

心力衰竭防治的新机制与新途径

廖玉华¹ 廖梦阳¹ 袁璟¹

[摘要] 随机临床试验(RCT)结果对心力衰竭(心衰)的病理生理机制提出了挑战,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂跨越了神经激素机制对心衰的认识。基于RCT和基础研究证据,本文将探索免疫代谢炎症和心肌细胞信号通路障碍在心衰发病机制中的作用,为心衰防治提供新的靶向治疗方案。

[关键词] 心力衰竭;神经激素;免疫代谢;炎症;细胞信号通路

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.01.001

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** C

Novel mechanisms and approaches for prevention and treatment of heart failure

LIAO Yuhua LIAO Mengyang YUAN Jing

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

Abstract Recent results of randomized clinical trials (RCT) pose a challenge to the pathophysiology of heart failure(HF). The positive impact of sodium-glucose co-transporter 2(SGLT-2) inhibitors on HF offers new insight into HF beyond the understanding of neurohormonal mechanisms. Based on current evidence from RCTs and basic researches, in this article, we will explore the role of immunometabolic inflammation and dysfunction of the myocardial cell signaling pathway in the pathogenesis of HF, which would provide a new targeted therapy for HF.

Key words heart failure; neurohormonal; immunometabolism; inflammation; cell signaling pathways

心力衰竭(心衰)是一种渐进性疾病,近20年来心衰的类型发生了改变。据一项美国心衰住院研究(110 000例),2005—2020年心衰住院率的预测轨迹是射血分数保留的心衰(HFpEF)从33%上升到50%,HFpEF增加的可能原因包括:①预期寿命的延长和人口的老龄化;②心脏(冠状动脉疾病和心房颤动)和非心脏合并症(肥胖、高血压、代谢综合征和糖尿病)的流行;③提高了对HFpEF的临床认识^[1]。

随机临床试验(RCT)是验证心衰病理生理机制的有效方法。当心肌损伤后,交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活导致心肌重构,是引起心衰发生和发展的关键因素,采用神经激素拮抗剂治疗射血分数降低的心衰(HFrEF)的临床试验均降低了心衰住院率和心血管死亡风险,得到了指南的推荐,验证了心衰的神经激素机制^[2-3]。然而,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2

(SGLT2)抑制剂治疗心衰的系列临床试验取得成功,跨越了心衰的神经激素机制认知领域,揭示了心衰的代谢炎症机制^[4-5]。炎症在心衰中的高度普遍性引人注目,参与RELAX试验的舒张性心衰(DHF)患者中57% C-反应蛋白(CRP)水平升高^[6]。心衰的免疫炎症机制也值得关注。可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂治疗HFpEF降低了患者心衰复合终点事件,验证了心衰的心肌细胞信号通路障碍^[7]。本文拟从心衰的病理生理机制和近年RCT研究结果,探讨慢性心衰的多通路联合治疗,以增加临床获益。

1 靶向神经激素机制,拮抗SNS和RAAS

急性心肌梗死(AMI)和心衰是全球心血管病死亡和致残的主要原因,心肌损伤后,SNS和RAAS异常激活导致心室重构。采用神经激素拮抗剂治疗HFrEF,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的CONSENSUS和SOLVD研究, β 受体阻滞剂的CIBIS-II、MERIT-HF和COPERNICUS研究,血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)的CHARM研究,醛固酮受体拮抗剂(MRA)的

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:廖玉华,E-mail:liaoyh27@163.com

RALES 和 EMPHASIS-HF 研究,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 的 PARADIGM-HF 研究,通过拮抗神经激素机制、改善利钠肽系统,显著降低了心衰住院和心血管死亡风险,得到了指南的推荐^[2-3]。

2 靶向免疫代谢,调节炎症机制

2.1 靶向 EAT-SGLT2 治疗

DHF 常见于老年人、高血压、2 型糖尿病和超重/肥胖等人群,在心衰发生发展过程中表现出心外膜脂肪组织 (EAT) 积聚。2 型糖尿病患者高 EAT 水平与增加心血管病和死亡风险显著相关;在慢性炎症性疾病中,心外膜成为脂肪生成紊乱的场所,分泌促炎脂肪细胞因子,引起心房和心室纤维化;当脂联素减少释放,代之以脂肪库合成促炎症脂肪因子家族[降低脂联素,升高瘦素、抵抗素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-6],促进巨噬细胞渗透破坏微血管系统,并激活纤维化途径;心衰患者 EAT 容积增加与左心房舒

