

Fas/FasL 系统与慢性心力衰竭

吕晋琳 综述 杨丽霞 审校

(成都军区昆明总医院心血管内科,昆明 650032)

[摘要] Fas 和 FasL 是细胞表面蛋白,与机体的分化发育、免疫调控密切相关。Fas/FasL 系统在慢性心力衰竭的发生发展过程中参与免疫炎症反应、诱导心肌细胞凋亡、促进心肌细胞肥大增生、加剧心肌缺血再灌注损伤等过程。

[关键词] Fas; FasL; 慢性心力衰竭

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2008)02-0122-04

Fas/FasL system and chronic heart failure

LÜ Jin-lin, YANG Li-xia

(Department of Cardiology, Kunming General Hospital of Chengdu Army, Kunming 650032, China)

[Abstract] Chronic heart failure (CHF) is the common manifestation of every kinds of end-stage cardiovascular diseases. Many cytokines attend the course of the clinical syndrome in a complex interaction. Fas and FasL are cell surface protein which are closely related to the immune regulation, development and differentiation of body. There are certain relations between Fas/FasL system and CHF, such as participating in immunal reaction, inducing apoptosis of cardiomyocytes, promoting the hypertrophy of cardiomyocytes and aggravating myocardial ischemic-reperfusion injury.

[Key words] Fas; FasL; chronic heart failure

[Int J Pathol Clin Med, 2008,28(2):0122-04]

慢性心力衰竭是各种心血管疾病终末期的共同表现,是一个由多病因引起的、多种细胞因子参与的复杂的临床综合征。Fas 是一种细胞表面蛋白,与机体的分化发育和免疫调控密切相关,与慢性心力衰竭的发生发展存在一定联系。

1 Fas/FasL 系统的生物学特性

1989年, Trauth 等^[1]发现一种由小鼠产生的可使人体多种分化细胞发生自溶的抗体,与该抗体对应的膜蛋白被命名为 Fas。Fas 属于 I 型跨膜糖蛋白受体,在结构上属于肿瘤坏死因子(TNF)和神经生长因子(NGF)受体超家族,分子量为 45~52 kD。人类 Fas 由 325 个氨基酸组成,分子结构包括 3 个部分,细胞外有一个 NH₂ 末端信号序列;分子中部有一个跨膜区;细胞内区在胞浆中有一段约 80 个氨

基酸残基组成的结构域,称为“死亡结构域”。人类 Fas 蛋白有膜结合型(mFas)和游离型(sFas)两种形式,sFas 以可溶形式存在于血液中。Fas 配体(FasL)属于 II 型膜蛋白,也从属于 TNF 受体超家族,分子量约为 40 kD,由 218 个氨基酸组成,可以被金属蛋白酶类从细胞表面清除形成可溶性 Fas 配体(sFasL)。Fas 可表达于心脏、肝脏、甲状腺等组织细胞表面,而 FasL 则主要表达于 T、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、血管内皮细胞表面^[2]。

2 Fas/FasL 系统在慢性心力衰竭中的作用

2.1 诱导心肌细胞凋亡 研究表明^[3],慢性心力衰竭患者的心衰程度与 Fas/FasL 系统的激活程度呈正相关。Fas 是公认的凋亡诱导因子, Tanaka 等^[4]发现在凋亡的乳鼠心肌细胞中 Fas 抗原 mRNA

收稿日期:2007-07-06 修回日期:2007-09-26

作者简介:吕晋琳(1982-),女,云南大理人,硕士研究生,住院医师,主要从事心力衰竭方面研究。

通讯作者:杨丽霞, E-mail: doctorylixia@yahoo.com.cn

表达上调,Fas基因的产物亦增加;而没有凋亡的心肌细胞中则未见Fas抗原mRNA表达。随后研究证明^[5],sFas缺少跨膜区,可以与细胞mFas竞争结合FasL从而阻断凋亡信号的转导,被认为是Fas/FasL系统的竞争阻滞剂,而mFas,mFasL和sFasL则具有细胞毒性,被认为是凋亡诱导因子。虽然Fas系统诱导凋亡的信号转导机制还未完全明确,但大多数研究认为抗Fas单克隆抗体、细胞膜表面的FasL和血浆sFasL可以与靶细胞表面的Fas、胞内的死亡结合蛋白结合形成三聚体的活化形式,随后引起与之结合的Fas死亡区结合蛋白(FADD)构象发生改变,FADD暴露出氨基端的死亡效应结构域(DED)序列,再与caspase家族的蛋白酶前体(FLICE)结合,导致后者活化并裂解,其裂解产物P10和P20亚基形成异聚体后即成为有活性的半胱氨酸蛋白酶,从而依次激活同源家族的其他酶原,促进细胞骨架降解和DNA片断化,最终导致细胞凋亡^[6-7]。

