

心肌梗死后心力衰竭大鼠 β 肾上腺素受体信号传导改变的机制及药物干预作用

彭晖 沈璐华

【摘要】 目的 探讨 β 肾上腺素受体 (β 受体) 信号传导系统, 特别是 β 肾上腺素受体激酶-1 (β ARK1) 在心力衰竭 (心衰) 发生发展中的重要作用, 以及第三代 β 受体阻滞剂卡维地洛在心肌梗死 (心梗) 后心衰中的保护机制。方法 结扎大鼠冠状动脉前降支建立心梗心衰的动物模型, 并应用卡维地洛进行干预性治疗。雄性 Sprague-Dawley 大鼠心梗模型建立后, 随机分成心梗 3 周组、4 周组和 12 周组及卡维地洛治疗组。另取假手术组大鼠随机分成假手术 3 周组、4 周组和 12 周组。卡维地洛治疗组大鼠于心梗模型建立后 4 周末开始给予卡维地洛 10mg/(kg·d) 灌胃共 8 周。观察心梗后不同时相大鼠的左心功能、心室重塑、血浆去甲肾上腺素水平、心肌组织 β ARK1 活性及其 mRNA 和蛋白表达、 β 受体信号传导的变化以及卡维地洛的干预效果。结果 (1) 心梗后大鼠发生心室重塑, 充血性心力衰竭形成; (2) 心梗后心衰大鼠心肌腺苷酸环化酶基础活性和对异丙肾上腺素激活活性均受到抑制, 即 β 受体信号传导减弱, 表现为以 β 受体脱耦联为特征的 β 受体减敏; (3) 心梗后心衰大鼠交感神经系统 (SNS) 激活, 介导 β ARK1 表达和活性增高, 并与心室重塑和心衰进程同步; (4) 卡维地洛能够抑制心室重量增加, 延缓心室重塑, 改善心功能, 同时抑制 β ARK1 表达, 降低 β ARK1 活性。结论 SNS 通过 β ARK1 诱导 β 受体减敏, 可能是心梗后心衰发生、发展的因素; 而抑制 β ARK1 表达, 降低 β ARK1 活性, 从而恢复 β 受体系统信号传导通路的反应性, 是卡维地洛防治心衰的机制之一。

【关键词】 心力衰竭; β 肾上腺素受体激酶-1; β 肾上腺素受体阻滞剂; 减敏; 心肌梗死

Mechanism of changes of cardiac β -adrenergic signal transduction and effects of β -adrenergic receptor blocker during heart failure after myocardial infarction in rats

PENG Hui, SHEN Luhua

Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital University of Medicine, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objectives To elucidate the molecular changes of the β -adrenoceptor (β -AR) system in a rat model of heart failure after myocardial infarction, to study the role of β -adrenoceptor kinase-1 (β ARK1) in the progression of congestive heart failure, and to explore the mechanisms of β -adrenergic receptor blocker carvedilol in therapy of heart failure. Methods Male Sprague-Dawley rats underwent left descending coronary artery ligation to produce myocardial infarction (MI), or thoracotomy only (sham operation). The MI rats were randomly divided into 3-week group, 4-week group, 12-week group and carvedilol-treated group after operation. Simultaneously, the sham-operated rats were randomly divided into 3-week group, 4-week group and 12-week group. Four weeks after operation, the rats in carvedilol-treated group were given carvedilol by gastric gavage for 8 weeks. The alteration of left ventricular function and remodeling, noradrenaline release in circulation, myocardial β -ARK1 levels and activity, β -AR signaling characteristics were observed. The effect of carvedilol on left ventricular function and remodeling, as well as the possible implication of the β -ARK1 during heart failure due to MI were investigated. Results (1) Physiological parameters of cardiac dysfunction in MI rats indicated cardiac remodeling and failing heart. (2) MI rats accompanied by heart failure showed reduced myocardial β -AR signaling, exhibiting functional uncoupling of myocardial β adrenergic receptors suggestive of β -AR desensitization. (3) MI rats accompanied by heart failure presented enhanced sympathetic nervous system activity, resulting in elevated β ARK1 expression and activity, which was consistent with cardiac remodeling and heart failure. (4) Heart