张末容积指数 (LAEDVI) 增加呈正相关,提示 EAT 介导心脏代谢重构^[8]。

心血管病患者 EAT 高表达 SGLT2 和分泌脂肪因子,达格列净可以降低 EAT 的 SGLT2 表达、增加葡萄糖转运蛋白 4 表达和葡萄糖摄取、减少趋化因子分泌和皮下脂肪组织^[9]。EMPA-TROPISM 研究证实,恩格列净显著降低 HFrEF 患者的 EAT 和皮下脂肪、减少细胞外基质体积和心肌细胞体积、降低主动脉脉冲波速度,蛋白质组学发现恩格列净与显著减少炎症标志物相关,该研究提示恩格列净显著改善非糖尿病 HFrEF 患者的肥胖、心肌间质纤维化、动脉硬化和炎症标志物^[10]。SGLT2 抑制剂 6 项临床试验 (DAPA-HF、EMPEROR-Reduced、EMPEROR-Preserved、DELIVER、SOLOIST-WHF 和 EMPULS) 均证实,SGLT2 抑制剂治疗全射血分数谱心衰患者显著降低心血管复合终点事件^[2-4]。SGLT2 抑制剂为心衰治疗开辟了新途径。见图 1。

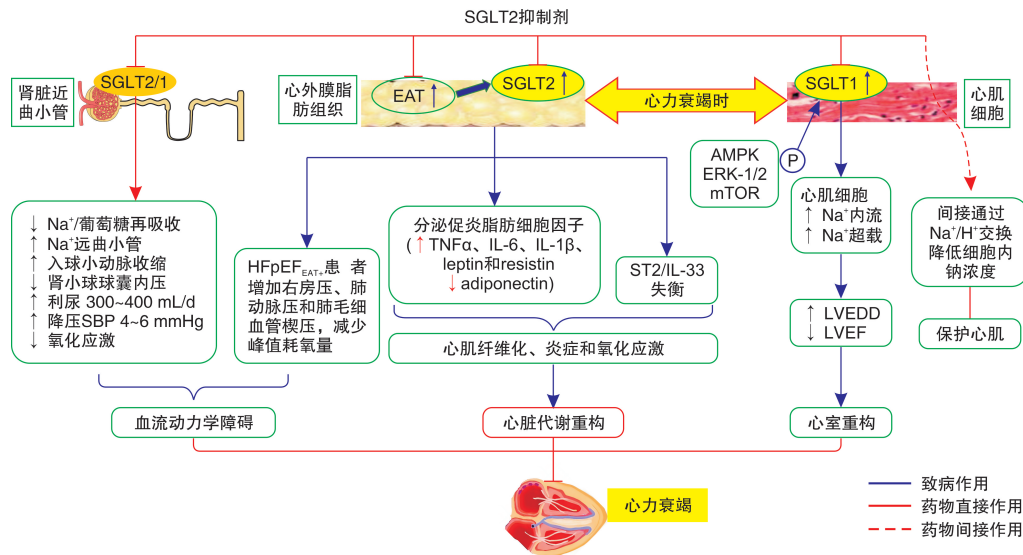


图 1 SGLT2 抑制剂治疗慢性心衰的潜在作用机制^[5]

Figure 1 The potential mechanism of SGLT2 inhibitors in the treatment of chronic heart failure

2.2 靶向 IL-1 β 治疗

CANTOS 研究纳入 10 061 例冠心病高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) ≥ 2 mg/L 的患者,基线合并心衰占 22%,IL-1 β 阻滞剂卡纳基单抗每 3 个月皮下注射 1 次,随访 3.7 年,显著降低 CRP 和减少心衰住院或心衰相关死亡复合终点风险 (趋势 $P = 0.042$)^[11]。该研究提示抗炎症治疗与降低心衰复合终点风险有关。VCUART 三项研究汇总分析 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者 139 例,重组 IL-1 受体拮抗剂 (阿那白滞素) 100 mg/d 皮下注射 14 d,随访 1 年,阿那白滞素显著降低全因死亡或新发心衰 (对数秩 $P = 0.002$) 和全因死亡或心衰住院 (对数秩 $P = 0.007$),严重感染的发生率无差异

