

# 心肌細胞的力學訊號傳導 在左心室肥大所扮演的角色

袁瑤笙 曾春典

國立台灣大學附設醫院 內科

## 摘 要

心臟是推動全身血液循環的幫浦，而心肌細胞不止提供幫浦主要的動力來源，更具有主動回應環境訊號、減低環境機械性負荷、或者改變自身結構以適應環境的作用。目前已知神經體液性因素與機械性壓力在心臟重塑過程中扮演著重要角色，其中機械性壓力對心臟肥大的產生更是有著關鍵性的影響。由於病理性心肌肥大是許多心臟疾病的獨立危險因子，因此對於心臟科醫師而言，瞭解機械性壓力如何導致心臟肥大是相當重要的事。心肌細胞的力學訊號傳導意指心肌細胞偵測到機械性壓力的變化並做出反應；其過程可以被比喻為電腦指令的編碼與解碼過程。當心臟的負荷增加的時候（新的指令），這個訊號需要被適當的分子偵測、編碼（鍵盤），並經由第二級傳導物質（數位訊號）傳遞給下游分子（CPU）做出反應（解碼與執行指令），諸如收縮力的改變、離子平衡的改變、胞釋作用與基因的表現等。本篇文章主要目的就是探討心肌細胞力學訊號傳導的路徑與其臨床意義。

關鍵詞：心肌細胞力學訊號傳導 ( Cardiac mechanotransduction )

心臟肥大 ( Cardiac hypertrophy )

鈣離子 ( Calcium )

心臟重塑 ( Cardiac remodeling )

## 前言

病理性心肌肥大是一種臨床上常見的心臟病變，會導致心肌舒張功能障礙，甚至造成鬱血性心臟病、惡性心律不整、心臟衰竭與猝死<sup>1,2</sup>。由於病理性心肌肥大是許多心臟疾病的獨立危險因子，因此對於心臟科醫師而言，如何避免病理性心肌肥大是一個相當重要的課題。

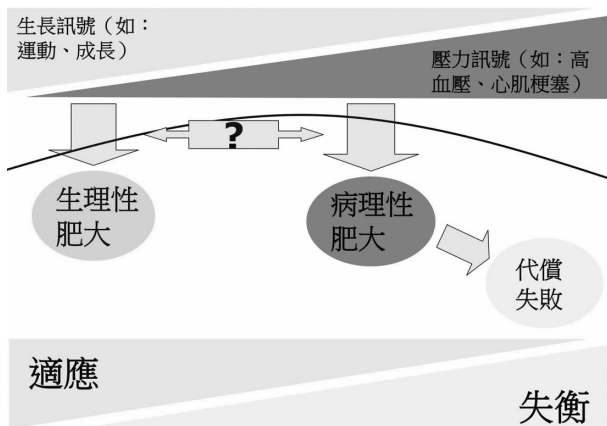
早在一九六零年代，Meerson等人就將心肌

肥大的過程分為三個階段：發展期、代償期與心臟衰竭期<sup>3</sup>。雖然心肌肥大的路徑依舊不斷受到活化，但是心臟衰竭期卻往往伴隨著心室的擴大與心輸出量的減少。邁向心臟衰竭的過程常與細胞內鈣離子的恆定<sup>4</sup>與離子流向<sup>5,6</sup>受到干擾有密切的關係。

許多原因會導致心臟肥大，包括壓力或容積的過度負荷、肌內質網蛋白 ( sarcoplasmic reticulum ) 的突變、心肌梗塞造成的部分心臟損傷

等。其中，在壓力過度負荷的情況下，心臟肥大扮演著代償的作用，可以減少心壁承受的壓力與氧氣的消耗<sup>7-9</sup>。一般認為神經體液性 (neurohumoral) 與機械性 (mechanical) 因子在心臟重塑的過程扮演著關鍵性的角色，其中機械性因素導致局部激素的分泌更被視為造成心臟肥大的主因<sup>10</sup>。因此，想要徹底瞭解心臟肥大的機制進而適時介入，應先瞭解心臟力學訊號的傳導。

心臟力學訊號傳導意指心肌細胞偵測到機械性壓力的變化並做出反應，諸如收縮力的改變、離子平衡的改變、胞釋作用與基因的表現等。力學訊號傳導最後可能導致心肌的肥厚，但是生理性肥厚與病理性肥厚儘管使用相同的傳導路徑，卻會有截然不同的臨床後果 (圖一)。因此究竟什麼樣的訊號區別了兩者仍是目前亟欲釐清的問題。再者，由於鈣離子濃度與心肌細胞收縮力之間有著密切關係，且鈣離子相關路徑相對於其他路徑在藥理應用上的研究較為成熟，本篇文章也將著重於探討此路徑。



圖一：生理性肥大與病理性肥大。心肌細胞除了具有收縮以推動血液循環的物理功用，也會不斷接收許多機械與化學訊號與周圍環境「交談」，並依據環境需求而產生改變。改變可以分成適應與失衡兩種，改變的共同結局常是心肌的肥大。其中生理性肥大是因應生長訊號的一種適應行為，病理性肥大則是面對壓力訊號的失衡反應。然而訊號下游傳遞的路徑往往相互重疊，到目前為止我們仍舊不清楚是否具有獨特的訊號或路徑可以專一地引起生理性肥大或者病理性肥大，也不清楚是否過多的生長訊號會導致病理性肥大。同樣的，適應與失衡究竟是連續光譜或者是獨立事件，這亦是尚待釐清的問題。(修改自：Hypertrophy as a Therapeutic Target<sup>80</sup>)

