

势。但是,不同的遗传背景可能会对治疗的敏感性造成差异,这仍需要更多来自实验研究、临床调查的支持及更长时间的探索。

#### 参考文献:

- [1] Carling D, Thornton C, Woods A. AMP-activated protein kinase: new regulation, new roles? [J]. *Biochem J*, 2012, 445(1):11-27.
- [2] Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and Disease [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(3):1025-1078.
- [3] Green AS, Chapuis N, Lacombe C, et al. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in hematological malignancies: from metabolism to cancer cell biology [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(13):2115-2120.
- [4] Ghislat G, Patron M, Rizzuto R, et al. Withdrawal of essential amino acids increases autophagy by a pathway involving Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase kinase-β (CaMKK-β) [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(46):38625-38636.
- [5] Herrero-Martin G, Hoyer-Hansen M, Garcia-Garcia C, et al. TAK1 activates AMPK-dependent cytoprotective autophagy in TRAIL-treated epithelial cells [J]. *EMBO J*, 2009, 28(6):677-685.
- [6] Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, et al. Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5137.
- [7] Chang HW, Lee YS, Nam HY, et al. Knockdown of β-catenin controls both apoptotic and autophagic cell death through LKB1/AMPK signaling in head and neck squamous cell carcinoma cell lines [J]. *Cell Signal*, 2012, 25(4):839-847.
- [8] Gao B, Sun Y, Zhang J, et al. Spectrum of LKB1, EGFR, and KRAS mutations in Chinese lung adenocarcinomas [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(8):1130-1135.
- [9] Suzuki Y, Oonishi T, Kudo T, et al. LKB1, TP16, EGFR, and KRAS somatic mutations in lung adenocarcinomas from a Chiba Prefecture, Japan cohort [J]. *Drug Discov Ther*, 2012, 6(1):24-30.
- [10] Gill RK, Yang SH, Meerzaman D, et al. Frequent homozygous deletion of the LKB1/STK11 gene in non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(35):3784-3791.
- [11] Esteve-Puig R, Canals F, Colomé N, et al. Uncoupling of the LKB1-AMPK alpha energy sensor pathway by growth factors and oncogenic BRAF [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3):e4771.
- [12] Wong PM, Puente C, Ganley IG, et al. The ULK1 complex: Sensing nutrient signals for autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2013, 9(2):124-137.
- [13] Park CW, Hong SM, Kim ES, et al. BNIP3 is degraded by ULK1-dependent autophagy via MTORC1 and AMPK [J]. *Autophagy*, 2013, 9(3):345-360.
- [14] Zhou J, Huang W, Tao R, et al. Inactivation of AMPK alters gene expression and promotes growth of prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(18):1993-2002.
- [15] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR Signaling [J]. *Cell*, 2008, 134(3):451-460.
- [16] Sanli T, Linher-Melville K, Tsakiridis T. Sestrin2 modulates AMPK subunit expression and its response to ionizing radiation in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e32035.
- [17] Zhang J, Yang Z, Xie L, et al. Statins, autophagy and cancer metastasis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(3):745-752.
- [18] Jiang W, Zhu Z, Thompson HJ. Dietary energy restriction modulates the activity of AMP-activated protein kinase, Akt, and mammalian target of rapamycin in mammary carcinomas, mammary gland, and liver [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13):5492-5499.
- [19] Vind BF, Pehmøller C, Treebak JT, et al. Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(1):157-167.
- [20] Hu YL, Jahangiri A, De Lay M, et al. Hypoxia-induced tumor cell autophagy mediates resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(6):979-981.
- [21] Madan E, Gogna R, Bhatt M, et al. Regulation of glucose metabolism by p53: Emerging new roles for the tumor suppressor [J]. *Oncotarget*, 2011, 2(12):948-957.
- [22] Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3271-3273.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2014-02-12)

