

· 综 述 ·

心力衰竭的药物治疗研究进展*

高妍综述,高建平[△]审校

(上海中医药大学中药学院,上海 201203)

关键词:心力衰竭;药物治疗;研究进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)24-2918-03

心力衰竭(heart failure)又称为心功能不全,是指心脏泵血功能降低,在静息或一般体力活动的情况下,不能有效搏出与静脉回流及身体组织代谢所需相称血液的一种病理生理状态及临床综合征。当其发展到一定程度,心肌的血液供应降低,导致心肌细胞凋亡,成纤维细胞补偿性增殖,剩余的心肌细胞负担加重,造成心肌进一步肥厚及纤维化,心脏的顺应性降低,射血功能受到明显影响,从而形成恶性循环直至心脏功能衰竭^[1]。

临床上引起心力衰竭的主要病因包括高血压、心肌梗死、肺动脉高压、糖尿病、甲亢等。在其发生、发展过程中,涉及一些神经内分泌系统以及心脏的自分泌功能的变化,这些因子的变化在慢性心功能不全的发生、发展过程中起关键作用^[1]。在心脏负担加重时,交感神经系统首先被激活,影响血流动力学,进而引起肾素分泌过多,导致全身及心脏局部组织的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)活化,RAAS的活化又可进一步使交感神经兴奋性增强及其他神经内分泌过度激活,从而形成恶性循环,导致心力衰竭的发生。

临床实践及实验研究证实,通过阻滞神经激素-细胞因子的激活来阻断心肌重构与慢性心力衰竭的恶性循环是治疗心力衰竭的关键,即应从短期的血液动力学药理措施转变为长期的修复性策略,目的是修复衰竭心肌的生物化学性质^[2]。目前,心力衰竭的药物治疗已经从使用传统药物包括拮抗 RAAS、 β -受体阻滞剂及强心苷类等在内的药物治疗,发展到新出现的心肌能量代谢治疗、新型扩张血管药物等。另外,中药在心力衰竭的治疗中具有不可替代的作用。

1 心力衰竭的药物治疗

1.1 传统强心利尿药

强心苷是一类具有选择性强心作用的甾体化合物,临床上用于心力衰竭的治疗已有 200 多年历史。强心苷类可通过抑制心肌细胞和肾脏的酶活性发挥正性肌力作用^[3]。能够增加射血分数,降低交感神经及 RAAS 活性,促进心房利钠肽分泌,增加迷走神经张力。目前,在临床应用中,强心苷类药物仍然是经典药物之一,特别适用于心肌收缩力明显降低的患者,伴有房扑、房颤和阵发性室上性心动过速的患者或伴有低血压的患者,其优势是能够快速改善心力衰竭症状,增加心排出量。该类药毒性较大,长时间服用中毒发生率高达 10%~20%,因此,长期使用时需注意其安全。

利尿剂是目前唯一能够最充分控制心力衰竭液体潴留的药物。对于心力衰竭并水肿患者宜单独或合并使用利尿剂,首选噻嗪类,而襻利尿剂特别适用于有严重水钠潴留或顽固性水肿的心力衰竭患者^[4]。

1.2 β -受体阻滞剂

β -受体阻滞剂对于心力衰竭病理生理过

程中的交感活性增强和血中儿茶酚胺类浓度的增加有对抗作用,因此,可以阻断交感激活引起的心力衰竭的恶性循环。 β -受体阻滞剂的主要作用为延缓和逆转心室功能不全和心力衰竭的进展,使用时通常从小剂量开始,逐渐加量以达到患者最大耐受剂量。该药改善心室功能的作用需数月才能充分显示出来,而降低猝死的作用出现较快^[5]。在心力衰竭代偿早期尽早使用 β -受体阻滞剂,有助于改善心力衰竭患者的预后。目前,临床使用较多的有比索洛尔、美托洛尔、卡维地洛尔以及布新洛尔。在使用 β -受体阻滞剂之前,应认真评估患者伴随疾病及合并用药,尤其应观察患者基础心率的变化,窦性心动过缓、II度及III度房室传导阻滞以及哮喘患者不应使用该类药物^[6]。对于有慢性胃炎、消化道溃疡需要长期口服抑酸药物的心力衰竭老年患者,应注意抑酸药物可能增加 β -受体阻滞剂的药浓度。