## 力學訊號傳導路徑

根據 Tavi 在 2001 年的發表的綜論<sup>11</sup>，心臟的力學訊號傳導過程可以被比喻為一個電腦指令的編碼與解碼的過程 (圖二)。當心臟的負荷增加的時候 (新的指令)，這個訊號需要被適當的分子偵測 (鍵盤轉譯) 並經由第二級傳導物質 (數位訊號) 傳遞，之後再由下游分子 (CPU) 做出反應 (解碼與執行指令)。這個過程是一個錯綜複雜的網路，無法用單一的訊號傳遞系統解釋；也因此反映了心臟力學訊號傳導是一個受到嚴密調控、環環相扣的系統。

在這個傳導系統中，我們可以特別注意到鈣離子所扮演的角色。心肌的收縮力最直接受到鈣離子濃度影響，但是另一方面鈣離子本身也是一個很重要的二級訊號傳遞者，因此在力學傳導系統中鈣離子扮演了雙重的角色。並不令人意外的，在心肌細胞因應機械壓力改變所做出的早期反應中，許多都牽涉到了在收縮期細胞內鈣離子濃度短暫的升高<sup>12</sup> (圖三)。

一、力學訊號的接收與傳遞：心肌中對於張力敏感的分 (Stretch-sensitive molecular elements in cardiac myocytes) 與第二級傳導物質 (second messengers)

討論心肌力學傳導系統，最明顯、最重要、卻也最難回答的問題就是：究竟什麼是心臟的張力感受器 (stretch receptor)? 心肌細胞似乎不像內耳毛細胞或者皮膚的觸覺受器一樣有特化的張力受器，但是目前認為還是有某些對張力敏感的分 (stretch-sensitive molecular elements) 子機制存在可以偵測心臟機械壓力的改變；它們至少包括下列四種：

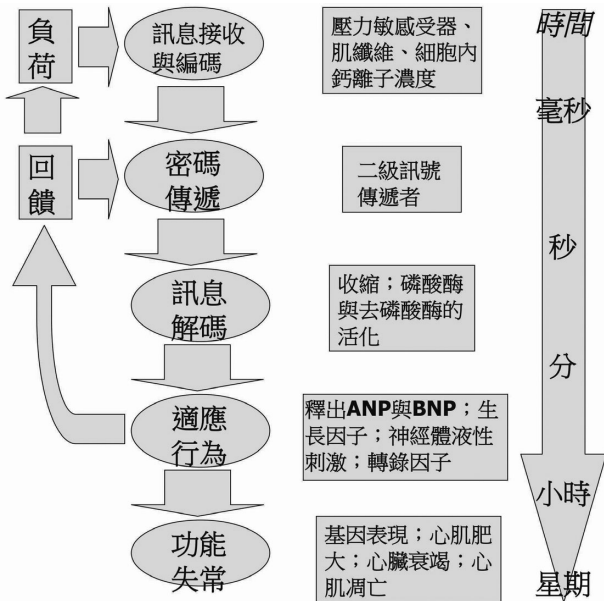
(一) 無選擇性陽離子通道 (non selective cation channel)

心肌細胞的縱向牽引可以活化無選擇性陽離子通道，造成鈉離子與鈣離子的湧入，此二者皆可導致鈣離子自肌內質網 (sarcoplasmic reticulum) 的釋放。這個機制至目前為止尚無法使用藥理實驗證實，但是在使用纖維母細胞 (fibroblast) 的研究上的確顯示這些受到張力活化的離子通道 (stretch-activated channel, SA channel) 與細胞骨架 (如 cytoskeleton, actin filament) 相連，且極為

可能是調控的一環<sup>13</sup>。

(二) 收縮單位 (contractile element)

收縮單位可以說是目前受到最廣泛研究的張力偵測器。我們所熟知的法蘭克-史達林定律 (Frank-Starling law) 反映了當心肌的機械性壓力



圖二：心肌細胞力學傳導的路徑可以被比喻為電腦指令的編碼與解碼的過程。

(a) 編碼：如同鍵盤將我們希望做的動作轉換成電腦認可的信號，對張力敏感的受器 (stretch-activated-channels, SA-channels)、肌纖維等本身也扮演了「鍵盤」的角色，偵測到心臟負荷的改變 (不同的「指令」) 後將其轉換成可以在細胞內傳遞的訊號。