收稿日期: 2004-09-28

作者单位: 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院心内科

作者简介: 彭晖, 女, 1970年7月生, 四川省资中县人, 博士研究生, 主治医师。Tel: 63014411-3344

failure due to MI can be attenuated by carvedilol via inhibiting β ARK1 expression and β ARK1 activity. **Conclusions** Enhanced sympathetic nervous system activity was present in heart failure subsequent to MI and was the trigger for elevated β ARK1 expression and β ARK1 activity, resulting in functional uncoupling of myocardial β adrenergic receptors, β -AR desensitization, and reduced cardiac function. This suggests that β ARK1-induced β -AR desensitization plays a critical role in the development of heart failure. β ARK1 appears to be a novel target for carvedilol in the treatment of heart failure.

【Key words】 heart failure; β -adrenergic receptor kinase-1; β -adrenergic receptor blocker; desensitization; myocardial infarction

β 肾上腺素受体(β 受体)介导的腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)系统在心肌梗死(心梗, myocardial infarction, MI)后心力衰竭(心衰)发生发展过程中起重要调控作用。 β 受体与激活性鸟嘌呤核苷酸结合 G 蛋白(G_s)耦联,激活 AC,是影响心肌收缩力的重要因素。 β 受体激酶-1(β -adrenergic receptor kinase-1, β ARK1)是 G 蛋白耦联受体激酶家族成员之一,它能够与被激动剂占领的 β 受体结合,使受体发生磷酸化,促使受体与 G_s 蛋白脱耦联,丧失激活效应酶 AC 的能力,导致受体功能减退,继而影响心脏的舒缩功能^[1]。

目前,有关代偿性心肌肥厚转变为失代偿性的心力衰竭的确切机制不清楚,本研究通过结扎大鼠冠状动脉前降支建立心梗心衰的动物模型,并应用卡维地洛进行干预性治疗。旨在进一步探讨 β 受体传导系统,特别是 β ARK1 在心衰发生发展中的重要作用,为临床心衰的防治提供新的可能途径及理论依据;以及研究卡维地洛在心梗后心衰中的保护机制。

1 材料与方 法

1.1 动物模型的建立^[2,3] 体重在 300g 左右的雄性 Sprague-Dawley 大鼠,在可控同步呼吸机(KTH-2 型)辅助呼吸和 RM-6200 多导生理记录仪持续心电监护下,结扎心脏左冠状动脉前降支(假手术组只穿线不结扎)。若心电图 I、avL、V₁-V₆ 导联出现 ST 段弓背向上抬高,证实心肌梗死。4 周后大鼠心衰形成。

1.2 动物分组及给药 取 MI 大鼠随机分成 3 周组(MI_{3w}组)、4 周组(MI_{4w}组)、12 周组(MI_{12w}组)及卡维地洛(Carvedilol, Car)治疗组(Car_{12w}组)。另取假手术组大鼠随机分成假手术 3 周组(S_{3w}组)、4 周组(S_{4w}组)和 12 周组(S_{12w}组)。每组大鼠 10 只。于术后 4 周末开始给予 Car 组大鼠卡维地洛 10mg/(kg·d)(由北京巨能制药有限公司惠赠)灌胃,MI_{12w}组和 S_{12w}组大鼠均给予等量蒸馏水灌胃,共喂药 8 周。

1.3 血流动力学指标测定 分别于 MI 模型制成后

3 周、4 周和 12 周时,应用 RM-6200 多导生理记录仪测量平均动脉压(MAP)、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)和反映心肌收缩舒张能力的指标 $\pm dp/dt$ 。

1.4 血浆去甲肾上腺素(NE)水平测定^[4] 3 周和 12 周时,各组大鼠完成血流动力学指标测定后,从颈总动脉取血,应用美国 BAS 公司的高效液相色谱仪和电化学检测仪,经氧化还原作用,测定 NE 水平 = (测定值/已知标准值) \times 400(pg/ml)。

