

缬沙坦治疗老年性心力衰竭的分子生物学机制

刘庆虹 综述,袁云华 审校(四川省泸州市人民医院 646000)

【关键词】 心力衰竭; 缬沙坦; 血管紧张素Ⅱ; 血管紧张素Ⅱ受体; 老年人

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.06.050 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)06-0736-02

老年性心力衰竭是常见的老年性疾病,发病率及死亡率均很高。其发生、发展的机制是心脏重塑,而交感神经系统和肾素-血管紧张素系统(RAS)的过度激活则导致心力衰竭进行性恶化,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是 RAS 最重要的血管活性物质,通过与受体结合发挥作用。为此,就血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)治疗老年性心力衰竭的作用机制和应用进展简述如下。

1 老年性心力衰竭的特点

老年性心力衰竭发病率高,欧洲心脏病协会(ESC)报道 2008 年中 70~80 岁以上患病率为 10%~20%;症状不典型,可以不出现活动性呼吸困难,而表现为劳动力下降;有些主要表现为精神症状,如头晕、失眠、烦躁不安;有些主要表现为大汗淋漓,以面部和颈部为主;发绀明显(嘴唇和甲床),多见潮式呼吸,呼吸增快大于 25 次/分,心率减慢;有些出现咳嗽、气急、纳差、意识障碍并伴双肺哮鸣音和湿啰音;多见卧位性干咳,站立或坐位不出现咳嗽;消化道症状多见,表现为食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹胀;白天尿量减少,夜间尿量增多;有些老年人长期卧床,水肿出现在骶尾部而非下肢;多见胸腔积液,双侧为主,右侧次之,左侧少见等;伴随疾病多,如肾功能不全、肺部疾病、贫血、糖尿病等;老年性心力衰竭最常见病因为高血压、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、糖尿病性心脏病、贫血性心脏病、心房纤颤等。心房纤颤可以加重心功能不全,在老年患者中发病率很高,随年龄增长发病率逐年增高。老年性心力衰竭重要的病理生理基础是心室重塑导致的心室舒张和收缩功能障碍,而血管紧张素(Ang)及 Ang 的受体(AT1)在其中起重要作用。

2 AngⅡ

心脏重塑是由一系列复杂的分子和细胞机制导致的心脏功能和表型的变化^[1],这些变化包括心肌细胞增生、肥大、纤维化、部分心肌细胞凋亡、细胞外基质沉积或降解增加等,引起心脏重塑的主要因素有血流动力学和神经内分泌-细胞因子系统,而 RAS 特别是 AngⅡ在上述过程中起了非常重要的作用。AngⅡ的产生一条是经典的血管紧张素转化酶(ACE)经典血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)途径,血管紧张素原在肾素作用下转化为血管紧张素Ⅰ(AngⅠ),ACE 是一种二肽羧基肽酶,可把 AngⅠ转化为 AngⅡ。但是 ACEI 并不能完全阻断 AngⅡ的产生,故研究发现存在另一条非 ACEI 途径,即在特殊部位(如心脏、肾脏、周围血管等)发现一种糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶即胃促胰酶(chymase),能作用于 AngⅠ的羧基末端,使之转化为 AngⅡ,对自身或邻近细胞和组织产生作用(即自分泌和旁分泌作用)。此外,血管紧张素原在一些酶的作用下也可不经过 AngⅠ步骤,直接转化为 AngⅡ。这些酶有中性粒细胞中的组织蛋白酶 G 和弹性蛋白酶,血管组织中的组织纤溶酶原激活酶和 tonin。目前认为在心血管中约 80% AngⅡ是通过胃促胰酶。因此,从上述 AngⅡ的各生成途径上考虑,单纯用 ACEI 不能完全阻断 AngⅡ的产生,肾素抑制剂和 AngⅡ

受体拮抗剂可能会发挥更为有效的作用。AngⅡ使血管强烈收缩,促使醛固酮分泌,引起水钠潴留,增加心肌收缩力,引起心室肥厚和心肌纤维化。而局部 AngⅡ表达过量是心脏重塑分子基础之一,心脏局部 AngⅡ特点为在心脏中可以检测到,可使受损的心功能进一步恶化,还参与了心脏离子通道的重塑过程,引起细胞内钙超载,加剧心房的电重构,并直接作用于心房肌,导致心房肌细胞增生和间质纤维化,引起心房结构重构,从而导致心房纤颤等心律失常。AngⅡ对心血管系统的作用主要通过 AT1 而实现。基础研究显示:AngⅡ和 AT1 结合引起血管收缩、细胞增殖、基质形成、促进炎症反应与氧化应激反应、醛固酮分泌及血管内皮障碍。

