

## 松弛素在心房纤颤及心力衰竭中的相关机制

彭恒健, 金梅花\*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

**【摘要】**心肌结构重构、电重构在心房纤颤及心力衰竭的发生发展中起着重要作用, 描述心肌重构最一致的就是心肌纤维化, 表现为心肌胶原、细胞外基质沉积, 导致心肌电传导障碍以及心肌收缩障碍。许多研究表明, 松弛素, 作为一种胰岛素样肽类激素, 抑制心肌纤维化, 降低心脏负荷, 拮抗甚至逆转心肌的结构重构及电重构, 在心房纤颤及心力衰竭中发挥着调节作用, 这些研究结果揭示了松弛素具有巨大的治疗潜力。

**【关键词】**松弛素; 结构重构; 电重构; 心房纤颤; 心力衰竭

**【收稿日期】**2023 年 6 月 13 日 **【出刊日期】**2023 年 7 月 14 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230267

### Mechanism of relaxin in atrial fibrillation and heart failure

Hengjian Peng, Meihua Jin\*

The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

**【Abstract】** Myocardial structural and electrical remodeling play an important role in the occurrence and development of atrial fibrillation and heart failure. The most consistent description of myocardial remodeling is myocardial fibrosis, characterized by the deposition of myocardial collagen and extracellular matrix, leading to myocardial electrical conduction disorders and myocardial contraction disorders. Many studies have shown that Relaxin, as an insulin like Peptide hormone, inhibits myocardial fibrosis, reduces cardiac load, antagonizes and even reverses structural and electrical remodeling of the myocardium, and plays a regulatory role in atrial fibrillation and heart failure. These results reveal that Relaxin has great therapeutic potential.

**【Keywords】** Relaxin; Structural remodeling; Electrical remodeling; Atrial fibrillation; Heart failure

#### 1 介绍

松弛素首先由 Hisaw 于 1926 年发现, Hisaw 等人通过将妊娠豚鼠血清注射到普通豚鼠体内, 发现某种物质可以使普通豚鼠的耻骨梳韧带明显松弛, 起到扩张子宫颈, 抑制子宫平滑肌自发收缩等作用<sup>[1]</sup>。1930 年 Fevold 和 Hisaw 等人从母猪的黄体中提取出了这种可以松弛耻骨梳韧带的物质, 并命名为松弛素(RLX)<sup>[2]</sup>, 它是一种分子量为 6000Da 结构类似于胰岛素的肽类激素, 由 2 条多肽链(A 链含 22 个氨基酸残基和 B 链含 35 个氨基酸残基)通过二硫键连接组成, 在 B 链的中部有 2 个精氨酸残基蕴含与受体相互作用的位点<sup>[3]</sup>。人类松弛素肽家族由 relaxin-1、relaxin-2、relaxin-3 和胰岛素样肽-3(insulin-like peptide 3, IN-SL 3)、IN-SL 4、IN-SL 5 和 IN-SL 6 共七个成员组成。RLX-1、RLX-2 与松弛素肽家族肽受体 1 (RXFP1) 结合, 在

妊娠期间促进子宫、宫颈及阴道的生长与重塑; 促进乳房及乳头的发育; 增加精子活力; 拮抗心、肺、肾、皮肤等组织的纤维化; 诱导血管舒张、降低血管阻力、增加动脉顺应性和心排血量、增加肾脏血流量; 调节下丘脑释放激素。RLX-3 是脑内神经递质, 与 RXFP3 结合发挥着调节压力反应及食欲的作用。目前发现人体多种组织都可以分泌松弛素, 有的通过自分泌和旁分泌发挥局部调节作用, 有的分泌入血发挥着全身性的作用。

纤维化是对多个器官慢性损伤和炎症的普遍反应, 其错误的调节会导致严重的功能障碍和器官衰竭的发生。纤维化主要是细胞外基质存在过度的胶原沉积。在病理条件下, 肌成纤维细胞产生过度的胶原沉积导致不良结果, 它的调节受许多介质调节, 如转化生长因子(TGF-β1)、基质金属蛋白酶(MMPs)、基质