(b) 密碼傳遞：像是程式可以轉換成0與1的數位訊號進入CPU，二級訊號傳遞者也扮演著「數位訊號」的角色，可以將原本的環境訊號以新的形式在細胞中傳遞下去。

(c) 訊息解碼：CPU讀取到了數位訊號之後會重新轉換成指令。細胞接收到了訊息，也會產生諸如肌肉收縮、磷酸酶與去磷酸酶活化等等反應。

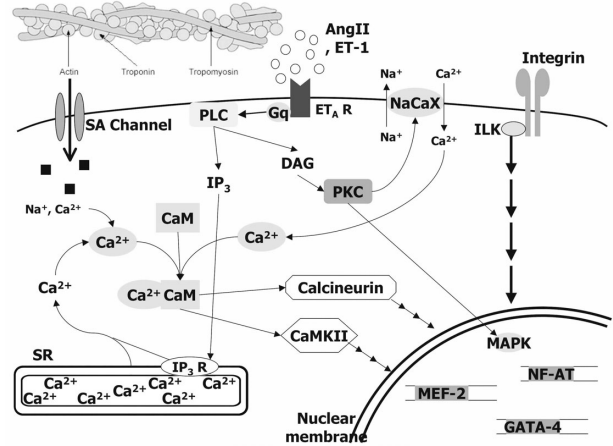
(d) (包括釋出ANP、BNP或生長因子等)來減輕前負荷或使心肌細胞變得肥厚、收縮力更強；這個步驟也有可能牽涉到轉錄因子的活化。

(e) 功能失常：有些程式會增進作業系統的功用，但是也有些程式與作業系統不相容，於是造成電腦當機。心肌細胞如果接收到不良的訊號，最後也會導致病理性心臟肥大甚至造成心肌細胞凋亡、心臟衰竭。

(修改自：Cardiac mechanotransduction: from sensing to disease and treatment<sup>11</sup>.)

增加時收縮力就會增強的現象；它的成因就可以用收縮單位面對機械性壓力時的變化來解釋：

當心臟機械性壓力上升時，肌小節長度將會



圖三：心肌力學訊號傳導所牽涉的分子機制。

心肌細胞中有一些偵測張力的機制，如受到張力活化的無選擇性陽離子通道 (SA channel)、收縮單位 (actin-myosin)、細胞與基質的交互作用 (integrin) 等。心肌細胞也會受到其他細胞的影響，如纖維母細胞或內皮細胞等分泌的血管收縮素及內皮素。這些訊號會引起細胞內二級傳導物質的上升，最重要的就是鈣離子路徑與ILK活化後引發的一連串磷酸化反應。其中，鈣離子升高後與calmodulin結合，形成之複合物可以活化下游眾多酵素，包括磷酸酶CaMKII與去磷酸酶calcineurin。另一方面，AngII與ET-1的作用會活化PLC，進入PKC pathway，並產生IP3與肌內質網上的IP3受器結合。不管是哪一種訊號傳導路徑，彼此之間都會有聯合的效果，他們最後也幾乎都會作用在細胞核內，調控諸如GATA-4、NF-AT與MEF2等轉錄基因，造成慢性的代償。

SA channel: stretch-activated channel 受到張力活化的離子通道，ILK: integrin-linked kinase, AngII: angiotensin II 血管收縮素，ET-1: endothelin-1 內皮素，ETAR: endothelin-1 receptor 內皮素受器，NaCaX: 鈉鈣交換幫浦，PLC: phospholipase C, IP3: inositol<sup>1,4,5</sup>-triphosphate, IP3R: IP3 receptor, DAG: diacylglycerol, PKC: protein kinase C, SR: sarcoplasmic reticulum 肌內質網，CaM: calmodulin, Ca<sup>2+</sup>CaM: complex of Ca<sup>2+</sup> and calmodulin, CaMKII: CaM-kinase II, MAPK: mitogen-activated protein kinase, MEF2: myocyte enhancer-binding factor 2

(修改自：Cardiac mechanotransduction: from sensing to disease and treatment<sup>11</sup>.)



改變，導致纖維間距的形變，因而召集更多作用單位 (actin-myosin) 的交互作用；另一方面，肌小節長度增加時，收縮單位上負責與鈣離子結合的受器 troponin C (TnC) 對鈣離子的親和力也會增加<sup>14</sup>，因此即使在相同的鈣離子濃度下，心肌也會有較佳的收縮力。使用 levosimendan<sup>15</sup> 這類藥物可以讓細胞對於鈣離子更為敏感，因此可以在相同鈣離子濃度下增加肌肉收縮力，作用機制類似於張力對於 TnC 的影響。

(三) 細胞與基質的交互作用 (cell-matrix interaction)

在這個機制中最重要的分子就是 integrin。Integrin 是一種膜受器，與許多構成細胞骨架的分子相連，當心肌細胞受到拉扯時 integrin 就可以偵測到環境的改變並將訊號傳遞下去<sup>16</sup>。

(四) 其他細胞的影響

在心肌細胞受到張力的同時，附近的細胞也會受到影響而分泌一些自泌素 (autocrine factors) 與他泌素 (paracrine factors)，進而活化心肌細胞中其他可能的傳導途徑<sup>17, 18</sup>。其中，纖維母細胞會分泌血管收縮素 (angiotensin II, AngII)，而內皮細胞則會分泌內皮素 (endothelin-1, ET-1)，兩者對於心肌細胞都有至為深遠的影響。

