

泛素蛋白酶体抑制剂 MG-132 与心力衰竭

杨伟 段显凤 陈章荣

(大理大学第一附属医院心内科, 云南 大理 671000)

【摘要】心力衰竭是各种心脏疾病发展的严重阶段,发病率的上升是心血管医学面临的重大挑战之一,已成为心脏病治疗的最后战场。MG-132 是一种泛素蛋白酶体抑制剂,其在心力衰竭发展过程中扮演重要的角色,但其具体作用尚未完全阐明。现综述 MG-132 与心力衰竭关系及相关分子机制。

【关键词】心力衰竭;MG-132;泛素蛋白酶体系统

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.016

Ubiquitin Proteasome Inhibitor MG-132 and Heart Failure

YANG Wei, DUAN Xianfeng, CHEN Zhangrong

(The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

【Abstract】Heart failure is a serious stage of the development of various heart diseases. The rising incidence of heart failure is one of the biggest challenges facing cardiovascular medicine, and it has become the final battleground for heart disease treatment. MG-132 is a ubiquitin proteasome inhibitor, which plays an important role in the development of heart failure, but its specific role has not been fully clarified. This article reviews the relationship between MG-132 and heart failure and its molecular mechanism.

【Key words】Heart failure; MG-132; Ubiquitin proteasome system

心力衰竭(心衰)是由于心脏发生结构和/或功能异常,损害心室的充盈和/或射血能力而导致的复杂临床综合征,是各种心脏疾病发展的严重阶段,其致死和致残率高,是 65 岁以上患者住院的最常见原因。尽管随着医学技术的发展,有关心衰的治疗已取得明显进步,但心衰患者却仍以每年 200 万的速度递增,已成为全球重大的公共卫生问题之一,早期诊断和早期干预对改善心衰患者预后和降低死亡率至关重要^[1]。泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)途径是细胞内蛋白质降解的主要通路,在心肌细胞凋亡调控、心肌肥厚和心衰中起重要作用^[2]。MG-132 是目前公认的 UPS 蛋白酶体抑制剂,近来研究发现其在心衰发展过程中扮演重要角色,可减轻心肌纤维化和心衰,可提供一种新的治疗策略,预防心脏纤维化和心衰^[3]。

1 MG-132 与心衰

心肌细胞的反复丢失是心衰进程中重要的因素,心肌重构是心衰中重要的病理生理阶段,是心肌细胞凋亡、心肌细胞肥大和心肌细胞纤维化共同作用的结

果^[4]。越来越多的研究表明 MG-132 与心衰密切相关,戴翠莲等^[5]通过研究 MG-132 对心肌梗死所致心衰大鼠心脏功能和心肌肌钙蛋白的影响,发现 MG-132 可改善心肌层形态,上调心肌肌钙蛋白的 mRNA 和蛋白表达,改善心衰的预后。Ma 等^[6]通过探讨 MG-132 在高血压所致心脏重构的作用及可能机制发现:MG-132 可有效减轻左室压力负荷,防止大鼠心肌重构,可为预防心脏重构提供一种新的治疗选择。众所周知,心衰有效的治疗对于心衰患者预后至关重要,即便现在在改善心衰预后的基本方案“黄金三角”,以及众多新药进入临床,但总体局势仍不容乐观,上述药物改善 20%~30% 的心衰结局。从目前的研究进展来看,寻找新靶点改善心衰的预后,深入阐明其发病机制显得尤为重要。

2 MG-132 改善心衰发生的可能机制

2.1 MG-132 上调间隙连接蛋白 43 改善心衰

间隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)是心室中的主要连接蛋白,存在于心肌细胞间的间隙盘区,在心肌细胞收缩的同步过程中起着重要作用,其构成的

