

· 综 述 ·

衰老对心脏结构和功能的影响与机制的研究

李嘉欣, 钱 欣, 赵俊捷, 王 娇, 朱 辉

(哈尔滨医科大学生理学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:衰老是发生在机体内复杂且不可避免的生命现象, 导致心脏的结构和功能发生退行性改变, 是心血管疾病发生的主要危险因素。因此, 了解衰老对心脏的影响及其作用机制, 对于预防心血管疾病的发生, 提高老年人生活质量具有重要意义。本文将从衰老过程中心脏结构和功能变化、衰老相关心脏疾病以及心脏衰老相关机制方面作简要综述。

关键词:心脏衰老机制; 心脏结构; 心脏功能; 心脏疾病

中图分类号: R339.3

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2020)02-0190-03

DOI: 10.12125/j.chj.201905028

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.201905028>

Effect of aging on cardiac structure and function and its mechanism

LI Jia-xin, QIAN Xin, ZHAO Jun-jie, WANG Jiao, ZHU Hui

(Department of Physiology, Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China)

Abstract: Aging is complex and unavoidable, leading to degenerative changes in structure and function of the heart, and is a major risk factor for cardiovascular disease. Therefore, better understanding of the effect of aging on the heart and its mechanism is significant for improving the quality of life in the elderly. The present review summarizes changes of heart structure and function with aging, aging-related heart diseases, and related mechanisms.

Key words: cardiac aging mechanism; cardiac structure; cardiac function; cardiac disease

人口老龄化目前已经成为全世界日益关注的问题。随着年龄的增长, 衰老相关的退行性疾病如心血管疾病、骨质疏松、阿尔茨海默症等发病率迅速增加。其中, 心血管疾病已经成为目前老年人死亡的主要原因之一。因此, 了解衰老对心脏结构和功能的影响及其作用机制对于预防心血管疾病的发生, 提高老龄人口的生活质量具有十分重要的意义。本文将从衰老过程中心脏结构和功能变化、衰老相关心脏疾病以及心脏衰老的相关机制方面作一

简要综述。

1 衰老过程中心脏结构和功能的改变

心脏是身体中重要的器官, 其通过持续性有节律的收缩泵血, 将氧气和能量持续供应给机体, 并带走代谢的终产物以维持机体正常功能。衰老过程中心脏的结构和功能均发生不同程度的改变。

1.1 衰老过程中心脏结构的变化

1.1.1 器官水平的变化 随着年龄的增长, 心脏的整体结构发生改变, 其中由于心肌细胞数量减少、体积代偿性增加所引起的左室壁厚度增加是最常见的特征之一。此外, 随着年龄的增长, 机械负荷增加以及间质纤维化的发生均可导致左心室肥厚。衰老心脏的另一特征为质量/体积比增加, 这可能是由于左心室尺寸随年龄增长而减小以及左室的不对称肥大, 即室间隔厚度增加游离壁变薄所引发的^[1]。另外, 衰老进

基金项目: 国家自然科学基金项目资助(81571957); 哈尔滨医科大学研究生创新基金项目资助(YJSCX2017-2HYD); 黑龙江省省属高等学校基础研究项目资助(2017-KYYWF-0297)

通讯作者: 朱辉, 教授, 主要从事衰老相关生理学机制研究

Email: dzhuhui@aliyun.com

作者简介: 李嘉欣, 硕士生 Email: lijiaxin0824@163.com

程中,右心室结构也发生与左心室相似的退行性变化,但不如左心室显著。

对于老年人而言,心房收缩在心脏舒张期的心室充盈期中发挥的作用比在年轻人中大,这种变化导致心房肥大和扩张。左心房大小与房颤发生有关,心房重构会增大这种心律失常的发生率^[2]。与年龄相关的心脏结构重构主要表现为左心室肥大和左心房扩张,它们是引起射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和心房颤动发生的重要原因。

1.1.2 细胞水平的变化 成人心脏是由心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞和细胞外基质蛋白等共同组成的复杂网络。随着衰老的进展,细胞水平发生的退行性改变进一步导致心脏变化,甚至引发一系列心血管疾病。细胞层面的重构主要是心肌细胞,它们随着年龄的增长而逐渐减少^[3],心肌代偿性肥厚,这种代偿性重塑过程还涉及细胞外基质组成的变化。细胞外基质对于维持整个心脏周期的心肌结构具有重要意义,它是心脏衰老所导致的纤维化和胶原纤维类型改变的直接原因。在心脏传导系统如窦房结、房室结、希氏束和左束分支等组织中均发现年龄相关的纤维化^[4]。高血压性心脏病 HFpEF 患者严重的舒张功能障碍与心肌大量纤维化有关,临床上将心脏纤维化标志物作为诊断 HFpEF 的有效指标之一^[5]。

