

C 型利钠肽与心力衰竭

何燕 刘育

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

【摘要】 C 型利钠肽是利钠肽家族中的一员,高度保守,分布广泛,与心房利钠肽和脑利钠肽具有相似的结构和生理特性。C 型利钠肽主要和利钠肽受体 B 结合,通过抗纤维化、抗过度增殖、抗过度肥大、抗炎症等生理效应在心血管疾病中发挥作用。心力衰竭时体内 C 型利钠肽的变化对疾病有预测意义,外源性 C 型利钠肽通过改善心脏功能对心力衰竭心脏起保护性作用。现就 C 型利钠肽的特征及其与心力衰竭的关系做一综述。

【关键词】 心血管病学;C 型利钠肽;利钠肽受体 B;心力衰竭

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.020

C-type Natriuretic Peptide and Heart Failure

HE Yan, LIU Yu

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Institute of Cardiovascular Disease, Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 C-type natriuretic peptide is a member of natriuretic peptide family, and is highly conservative and widely distributed. It has similar structure and physiological characteristics with atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. C-type natriuretic peptide mainly binds to natriuretic peptide receptor B, and plays a role in cardiovascular diseases through anti-fibrosis, anti-excessive proliferation, anti-excessive hypertrophy, anti-inflammation and other physiological effects. Changes of C-type natriuretic peptide in vivo during heart failure have predictive significance for the disease. Exogenous C-type natriuretic peptide plays a protective role on the heart in heart failure by improving cardiac function. This article reviews the characteristics of C-type natriuretic peptide and its relationship with heart failure.

【Key words】 Cardiovascular disease; C-type natriuretic peptide; Natriuretic peptide receptor B; Heart failure

利钠肽家族由几个结构相似的肽构成:心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)和树眼镜蛇利钠肽(dendroaspis natriuretic peptide, DNP)。正常情况下,ANP 和 BNP 分别由心房和心室合成,两者均具有血管舒张作用,并对调节体内水钠平衡起重要作用。在心力衰竭患者血浆中 ANP、BNP、氨基末端心房利钠肽前体(NT-proANP)和氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)浓度显著升高,其浓度测量有助于疾病的诊断和预后。CNP 通过自分泌和旁分泌调节局部血管信号,在心血管疾病中发挥重要作用,基于目前已有的研究,发现 CNP 在心力

衰竭中的作用日益显著。

1 CNP 及其生理功能

1990 年 Sudoh 在猪脑提取物中发现了 CNP,并对其进行了纯化和测序。CNP 是目前发现分布最广泛的利钠肽,主要在中枢神经系统和受细胞因子刺激的内皮细胞中表达,在心脏、软骨细胞、生殖器官等中也有分布,通过与受体结合发挥生理学效应^[1]。

1.1 CNP 的信号通路及代谢

CNP 的相对分子质量约为 22 000,由 22 个氨基酸组成,包含肽环结构和二硫键,CNP 的肽环结构与 ANP 和 BNP 具有高度相似性,但缺乏羧基末端。CNP 被认为是利钠肽家族中在物种间最保守的一员^[2]。

基金项目:国家自然科学基金(81570459)

通讯作者:刘育, E-mail:liuyuwuda@163.com

人类 CNP 的编码基因位于 2 号染色体长臂第 2 区第 4 条带(2q24)。

利钠肽受体(natriuretic peptide receptor, NPR)主要有 3 种:NPR-A、NPR-B、NPR-C,均能与 CNP 结合,其中 NPR-B 是 CNP 的特异性受体,与 CNP 亲和力最高^[3]。NPR-B mRNA 在整个下丘脑和部分脑垂体神经元中表达,在骨、心脏、肾脏也均有表达。CNP 与 NPR-B 在胞外区域特异性结合,跨膜转运激活鸟苷酸环化酶后合成下游第二信使环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)。cGMP 通过其下游效应物 cGMP 依赖型蛋白激酶、磷酸二酯酶(phosphodiesterases, PDEs)和环核苷酸门控通道参与各种生理过程调控。