3 AT

AT 受体分为 4 种亚型,即 AT1、AT2、AT3 与 AT4,其中 AT1 和 AT2 主要存在于心血管系统中。AT1 主要分布在人体的血管、心脏、肾脏、肾上腺等部位,AT2 在胚胎期几乎存在于所有组织中,在成年期存在于心、脑、肾、肺等组织器官中,二者作用机制相反^[2]。AngⅡ对心血管的不利作用主要是通过 AT1 受体来实现,其作用包括刺激心肌细胞生长及正性变时、变力效应,刺激血管平滑肌细胞分裂增殖,收缩血管平滑肌,刺激血管升压素及醛固酮分泌释放,导致水钠潴留,加重心脏的前后负荷,促进心肌肥厚、心肌纤维化。AT1 被 AngⅡ兴奋后激活一系列信号传导系统:激活电压依赖性钙通道,引起钙大量从内质网释放入胞质,导致心肌平滑肌收缩和醛固酮分泌增加;促分裂原蛋白激活蛋白激酶(MAPKs),从而激活早期生长应答,促进细胞分裂和肥大;激活磷脂酶 A2(PLA2),生成花生四烯酸,再生成前列腺素 E2(PGE2),PGE2 具有致炎作用;激活磷脂酶 C(PLC),导致 1,4,5 三磷酸肌醇(IP3)生成,促进胞内储存钙的释放,引起平滑肌收缩;抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性,使 cAMP 生成减少,引起血管收缩;还对心脏传导系统的变时性效应产生作用,是引起快速心律失常(如心房纤颤)的机制之一,而快速心律失常将加重心力衰竭。AT2 具有拮抗 AT1 的功能,对抗细胞生长和心肌肥厚及促细胞分化、凋亡,促进一氧化碳产生和释放,从而扩张血管,降低血压。

4 ARB 作用机制

研究表明,所有的 ARB 都选择性地阻滞循环和组织中的 AT1,ARBs 拮抗 AT1 的同时,促进与 AT2 结合,发挥保护心脏和改善心功能的作用。ARBs 在老年性心力衰竭中的作用机制至少包括以下方面:(1)直接作用于心脏、肾脏、血管壁上的 AT1 使两条途径产生的 AngⅡ都能阻断,从而使外周血管扩张,水钠潴留缓解,心脏的前后负荷减轻。(2)作用于交感神经突触前膜的 AT1,使去甲肾上腺素释放减少,交感神经活性减低恢复颈动脉窦的敏感性,减轻过高的交感张力,减低心率。(3)AT1 的抑制使体内肾素和 AngⅡ代偿性升高,作用于 AT2 受体,使 AT2 活性增强,拮抗 AT1 的作用,抑制细胞增殖并加速细胞凋亡,对抗心脏和血管重塑,延迟或逆转心肌肥厚,降低

左室重量指数,改善心功能。(4)房颤患者存在明显的心房肌结构重构,这种重构是导致房颤发生、发展的重要病理基础,并与肾素-血管紧张素系统和基质金属蛋白酶(MMP)系统的激活密切相关。柯丹等^[3]发现,MMP-2 高表达可能是房颤纤维化的重要因素。另外,一项研究从分子生物学角度显示肾素-血管紧张素系统的基因多态性与房颤发生有一定关系^[4],并且发现房颤患者心房中血管紧张素转化酶表达增加和 Ang II 受体密度上调,房颤患者长期服用 ARB 类药物后血清 MMP-2 水平降低^[5],在房颤的一级预防中,ARB 主要通过有效阻断 RAS,抑制 MMP-2 基因表达改善心房结构重构,并通过作用于离子通道抑制心房电重构等机制预防房颤。提示 ARB 类药物可能通过抑制 MMP-2 基因表达发挥心血管保护作用。LIFE、CHARM、VALUE 以及 Val-HeFT 等研究分别证实 ARB 在房颤预防中的肯定作用和稳固地位。ARB 与 ACEI 的区别在于:ACEI 只能阻断系统 ACE 途径产生的 Ang II,长期应用会发生“醛固酮逃逸”,ACEI 的有效作用会减弱^[6-7],不影响 AT2 受体作用;ARB 能阻断所有途径产生的 Ang II,可以更完全地阻断肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)的作用,拮抗 AT1,同时还增强 AT2 受体的有益作用(包括引起血管扩张、抗细胞增殖等),从而发挥对慢性心力衰竭(CHF)的治疗作用^[8];ARB 不抑制缓激肽的降解,无咳嗽不良反应,耐受好,且少有血管神经性水肿的不良反应;ARB 在血肌酐小于 50 mg/L、肌酐清除率大于 10 mL/min 时可以使用,ACEI 在血肌酐小于 30 mg/L、肌酐清除率大于 30 mL/min 时可以使用。

