

- [29] Huang T, Wahlqvist ML, Xu T, et al. Increased plasma n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with improved insulin sensitivity in type 2 diabetes in China [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(Suppl 1):S112-S119.
- [30] 肖新才, 刘健, 罗晓林, 等. 代谢综合征患者血清磷脂脂肪酸构成及其与胰岛素抵抗的关系研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 16(5):388-391.
- [31] 何天博, 姜玲玲. DHA 抑制 2 型糖尿病大鼠肝脏炎症改善胰岛素抵抗的机制研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2013.

- [32] 潘小姣, 夏宁. n-3 多不饱和脂肪酸对 SD 大鼠患 2 型糖尿病的防治作用以及对其凝血、纤溶系统的影响[D]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [33] Sekikawa A, Doyle MF, Kuller LH. Recent findings of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids (LCn-3 PUFAs) on atherosclerosis and coronary heart disease (CHD) contrasting studies in Western countries to Japan[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(8):717-723.

收稿日期: 2015-11-26 修回日期: 2015-12-23

心源性恶病质发病机制的研究进展

查凤艳¹ 综述 覃数² 审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 心源性恶病质是慢性充血性心力衰竭晚期的并发症之一, 表现为体质量下降、人体组分改变及多系统平衡紊乱。其发病机制复杂, 目前尚未完全明确, 普遍认为是多因素综合影响所致。

【关键词】 心力衰竭; 心源性恶病质; 发病机制

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.017

Advances in Pathogenesis of Cardiac Cachexia

ZHA Fengyan¹, QIN Shu²

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400016, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

【Abstract】 Cardiac cachexia is a serious complication of advanced congestive heart failure that is characterized by reduced weight gain, changes in body composition and balance disorders. Its pathogenesis is complex and not yet entirely clear and is caused by multiple factors.

【Key words】 Heart failure; Cardiac cachexia; Pathogenesis

心源性恶病质是慢性充血性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 晚期的一种严重并发症, 表现为进行性体质量下降, 伴有人体组分改变和多个系统的平衡紊乱, 是病情危重的预测指标之一。心源性恶病质的定义尚无统一标准, 目前较广泛应用的是 Anker 等^[1] 的标准, 需同时满足以下两点: (1) 患者 CHF 病程超过 6 个月, 除外其他可造成恶病质的疾病 (如恶性肿瘤、严重感染、甲状腺功能亢进症、肝脏疾病、慢性肾脏病等); (2) 与原体质量相比, 非水肿状态的体质量 (即净体质量) 减少超过 7.5%, 前者定义为心脏病发生前的体质量, 若疾病早期患者体质量增加, 则以起病后最高体质量为准。近年来, 随着对心源性恶病质的广泛关注, 其发病机制逐渐成为研究热点, 现

阐述其发病机制的研究进展。目前普遍认为心源性恶病质是营养不良、胃肠道改变、代谢失衡、免疫-神经激素激活等多因素综合影响所致。

1 营养不良

终末期心力衰竭患者常伴有厌食、恶心等消化道症状及胃肠道的淤血、水肿, 前者可导致营养摄入不足, 后者可造成消化吸收功能障碍, 从而易出现营养不良, 致使体质量下降, 是严重心力衰竭患者发生心源性恶病质的主要原因之一。其中, 心力衰竭患者出现厌食等消化道症状的可能原因有: (1) 体质及精神性因素如疲乏、虚弱、呼吸困难、抑郁常导致食欲不振; (2) 医源性因素: 日常多次服药、低盐饮食以及服用洋地黄类、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、利尿

剂等,洋地黄类药物常导致恶心、呕吐,ACEI 如卡托普利可影响味觉,长期大剂量使用利尿剂可降低血钾及锌浓度,进而分别影响肠道蠕动功能及味觉^[1]; (3) 神经内分泌性因素 von Haehling 等^[2]认为,下丘脑是调节食欲的重要部位,下丘脑侧叶的“摄食区域”受刺激时促进摄食,下丘脑中叶的“饱食中枢”受刺激时则摄食终止。多种神经肽参与下丘脑对食欲的调节,如神经肽 Y、瘦素、黑皮质素、脂联素、胃促生长素等。在心力衰竭患者中,调节食欲的神经肽作用失衡^[2]。