1.5 标本获取与检测 从颈总动脉取血后,处死大鼠,分别称取左心室(LVW)(包括室间隔)、右心室(RVW)(不包括室间隔)重量,计算左室重量/体重(LVW/BW)和右室重量/体重(RVW/BW)比值,分别代表左心室心肌肥厚指数和右心室心肌肥厚指数。取左心室非梗死区心肌分成数块立即至液氮中保存及 10%福尔马林液固定。再称取肺组织重量,计算肺重量/体重比值(LUNGW/BW),反映肺充血程度;并将一部分肺组织放入 10%福尔马林液固定。

1.6 β ARK1 mRNA 表达的测定 取冻存心肌,应用 TRIzol 试剂盒提取心肌组织总 RNA,采用逆转录多聚酶链反应法(RT-PCR)检测 β ARK1 基因 mRNA 的表达情况,并用 Quangtity One 软件计算基因相对表达值。 β ARK1 上游引物: 5'-AGATGCCCGACCTGGAGCC-3', 下游引物: 5'-GGACTCAAAGATCTCCCG-3'。采用 100 μ l 逆转录反应体系,内含 5 \times buffer、4 \times dNTP、Oligo(dT)15Primer、MMV、RNA 酶抑制剂、RNA 量为 8 μ g(0.08 μ g/ μ l),42 $^{\circ}$ C 反应 1h,95 $^{\circ}$ C 5min 灭活 MMV。 β ARK1 PCR 反应体系为 50 μ l,内含 10 \times buffer、25mmol/L 4 \times dNTP、10 μ mol/L β ARK1 上游引物、10 μ mol/L β ARK1 下游引物、GAPDH 上、下游引物、25mmol/L MgCl₂、DEPC 水、2 μ g/ μ l cDNA、5U/ μ l Taq 酶。PCR 反应条件:94 $^{\circ}$ C 变性 1min,55 $^{\circ}$ C 退火 1min,72 $^{\circ}$ C 延伸 1.5min,33 个循环。

1.7 蛋白质免疫印迹分析(Western blot)^[5] 取冻存心肌,提取细胞总蛋白;取 80 μ g 蛋白进行 12 烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE);通过硝

酸纤维素膜电转印,再与1:120抗 β ARK1抗体(兔抗鼠 β ARK1多克隆抗体;美国Santa Cruz公司)杂交,经化学发光检测,应用GS-700型光密度扫描仪对目标带进行光密度分析。以假手术组动物 β ARK1积分光密度为100%与心衰组和Car组动物进行比较。

1.8 β ARK1活性测定^[6] 取冻存心肌,提取细胞总蛋白;取50 μ g蛋白加入含有10mmol/L MgCl₂、20mmol/L Tris-Cl、0.1mmol/L [γ -³²P]ATP的60 μ l缓冲体系中,与400pmol的视紫红质在光照条件下,30 $^{\circ}$ C孵育10min,再加入预冷缓冲液终止反应,并10 000 \times g离心10min。取沉淀物在12%的SDS-PAGE凝胶进行电泳,通过放射自显影成像;取下视紫红质所在凝胶条带(35ku),加入闪烁液,应用液闪计数测定放射性(cpm/band)。结果以假手术组动物 β ARK1活性为100%与心衰组和Car组动物进行比较。

1.9 AC活性测定^[6] 取冻存心肌,提取细胞总蛋白;吸取蛋白200 μ g(200 μ l),分别加入缓冲液、5 μ l 10 μ mol/L异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso)、1mmol/L G蛋白激动剂NaF、及0.1mmol/L AC激动剂Forsklin(均为终浓度),于37 $^{\circ}$ C孵育10min。采用放免方法,按照CAT-A-KITTM分析试剂盒(Asherman公司)说明书测定基础和激动剂作用后心肌cAMP含量,来反应心肌 β 受体信号传导的变化。应用液闪计数测定放射性,以pmol cAMP/(mg蛋白 \cdot min)表示酶活性。

1.10 统计学处理 使用SPSS10.0统计软件系统,结果以平均值 \pm 标准差表示,计量资料组间差异用单因素方差分析检验;两个变量之间的相关性用一元线性回归分析检验; $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 大鼠心肌梗死和心力衰竭的鉴定 与假手术组相比,MI大鼠于手术关胸后心电图出现I、avL、

