

松弛素在急性心力衰竭治疗中的作用

刘晔弘综述 张凤如审校

【摘要】 松弛素是人体自身产生的一种激肽分子,有活化基质金属蛋白酶(MMPs),产生一氧化氮(NO),抑制内皮素等作用,它能使体循环和肾血管扩张,动脉顺应性增加。在心血管病治疗领域,松弛素作为急性心力衰竭(AHF)治疗药物的临床试验结果表明,松弛素能缓解 AHF 发生时的呼吸困难,缩短住院天数以及提高发病 60 d 内存活率等,并且无明显的不良反应。

【关键词】 松弛素;急性心力衰竭;血管扩张;血流动力学

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.006

1926 年, Frederick 等首先发现,给未怀孕的豚鼠体内注射已怀孕的豚鼠的血清,能使其耻骨韧带松弛。1930 年这个特殊的肽被分离并命名为松弛素(Relaxin)。孕妇为适应妊娠需求而发生血流动力学和肾血流改变,松弛素起到了很重要的作用^[1]。血液循环中松弛素升高与心输出量、全身动脉顺应性增加,体循环血管阻力(SVR)降低,以及肾小球率过滤(GFR)和肾血管血流量(RBF)增加有关。动物实验以及临床研究都报道了松弛素对体循环和肾脏血管都有扩张作用^[2-4]。因此,研究者推测在心血管治疗领域松弛素对急性心力衰竭可能有益。

1 松弛素的药理学作用

通过结合松弛素家族肽类受体 B-1(RXFP₁),激活基质金属蛋白酶(MMPs)的活性,使内皮素(ET)-1 分解为 ET₁~32。激活一氧化氮活酶(NOS),产生 NO 而发挥扩血管的作用^[5,6]。松弛素药理学模型研究发现,它能扩张体循环血管和肾脏血管,且增加全身动脉的顺应性^[7,8]。

1.1 扩张体循环血管

在大鼠模型中,松弛素减低 SVR,且 SVR 越高,减少程度越大,使心输出量(主要是每搏输出量)增加^[2]。松弛素能抑制在心衰发展过程中内皮缩血管肽和血管紧张素 II 的血管收缩作用,从而减轻心脏后负荷^[5,7,9]。在从大鼠体内分离出的肠系膜动脉的分支血管表面加入松弛素后,血管对去甲

肾上腺素和血管紧张素 II 的反应减弱^[7]。用松弛素治疗的大鼠的肠系膜血管和肾血管的肌源性反应也有所减少^[8]。在分离的大鼠和豚鼠的心脏中,松弛素的血管扩张活性高于乙酰胆碱及硝酸盐^[10]。在人体外给予松弛素也能扩张阻力血管^[3]。

1.2 扩张肾脏血管

Novak 等^[11]的实验提示,将妊娠鼠的卵巢切除或加入松弛素中和抗体后,原升高的 GFR 和肾血流量(RBF)下降,说明 RBF 和 GFR 的升高可能是松弛素的作用^[11]。在给大鼠灌注外源性松弛素后,肾血管扩张^[5,9]。给予松弛素的雄性大鼠和切除卵巢的雌性大鼠体内的 GFR 和有效肾血浆流量(ERPF)分别比基础水平增加了 33% 和 49%,并且发生在灌注松弛素后的 1~2 h 内^[12]。

松弛素诱导的肾血管扩张和 GFR 的升高可能是通过内皮细胞 ET_B受体和 NO 介导^[5,9]。在妊娠中期的大鼠体内,加入 NO 抑制剂或 ET_B受体拮抗剂时,肾功能均下降^[13]。另外,松弛素还能扩张分离的肾动脉,说明其可直接作用于血管局部^[14]。

1.3 增加动脉顺应性

大鼠体内灌注松弛素 2~3 d 后,全身动脉的顺应性和心输出量增加,SVR 下降^[5]。体外试验发现,松弛素介导的血管顺应性增加仅表现为血管平滑肌肌紧张度改变,提示血管壁的细胞外基质变化引起血管顺应性增加。

