

## 射血分数保留型心力衰竭与微血管内皮炎症\*

黄钰婷<sup>1</sup> 张恺<sup>1</sup> 苏菁<sup>2</sup> 刘淼<sup>1</sup> 樊官伟<sup>1</sup>

**[摘要]** 射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)是一种以运动耐受减低和组织充血为特征的临床综合征,其原因主要有炎症反应、内皮功能障碍、代谢异常等。临床上还未出现治疗 HFpEF 的有效药物,其发病机制也尚未明确,目前提出的微血管内皮炎症有望成为重要靶点。HFpEF 并发症导致全身炎症反应,随后冠状动脉微血管内皮细胞氧化应激,降低心肌细胞的一氧化氮(NO)生物利用度,导致心肌细胞环磷酸鸟苷(cGMP)-蛋白激酶 G(PKG)活性降低,引起心肌顺应性降低和心肌肥厚。本文就此作一综述。

**[关键词]** 心力衰竭,射血分数保留型;微血管内皮炎症;氧化应激;内皮功能障碍;一氧化氮

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.06.004

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

## Ejection fraction preserved heart failure and microvascular endothelial inflammation

HUANG Yuting<sup>1</sup> ZHANG Kai<sup>1</sup> SU Jing<sup>2</sup> LIU Miao<sup>1</sup> FAN Guanwei<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300192, China; <sup>2</sup>Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: FAN Guanwei, E-mail: fgw1005@163.com

**Summary** Ejection fraction preserved heart failure(HFpEF) is a clinical syndrome characterized by reduced exercise tolerance and hyperemia, mainly caused by the inflammatory response, endothelial dysfunction, and metabolic abnormalities. Unfortunately, there is no effective drug for the treatment of HFpEF in clinical practice, and the pathogenesis of HFpEF is still unclear. Currently, the proposed microvascular endothelial inflammation is expected to become an important target. Complications of HFpEF lead to systemic inflammation, followed by oxidative stress of coronary microvascular endothelial cells. In addition, microvascular endothelial inflammation can decrease the bioavailability of nitric oxide(NO), and the activity of cGMP-protein kinase G(PKG), resulting in decreased myocardial compliance and hypertrophy. This review will summarize the pathogenesis of systemic inflammation and microvascular endothelial inflammation in HFpEF.

**Key words** heart failure, ejection fraction preserved; microvascular endothelial inflammation; oxidative stress; endothelial dysfunction; nitric oxide

心力衰竭是指由于心脏的舒张功能和(或)收缩功能发生障碍引起的心脏循环症候群,包括射血分数保留型心力衰竭[HFpEF,左室射血分数(LVEF)≥50%]、射血分数中间阶段心力衰竭(HFmrEF, LVEF 40%~49%)和射血分数降低型心力衰竭(HFrEF, LVEF<40%)<sup>[1]</sup>。根据流行病学研究, HFpEF 发病率占心力衰竭总发病率的 40%~50%,与 HFrEF 相比, HFpEF 中老龄女性患病率更高<sup>[2]</sup>。HFpEF 是一种以运动耐力减低和(或)组织充血为特征的临床综合征<sup>[3]</sup>,常合并糖尿病、肥胖、高血压、冠心病、心房颤动、贫血、肾功能不全和慢性阻塞性肺疾病等<sup>[4]</sup>,同时也具有心力衰竭的症状或体征,包括呼吸困难、乏力或运动耐力降低。HFpEF 的诊断需要有心力衰竭、LVEF>

50%的症状和体征,以及静息或有压力时左室充盈压增加的证据。评估生物标志物(脑钠尿肽升高)、心脏结构(左心房增大、左心室重量增加)和功能[静息或运动时 E/E'比值升高和(或)静息或运动时肺毛细血管楔压升高]对诊断至关重要<sup>[5]</sup>。HFpEF 具有较高的发病率和病死率,且迄今为止,与 HFrEF 的受益疗效相比<sup>[6]</sup>,临床中也未出现有效的治疗药物。其发病机制尚存在争议,但越来越多的证据表明微血管内皮炎症是 HFpEF 的一个重要靶点。

