心力衰竭转化研究的新进展

邹云增[1]　王琦[2]

［摘要］　几十年来,尽管心力衰竭(心衰)的治疗取得了相当大的进展,但心衰依然是全世界最主要的死亡原因之一。绝大多数能够诱发心衰的心血管疾病受到遗传和环境因素影响,基础及转化研究领域的最新研究进展,如遗传分析和单细胞分析,有助于揭示心衰的发病机制或病理生理机制,有望在心衰的诊断和预后分层方面发挥作用,为开发新的治疗手段提供新的思路和方法。本文主要阐述心衰转化研究方面的最新进展。

［关键词］　心力衰竭;转化研究;遗传分析;单细胞分析
DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2025.01.004
［中图分类号］　R541.6　　［文献标志码］　C

Recent advances in translational research on heart failure

ZOU Yunzeng[1]　*WANG Qi*[2]
([1]Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200232, China; [2]Department of General Practice, Zhongshan Hospital, Fudan University)
Corresponding author: ZOU Yunzeng, E-mail: zou.yunzeng@zs-hospital.sh.cn

Abstract　Despite significant progress in the treatment of heart failure over the past few decades, heart failure remains one of the leading causes of death worldwide. Most cardiovascular diseases that predispose individuals to heart failure are caused by genetic and environmental factors. Recent advances in basic and translational research fields, such as genomic analysis and single-cell analysis, has shown great potential for unveiling the pathogenesis and/or pathophysiology, and can contribute to the diagnosis and prognostic stratification of heart failure, which provide new ideas and methods for the development of novel treatment methods. Here, we summarize the recent advances in translational research on heart failure.

Key words　heart failure; translational research; genomic analysis; single-cell analysis

心力衰竭(心衰)的发病率在过去几十年里飞速增高,心衰相关病死率也一直居高不下。转化研究领域的研究者们付出了巨大的努力和关注度,希望能够在心衰的治疗策略上,如危险分层和治疗方法上取得新的突破和进展。本文将对心衰转化研究的最新进展进行阐述。

1　心衰病因的流行病学

心衰是所有心脏疾病的终末阶段,也是老年人住院的最主要原因[1-2]。虽然过去的几十年里治疗技术飞速发展,但世界范围内心血管疾病的发病率和病死率依然占据首位。美国有数据显示,大约每年有1 860万人死于心血管疾病[3]。在日本,心衰住院患者3年心血管相关病死率为20%左右[4]。我国心衰住院患者出院后30 d、1年和3年的全因死亡率分别为2.4%、13.7%和28.2%。随着心衰相关危险因素的流行与人口老龄化的加剧,预计未来我国心衰疾病负担仍呈上升趋势[5]。

心衰是一类临床综合征,是各类心血管疾病如心肌缺血、瓣膜疾病以及心律失常等的终末形态。从心衰的病因学角度分析,数项注册研究显示,心肌病是急性失代偿心衰的主要原因,相对于欧洲和地中海区域国家,日本急性心衰缺血性病因相对少见[4,6-7]。在我国,老年人初发急性心衰的病因中,冠心病及高血压为常见病因,风湿性心脏病、心肌病和退行性瓣膜病等病因少见。中青年患者中冠心病、心肌病、高血压性心脏病以及风湿性心脏病为初发急性心衰的相对常见病因[8]。

在发达国家,心衰发病的老龄化趋势越来越明显[9-10]。一项来源于日本的队列研究基于3项大规模关于急性心衰的注册研究(AtTEND、WET-HF、REALITY-AHF)显示,2007—2015年,急性心衰患者的平均年龄激增到了71.6～76.0岁。另一项日本注册的关于急性失代偿性心衰的研究纳入13 238例心衰住院患者,68.9%的患者年龄超过75岁[4]。其中,射血分数保留的心衰(HFpEF)且左心室射血分数(LVEF)≥50%的患者占绝大多数(45.1%),尤其是女性患者占比更高(58.3%)。从发病原因来说,HFpEF的主要病因

[1]复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所(上海,200232)
[2]复旦大学附属中山医院全科医学科
通信作者:邹云增,E-mail:zou.yunzeng@zs-hospital.sh.cn

引用本文:邹云增,王琦.心力衰竭转化研究的新进展[J].临床心血管病杂志,2025,41(1):9-13.DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2025.01.004.