CNP 的合成和分泌受白介素-1 β 、脂多糖、肿瘤坏死因子等多种因素调控^[4],它在循环血液中浓度较低,半衰期为 2.6 min,可通过两种方式被清除:一种是与 NPR-C 结合,在溶酶体内发生降解;另一种则是在肾小管细胞和血管细胞中与中性肽链内切酶(neutral endopeptidase, NEP)结合发生快速酶解,后经尿排泄^[5]。CNP 经 NEP 降解的速度快于 ANP 和 BNP,表明 NEP 及尿排泄在 CNP 的代谢调节中比受体清除作用更重要。

1.2 CNP 的生理作用

1.2.1 抗增殖和纤维化

Horio 首先发现心脏中 CNP 由成纤维细胞合成和释放,并通过 NPR-B/cGMP 通路抑制成纤维细胞增殖和细胞内基质增生。后续研究进一步证实持续向小鼠输注血管紧张素 II 后,心脏组织出现明显的肥厚、纤维化和收缩功能障碍,两周 CNP 输注可减轻心肌细胞肥大[心肌细胞面积:(276 ± 16) μm^2 vs (375 ± 11) μm^2]和间质纤维化[(4.0 ± 0.8)% vs (9.4 ± 0.4)%]^[6]。在一项关于年龄相关性心脏纤维化和血浆 CNP 水平的研究中,与 2 月龄大鼠相比,20 月龄(相当于人类年龄 60 岁)大鼠血浆 CNP 水平明显下降[(31.4 ± 3.6 pg/mL) vs (9.0 ± 0.4) pg/mL],同时左心室纤维化程度增加(左心室纤维化程度与血浆 CNP 水平呈负相关,决定系数 $R^2 = 0.14$ vs $R^2 = 0.68$)^[7]。此外,NPR-C 作为一种清除受体,也可能介导信号传导,参与抗增殖和抗纤维化^[7-8]。

1.2.2 抗心肌肥厚

在 NPR-B 显性负性表达的转基因大鼠心脏中可观察到心肌肥厚现象,提示是由于 CNP 介导的 cGMP 减少所致^[9],但该模型未观察到明显的心肌纤维化,可能是 NPR-B 信号传导的不完全破坏所致,CNP 抗肥

大的机制还涉及到与 NPR-C 相关的抑制性 G 蛋白途径^[10]。

1.2.3 抗炎症

在大鼠自发性高血压模型中,持续泵入 CNP 两周同样可以降低心脏组织中炎症标志物白介素-6、肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 β 的表达^[11]。Day 等^[12]使用促炎细胞因子 γ 干扰素刺激人内皮细胞诱发炎症反应,结果显示 CNP 可通过 cGMP 途径下调促炎基因的表达,提示 CNP 在血管炎症中具有保护作用。通过研究内皮细胞中 CNP 过表达的转基因小鼠对肥胖的影响,可观察到 CNP 抑制肠系膜白色脂肪组织中巨噬细胞浸润,从而减少肥胖过程中的炎症反应^[13]。

尽管 CNP 的很多生物学效应都归因于 NPR-B 的激活,但研究表明,CNP 与 NPR-C 结合可通过抑制性 G 蛋白耦联发挥作用,激活经典的细胞外信号调节激酶和蛋白激酶 B 通路,参与血管生成和血管重建^[14]。

2 CNP 与心力衰竭

利钠肽在心力衰竭的调节中起重要作用^[15]。ANP 和 BNP 的血浆水平增加与左心室功能障碍的严重程度和血流动力学压力平行,NT-proANP 和 NT-proBNP 被认为是心力衰竭的合适标志物^[16]。在大鼠充血性心力衰竭模型中,观察到心脏 NPR-A 表达下调,而 NPR-B 表达升高或没有变化,提示 CNP 在受损心脏中可能具有保护作用^[17]。CNP 的激活可以作为不良心血管重构和系统性炎症的一种保护性反应,以及心肌损伤的潜在性标志,继发于潜在冠状动脉疾病的缺血导致的缺氧和促炎症、促纤维化细胞因子均可以刺激 CNP 的合成和释放。CNP 水平升高也反映了心肌潜在纤维化的代偿机制,在体实验和离体实验均表明,升高的 CNP 可防止心脏纤维化,而 CNP 分泌不足会导致心脏纤维化和功能障碍。