2.2 参与免疫炎症反应 免疫炎症反应参与了心力衰竭的发生发展过程。Li等^[8]研究发现,Fas/FasL系统的激活与心肌梗死后炎症反应以及肉芽组织形成有关,推测此系统在梗死后肉芽组织的慢性炎症细胞中表达,可能通过激活TNF受体介导的信号转导通路,促进炎症因子TNF- α ,IL-2,IL-6等的表达,吸引并激活中性粒细胞引起白细胞“呼吸爆发”产生大量氧自由基,从而加剧心肌局部的炎症反应。Kanamori等^[9]认为心肌梗死后Fas/FasL系统表达于炎症肉芽组织使其凋亡,在心肌瘢痕绝对面积不变的情况下相对增加了瘢痕中的心肌细胞数量,而血管紧张素II受体-1(AT-1)拮抗剂(奥美沙坦)可能通过抑制Fas/FasL系统在肉芽组织中的表达使梗死的心肌细胞数量相对减少,减慢左室重构进程,进而延缓了心力衰竭病程的进展。Blanco等^[10]研究发现,冠心病患者血浆中sFas浓度升高,sFasL浓度降低,认为作为炎症因子表达于血管内皮细胞的sFas是冠心病的独立危险因素;sFasL则是血管内皮细胞的保护因子可以减轻血管内皮的炎症反应。Karen等^[11]将38例缺血性心肌病患者在标准治疗方案的基础上随机分为免疫调节剂己酮可可碱(pentoxifylline)组和安慰剂组,结果免疫调节剂组Fas/FasL水平下降,收缩压与左室射血分数明显提高;表明Fas/FasL系统可能参与了心力衰竭过程中

的免疫调节反应,并且免疫调节剂和受体拮抗剂等能作用于Fas/FasL系统,改善慢性心力衰竭患者的心功能。

Fas/FasL系统具有抗炎作用。现已发现CD4⁺和CB8⁺T细胞对Fas/FasL的介导,可引起CD4⁺和CB8⁺T细胞自身被非特异性杀伤,进而介导对免疫应答的抑制作用^[12-13]。Huber等^[14]也发现在病毒性心肌炎的进程中抗原刺激T淋巴细胞活化增殖,而T细胞(特别是Th2淋巴细胞)激活后对Fas介导的凋亡信号敏感性增加,从而可清除部分活化的T淋巴细胞,阻止T淋巴细胞的无限增殖进而抑制细胞免疫反应。

2.3 参与心肌细胞的肥大增生 过度肥大的心肌其肌球蛋白头部ATP酶的活性下降,心肌不能正常利用ATP将化学能转化为机械能供肌丝滑动,肥大心肌去甲肾上腺素合成减少消耗增多、微循环灌注不良及肌浆网Ca²⁺处理功能障碍均能导致心肌收缩功能障碍。Fas是公认的凋亡诱导蛋白,但同时也具备诱导细胞增殖分化的作用。Fas/FasL系统激活的同时细胞核面积、心钠肽(ANP)和间隙联结蛋白43(connexin-43)浓度增加,提示Fas系统激活与心肌细胞肥大增生呈正相关。同时肥大增生的心肌细胞对Fas,Bcl-2等凋亡刺激的敏感性增加,可加速心力衰竭病程的进展^[15-16]。Badorff等^[17]在针对缺失功能性Fas的转基因(lpr)小鼠建立心脏超负荷研究中发现,lpr小鼠无心肌细胞增殖,而Fas基因正常的小鼠可以在体内的生理条件下上调Fas的表达,最终导致心肌细胞增生,认为糖原合酶激酶3 β (GSK3 β)是磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶AKT信号转导通路的下游蛋白,Fas的表达增加了AKT的磷酸化程度,进而使GSK3 β 钝化失活,加强蛋白质表达从而引起心肌细胞肥大。Barac等^[16]则认为:Fas/FasL系统激活后,经G蛋白介导激活细胞膜内的磷酸酯酶C(PLC),使磷脂酰二磷酸肌醇(PIP2)分解,生成1,4,5-三磷酸肌醇(1,4,5-IP3)和二酰甘油(DG)。1,4,5-IP3与内质网的IP3受体结合激活Ca²⁺通道,促使内质网钙池释钙并引起细胞外Ca²⁺内流,导致细胞内游离Ca²⁺浓度明显升高。Ca²⁺与细胞内的钙调蛋白(CaM)结合,使CaM构象发生变化而激活,激活依赖CaM的蛋白激酶活化T细胞核因子(NFAT)通路,使NFAT转位入核,启动

