

## Algisyl-LVR 在慢性心力衰竭中的研究进展\*

王辉波<sup>1</sup> 杨俊<sup>1△</sup>

**【摘要】** 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是大多数心血管疾病的最终归宿,因具有高发病率、高病死率而引起人们的关注。CHF 的标志是左心室进行性扩张、左室壁压力的增加,导致心肌耗氧量增加。根据拉普拉斯定律,运用一种组织工程技术增加室壁厚度、减少心室腔直径,从而减少室壁压力、改善左室功能,本文总结归纳了这种组织工程技术在治疗 CHF 中的作用机制和 Algisyl-LVR 相关的试验结果。

**【关键词】** Algisyl-LVR;慢性心力衰竭;作用机制

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.002

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A

### Research of Algisyl-LVR in chronic heart failure

WANG Huibo YANG Jun

(Department of Cardiology, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei, 443003, China)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@medmail.com.cn

**Summary** Chronic heart failure (CHF) is the end result of various cardiovascular diseases. It has caused much concern because of its high morbidity and mortality. The hallmark of CHF is the progressive dilatation of the left ventricle, thinning of the left ventricular wall leading to increased wall stress and increased myocardial oxygen consumption. Applying Laplace's law, utilizes a tissue engineering strategy to increase wall thickness and reduce chamber volume, resulting in a decrease in wall stress and improved left ventricular function. The present review primarily focuses on the rationale for an tissue engineering approach for this treatment of CHF and experiment results of the Algisyl-LVR program are presented treatment of heart failure.

**Key words** Algisyl-LVR; chronic heart failure; mechanism

慢性心力衰竭(CHF)仍然是全球发病率和病死率较高的一类疾病,目前统计结果表明该病在全球45岁以上人群发病率为3%~5%<sup>[1]</sup>。我国由于人口老龄化问题突出,加上冠心病、高血压、糖尿

病等疾病的患病人群基数巨大,CHF的发病率还在快速增长<sup>[2]</sup>。

目前治疗CHF的主要方法有利尿剂降低心脏容量负荷、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻断剂(ARB)抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)激活、 $\beta$ 受体阻滞剂抑制交感神经活性、洋地黄正性肌力作用等<sup>[3]</sup>。对于终末期CHF的治疗,以上药物治疗效果有限,目前可以运用于临床的方法仅为心脏移植和左心室辅助装置,然而,心脏移植又因心脏供体稀缺而受到极大的限

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170133, 81200088, 81470387);宜昌市科技研究与开发项目(No: A12301-01);三峡大学研究生科研创新基金(2015CX098);湖北省首届医学领军人才基金

<sup>1</sup>三峡大学心血管病研究所 三峡大学第一临床医学院心内科(湖北宜昌,443003)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@medmail.com.cn

- particle[J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9:1191-1199.
- [6] ZHU F, LIAO Y H, LI L D, et al. Target organ protection from a novel angiotensin II receptor (AT1) vaccine ATR12181 in spontaneously hypertensive rats[J]. Cell Mol Immunol, 2006, 3:107-114.
- [7] LI LD, TIAN M, LIAO Y H, et al. Effect of active immunization against angiotensin II type 1 (AT1) receptor on hypertension & arterial remodelling in spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. Indian J Med Res, 2014, 139: 619-624.
- [8] CHEN X, QIU Z H, YANG S J, et al. Effectiveness and safety of a therapeutic vaccine against at1 receptor in hypertensive animals[J]. Hypertension, 2013, 61: 408-416.
- [9] KORIYAMA H, NAKAGAMI H, NAKAGAMI F, et al. Long-Term Reduction of High Blood Pressure by Angiotensin II DNA Vaccine in Spontaneously Hypertensive Rats[J]. Hypertension, 2015, 66:167-174.

制<sup>[4-6]</sup>,因此,人们正在寻求其他的治疗方法,为改善晚期 CHF 患者的症状,延长患者生存时间。近期,一项名为 AUGMENT HF 的临床研究显示,给晚期心力衰竭(心衰)患者的左心室肌注射一种新型水凝胶——Algisyl-LVR 可改善患者心脏功能和临床结局,且未出现明显安全性问题。

### 1 Algisyl-LVR 治疗 HF 的作用机制

CHF 是大多数心血管疾病的最终归宿,其主要病理现为左心室(LV)扩张和心室壁变薄,并伴有渐进的收缩功能障碍等<sup>[7]</sup>。与 Laplace 法则一致,随着 LV 的心腔增大和心室壁变薄,会导致心室壁压力增大,因而增加能量的需求导致心肌耗氧量(MVO<sub>2</sub>)增加,MVO<sub>2</sub> 的增加会加重心肌细胞缺氧促进心肌细胞凋亡,从而导致有害分子、细胞介导等一系列病理生理应答的恶性循环,最终导致 LV 心腔进一步扩大和心室壁变薄<sup>[8]</sup>。