2.1 CNP 在心力衰竭中的预测作用

1994 年,Mattingly 等提出了尿 CNP 在心力衰竭中的潜在预测作用。研究表明,急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)患者尿液中三种分子形态的 CNP(CNP22、CNP53 和 NT-CNP53)排泄均高于健康对照组,且与血浆 CNP 水平相关性较差。CNP 尿排泄升高反映肾间质压力升高、肾小管损伤及潜在的肾纤维化,提示心力衰竭后肾利钠肽系统被激活。此外,尿 NT-CNP53 排泄升高与 ADHF 患者死亡率升高相关,可以预测 ADHF 患者全因再住院或死亡的综合结果,且不受年龄、肾小球功能和血浆 NT-proBNP 的影响。强调了心肾相互作用在确定 ADHF 临床预后中的重要性,支持将血浆 NT-proBNP 和尿 NT-CNP53 结合在一起的双利钠肽标记法应用在

ADHF 人群中来进行风险分层评估。后 Zakeri 等^[18-19]提出 CNP 可用于评估心力衰竭患者肾脏结构和功能损害。与心力衰竭患者尿中 CNP 增加相关的不良预后似乎与 CNP 的肾脏保护作用相冲突,但可以推测, CNP 的激活在肾脏中最初是具有代偿性和修复性,而在心力衰竭和心肾综合征中,这种自我平衡机制被破坏,因此,尿中 NT-CNP53 增加可能是由于心力衰竭中肾脏利钠肽系统反调节机制缺乏。

一项以社区为基础调查普通人群中循环 CNP 与心血管疾病关系的队列研究显示,血浆 CNP 水平不受性别影响,与年龄相关性较弱,且高浓度血浆 CNP 可确定一个高风险表型,包括心血管并发症和左心室功能障碍^[20]。氨基末端 C 型利钠肽前体(NT-proCNP)的血液循环浓度高于 CNP,更加便于检测。研究显示, CNP 测定与心力衰竭严重程度的相关性优于 NT-proCNP,可能是两者的释放和清除不同^[21]。后 Lok 等^[22]提出血浆 NT-proCNP 也是心力衰竭患者预后的一个强有力的独立指标。在一个主要终点为 18 个月后全因死亡率和心力衰竭住院的随访研究中,检测 567 例住院心力衰竭患者出院时 NT-proCNP 水平,并预先定义左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) > 40% 为射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)。随访 18 个月后,240 例患者达到联合终点。多变量分析显示 NT-proCNP 对 HFpEF 患者的主要终点事件预测作用强,但对射血分数降低的心力衰竭患者没有预测作用。HFpEF 患者在运动过程中会出现气促和疲劳等症状,与射血分数降低的心力衰竭患者不同,气促不是由于收缩功能障碍,而是由于心肌舒张功能失调和继发性心室充盈压力改变,继而静脉系统压力升高,并激活血管中利钠肽系统。CNP 和 NT-proCNP 由血管内皮细胞局部产生,以抵消血管组织中激活的肾素-血管紧张素系统,最终导致平滑肌细胞松弛和血管内压力下降。一项关于探究心力衰竭患者生物标志物的大规模临床研究也将 NT-proCNP 纳入其中,拟在阐明 NT-proCNP 的临床特点和测量价值^[23]。

一项检测血浆 CNP 水平和 LVEF 的临床研究中,与对照组[血浆 CNP 浓度为(2.7 ± 0.2) pg/mL]相比,慢性心力衰竭患者血浆 CNP 水平明显升高,且与其临床严重程度相关,表现为 CNP 水平随症状加重而逐渐升高[NYHA I 级:(4.9 ± 0.7) pg/mL, NYHA II 级:(7.0 ± 0.4) pg/mL, NYHA III 级:(9.6 ± 0.7) pg/mL, NYHA IV 级:(11.8 ± 2.0) pg/mL],并与 LVEF 呈负相关^[24]。类似 ANP 和 BNP 的作用, CNP 可能促进神经