细胞肥大增生基因的表达。

Steenbergen 等^[18]研究认为,Fas/FasL 系统激活时究竟是导致细胞凋亡还是肥大增生主要取决于 FLICE 阻抑蛋白 (FLIP)。在信号转导过程中,FLIP 是决定细胞凋亡或增殖的“分子开关”,当 FLIP 大量表达时抑制 caspase-8 与 FADD 结合,凋亡途径被大量抑制而增殖途径激活。

2.4 加剧缺血/再灌注心肌损伤 缺血/再灌注导致心肌可逆或不可逆性损伤可造成心肌舒缩功能降低,表现为心输出量减少,心室内压最大变化速率降低,左室舒张末期压力升高等。Lee 等^[19]比较 lpr 大鼠与野生型大鼠心肌梗死后再灌注模型,发现前者心肌梗死面积与细胞凋亡指数明显较后者减少,证明 Fas 参与了心肌缺血/再灌注损伤。Date 等^[20]认为在缺血/再灌注心肌中 Fas/FasL 系统的激活使线粒体膜通透性增加,线粒体/caspase-9 通路激活导致细胞损伤。Stephanou 等^[21]研究发现,缺血/再灌注时,P38 信号转导通路的有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 增加了转录活化因子-1 (STAT-1) 的表达,STAT-1 的丝氨酸-727 磷酸化可激活 Fas 系统,进而导致心肌细胞的损伤。Jiang 等^[22]进一步研究发现,在缺血/再灌注中 FasL 的表达既可以促进炎症反应,也可以抗炎症反应,具体取决于不同的细胞表型和细胞微环境,FasL 在心肌组织细胞中表达引起炎症反应和细胞损伤,而在心脏血管内皮细胞的高表达则可发挥抗炎作用,从而保护心肌细胞。Tanaka 等^[23]通过比较超表达超氧化物歧化酶 (SOD-1) 的转基因大鼠与野生型大鼠的心肌缺血再灌注模型,发现 FasL 表达减少,表明 SOD-1 可能通过其抗氧化作用抑制 Fas/FasL 系统。

