

慢性心力衰竭并发肌少症的研究进展

张培 综述 刘剑 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】肌少症是慢性心力衰竭患者的常见并发症,也是影响慢性心力衰竭患者预后的重要危险因素之一。近年来的研究表明,血管紧张素Ⅱ、肌肉生长抑制素、促炎症因子、胰岛素样生长因子-1、卵泡抑制素和睾酮参与了慢性心力衰竭并发肌少症的病理过程,体育锻炼、血管紧张素转换酶抑制剂和必需氨基酸等可治疗慢性心力衰竭并发的肌少症,对此做一综述。

【关键词】慢性心力衰竭;肌少症;研究进展

【中图分类号】R 541.6⁺1

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.015

Research Progress in Chronic Heart Failure-induced Sarcopenia

ZHANG Pei, LIU Jian

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】Sarcopenia is a common complication of chronic heart failure and one of the most important risk factors influencing prognosis of chronic heart failure patients. Research studies in recent years indicate that angiotensin Ⅱ, pro-inflammatory cytokines, myostatin, insulin-like growth factor-1, follistatin and testosterone play roles in the pathogenesis of sarcopenia induced by chronic heart failure. Moreover, physical exercise, angiotensin converting enzyme inhibitor and essential amino acid have therapeutic effects in the treatment of chronic heart failure-induced sarcopenia. The research progress of these fields was reviewed in this paper.

【Key words】Chronic heart failure; Sarcopenia; Research progress

1 慢性心力衰竭与肌少症的关系

慢性心力衰竭是各种心脏疾病发展的终末阶段,是导致心脏病患者死亡的重要原因。肌少症(sarcopenia)亦称骨骼肌减少症或增龄性骨骼肌减少,是以骨骼肌质量、力量以及功能的降低为主要特征的退行性综合征。

肌少症是慢性心力衰竭患者的常见并发症,外周骨骼肌组织减少在大部分慢性心力衰竭患者疾病的早期即可出现^[1]。研究显示,合并肌少症的慢性心力衰竭患者常常表现出低握力、低股四头肌肌力、低6分钟步行距离、低左心室射血分数、低运动峰耗氧量^[2]。射血分数保留的老年慢性心力衰竭患者与同龄正常对照组相比,腿部及全身的非脂质质量显著减少,并且与慢性心力衰竭患者运动峰值耗氧量及身体运动能力下降密切相关^[3]。而发生心源性不良事件的慢性心力衰竭患者的去脂身体质量指数(fat free mass index, FFMI)相较未发生不良事件的慢性心力衰竭患者低,这提示FFMI可能是慢性心力衰竭预后的一项

重要指标^[4]。现介绍慢性心力衰竭合并肌少症的发病机制及其治疗进展。

2 慢性心力衰竭并发肌少症的发病机制

2.1 血管紧张素Ⅱ

血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)是肾素-血管紧张素系统中的主要效应分子,其在慢性心力衰竭患者体内伴随着神经体液代偿性的调节而升高。Ang Ⅱ不仅可以增强泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)活性,促进蛋白质水解,还可以通过各种途径抑制蛋白质的合成^[5]。动物实验证明^[6],注射 Ang Ⅱ可以引起肌环指蛋白1(MuRF-1)表达增加,增强UPS活性,加速蛋白质水解,并引起活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)升高。ROS不仅可以促进肌萎缩素1(atrogin-1)和MuRF-1的基因表达,增强UPS活性,加速蛋白质水解;还可以降低细胞膜内钙离子(Ca^{2+})-ATP酶活性,使细胞质 Ca^{2+} 浓度升高,从而升高钙蛋白酶活性,加强细胞内的蛋白质水解作用;并且可以激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3

(caspase-3), 而后者为一种内切蛋白酶, 可以引起蛋白质降解。

骨骼肌的再生主要依赖于骨骼肌干细胞即卫星细胞的增殖来修复受损的肌纤维或形成新的肌纤维。Yoshida 等^[7-8]的研究显示, 在心脏毒素诱导的损伤模型中, Ang II 可以显著地降低卫星细胞的数量, 并且阻止心脏毒素诱导的肌肉损伤后的再生。Ang II 通过血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)减少卫星细胞生肌调节因子(myoblast determinator, MyoD)的表达, 抑制 Notch 信号通路, 从而抑制卫星细胞的增殖。与 AT1R 相比, 血管紧张素 II 2 型受体(AT2R)表现出不同的生物学效应, AT2R 主要表达在处于分化状态的卫星细胞上, AT2R 的激活可以抑制细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路, 促进骨骼肌再生及成肌细胞分化过程。而在心脏毒素诱导的损伤模型中, AT2R 的表达下调, 限制了卫星细胞的增殖效应。因此, 慢性心力衰竭后体内高浓度的 Ang II 与肌少症的发展有着密切联系。