V₁~V₆导联ST段明显抬高;术后3周、4周和12周时,MI大鼠心电图示I、avL、V₁~V₆导联呈QS型。镜下可见,MI大鼠心肌细胞坏死、肿胀、空泡变性,及纤维组织形成。

MI 4周后大鼠出现明显的心力衰竭特征,即肺充血、呼吸加快、胸腔积液等。MI_{3w}组和MI_{12w}组大鼠LUNGW/BW显著高于同期假手术组(MI_{3w}: 3.85 \pm 0.43 vs 2.77 \pm 0.25, MI_{12w}: 3.02 \pm 0.20 vs 2.48 \pm 0.16, $P < 0.01$);而MI_{3w}组大鼠LUNGW/BW与同期假手术组相比无统计学差异(2.90 \pm 0.14 vs 2.82 \pm 0.25, $P > 0.05$);Car_{12w}组大鼠LUNGW/BW明显低于MI_{12w}组(2.67 \pm 0.14 vs 3.02 \pm 0.20, $P < 0.01$)。与假手术组大鼠不同,心梗心衰大鼠肺组织镜下可见,肺泡壁毛细血管扩张、充血;肺泡腔内有水肿液及漏出的红细胞。

2.2 对心室重塑的影响 MI_{3w}和MI_{4w}组大鼠的LVW及LVW/BW与同期假手术组比较无统计学差异($P > 0.05$),而MI_{12w}组大鼠的LVW及LVW/BW大于S_{12w}组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。MI_{3w}组、MI_{4w}组和MI_{12w}组大鼠的RVW及RVW/BW大于同期假手术组($P < 0.01$),而Car_{12w}组大鼠则小于MI_{12w}组,差异有显著性意义($P < 0.05$;表1)。

2.3 对左心功能的影响 MI_{3w}组大鼠MAP下降,但和同期假手术组比较无统计学差异($P > 0.05$);而MI_{4w}组和MI_{12w}组大鼠MAP降低明显,差异有显著性($P < 0.01$)。与相应假手术组比较,MI后3周开始出现LVEDP增高,-dp/dt降低,MI后4周、12周LVSP和dp/dt显著降低,且LVEDP进一步增高,-dp/dt进一步下降。而Car_{12w}组大鼠LVSP、 \pm dp/dt均高于MI_{12w}组,LVEDP低于MI_{12w}组($P < 0.01$;表2)。

表1 各组大鼠心室重塑指标的变化

组别($n = 10$)	LVW(mg)	LVW/BW(mg/g)	RVW(mg)	RVW/BW
S _{3w}	942 \pm 42	2.17 \pm 0.08	237 \pm 28	0.55 \pm 0.07
MI _{3w}	913 \pm 40	2.19 \pm 0.08	298 \pm 29 [△]	0.71 \pm 0.05 [△]
S _{4w}	947 \pm 38	2.16 \pm 0.08	240 \pm 24	0.54 \pm 0.06
MI _{4w}	932 \pm 50	2.18 \pm 0.12	312 \pm 21 ^{△*}	0.72 \pm 0.04 [△]
S _{12w}	1043 \pm 63	1.83 \pm 0.04	269 \pm 51	0.47 \pm 0.07
MI _{12w}	1153 \pm 67 [△]	1.94 \pm 0.07 [*]	391 \pm 45 [△]	0.66 \pm 0.09 [△]
Car _{12w}	1126 \pm 62 [*]	1.92 \pm 0.09 [*]	321 \pm 57 ^{*#}	0.56 \pm 0.10 [*]

注:LVW:左室重量;RVW:右室重量;LVW/BW:左室重量/体重比值;RVW/BW:右室重量/体重比值;

S_{3w}、S_{4w}、S_{12w}:假手术3周组、4周组、12周组;MI_{3w}、MI_{4w}、MI_{12w}:心梗3周组、4周组、12周组;Car_{12w}:卡维地洛治疗组(以下表格同此)。与S组比较,* $P < 0.05$;与S组比较,[△] $P < 0.01$;与MI组比较,[#] $P < 0.05$