($P = 0.435$)^[12]。对于冠心病和 STEMI 患者给予 IL-1 β 阻滞剂治疗,可以预防心衰相关事件,有可能为心衰防治开辟新途径。

3 靶向 sGC 信号分子,修复 sGC-cGMP-PKG 通路

3.1 心衰患者心肌细胞 NO-sGC-cGMP-PKG 信号通路障碍

在无冠状动脉疾病的 HFpEF (36 例)、主动脉狭窄 (AS, 67 例) 和 HFrEF (43 例) 患者的左心室心肌活检研究中发现,与 AS ($P < 0.01$) 或 HFrEF ($P < 0.001$) 相比, HFpEF 中较低的 PKG 活性与较高的心肌细胞张力 ($P < 0.001$) 相关,并与较低的环境磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 浓度 ($P < 0.001$) 和较高的亚硝化/氧化应

激($P < 0.05$)相关, HFpEF 中较高的心肌细胞张力通过体外蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 给药得以纠正, 提示 HFpEF 患者 cGMP-PKG 信号减弱^[13]。

cGMP 是一种可调节心肌收缩舒张、血管张力和心脏重塑等生理过程的信号分子。cGMP 细胞信号的激活是由一氧化氮 (nitric oxide, NO) 所启动的, 而可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 作为 NO 的受体在该信号转导通路中发挥了关键作用: 由内皮一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 产生的 NO 扩散到邻近细胞后, 可与 sGC 的血红素基团结合, 激活 sGC 的催化活性, 催化三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 转化为 cGMP; cGMP 进一步激活 PKG, 使蛋白质磷酸化, 从而发挥促进舒张性松弛、改善不良的心室-动脉耦合和冠状动脉血流以及抑制心肌炎症、肥厚和纤维化等作用^[14]。反之, cGMP 缺乏则可能对心脏、肾脏和血管均产生有害影响。

在 HFpEF 中, 左心室收缩功能障碍可导致组织灌注不足, 进而引起氧化应激和炎症^[15]; 在 HFpEF 中, 也可能因促氧化和促炎症环境而导致心肌纤维化、舒张功能障碍以及全身和肺血管活性下降^[14]。这些影响均与 NO-sGC-cGMP 细胞信号功能障碍密切相关, 其主要病理机制涉及活性氧 (ROS)、活性氮 (RNS) 的产生, NOS 解耦联, NOS 抑制以及 caveolin 蛋白、缺血、高水平的内源性 NOS 抑制剂非对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 等多种原因诱发的炎症^[14-19]。见图 2。

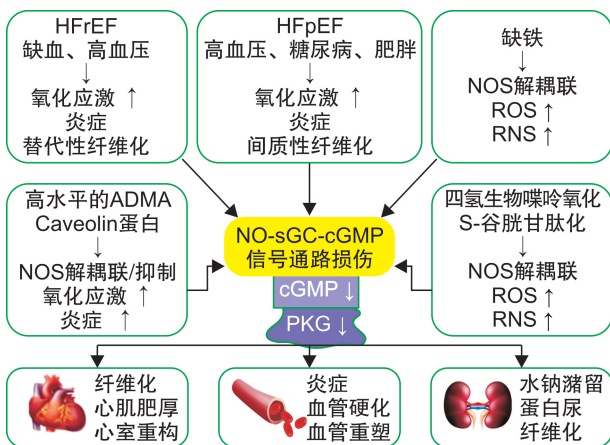


图 2 NO-sGC-cGMP 信号通路受损以及心脏、肾脏及血管内皮功能障碍^[14-19]

Figure 2 Impairment of the NO-sGC-cGMP pathway and dysfunction of the heart, kidney, and vascular endothelium

3.2 靶向 NO-sGC-cGMP-PKG 细胞信号通路的修复

在人类 HFpEF 心肌活组织检查中, sGC 刺激剂 (cinaciguat) 治疗显著改善心肌细胞高张力、降

低 titin 磷酸化、改善 NO-sGC-cGMP-PKG 通路和 PKA 活性水平的失调, 改善肥厚性途径 CaMKII、PKC 和 ERK2 中涉及的激酶活性, 并伴有促炎细胞因子和氧化应激标志物的减少, 提示 HFpEF 患者 cGMP-PKG 信号修复^[20]。