ET-1 與其受器 (ETA receptor) 結合後會活化 protein kinase C (PKC) 路徑，最後導致鈉氫交換幫浦的磷酸化，使得細胞內鈉離子濃度與 pH 值皆上升<sup>19</sup>。為了排出多餘的鈉離子，鈉鈣交換幫浦活性於是增加，使得細胞內鈣離子濃度提高。ET-1 也會活化 IP-3 受器 (inositol<sup>1,4,5</sup>-triphosphate receptor)，使得鈣離子自肌內質網的釋放增加。不過後者在不同心肌細胞作用大小也不同，因為心房細胞比心室細胞具有更多的 IP-3 受器<sup>20</sup>。

二、力學訊號的解碼：

Calmodulin 與黏合素相關磷酸酶 (integrin-linked kinase) 的下游路徑

因為肌肉張力的改變會導致鈣離子及其他二級傳導物質濃度的上升 (密碼)，因此需要特殊的訊息受器來解釋上升幅度與頻率所代表的意義 (解碼)。以下就用鈣離子路徑為代表，做一個簡單的說明：

(一) 鈣離子路徑

Calmodulin (CaM) 是這個步驟中非常重要的分子，它可以與鈣離子結合形成複合物，繼續活化其下游的眾多酵素。過度表現 CaM 的基因轉殖小鼠容易有心臟肥大的問題<sup>21</sup>，而刺激甲型腎上腺素受器引起的心臟肥大則可以使用 CaM 的拮抗劑 W 7 來避免<sup>22</sup>。與此路徑相關的機轉包括：

1. CaM-kinase II (CaMKII)：在 calmodulin 活化的酵素裡被研究得最徹底的一個。它的功能多樣，可以調控許多與鈣離子相關的蛋白，也因此對於鈣離子的訊號傳遞路徑有相當深遠的影響<sup>23</sup>。

如同前述，鈣離子不只是一個與肌肉收縮力有關的物質，它本身也是一個重要的次級訊號傳遞者，在不同的細胞、不同的訊號傳遞路徑中都扮演了關鍵的角色。因此，使用 CaMKII 抑制劑的研究終究會遇到的瓶頸在於：我們無從得知抑制 CaMKII 的結果是究竟是針對張力反應還是因為干擾了鈣離子的訊號傳導。

2. Calcineurin：不止磷酸酶，calmodulin 也活化去磷酸酶，calcineurin 就是一例。Calcineurin 是連結細胞內鈣離子傳導路徑與心肌肥大之間的一個重要橋樑，過度表現 calcineurin 的基因轉殖小鼠會導致心肌肥大<sup>24</sup>。然而在使用環孢靈 A (cyclosporin A) 及 FK506 等 calcineurin 抑制劑的實驗卻無法得到一致的結果<sup>24-28</sup>。

3. 其他：然而，在這個系統裡，也有不需要經過鈣離子的訊號傳遞路徑。不管是血管張力素或者 ET-1 的作用都可以活化 PLC (load-related phospholipase C)，而 PKC 就是 PLC 重要的下游訊號傳遞路徑之一。在基因轉殖小鼠，過度活化的 Gq 蛋白<sup>29</sup> (PLC 上游) 與 PKC 的過度表現<sup>30, 31</sup> 都會造成心肌肥大。PKC 的活性與 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 路徑有關；MAPK 是一種與 DNA 結合的蛋白，MAPK 的活化可以增加特定基因的轉錄、因而導致心肌肥大<sup>32</sup>。這些不同的訊號傳導路徑彼此之間其實都有聯合的效果，抑制 CaMKII 或者 calcineurin 也都可以防止 ET 引起的心肌肥大<sup>33</sup>；而 calcineurin 也可促進 PKC 與 c-JUN N-terminal kinase (JNK) 在心肌細胞中的活化而間接促進心肌肥大的產生<sup>34</sup>。

(二) Integrin 路徑

Integrin 在細胞質中的尾端連接著 integrin-linked kinase (ILK)，這是一種廣泛表現的 serine/threonine protein kinase，作為橋樑連結細胞/基質交互作用與心臟細胞骨架重塑訊號的傳遞<sup>35-37</sup>。ILK 在心肌細胞表現量最高，而且在肌小節中可以找到 ILK 與其他蛋白質所形成的複合體<sup>37</sup>。ILK 在心肌力學傳導過程中扮演著相當重要的角色，但因為目前在臨床應用較少，故本文將不再討論。

### 三、接收訊息後的適應與代償行為

#### 1.短期：利用生理回饋作用減少心臟負荷

心臟力學訊號傳導的主要目的就是為了回復原本狀態、使環境維持恆定。因此活化神經性與體液性機制以增加心臟收縮力、減低血行動力負荷乃是力學訊號傳導的一個重要的適應機轉。

#### (1).心臟激素 (cardiac hormone)

當心臟的肌肉被拉撐時，心房利鈉激素 (ANP) 與心室利鈉激素 (BNP) 會各自由心房與心室合成、釋放<sup>38</sup>。這些激素在心臟、內皮細胞、腎小管細胞都有受器，可以活化 guanylate cyclase，導致 cGMP 的升高，產生的生理效果諸如增加腎小球過濾率、增加腎臟鈉排出量、周圍組織血管擴張、減少交感神經系統與 RAS (rennin-angiotensin system) 的活化等<sup>39</sup>，都是為了減少心臟的前、後負荷與降低心臟耗氧量。

