

强心苷的强心机制研究进展

王永利

(河北医科大学, 石家庄)

目的: 强心苷类用于临床已逾百年, 至今仍是治疗充血性心衰不可或缺的药物, 但其严重的心脏毒性却一直让临床医生感到无奈, 其原因就在于: 多年以来人们一直认为“抑制 Na/K 泵”是强心苷类治疗心衰和导致心脏毒性的共同机制, 难以两全。然而, 人们发现强心苷有效治疗心衰病人的血浓度 (0.1~10 nM) 远低于其在体外抑制 Na/K 泵的浓度 (≥ 500 nM), 而且此低浓度的强心苷不仅不抑制、反而兴奋 Na/K 泵, 这使得传统的 Na/K 泵抑制理论难以圆满解释低浓度强心苷的强心作用。

方法与结果: 采全细胞膜片钳技术在急性分离的正常或心衰的人、狗、豚鼠、大鼠心肌细胞, 确证低浓度 (nM) 强心苷类 (双氢哇巴因、哇巴因和毒毛旋花子苷元) 兴奋 Na/K 泵是一个普遍现象, 且其兴奋 Na/K 泵具有高亲和力 $\alpha 2$ -亚基特异性。采用离体心脏灌流技术、激光共聚焦显微镜技术、分子生物学技术、以及能同步监测心肌细胞收缩及钙瞬变的可视化动缘探测系统, 从器官、细胞、基因和分子水平逐步证明, nM 浓度的强心苷能够增强心肌收缩力, 可通过开放 TTX-敏感型钠通道、L-型钙通道和肌浆网钙释放通道, 增加外钙内流和内钙释放而升高心肌细胞内钙浓度, 并可浓度依赖性兴奋 Na/K 泵; 其增强心肌收缩力和增加心肌细胞内钙的作用仅涉及了 Na/K 泵的信号传导功能, 而与其离子泵功能无关; 而 μM 浓度的强心苷虽亦可增加心肌收缩, 但却迅速降低并出现严重心律失常, 并浓度依赖性抑制 Na/K 泵, 而且, 其增加 Na/K 泵活性的作用与其强心作用呈显著正相关, 其降低 Na/K 泵活性的作用与其致不规则收缩发生率之间呈显著正相关, 提示兴奋 Na/K 泵可能是低浓度强心苷的强心机制, 则抑制 Na/K 泵只是高浓度强心苷引起心脏毒性的机制而不是其治疗心衰机制。

结论: 强心苷通过结合于 Na/K 泵高亲和力 α -亚基, 兴奋 Na/K 泵, 促进酪氨酸蛋白磷酸化, 激活 Na/K 泵的 MAPK 和/或 ROS 信号转导途径, 开放 TTX-敏感型钠通道、L-型钙通道和肌浆网钙释放通道, 增加外钙内流和内钙释放, 升高心室肌细胞内游离钙浓度, 进而增加心肌收缩力。

权重基因共表达网络分析识别心肌梗死后左室重构的关键调控通路与基因

钟诗龙 1,2, 伍虹 3, 郑志伟 1,2, 杨敏 1,2, 符永恒 1,2, 林秋雄 1,2, 余细勇 1,2*

(1 广东省医学科学院临床药理研究所、2 广东省人民医院医学研究中心、

3 中山大学孙逸仙纪念医院)

背景与目的: 心肌梗死后的心脏重构是发生慢性心力衰竭的主要病理基础, 其分子机制仍不清楚。经典的差异表达分析方法忽略了基因表达谱的强关联性, 不能有效的分析关键调节通路与基因。本课题采用新开发的系统生物学方法——权重基因共表达网络分析方法 (Weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 发现心肌梗死后心脏重构的关键调控通路与关键调控基因 (Hub genes)。

方法: 从 NCBI 的 GEO 下载 2 个与心肌梗死后心脏重构有关的全基因组表达数据 GSE14267 和