\*通讯作者: 金梅花

金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 等, 其中 TGF- $\beta$  1 是最重要的, TGF- $\beta$ 1 的表达可由机械超载、心肌缺血、心肌病或血管紧张素 II (Ang II) 诱导。MMP 是一个降解胶原蛋白的蛋白酶家族, 有助于组织的重塑, 而 TIMPs 直接结合并抑制激活的 MMPs。正常状态下 MMPs 基础表达和活性非常低, 但在疾病条件下显著增加。基质合成/降解的不平衡可导致纤维化或胶原蛋白的过度降解。

松弛素, 正被越来越多的人认识到, 它能够消除多个器官的纤维化, 并预防 and/或逆转许多疾病实验模型中的异常胶原沉积。心房纤颤或心力衰竭时, 细胞外基质大量胶原沉积, 产生心肌结构重构和电重构, 导致严重的功能障碍和心律失常。血清松弛素作用于心肌 RXFP1 及同源 G 蛋白偶联受体, 通过不同机制发挥着改善心肌结构重构及电重构的作用。

## 2 松弛素作用的相关机制

### 2.1 RXFP1-pERK-nNOS-NO-cGMP 通路

血清 RLX 通过结合心肌成纤维细胞 RXFP1, 刺激 G $\alpha$ s、G $\alpha$ oB 蛋白, 使细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 磷酸化成 pERK, 激活 CFs 内神经型一氧化氮合酶 (nNOS) /NO/环鸟苷单磷酸 (cGMP) 的途径发出信号, 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2 通路中 Smad2 磷酸化, 从而抑制肌成纤维细胞分化和肌成纤维细胞诱导的异常胶原产生。TGF- $\beta$ 1 可以抑制包括肌成纤维细胞在内的多种细胞类型中 iNOS 的表达, 而松弛素诱导的 RXFP1-pERK-nNOS-NO-cGMP 依赖通路的激活, 释放 iNOS, iNOS 通过更高水平的 NO, 促进 MMPs 的产生, 下调基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs), 降解胶原纤维蛋白并抑制其生成, 防止纤维化进展及达到逆转纤维化的目的, 改善心肌的结构重构。

### 2.2 G 蛋白偶联-cAMP 通路、Cai3-PI3K-PKC $\zeta$ -cAMP 通路、NO 信号通路

松弛素可通过不同的 G 蛋白偶联模式发挥扩血管作用。首先, 在任何对松弛素有反应的细胞中, 松弛素与 RXFP1 结合, 与 G $\alpha$ s 偶联以增加 cAMP 的产生, cAMP 在磷酸二酯酶 (PDE) 的作用下形成 AMP, 直接引起舒血管作用, 与 G $\alpha$ oB 偶联则负向调节这种效应。随后, 松弛素与 RXFP1 的结合使 G $\alpha$ i3 蛋白激活, 释放 G $\beta\gamma$  从而激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 C (PKC)  $\zeta$  通路, 导致 PKC $\zeta$  易位到细胞膜, 激活腺苷酸环化酶, 促进 cAMP 的进一步增加。不仅如此, 松弛素可以快速或缓慢的增加一氧化氮 (NO) 的水平, 当发生急性心梗时, NO 可以有效的减少梗死面积,

松弛素可以直接通过 G $\beta\gamma$  亚基-PI3K-PKB-eNOs-NO 途径产生大量的 NO, 减少急性心肌梗死后的梗死面积, 拮抗心肌结构重构, 防止梗死后心衰的发生发展。同时还能拮抗 Ang II、内皮素 (ET-1) 的缩血管作用, 扩张血管, 增加肾血流量, 调节体液平衡, 降低心衰时的压力负荷及循环负荷, 改善心肌的结构重构, 抑制心衰进一步发展。