#### (2).乙型腎上腺素受器 ( $\beta$ adrenoreceptor)

主要涉及兩條路徑：PKA 相關路徑與鈣離子敏感路徑的活化。PKA 一方面可以磷酸化 L 型鈣離子通道，使得動作電位時鈣離子的湧入增加；另一方面則是磷酸化 phospholamban，使得肌內質網上的  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (SERCA) 活性上升，因此可以快速回收釋出的鈣離子。 $\beta$  受器活化後，其下游鈣離子不僅釋放量增加，釋放頻率也增加，使得竇節上的節律細胞發出訊號的頻率增加。

#### (3).生長促進因子 (growth promoting factor)

生長促進因子可以強化力學訊號傳導本身帶來的生長訊號，因此在早期這些自泌素或他泌素有代償的功能，但是長久下來，這些代償可能會導致有害的心肌肥大。這些生長因子中最重要兩個就是前文曾經提及的 AngII<sup>17,40</sup> 與 ET-1<sup>41,42</sup>，

他們彼此也有聯合的作用<sup>19</sup>。不過一些使用抑制劑與基因轉殖小鼠的實驗卻發現他們雖然重要卻非必要<sup>43</sup>；儘管如此，他們仍舊不失為藥物開發的良好標的。

#### 2.長期：透過基因轉錄

前述的解碼過程中活化的種種磷酸酶與去磷酸酶 (如前文提及的 CaMKII, calcineurin 等)，最後往往都會調控許多轉錄因子。這些轉錄因子標的的基因諸如 transcriptional enhancer factor 1 (TEF-1)、activating protein 1 (AP-1) 及 serum response element (SRE) 等，在新生兒心肌細胞 in vitro 的實驗中都扮演著重要的角色<sup>44</sup>；不過在成人體內的病理機制中扮演的角色卻仍舊未明。以下是一些重要的轉錄因子：

#### (1).GATA-4

是一種含有鋅手指 (zinc finger) 的轉錄因子；調控 BNP、ANP、 $\beta$ -myosin heavy chain ( $\beta$ -MHC) 與 TnC 等與肥大相關的基因<sup>45</sup>，但是也調控與正常適應行為有關的基因，如鈉鈣交換幫浦<sup>46</sup>。

#### (2).NF-AT

Calcineurin 可以將 NF-AT 去磷酸化，使得 NF-AT 進入核內，並促進其與 AP-1, GATA-4 或其他一些轉錄因子和 DNA 的結合<sup>47</sup>。

#### (3).Myocyte enhancer-binding factor 2 (MEF2)

受到 CaMKIV 的活化<sup>48</sup>，與 GATA-4 有聯合的效果<sup>49</sup>。

血行動力學的改變引起的心肌肥大常伴隨著複雜的基因調控變化<sup>50,51</sup>；這些變化有的迅速而短暫 (發生在一個小時之內)，如某些核轉錄因子或 BNP 的基因就屬於立即-早期基因 (immediate-early genes)<sup>52</sup>；有些則是較為緩慢 (發生在十二至二十四小時之內)，像某些胎兒時期表現的基因如 ANP、骨骼肌的  $\alpha$ -actin 與  $\beta$ -MHC 等可能重新表現，另外某些膜蛋白如 SERCA 與乙型腎上腺素受器的基因表現量則會減少。而一些與能量代謝有關的基因亦受調控，促使細胞能夠更有效地利用能量<sup>51</sup>。

值得注意的是，轉錄調控同樣也發生在運動引起的生理性心肌肥大 (亦即「運動員的心臟 (athlete's heart)」)；此時增加的機械性壓力不但

增進心臟功能，也促進健康的心肌成長。

#### 四、功能失調：適應不良與代償失敗的最終結局

不同於生理性的心肌肥大，病理性的心肌肥大會使得心臟功能失調；不但無法適當舒張、收縮變慢<sup>51, 53</sup>，也影響了力學傳導，因此在擴張性心肌病變 (dilated cardiomyopathy) 末期的病人，他們的肌小樑 (trabeculae) 儘管仍舊遵守法蘭克史達林定律，但是在同樣長度之下他們相應產生的力量卻減少許多<sup>54</sup>。

長久的心肌肥大最後可能會變成擴張性心肌病變，此時不但心室肌肉變薄、空間也變大。這個變化可能伴隨著心肌細胞的凋亡<sup>51</sup>，使得剩餘心肌的負荷更為加重，因此進入惡性循環、加速心肌細胞的凋亡，最後導致嚴重的心臟衰竭。目前有研究指出這些張力引起的心肌細胞凋亡可能與細胞激素的受器有關<sup>55</sup>。