1.3 拮抗 RAAS 药物

心力衰竭时,交感和 RAAS 过度激活,早期可以代偿性改变心脏供血功能,长期持续兴奋增加心肌的耗氧量,加速心肌死亡。RAAS 是心脏结构及功能的重要调节系统,参与慢性心功能不全和心室重构的发生、发展。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和醛固酮(aldosterone, ALD)是 RAAS 中的主要神经体液因子,Ang II 和 ALD 可以直接作用于心肌细胞和间质细胞启动慢性心功能不全信号,诱导心肌细胞肥厚、心肌成纤维细胞增殖和胶原合成。另外,Ang II 能够强烈收缩血管,ALD 通过保钠排钾引起水钠潴留,或者通过对其他神经体液因子释放或活性的刺激,从而引起或加重心室后负荷增加,致使心肌细胞肥大、细胞凋亡以及间质纤维化。拮抗 RAAS 的药物可以分为肾素抑制剂、Ang II 受体阻滞剂(angiotensin II receptorblockage, ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)及醛固酮受体拮抗剂。ACEI 能调节神经内分泌因子异常,扩张血管,降低心脏前后负荷,是能够降低心力衰竭患者病死率的重要药物,被认为是心力衰竭治疗的基石。对于心功能为纽约心脏协会 I~IV 级患者(new york heart association, NYHA),建议长期应用 ACEI,除非有禁忌证或不能耐受者。而 ARB 可以直接阻断 Ang II 受体,但无抑制缓激肽系统的作用。理论上 ACEI 和 ARB 联用对 RAAS 应有更强的阻断作用,但 Ontarget 研究发现,二者联用可能产生严重不良反应,对患者预后产生不良影响。肾素抑制剂从源头阻断 RAAS,能更彻底地阻断 RAAS 活性,理论上其延缓或逆转心力衰竭比 ACEI 或 ARB 更有利^[7]。阿利吉仑是美国食品与药品管理局(food and drug administration, FDA)批准的第一个肾素抑制剂,用于治疗高血压。阿利吉仑和 ACEI 或 ARB 联用,比单独使用 ACEI 或 ARB 能更好地阻断 RAAS,降低血浆肾素水平,

* 基金项目:上海市教育委员会科研创新项目(12YZ059)。 作者简介:高妍(1988~),硕士研究生,研究方向为中药提取物的药理学研究。

[△] 通讯作者, Tel: (021)51322213; E-mail: zydgpj@yahoo.com.cn。

能更稳定地控制血压^[8]。

心力衰竭患者经 ACEI 治疗一段时间后,醛固酮浓度会重新升高,称为醛固酮逃逸现象,此时,只有加用醛固酮受体拮抗剂才能对抗醛固酮的有害作用。这种现象的原因尚不完全清楚,其可能机制包括:醛固酮产生于血管紧张素非依赖途径,如心、脑、血管产生途径;除 Ang II 外,其他因素如内皮素、血钾、5-羟色胺等均可以刺激醛固酮的分泌。试验显示,急性心肌梗死后左室功能不全患者在服用 ACEI 和 β -受体阻滞剂的基础上,加用醛固酮受体拮抗剂依普利酮可明显降低病死率和心血管病死率^[9]。醛固酮拮抗剂是一类潴钾药物,特别是和 ACEI 或 ARB 联用时,应注意监测血钾浓度,提防高血钾血症的发生,合并肾功能障碍的患者尤为慎用。对于此类情况,可用利尿剂消除水钠潴留^[10-11]。