#### · 综 述 ·

## Lyn 激酶介导的信号途径与支气管哮喘气道黏液高分泌

罗德玉 综述, 李国平<sup>△</sup> 审校

(泸州医学院附属医院呼吸一科, 四川泸州 646000)

**关键词:** Lyn 激酶; 支气管哮喘; 黏液高分泌; 信号途径

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)17-2223-04

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以气道高反应、嗜酸性粒细胞(EOS)浸润为主要特征的气道慢性非特异性炎症性疾病。

大量研究发现哮喘黏液高分泌与慢性炎症和气道重塑有关,杯状细胞增生和黏液高分泌是哮喘气道重塑的特征之一。过量黏液产生、黏液清除力下降、黏液栓的形成,是重症患者发病与死亡率增加的主要原因<sup>[1]</sup>。现在哮喘黏液分泌机制研究主要集中在炎症介质如何导致慢性黏液高分泌方面,以往认为哮喘的炎症与 Th1/Th2 失衡有关,活化的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞会释放 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等各种趋化因子,如调节 T 细胞活化分泌的 RANTES 和嗜酸性粒细胞单核细胞趋化因子(MCP)-1,从而引起气道黏液的高分泌<sup>[2]</sup>。

受体和非受体酪氨酸蛋白激酶都是调节许多细胞生长、分化、凋亡、迁移、免疫反应等信号途径中必不可少的酶,在免疫应答、炎症反应等的过程中起着重要作用。Lyn 激酶是非受体酪氨酸激酶 Src 家族成员之一,它与多种信号途径有关,参与哮喘的炎症与气道重塑,具有正面和负面调节细胞信号的双向调节作用。近来研究发现,Lyn 基因敲除鼠哮喘模型生存率下降,较正常小鼠哮喘模型出现更为明显的变态反应、炎症、Th2 免疫应答、血清高 IgE 水平,表明 Lyn 激酶是一个重要的阴性调节 Th2 免疫应答的激酶,部分研究还发现 Lyn 激酶抑制多肽能抑制嗜酸性粒细胞气道炎症,但其具体调节作用不明<sup>[3]</sup>。本文就 Lyn 激酶介导的信号途径与哮喘气道黏液高分泌的关系综述如下。

## 1 气道正常分泌与高分泌

**1.1 气道正常分泌** 一般情况下,支气管黏膜只分泌少量黏液,湿润呼吸道黏膜,保护小气道,防止其脱水和损伤。气道黏液是一种胶状的液体,是气道上皮细胞的物理屏障。气道黏液主要成分为黏蛋白(MUC),MUC 是一种高度糖基化的蛋白质,其相对分子质量约为  $500 \times 10^3$ ,气道 MUC 主要包括 MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC5B,其中 MUC5AC 和 MUC5B 为分泌型黏蛋白,MUC5AC 主要表达于气道杯状细胞,其水平高低代表了杯状细胞的增生程度,MUC5B 主要表达于黏膜下腺体<sup>[4]</sup>。

**1.2 哮喘黏液高分泌的特点** 黏液高分泌是气道上皮杯状细胞增生和黏膜下腺体肥大等病理变化的结果,过度的黏液产生和黏液清除下降将导致黏液在气道聚集和阻塞气道,也会导致明显咳嗽与呼吸困难。哮喘患者炎症细胞的聚集,上皮细胞的坏死脱落,气道上皮细胞下的纤维化,支气管平滑肌肥大及腺体增生,黏液分泌亢进,形成黏液栓,是哮喘死亡的重要因素。轻度、中度哮喘患者的黏液中富含 MUC5AC,而致死性哮喘患者明显表现出 MUC5AC 和 MUC5B 的高表达<sup>[5]</sup>。