临床心血管病杂志

是瓣膜病和高血压，射血分数降低的心衰（HFrEF）主要病因是缺血性心脏病和心肌病[11]。无论是在美国还是日本，HFrEF 患者相比 HFpEF 患者住院时间更长，费用更高，病死率尤其是猝死率更高[11-13]。一项跨度 10 年（2000—2010 年）的比较心衰患者结局变化的研究显示，HFrEF 和 HFpEF 患者 2010 年的再住院率较 2000 年显著下降，但心源性病死率无显著变化[14]。

转化研究的目的是将基础研究的发现转化为临床实践，成为基础研究和临床实践之间的桥梁。心衰在全球健康系统中是一项重要的负担，所以开发出新的策略来预防和治疗心衰是非常有必要的。

越来越多的研究证据显示，遗传易感性有助于心血管疾病包括心衰的诊断和预后分级。单细胞分析不仅有助于理解心衰的分子发病机制和病理生理机制，也有助于推进心衰的转化研究（图 1）[15-18]。

2 单细胞 RNA 测序技术在心衰领域的应用

近年来，单细胞 RNA 测序技术（scRNA-seq）发展迅猛。在不同的研究领域，scRNA-seq 能从细胞群里鉴别出清晰的单一的细胞形态。表 1 概括了最新发表的使用人类或者鼠类的心脏进行 scRNA-seq 或者单细胞核 RNA 测序技术（snRNA-seq）的研究。

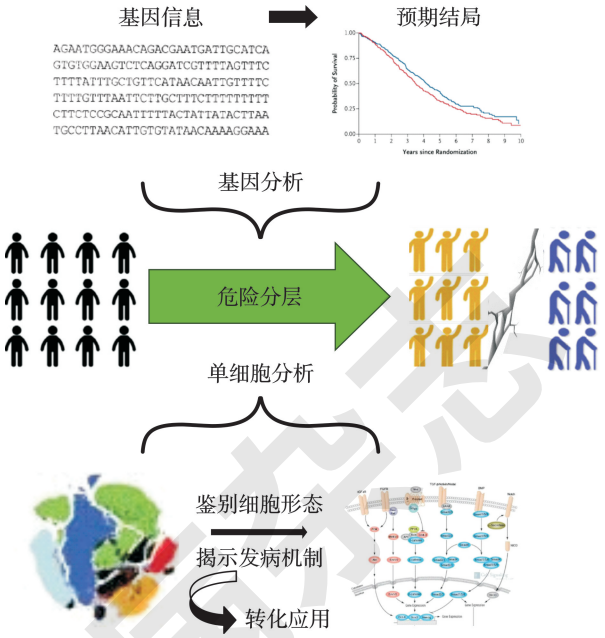

图 1 心衰诊断及预后分层的转化研究

Figure 1 Translational research on diagnosis and prognostic stratification of heart failure