## 1 HFpEF 与微血管内皮炎症

随着全球老龄化, HFpEF 的发病率持续上升,虽然其病理生理机制仍有待明确,但通常认为内皮炎症发挥了核心作用<sup>[7]</sup>。研究显示,在饮食诱导肥胖模型中,内皮炎症激活是一种早期现象,内皮细胞黏附分子的表达随时间的推移而逐渐增加,是血管损伤的最早现象,与多种心血管疾病的发生发展紧密相关<sup>[8-9]</sup>。当内皮炎症被激活,随后演变为内皮功能障碍时,血管表现为反应性充血反应降低,

\*基金项目:国家科技重大专项课题(No:2019ZX09201005-007);国家自然科学基金(No:81774050);天津市杰出青年科学基金(No:17JCJJC46200)

<sup>1</sup>天津中医药大学第一附属医院(天津,300192)

<sup>2</sup>天津中医药大学研究生院

通信作者:樊官伟, E-mail: fgw1005@163.com

这为 HFpEF 的诊断和预测提供了有用信息<sup>[10]</sup>。

HFpEF 的一些合并症的代谢风险与内皮炎症的激活形成了一种新的发病模式<sup>[11]</sup>。代谢合并症,特别是由肥胖造成的全身性促炎状态,这种状态的持续发展可导致冠状动脉微血管内皮炎症,从而降低相邻心肌细胞的一氧化氮(NO)生物利用度、环磷酸鸟苷(cGMP)含量和蛋白激酶 G(PKG)活性。低 PKG 活性造成心肌肥大、心肌细胞僵硬、间质纤维化和心力衰竭的发生。HFpEF 的心肌重构与 HFrEF 的心肌重构不一样,HFrEF 是由心肌细胞因缺血、感染或毒性引起氧化应激死亡所驱动的。在 HFpEF 中,微血管内皮细胞(CMECs)对心肌细胞(CM)的收缩和舒张有正向调节作用,这种作用需要 NO 的参与,在促炎性细胞因子刺激 CMECs 后会减弱,并且引起活性氧(ROS)大量积聚和 NO 的生物利用度降低,最后恶性循环导致心肌细胞运行失常而心力衰竭<sup>[12]</sup>。Franssen 等<sup>[13]</sup> 研究表明,HFpEF 患者左室心肌微血管炎性内皮激活、高氧化应激、内皮型 NO 合酶(eNOS)解耦联及 cGMP-PKG 信号传导受损,肥胖、高血压的 ZSF1 大鼠也出现了类似的变化。正是由于这些因素,代谢合并症引起的微血管内皮炎症可能是 HFpEF 发生发展的重要因素。

## 2 HFpEF 与氧化应激

炎症不但与高血压、糖尿病、肥胖、肾功能衰竭、衰老、动脉粥样硬化等 HFpEF 的合并症相关,还与左室重构、氧化应激、心肌纤维化、内膜功能异常等 HFpEF 病理生理机制相关。其中氧化应激起到了承上启下的作用。氧化应激的增加,继发于 ROS 的产生和脂质毒性,破坏了 NO 的代谢,而肌联(titin)分子通过激活异常胰岛素受体信号传导的 PI3K/AKT 下游靶点,改变其亚型表型,最终导致心肌僵硬<sup>[14]</sup>。ROS 生成增加后,与 NO 结合可转变成更多有毒性的过氧亚硝酸盐(ONOO<sup>-</sup>),导致 NO 的生物利用度减少,又导致心脏内皮细胞的紊乱以及炎症因子的增加,这说明 ROS 与 HFpEF 内皮细胞的状态相辅相成,互为因果<sup>[15]</sup>。