## 2 Lyn 激酶介导的信号途径与哮喘

Lyn 激酶具有广泛的调节作用,可通过 Lyn/PI3K/Akt 途径、Smad 途径和 STAT 信号途径调节哮喘的炎症变态反应。

**2.1 PI3K/Akt 信号途径** 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是细胞内重要的信号转导分子,它通过催化磷脂酰肌醇发生磷酸化而将活化信号传入细胞内。正常情况下,由其活化而产生的类脂产物有 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇[PI(3,4,5)P<sub>3</sub>]和 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇[PI(3,4)P<sub>2</sub>]、3,5-二磷酸磷脂酰肌醇[PI(3,5)P<sub>2</sub>]。其中 PI(3,4,5)P<sub>3</sub> 是 Akt 转位于细胞膜并被活化所必需的。Akt 是相对分子质量约为 57 ku 的丝/苏氨酸蛋白激酶,目前已发现的 Akt 家族成员包括: Akt1、Akt2、Akt3。

研究显示,在哮喘动物模型及哮喘患者中存在 PI3K/Akt 通路的异常活化,PI3K/Akt 信号通路在嗜酸性粒细胞、T 细胞、B 淋巴细胞、肥大细胞的激活和免疫反应中起着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。有研究表明,表皮生长因子(EGFP)可诱导黏液腺

化生并引起 MUC5AC 的过度表达,此外 EGFP 还能激活细胞外信号相关激酶(ERK)1/2 及其下游的 Akt 激酶和 PI3K<sup>[7]</sup>。在反流性食管炎中,通过 PI3K/Akt/AP-1 途径结合胆汁酸能调节食道中 MUC5AC 的表达<sup>[8]</sup>。在体外细胞实验中,用 PI3K 抑制剂 LY294002 能抑制由 IL-13 介导的 MUC2 基因的表达,进而减少细胞 MUC 的产生;在小鼠哮喘模型中,使用 PI3K 抑制剂 LY294002 抑制 PI3K 信号传导通路,可减轻气道高反应性,减轻气道、周围肺组织及血管周围的炎症细胞的浸润,抑制黏液的过度分泌,能显著减少 IL-4、IL-13 等细胞因子的产生,减轻支气管黏膜杯状细胞和平滑肌细胞的增生;另外,在 PI3K 基因敲除鼠哮喘模型中,基因敲除鼠气道炎症和结构重塑明显低于正常小鼠哮喘模型,这一变化可能与其 Smad2/3 和转化生长因子(TGF)- $\beta$  的减少有关<sup>[9-10]</sup>。在人嗜酸性粒细胞中,IL-5 家族成员通过趋化因子诱导 Ras-ERK1/2 和 PI3K/Akt 信号途径,而 Lyn 激酶有助于监管 Ras-ERK1/2 和 PI3K/Akt 的酶联反应,并参与增强嗜酸性粒细胞对过敏原的炎性能力。Lyn 激酶的激活被认为对 IL-5 诱导激活 ERK1/2 和 PI3K 信号通路有重要作用<sup>[11]</sup>。在过度表达磷酸酶 PTPN22 的慢性 B 淋巴细胞性白血病细胞中,获得抑制抗原诱导的凋亡和正调节抗凋亡的 Akt 信号途径,是由于 Akt 通路上的选择性解耦联 Lyn 激酶调节了下游的 B 细胞受体<sup>[12]</sup>。

**2.2 Smad 信号途径** Smads 家族蛋白是参与 TGF- $\beta$  细胞内信号传导的不同动物和人的相关蛋白的统称。现证实的 Smads 有 9 种,根据各自功能不同将其分为 3 类:包括抑制性 Smad、共同通路型 Smad 和受体活化型或通路限制性 Smad。它对 TGF- $\beta$  信号在细胞内的传导过程中有着双向调节作用,不同的 Smad 介导不同的 TGF- $\beta$  家族成员的信号转导。相应的受体与配体 TGF- $\beta$  结合形成的受体复合物,激活 Smads,使其进入细胞核内,共同双向调控它们参与调节靶基因的转录<sup>[13]</sup>。

