

儿茶酚抑素在急性心肌梗死患者交感神经活性中的研究进展

周美欣¹ 楚天舒^{1,2}

(1. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650101; 2. 昆明医科大学第二附属医院心内科, 云南 昆明 650101)

【摘要】近年来研究发现,急性心肌梗死后机体交感神经活性的过度激活增加了患者恶性心律失常和心力衰竭等不良事件的发生率。儿茶酚抑素作为一种新的内源性多肽,它能有效地抑制烟碱诱导的儿茶酚胺释放,降低交感神经活性,提高副交感神经活性,进一步发挥其拮抗儿茶酚胺的心脏毒性作用。儿茶酚抑素在心血管疾病的发生和发展中发挥重要作用。

【关键词】儿茶酚抑素;去甲肾上腺素;心率变异性;交感神经活性;急性心肌梗死

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.006

Catestatin in Sympathetic Nerve Activity in Patients with Acute Myocardial Infarction

ZHOU Meixin¹, CHU Tianshu^{1,2}

(1. *Kunming Medical University Graduate School, Kunming 650101, Yunnan, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China*)

【Abstract】Recent studies have shown that the excessive activation of sympathetic nerve activity after myocardial infarction increases the incidence of malignant arrhythmia and heart failure. Catestatin is a new endogenous polypeptide, which can effectively inhibit nicotine-induced catecholamine release, reduce sympathetic nerve activity, improve parasympathetic nerve activity, and further play its role in antagonizing cardiotoxicity of catecholamine. Catestatin plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases.

【Key words】Catestatin; Norepinephrine; Heart rate variability; Sympathetic nerve activity; Acute myocardial infarction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠心病的严重类型, 尽管医疗技术水平在不断提高, AMI 死亡率仍处于上升趋势^[1]。AMI 后心脏自主神经功能失衡可诱发致命性心律失常、心功能不全和猝死等不良事件, 与冠心病的死亡率和预后密切相关^[2]。寻找合适的临床指标对 AMI 患者进行危险分层, 对其治疗策略的确定和预后预判有重要临床意义。近年来研究发现, AMI 患者的儿茶酚抑素 (catestatin, CST) 水平随着心功能恶化呈上升趋势, CST 高水平患者室性心动过速、心室颤动和心力衰竭等的发生率更高^[3-4]。去甲肾上腺素和心率变异性 (heart rate variability, HRV) 是临床中检测心交感神经活性常用的重要方法, 但临床上测定血浆中去甲肾上腺素的水平只能评价全身交感神经兴奋的情况及 HRV 反映的多种因素对自主神经的综合作用, 故在 AMI 患者的远期预后评价中一定程度上仍受到限

制^[5-7]。现多数研究认为, CST 可作为一种新的预测指标和治疗点, 对 AMI 患者交感神经活性的分析和评价具有一定的实用价值。

1 CST 概述及其在心血管系统的影响

Simon 等^[8]从纯化的嗜铬粒蛋白 A (CHGA) 中发现 CHGA 衍生肽可反馈调节嗜铬细胞的分泌活动。CHGA 广泛分布于内分泌细胞和神经元, 与儿茶酚胺共同储存及释放于肾上腺嗜铬细胞和肾上腺能神经元胞质颗粒中, 经多种蛋白酶水解后产生包括 CST 在内的多种生物活性肽。Biswas 等^[9-10]还在小鼠实验中证实心肌细胞分泌颗粒含有 CHGA、嗜铬粒蛋白 B 和分泌粒蛋白 II, 并且 CHGA 被加工成 CST。临床研究表明, CST 是由 CHGA 衍生而来的 21-氨基酸肽, 在心肌中表达和生成, 对心血管系统的交感/副交感神经活性具有调节作用, 能发挥扩张血管、降低心肌收缩力和降低血压的作用^[11]。通过对人 CHGA 基因重新

测序,在 CST 区发现了 3 个不同基因型的变异体,分别是 Gly364Ser、Pro370Leu 和 Arg374Gln,其中变异体 Gly364Ser 增加了亚洲人群患高血压的风险^[11-12]。

CST 于近年研究中被证实通过自分泌/旁分泌的作用抑制儿茶酚胺的释放,拮抗心肌梗死后交感神经系统兴奋以及延缓心室重塑和心力衰竭的进展。同时,CST 可抑制细胞凋亡,降低心肌梗死面积,从而减轻心肌缺血再灌注损伤,发挥保护心脏的作用^[13-14]。CST 还被认为是一种新的血管生成细胞因子^[15],可促进血管生成,故在冠状动脉慢性完全闭塞病变治疗中作为促进冠状动脉侧支形成和改善心肌供血的新靶点^[16]。