1.4 中医药 现代中医一般将心力衰竭归于“怔忡”、“喘证”、“心悸”、“水肿”、“痰饮”等范畴。中医对该类病证的研究认为,气虚阳微、气滞水停、阳气虚衰、血脉淤滞等属本虚标实、虚实夹杂之证。中医研究者认为心力衰竭病位在心,却不局限于心。因五脏是一个相互关联的整体。由于心气虚衰,日久殃及脾、肺、肾诸脏,而致水湿痰饮滋生互结而成。心气虚为本,是该病的病理基础,血虚、水饮为标,是该病主要的病理因素,病至后期,本虚重而标实亦重,由心脏之虚引出五脏之虚,五脏之虚又进一步加重心脏之虚损。因此,应根据不同时期的发展变化,采用不同的方法治疗。中医药强调辨证论治,针对不同病症表现,采用不同的治疗方法,如温阳利水、益气活血、泻肺逐水等。近年来,中医药在延缓或防治心力衰竭方面越来越得到人们的重视,尤其在控制症状、改善心功能、降低病死率等方面疗效显著,例如参麦^[12]、黄芪^[13]、复方丹参、川芎嗪^[14]、葛根素、鱼腥草素^[15]等很多中药或中药单体在临床实践或动物实验中均显示出对心脏的保护作用。中医药治疗心力衰竭具有多靶点、多途径、不良反应小等优点,但因中药成分复杂,作用机制多方面,阐明其作用机制、寻找作用靶点仍是人们研究的关注重点,期望能找到作用效果明显的抗心功能不全的中药用于临床。

1.5 心肌能量代谢重构及其治疗 心肌重构是心力衰竭病程进展中的主要病理生理变化,而心肌能量代谢紊乱促进了心肌重构。在正常心脏,维持心脏收缩功能和基本代谢所必需的大量三磷酸腺苷主要来自线粒体的氧化分解,极少量来源于糖酵解。在有氧状态下,正常心肌首先利用脂肪酸氧化提供人体空腹状态下大约 70% 的心脏三磷酸腺苷,同时正常心肌细胞可氧化葡萄糖为其提供 10%~40% 能量。二者在正常心肌代谢中相互制约,保持一定的平衡。在病理状态下,葡萄糖的利用增加,脂肪酸的利用减少^[16]。越来越多的研究表明心力衰竭时的代谢重构易致心肌收缩功能不全和左室心肌增厚,在心力衰竭的发生、发展中起到重要作用。代谢重构为 van Bilsen 首次提出,即心力衰竭时,心肌细胞脂肪酸、葡萄糖、乳酸、氨基酸等物质代谢紊乱引起心脏能量代谢途径的改变,从而导致心肌结构和功能的异常。同时三磷酸腺苷的形成也可以用于心肌细胞内的离子平衡。研究提示心肌能量代谢药物如曲美他嗪^[17-18]、左卡尼汀^[19]等的调控靶点可能在于:(1)降低循环的脂肪酸水平;(2)抑制脂肪酸的摄取;(3)抑制脂肪酸的氧化;(4)直接促进葡萄糖代谢;(5)过氧化物酶体增殖物激活受体 α 。心肌能量代谢异常与心力衰竭的发生、发展关系密切,因此,可以尝试用改善能量代谢的药物改善心脏功能,或者可以用反映能量代谢的指标来评价心力衰竭相关药物的疗效。

1.6 新型血管扩张药 脑钠肽:心脏功能不全时机体启动一

系列代偿机制,如交感神经系统和 RAAS,来维持心脏泵血功能,以此来维持心、脑等重要器官的血液供应。但是这些系统的过度激活会引起血管收缩,水钠潴留,并加重心脏的前后负荷等。机体为了拮抗上述神经内分泌因子对心脏的毒性作用,通过增加缓激肽、一氧化氮、B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等内源性利钠肽的分泌来对抗。但是,在心力衰竭发生、发展过程中,利钠肽系统对于心脏的保护作用通常不足以与前者对抗^[20]。近年来研究发现的奈西立肽、重组人 BNP(商品名:新活素)等药物可迅速有效改善心力衰竭患者的血流动力学,而且可部分降低神经内分泌因子对心脏的毒性作用,降低患者的住院率。其主要作用是扩张动脉和静脉,降低心脏前后负荷,从而使心排出量增加;抑制转化生长因子诱导的心肌纤维化及炎症因子基因的表达上调,从而逆转心室重构^[21-22]。通过抑制神经内分泌因子的激活及交感神经的兴奋,扩张肾小球的入球小动脉,抑制近曲小管对钠的吸收,使肾小球滤过率和钠排泄量增加,产生明显的利钠利尿作用。BNP 的实验研究已取得一定的进展,其临床使用仍需随机、多中心、双盲的大规模研究。