近年大量研究提示,Smad 蛋白家族的 Smad2、3、6 和 Smad7 都有参与 TGF- $\beta$  的信号转导。目前,仅知道 Smad6 和 Smad7 的功能是抑制受体的激动,可以阻断 TGF- $\beta$  介导的转录反应。Smad2 与 Smad3 一起被 TGF- $\beta$ 1 的 I 型受体磷酸化后,可与 Smad4 形成异源性多聚体,并转入核内与 DNA 结合,激活 DNA 转录,调节靶蛋白的表达。哮喘的炎症反应中 Smad 通路介导 TGF- $\beta$  诱导细胞内信号转导,在哮喘气道重构的形成过程中有着重要的作用。Makinde 等<sup>[14]</sup>发现哮喘患者表现为血清高 TGF- $\beta$ ,杯状细胞增生,气道内黏液分泌增多。在小鼠模型和人类哮喘中,均发现 TGF- $\beta$ /Smad2 信号蛋白在大多数浸润入呼吸道的细胞如 EOS、中性粒细胞、树突状细胞等内表达。Me-Millan 等<sup>[15]</sup>发现,TGF- $\beta$  抗体拮抗剂可抑制 Smad2 的磷酸化,从而调节 TGF- $\beta$ /Smad 信号转导通路,减少气道上皮细胞周围胞外基质的沉积,阻止气道杯状细胞的增生和平滑肌细胞增生。Le 等<sup>[16]</sup>证实 Smad3 缺乏小鼠哮喘模型与正常小鼠哮喘模型相比较,Smad3 缺乏组哮喘小鼠气道上皮细胞黏液分泌量明显减少,支气管平滑肌厚度减低。应用 TGF- $\beta$  抗体拮抗剂可上调 Smad7 的表达,进而调节 TGF- $\beta$ /Smad 信号转导通路的表达,最终调节气道重构的作用。此外还有研究证明,使用 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂 SB431542 封锁 TGF- $\beta$  通路活性,能显著降低 Lyn 激酶的更新和激活,表明 Lyn 激酶可能在 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。

**2.3 STAT6 信号途径** 信号转导子和转录激活子(STAT)能与靶基因调控区 DNA 结合,是一类参与多种细胞因子及趋

化因子信号转导过程的转录因子家族。STAT6 作为其家族成员之一,目前认为它的转录调控作用与酪氨酸磷酸化信号耦联有关,能直接把细胞外信号与基因表达调控联系起来,在哮喘气道炎症中的作用越来越受到重视。