激素激活,抵消血管收缩剂和保钠系统的优势。研究显示,慢性心力衰竭患者左室压力上升率(dP/dt)与 CNP 水平显著相关($r = -0.61$), LVEF 与 CNP 的相关性较好($r = -0.55$),左室舒张末期内径与 CNP 的相关性较低($r = 0.316$)^[25]。dP/dt 与 CNP 的显著相关关系提示 CNP 可能对心脏收缩力有影响,表明血浆 CNP 水平评估可作为心血管疾病患者的附加诊断试验。

2.2 CNP 在心力衰竭中的应用

心力衰竭时,运动会增强受损的左心室舒张功能紊乱,研究表明^[26],通过检测静脉注入 CNP 对起搏诱发的心力衰竭犬心力衰竭前后血浆中 cGMP 水平和评估运动时左室血流动力学指标,发现 CNP 可明显增加心力衰竭后 cGMP 水平,通过动脉血管舒张效应增强左心室收缩力及舒张期充盈,从而提高左心室在休息和运动时的性能,恢复心力衰竭后的正常运动反应。CNP 的有益效果主要是由于 CNP 降低左心室收缩负荷以及 CNP 具有正性肌力作用,表明心力衰竭是一种功能性利钠肽缺乏的状态。

PDEs 参与心力衰竭时 CNP 对心脏的调节,研究表明,当 cGMP 水平升高时,可通过激活 PDE2 或抑制 PDE3 来调节环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平及其发挥的生物学效应。在心力衰竭大鼠心肌中, PDE2 增强 CNP 诱导的负性肌力作用, PDE3 减弱 CNP 诱导的负性肌力作用和正性松弛作用。BNP 和 CNP 均能升高 cGMP 水平,但只有 CNP 具有负性肌力和正性松弛作用,并增加 Ca^{2+} 瞬变,这种差异可能是由于心肌细胞内存在平行和空间分离的 cGMP 信号通路^[27]。进一步研究表明,在心力衰竭和非心力衰竭大鼠心脏中,均能观察到 CNP 通过产生 cGMP 诱发 PDE3 抑制作用,进而提高 cAMP 水平,增强 β_1 和 β_2 肾上腺素能受体调节的变力效应和松弛效应^[28]。这是由于 CNP 诱导 cGMP 依赖型蛋白激酶介导的肌钙蛋白 I 和受磷蛋白发生磷酸化,随后增强心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活性,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,改善心力衰竭后的钙循环紊乱。CNP 诱导 β_1 肾上腺素能受体调节的松弛效应相对强于变力效应,提示诱发变力效应和松弛效应的信号通路可能不同,并存在差异调节。

Ceneritide(CD-NP)是一种新型 CNP 和 DNP 的嵌合物,能同时激活 NPR-A 和 NPR-B。目前已有的临床研究结果显示,对于没有低血压的心力衰竭患者, CD-NP 可增加血浆 cGMP 浓度和尿液 cGMP 排泄,且不降低肾小球滤过率。CD-NP 的临床开发正在进行中,有

望成为心力衰竭等心血管疾病的有效治疗措施^[29]。

3 结语

CNP 作为心脏局部自分泌和旁分泌的调节因子,在维持体内循环稳定性中具有重要意义。尿液中 CNP 水平可用来评估心力衰竭预后风险,血浆 CNP 水平评估可作为心血管疾病患者的附加诊断试验,外源性 CNP 治疗通过改善心脏功能在心血管疾病中发挥重要作用。深入研究其在心力衰竭等心血管疾病病理生理中的作用,将为 CNP 在心血管疾病的临床应用提供新思路。