## 3 HFpEF 与内皮功能障碍

内皮细胞对维持体内环境的稳态至关重要,根据不完全统计,HFpEF 患者中约 40% 存在内皮功能障碍<sup>[16]</sup>。有研究显示,外周血管内皮功能障碍是 HFpEF 独立的心力衰竭相关事件的预测指标<sup>[17]</sup>。在白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST-2)、戊四环素-3 升高的促炎性环境中,内皮细胞黏附分子的表型改变,血管细胞黏附因子 1(VCAM-1)和 E-选择素的表达增加,ROS 聚集,内皮细胞被无限刺激,随之而来的血管僵硬和静息血管收缩增加,可能是由于内皮细胞中过度表达的非肌肉肌球

蛋白亚型的动力学变慢<sup>[18]</sup>。血管的这些病理变化反映了内皮功能障碍的存在。

合并症驱动的心脏内皮功能障碍在 HFpEF 中起主要作用,导致心肌细胞功能障碍、左心室向心性重塑和主要的舒张功能障碍,而 HFrEF 中,心肌细胞的直接损伤是系统神经内分泌激活、左心室离心性重塑和主要收缩功能障碍的关键触发因素<sup>[19]</sup>。尽管内皮功能障碍存在于 HFpEF 和 HFrEF 中,但根据新的研究结果,其被认为在 HFpEF 的病理生理学和预后中起主导作用,这一区别是至关重要的。

## 4 HFpEF 与 NO 的生物利用度

内皮功能损伤,NO 的生物利用度降低,cGMP 降低,意味着 PKG 活性降低,进而引起心肌细胞肥厚和心肌僵硬增加。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是一种在活化的巨噬细胞和其他免疫细胞中发现的酶,可在微摩尔范围内产生 NO。在这些浓度下,NO 会诱导 DNA 氧化损伤以及蛋白质结构和功能的修饰,从而导致细胞死亡。相比之下,eNOS 产生的 NO 通常以纳摩尔浓度存在,并通过增加的 cGMP 信号传导和其他方式,发挥抗炎作用。研究表明,eNOS 可以调节核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 的表达,而且 NO 介导的 NF- $\kappa$ B p50 亚基的 S-亚硝基化(导致 NF- $\kappa$ B 抑制)可限制内皮炎症<sup>[20]</sup>。NO 也可抑制白细胞黏附因子 CD11、CD18 的活性或抑制 VACM-1、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达而抑制白细胞与内皮细胞的黏附状态<sup>[21]</sup>,从而维持血管功能的完整性和血管通透性。

在 HFpEF 中的促炎状态下,微血管内皮细胞产生 ROS,从而限制了相邻心肌细胞 NO 的生物利用度,随后被激活的巨噬细胞迁移并浸润至心肌细胞间隙诱导其间质纤维化,被激活的炎性细胞同时释放出多种细胞因子,使得微血管内皮细胞和心肌细胞之间的旁分泌信号传导途径发生改变,导致心肌细胞 NO 缺乏,进而心肌细胞 PKG 和 cGMP 活动度降低,使对调节心肌舒缩运动有重要作用的 titin 蛋白磷酸化程度降低,而且促使 titin 亚型 N2B 向亚型 N2BA 的转化(N2BA/N2B 比例升高),增加心脏舒张的被动张力,使心肌肥大、僵硬增加,导致心脏舒张功能降低<sup>[11,22]</sup>。僵硬的心肌细胞和肌成纤维细胞的增加促使胶原蛋白沉积,都会导致心脏舒张功能障碍。

## 5 HFpEF 的药物治疗研究进展

尽管 HFpEF 暂无有效的治疗方法,但 HFpEF 相关的临床试验显示,一些试验药物可在一定程度上提高患者运动耐量和生活质量,并降低心力衰竭住院率<sup>[23]</sup>。尽管这些数据对于降低发病率或病死率的作用不太明显。对于 HFpEF 患者,目前

