

• 综述 •

缝隙连接与抗心肌缺血 / 再灌注损伤

杜秋明¹, 王存选²

(1. 天津市红桥医院, 天津 300131; 2. 天津医科大学第二医院, 天津 300211)

【关键词】 缝隙连接; 缝隙连接蛋白; 缺血 / 再灌注损伤; 心; 缺血预处理; 缺血后处理
中图分类号: R256.2; R363 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.06.023

再灌注疗法是目前治疗心肌缺血及心肌梗死的主要措施, 但再灌注治疗中常会伴发缺血 / 再灌注(I/R)损伤, 即在缺血的基础上恢复血流后组织器官的损伤反而加重, 减轻或消除心肌 I/R 损伤是 I/R 治疗的关键。缺血预处理(IPC)^[1]与缺血后处理(IPO)^[2]具有减轻 I/R 损伤、保护心肌的作用, 已日渐成为研究的热点问题, 国内外报道缝隙连接(GJ)参与 I/R 损伤, 本文就缝隙连接在心肌细胞损伤的发生发展和涉及 IPC、IPO 对心肌的保护作用进行如下综述。

1 缝隙连接的结构组成及功能特性

缝隙连接在全身各处均有分布, 尤其在心脏、肝脏和大脑中分布较多, 心肌细胞由缝隙连接介导细胞之间电和化学信号的传递, 使心肌同步收缩, 实现心脏泵血功能。缝隙连接由相邻的两个细胞质膜上的连接子相互衔接而成, 每个连接子由 6 个连接蛋白(Cx)呈环状排列组成, 中心是直径约为 1.0 nm 的亲水性孔道, 允许离子电流和相对分子量 < 1 000 的小分子通过。缝隙连接的 Cx 是一个至少有 20 多个成员构成的蛋白超家族, 构成心肌细胞间缝隙连接的 Cx 有 3 种, 其中起主要作用的是 Cx43。Cx43 蛋白的肽链由 382 个氨基酸组成, 其中氨基酸 1~242 构成管道部分, 氨基酸 243~382 为细胞质尾部。该蛋白的肽链从氨基末端(N 端)至羧基末端(C 端)共进出细胞膜 4 次, 形成 2 个胞外环、1 个胞内环、4 个跨膜片断, 其 N 端和 C 端均位于胞质内, C 端的丝 / 苏氨酸及酪氨酸残基的磷酸化 / 去磷酸化水平可以调节缝隙连接的传导性。Cx43 所介导的心肌细胞间缝隙连接通讯是维持心脏电活动协调和稳定的重要结

通信作者: 王存选, Email: wcx5265@yahoo.com.cn

作者简介: 杜秋明(1974-), 女(汉族), 天津市人, 硕士研究生, 副主任医师。

构基础^[3]。Cx43 不仅存在于心肌细胞外膜, 同时也存在于其线粒体的内外膜上, 其在 I/R 损伤及其保护措施方面起着重要的调控作用^[4]。

2 心肌 I/R 损伤对缝隙连接的影响

心肌缺血时, 心肌的代谢出现障碍, 从而出现一系列功能异常, 缺血一定时间的心肌再重新恢复血液供应后不一定都会恢复其正常功能和结构, 反而出现心肌细胞损伤加重的表现, 即为 I/R 损伤。缝隙连接对心脏冲动的传导有重要作用, 缝隙连接功能的调节主要依赖于构成它的缝隙连接的 Cx 的变化, 在某些病理情况下表现为重构现象, 即在病变心肌组织中, 缝隙连接的 Cx 含量和缝隙连接大小、数量、密度及空间分布发生变化, 从而使心肌细胞间电耦联传导速度减慢, 各向异性比率改变, 折返性心律失常发生的倾向增加。

正常心肌呈梭形排列, 长轴方向缝隙中的端-端连接比例较大, 结合处阻抗较低, 离子电流易于通过, 电激动传导速度加快。急性心肌缺血时细胞间端-端连接处 Cx43 发生降解, 造成 Cx43 的分布模式发生改变^[5]。此时缝隙连接从心肌细胞间端-端分布转变为侧-侧分布, 这种情况会造成缝隙连接功能的下降, 导致传导的减慢和复极离散度的增加, 从而产生致心律失常的基质^[6]。而离缺血梗死较远心肌中 Cx43 的空间分布方式仍属正常, 但每个细胞含有 Cx43 的量下降 30%, 每个细胞单位容积含有 Cx43 的量下降 47%。与梗死区域相接触的心肌组织中, Cx43 空间分布出现紊乱, 这可能是原已存在的缝隙连接重新分布的结果。另外, 缝隙连接数目下降, 造成连接少的方向上传导减慢, 不应期短, 而连接多的方向上传导速度快, 不应期长, 其分布部位的改变使传导在横向与纵向上的传导速度降低, 甚至传导方向发生改变, 使得心肌