### 2.3 Wnt-catenin 信号通路

电重构涉及离子通道和间隙连接失调, 导致心律失常易感性增加, 最新研究证明 RLX-2 可通过激活经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路增加心脏钠通道基因 (SCN5A)、电压门控钠离子通道蛋白 (Nav1.5) 的表达、增加  $\beta$ -连环蛋白的水平、增加  $\beta$ -连环蛋白及 Cx43 在闰盘上的定位, 促进连接蛋白 43 (Cx43) 磷酸化来提高动作电位传导速度, 逆转房颤时的电重构。典型的 Wnt 信号是心脏胚胎发生和发育的主控制器, 但它被认为是出生时静止的。在没有 Wnt 信号通路的情况下,  $\beta$ -连环蛋白被磷酸化, 被标记为泛素化, 并被蛋白酶体去除。在典型的 Wnt 信号传导过程中, Wnt 与 Frizzled、co-receptors 和 LRP5/6 结合, 导致  $\beta$ -连环蛋白破坏复合物的解离, 使  $\beta$ -连环蛋白积累并进入细胞核, 调节转录因子 TCF/LEF 家族的活性。

关于 RLX 调节典型 Wnt 信号的机制的许多细节仍有待探索。McCullough 表明 RXFP1 通过 cAMP 依赖的机制激活 Gs、Gi 和 Go 家族的异蛋白三聚体的下游发出信号<sup>[9]</sup>。然而, Brian Martin 的研究表明, 腺苷酸环化酶和 PKA 抑制剂并没有改变 RLX 对 Nav1.5 表达的影响, 证明 RLX 对 Nav1.5 表达的影响不依赖于 cAMP 信号通路。

### 2.4 炎症相关机制

心脏损伤后的心肌修复是一个以组织炎症作用和激活免疫受体为特征的过程, 它与损伤部位的危险相关分子模式 (DAMPs) 的释放有关, 如 ATP。这些 DAMPs 通过模式识别受体 (PRRs) 激活免疫系统, 包括激活 NLRP3 炎症小体 (ATP 受体)、苯甲酰苯甲酰 ATP (激活 ATP 受体 P; P2X7R) 和 toll 样受体 (TLRs), 以达到清除细胞碎片、促进组织炎症和细胞外基质 (ECM) 沉积的目的。P2X7R 是一个非选择性的阳离子通道, 它在激活后可渗透到涉及钾 (K<sup>+</sup>)、钠 (Na<sup>+</sup>) 和钙 (Ca<sup>2+</sup>) 的离子交换中。该受体由多种细胞类型表达, 包括单核细胞、内皮细胞、上皮细胞和 (myo) 成纤维细胞。此外, 越来越多的证据表明 P2X7R 在炎症和免疫中起着关键作用。P2X7R 的

激活也被发现与细胞因子的释放 (IL-1 $\beta$  和 IL-18), 一氧化氮的生成和细胞毒性有关。类似地, 同样在成纤维细胞中表达的 toll 样受体 4 (TLR-4) 可以识别心肌损伤中释放的外源性配体 (如 LPS) 和释放的 DAMPs。大量证据表明, TLR-4 信号通路激活转录因子 NF- $\kappa$ B, 促进 NLRP3 炎症小体的前 IL-1 $\beta$  和前 IL-18 产物的上调和成熟。