### 臨床應用

病理性心肌肥厚最終仍將導致心臟衰竭。目前對於心臟衰竭患者一開始的診斷通常都是以臨床的症狀為導向，再配合構造性心臟疾病的有無與嚴重程度。臨床症狀分期最常使用的量表是紐約心臟協會 (NYHA) 依據症狀嚴重程度所做的四個功能分期；結構性心臟疾病的有無則是透過心臟超音波觀察左心室射血量 (LVEF)、左心室大小、厚度與瓣膜功能等等來決定<sup>56</sup>。2001年美國心臟疾病學院與美國心臟協會 (ACC/AHA) 即依此將心臟衰竭症狀的發展分為四期，其中A期與B期的病人是具有得到心臟衰竭的危險因子卻還沒有明顯症狀，C期是已經有心臟衰竭的症狀且具有結構性的心臟病變，D期則是心臟衰竭嚴重且治療效果不佳的患者；治療原則也依據此分期而有所差異<sup>57</sup>。

在左心室肥大合併收縮功能不良之心臟疾病患者，治療上通常以血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、乙型腎上腺素阻斷器 ( $\beta$ -blocker) 與利尿劑為主。其中血管張力素轉換酶抑制劑<sup>58, 59</sup>與乙型腎上腺素阻斷器<sup>60, 61</sup>能有效改善心臟衰竭病人的預後，利尿劑則是在疾病晚期可以改善體液過多的情況<sup>62</sup>。

然而，儘管目前的藥物治療對於高血壓的控制卓有成效，但是在大型的臨床研究中則顯示，藥物治療對於預防心肌肥大的效果不彰<sup>63</sup>，甚至不如外科治療來得有效<sup>64</sup>；而且即使在積極的治療之下，這些心臟衰竭患者的死亡率與罹病率都居高不下<sup>58, 59, 61, 62</sup>。另一方面，許多研究亦指出臨床症狀與實際心臟功能的相關性偏低，症狀的嚴重程度往往無法由左心室射血比率高低來反映<sup>65</sup>。

在這樣的情況下我們需要更進一步、甚至是可以量化的指標來預測心臟疾病患者的預後。前述神經性賀爾蒙的濃度是監測心臟負荷與推估心臟疾病預後的獨立標誌<sup>66-68</sup>，其中又以BNP (特別是N-BNP) 為目前針對左心室功能與預後最重要的預測因子<sup>69-72</sup>。Troughton等人於2000年發表的臨床實驗指出以血清BNP濃度為導向的治療，較傳統的臨床症狀導向治療能更有效改變心臟疾病患者的預後、延遲第一次疾病發作的時間；而積極的治療亦可降低BNP的濃度<sup>73</sup>。在2005年美國心臟學院與美國心臟協會訂出的臨床指引 (ACC/AHA guidelines) 中已經將BNP列為class IIa的診斷標準，且實證基礎為A級；反觀常用的臨床症狀分級，其實證基礎卻多只有C級<sup>56</sup>，可見BNP導向的診斷治療距離臨床上的廣泛應用還有相當大的進步空間。

### 結語與未來展望

到目前為止的研究都指出，心臟張力的改變會引發一連串相當龐雜的訊號傳遞，簡化甚至單一的訊號傳遞系統似乎並不存在。眾多的訊號傳遞系統之間又有相當緊密的聯合，而我們對於這個系統仍未有通盤瞭解。有人認為生理性肥大與病理性肥大是界線不明的光譜；也有人認為這些力學傳導的訊號本身就分成適應與失調兩種<sup>74, 75</sup>，像是calcineurin與Ras的活性就特別與病理性肥大相關<sup>76</sup>；唯一能肯定的是，引致這兩種狀況的路徑有著相當的重疊<sup>77</sup>。由於這個系統的複雜性至今尚未能明瞭，因此倘若直接阻斷其訊號傳遞過程中的一環，可能會引發難以預料的後果。完全缺乏calcineurin的小鼠，他們的心臟不僅較正常為小，在面對過高壓力負荷時也無法產生正常的肥大反應<sup>78</sup>，而抑制calcineurin也會阻礙運動所引



起的生理性心臟肥大產生<sup>79</sup>；更有人認為這些心臟肥大訊號傳導的路徑必須要維持基本的活性才可以防止心臟細胞萎縮<sup>80</sup>。

較為可行的方式是抑制訊號被解碼之後的負回饋控制，其中一個例子是新的抗高血壓藥物 vasopeptidase 抑制劑 (VPIs)<sup>81</sup>，它不但可以抑制 ACE 的作用，也可以防止 neutral endopeptidase 分解 natriuretic peptide<sup>82</sup>、adrenomedullin 與 bradykinin。Omapatrilat 是臨床上可用的 VPI，在人類的研究中發現它可以有效降低收縮壓與舒張壓<sup>81</sup>，而且在雙盲的隨機臨床實驗中，更顯示 omapatrilat 較 lisinopril 能更為有效的治療心臟衰竭病人<sup>83</sup>。目前關於這方面的研究仍有許多尚未釐清的部分，相信未來在不管藥物研發或其他臨床應用上都有相當的潛力。

