激活AMPK诱导细胞自噬。

4 总结与展望

血糖异常,无论是高血糖还是低血糖,都会导致MI患者发病率和死亡率升高。本综述通过对细胞死亡的分类及机制、细胞死亡与MI的关系,以及血糖异常对MI患者细胞死亡调节作用的研究分析,得出血糖异常导致MI患者发病率和死亡率的升高可能是通过调节心肌细胞的死亡(坏死、凋亡、自噬)实现的。因此,对于MI合并血糖异常的患者,人为地干预心肌细胞死亡通路的不同环节有望成为降低MI患者死亡率的新方法。

【参考文献】

- [1] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, *et al.* Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1): 107-120.
- [2] Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(7): 1552-1562.
- [3] Xiong Q, Ye L, Zhang P, *et al.* Bioenergetic and functional consequences of cellular therapy: activation of endogenous cardiovascular progenitor cells[J]. Circ Res, 2012, 111(4): 455-468.
- [4] Yang SW, Zhou YJ, Hu DY, *et al.* Association between admission hypoglycaemia and in-hospital and 3-year mortality in older patients with acute myocardial infarction[J]. Heart, 2010, 96(18): 1444-1450.
- [5] Yang SW, Zhou YJ, Nie XM, *et al.* Effect of abnormal fasting plasma glucose level on all-cause mortality in older patients with acute myocardial infarction: results from the Beijing Elderly Acute Myocardial Infarction Study (BEAMIS)[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(2): 94-104.
- [6] Yang SW, Zhou YJ, Liu YY, *et al.* Influence of abnormal fasting plasma glucose on left ventricular function in older patients with acute myocardial infarction[J]. Angiology, 2012, 63(4): 266-274.
- [7] Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance[J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 19-44.
- [8] He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy[J]. Annu Rev Genet, 2009, 43: 67-93.
- [9] Burchfield JS, Dong JW, Sakata Y, *et al.* The cytoprotective effects of tumor necrosis factor are conveyed through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 in the heart[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(1): 157-164.
- [10] Lee P, Sata M, Lefer DJ, *et al.* Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion *in vivo*[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(2): H456-463.
- [11] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(7): 519-529.
- [12] Malhotra A, Kang BP, Hashmi S, *et al.* PKCepsilon inhibits the hyperglycemia-induced apoptosis signal in adult rat ventricular myocytes[J]. Mol Cell Biochem, 2005, 268(1-2): 169-173.
- [13] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, *et al.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview[J]. Lancet, 2000, 355(9206): 773-778.
- [14] Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, *et al.* Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(5): E924-930.
- [15] Eguchi M, Kim YH, kang KW, *et al.* Ischemia-reperfusion injury leads to distinct temporal cardiac remodeling in normal *versus* diabetic mice[J]. PLOS ONE, 2012, 7(2): e30450.
- [16] Matsui Y, Takagi H, Qu X, *et al.* Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy[J]. Circ Res, 2007, 100(6): 914-922.

(编辑: 周宇红)