表 1 近期关于心衰 scRNA-seq 或 snRNA-seq 分析的研究

Table 1 Recent studies on scRNA-seq and snRNA-seq analysis in heart failure

小鼠			
年份	方法	样本	手术
2017[33]	snRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC
2018[15]	scRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC
2019[34]	scRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC
2019[35]	scRNA-seq	整个心脏的 $CD45^+$ 细胞	对照组、TAC
2020[16]	scRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC
2020[36]	scRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC
2022[17]	scRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC、心肌梗死组
人类			
年份	方法	样本	患者
2017[33]	snRNA-seq	左心室 CMs	健康组、扩张型心肌病组
2018[15]	scRNA-seq	左心室 CMs	健康组、扩张型心肌病组
2020[16]	scRNA-seq	左心室 CMs	对照组、TAC
2020[37]	scRNA-seq	左心室或心房的细胞	健康组、心衰组、部分因植入左心室辅助装置而恢复
2021[38]	scRNA-seq、T 细胞受体测序	左心室或右心室的细胞	健康组、扩张型心肌病组、缺血性心肌病组
2022[39]	scRNA-seq	左心室细胞核	健康组、扩张性型心肌病组、肥厚性心肌病组
2022[17]	scRNA-seq	左心室 CMs	健康组、扩张型心肌病组
2022[40]	snRNA-seq	左心室细胞核	健康组、扩张型心肌病组、致心律失常性心肌病组
2022[41]	scRNA-seq、snRNA-seq	左心室 CMs	健康组、扩张型心肌病组

TAC：主动脉弓缩窄模型；CMs：心肌细胞。

临床心血管病杂志

有研究对从 TAC 诱导的压力超负荷小鼠心衰模型心脏和不同心衰疾病阶段的扩张型心肌病患者心脏分离的 CMs 进行了 scRNA-seq 分析[15]。基因共表达网络分析结果显示,在心衰疾病的不同阶段,如健康状态、心脏肥大阶段和终末期心衰阶段,从 CMs 里发现了被激活的关键基因。通过整合基因共表达网络和轨迹分析,发现 p53 信号网络在晚期肥大的 CMs 中发挥了重要的作用。在 p53 信号激活后,CMs 转录组中,有关 DNA 损伤和纤维化的基因表达显著上调,线粒体和肌节的基因表达下调。一项重要的证据显示,心衰患者对于治疗的敏感性和 DNA 损伤相关的基因表达是相反的。在一项小规模的回顾性队列研究中,采用 DNA 损伤标志物对扩张型心肌病患者手术切除的心肌标本进行染色,结果发现,患者预后越差,组织切片中 DNA 损伤标志物核染色比例越高。因此可以推断 DNA 损伤标志物核染色比例高可以作为一项独立的预测指标,用来评估左心室重构和预测临床预后(死亡、心脏移植和心脏辅助装置植入)。然而这项研究的缺点是纳入病例数量较少,是一项单中心研究。目前,相关的纳入更多患者的多中心研究正在进行。当然,这项免疫染色的结果也受到多种因素的影响,包括抗体的质量、组织切片的储存条件、实验技巧等。因此,将来需要发展出更加简单的能够直接评估 DNA 损伤的技术。

同时,scRNA-seq 技术在阐述心衰的分子病理生理方面也展现出了巨大的潜力。一项采用 scRNA-seq 技术的研究发现,多巴胺 D1 受体(D1R)表达的 CMs 能够诱导心衰相关的室性心律失常[16]。对 TAC 小鼠的 CMs 进行 scRNA-seq 研究发现,编码 D1R 的 Drd1 的表达在 TAC 小鼠的有限数量的 CMs 里显著上调。心肌细胞特异性敲除 Drd1 能够减少室性心律失常的发生和减轻心室收缩功能障碍。同时,将 Drd1 在心肌细胞特异性高表达会诱发心功能障碍及钙运输异常。对心衰患者的心肌细胞进行 scRNA-seq 分析,发现有过室性心律失常病史的,表达 Drd1 的 CMs 更多。这些研究展现出了 scRNA-seq 技术在预测心血管疾病预后方面的巨大潜力。