## 參考文獻

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
2. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
3. Meerson FZ. On the mechanism of compensatory hyperfunction and insufficiency of the heart. *Cor Vasa* 1961; 3: 161-77.
4. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415: 198-205.
5. Aroundas AA, Wu R, Juang G, Marban E, Tomaselli GF. Electrical and structural remodeling of the failing ventricle. *Pharmacol Ther* 2001; 92: 213-30.
6. Hill JA. Electrical remodeling in cardiac hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 316-22.
7. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56-64.
8. Sandler H, Dodge HT. Left Ventricular Tension and Stress in Man. *Circ Res* 1963; 13: 91-104.
9. Hood WP, Jr., Rackley CE, Rolett EL. Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle. *Am J Cardiol* 1968; 22: 550-8.
10. Komuro I. Molecular mechanism of cardiac hypertrophy and development. *Jpn Circ J* 2001; 65: 353-8.
11. Tavi P, Laine M, Weckstrom M, Ruskoaho H. Cardiac mechanotransduction: from sensing to disease and treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 254-60.
12. Tavi P, Han C, Weckstrom M. Mechanisms of stretch-induced changes in [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in rat atrial myocytes: role of increased troponin C affinity and stretch-activated ion channels. *Circ Res* 1998; 83: 1165-77.
13. Wu Z, Wong K, Glogauer M, Ellen RP, McCulloch CA. Regulation of stretch-activated intracellular calcium transients by actin filaments. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 419-25.
14. Kentish JC, Wrzosek A. Changes in force and cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration after length changes in isolated rat ventricular trabeculae. *J Physiol* 1998; 506: 431-44.
15. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 479-91.
16. Brancaccio M, Hirsch E, Notte A, Selvetella G, Lembo G, Tarone G. Integrin signalling: the tug-of-war in heart hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 422-33.
17. Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999; 85: 643-50.
18. Russell FD, Molenaar P. The human heart endothelin system: ET-1 synthesis, storage, release and effect. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 353-9.
19. Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Mechanisms underlying the increase in force and Ca<sup>2+</sup> transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. *Circ Res* 1999; 85: 716-22.
20. Lipp P, Laine M, Tovey SC, et al. Functional InsP<sub>3</sub> receptors that may modulate excitation-contraction coupling in the heart. *Curr Biol* 2000; 10: 939-42.
21. Gruver CL, DeMayo F, Goldstein MA, Means AR. Targeted developmental overexpression of calmodulin induces proliferative and hypertrophic growth of cardiomyocytes in transgenic mice. *Endocrinology* 1993; 133: 376-88.
22. Sei CA, Irons CE, Sprengle AB, McDonough PM, Brown JH, Glembofski CC. The alpha-adrenergic stimulation of atrial natriuretic factor expression in cardiac myocytes requires calcium influx, protein kinase C, and calmodulin-regulated pathways. *J Biol Chem* 1991; 266: 15910-6.
23. Li L, Satoh H, Ginsburg KS, Bers DM. The effect of Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependent protein kinase II on cardiac excitation-contraction coupling in ferret ventricular myocytes. *J Physiol* 1997; 501: 17-31.
24. Molkenin JD, Lu JR, Antos CL, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93: 215-28.
25. Lim HW, De Windt LJ, Steinberg L, et al. Calcineurin expression, activation, and function in cardiac pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 2000; 101: 2431-7.
26. Ding B, Price RL, Borg TK, Weinberg EO, Halloran PF, Lorell BH. Pressure overload induces severe hypertrophy in mice treated with cyclosporine, an inhibitor of calcineurin. *Circ Res* 1999; 84: 729-34.