2 胃肠道改变

越来越多证据表明胃肠道改变(包括胃肠道结构改变、功能改变、肠道血流减少)在心源性恶病质的发生发展中发挥重要作用。(1) 胃肠道结构改变: Sandek 等^[3]的研究发现,心力衰竭患者的胃肠道结构改变,如肠道粘膜水肿,可导致肠壁增厚,肠壁内胶原含量增加,毛细血管壁与肠道细胞间距离增加,最终引起肠道细胞本身营养不良及肠道吸收障碍; (2) 胃肠道功能改变: 据 Arutyunov 等^[4]的文献报道,心力衰竭患者可发生肠道功能改变,使肠道细胞旁通透性增加,从而对蛋白质及脂肪的吸收减少; (3) 肠道动脉血流减少: Sandek 等^[5]对 65 例心力衰竭患者及 25 例正常对照者进行研究,分别测定其肠道血流、肠壁厚度、血清脂多糖抗体等,结果发现,与对照组相比,心力衰竭患者肠系膜上、下动脉及腹腔动脉收缩期血流降低 30% ~ 43% ($P > 0.01$),其中,心源性恶病质患者最低,从而提出心源性恶病质的发生可能与心力衰竭患者肠道动脉血流减少相关。

3 代谢失衡

早在 1964 年就有学者分析了心源性恶病质的发病机制并提出,心源性恶病质的主要致病因素是细胞缺氧。细胞缺氧造成中间代谢效率低下,机体的分解代谢增加,合成代谢降低。分解及合成代谢的平衡状态在骨骼肌降解中有突出作用,使其获得了越来越多的关注。在骨骼肌内存在多种蛋白水解通路,其中,泛素-蛋白酶体系统是负责横纹肌细胞内蛋白质降解的最重要途径之一^[6]。有研究证明,肌肉蛋白质水解是由心力衰竭系统性的影响产生活性氧所诱导的。活性氧激活核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF- κB),随后激活泛素-蛋白酶体通路,造成收缩蛋白降解,肌肉减少^[7]。许多其他相互关联的激素系统促进消耗过程,比如生长激素、胰岛素等。GH 是一种肽类激素,参与能量调节、人体生长和成熟。GH 的合成代谢作用主要是通过激活促生长因子发挥作用,尤其是胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-

1), IGF-1 在骨骼肌生长方面起关键作用。Isgaard 等^[8]的研究发现,与非恶病质心力衰竭患者及正常对照组相比,心源性恶病质患者体内生长激素水平升高,但 IGF-1 水平降低。有学者提出假设,生长激素与 IGF-1 水平不一致可能提示心源性恶病质患者存在获得性的生长激素抵抗。胰岛素具有调节血糖、促进底物利用等功能,是最强的合成代谢激素。Swan 等^[9]早在 20 多年前就提出 CHF 时胰岛素信号功能受损。有文献报道,在 CHF 患者中,胰岛素抵抗与 CHF 的严重程度直接相关。Donehner 等^[10]在一项纳入 41 例 CHF 患者及 21 例对照者的研究中发现,和对照组相比,CHF 患者的血清胰岛素水平升高,胰岛素敏感性降低 31% ($P < 0.01$),胰岛素抵抗可影响到合成代谢,并促进肌肉萎缩^[11]。近来,许多其他激素被发现参与调节饮食摄入及能量平衡,如胃促生长素、神经肽 Y、瘦素等^[2]。

4 免疫及神经激素激活

4.1 免疫激活

Levine 等^[12]发现,心力衰竭患者尤其是恶病质患者血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 质量浓度升高。SOLVD^[13] 及 VEST^[14] 等研究发现, TNF- α 是心力衰竭预后标志物之一,也是心源性恶病质中体质量减轻的最强的预测因子之一。在动物实验中,将产生 TNF- α 的细胞分别植入动物骨骼肌和脑组织中,前者将诱发恶病质,而后者则产生严重的厌食^[15]。目前, TNF- α 导致心源性恶病质的机制尚未完全明确,可能与 NF- κB 激活^[2]、肠道通透性改变、内皮功能障碍、红细胞生成抑制、自由基清除酶活性降低、骨骼肌血流量减少、肌肉蛋白质功能变化、骨骼肌程序性细胞死亡和肌肉蛋白水解等^[16] 相关。近年来,其他细胞因子,如促炎因子白介素-6 (interleukin 6, IL-6) 和 IL-1 家族以及抗炎症因子 IL-10 家族和转化生长因子 β , 也先后被证实与心源性恶病质的发生相关。心力衰竭患者体内细胞因子增多可能与多种因素相关^[17], 如: (1) 损伤心肌细胞本身可以表达并产生炎症介质; (2) 心力衰竭时血流动力学负荷、神经激素的激活、缺血缺氧和组织低灌注促进炎症介质产生释放; (3) 肠道细菌内毒素的吸收增加,有研究证实,心力衰竭时肠壁水肿及肠道通透性增加,大量内毒素进入血液循环^[18], 血浆内毒素浓度升高。von Haehling 等^[19]的研究表明,内毒素是强效的免疫激活物,可以促进各种细胞因子产生。