表 2 各组大鼠血流动力学的变化

组别 (n = 10)	MAP(mmHg)	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	dp/dt(mmHg/s)	-dp/dt(mmHg/s)
S _{3w}	123 ± 2	141 ± 2.8	-1.8 ± 2.1	4306 ± 207	3452 ± 190
MI _{3w}	119 ± 3	134 ± 5.7	6.4 ± 1.1 [△]	4033 ± 161	3042 ± 250 [†]
S _{12w}	124 ± 1	141 ± 2.4	-1.8 ± 1.8	4326 ± 185	3444 ± 166
MI _{12w}	106 ± 4 [△]	124 ± 4.3 [△]	8.1 ± 1.6 [△]	3619 ± 190 [△]	2332 ± 207 [△]
S _{12w}	122 ± 4	144 ± 6.2	-3.2 ± 2.0	4196 ± 202	3661 ± 110
MI _{12w}	108 ± 9 [△]	129 ± 8.2 [△]	9.0 ± 2.1 [△]	3676 ± 218 [△]	2249 ± 310 [△]
Car _{12w}	117 ± 10 [#]	138 ± 11 [#]	4.5 ± 2.3 ^{△*}	3899 ± 278 [#]	2825 ± 326 ^{△*}

注:MAP:平均动脉压;LVSP:左室收缩压;LVEDP:左室舒张末压;dp/dt:左心室等容收缩期压力最大变化率; -dp/dt:左心室等容舒张期压力最大变化率。与 S 组比较, [†] P < 0.05;与 S 组比较, [△] P < 0.01;与 MI 组比较, [#] P < 0.05;与 MI 组比较, ^{*} P < 0.01

2.4 对心肌组织 βARK1 的影响 MI_{3w}组和 MI_{12w}组大鼠 βARK1 mRNA 表达率 (MI_{3w}: 0.47 ± 0.03 vs 0.37 ± 0.02, MI_{12w}: 0.62 ± 0.06 vs 0.38 ± 0.03, P < 0.01)、蛋白水平及其活性均明显高于同期假手术组 (P < 0.01); Car_{12w}组大鼠 βARK1 mRNA 表达率 (0.41 ± 0.02 vs 0.62 ± 0.06, P < 0.01)、蛋白水平及其活性则要低于 MI_{12w}组 (P < 0.01; 图 1 ~ 3)。而且, βARK1 mRNA 表达水平与 LVEDP 呈正相关 (y = 98.0 + 4.6x, r = 0.779, P < 0.01), [†] j RVW/BW 呈正相关 (y = 58.4 + 79.6x, r = 0.800, P < 0.01)。

免疫组化染色结果显示,与假手术组相比,心肌梗死大鼠心肌细胞浆中有较多呈棕色深染的 βARK1 表达;而卡维地洛干预组大鼠心肌细胞 βARK1 表达明显减少(图 4)。

2.5 对 β 肾上腺素受体信号传导的影响 MI 大鼠心肌 AC 基础活性和对 Iso 激活活性均受到抑制,与同期假手术组相比有显著性差异 (P < 0.05)。而 Car_{12w}组大鼠 AC 基础和对 Iso 激活活性均明显高于 MI_{12w}组 (P < 0.05)。与 Iso 不同,大鼠心肌对 NaF 和 Forskolin 激活活性,各组间均无明显差异 (P > 0.05; 表 3)。

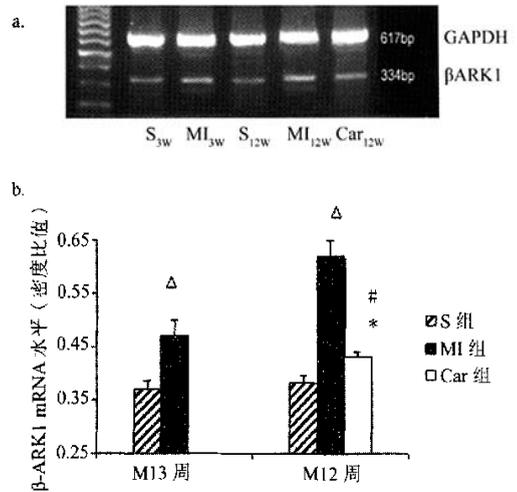


图 1 卡维地洛对大鼠心肌组织 βARK1 mRNA 表达的影响 (n = 8)