间隙连接通道在心肌细胞的电偶联及化学信息交流中起重要作用, Cx-43 的减少是心衰患者发生室性心律失常和心脏性猝死的重要原因, 也是心衰患者存在的一项普遍特征, Cx-43 在心脏射血分数下降之前即开始减少, 持续至心衰晚期^[7]。UPS 参与 Cx-43 降解的调控, 在心衰中 Cx-43 表达下调^[8]。Chen 等^[9]研究 MG-132 对大鼠心衰模型 Cx-43 和泛素表达的影响, 发现 MG-132 抑制泛素表达, 上调 Cx-43, 从而减轻阿霉素所诱导的心衰, 因此 MG-132 可通过 MG-132 上调 Cx-43 减轻心衰。

2.2 MG-132 上调热休克蛋白 70 和热休克蛋白 70 羧基末端相互作用蛋白减轻心衰

热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 是 HSP 大家族中的一员。在动物缺血损伤所诱导心衰模型中, HSP70 过表达对缺血损伤后心衰起一定保护作用。HSP70 羧基末端相互作用蛋白 (carboxyl terminus of HSP70 interacting protein, CHIP) 是一种泛素 E3 连接酶, 同时也是 HSP70/HSP90 的分子伴侣, 在心脏及血管中高度表达。CHIP 表达增加可有效抑制血管紧张素 II 所诱导的心肌细胞凋亡和纤维化^[10]。多个研究表明, HSP 和 CHIP 相互作用具有心脏保护作用^[11-12]。HSP 可转换和逆转蛋白质错折叠事件, 促进细胞存活, HSP70 在大鼠缺血损伤后表达增强, 可促进再灌注心肌的功能恢复, 改善心衰^[13]。CHIP 作为心脏蛋白调节因子, 可促进 p53 降解, 保护心肌细胞免受缺氧诱导的 p53 介导的凋亡, 对缺血损伤时心肌细胞的凋亡有保护作用^[14]。临床研究也表明血浆 HSP70 水平随心衰的进展而升高, 其可作为早期诊断心衰的一种可能的筛查方法^[15]。MG-132 是一种泛素蛋白酶体抑制剂, 其可抑制 UPS, 在缺血心肌损伤中起重要作用, 研究发现 MG-132 可能通过上调 HSP70 和 CHIP 水平减轻心肌梗死后心衰, 改善心功能^[16]。因此 MG-132 可上调 HSP70 和 CHIP, 减轻心衰。

2.3 MG-132 通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶改善心衰

众所周知, 心衰是多种心血管疾病的最终结果, 涉及细胞凋亡、炎症、心肌重构和线粒体损伤的神经-体液因子调节系统相互作用。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 是炎症信号转导中最重要的激酶之一, 属于 MAPK。研究发现 p38MAPK 在缺血性心肌病合并慢性心衰患者中活性显著升高^[17]。p38MAPK 在心衰的发展过程中被激活, 可诱导心肌纤维化, 抑制 p38 MAPK 可有效减轻心肌纤维化, 有助于改善心室重塑^[18]。MAPK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 在心衰发生中可能被受体、生长因子、G 蛋白偶联受体和某些应激源激活。转化生长因子激酶 1 是 MAPK 家族成员之一, 在功能

上位于 MAPK 的上游。在体内既可被包括白介素-1 β 在内的多种细胞因子激活, 参与机体的许多重要生理过程, 当 MAPK 信号通路被抑制, 可造成转化生长因子激酶 1-p38MAPK/应激活化蛋白激酶 1/2 信号通路失活, 防止心肌肥大和功能障碍^[17]。MG-132 可改善心肌梗死后组织重塑, 其机制可能与抑制炎症细胞因子白介素-1 β 的表达有关^[19]。因此 MG-132 可能通过下调白介素-1 β , 抑制 p38MAPK 的表达, 改善心衰。