27. Luo Z, Shyu KG, Gualberto A, Walsh K. Calcineurin inhibitors and cardiac hypertrophy. *Nat Med* 1998; 4: 1092-3.
28. Zhang W, Kowal RC, Rusnak F, Sikkink RA, Olson EN, Victor RG. Failure of calcineurin inhibitors to prevent pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circ Res* 1999; 84: 722-8.
29. Mende U, Kagen A, Meister M, Neer EJ. Signal transduction in atria and ventricles of mice with transient cardiac expression of activated G protein alpha(q). *Circ Res* 1999; 85: 1085-91.
30. Bowman JC, Steinberg SF, Jiang T, Geenen DL, Fishman GI, Buttrick PM. Expression of protein kinase C beta in the heart causes hypertrophy in adult mice and sudden death in neonates. *J Clin Invest* 1997; 100: 2189-95.
31. Takeishi Y, Ping P, Bolli R, Kirkpatrick DL, Hoit BD, Walsh RA. Transgenic overexpression of constitutively active protein kinase C epsilon causes concentric cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2000; 86: 1218-23.
32. Sugden PH. Signaling in myocardial hypertrophy: life after calcineurin? *Circ Res* 1999; 84: 633-46.
33. Zhu W, Zou Y, Shiojima I, et al. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II and calcineurin play critical roles in endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem* 2000; 275: 15239-45.
34. De Windt LJ, Lim HW, Haq S, Force T, Molkentin JD. Calcineurin promotes protein kinase C and c-Jun NH2-terminal kinase activation in the heart. Cross-talk between cardiac hypertrophic signaling pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 13571-9.
35. Hannigan GE, Leung-Hagsteijn C, Fitz-Gibbon L, et al. Regulation of cell adhesion and anchorage-dependent growth by a new beta 1-integrin-linked protein kinase. *Nature* 1996; 379: 91-6.
36. Hannigan G, Troussard AA, Dedhar S. Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 51-63.
37. Hannigan GE, Coles JG, Dedhar S. Integrin-linked kinase at the heart of cardiac contractility, repair, and disease. *Circ Res* 2007; 100: 1408-14.
38. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 479-602.
39. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
40. Malhotra R, Sadoshima J, Brosius FC, 3rd, Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes *In vitro*. *Circ Res* 1999; 85: 137-46.
41. McClellan G, Weisberg A, Rose D, Winegrad S. Endothelial cell storage and release of endothelin as a cardioregulatory mechanism. *Circ Res* 1994; 75: 85-96.
42. Kaddoura S, Firth JD, Boheler KR, Sugden PH, Poole-Wilson PA. Endothelin-1 is involved in norepinephrine-induced ventricular hypertrophy *in vivo*. Acute effects of bosentan, an orally active, mixed endothelin ETA and ETB receptor antagonist. *Circulation* 1996; 93: 2068-79.
43. Magga J, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Endothelin-1 is involved in stretch-induced early activation of B-type natriuretic peptide gene expression in atrial but not in ventricular myocytes: acute effects of mixed ET(A)/ET(B) and AT1 receptor antagonists *in vivo* and *in vitro*. *Circulation* 1997; 96: 3053-62.
44. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 551-71.
45. Charron F, Nemer M. GATA transcription factors and cardiac development. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 85-91.
46. Nicholas SB, Philipson KD. Cardiac expression of the Na<sup>(+)</sup>/Ca<sup>(2+)</sup> exchanger NCX1 is GATA factor dependent. *Am J Physiol* 1999; 277: H324-30.
47. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 707-47.
48. Passier R, Zeng H, Frey N, et al. CaM kinase signaling induces cardiac hypertrophy and activates the MEF2 transcription factor *in vivo*. *J Clin Invest* 2000; 105: 1395-406.
49. Morin S, Charron F, Robitaille L, Nemer M. GATA-dependent recruitment of MEF2 proteins to target promoters. *Embo J* 2000; 19: 2046-55.
50. Chien KR, Zhu H, Knowlton KU, Miller-Hance W, van-Bilsen M, O'Brien TX, et al. Transcriptional regulation during cardiac growth and development. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 77-95.
51. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-62.
52. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2505-15.
53. Houser SR, Piacentino V, 3rd, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1595-607.
54. Vahl CF, Timek T, Bonz A, Fuchs H, Dillman R, Hagl S. Length dependence of calcium- and force-transients in normal and failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 957-66.
55. Hirota H, Chen J, Betz UA, et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 1999; 97: 189-98.
56. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
57. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the



- Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
58. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
59. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
60. Effect of carvedilol on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 592.
61. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
63. Dahlöf B, Herlitz H, Aurell M, Hansson L. Reversal of cardiovascular structural changes when treating essential hypertension. The importance of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 1992; 5: 900-11.
64. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995; 91: 2353-8.
65. Francis GS, Pierpont GL. Pathophysiology of congestive heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Clin* 1988; 19: 57-74.
66. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(Suppl 6): VI40-8.
67. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
68. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
69. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
70. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997; 18: 1475-81.
71. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
72. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81: 114-20.
73. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
74. Selvetella G, Hirsch E, Notte A, Tarone G, Lembo G. Adaptive and maladaptive hypertrophic pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 373-80.
75. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 45-79.
76. Wilkins BJ, Dai YS, Bueno OF, et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 94: 110-8.
77. Haq S, Choukroun G, Lim H, et al. Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 670-7.
78. Bueno OF, Wilkins BJ, Tymitz KM, et al. Impaired cardiac hypertrophic response in Calcineurin Abeta -deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4586-91.
79. Eto Y, Yonekura K, Sonoda M, et al. Calcineurin is activated in rat hearts with physiological left ventricular hypertrophy induced by voluntary exercise training. *Circulation* 2000; 101: 2134-7.
80. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004; 109: 1580-9.
81. Burnett JC, Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S37-43.
82. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
83. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-20.

# Cardiac Mechanotransduction in Left Ventricular Hypertrophy

Yao-Sheng Yuan, and Chuen-Den Tseng

*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital*

While the heart functions as a pump which pushes the blood through our circulation, the cardiomyocytes not only supply the major force of the pump, but also respond actively to various environmental signals to lower the mechanical loads or adapt themselves to the environmental requirements. It is known that neurohumoral factors and mechanical loads play important roles in the cardiac remodeling process, with the later having extremely great impact on cardiac hypertrophy. Since pathologic hypertrophy is an independent risk factor of many heart diseases, understanding how mechanical loads contribute to cardiac hypertrophy is necessary for cardiologists. Cardiac mechanotransduction indicates the process in which the cardiomyocytes sense the change of mechanical loads and react. It can be compared to the coding and decoding process of sending orders to the computer. When the loading of heart increases (new orders), the signals must be detected and coded by proper molecules (the keyboard), then transferred by second messengers (digital signals) to the downstream molecules (CPU) thus enables the cell to give proper reactions (decoding and performing orders), such as increasing of contractility, changing of the ion homeostasis, exocytosis and gene expression, etc. The aim of this article is to discuss the pathways involved in cardiac mechanotransduction and their clinical implications. ( J Intern Med Taiwan 2008; 19: 187-196 )