a: 电泳显示 RT-PCR 分析大鼠 βARK1 mRNA 结果 S_{3w}、S_{12w}:假手术 3 周组、12 周组; MI_{3w}、MI_{12w}: 心肌梗死 3 周组、12 周组; Car_{12w}: 卡维地洛治疗组。b: 大鼠心肌 βARK1 mRNA 水平的半定量分析与 S 组比较, ^{*} P < 0.05;与 S 组比较, [△] P < 0.01;与 MI 组比较, [#] P < 0.01

表 3 3 周和 12 周时心肌组织腺苷酸环化酶活性 [pmol cAMP/(mg 蛋白·min)]

组别 (n = 8)	腺苷酸环化酶 [μmol/(min·g 蛋白)]			
	基础	Iso (10 μmol/L)	NaF (1 mmol/L)	Forskolin (0.1 mmol/L)
S _{3w}	12.69 ± 1.55	24.19 ± 2.67	26.95 ± 1.95	23.26 ± 2.32
MI _{3w}	9.64 ± 1.54 [†]	19.61 ± 2.02 [*]	25.80 ± 2.62	22.93 ± 2.90
S _{12w}	12.73 ± 1.44	24.31 ± 2.90	26.73 ± 2.16	23.12 ± 2.77
MI _{12w}	8.24 ± 1.52 [†]	17.55 ± 2.06 [*]	24.62 ± 2.77	22.37 ± 1.94
Car _{12w}	11.59 ± 1.59 [#]	22.32 ± 2.08 [#]	26.38 ± 1.53	22.99 ± 2.92

注: Iso: 异丙肾上腺素; NaF: C 蛋白激动剂; Forskolin: 腺苷酸环化酶激动剂。与 S 组比较, ^{*} P < 0.05;与 MI 组比较, [#] P < 0.05

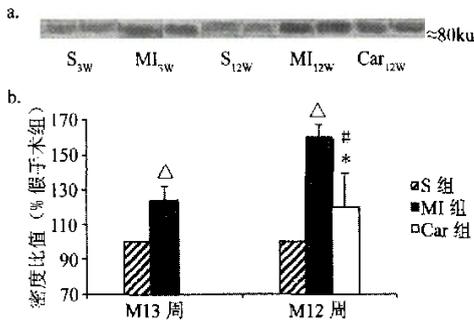


图2 卡维地洛对大鼠心肌组织 β ARK1 蛋白变化的影响 ($n = 8$)

a: Western blot 分析大鼠 β ARK1 蛋白表达结果
 S_{3w} 、 S_{12w} : 假手术 3 周组、12 周组; MI_{3w} 、 MI_{12w} : 心梗 3 周组、12 周组; Car_{12w} : 卡维地洛治疗组
 b: 大鼠心肌 β ARK1 蛋白水平的半定量分析与 S 组比较, * $P < 0.05$; 与 S 组比较, $^{\Delta} P < 0.01$; 与 MI 组比较, # $P < 0.01$ 。

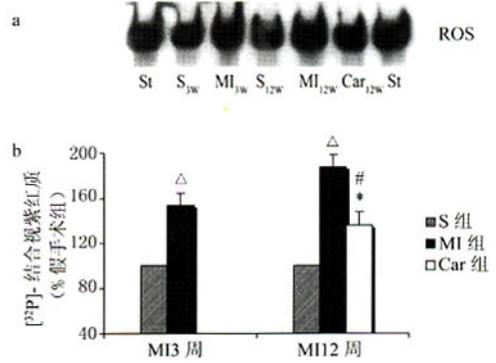


图3 卡维地洛对大鼠心肌组织 β ARK1 活性变化的影响 ($n = 8$)

a: 视紫红质磷酸化反应分析大鼠 β ARK1 活性结果
 ROS: 视紫红质; St: 标准; S_{3w} 、 S_{12w} : 假手术 3 周组、12 周组; MI_{3w} 、 MI_{12w} : 心梗 3 周组、12 周组; Car_{12w} : 卡维地洛治疗组
 b: 大鼠心肌 β ARK1 活性水平的半定量分析与 S 组比较, * $P < 0.05$; 与 S 组比较, $^{\Delta} P < 0.01$; 与 MI 组比较, # $P < 0.01$