2 松弛素在急性心力衰竭中的作用

部分急性心衰事件可能与血压升高有关,这类急性高血压性心衰综合征的诱因是肾素-血管紧张

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通讯作者:张凤如,Email:zhangfengru_0503@163.com

素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经和内皮缩血管肽系统的异常激活,以及逆调节系统(如利钠肽)失效或产生抵抗^[15]。RBF 减少是引起肾功能不全的主要因素之一,常与急性心衰同时发生。肾功能不全严重程度则是判断心衰患者预后的一个重要指标。

对灌注过血管紧张素 II 后的大鼠再给予松弛素,能增加大鼠心输出量,降低 SVR,改善动脉顺应性^[16]。松弛素能减轻游离的大鼠主动脉和肠系膜动脉对 ET-1 的收缩反应^[6]。体内实验证实,松弛素还能抑制血管紧张素 II 引起的胶原沉积及大鼠心肌纤维增生,提示松弛素可能具有抗纤维化作用^[17]。

在大鼠的肾脏、肠系膜和胸主动脉以及人类的大隐静脉、乳房动脉和皮肤的血管内已经观察到松弛素及其受体的基因表达,提示存在血管源性松弛素配体-受体系统,并能影响人体局部血管功能^[18,19]。松弛素的扩血管活性可能是通过内皮缩血管肽 B 类受体而发挥作用的,NO 可能是其扩血管的最终效应分子^[6,9]。

与正常人相比,心衰患者的动脉和心室内松弛素基因表达上调,代偿期心衰患者的血清中松弛素增加^[20]。

3 关于松弛素的初步临床研究

Pre-RELAX-AHF 研究是为确定以松弛素治疗血压正常或升高的急性心衰患者最佳剂量而设计的随机、双盲、多中心临床试验^[21]。234 例发病 16 h 内的急性心衰患者入选该研究,入选的标准为:呼吸困难、胸片示肺部充血、脑钠肽(BNP)或 N-末端脑钠肽原(NT-pro BNP)升高,轻至中度肾功能不全,收缩压 > 125 mmHg。静脉注射松弛素剂量分别为 10、30、100 和 250 μg/kg。观察项目为心衰症状改善、住院期心衰加重程度、住院天数、发病 60 d 内心源性死亡或再入院,以及发病后 180 d 内心源性死亡。结果显示,松弛素不仅能改善急性心衰患者呼吸困难的症状,而且在用药的最初 6 h 内便很快起效,并持续 14 d 左右。该研究提示,松弛素 30 μg/kg 疗效最佳。各项观察指标改善明显,且无不良反应。每日静脉注射松弛素 10 μg/kg 和 100 μg/kg 也有效,但疗效不及 30 μg/kg。用松弛素 250 μg/kg 治疗时,出现肌酐增高和持续性肾功能受

损的表现,原因可能是高浓度的松弛素使受体下调,从而激活了血管扩张的负调节机制^[22]。

有别于以往关于急性心衰的研究,Pre-RELAX-AHF 研究入选血压正常或轻度升高的患者,由于其血管收缩程度较高,是最适宜用松弛素治疗的人群^[23]。

总之,松弛素可能是一种很有临床应用前景的新型扩血管剂,用于治疗急性心衰效果明显且安全性好。期待今后更大规模、更长时间的松弛素临床研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Jeyabalan A, Shroff SG, Novak J, et al. The vascular actions of relaxin[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 612: 65-87.
- [2] Conrad KP, Debrah DO, Novak J, et al. Relaxin modifies systemic arterial resistance and compliance in conscious, non-pregnant rats [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(7): 3289-3296.
- [3] Fisher C, MacLean M, Morecroft I, et al. Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? [J]. *Circulation*, 2002, 106(3): 292-295.
- [4] Dschietzig T, Teichman SL, Unemori E, et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability and pharmacodynamic trial [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(3): 182-190.
- [5] Danielson LA, Kercher LJ, Conrad KP. Impact of gender and endothelin on renal vasodilation and hyperfiltration induced by relaxin in conscious rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 279(4): R1298-R1304.
- [6] Dschietzig T, Bartsch C, Richter C et al. Relaxin, a pregnancy hormone, is a functional endothelin-1 antagonist; attenuation of endothelin-1-mediated vasoconstriction by stimulation of endothelin type-B receptor expression via ERK-1/2 and nuclear factor-kappaB [J]. *Circ Res*, 2003, 92(1): 32-40.
- [7] Massicotte G, Parent A, St-Louis J. Blunted responses to vasoconstrictors in mesenteric vasculature but not in portal vein of spontaneously hypertensive rats treated with relaxin [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1989, 190(3): 254-259.
- [8] Novak J, Ramirez RJ, Gandley RE, et al. Myogenic reactivity is reduced in small renal arteries isolated from relaxin-treated rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(2): R349-R355.
- [9] Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(4): 525-533.
- [10] Bani-Sacchi T, Bigazzi M, Bani D, et al. Relaxin-induced increased coronary flow through stimulation of nitric oxide production [J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 116(1): 1589-1594.
- [11] Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, et al. Relaxin is es-