的指南只有3个1级建议:控制血压,对有症状的容积超载患者和容积超载管理后持续高血压患者使用利尿剂,应在指南指导下进行药物治疗并达到收缩压 $<130$  mmHg( $1$  mmHg= $0.133$  kPa)的水平<sup>[24]</sup>。一些药物已经在临床试验中进行了测试,包括厄贝沙坦、坎地沙坦、培哌普利、尼比洛尔、地高辛、伊伐布雷定、西地那非、单硝酸异山梨酯、吸入的无机硝酸盐和螺内酯,但是没有一种药物在HFpEF患者群体中显示出疗效<sup>[25-31]</sup>。II期临床试验表明,脑啡肽酶抑制剂LCZ696可降低氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP),其效果优于缬沙坦,但对于患者的住院率和心血管病死率没有显著影响<sup>[32]</sup>。维利西呱是一种新型的口服可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂,其可以直接生成环磷酸鸟苷,从而增加可溶性鸟苷酸环化酶对内源性NO的敏感性,而环磷酸鸟苷的产生与抗纤维化作用以及全身和肺血管舒张有关。研究表明,维利西呱在VICTORIA-HFpEF试验中表现出显著药效,但在VITALITY-HFpEF研究中,15 mg/d或10 mg/d剂量的维利西呱并不能显著改善患者的KCCQ活动受限评分(PLS)以及患者的生活质量<sup>[33]</sup>。

此外,二甲双胍已被证实同样具有减轻心室肥厚,改善心肌功能的药效作用。其主要通过激活腺苷-磷酸活化蛋白激酶(AMPK),增强葡萄糖代谢,进而改善线粒体功能。Meta分析表明二甲双胍对HFpEF的病死率有一定的降低作用<sup>[34]</sup>,虽然此研究没有将HFpEF作为单独分析对象,但证明了二甲双胍在HFpEF中有潜在的临床应用价值。

另一方面,他汀类药物对于HFpEF的炎症病理过程具有潜在的治疗作用。已有研究证实他汀类药物可以改善内皮氧化还原平衡,抗心肌纤维化、抗心肌细胞肥大和促进内皮修复,并可改善LVEF $>50\%$ 的患者1~3年的生存率,但其对于HFpEF的治疗作用仍有待进一步的临床研究证实<sup>[35]</sup>。

最近一种新兴疗法,关于通过静脉注射 $\beta$ -受体激动剂降低肺血管阻力,在HFpEF患者中测试了吸入 $\beta$ -受体激动剂沙丁胺醇,并显示肺血管储备的改善而没有恶化左心充血<sup>[36]</sup>,还有待进一步试验充分说明。钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂(SGLT2i)是心力衰竭治疗的一类机制不太明确的新化合物,鉴于HFpEF中的糖尿病并发症的高风险,Kolijn等<sup>[37]</sup>通过观察NO-sGC-cGMP-PKG1 $\alpha$ 通路,得出恩格列净(SGLT2i)可改善NO的生物利用度,降低内皮炎症因子的表达,减少HFpEF的炎症水平和氧化应激,值得进一步实验探索。

综上所述,HFpEF是目前已知的一种异质性综合征,因此,HFpEF患者的临床治疗和未来的HFpEF临床试验都可能需要一种精细的、表型特

异性的方法。尽管HFpEF的机制很可能是多因素的,但该综合征的一个主要组成部分似乎是多发性合并症(如高血压、糖尿病、肥胖、慢性肾病等),导致促炎症状态,最终导致多个器官广泛的内皮功能障碍。在心脏中,冠状动脉微血管内皮功能障碍导致NO的生物利用度降低、cGMP/PKG信号传导降低、titin异常和心肌细胞硬度增加,所有这些最终导致HFpEF综合征。而导致内皮障碍的前提最主要的是微血管内皮炎症的激活,所以,微血管内皮炎症可能成为下一个治疗突破点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 卢永昕. HFpEF精准医疗时代到来了吗? [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(4): 295-296.
- [2] Pfeiffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective [J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1598-1617.
- [3] 刘文豪, 石榴, 李彬, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者运动耐量减低的非舒张机制[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(12): 1150-1154.
- [4] 壮可, 张宏, 赵燕, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者心脏变时功能不全与运动耐量及预后的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(5): 453-457.
- [5] Duque ER, Briasoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach [J]. J Geriatr Cardiol, 2019, 16(5): 421-428.
- [6] Iliesiu AM, Hodoroaga AS. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1067: 67-87.
- [7] 刘莉, 叶鹏, Gevaert AB, 等. 老龄小鼠模型内皮细胞衰老导致射血分数保留的心力衰竭[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(9): 859.
- [8] Chadderdon SM, Belcik JT, Bader L, et al. Proinflammatory endothelial activation detected by molecular imaging in obese nonhuman primates coincides with onset of insulin resistance and progressively increases with duration of insulin resistance [J]. Circulation, 2014, 129(4): 471-478.
- [9] Lin QY, Lang PP, Zhang YL, et al. Pharmacological blockage of ICAM-1 improves angiotensin II-induced cardiac remodeling by inhibiting adhesion of LFA-1+ monocytes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(6): H1301-H1311.
- [10] Bayes-Genis A, Bisbal F, Núñez J, et al. Transitioning from preclinical to clinical heart failure with preserved ejection fraction: a mechanistic approach [J]. J Clin Med, 2020, 9(4).
- [11] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 263-271.