一般情况下,STAT6 以单体非活化的形式存在,当 IL-4、IL-13 与膜受体(IL-4Ra)结合时,引起 JAKs/STAT 系统的激活,通过 JAK/STAT 信号转导途径,胞质内的 STAT6 被激活,引起该蛋白的磷酸化,激活的 SH2 区域形成二聚体,进入细胞核内与特定的 DNA 位点结合,引起 IgE、IL-4R、FcR、Eotaxin 等相关基因的表达。磷酸化的 STAT6 可促进辅助性 T 细胞(Th)分化为 Th2 型,促进 B 细胞的成熟,促进免疫球蛋白转换,转录激活多种趋化因子等,是哮喘发病过程中的重要转录因子<sup>[18]</sup>。在哮喘小鼠模型中已证实 STAT6 蛋白和 STAT6mRNA 呈高表达,且主要表达于杯状细胞。在哮喘的发生发展过程中,变应原的反复刺激、各种炎性细胞因子的诱导,使 STAT6 处于持续活化和过度表达的状态,从而促进 Th2 的分化、增殖,并出现优先表达 IL-4、IL-13 等细胞因子,使 Th1/Th2 平衡失衡,出现气道炎症及气道高反应性;STAT6 在气道黏膜下的高表达,使杯状细胞分化产生黏液增多,加重气道阻塞,介导气道高反应性、EOS 浸润,Ig 亚类转化生成 IgE、IgG1<sup>[19-20]</sup>。已研究表明 Foxa2、STAT6 和 EGFP 信号途径在调节 MUC5AC 产生中起重要作用,Foxa2 基因敲除鼠会出现气道黏液腺的化生和 MUC5AC 的过度表达;在过敏性炎症中,IL-13 和 STAT6 能明显诱导黏液腺化生和 MUC5AC 过度表达,IL-13 能增加气道上皮细胞 TGF- $\beta$ 2 释放与表达<sup>[21]</sup>。Simasko 等<sup>[22]</sup>研究表明,酪氨酸激酶抑制剂 A77-1726 在尿酸存在或不存在的条件下均能抑制 JAK3 和 STAT6 的磷酸化,该研究通过实验证实 A77-1726 能降低 STAT6 与 IgG1 启动子上 STAT6 结合位点的结合,从而阻止 IgG1 的产生。也有学者证明,A77-1726 能阻断 IL-13 对 JAK 激酶的活化作用,导致 JAK 激酶使 STAT6 磷酸化的功能下降。研究表明 Lyn 缺陷小鼠有较高水平的血清免疫球蛋白、IL-4、Th2 免疫反应增强是通过在 EOS 表面的 Fc $\epsilon$ RI 导致 Lyn 信号通路的缺乏而实现的,在肥大细胞,Lyn 激酶已被证明对 Fyn 激酶有抑制作用,而其表达水平可以驱动 PI3K 的活化和 IL-4 的产生<sup>[23]</sup>。

### 3 展 望

综上所述,Lyn 激酶与哮喘的发生有密切关系,Lyn 激酶缺乏将扰乱 PI3K/Akt、TGF- $\beta$ /Smad、STAT6 等信号途径,最终导致严重的、持续的哮喘症状。积极预防、治疗哮喘气道黏液高分泌,对哮喘患者病情控制有重要意义。可通过基因干预等方法调节 Lyn 相关基因的活性及 Lyn 激酶的表达,加强其对下游多种信号通路的调节作用,减轻气道高反应、气道重塑、EOS 浸润等,进而减轻气道的黏液高分泌,从而到达控制和治疗哮喘的目标。

### 参考文献:

- [1] Lai HY, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hyper secretion in asthma and COPD: targeting intracellular signaling pathways[J]. *J Aerosol Med*, 2010, 23(4): 219-231.
- [2] Lai HY, Rogers DF. Mucus hyper secretion in asthma: intracellular signaling pathways as targets for pharmacotherapy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(1): 67-76.
- [3] Beavitt SJ, Harder KW, Kemp JM, et al. Lyn-deficient mice develop severe, persistent asthma; Lyn is a critical negative regulator of Th2 immunity[J]. *J Immunol*, 2005, 175(3): 1867-1875.
- [4] Turner J, Jones CE. Regulation of mucin expression in respiratory diseases[J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(4): 877-881.
- [5] Hewson CA, Haas JJ, Bartlett NW, et al. Rhinovirus induces MUC5AC in a human infection model and in vitro via NF- $\kappa$ B and EGFR pathways[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(6): 1425-1435.
- [6] Thomas M, Edwards MJ, Sawicka E, et al. Essential role of phosphoinositide 3-kinase gamma in eosinophil chemotaxis within acute pulmonary inflammation[J]. *Immunology*, 2009, 126(3): 413-422.
- [7] Yang J, Li Q, Zhou XD, et al. Naringenin attenuates mucous hypersecretion by modulating reactive oxygen species production and inhibiting NF- $\kappa$ B activity via EGFR-P13K-Akt/ERK MAPK signaling in human airway epithelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1/2): 29-40.
- [8] Song S, Byrd JC, Guha S, et al. Induction of MUC5AC mucin by conjugated bile acids in the esophagus involves the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-C/activator protein-1 pathway[J]. *Cancer*, 2010, 117(11): 2386-2397.
- [9] Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, et al. TGF- $\beta$ -FOXO signaling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2010, 463(7281): 676-680.
- [10] Lim DH, Cho JY, Song DJ, et al. PI3K gamma-deficient mice have reduced levels of allergen-induced eosinophilic inflammation and airway remodeling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(2): L210-219.
- [11] Zhu Y, Bertics PJ. Chemoattractant-induced signaling via the ras-ERK and PI3K-Akt networks, along with leukotriene C4 release, is dependent upon the tyrosine kinase lyn in IL-5 and IL-3-primed human blood eosinophils[J]. *J Immunol*, 2011, 186(1): 516-526.
- [12] Negro R, Gobessi S, Longo PG, et al. Overexpression of the autoimmunity associated phosphatase PTPN22 promotes survival of antigen-stimulated CLL cells by selectively activating AKT[J]. *Blood*, 2012, 119(26): 6278-6287.
- [13] Chung SW, Miles FL, Sikes RA, et al. Quantitative modeling and analysis of the transforming growth factor beta signaling pathway[J]. *Biophys*, 2009, 96(5): 1733-1750.
- [14] Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK, et al. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma[J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85(5): 348-356.
- [15] Me-Millan SJ, Xanthou G, Lloyd CM. Manipulation of Allergen-induced airway remodeling by treatment with TGF-beta antibody: effect on the Smad signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5774-5780.
- [16] Le AV, Cho JY, Miller M, et al. Inhibition of allergen induced airway remodeling in Smad-3 deficient mice[J]. *J*