1.2 衰老过程中心脏功能的变化

1.2.1 收缩和舒张功能的变化 心脏功能随着衰老进程而发生改变,是心血管疾病发生的根本原因。射血分数和最大心率是反映心脏收缩功能的主要指标,研究发现老年人在静息状态下射血分数、每搏排出量和心率未发生明显改变,但在运动时最大心率和射血分数减低,说明心脏储备减少^[6]。与年龄相关的心肌收缩力下降、心脏后负荷增加等可能是衰老引起左心室收缩功能下降的原因。

左室舒张功能障碍是心脏衰老的显著特征。舒张功能的主要评价指标是 E/A,即左心室舒张早期由心室负压引起的被动充盈血流峰值速度(E波)与舒张晚期心房收缩引起的主动充盈血流峰值速度(A波)之比。健康成年人的 E/A>1,但是随着年龄的增长,心室肥厚、心室壁弹性下降使舒张早期的室内压升高,导致心室舒张早期充盈率降低、心房收缩对左心室充盈贡献增加,E/A 比值下降。此外,研究发现年龄相关的舒张功能障碍与 HFpEF 有关,HFpEF 的患者通常出现早期舒张延迟以及充盈动力学改变^[7]。

1.2.2 传导功能的变化 衰老对心脏传导系统的影响表现在多方面,衰老导致的窦房结起搏细胞数量减少是心脏传导功能受损的主要原因,老年人中窦性功能障碍发病率增加^[8],主要表现在心率降低。衰老导致窦房结的改变会进一步影响房室结,房室束和近端左右束支,增加老年人房室传导阻滞的风险。老年人心房和心室的去极化和复极化过程均发生变化,在心电图上表现为 P 波持续时间增加、Q-T 间期增长、QRS 和 T 波降低以及 QRS 轴左移^[9]。心脏传导系统的改变使老年人易患心律失常,房颤是最常见的心律失常,老年房颤患者的心房收缩功能降低,舒张期容积显著减少。

2 衰老相关心脏疾病

2.1 心力衰竭 心力衰竭在临床上认为是心脏结构和功能异常的病症,主要表现为心肌收缩功能减退、松弛速度降低以及心肌顺应性下降,其发生机制复杂且受多种因素影响。心力衰竭与线粒体功能障碍有关,老化过程中发生的线粒体呼吸作用、氧化应激增加以及细胞内 Ca^{2+} 调控蛋白缺陷均成为心脏功能受损的直接原因。氧化应激能够激活参与心肌重构和衰竭的信号通路,直接影响心肌细胞的结构和功能^[10]。因此,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成增加、线粒体功能障碍与衰老相关心力衰竭的发生存在密切联系。

2.2 冠心病 冠心病,又称缺血性心脏病。衰老通过氧化应激、炎症反应等途径加剧心脏和血管中脂质过氧化,促进动脉粥样斑块形成,导致冠状动脉的血流灌注受损,心肌细胞缺氧进而坏死或死亡,影响心脏正常收缩和舒张功能。此外,衰老能够影响心脏能量代谢,心肌缺血会增加细胞内 Ca^{2+} 的累积和 ROS 的产生,导致离子泵损伤和线粒体功能障碍,增加机体对损伤的易感性。

2.3 老年心肌病 老年人老化过程中不明原因的心肌退行性疾病即为老年心肌病,包括心肌淀粉样变等,是老年特有心脏病,表现为心脏功能降低、左心室肥大、心肌纤维化和凋亡。随着年龄增长,老年人心脏收缩功能可无明显变化,但舒张功能及运动能力降低,这与心脏纤维化、心肌细胞凋亡和炎症相关基因表达增加有关。因此,脂肪酸代谢紊乱的损害可部分解释与衰老相关的心脏功能恶化。

3 心脏衰老的相关机制

心脏衰老,通常伴随着衰老的一般过程,心脏呈现年龄依赖性的退化,涉及一系列复杂的生理过程

和变化。目前关于心脏衰老的分子调节机制主要包括线粒体功能障碍、端粒缩短、神经体液调节以及自噬下调等。

3.1 线粒体功能障碍 线粒体是细胞能量合成的主要场所,衰老过程中由于外源性和内源性威胁导致细胞核和线粒体 DNA 完整性受到损害。线粒体 DNA 的不稳定性将导致线粒体功能障碍^[11]。衰老心肌细胞中线粒体 DNA 不稳定性增加,凋亡过程增强,内稳态丧失(如 Ca^{2+} 缓冲),导致心脏功能受损。心肌细胞线粒体中 ROS 生成的主要位点位于电子传递链内。随着衰老的进程,心肌等不同组织中线粒体 ROS 生成增加,导致衰老生物体内线粒体蛋白、脂质和 DNA 氧化损伤水平增加。DNA 的损伤积累可能阻断 DNA 复制和转录,导致基因组不稳定,诱发心脏功能障碍。