细胞均匀的各异向性的特点遭到破坏, 从而易于形成折返, 导致心律失常的发生^[7]。

除了缝隙连接通道数目的减少和缝隙连接的 Cx 位置改变外, Cx43 的磷酸化状态也影响了缝隙连接的功能^[8]。Cx43 的半衰期很短, 约 90 min, 而 Cx43 的转运、合成、分解、降解和缝隙连接通道的门控是由(或部分由)磷酸化和去磷酸化过程来调控的^[9]。在缺血条件下, 由于心肌细胞间的去磷酸化作用而使部分缝隙连接关闭是造成传导延迟的主要机制之一^[9]。有研究发现急性缺血的心肌组织, 缝隙连接的失耦联与连接蛋白的磷酸化水平有关, 随着缺血的加重, 缝隙连接处非磷酸化的 Cx43 积聚及 Cx43 转移至细胞内, 磷酸化的 Cx43 水平下降, 去磷酸化的 Cx43 水平升高^[10]。Peters 等^[11]研究证实再灌注后 30 min, 细胞脱耦联程度较缺血早期再灌注更严重, 此时常发生恶性心律失常, 说明 I/R 损伤中心脏电耦联的恢复与其磷酸化 Cx43 量的增加密切相关。

I/R 导致的坏死心肌细胞, 往往聚集在一起连接成片, 边缘极不规则, 而不是零星地散在分布于冠状动脉灌注区内, 这种联合体的形成考虑与细胞和细胞间的相互作用密切相关, 一方面是由于心肌挛缩时对邻近细胞产生挤压而破坏细胞膜导致细胞死亡, 另一方面是由于相邻的细胞之间存在着缝隙连接, 当细胞发生钙超载时, Ca²⁺ 可通过缝隙连接进入邻近细胞, 使得邻近细胞亦发生钙超载而发生坏死^[12]。

3 缝隙连接与 ICP

在心肌长时间缺血前, 给予一个或多个短时的缺血造成的损伤, 不仅不加重损伤, 反而能够增加心肌保护作用, 这种现象首次被 Murry 等^[13]发现, 称为 ICP, 是目前强有力的心肌保护措施之一。经过 IPC 的心肌不但能够缩小心肌梗死面积, 而且可以改善心肌收缩力, 降低再灌注导致的

心律失常的发生率。有研究证实 IPC 能抑制心肌缝隙连接化学转运,从而减少细胞间“死亡信号”传递,降低心肌细胞坏死面积^[4]。Jain 等^[19]发现,IPC 也能通过开放线粒体 ATP 敏感性钾通道使心肌缺血时 Cx43 磷酸化,抑制 Cx43 去磷酸化和内化,从而促进缝隙连接电耦联。通过保持缝隙连接电耦联使缺血心肌各个方向的电传导趋于一致,减少心律失常的发生。另外,IPC 还可以通过上调 Cx43 mRNA 表达量,来减少 I/R 引发细胞肿胀的程度,而发挥其保护作用^[6]。

4 缝隙连接与 IPO

在心肌较长时间缺血后开始再灌注前对心脏进行 3 个短周期再灌注、停灌注处理(即 30 s 再灌注、30 s 再阻断),总时程达 3 min,可以缩小梗死面积,减轻细胞水肿,改善心功能,出现与缺血预适应相似的心脏保护作用,并称之为 IPO,是迄今为止所知的最强的缺血心肌保护方案。IPO 有着与 IPC 相似的心脏保护作用,即减少再灌注心律失常的发生,减轻心肌坏死和凋亡,改善心脏的舒缩功能等。IPC 虽然能减轻再灌注后的致命性心肌损伤,但它需要在心肌缺血前进行处理,临床上无法预测急性缺血事件的发生,而 IPO 可在不可预见的心肌缺血后进行,且具有操作方便、可控制性强的特点。