2 展望

心力衰竭是各种心脏损伤终末阶段的一组复杂症状群,发病率高,其 5 年存活率与恶性肿瘤相仿,成为 21 世纪危害最大的心血管疾病之一。心力衰竭的治疗应从去除诱发因素和基本病因的影响、控制心力衰竭的状态着手,通过药物、手术和必要的心理治疗来实现。而药物治疗始终是大多数患者主要的治疗手段,因此,选择个体化药物治疗方案是心力衰竭治疗成功的关键。

综上所述,心力衰竭的治疗模式正在发生根本性转变,神经体液因素的过度激活而引起的心室重构是心力衰竭发生、发展的基本病理生理过程,传统的“强心、利尿、扩血管”仅能改善患者的临床症状,而 ACEI、 β -受体阻滞剂等药物的应用使心力衰竭的临床预后得到了一定的改善,但病死率和致残率仍然很高。优化心肌的能量代谢尤其调控底物代谢可能是一种比较富有前景的治疗手段,可以更好地改善心肌机械功能,延缓心力衰竭的发展,可作为心力衰竭的一类新策略。BNP 疗效符合现代治疗学的概念,美国临床治疗指导协会已将脑钠肽列入急性心力衰竭伴肺水肿诊断治疗、慢性心力衰竭诊断治疗的指南中,但近几年对该药的研究包含病例数较少,其病死率和预后尚不明确,其临床应用仍需要随机、多中心、双盲的大规模研究。因此,人们一直在努力研究新的治疗措施以期更大限度改善心力衰竭的预后,对于心力衰竭的研究仍然任重道远。

参考文献:

- [1] 张健. 扩张型心肌病[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(7):484-487.
- [2] 王维亭, 赵专友, 汤立达. 心衰治疗靶点与干预研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(6):486-493.
- [3] 艾丽萍. 洋地黄在心力衰竭中的应用[J]. 中国实用医药, 2012, 7(11):144.
- [4] Martinelli MV, Bösch C, Signorell J, et al. Advanced heart failure-treatment options beyond medical management[J]. Ther Umsch, 2011, 68(12):715-723.
- [5] 惠勇, 唐忠仁. β -受体阻断剂治疗慢性心力衰竭 86 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2011, 29(9):253-254.
- [6] 尹慧娟, 黄淑田, 张丽娜, 等. 慢性心力衰竭患者住院期间药物使用情况分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,

2011,9(11):1297-1299.

- [7] Sela N, Baruch N, Assali A, et al. The influence of medical art therapy on quality of life and compliance of medical treatment of patients with advanced heart failure [J]. Harefuah, 2011, 150(2):79-83.
- [8] Ferrario CM. Addressing the theoretical and clinical advantages of combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system; anti hypertensive effects and benefits beyond BP control [J]. Life Sci, 2010, 86(9-10):289-299.
- [9] 张莉芳. 醛固酮受体拮抗剂在慢性心力衰竭中的应用 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(11):66-67.
- [10] 王静, 邵志永, 李凤芹. 抗醛固酮类药物治疗严重充血性心力衰竭 48 例 [J]. 中国实用期刊, 2008, 35(10):91.
- [11] 朱秀兰. 醛固酮受体拮抗剂对慢性充血性心力衰竭疗效的影响 [J]. 西部医学, 2012, 24(3):507-511.
- [12] 姜建平. 联用参麦注射液治疗顽固性心衰 68 例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(12):125.
- [13] 阚秀莲, 杨海波, 姜华, 等. 黄芪对心力衰竭患者心室重构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 31(1):104-105.
- [14] 张忠献, 魏秀娟. 川芎嗪对慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 水平影响的研究 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(17):319-320.
- [15] 高建平, 翁童童, 高妍, 等. 鱼腥草素对小鼠心肌细胞肥大及成纤维细胞增殖的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5):47-49.