3.2 端粒缩短 端粒,也称为生物钟,是染色体末端重复的核苷酸序列,具有保护染色体末端免受损伤、维持基因组完整性的作用,其长度和稳定性由端粒酶维持。端粒所致衰老的机制主要是细胞增殖导致端粒长度缩短和功能失调。功能失调的端粒对成熟的心肌细胞有两个方面的影响:首先,端粒损耗过度会诱导心肌细胞凋亡,心脏特异性端粒酶过表达可抑制体内和体外培养的心肌细胞的凋亡^[12];其次,心肌祖细胞的增殖和再生取决于端粒的完整性和端粒酶的活性,端粒功能障碍影响心肌细胞的再生能力。衰老心脏中干细胞的端粒出现磨损并表达细胞衰老的标志物,心肌细胞再生潜能下降以及衰老细胞不断累积,最终引发相关心脏疾病如心肌肥大、心肌功能受损等。

3.3 神经体液调节 神经激素的调节在衰老心脏中起重要作用,其中最主要的神经调节通路为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)和 β 受体激动剂。RAAS 是调节高血压和应激诱导的心脏肥大的主要神经体液系统,其与心血管疾病和年龄相关的心脏功能下降密切相关。研究表明血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的浓度随年龄增加而显著增加,衰老心脏的结构和功能的变化如心肌细胞肥大、纤维化增加、舒张功能障碍等^[13] 均与 Ang II 的作用有关。Basso 等^[14] 报道血管紧张素转换酶抑制剂依那普利或血管紧张素受体 I 抑制剂氯沙坦可通过抑制 Ang II 信号传导延长正常雄性 Wistar 大鼠的寿命,减缓与年龄相关的心血管病变的发作,减少老年小鼠心肌纤维化和纤维化相关的心律失常。

β -肾上腺素能受体的信号传导在调节心血管系

统的功能中起关键作用。 β -肾上腺素能信号传导的激活能增加心率、增强心脏收缩能力、增加心排出量和射血分数从而满足机体代谢需求。在衰老过程中, β 受体处于慢性激活状态,可导致 ROS 的生成增加,直接损伤心脏结构,影响心脏功能。研究发现 β -肾上腺素下游信号传导酶破坏的小鼠其与衰老相关的年龄依赖性心脏肥大,收缩功能障碍,细胞凋亡和纤维化均降低,并且寿命延长^[15]。

3.4 自噬下调 心肌细胞中功能失调和有毒性的蛋白质积累会导致心脏功能障碍,自噬可降解损伤蛋白质以及衰老的细胞器,满足细胞代谢需要和自我更新,因此自噬对于衰老过程维持心脏组织稳态具有十分重要的意义。然而,自噬功能随着年龄的增长而逐渐降低,其降解受损细胞内成份的能力亦受到影响,导致心脏结构和功能发生改变^[16],引起各种心血管疾病的发生或加重。研究发现丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶通过雷帕霉素复合物(mammalian target of rapamycin complex, mTORC) 1 负调节自噬,自噬抑制会缩短寿命并加剧衰老相关的心肌病^[17]。

4 展望

随着人均寿命的延长,心脏面临衰老所带来的代偿性和失代偿性的损伤已成为愈发需要解决的问题,心脏衰老及相关机制的研究能够为临床治疗提供新思路,对于改善老年人生活质量具有十分重要的意义。

参考文献:

- [1] Cheng S, Fernandes VR, Blumke DA, et al. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Circ Cardiovasc Imagin.*, 2009, 2(3): 191 – 198.
- [2] Lam CS, Rienstra M, Tay WT, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume[J]. *JACC Heart Fail.*, 2017, 5(2): 92 – 98.
- [3] Keller KM, Howlett SE. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart[J]. *Can J Cardiol.*, 2016, 32(9): 1065 – 1073.
- [4] Gazoti Debessa CR, Mesiano Maiffrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart[J]. *Mech Ageing Dev.*, 2001, 122(10): 1049 – 1058.
- [5] Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover[J]. *Eur J Heart Fail.*, 2009, 11(2): 191 – 197.
- [6] Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons[J]. *Heart Fail Rev.*, 2002, 7(1): 29 – 49.

(下转第 205 页)