2.4 MG-132 与磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B

磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路可调节氧自由基的产生影响炎症反应, 在心衰的发病机制中起着重要的调控作用, 包括对心肌细胞存活、凋亡、心肌重构和炎症等一系列心肌保护功能的调节^[20]。它通过调节其下游靶蛋白 (糖原合成酶激酶-3 β 、caspase 家族蛋白、凋亡调节因子 Bcl-2 家族蛋白和内皮型一氧化氮合酶) 而发挥抗凋亡作用^[21]。心衰发生时 PI3K/Akt 可能通过调控下游靶基因发挥心脏保护作用^[22]。研究发现 MG-132 通过抑制 PI3K/Akt 通路, 诱导线粒体功能障碍, 诱导胶质母细胞瘤细胞选择性凋亡^[23]。然而张新民等^[24]发现 MG-132 抑制急性病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡, 改善心功能及生存率, 具有心肌保护作用。其可能原因是 MG-132 在不同细胞中参与不同的分子反应, 随剂量的不同, 对细胞凋亡反应也可能不同^[25]。尽管 MG-132 对细胞的研究存在相反的结果, 但 MG-132 确实有可能减轻心肌纤维化、改善心肌重构和改善心衰。其可能通过 PI3K/Akt 信号通路参与心衰发展过程。

2.5 MG-132 与核因子- κ B/生长分化因子 15

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是炎症细胞因子表达转录过程中的重要因子, NF- κ B 亦存在于心肌细胞中, 其可通过促进心肌细胞促炎症细胞因子的释放而参与心衰重要的病理生理过程^[26]。MG-132 可抑制 NF- κ B 的活化, 降低炎症细胞因子白介素-1 β 的表达^[21], 改善大鼠心肌梗死后的结构重塑。生长分化因子-15 (growth differentiation factor, GDF-15) 属于转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1) 超家族成员, 与心肌纤维化、炎症和心室重塑密切相关。MG-132 可通过抑制 NF- κ B/TGF-1 信号途径减少血管紧张素 II 诱导的胶原合成, 减轻心脏纤维化和心衰的进展^[3]。GDF-15 作为 TGF- β_1 成员, 与心衰关系密切, GDF-15 具有抗心肌肥厚的保护作用: 冠状动脉结扎后的小鼠, 予以 GDF-15 基因敲除会出现明显心肌肥厚, 当内源性补充 GDF-15 可抑制由失代偿引起的心脏肥厚^[27]。RELAX-AHF 研究的结果也表明: GDF-15 水平的增加与急性心衰患者的再住院、死亡风险密切相关^[28]。研究发现: NF- κ B 可直接调节 GDF-

15 因子,抑制巨噬细胞活性^[29],在肿瘤的早期监测中起重要作用。鉴于在大鼠心肌梗死后心衰模型中, MG-132 抑制 NF- κ B 的活化减轻心肌重构和减轻心衰,因此 NF- κ B/GDF-15 信号途径可能在 MG-132 治疗大鼠心肌梗死后心衰中起重要作用。