近期另一项关于采用 scRNA-seq 技术的研究发现,通过 TGF-β 通路,高温需求的一种丝氨酸肽酶(Htra3)能够调控心肌纤维化和心衰[17]。通过对 TAC 小鼠的心脏细胞进行 scRNA-seq 技术进行研究发现,Htra3 是心肌成纤维细胞(CFs)的特异性标志物。Htra3 在 TAC 小鼠的 CFs 上表达是下调的,敲除 Htra3 能够诱导心室扩张及收缩功能障碍,Htra3 在 CFs 上高表达能够显著改善心功能,提示 Htra3 有可能作为心衰治疗的新型治疗靶点。Htra3 敲除小鼠进行压力过负荷诱导心衰后,发现间质纤维化更明显,同时激活了 TGF-β 信号通路。

3 其他单细胞技术的应用

近年来,随着技术进步,空间转录组分析及多组学研究也被应用于单细胞水平研究,这对于整合来源于空间转录组和多种形态单细胞分析的数据非常重要。近期有研究对小鼠心肌梗死模型进行空间转录组和 snRNA-seq 分析,发现早期在边缘带有一组独特的集群,同时高表达机械敏感相关的基因,包括 Csrp3[19]。采用 AAV-9 进行基因静默和过表达 Csrp3,通过调控机械敏感相关的基因,能有效预防心肌重构。另一项研究通过整合 scRNA-seq 和单 T 细胞受体序列来分析免疫检测点抑制剂诱导的心肌炎的病理性免疫细胞族群[20]。

整合分析将会在不久的将来成为单细胞分析的主流手段,通过人工智能、机器学习及多组学分析及对临床信息进行整合分析将有助于理解心脏疾病及开发出原创新颖的治疗手段[21-22]。

4 转化研究与临床实践

转化研究在心衰的多个领域都非常活跃,包括遗传学和单细胞分析以及心脏再生的细胞治疗。

迄今为止,绝大多数针对心衰的转化研究使用的是 HFrEF 鼠类模型,如 TAC 或心肌梗死模型。然而,在实际临床中,HFpEF 患者更多,尤其在老年人群中。为模拟 HFpEF 鼠类动物模型,除了使用经典的衰老模型或慢性高血压模型以外,近些年还发展构建出了模拟心血管代谢的 HFpEF 模型[27]。Schiattarella 等[28]采用高脂饮食及一氧化氮合成酶抑制剂构建了代谢性和高血压应激性小鼠,从而可以模拟 HFpEF 患者的许多系统性和心血管疾病特征。该小鼠模型能够表现出舒张功能不全、长时间的 LVEF 保留、受损的收缩期应变、运动不耐受、左心室充盈压升高、微血管受损、少许心肌细胞肥大、毛细血管稀疏、少许心肌纤维化以及容易发生心房颤动(AF)等。尽管该模型设计足够精巧,但并不能完美重现 HFpEF 患者的病理生理状况。

HFpEF 患者具有许多临床特异性表现,如衰老、肥胖、高血压、糖尿病、性别差异、睡眠障碍、AF、慢性肾脏疾病等。现在的难点和关键点在于如何将 HFpEF 复杂的病理生理或表型设计模拟出具有单一病理生理或表型的动物模型[27]。此外,既往对于心衰的转化研究多停留在采用 LVEF 及其他左心室测量数据来评估心功能不全水平,将来,应该把焦点更多地放在转录组学、蛋白质组学和代谢组学方面。

在过去的 10 年间,人工智能在机器学习和深度学习方面取得了重大的进步。有别于其他心血管疾病如扩张型心肌病及冠心病,心衰患者具有相

当的异质性,单纯依赖遗传信息很难预测预后[29-30]。如果能够整合多组学信息、临床资料并利用人工智能辅助,相信能够帮助有效预测心衰患者预后。

5 总结与展望

单细胞分析能够检测出促使疾病进展的关键基因及信号通路,有助于揭示心脏疾病的发病机制,并提供新的研究方法[23-24]。在未来的心衰领域,采用单细胞分析用于精准医疗的研究会更加迅猛地发展。

当然,基础研究发现转化为实际临床应用的道路不会那么平坦,需要进行更多的满足真实世界临床需求的基础研究[25-26]。同时,临床试验的阳性结果也能够对基础研究提供全新的思路。例如,SGLT2 抑制剂对于心肾保护的临床有效性使得基础研究人员更多关注于心脏酮体、线粒体健康及能量代谢[31-32]。基础研究和临床研究的双向正向反馈,将大力促进转化医学的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Mosterd A,Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure[J]. Heart,2007,93(9):1137-1146.