- [12] Juni RP, Kuster D, Goebel M, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(5):575-591.
- [13] Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(4):312-324.
- [14] Meagher P, Adam M, Civitarese R, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in diabetes: mechanisms and management[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5):632-643.
- [15] 徐建清. 被动腿部运动改善射血分数保留心衰大鼠血管内皮功能[D]. 南昌:南昌大学第二附属医院, 2018: 1-38.
- [16] 周福亮, 贾大林. 射血分数保留性心力衰竭与内皮功能障碍[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19):4852-4855.
- [17] Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18):1778-1786.
- [18] Lyle MA, Brozovich FV. HFpEF, a disease of the vasculature: a closer look at the other half[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(9):1305-1314.
- [19] Lam CS, Lund LH. Microvascular endothelial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart*, 2016, 102(4):257-259.
- [20] Grumbach IM, Chen W, Mertens SA, et al. A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappa-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(4):595-603.
- [21] Lai TS, Lindberg RA, Zhou HL, et al. Endothelial cell-surface tissue transglutaminase inhibits neutrophil adhesion by binding and releasing nitric oxide[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16163.
- [22] Henning RJ. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction[J]. *World J Cardiol*, 2020, 12(1):7-25.
- [23] Glezeva N, Voon V, Watson C, et al. Exaggerated inflammation and monocytes associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2):167-177.
- [24] Polsinelli VB, Shah SJ. Advances in the pharmacotherapy of chronic heart failure with preserved ejection fraction: an ideal opportunity for precision medicine[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(4):399-409.
- [25] Takahama H, Asakura M, Abe Y, et al. Rationale and design of the multicenter trial on Japan working group on the effects of angiotensin receptor blockers selection (Azilsartan vs. Candesartan) on diastolic function in the patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction: J-TASTE Trial[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(4):381-388.
- [26] Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Hypertension*, 2020, 75(1):23-32.
- [27] Lam PH, Packer M, Gill GS, et al. Digoxin initiation and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Am J Med*, 2020, 133(10):1187-1194.
- [28] Nadeem M, Hassib M, Aslam HM, et al. Role of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cureus*, 2020, 12(2):e7123.
- [29] Wang H, Anstrom K, Ilkayeva O, et al. Sildenafil treatment in heart failure with preserved ejection fraction: targeted metabolomic profiling in the RELAX trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(8):896-901.
- [30] Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(24):2314-2324.
- [31] Redfield MM, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition to improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure (RELAX) trial: rationale and design[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(5):653-659.
- [32] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(5):372-381.
- [33] Armstrong PW, Lam C, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1512-1521.
- [34] Halabi A, Sen J, Huynh Q, et al. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):124.
- [35] 李芊, 于子翔, 马依彤. 他汀类药物在射血分数保留的心力衰竭中的治疗进展[J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17:9-12.
- [36] Reddy Y, Obokata M, Koepp KE, et al. The  $\beta$ -adrenergic agonist albuterol improves pulmonary vascular reserve in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2):306-314.
- [37] Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):495-507.