sential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats[J]. J Clin Invest, 2001, 107(11): 1469-1475.

[12] Danielson LA, Conrad KP. Time course and dose response of relaxin-mediated renal vasodilation, hyperfiltration, and changes in plasma osmolality in conscious rats[J]. J Appl Physiol, 2003, 95(4): 1509-1514.

[13] Conrad KP, Gandley RE, Ogawa T, et al. Endothelin mediates renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats[J]. Am J Physiol, 1999, 276(5 Pt 2): F767-F776.

[14] Conrad KP, Novak J. Emerging role of relaxin in renal and cardiovascular function[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 287(2): R250-R261.

[15] Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure[J]. JAMA, 2006, 296(18): 2217-2226.

[16] Debrah DO, Conrad KP, Jeyabalan A, et al. Relaxin increases cardiac output and reduces systemic arterial load in hypertensive rats[J]. Hypertension, 2005, 46(4): 745-750.

[17] Samuel CS, Unemori EN, Mookerjee I, et al. Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation, and collagen production and reverses cardiac fibrosis in vivo[J]. Endocrinology, 2004, 145(9): 4125-4133.

[18] Novak J, Parry LJ, Matthews JE, et al. Evidence for local relaxin ligand receptor expression and function in arteries[J]. FASEB J, 2006, 20(13): 2352-2362.

[19] Kohsaka T, Min G, Lukas G, et al. Identification of specific relaxin-binding cells in the human female[J]. Biol Reprod, 1998, 59(4): 991-999.

[20] Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure[J]. FASEB J, 2001, 15(12): 2187-2195.

[21] Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study[J]. Lancet, 2009, 373(9673): 1429-1439.

[22] Svendsen AM, Zalesko A, Konig J, et al. Negative cooperativity in H2 relaxin binding to a dimeric relaxin family peptide receptor 1[J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 296(1-2): 10-17.

[23] Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure[J]. JAMA, 2006, 296(18): 2217-2226.

(收稿: 2009-11-16 修回: 2009-12-19)
(本文编辑: 丁媛媛)

• 敬告读者 •

《国际心血管病杂志》从 2010 年开始标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。数字信息标注 DOI 如同出版物的条形码,是一个永久和惟一的标识号。DOI 是一个可供全球期刊快速链接的管理系统,整个系统由国际 DOI 基金会(IDF)进行全球分布式管理。随着 DOI 的普及,可以借助其进行相关的科研评价,分析高被引频次作者、单位和论文等相关信息,了解各个领域学术研究的热点、影响和趋势,以及研究者在本研究领域的影响力及最新研究成果。科技文献通过 DOI 可实现动态的、开放式的知识链接,整体提升包括期刊在内的数字资源的使用率,为读者提供更好的服务。

自 2010 年第 1 期开始,本刊论文将全部标注 DOI。参照 IDF 编码方案(美国标准 ANSI/NISO Z39.84-2000)规定,将标注规则解释如下:“DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-6583. yyyy. nn. zzz”,“j”为 journal 缩写,代表信息资源类别为期刊;“issn. 1673-6583”为本刊国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为 4 位出版年份;“nn”为 2 位期号;“zzz”为该篇论文流水号。

本刊编辑部