3 小结

目前关于 MG-132 和心衰的研究虽然有一些进展,但还比较局限。关于 MG-132 的研究多为动物研究,而人体的相关研究并不多。心衰参与调控的因子众多,部分因子的作用机制尚需进一步研究。将来还需更多的动物实验及人体试验,来探究 MG-132 在心衰发展中的作用。随着 MG-132 和心衰关系研究的不断深入, MG-132 有可能成为参与心衰调控的靶点,可为心衰治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 张健,王运红. 心力衰竭药物治疗的新进展[J]. 中国循环杂志,2016,31(2):105-107.
- [2] Barac YD, Emrich F, Krutzwald-Josefson E, et al. The ubiquitin-proteasome system: a potential therapeutic target for heart failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(7):708-714.
- [3] Koulaouzidis G, Lyon AR. Proteasome inhibitors as a potential cause of heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2017, 13(2):289-295.
- [4] 王灵冰,滕欣越,张瑞,等. 慢性心力衰竭与血管紧张素 II 相关性分子机制研究进展[J]. 心血管病学进展,2018,39(6):95-98.
- [5] 戴翠莲,姜黔峰,张赞. 蛋白酶体抑制剂 MG-132 对心肌梗死后心衰大鼠心功能及心肌肌钙蛋白 I 的影响[J]. 第三军医大学学报,2011,33(1):45-49.
- [6] Ma Y, Chen B, Liu D, et al. MG132 treatment attenuates cardiac remodeling and dysfunction following aortic banding in rats via the NF- κ B/TGF β 1 pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(10):1228-1236.
- [7] Michela P, Velia V, Aldo P, et al. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 768:71-76.
- [8] 张昊文,刘胜洪,全小庆,等. 缝隙连接与心血管疾病[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2014,23(2):204-207.
- [9] Chen G, Zhao J, Liu C, et al. MG132 proteasome inhibitor upregulates the expression of connexin 43 in rats with adriamycin-induced heart failure[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):7595-7602.
- [10] Yang K, Zhang TP, Tian C, et al. Carboxyl terminus of heat shock protein 70-interacting protein inhibits angiotensin II-induced cardiac remodeling[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(9):994-1001.
- [11] Preedy VR, Patel VB. General Methods in Biomarker Research and their Applications[M]. Springer Reference, 2015:757-781.
- [12] van der Mheen M, van Beynum IM, Duffer K, et al. The CHIP-Family study to improve the psychosocial wellbeing of young children with congenital heart disease and their families: design of a randomized controlled trial[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1):230.
- [13] Ranek MJ, Stachowski MJ, Kirk JA, et al. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1738). pii:20160530.
- [14] Bayeva M, Gheorghiadu M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(6):599-610.
- [15] Li Z, Song Y, Xing R, et al. Heat shock protein 70 acts as a potential biomarker for early diagnosis of heart failure[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e67964.
- [16] 张新民, 戴翠莲, 唐疾飞, 等. 蛋白酶体抑制剂 MG-132 对心肌梗死大鼠早期心功能及热休克蛋白 70、热休克蛋白 70 羧基端相互作用蛋白的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(7):747-752.
- [17] Li CY, Zhou Q, Yang LC, et al. Dual-specificity phosphatase 14 protects the heart from aortic banding-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through inactivation of TAK1-P38MAPK/-JNK1/2 signaling pathway[J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(2):19.
- [18] Arabacılar P, Marber M. The case for inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase in heart failure[J]. Front Pharmacol, 2015, 6:102.
- [19] Wu X, Chen Z, Yang Y, et al. Impact of proteasome inhibitor MG-132 on expression of NF- κ B, IL-1 β and histological remodeling after myocardial infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2):1365-1372.
- [20] Cui J, Zhang F, Wang Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes cardiac stem cell proliferation and endothelial differentiation through the activation of the PI3K/Akt/mTOR and AMPK pathways[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(5):1299-1309.
- [21] He SF, Jin SY, Wu H, et al. Morphine preconditioning confers cardioprotection in doxorubicin-induced failing rat hearts via ERK/GSK-3 β pathway independent of PI3K/Akt[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 288(3):349-358.
- [22] Wu L, Mei L, Chong L, et al. Olmesartan ameliorates pressure overload-induced cardiac remodeling through inhibition of TAK1/p38 signaling in mice[J]. Life Sci, 2016, 145:121-126.
- [23] Zannotto-Filho A, Braganhol E, Battastini AM, et al. Proteasome inhibitor MG132 induces selective apoptosis in glioblastoma cells through inhibition of PI3K/Akt and NF κ B pathways, mitochondrial dysfunction, and activation of p38-JNK1/2 signaling[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(6):2252-2262.
- [24] 张新民, 陈鹏, 叶盛, 等. MG-132 对 CVB3 病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡因子的作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(5):498-503.
- [25] Spaich S, Katus HA, Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white—or rather fifty shades of gray? [J]. Front Physiol, 2015, 6:202.
- [26] 王延博, 李宇球, 王蓓, 等. 心力衰竭炎症标志物研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6):115-119.
- [27] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation[J]. Circ Res, 2006, 98(3):342-350.
- [28] Cotter G, Voors AA, Prescott MF, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(11):1133-1143.
- [29] Ratnam NM, Peterson JM, Talbert EE, et al. NF- κ B regulates GDF-15 to suppress macrophage surveillance during early tumor development[J]. J Clin Invest, 2017, 127(10):3796-3809.

收稿日期:2019-06-13