Immunol, 2007, 178(11): 7310-7316.

- [17] Smith PG, Tanaka H, Chantry A, et al. A novel co-operative mechanism linking TGF- $\beta$  and Lyn kinase activation to imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells [J]. *Oncotarget*, 2012, 3(5): 518-524.
- [18] Mccusker CT, Wang Y, Shah J, et al. Inhibition of experimental allergic airways disease by local application of a cell-penetrating dominant-negative STAT6 peptide [J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2556-2564.
- [19] Li CC, Ye LP, Chen XF, et al. Expression of signal transducer and activator of transcription 6 in rat asthma model and the modulatory effect of dexamethasone [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2005, 43(7): 521-525.
- [20] Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, et al. Interleukin 4 and interleukin 13 signaling connections maps

[J]. *Sei*, 2003, 300(5625): 1527-1528.

- [21] Evans CM, Koo JS. Airway mucus: the good, the bad, the sticky [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 332-348.
- [22] Simasko K, Chong AS, Jack H M, et al. Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine Phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in Ig-G1 production [J]. *J Immunol*, 1998, 160(4): 1581-1588.
- [23] Gomez G, Gonzalez-Espinosa C, Odom S, et al. Impaired Fc $\epsilon$ RI-dependent gene expression and defective eicosanoid and cytokine production as a consequence of Fyn deficiency in mast cells [J]. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7602-7610.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-03-22)

· 综 述 ·

## $\beta$ 受体阻滞剂在慢性心力衰竭中的临床应用

周长文<sup>1</sup>综述, 罗素新<sup>2</sup>审校

(1. 重庆北部新区第一人民医院心内科 401121; 2. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

**关键词:** 心力衰竭; 肾上腺素能  $\beta$  受体拮抗剂; 心功能

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 17. 046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2226-03

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病发展的严重终末阶段,具有高发率和高病死率的特点。随着社会人口老龄化的发展,CHF已成为心血管疾病患者发生终点不良事件的主要原因<sup>[1]</sup>。自20世纪60年代以来, $\beta$ 肾上腺素能受体阻滞剂( $\beta$ 受体阻滞剂)已广泛应用于心血管系统疾病的治疗。 $\beta$ 受体阻滞剂在心力衰竭、冠心病、高血压、心肌病、心律失常等心血管疾病的治疗中可发挥重要的作用。 $\beta$ 受体阻滞剂是目前CHF治疗中最常用和有效的药物之一,不仅可缓解CHF患者的症状、增加运动耐量、提高生活质量,而且可降低CHF患者的死亡率。本文就 $\beta$ 受体阻滞剂在CHF患者中的临床应用做一综述。