2.2 肌肉生长抑制素

肌肉生长抑制素(myostatin)是转化生长因子 β 超家族的成员, 是骨骼肌生长的负调控因子。肌肉生长抑制素与活化素受体蛋白 2B(ActR2B)结合, 激活 Smad 蛋白家族, 后者可以抑制蛋白质的转录并通过 UPS 加速蛋白质水解^[9]。Heineke 等^[10]的研究显示, 慢性心力衰竭的小鼠心肌细胞可以释放肌肉生长抑制素, 后者参与肌肉萎缩的发生; Gielen 等^[11]报道, 与同龄健康对照组相比, 慢性心力衰竭患者股外侧肌中肌肉生长抑制素 mRNA 的表达明显升高; Lenk 等^[12]的研究得出了相同的结论。同时, 动物实验进一步证实, 抑制肌肉生长抑制素, 可以改善骨骼肌的含量及功能^[13-14], 提示高表达的肌肉生长抑制素参与了慢性心力衰竭并发肌少症的病理过程。

2.3 促炎症因子

参与慢性心力衰竭肌少症的促炎症因子(proinflammatory cytokine)主要为肿瘤坏死因子(TNF)及白介素(IL)。TNF- α 与其受体结合后, 通过线粒体的电子传递产生 ROS, 从而激活核因子- κ B, 而后者可以增强 UPS 活性, 加速蛋白质水解^[15]。TNF- α 还可以激活金属蛋白酶, 从而调控细胞凋亡, 并且通过 FoxO 转录因子激活溶酶体的自噬途径。动物实验显示, 慢性心力衰竭大鼠循环及局部骨骼肌组织中的促炎症因子包括 TNF、IL-1 β 、IL-6 表达增高^[16]。Toth 等^[17]的研究证实, 慢性心力衰竭患者体内许多炎症标志物较对照组明显增加, 且循环中 TNF- α 水平越高, 肌肉的质量越小, TNF- α 和 IL-6 水平增高与患者伸膝肌力和

前臂握力的减弱有关, 且 TNF- α 和 IL-6 的水平与有氧代谢能力呈负相关。这些研究提示, 促炎症因子可能是导致慢性心力衰竭时骨骼肌萎缩及其收缩功能障碍的影响因素之一。

2.4 胰岛素样生长因子-1

人类胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是由 70 个氨基酸残基组成的单链肽, 它是生长激素的下游因子, 对骨骼肌细胞的生长代谢具有重要的调控作用。IGF-1 可以通过 Akt 作用于 mTOR, 促进蛋白质合成; 也可以通过 Akt 抑制糖原合成酶激酶 3 β , 调节肌肉生长^[18]。Hambrecht 等^[19]发现慢性心力衰竭患者骨骼肌组织中 IGF-1 mRNA 的表达量下降, 运动训练可以改善这一状态。在动物模型中, IGF-1 表达的下调与肌纤维横截面积的减少相关, 提示慢性心力衰竭发生时 IGF-1 表达水平的下降与骨骼肌的收缩功能障碍密切相关^[16], 因此, 慢性心力衰竭发生时, IGF-1 的水平下调可能是导致慢性心力衰竭患者出现肌少症的重要原因之一。

2.5 卵泡抑制素

卵泡抑制素(follistatin)是一种由卵泡颗粒细胞产生的一种非类固醇物质, 对肌肉生长抑制素有很强的拮抗作用。动物实验证明, 过度表达卵泡抑制素的转基因小鼠, 肌肉含量显著增加^[20]。Lima 等^[21]的研究显示, 心力衰竭大鼠体内卵泡抑制素的表达下降, 而这与其骨骼肌营养减少相关, 提示卵泡抑制素可能参与慢性心力衰竭肌少症的发病过程。