参考文献

- [1] Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, et al. Natriuretic peptides in human heart: novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use [J]. *Peptides*, 2019, 111, 3:17.
- [2] Inoue K, Naruse K, Yamagami S, et al. Four functionally distinct C-type natriuretic peptides found in fish reveal evolutionary history of the natriuretic peptide system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 100(17):10079-10084.
- [3] Del Ry RS, Cabiati M, Lionetti V, et al. NPR-B, the C-type natriuretic peptide specific receptor, is the predominant biological receptor in mouse and pig myocardial tissue [J]. *Minerva Endocrinol*, 2010, 35(2):37-46.
- [4] Osterbur K, Yu D, Declue AE. Interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α and lipopolysaccharide induce C-type natriuretic peptide from canine aortic endothelial cells [J]. *Res Vet Sci*, 2013, 94(3):478-483.
- [5] Wong PCY, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides [J]. *Adv Physiol Educ*, 2017, 41(2):179-185.
- [6] Izumiya Y, Araki S, Usuku H, et al. Chronic C-type natriuretic peptide infusion attenuates angiotensin II-induced myocardial superoxide production and cardiac remodeling [J]. *Int J Vas Med*, 2012, 2012:1-9.
- [7] Sangaralingham SJ, Huntley BK, Martin FL, et al. The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to circulating C-type natriuretic peptide [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2):201-207.
- [8] Richards AM. C-type natriuretic peptide and cardiac fibrosis [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2):154-155.
- [9] Langenickel TH, Buttgerit J, Pagel-Langenickel I, et al. Cardiac hypertrophy in transgenic rats expressing a dominant-negative mutant of the natriuretic peptide receptor B [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(12):4735-4740.
- [10] Calvieri C, Rubattu S, Volpe M. Molecular mechanisms underlying cardiac anti-hypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(1):5-13.
- [11] Prentki ES, Caniffi C, Bouchet G, et al. C-type natriuretic peptide chronic administration attenuates cardiac fibrosis and inflammation in spontaneously hypertensive rats [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015, 16(S1):A104.
- [12] Day A, Jameson Z, Hyde C, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) inhibition of interferon- γ -mediated gene expression in human endothelial cells in vitro [J]. *Biosensors*, 2018, 8(3):86-97.
- [13] Bae C, Hino J, Hosoda H, et al. Overexpression of C-type natriuretic peptide in endothelial cells protects against insulin resistance and inflammation during diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9807-9819.
- [14] Bubbs KJ, Aubdool AA, Moyes AJ, et al. Endothelial C-type natriuretic peptide is a critical regulator of angiogenesis and vascular remodeling [J]. *Circulation*, 2019, 139(13):1612-1628.
- [15] Fu S, Ping P, Wang F, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure [J]. *J Biol Eng*, 2018, 12:2.
- [16] Volpe M, Battistoni A, Rubattu S. Natriuretic peptides in heart failure: current achievements and future perspectives [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281:186-189.
- [17] Dickey DM, Flora DR, Bryan PM, et al. Differential regulation of membrane guanylyl cyclases in congestive heart failure: natriuretic peptide receptor (NPR)-B, not NPR-A, is the predominant natriuretic peptide receptor in the failing heart [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(7):3518-3522.
- [18] Zakeri R, Sangaralingham SJ, Sandberg SM, et al. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2):170-177.
- [19] Zakeri R, Burnett JC, Sangaralingham SJ. Urinary C-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443:108-113.
- [20] Sangaralingham SJ, Mckie PM, Ichiki T, et al. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6):1187-1194.
- [21] Del Ry S, Cabiati M, Stefano T, et al. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients [J]. *Regul Pept*, 2011, 166(1-3):15-20.
- [22] Lok DJ, Klip IT, Voors AA, et al. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(9):958-966.
- [23] Demissei BG, Valente MAE, Cleland JG, et al. Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3):269-280.
- [24] Del Ry S, Passino C, Maltinti M, et al. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(7):1145-1148.
- [25] Del Ry S, Maltinti M, Cabiati M, et al. C-type natriuretic peptide and its relation to non-invasive indices of left ventricular function in patients with chronic heart failure [J]. *Peptides*, 2008, 29(1):79-82.
- [26] Li T, Cheng HJ, Ohte N, et al. C-type natriuretic peptide improves left ventricular functional performance at rest and restores normal exercise responses after heart failure [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 357(3):545-553.
- [27] Moltzau LR, Aronsen JM, Meier S, et al. Different compartmentation of responses to brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in failing rat ventricle [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(3):681-690.
- [28] Meier S, Andressen KW, Aronsen JM, et al. PDE3 inhibition by C-type natriuretic peptide-induced cGMP enhances cAMP-mediated signaling in both non-failing and failing hearts [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 812:174-183.
- [29] Wojta J. Cenderitide: a multivalent designer-peptide-agonist of particulate guanylyl cyclase receptors with considerable therapeutic potential in cardiorenal disease states [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(2):106-107.

收稿日期:2019-01-14