鉴于以上病理机制,近年来,有科学家提出一种组织工程技术治疗 CHF,其方法是通过向 LV 游离壁内多点注射一种生物多聚物而增加心室壁厚度、减少 LV 心腔容积,从而减少 LV 的室壁压力、降低 MVO<sub>2</sub>,逆转了 CHF 的进一步恶化,改善其症状,提高患者生活质量<sup>[9]</sup>。

近年来可注射心肌组织工程的相关研究发展十分迅速,目前,可运用于心肌的组织工程主要为天然的生物材料,如藻酸盐凝胶、纤维蛋白胶、胶原、基底膜胶原凝胶、壳聚糖水凝胶和自组装多肽水凝胶等<sup>[10]</sup>,而此次用于治疗 CHF 的可注射心肌组织工程材料为 Algisyl-LVR,它由藻酸钠和藻酸钙溶解于 4.6% 无菌甘露醇溶液后混合而成,能发生自凝作用,其被注入心肌后发挥支架作用,增加心肌壁厚度,从而逆转心肌进一步衰竭的恶性循环<sup>[11]</sup>。

### 2 Algisyl-LVR 治疗 CHF 的动物实验

2009 年,Sabbah 等<sup>[12]</sup>在美国心脏协会(AHA)科学会议上展示了其通过向已发生 CHF 的狗予以心肌注射 Algisyl-LVR 治疗较对照组(仅进行控制盐摄入组)相比,表现为明显的增加了 LV 的室壁厚度。随后,他们通过进一步实验,证实了在 17 周的喂养后,Algisyl-LVR 治疗组较假手术组相比,治疗组 LV 舒张末期容积(LV EDV)从治疗前的(63.0±1.0) ml 降至治疗后的(62.0±1.1) ml,降幅度 1 ml;对照组从治疗前的(66.0±2.0) ml 到治疗后的(69.0±1.7) ml,降幅-3 ml。治疗组的 LV 收缩期容积(LV ESV)从治疗前的(47.0±0.8) ml 降至治疗后的(43.0±0.8) ml,降幅 3 ml;对照组从治疗前(48.0±1.6) ml 到治疗后的(53.0±1.8) ml,降幅-5 ml。治疗组的 LV EDV 和 LV ESV 均明显减少( $P<0.05$ )。治疗组的射血分数(EF)从治疗前的(26.0±0.4)% 上升至治疗后的(31.0

±0.4)% ,升幅 5%;对照组从治疗前的(27.0±0.3)% 下降至治疗后的(24.0±1.3)% ,升幅为-3% ( $P<0.05$ )。治疗组每搏输出量(SV)也明显升高,从治疗前的(17.0±0.4) ml 上升至治疗后的(19.0±0.3) ml,升幅 2 ml;而对照组从治疗前的(18.0±0.5) ml 下降至治疗后的(16.0±0.8) ml,升幅-2 ml ( $P<0.05$ )。因此,通过心肌注射 Algisyl-LVR 增加已发生心衰狗的心肌厚度,可明显改善其心脏的结构和功能,因此可以支持 Algisyl-LVR 心肌注射进行相关临床研究<sup>[13]</sup>。

### 3 Algisyl-LVR 治疗 CHF 的临床研究

为进一步验证评估 Algisyl-LVR 在 CHF 中的作用,科研人员还为此进行了相关临床研究,即一项为期 6 个月的 AUGMENT HF 研究,该研究的目的是评估 Algisyl-LVR 心肌注射联合冠状动脉搭桥术(CABG)治疗 CHF 的有效性和安全性。

该研究选取了 44~74 岁的 11 例 CHF 患者中选取了有明显症状[即纽约心脏病协会分级(NYHA)Ⅲ级、EF≤40%、单位体表面积左室舒张末期内径 30~40 mm/m<sup>2</sup>,且对磁共振成像检查无禁忌]的 3 例患者。运用注射器将配好的 Algisyl-LVR 注射到 LV 游离壁的 10~15 个位点,运用磁共振成像技术分别对患者进行治疗前、治疗 3 个月后(3 个患者)、治疗 6 个月后(2 个患者)的检查,可测量 LV EDV 和 LV ESV,运用数学建模的方法结合磁共振成像技术,建立这些患者的治疗前和治疗后左室模型,并可计算出 LV 壁在收缩末期和舒张末期的各个区域的压力。

通过 3 个月治疗后,3 例患者均从 NYHA Ⅲ级降为 Ⅱ级,其平均 LV 室壁厚度增加了 20% [治疗前(1.06±0.21) cm,治疗后(1.3±0.26) cm],LV EDV 从(264±91) ml 降至(146±86) ml, LV ESV 从(184±85) ml 降至(86±76) ml,EF 由基线的(32±8)% 增加至治疗后的(47±18)% ,舒张末期平均室壁压从(6.6±1.9) kPa 降至(4.4±1.8) kPa,收缩末期平均室壁压从(37.1±13.2) kPa 降至(23.1±12.8) kPa;再经过 3 个月后,1 名患者的 NYHA 分级恢复到 Ⅰ级,2 例患者依然保持 NYHA Ⅱ级,平均 LV 室壁厚度较治疗后 3 个月增加了 12%,EDV 未发生明显减少,而 ESV 较前又减少了 30%,EF 则增加到 69%,室壁压也有所下降。并且此次试验的 3 名患者在接受此次治疗时未出现任何不良反应。