2.6 睾酮

睾酮(testosterone)由男性睾丸的间质细胞、女性卵巢的卵泡内膜细胞分泌, 可以与细胞质内的雄激素受体结合并通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径促进蛋白质转录, 增加肌肉质量和肌肉蛋白质合成^[20]。血清中, 睾酮的水平随着年龄的增长逐渐下降。与同龄健康人相比, 慢性心力衰竭患者血清睾酮水平随年龄增长而下降的速度更为迅速, 且这一现象在年龄 < 45 岁的男性慢性心力衰竭患者中表现得更为明显^[22]。Jankowska 等^[23]的研究报道, 慢性心力衰竭患者体内睾酮水平降低, 且睾酮水平的降低与慢性心力衰竭患者运动峰值耗氧量降低密切相关, 提示睾酮对慢性心力衰竭患者骨骼肌的结构及功能减退起着重要作用。

3 慢性心力衰竭并发肌少症的治疗进展

3.1 体育锻炼

体育锻炼是目前治疗慢性心力衰竭患者肌少症的唯一有效且具有充分临床证据的方法。研究显示,

体育锻炼可以减少氧化应激,降低 UPS 活性^[12,24],减少炎症细胞因子尤其是 TNF 及其可溶性受体、IL-6 的表达^[25],并且可以逆转晚期慢性心力衰竭患者体内高表达的肌肉生长抑制素^[12]。Hsieh 等^[26]所进行的 meta 分析显示,体育锻炼可以改善心脏移植患者的运动峰值耗氧量及肌肉力量。因此,适当的体育锻炼可以有效地改善慢性心力衰竭患者肌肉萎缩及力量,提高生活质量。

3.2 血管紧张素转换酶抑制剂

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)长期用于心血管疾病的一级和二级预防。目前认为,ACEI 可以通过多条途径改善骨骼肌的功能。ACEI 改善骨骼肌肌肉功能的机制包括增加 I 型肌纤维,促进内皮细胞增生,增加骨骼肌肌肉血流量,提高胰岛素敏感性,增加线粒体功能,减少促炎症因子 TNF- α 、IL-6 的产生,提高交感神经功能等。Onder 等^[27]的研究显示,与服用其他降压药物的患者相比,服用 ACEI 的高血压患者的肌纤维横截面积更大,行走速度下降更为缓慢。因此,有些学者认为,使用 ACEI 治疗肌少症同体育锻炼一样有效。

3.3 必需氨基酸

必需氨基酸(essential amino acid)是人体不能合成或合成速度不能满足人体需要,必须从食物中摄取的氨基酸,它不仅是合成蛋白质的重要原料,而且也作为机体正常代谢和生长提供物质基础。Aquilani 等^[28]的研究纳入 38 例慢性心力衰竭患者,其中 21 例患者每天口服补充必需氨基酸 8 g,2 个月后,相比于对照组,这些患者的运动峰值耗氧量及 6 分钟步行距离均得到了显著改善。Wandrag 等^[29]提出,在饮食中加入必需氨基酸可能会改善肌肉质量,但是,尚不清楚是否可以改善肌肉的力量及功能。上述研究表明,补充必需氨基酸可能是治疗慢性心力衰竭患者肌少症的一种有效办法。

3.4 其他治疗方法

睾酮可以增加肌肉质量和肌肉蛋白质合成代谢,研究显示,与对照组相比,接受睾酮治疗的慢性心力衰竭患者的肌肉力量、运动峰值耗氧量及心功能均得到改善^[30]。胃饥饿素(ghrelin)是胃产生的一种脑钠肽,动物实验证明,胃饥饿素及其类似物可以显著提高慢性心力衰竭大鼠的去脂体质量^[31]。但上述方法的治疗效果及应用价值仍需大量临床实验证明。

4 结束语

肌少症是慢性心力衰竭患者的一种常见并发症,与慢性心力衰竭患者的预后密切相关。近年来的研究表明,Ang II、肌肉生长抑制素、促炎症因子、IGF-1、

卵泡抑制素和睾酮参与了慢性心力衰竭并发肌少症的病理过程。对于合并肌少症的慢性心力衰竭患者,应鼓励他们积极加强体育锻炼,并考虑使用 ACEI 和必需氨基酸等药物治疗。