5 缬沙坦治疗心力衰竭所带来的临床益处

Val-HeFT 试验^[9]即缬沙坦心力衰竭治疗试验结果显示:缬沙坦降低全因病死率和发病率,降低首次心力衰竭住院率,而且还改善了心力衰竭症状与 NYHA 分级,增加了射血分数(EF),从根本上改善了患者的生活质量。更为重要的是缬沙坦明显改善未经 ACEI 治疗患者的存活率。这提供了缬沙坦和 ACEI 在降低发病率和病死率方面等效的强有力的证据。

6 缬沙坦治疗与心力衰竭相关疾病的研究

(1)缬沙坦治疗高血压的研究。VALUE 研究^[10]中缬沙坦与钙通道阻断剂的联合应用不仅可以早期控制血压,而且能够最大限度地降低包括心肌梗死、脑卒中、心力衰竭在内的各项终点,具有广阔的开发和应用前景。结果显示:缬沙坦在与对照组同等程度降压的基础上,均使心血管风险、心力衰竭住院率、心绞痛住院率、卒中住院率下降。(2)缬沙坦预防糖尿病的作用。VALUE 试验中缬沙坦降低新发糖尿病的危险性。国内外有报道,ARB 通过拮抗 AT 受体而抑制胰岛 β 细胞钙超载以发挥保护胰岛 β 细胞的功能,从而使糖耐量下降及空腹血糖受损患者恢复至正常血糖,降低糖尿病的发生率^[11]。(3)缬沙坦预防新发房颤的作用。VALUE 研究中缬沙坦降低房颤的危险性,降低新发房颤和持续性房颤。

7 结 论

老年性心力衰竭发病率高,伴发疾病多,心脏重塑是老年性心力衰竭最重要的病理生理基础,RAS 参与了心血管疾病

的发生与发展,而 Ang 及 AT 在其中起重要作用。缬沙坦针对发病机制,阻断 ACE 途径和非 ACE 途径产生的 Ang II,拮抗 AT1,激活 AT2,从而抑制 Ang II 缩血管;抑制细胞增殖、纤维化,对抗心房、心室重塑和血管重塑,延迟或逆转心肌肥厚以及改善心功能;抑制醛固酮分泌,减少水钠潴留,扩张血管,减轻心脏前后负荷;作用于离子通道,抑制心房电重构,预防心房纤颤的发生。CHARM 研究完成之后,2006 年欧洲和美国公布新的心力衰竭治疗指南,重新确定了 ARB 在心力衰竭治疗中的地位,使之由二线药物上升为一线药物,相信以后 ARB 治疗心力衰竭的证据会越来越多。

参考文献

- [1] 姜立群.心力衰竭分子机制研究的新进展[J].中国循环杂志,2002,17(6):476-478.
- [2] 孟永,李芳.血管紧张素 II-2 型受体在心脏保护方面的研究进展[J].心血管病学进展,2007,28(6):921-924.
- [3] 柯丹,许春萱,林亚洲.心房颤动患者心房纤维化分子基础的临床研究[J].中华心血管病杂志,2005,33(5):459-463.
- [4] Tsai CT,Lai LP,Lin JL,et al. Renin-Angiotensin System gene poly morphisms atrial fibrillation[J]. Circulation, 2004,109(13):1640-1646.
- [5] 闫世林,刘满江.血管紧张素 II 受体拮抗剂对房颤患者 MMP-2 水平的影响[J].实用医技杂志,2008,15(28):3818-3819.
- [6] Struthers AD. Aldosterone;cardiovascular assault[J]. Am Heart J,2002,144:S2-S7.
- [7] 黄峻.血管紧张素受体阻滞剂在慢性心力衰竭治疗中的重要作用[J].中华心血管病杂志,2006,34(9):773-774.
- [8] Oishi Y,Ozono R,Yoshizumi M,et al. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of ATI receptor antagonist in postmyocardial infraction remodeling[J]. Life Sci, 2006,80(1):82-88.
- [9] Cohn JN,Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. N Engl J Med,2001,345:1667-1675.
- [10] Mochizuki S,Dahlof B,Shimozu M,et al. ValSartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease(Jikei Heart Study):a randomized, open-label,blinded endpoint morbidity-mortality study[J]. Lancet,2007,369:1431-1439.
- [11] 刘敏,蔡德鸿,张桦,等.血管紧张素 II 对人胰岛 β 细胞分泌功能的影响及氯沙坦的保护作用[J].中国实用内科杂志,2007,27(23):1836-1838.

(收稿日期:2010-08-27)