[2] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志,2021,36(3):221-238.

[3] Virani SS,Alonso A,Aparicio HJ,et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update:a report from the american heart association[J]. Circulation,2021,143(8):254-743.

[4] Tomomi I,Kaku H,Shouji M,et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale japanese registry of acute decompensated heart failure(JROADHF)[J]. Circ J,2021,85(9):1438-1450.

[5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.中国心力衰竭基层诊疗与管理指南(2024年)[J]. 中华全科医师杂志,2024,23(6):549-577.

[6] Yaku H,Ozasa N,Morimoto T,et al. Demographics,management,and in-hospital outcome of hospitalized acute heart failure syndrome patients in contemporary real clinical practice in japan — observations from the prospective,multicenter kyoto congestive heart failure(KCHF)registry[J]. Circ J,2018,82(11):2811-2819.

[7] Crespo-Leiro MG,Anker SD,Maggioni AP,et al. European society of cardiology heart failure long-term registry(ESC-HF-LT):1-year follow-up outcomes and differences across regions[J]. Eur J Heart Fail,2016,18(6):613-625.

[8] 王建昌,刘平,陈力达,等.老年人和中青年人首发急性左心衰竭诱因和病因的对比研究[J]. 中国老年学杂志,2006,26(12):1607-1608.

[9] Okura Y,Ramadan MM,Ohno Y,et al. Impending epidemic:future projection of heart failure in japan to the year 2055[J]. Circ J,2008,72(3):489-491.

[10] Yasuda S,Miyamoto Y,Ogawa H. Current status of cardiovascular medicine in the aging society of Japan[J]. Circulation,2018,138(10):965-967.

[11] Hamaguchi S,Kinugawa S,Sobirin M,et al. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction:report from the registry of hospitalized heart failure patients[J]. Circ J,2012,76(7):1662-1629.

[12] Kaichi R,Marume K,Nakai M,et al. Relationship between heart failure hospitalization costs and left ventricular ejection fraction in an advanced aging society[J]. Circ Rep,2022,4(1):48-58.

[13] Olchanski N,Vest AR,Cohen JT,et al. Cost comparison across heart failure patients with reduced and preserved ejection fractions:analyses of inpatient decompensated heart failure admissions[J]. Int J Cardiol,2018,261:103-108.

[14] Suzuki A,Shiga T,Kawashiro N,et al. Changes in characteristics and outcomes in Japanese patients with heart failure from the 2000 s to the 2010 s:the HIJ-HF cohorts[J]. J Cardiol,2020,76(2):132-138.

[15] Nomura S,Satoh M,Fujita T,et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure[J]. Nat Commun,2018,9(1):4435.

[16] Yamaguchi T,Sumida TS,Nomura S,et al. Cardiac dopamine d1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure[J]. Nat Commun,2020,11(1):4364-4364.

[17] Ko T,Nomura S,Yamada S,et al. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF-β-IGFBP7 axis[J]. Nat Commun,2022,13(1):3275-3275.

[18] Ko T,Ffujita K,Nnomura S,et al. Quantification of dna damage in heart tissue as a novel prediction tool for therapeutic prognosis of patients with dilated cardiomyopathy[J]. JACC Basic Transl Sci,2019,4(6):670-680.

[19] Yamada S,Ko T,Hatsuse S,et al. Spatiotemporal transcriptome analysis reveals critical roles for mechano-sensing genes at the border zone in remodeling after myocardial infarction[J]. Nat Cardiovasc Res,2022,1(11):1072-1083.