4.2 神经激素激活

严重心力衰竭多表现为低心排血量、低血压、低组织灌注,从而导致神经激素的激活,包括交感神经

系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、钠尿肽系统、精氨酸血管加压素系统等^[20]。有假说认为,心力衰竭中神经激素的激活可导致食欲改变、基础代谢率升高,还可诱发炎症介质的活化,参与心源性恶病质的发生发展。

4.2.1 交感神经系统激活

Anker 等^[21]的研究发现,与非恶病质的心力衰竭患者相比,心源性恶病质患者体内去甲肾上腺素、肾上腺素血浆浓度升高,提示交感神经系统激活可能参与恶病质的发生。心力衰竭患者去甲肾上腺素及肾上腺素均可造成合成代谢增加,基础能量消耗增加^[22]。离体实验证实,儿茶酚胺也可诱导炎症细胞激活,促进细胞因子产生,促进恶病质的发生^[23]。此外,神经系统激活常伴随心力衰竭患者患病率及病死率的改变,应用抑制交感神经系统激活的药物有效降低了心力衰竭的患病率及病死率,表明交感神经系统激活在心力衰竭的进展中有重要作用^[24]。

4.2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

研究表明,心源性恶病质患者的血浆肾素、醛固酮及血管紧张素质量浓度升高,尤其是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)^[25]。大量研究表明,Ang II 可导致骨骼肌萎缩,参与心源性恶病质的形成。Yoshida 等^[26]提出,Ang II 使血液循环中细胞因子及激素增加,如 TNF- α 、IL-6、血清淀粉样蛋白 A、糖皮质激素等参与调节骨骼肌蛋白合成及降解,可能机制有:(1) IGF-1 信号通路改变、泛素-蛋白酶体系统活化等导致骨骼肌蛋白降解增加;(2) 下丘脑促进食欲的神经肽(如神经肽 Y、食欲素等)表达下调,导致食欲减退,骨骼肌蛋白合成下降。Du Bios 等^[25]的研究发现,心力衰竭患者 Ang II 浓度明显升高,Ang II 通过激活转录因子 EB、蛋白激酶 D1、组蛋白去乙酰化酶 5 等信号通路,诱导骨骼肌萎缩,促进心源性恶病质形成。也有学者提出,Ang II 通过与骨骼肌干细胞的血管紧张素受体结合,抑制骨骼肌干细胞增殖,使骨骼肌再生能力降低^[27]。不同的受体在细胞分化的不同阶段产生的效应不同^[26],Ang II 在调节骨骼肌细胞的再生中有重要地位。临床试验证实,使用 ACEI^[27] 或者 β 受体阻滞剂^[28]可以降低低体重下降的概率,延缓心力衰竭发展为心源性恶病质。

5 小结

心源性恶病质的发病机制复杂,目前尚不完全清楚,普遍认为多种因素共同参与心源性恶病质的发生发展。随着心源性恶病质发病机制的更多发现,为我们延缓及干预心源性恶病质提供了更多思路,如营养治疗、微量营养元素的补充、刺激食欲;抑制肠道细菌

生长,减少内毒素的生成,释放及加速其清除;使用特异性的 TNF- α 抗体、改善胰岛素及生长激素抵抗;使用免疫调节剂、神经激素系统封闭等。

[参考文献]