2 AMI 自主神经活性改变

心脏由丰富的自主神经功能支配,包括交感神经和副交感神经,交感神经是自主神经系统的重要组成部分。交感神经分布相对均匀,右侧交感神经主要支配心脏右侧和心室前壁,其中以窦房结分布较多,左侧交感神经主要支配心脏左侧和心室后壁,而副交感神经主要分布在窦房结和房室结区域^[17-18]。心脏自主神经受体包括肾上腺素能受体和胆碱能受体,交感神经兴奋时,神经末梢释放神经递质肾上腺素/去甲肾上腺素(儿茶酚胺类),产生肾上腺素样作用,即正性肌力、正性频率和正性传导作用;副交感神经兴奋时产生乙酰胆碱效应,即负性肌力、负性频率和负性传导作用。交感神经和迷走神经相互协调和对抗,维持心脏功能和电生理特性的稳定。

交感神经活性增加引起冠状动脉收缩,可导致斑块不稳定性增加而破裂引发急性冠脉综合征^[19]。交感神经因缺血后损伤,但可再生,为交感神经重构,AMI 后心脏不同区域出现不同程度的去迷走神经支配、去交感神经支配以及交感神经过度再生。交感神经重构存在不均匀重构,梗死区神经生长较少,而梗死区周围存在交感神经过度增生^[18],此种神经不均匀重构导致电重构,进一步引起局部心肌电活动不稳定并触发室性心动过速和心室颤动等恶性心律失常及心脏性猝死^[20]。国内学者蒋桔泉等^[21-22]提出对 AMI 后自主神经活性应采用分时段和分区域方法进行研究,进一步解释 AMI 缺血损伤、再灌注及不同梗死相关动脉的临床表现不一。AMI 后交感神经激活、副交感神经活性降低,以交感神经激活占据优势,持续的交感神经张力过高增加心肌耗氧量,使冠状动脉血流灌注减少,进一步增加心肌缺血损伤,与心血管不良事件及预后密切相关。

3 CST 与 AMI 交感神经活性的相关性

AMI 时伴随交感神经过度激活,血浆儿茶酚胺水

平升高可导致冠状动脉收缩、心肌耗氧增加、扩大心肌缺血及梗死范围,更是一种重要的致心律失常机制。经多数研究证实 CST 能通过非竞争性阻断烟碱型乙酰胆碱受体,有效抑制儿茶酚胺的分泌和释放,降低交感神经系统活性^[23]。故在 AMI 后血浆中急剧增加的儿茶酚胺反馈下,CST 分泌水平升高,起到有效拮抗去甲肾上腺素对心肌的毒性作用,从而预防恶性心律失常和延缓心室重塑,同时也间接反映了交感神经系统过度激活,进而和预后不良相关。Wang 等^[24]在大鼠实验中人工予外源性 CST 治疗 4 周后观察其交感神经活性,发现慢性 CST 处理可显著改善 HRV,降低儿茶酚胺水平,显著减少室性心律失常的发生。但方媛等^[25]实验研究进一步发现 AMI 大鼠 CST 明显升高,并予程序性电刺激后,假手术组未能诱发室性心律失常,心肌梗死组大鼠诱发出室性心律失常。Petersen 等^[26]的试验结果表明,AMI 患者前 3 d 的血浆儿茶酚胺浓度快速增加,其浓度变化仅限于前 5 d,而 1 年后的血浆浓度与第 6 天出院时相比无明显变化。而关于 CST 的相关临床研究^[27]发现,AMI 患者血浆 CST 水平在发病后进行性升高,其中以发病后第 3 天升高最为明显,高于入院时,而第 7 天后 CST 水平低于入院时,同时不良事件组的 CST 水平明显高于非不良事件组。故认为 CST 水平升高与预后不良呈正相关,CST 血浆浓度高的患者心脏不良事件发生率较 CST 血浆浓度低的患者高,考虑 CST 分泌增加虽然可部分拮抗儿茶酚胺的心肌毒性作用,但仍不能改善交感神经系统过度激活引发的损害。现多数学者普遍接受 CST 升高是可用于预测 AMI 的预后指标之一^[28]。

4 小结

CST 是一种新型的心血管活性肽。CST 可能参与了高血压、心肌梗死后心肌缺血再灌注损伤、恶性心律失常和心力衰竭等的发生和发展过程。研究证实,AMI 后机体交感神经过度激活,儿茶酚胺增多可导致心肌细胞自律性增高而诱发各种快速型心律失常,增加患者死亡率。交感神经过度激活与 AMI 后恶性快速型心律失常等不良事件的发生存在密切联系,抑制交感神经活性可一定程度上减少恶性心律失常、心室重塑和心力衰竭等事件的发生。CST 作为机体拮抗交感神经系统的一种内源性激素,间接反映了交感神经系统过度激活,可作为 AMI 后室性心律失常发生的独立危险因素,成为 AMI 患者预后的预测因子之一。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环