VICTORIA 研究^[7]显示, 在心衰标准治疗基础 (ACEI/ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA) 之上, 维立西呱相比安慰剂可进一步改善 NYHA II ~ IV 级、射血分数 $< 45\%$ 的慢性心衰患者的预后, 维立西呱组主要终点事件发生率显著低于安慰剂组 ($35.5\% \text{ vs } 38.5\%$, $HR = 0.90$, $P = 0.02$), 因心衰住院 HR 为 0.90 , 心血管死亡 HR 为 0.93 , 且治疗依从性和安全性良好。基于此, 该药已于 2021 年在美国获批上市。VICTORIA 研究进一步分析发现, 维立西呱在主要终点事件方面的获益不受肾功能恶化情况、心房颤动病史以及接受沙库巴曲/缬沙坦治疗史的影响^[21-23]。该药对于氨基末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 高水平 (达到 $8\,000 \text{ pg/mL}$) 的心衰患者仍然有效; 相对而言, $NT\text{-proBNP} < 4\,000 \text{ pg/mL}$ 患者的心衰住院风险和心血管死亡风险分别降低了 22% 和 25% ; $NT\text{-proBNP} < 8\,000 \text{ pg/mL}$ 患者的上述风险均降低 16% 。这提示维立西呱干预越早, 患者获益或可能更显著^[24]。

总之, 慢性心衰 RCT 临床研究经历了 30 余年, 验证了心衰的神经激素机制和心肌细胞 NO-sGC-cGMP-PKG 信号通路机制, 揭示了心衰的免疫代谢炎症机制。临床试验是在标准药物治疗的基础上对新药进行验证, 通过针对心衰的多种机制、多通路的联合治疗, 为临床应用提供了 ARNI + β 受体阻滞剂 + MRA + SGLT2 抑制剂和 (或) + sGC 刺激剂多通路联合治疗心衰的模式。见图 3。

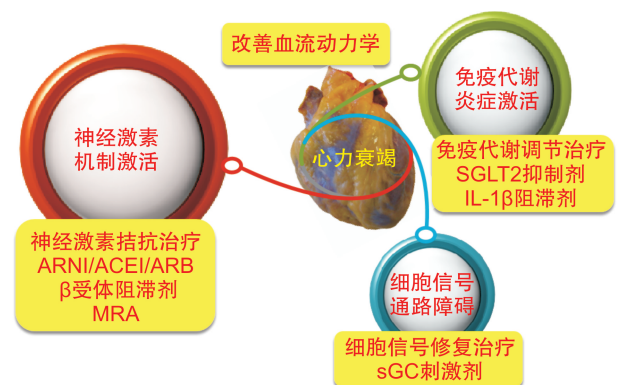


图 3 心衰发病机制与多通路药物治疗

Figure 3 Pathogenesis of heart failure and multipath drug therapy

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction [J].

- Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(4):401-410.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2023, 44(37):3627-3639.
- [4] 中国心力衰竭中心联盟专家委员会. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(8):599-605.
- [5] 廖梦阳, 廖玉华, 余森, 等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(1):1-6.
- [6] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure; JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11):1324-1340.
- [7] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20):1883-1893.
- [8] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1):1-10.
- [9] Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(2):336-346.
- [10] Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodríguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study[J]. JACC Heart Fail, 2021, 9(8):578-589.
- [11] Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure[J]. Circulation, 2019, 139(10):1289-1299.
- [12] Abbate A, Wohlford GF, Del Buono MG, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(5):503-510.
- [13] van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2012, 126(7):830-839.
- [14] Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure; JACC Review Topic of the Week[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(15):1795-1807.
- [15] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(5):494-510.
- [16] Chatre L, Ducat A, Spradley FT, et al. Increased NOS coupling by the metabolite tetrahydrobiopterin(BH4) reduces preeclampsia/IUGR consequences[J]. Redox Biol, 2022, 55:102406.
- [17] Scioli MG, Storti G, D'Amico F, et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets[J]. J Clin Med, 2020, 9(6):1995.
- [18] Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, et al. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65:1174-1194.
- [19] Singh J, Lee Y, Kellum JA. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach[J]. Crit Care, 2022, 26(1):246.
- [20] Koliijn D, Kovács Á, Herwig M, et al. Enhanced Cardiomyocyte Function in Hypertensive Rats With Diastolic Dysfunction and Human Heart Failure Patients After Acute Treatment With Soluble Guanylyl Cyclase(sGC) Activator[J]. Front Physiol, 2020, 11:345.
- [21] Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(8):1313-1321.
- [22] Ponikowski P, Alemanyeh W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(8):1300-1312.
- [23] Senni M, Alemanyeh WG, Sim D, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(9):1614-1622.
- [24] Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(11):931-939.