- [1] Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation[J]. *Chest*, 1999, 115(3): 836-847.
- [2] von Haehling S, Lainscak M, Springer J, et al. Cardiac cachexia: a systematic overview [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 227-252.
- [3] Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(16): 1561-1569.
- [4] Arutyunov GP, Kostyukovich OI, Serov RA, et al. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125(2): 240-245.
- [5] Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(11): 1092-1102.
- [6] Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10): 2322-2332.
- [7] Schulze PC. Protein catabolism and impairment of skeletal muscle insulin signalling in heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(11): 465-466.
- [8] Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, et al. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure[J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(11): 1704-1711.
- [9] Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(2): 527-532.
- [10] Donehner W, Gathercole D, Cicoira M, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6): 1019-1026.
- [11] Marina PO, Romeiro FG, Paiva SA, et al. Heart failure-induced cachexia [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 100(5): 476-482.
- [12] Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(4): 236-241.
- [13] Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5): 1201-1206.
- [14] Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) [J]. *Circulation*, 2001, 103(16): 2055-2059.
- [15] Tracey KJ, Morgello S, Koplin B, et al. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production[J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(6): 2014-2024.
- [16] von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders [J]. *Heart Fail Clin*, 2009, 5(4): 549-560.
- [17] Yndestad A, Damas JK, Oie E, et al. Systemic inflammation in heart failure: the whys and wherefores[J]. *Heart Fail Rev*, 2006, 11(1): 83-92.
- [18] Anker SD, Egerer KR, Volk HD, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(10): 1426-1430.
- [19] von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, et al. Cachexia: a therapeutic ap-

- proach beyond cytokine antagonism[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 85(1):173-183.
- [20] Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(9A):8B-13B.
- [21] Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 1999, 20(9):683-693.
- [22] von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(2):298-309.
- [23] Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(8):1257-1266.
- [24] Anand IS, Florea VG. Traditional and novel approaches to management of heart failure: successes and failures[J]. *Cardiol Clin*, 2008, 26(1):59-72.
- [25] Du Bois P, Pablo Tortola C, Lodka D, et al. Angiotensin II induces skeletal muscle atrophy by activating TFE β -mediated MuRF1 expression[J]. *Circ Res*, 2015, 117(5):424-436.
- [26] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of cachexia in chronic disease states[J]. *J Med Sci*, 2015, 350(4):250-256.
- [27] Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9363):1077-1083.
- [28] Boxall BW, Clark AL. Beta-blockers and weight change in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(3):233-237.

收稿日期:2015-12-10 修回日期:2016-01-21

低剂量多巴酚丁胺负荷磁共振成像在缺血性心脏病中的应用研究

宋林声¹ 综述 陆地² 赵新湘¹ 审校

(1. 昆明医科大学研究生院 昆明医科大学第二附属医院放射科, 云南 昆明 650000; 2. 昆明医科大学生物医学工程中心, 云南 昆明 650500)

【摘要】 准确有效地评价心肌活性对于缺血性心脏病具有实际的临床意义。随着心脏磁共振成像技术的快速发展, 磁共振成像在检测心肌活性方面表现出诸多优势, 提供了多种心肌活性的评估技术, 其中低剂量多巴酚丁胺负荷磁共振成像对活性心肌的判断具有高度的特异性, 并能了解心肌收缩储备。现就低剂量多巴酚丁胺负荷磁共振成像在缺血性心脏病应用及研究进展做一综述。

【关键词】 缺血性心脏病; 心肌活性; 低剂量多巴酚丁胺; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.018

Low-dose Dobutamine Stress MRI Myocardial Perfusion and Assessment of Myocardial Viability

SONG Linsheng¹, LU Di², ZHAO Xinxiang¹

(1. *Radiology Department, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Medical University Graduate School, Kunming 650000, Yunnan, China*; 2. *Biomedical Engineering Center, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China*)

【Abstract】 Accurately and effectively evaluating myocardial viability for ischemic heart disease has practical clinical significance. With the rapid development of cardiac magnetic resonance imaging technology, the detection of myocardial viability provides many advantages and ways to assess myocardial viability and low-dose dobutamine stresses. Magnetic resonance imaging is quickly becoming a prominent effective inspection method. The purpose of this article is to review the assessment of myocardial viability by low-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging and its advancements in treating ischemic heart disease.

【Key words】 Ischemic heart disease; Myocardial viability; Low-dose dobutamine; Magnetic resonance imaging

基金项目: 国家自然科学基金(81260213); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金(2012FB054); 云南省教育厅科学研究重点项目(2014Z057); 云南省中青年学术和技术带头人培养项目(2015HB068);

作者简介: 宋林声(1992—), 在读硕士。主要从事磁共振诊断研究。Email:18208737382@163.com

通信作者: 赵新湘(1972—), 副主任医师, 硕士导师, 主要从事磁共振成像心肌活性研究。Email:zhaoxinxiang2006@126.com