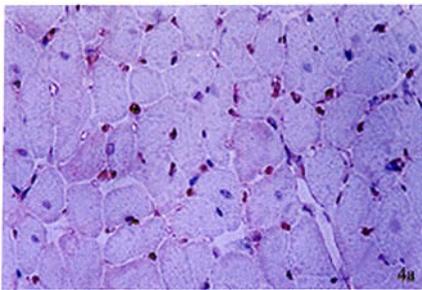


图4-a 假手术组大鼠心肌组织(12周,免疫组化染色, $\times 400$)

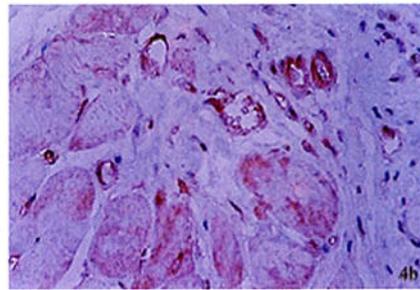


图4-b 心梗心衰大鼠心肌组织(12周,免疫组化染色, $\times 400$)

2.6 对血浆去甲肾上腺素水平(NE)的影响 MI_{3w} 组和 MI_{12w} 组大鼠血浆 NE 水平明显高于同期假手术组 (MI_{3w} : 403 ± 66 vs 225 ± 16 , $P < 0.01$; MI_{12w} : 880 ± 32 vs 242 ± 23 , $P < 0.01$); 而 Car_{12w} 组大鼠 NE 水平要低于 MI_{12w} 组 (346 ± 45 vs 880 ± 32 , $P < 0.01$)。而且, 血浆 NE 水平与 β ARK1 mRNA 表达呈正相关 ($y = -748.8 + 10.1x$, $r = 0.949$, $P < 0.01$), 与 LVEDP 呈正相关 ($y = 273.4 + 40.7x$, $r = 0.763$, $P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 心力衰竭与 β 肾上腺素受体信号传导的改变
 本研究结果显示, 大鼠 MI 后 3 周出现心室舒张功能异常, 右心室重量和右心室心肌肥厚指数明显增

高, 提示存活心肌出现代偿性肥厚, 发生心室重塑。但这种心肌代偿作用是适应不良性的, MI 4 ~ 12 周, 大鼠出现失代偿性心力衰竭。

近年研究表明^[7], 心衰患者和动物模型都存在 β 受体减敏现象, β 受体减敏是心衰时 β 受体信号传导系统功能改变的核心。心肌 β 受体跨膜信号传导, 需要 β 受体、 G_s 蛋白和效应酶 AC 形成的复合体 (β 受体- G_s 蛋白-AC) 使激活状态的 β 受体信号传递至细胞内, 产生相应的心肌收缩和舒张作用。本研究通过检测 AC 活性, 来反映心肌 β 受体信号传导的变化, 发现心梗心衰后, 大鼠心肌 β 受体信号传导减弱, 特别是对 Iso 的反应性降低。Iso 是 β 受体激动剂, 通过 β 受体与 G_s 蛋白耦联来激活 AC, NaF 的特点是它能够绕过 β 受体直接刺激 G 蛋白, Forskolin

直接作用于 AC 催化亚单位,激活 AC。由此表明,本研究 AC 活性降低,是由于 β 受体与 G_s 蛋白功能性脱耦联,导致 β 受体减敏,引起 β 受体信号传导减弱,继而对心脏产生不良影响。