### 1 $\beta$ 受体阻滞剂治疗 CHF 的作用机制

现有研究表明,导致CHF发生、发展的病理、生理过程是患者神经内分泌系统以及神经内分泌细胞因子的长期、慢性激活,导致心肌细胞损伤、重塑和功能障碍。因此,阻断神经内分泌系统长期过度激活,防止心肌重塑,维护心功能是治疗CHF的关键<sup>[2]</sup>。心力衰竭患者体内去甲肾上腺素水平短期急剧上升可直接损伤心肌细胞,而长期慢性过度激活可介导心肌重塑,这就是应用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗CHF的基础理论。 $\beta$ 受体阻滞剂与正性肌力药物不同,它降低心肌细胞的耗氧及抑制CHF患者交感神经活性、抑制心室重构,发挥其生物学效应,达到改善心功能的目的。

$\beta$ 受体阻滞剂具有很强的负性肌力,曾一度禁用于CHF患者。现有大量研究表明 $\beta_1$ 受体是 $\beta$ 受体阻滞剂保护心脏的主要作用靶点。由于心力衰竭患者中 $\alpha_1$ 受体和 $\beta_2$ 受体作用增强,而 $\beta_1$ 受体作用逐渐减弱,因此临床中应用兼有 $\beta_1$ 受体、 $\beta_2$ 受体和 $\alpha_1$ 受体阻断作用的非选择性的 $\beta$ 受体阻滞剂可更有

效抑制交感活性,抑制儿茶酚胺导致的心肌细胞损伤和凋亡,阻断并逆转心室重构,从而保护、改善心功能;同时通过阻断 $\alpha_1$ 受体,降低外周血管阻力,并扩张冠状动脉,增加心肌血供,抵消因 $\beta$ 受体阻滞引起的心肌抑制作用,对CHF患者的治疗获益更大<sup>[3]</sup>。

### 2 $\beta$ 受体阻滞剂治疗 CHF 的循证医学证据

早在1999年超过2000例的大规模随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)研究表明,在CHF患者治疗中应用不同 $\beta$ 受体阻滞剂,与安慰剂相比,均获得了卓越的疗效。发表在Lancet杂志上的CIBIS- II (cardiac in sufficiency bisoprolol study II)研究,入选的主要是NYHA III级的重度CHF患者2647例,给予最大剂量10 mg/d比索洛尔口服,平均随访16个月。试验结果显示:研究对象总住院率降低20% ( $P=0.0006$ ),总死亡率降低34% ( $P<0.0004$ );其中,因CHF急性加重的再住院率下降36% ( $P<0.0001$ );猝死率降低44% ( $P=0.001$ )。同年发表在Lancet杂志上的MERIT-HF (metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure)研究共纳入3991例NYHA心功能II~III级心脏病患者,给予琥珀酸美托洛尔缓释片最大剂量200 mg/d、平均剂量159 mg/d,平均随访18个月。美托洛尔缓释片组总死亡率降低34% ( $P=0.006$ ),其中不良心血管事件死亡率下降38% ( $P=0.0003$ );特别是猝死率下降41% ( $P=0.0002$ );HF引起的死亡率下降49% ( $P=0.0023$ )。上述临床试验证实,比索洛尔或琥珀酸缓释美托洛尔均能显著降低死亡率达34%。

到目前为止已有逾2万例CHF患者应用 $\beta$ 受体阻滞剂,约20个以上安慰剂RCT。入选者均有收缩性心功能障碍(LVEF<35%~45%),包括病情相对稳定的IV级、急性心肌