- 杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Kolettis TM. Autonomic function and ventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction[J]. *World J Exp Med*,2018,8(1):8-11.
- [3] Zhu D,Xie H,Wang X,et al. Catestatin—A novel predictor of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*,2017,7:44168.
- [4] Ji L,Pei ZQ,Ma DF,et al. Prognostic value of circulating catestatin levels for in-hospital heart failure in patients with acute myocardial infarction [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*,2012,40(11):914-919.
- [5] Shen MJ,Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias[J]. *Circ Res*,2014,114(6):1004-1021.
- [6] Compostella L,Lakusic N,Compostella C,et al. Does heart rate variability correlate with long-term prognosis in myocardial infarction patients treated by early revascularization[J]. *World J Cardiol*,2017,9(1):27-38.
- [7] Kunz VC,Borges EN,Coelho RC,et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients[J]. *Braz J Med Biol Res*,2012,45(5):450-458.
- [8] Simon JP,Bader MF,Aunis D. Secretion from chromaffin cells is controlled by chromogranin A-derived peptides[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1988,85(5):1712-1716.
- [9] Biswas N,Curello E,O'Connor DT,et al. Chromogranin/secretogranin proteins in murine heart:myocardial production of chromogranin a fragment catestatin (Chga(364-384)) [J]. *Cell Tissue Res*,2010,342(3):353-361.
- [10] Biswas N,Rodriguez-Flores JL,Courel M,et al. Cathepsin L colocalizes with chromogranin A in chromaffin vesicles to generate active peptides [J]. *Endocrinology*,2009,150(8):3547-3557.
- [11] Mahata SK,Mahata M,Fung MM,et al. Catestatin: a multifunctional peptide from chromogranin A[J]. *Regul Pept*,2010,162(1-3):33-43.
- [12] Kiranmayi M,Chirasani VR,Allu PK,et al. Catestatin Gly364Ser variant alters systemic blood pressure and the risk for hypertension in human populations via endothelial nitric oxide pathway[J]. *Hypertension*,2016,68(2):334-347.
- [13] Liao F,Zheng Y,Cai J,et al. Catestatin attenuates endoplasmic reticulum induced cell apoptosis by activation type 2 muscarinic acetylcholine receptor in cardiac ischemia/reperfusion[J]. *Sci Rep*,2015,5:16590.
- [14] Penna C,Pasqua T,Amelio D,et al. Catestatin increases the expression of anti-apoptotic and pro-angiogenic factors in the post-ischemic hypertrophied heart of SHR[J]. *PLoS One*,2014,9(8):e102536.
- [15] Theurl M,Schgoer W,Albrecht K,et al. The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism[J]. *Circ Res*,2010,107(11):1326-1335.
- [16] Xu W,Yu H,Li W,et al. Plasma catestatin: a useful biomarker for coronary collateral development with chronic myocardial ischemia[J]. *PLoS One*,2016,11(6):e0149062.
- [17] 吴德诚. 心脏的神经调节(综述) [J]. *心血管病译文*,1980,1(3):1-8.
- [18] 毛俊,刘兴鹏,Sunny PO. 心脏自主神经重构与心肌梗死后室性心律失常 [J]. *心血管病学进展*,2011,32(3):305-307.
- [19] Fisher JP,Young CN,Fadel PJ. Central sympathetic overactivity:maladies and mechanisms[J]. *Auton Neurosci*,2009,148(1-2):5-15.
- [20] Tomek J,Hao G,Tomková M,et al. β -adrenergic receptor stimulation and alternans in the border zone of a healed infarct: an ex vivo study and computational investigation of arrhythmogenesis [J]. *Front Physiol*,2019,10:350.
- [21] 蒋桔泉. 急性心肌梗死后自主神经活性应分时段和区域进行研究 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*,2015,29(1):1-2.
- [22] 蒋桔泉,宋麒麟,姜其钧,等. 自主神经失衡在 99 例急性 ST 段抬高型心肌梗死早期心律失常发生中的作用 [J]. *中国实用内科杂志*,2019,39(3):282-284.
- [23] Mahata SK,O'Connor DT,Mahata M,et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist[J]. *J Clin Invest*,1997,100(6):1623-1633.
- [24] Wang D,Liu T,Shi S,et al. Chronic administration of catestatin improves autonomic function and exerts cardioprotective effects in myocardial infarction rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*,2016,21(6):526-535.
- [25] 方媛,舒娟,刘洋,等. 儿茶酚胺抑制素对急性心梗大鼠室性心律失常的影响 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2018,39(5):644-647.
- [26] Petersen CL,Nielsen JR,Petersen BL,et al. Catecholaminergic activation in acute myocardial infarction: time course and relation to left ventricular performance[J]. *Cardiology*,2003,100(1):23-28.
- [27] Zhu D,Xie H,Wang X,et al. Correlation of plasma catestatin level and the prognosis of patients with acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*,2015,10(4):e0122993.
- [28] Borovac JA,Glavas D,Susilovic GZ,et al. Catestatin in acutely decompensated heart failure patients: insights from the CATSTAT-HF study[J]. *J Clin Med*,2019,8(8):1132.

收稿日期:2019-12-30

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

(1)中英文标题需简洁。(2)中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少 3 个。(3)缺少前言,或前言不能提纲挈领。(4)主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。(5)论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。(6)本刊论著要求写明研究的优点及缺点。(7)本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。(8)部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况,需要修正。

本刊编辑部