参 考 文 献

- [1] Trauth BC, Klas C, Peters AM, et al. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis [J]. *Science*, 1989, 245(4915):301-305.
- [2] Medvedev AE, Jonhsen AC, Haux C, et al. Regulation of Fas and Fas ligand expression in NK cell by cytokine and the involvement of Fas ligand in NK/LAK cell mediated cytotoxicity [J]. *Cytokine*, 1997, 9(6):394.
- [3] Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, et al. Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system [J]. *Circ J*, 2004, 68(5):747-750.
- [4] Tanaka M, Ito H, Adachi S, et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 1994, 75(3):426-433.
- [5] Jianli N, Asim A, Michael F, et al. Targeted cardiac expression of soluble Fas prevents the development of heart failure in mice with cardiac-specific expression of MCP-1 [J]. *Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(6):810-820.
- [6] Liao X, Wang X, Gu Y, et al. Involvement of death receptor signaling in mechanical stretch-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. *Life Sci*, 2005, 77(2):160-174.
- [7] Detlef W, Madhulika C, Khanh N, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure [J]. *Clin Invest*, 2003, 111(10):1497-1504.
- [8] Li Y, Takemura G, Kosai K, et al. Critical roles for the Fas/FasL ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure [J]. *Circ Res*, 2004, 95(6):627-636.
- [9] Kanamori H, Takemura G, Li Y, et al. Inhibition of Fas-associated apoptosis in granulation tissue cells accompanies attenuation of postinfarction left ventricular remodeling by olmesartan [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(5):H2184-2194.
- [10] Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, de Teresa E, et al. Increased soluble Fas plasma levels in subject at high cardiovascular risk: Atorvastatin on inflammatory markers (AIM) study, astbstudy of ACTFAST [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1):168-174.
- [11] Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study [J]. *Circulation*, 2004, 109(6):750-755.
- [12] Bakir HY, Tomiyam-Miyaji C, Watanabe H, et al. Reasons why DBA/2 mice are resistant to malarial infection: expansion of CD3^{int} B220⁺ gammadelta T cells with double-negative CD4⁻ CD8⁻ phenotype in the liver [J]. *J Immunol*, 2006, 117(1):127-135.
- [13] 黄立锋,姚永明. 双阴性调节性 T 细胞在免疫抑制中的作用及其机制 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2007, 27(2):93-99. HUANG Li-feng, YAO Yong-ming. T cells in the suppression of immune responses [J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2007, 27(2):93-99.
- [14] Huber SA, Sartini D, Exley MV. CD4(+) T cells promote autoimmune CD8(+) cytolytic T-lymphocyte activation in coxsackievirus B3 induced myocarditis in mice: role for CD4(+) Th1 cells [J]. *Virology*, 2002, 76(21):10785-10790.
- [15] Kang PM, Yue P, Liu Z, et al. Alterations in apoptosis regulatory factors during hypertrophy and heart failure [J]. *Physiol heart Circ Physiol*, 2004, 287(1):H72-80.
- [16] Barac YD, Zeevi-Levin N, Yaniv G. The 1,4,5-inositol trisphosphate pathway is a key component in Fas-mediated hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 68(1):75-86.
- [17] Badorff C, Ruetten H, Mueller S, et al. Fas receptor signaling inhibits glycogensynthase kinase 3 β and induces cardiac hypertrophy

following pressure overload [J]. J Clin Invest, 2002, 109(11): 373-381.

- [18] Steenbergen C, Afshari CA, Petranka JG. Alterations in apoptotic signaling in human idiopathic cardiomyopathic hearts in failure [J]. Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(1): H268-276.
- [19] Lee P, Sata M, Lefer DJ, et al. Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion in vivo [J]. Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(2): H456-H463.
- [20] Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, et al. Differential effects of membrane and soluble fas ligand on cardiomyocytes; role in ischemia/reperfusion injury [J]. J Mol Cell Cardio, 2003, 35(3): 811-821.
- [21] Stephanou A, Scarabelli TM, Brar BK, et al. Induction of apoptosis

and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not Tyrosine 701 [J]. J Biol Chem, 2001, 276(30): 28340-28347.

- [22] Jiang Y, Steven P, Toshimitsu S, et al. Endothelial cell overexpression of Fas ligand attenuates ischemia-reperfusion injury in the heart [J]. J Biol Chem, 2003, 278(17): 15185-15191.
- [23] Tanaka M, Mokhtari GK, Terry RD, et al. overexpression of human copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) suppresses ischemia/reperfusion injury and subsequent development of graft coronary artery disease in murine cardiac grafts [J]. Circulation, 2004, 110(11): 20-22.

《中南大学学报(医学版)》

征 稿 启 事

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》,创刊于1958年,为教育部主管、中南大学主办的高级医药卫生类综合性学术期刊。该刊为中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊;多次被国家和省部级新闻和出版部门评为优秀科技期刊;已被美国医学文献分析和联机检索系统(MEDLINE)及其《医学索引》(IM),荷兰《医学文摘》(EM),美国《化学文摘》(CA),俄罗斯《文摘杂志》(AJ, VINITI),中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录。

从2008年1月起,该刊已由双月刊改为月刊,辟有述评、论著、综述、病例报告、科研快报等栏目。现面向全国高等医药院校、医药卫生系统和海外相关研究机构的作者征集优秀的中、英文稿件,尤其欢迎国家攻关项目、重点科研项目及重大基金资助课题的有关研究论文,并已开设相关研究报道专栏,为优质稿件开设“绿色通道”。稿约见网站:Http://xbyx.xysm.net。

地址:湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院75号信箱

邮编:410078

电话:0731-4805495;0731-4805496

传真:0731-4804351

E-mail: xyxb2005@VIP.163.com; xyxb2005@126.com

投稿网址:Http://xbyx.xysm.net

《中南大学学报(医学版)》编辑部

2008年4月