IPO 心脏保护作用的分子机制尚未阐明,可能主要通过线粒体敏感性钾通道抑制由 I/R 导致的心室肌 Cx43 mRNA 的降解,增加 Cx43 的表达,影响缝隙连接的状态,从而减少再灌注心律失常的发生。何燕等^[17]研究也发现能通过改善线粒体超微结构和减轻由 I/R 引起的线粒体 Cx43 表达的减少,从而保护心脏免受 I/R 损伤。有学者认为 IPC 和 IPO 可能存在一些相同的分子机制^[8]。而有研究者对 Cx43 缺陷型小鼠进行 IPO 研究发现,IPO 在野生型小鼠和缺陷型小鼠均可起到心脏保

护效益,可见 IPC 和 IPO 存在部分不同的信号转导机制^[9]。刘同库等^[20]研究也进一步证实了 IPO 的心肌 I/R 保护作用。

总之,心脏缝隙连接在心肌 I/R 损伤及其保护措施 IPC 和 IPO 中具有重要作用,而其机制目前尚未完全阐明清楚,有待于进一步研究,以利更好地指导临床治疗。

参考文献

- [1] 张良清,徐军发,蔡康荣,等.腺苷预处理对缺血/再灌注心肌细胞凋亡及核因子-κB 表达的影响.中国危重病急救医学,2004,16(3):158-160.
- [2] 刘陕岭,王莹,王儒荣,等.脂肪乳预处理和后处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用.中国危重病急救医学,2008,20(4):227-230.
- [3] Smyth JW, Hong TT, Gao D, et al. Limited forward trafficking of connexin 43 reduces cell-cell coupling in stressed human and mouse myocardium. J Clin Invest, 2010, 120(1): 266-279.
- [4] 何燕,郭江涛,钟国强.心血管系统中线粒体 Cx43 的研究进展.中国病理生理杂志,2010,26(10):1940-1945.
- [5] 刘红臻,钟敬泉,李景莎,等.心室纤颤时心肌缝隙连接蛋白 Cx43 的变化.中国危重病急救医学,2010,22(10):595-598.
- [6] Severs NJ, Bruce AF, Dupont E, et al. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. Cardiovasc Res, 2008, 80(1): 9-19.
- [7] Rohr S, Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential. Cardiovasc Res, 2004, 62(2): 309-322.
- [8] Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, et al. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. Circ Res, 2004, 95(7):717-725.
- [9] Dhein S, Hagen A, Jozwiak J, et al. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2010, 381(3): 221-234.
- [10] Beardslee MA, Lerner DL, Tadros PN, et al.

Dephosphorylation and intracellular redistribution of ventricular connexin 43 during electrical uncoupling induced by ischemia. Circ Res, 2000, 87(8): 656-662.

- [11] Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, et al. Reduced content of connexin43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts. Circulation, 1993, 88(3): 864-875.
- [12] Retamal MA, Schalper KA, Shoji KF, et al. Possible involvement of different connexin43 domains in plasma membrane permeabilization induced by ischemia-reperfusion. J Membr Biol, 2007, 218(1-3): 49-63.
- [13] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [14] Miura T, Ohnuma Y, Kuno A, et al. Protective role of gap junctions in preconditioning against myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(1): H214-221.
- [15] Jain SK, Schuessler RB, Saffitz JE. Mechanisms of delayed electrical uncoupling induced by ischemic preconditioning. Circ Res, 2003, 92(10): 1138-1144.
- [16] Quist AP, Rhee SK, Lin H, et al. Physiological role of gap-junctional hemichannels, extracellular calcium-dependent isosmotic volume regulation. J cell Biol, 2000, 148(5): 1063-1074.
- [17] 何燕,曾志羽,钟国强,等.线粒体连接蛋白 43 参与缺血后处理对兔急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用.中华心血管病杂志, 2010, 38(4): 357-362.
- [18] Garcia-Dorado D, Vinten-Johansen J, Piper HM. Bringing preconditioning and postconditioning into focus. Cardiovasc Res, 2006, 70(2): 167-169.
- [19] Heusch G, Büchert A, Feldhaus S, et al. No loss of cardioprotection by postconditioning in connexin 43-deficient mice. Basic Res Cardiol, 2006, 101(4): 354-356.
- [20] 刘同库, Ajay K. Mishra, 丁福祥. 心肌缺血后处理对急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注损伤的保护作用.中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 35-39.

(收稿日期:2011-09-07)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2012 年《中国危重病急救医学》杂志

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

中华医学会主办,全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58

2012 年以前的期刊可到本刊社邮购部购买,电话:022-23197150