3.2 β 肾上腺素受体信号传导改变的机制 与大鼠从 MI 后 3 周时的代偿性心肌肥厚到 4 周后出现明显的失代偿性心力衰竭过程同步,大鼠心肌 β ARK1 活性逐渐增加,并与 β ARK1 mRNA 和蛋白表达呈一致性变化。提示肾上腺素能系统通过 β ARK1 所介导的 β 受体磷酸化过程,引起 β 受体信号传导改变,从而对心肌产生重塑与功能不全。另外,MI 后 3 周时大鼠心肌 β ARK1 水平已增高,而且 β ARK1 的升高要先于心肌梗后大鼠出现明显的血流动力学异常,提示 β ARK1 对心衰的发生具有作用,表明在心功能代偿阶段,已有心脏组织 β ARK1 激活,推测这种变化可能是受损心肌亚细胞水平改变的早期征象。

近来有研究者认为,交感神经系统(SNS)可通过肾上腺素受体减敏使心肌受损,加速心衰进程。同样,本研究也观察到,MI 后心衰大鼠血浆 NE 水平与 β ARK1 表达呈显著正相关;提示 β ARK1 表达和活性增加与 SNS 激活有关。

3.3 β 受体阻滞剂卡维地洛与心力衰竭 MI 大鼠给予卡维地洛干预后, β 受体- G_s 蛋白-AC 信号传导改善, β 受体对激动剂的敏感性提高;同时,大鼠 β ARK1 活性降低, β ARK1 表达也低于同期 MI 组大鼠,且与心功能改善呈一致性变化。表明卡维地洛可能通过抑制 β ARK1 表达,降低 β ARK1 活性,纠正由 G_s 蛋白介导的从 β 受体到 AC 的信号传递障碍,从而改善心脏功能。由此提示,对 β 受体信号传导调控靶点 β ARK1 进行干预,是卡维地洛治疗心衰的作用机制之一;而且由于 β 受体信号传导改善,使儿茶酚胺释放减少,继而使处于失代偿状态的受损心肌组织,避免儿茶酚胺的长期刺激,其功能得到逐步提高。

综上所述,SNS 激活可介导 β ARK1 表达和活性增加,导致 β 受体减敏、 β 受体信号传导减弱,与心功能进行性降低有关,参与了由代偿性心肌肥厚到失代偿性心力衰竭的基本病理生理进程;而抑制 β ARK1 表达,降低 β ARK1 活性,从而恢复 β 受体系统信号传导通路的反应性,是卡维地洛防治心力衰竭的重要机制之一。

参考文献

- 1 Freedman NJ, Liggett SB, Drachman DE, et al. Phosphorylation and desensitization of the human β -adrenergic receptor: involvement of G protein-coupled receptor kinases and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem*, 1995, 270: 17953-17961.
- 2 Wei S, Chow LTC, Sanderson JE, et al. Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen postinfarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 276-281.
- 3 Latini R, Masson S, Jeremic G, et al. Comparative efficacy of a DA_2/c_2 agonist and a β -blocker in reducing adrenergic drive and cardiac fibrosis in an experimental model of left ventricular dysfunction after coronary artery occlusion. *J Cardiovasc Pharm*, 1998, 31: 601-608.
- 4 Eisenhoffer G, Goldstein DS, Stull R, et al. Simultaneous liquid-chromatographic determination of 3, 4-dihydroxyphenylglycol, catecholamines, and 3, 4-dihydroxyphenylalanine in plasma, and their responses to inhibition of monoamine oxidase. *Clin Chem*, 1986, 32: 2080-2083.
- 5 Ping P, Anzai T, Cao M, et al. Adenylyl cyclase and G protein receptor kinase expression during the development of heart failure. *Am J Physiol*, 1997, 273: H707-H717.
- 6 Choi DJ, Koch WJ, Hunter JJ, et al. Mechanism of β -adrenergic receptor desensitization in cardiac hypertrophy is increased β -adrenergic receptor kinase. *J Biol Chem*, 1997, 272: 17223-17229.
- 7 Yoshida H, Tanonaka K, Abe T, et al. Characterization of cardiac myocyte and tissue β -adrenergic signal transduction in rats with heart failure. *Cardiovasc Res*, 2001, 50: 34-45.