[20] Zhu H,Galdos FX,Lee D,et al. Identification of pathogenic immune cell subsets associated with checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. Circulation,2022:146(4):316-335.

[21] Ambale-Venkatesh B,Yang X,Wu CO,et al. Cardiovascular event prediction by machine learning:the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Circ Res,2017,121(9):1092-1101.

[22] Kagiyama N,Piccirilli M,Yanamala N,et al. Machine

learning assessment of left ventricular diastolic function based on electrocardiographic features[J]. J Am Coll Cardiol,2020,76(8):930-941.

[23] Lei Y,Tang R,Xu J,et al. Applications of single-cell sequencing in cancer research:progress and perspectives[J]. J Hematol Oncol,2021,14(1):91.

[24] Yekula A,Tracz J,Rincon-Torroella J,et al. Single-cell rna sequencing of cerebrospinal fluid as an advanced form of liquid biopsy for neurological disorders [J]. Brain Sci,2022,12(7):812-812.

[25] Green ME,Hiroko W,Anderson LR,et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice[J]. Science,2016,351(6273):617-621.

[26] Malik FI,Hartman JJ,Elias KA,et al. Cardiac myosin activation:a potential therapeutic approach for systolic heart failure [J]. Science, 2011, 331 (6023): 1439-1443.

[27] Najjar SS. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol,2009,54(5):419-421.

[28] Schiattarella GG,Altamirano F,Tong D,et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nature,2019,568(7752):351-356.

[29] Tobita T,Nomura S,Fujita T,et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling[J]. Sci Rep,2018,8(1):1998.

[30] Koyama S,Ito K,Terao C,et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease[J]. Nat Genet,2020,52(11):1169-1177.

[31] Yurista SR,Chong CR,Badimon JJ,et al. Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease:JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol,2021,77(13):1660-1669.

[32] Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis[J]. Circulation,2022,146(18):1383-1405.

[33] See K,Tan WLW,Lim EH,et al. Single cardiomyocyte nuclear transcriptomes reveal a lincrna-regulated de-differentiation and cell cycle stress-response in vivo [J]. Nat Commun,2017,8(1):225.

[34] Yekelchyk M,Guenther S,Preussner J,et al. Mono- and multi-nucleated ventricular cardiomyocytes constitute a transcriptionally homogenous cell population [J]. Basic Res Cardiol,2019,114(5):36.

[35] Martini E,Kunderfranco P,Peano C,et al. Single-cell sequencing of mouse heart immune infiltrate in pressure overload-driven heart failure reveals extent of immune activation[J]. Circulation,2019,140(25):2089-2107.

[36] Ren Z,Yu P,Li D,et al. Single-cell reconstruction of progression trajectory reveals intervention principles in pathological cardiac hypertrophy[J]. Circulation,2020,141(21):1704-1719.

[37] Wang L,Yu P,Zhou B,et al. Single-cell reconstruction of the adult human heart during heart failure and recovery reveals the cellular landscape underlying cardiac function[J]. Nat Cell Biol,2020,22(1):108-119.

[38] Rao M,Wang X,Guo G,et al. Resolving the intertwining of inflammation and fibrosis in human heart failure at single-cell level[J]. Basic Res Cardiol,2021,116(1):55.

[39] Chaffin M,Papangeli I,Simonson B,et al. Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Nature,2022,608(7921):174-180.

[40] Reichart D,Lindberg EL,Maatz H,et al. Pathogenic variants damage cell composition and single cell transcription in cardiomyopathies[J]. Science,2022,377(6606):1984-1984.

[41] Koenig AL,Shchukina I,Amrute J,et al. Single-cell transcriptomics reveals cell-type-specific diversification in human heart failure[J]. Nat Cardiovasc Res,2022,1(3):263-280.

(收稿日期:2024-11-14)

临床心血管病杂志