【参考文献】

- [1] Loncar G, Fülster S, von Haehling S, et al. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 162(2):77-85.
- [2] Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure; results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF)[J]. *J Eur Heart*, 2013, 34(7):512-519.
- [3] Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(8):968-975.
- [4] Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, et al. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(2):118-122.
- [5] Cabello-Verrugio C, Córdova G, Salas JD. Angiotensin II: role in skeletal muscle atrophy[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2012, 13(6):560-569.
- [6] Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2):143-147.
- [7] Yoshida T, Galvez S, Tiwari S, et al. Angiotensin II inhibits satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(33):23823-23832.
- [8] Yoshida T, Huq TS, Delafontaine P. Angiotensin type 2 receptor signaling in satellite cells potentiates skeletal muscle regeneration[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(38):26239-26248.
- [9] Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, et al. The role of myostatin in muscle wasting: an overview[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2(3):143-151.
- [10] Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, et al. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure[J]. *Circulation*, 2010, 121(3):419-425.
- [11] Gielen S, Sandri M, Kozarek I, et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging catabolism study[J]. *Circulation*, 2012, 125(22):2716-2727.
- [12] Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2012, 19(3):404-411.
- [13] Murphy KT, Koopman R, Naim T, et al. Antibody-directed myostatin inhibition in 21-mo-old mice reveals novel roles for myostatin signaling in skeletal muscle structure and function[J]. *FASEB J*, 2010, 24(11):4433-4442.
- [14] Busquets S, Toledo M, Orpí M, et al. Myostatin blockage using actR II B antagonism in mice bearing the Lewis lung carcinoma results in the improvement of muscle wasting and physical performance[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012, 3(1):37-43.
- [15] Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective[J]. *Respir Res*, 2001, 2(5):269-272.
- [16] Schulze PC, Gielen S, Adams V, et al. Muscular levels of proinflammatory cytokines correlate with a reduced expression of insulin like growth factor-I in chronic heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2003, 98(4):267-274.
- [17] Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, et al. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(2):179-187.

- [18] Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models[J]. *Skeletal Muscle*, 2011, 1(1):4.
- [19] Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005, 12(4):401-406.
- [20] Iellamo F, Volterrani M, Calmanti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure. A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 56(16):1310-1316.
- [21] Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure[J]. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91(1):54-62.
- [22] Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival[J]. *Circulation*, 2006, 114(17):1829-1837.
- [23] Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(5):442-450.
- [24] Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e41701.
- [25] Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review[J]. *Congest Heart Fail*, 2011, 17(3):110-114.
- [26] Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis[J]. *Cardiology*, 2011, 120(1):27-35.
- [27] Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9310):926-930.
- [28] Aquilani R, Opasich C, Gualco A, et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(11):1127-1135.
- [29] Wandrag L, Brett SJ, Frost G, et al. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2015, 28(4):313-330.
- [30] Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional capacity, skeletal muscle performance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(10):919-927.
- [31] Palus S, Schur R, Akashi YJ, et al. Ghrelin and its analogues, BIM-28131 and BIM-28125, improve body weight and regulate the expression of MuRF-1 and MAFbx in a rat heart failure model[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e26865.

收稿日期:2015-11-25 修回日期:2015-12-23

n-3 多不饱和脂肪酸对心血管疾病的临床应用

史敬 综述 马依彤 审校

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】近年来大量的研究发现, n-3 多不饱和脂肪酸对控制和避免心脏系统疾病及相关慢性疾病发生风险会产生极其良好的作用, 但是目前大多数临床医生对 n-3 多不饱和脂肪酸的认识仍停留在保健品的层面, 阐述 n-3 多不饱和脂肪酸与心血管疾病关系的既往研究成果以及近来的研究进展, 大量证据表明, n-3 多不饱和脂肪酸在一些慢性相关疾病如冠心病、高血压、糖尿病等中发挥着重要的作用, 将 n-3 多不饱和脂肪酸作为疾病常规治疗的一种有益补充是一种有效并且可行的方案, 必将使我国更多的心血管疾病患者获益。

【关键词】冠心病; 高血压; 糖尿病; n-3 多不饱和脂肪酸

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.016

Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Disease

SHI Jing, MA Yitong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 In recent years, many studies have found that n-3 polyunsaturated fatty acids can produce very good effect to control and avoid heart system disease, and related chronic disease risk. But even now, most clinicians consider n-3 polyunsaturated fatty acids as health-care products. Previous research results and recent research progress of relationship between n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease are introduced in this paper. Evidence suggests that n-3 polyunsaturated fatty acids plays an important role in some chronic diseases such as coronary heart disease, high blood pressure, diabetes and other diseases. Consuming n-3 polyunsaturated fatty acids can be a