· 综 述 ·

AFABP 与 2 型糖尿病相关性的研究进展

王 慧¹综述, 毛丽梅²审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学公共卫生学院
营养与食品卫生学系, 广州 510515)

关键词: AFABP; 2 型糖尿病; 治疗靶点

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)24-2920-04

随着人们生活水平的提高, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 的发病率明显增加, 严重影响人们的生活质量。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose stimulated insulin secretion, GSIS) 受损是导致 T2D 发展的 2 个主要因素。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 (adipocyte fatty acid binding protein, AFABP) 作为小分子量脂肪酸结合蛋白超家族的一员, 不仅调控脂肪细胞的分化, 而且对胰岛素敏感性和糖脂代谢起重要的调节作用, 其在 T2D 等代谢性疾病发病过程中的作用越来越受到人们关注。本文就 AFABP 与 T2D 相关性的研究进展作一简要综述。

1 AFABP 的生物学特性

脂肪酸结合蛋白家族 (fatty acid binding proteins, FABPs) 是一组协调脂质运输和反应的细胞内蛋白质, 相对分子质量为 14~15 kDa^[1]。迄今为止, 至少 9 种脂肪酸结合蛋白已被发现, 根据其组织的特异性, 可分为肝型 (liver-type fatty acid binding protein, LFABP/FABP1)、小肠型 (intestinal-type fatty

- [16] Tuunaen H, Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(2):251-257.
- [17] 梁文武, 马春红, 李华珍. 辛伐他丁联合曲美他嗪治疗 48 例慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2012, 41(13):1265-1266, 1269.
- [18] El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy, a 24-month study [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2008, 5(4):271-278.
- [19] Serati AR, Motamedi MR, Emami S, et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms [J]. Cardiology, 2010, 116(3):178-182.
- [20] 邱晓燕. 血浆 BNP 水平在慢性心衰的诊断、病情及预后评估中的应用价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 29(11):1299-1300.
- [21] Witteles RM. Nesiritide, heart failure, and renal dysfunction: inational xuberance or throwing the body out with the bathwater [J]. Cardiorasc Drug Ther, 2009, 23(2):183-186.
- [22] 张春梅. 重组人脑利钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭 58 例疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2012, 21(5):355-357.

(收稿日期: 2013-01-08 修回日期: 2013-04-22)

acid binding protein, IFABP/FABP2)、心型 (heart-type fatty acid binding protein, HFABP/FABP3)、脂肪细胞型 (adipocyte fatty acid binding protein, AFABP/FABP4/aP2)、表皮细胞型 (epidermal cell-type fatty acid binding protein, EFABP/FABP5/mal1)、回肠型 (ileal-type fatty acid binding protein, IL-FABP/FABP6)、脑型 (brain-type fatty acid binding protein, BFABP/FABP7)、髓磷脂型 (myelin-type fatty acid binding protein, MFABP/FABP8) 和睾丸型 (testis-type fatty acid binding protein, TFABP/FABP9) 等多种类型。

AFABP 是脂肪酸结合蛋白家族中最具特点的成员之一。人类 AFABP 基因定位于 8 号染色体 q21 区域, 含 4 个外显子和 3 个内含子, 包括 3 个顺向和 1 个反向 FSE1 元件 (fat-specific elements 1)、1 个 FSE2 元件 (fat-specific elements 2) 及 1 个甘油-3-磷酸脱氢酶基因, 共编码了 132 个氨基酸, 相对分子质量为 14 588 D。其蛋白质的基本结构是由 10 个反向平行的 β 链和 2 个短 α 螺旋形成的 β -折叠桶, 并且以螺旋-卷曲-螺旋