该研究通过心肌注射 Algisyl-LVR 联合冠状动脉搭桥术治疗 CHF,提供了一种新的治疗策略,其不仅可以逆转心室重塑,同时可以降低室壁压、增加心脏射血分数改善心脏功能。但是对与该研究还存在不足,如这是一项非双盲研究,未设置对照组,应该与仅接受 GABG 治疗做对照,并且该研

究存在研究样本过少的问题。

#### 4 小结与展望

CHF 是一种严重的进展性疾病,患者的心脏不能泵出足够的血液以供给全身,呼吸困难、乏力和体液潴留等症状可缓慢出现,并逐渐加重,明显影响生活质量<sup>[14]</sup>。通过向左室游离壁内注射 Algisyl-LVR 增加室壁厚度、减少左室心腔容积,从而降低室壁压力、减少心肌耗氧量、增加射血分数,从结构和功能上改善 CHF 患者的症状,提高其生活质量。然而该方法尚处于早起研究阶段,还未进行大量临床试验研究其可靠性和安全性。随着研究的不断深入,加上一系列新的治疗方法和药物被发现,如血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)——LCZ696,该药已经通过 3 期临床试验,并取得了惊人的效果<sup>[15-16]</sup>,与此同时,干细胞治疗和生长素治疗 CHF 也取得了实质性进展<sup>[17-18]</sup>;相信在不久将来,会有更多有效的方法来治疗各种类型的 CHF 患者。

#### 参考文献

- [1] GASIOROWSKI A, DUTKIEWICZ J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2013, 20: 606—612.
- [2] GUO Y, LIP G Y H, BANERJEE A. Heart failure in East Asia[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2013, 9: 112—122.
- [3] GRODIN J L, TANG W H. Treatment strategies for the prevention of heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2013, 10: 331—340.
- [4] GARBADE J, BARTEN M J, BITTNER H B, et al. Heart transplantation and left ventricular assist device therapy: two comparable options in end-stage heart failure? [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36: 378—382.
- [5] ADAMOPOULOS S, GOUZIOUTA A, MANTZOURATOU P, et al. Thyroid hormone signalling is altered in response to physical training in patients with end-stage heart failure and mechanical assist devices: potential physiological consequences? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013; 17:664—668.
- [6] SMIT F E, DOHMEN P M. Bio-artificial heart as ultimate treatment of end-stage heart failure[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2014, 20: 161—163.
- [7] GLICK D, DEFILIPPI C R, CHRISTENSON R, et al. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk [J]. *JACC: Heart Fail*, 2013, 1: 353—360.
- [8] LEE R J, HINSON A, HELGERSON S, et al. Polymer-based restoration of left ventricular mechanics [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22: 529—533.
- [9] LEE L C, ZHIHONG Z, HINSON A, et al. Reduction in left ventricular wall stress and improvement in function in failing hearts using Algisyl-LVR[J]. *J Vis Exp*, 2013,8:e50096.
- [10] 王海滨. 基于可注射性水凝胶支架材料的心肌组织工程研究[D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- [11] LEE L C, WALL S T, KLEPACH D, et al. Algisyl-LVR™ with coronary artery bypass grafting reduces left ventricular wall stress and improves function in the failing human heart[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 2022—2028.
- [12] SABBAAH H N, WANG M, JIANG A, et al. Circumferential mid-ventricular intramyocardial injections of alginate hydrogel improve left ventricular function and prevent progressive remodeling in dogs with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2009, 120: S912—S912.
- [13] SABBAAH H N, WANG M, GUPTA R C, et al. Augmentation of left ventricular wall thickness with alginate hydrogel implants improves left ventricular function and prevents progressive remodeling in dogs with chronic heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1: 252—258.
- [14] RAMANI G V, UBER P A, MEHRA M R. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management[C]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85: 180—195.
- [15] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2012, 380: 1387—1395.
- [16] MURRAY J J V, PACKER M, DESAI A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1062—1073.
- [17] SÁNCHEZ L A, GUERRERO-BELTRÁN C E, CORDERO-REYES A M, et al. Use of stem cells in heart failure treatment; where we stand and where we are going [J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2013, 9: 195—200.
- [18] KISHIMOTO I, TOKUDOME T, HOSODA H, et al. Ghrelin and cardiovascular diseases[J]. *J Cardiol*, 2012, 59: 8—13.

(收稿日期:2014-12-29;修回日期:2015-03-12)