NLRP3 炎症小体是由模式识别受体 NLRP3 组成的三部分结构: 一种凋亡相关, 含有半胱天冬酶 (caspase) 招募域的斑点样蛋白 (ASC); 和半胱天冬酶-1 (caspase-1), 它负责将前 IL-1 $\beta$  和前 IL-18 转变为它们的成熟活性形式。这种复合物存在于免疫细胞 (即单核细胞、巨噬细胞) 以及心肌损伤后的肌成纤维细胞中。NLRP3 炎症小体可以识别由 DAMPs 诱导的不同类型的细胞损伤信号 (即线粒体损伤、离子通量和活性氧 (ROS))。此外, NLRP3 炎症小体需要两个信号来组装: (1) TLR-4 介导的启动信号, 导致 NLRP3 和前-IL-1 $\beta$ /IL-18 上调; (2) 激活信号, 可由 ATP 门控离子通道 P2X7R 介导, 导致 NLRP3 炎症小体的募集和激活。人们已经逐渐认识到, 靶向 NLRP3 炎症小体的治疗可能是改善炎症诱导的纤维化进展的有效手段。最近证明 RLX 能够在人类心肌成纤维细胞 (HCMFs) 和左心室中抑制 TGF- $\beta$ 1 通过 RXFP1-nNOS-TLR-4-NLRP3 炎症体依赖机制诱导的肌成纤维细胞分化和间质胶原沉积, 导致改善的影响 TGF- $\beta$ 1/IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1/IL-18 轴对心脏纤维化进展。另外研究也表明, RLX 可以在 caspase-1 水平上直接调节肌成纤维细胞 NLRP3 炎症小体的活性, 证实了靶向肌成纤维细胞 NLRP3 炎症小体可以有效抑制纤维化的进展。在 RXFP1 表达的 HCMFs 中, RLX 与受体结合后可以直接激活 cGMP 或间接通过 nNOS (和 nNOS-NO-sGC-cGMP 依赖途径) 激活 cGMP, 抑制 TLR-4 (上游肌成纤维细胞 NLRP3 炎症小体), 以及 caspase-1 (肌成纤维细胞 NLRP3 炎症小体), 破坏 TGF- $\beta$ 1/IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1/IL-18 轴。这导致了 RLX 对 TGF- $\beta$ 1/IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1/il-18 诱导的肌成纤维细胞分化和肌成纤维细胞介导的 ECM/胶原沉积 (纤维化) 的抑制, 从而达到调节心肌重构的目的。

### 3 总结与展望

松弛素是一种自然产生的胰岛素样肽类激素, 在以往的 90 多年里, 一直在以一种内源性生殖激素来研究, 研究其对生殖系统的调节, 其对心血管系统调节功能上的确切机制仍不完善, 仍然有待进一步研究

与明确。然而, 松弛素对心血管系统的有益作用已经越来越得到人们的重视。临床试验证明, 心血管组织配备松弛素受体, 当心肌在病理或生理条件下形成结构重构及电重构时, 循环松弛素或区域生成松弛素激活受体通过不同的信号通路发挥一系列生理调节作用。

现有的实验研究记录了松弛素具有多个心脏保护作用, 包括减少心肌损伤、降低心脏负荷、血管收缩、抑制纤维化和炎症反应。松弛素有助于在各种病理生理过程中有助于维持组织稳态和保护损伤心肌, 支持了松弛素作为一种治疗药物的日益增长的兴趣。临床试验也记录了松弛素在急性心力衰竭患者中的血管舒张作用, 松弛素在静脉或皮下注射时具有良好的安全性。现如今重组人松弛素已通过 III 期临床试验, 但是人体内源性松弛素循环水平要达到多少才能证明器官或组织正处于病理状态、人体自然分泌的松弛素与异常状态下分泌的松弛素的定量界限是多少以及外源性重组人松弛素血液浓度要达到多少才能起到治疗效果, 这些问题仍需我们进一步的研究与探索。

### 参考文献

- [1] Hisaw F L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig.[J]. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1926,23(8).
- [2] Fevold H L, Hisaw F L, Meyer R K. The Relaxative Hormone Of The Corpus Luteum. Its Purification And Concentration1[J]. Journal Of The American Chemical Society, 1930,52(8).
- [3] 周艳娜, 吴氢凯, 甘桂萍. 松弛素生物学作用研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014,13(19):1651-1653.
- [4] 心房颤动患者睡眠质量与生活质量的相关性分析. 胡光玲;乔昕悦;张林虹;于漫;黄莉莉;崔芳芳;杨巧芳.中华全科医学,2021
- [5] 八段锦结合合理情绪疗法治疗心房颤动射频消融术后焦虑的疗效观察. 张晓羽;赵海滨.中西医结合心脑血管病杂志,2018.
- [6] 两种心脏导管射频消融术式治疗阵发性心房颤动的疗效比较. 冯丽芸;宋旭东;刘磊;吴志坚;王先宝;张秀丽;周贻军;阙冬冬;余文杰;杨平珍.山东医药,2017.
- [7] 参松养心胶囊对心房颤动射频消融术后复发的预防作用. 卓朝贵;王顺;张楷;胡珊;杨幼生;吴钢.疑难病杂志,2017.

**版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**