

利钠肽系统的调节及其在心力衰竭时的变化

王 建综述 陈 红 何 奔审校

【摘要】 利钠肽是心血管系统分泌的肽类,这一系统通过利尿利钠调节体液平衡,舒张血管,降低心脏后负荷;同时通过旁分泌/自分泌方式抑制心肌细胞肥大,减缓心室重构。利钠肽系统的激活是心力衰竭时心血管系统重要的代偿机制之一。重组人 B 型利钠肽(rhBNP)已用于治疗急性失代偿性心力衰竭,并能够迅速改善心力衰竭患者的临床症状。但是, rhBNP 在临床使用过程中,除了药物的安全性曾引起较大的疑虑外,肾脏、血管等器官对利钠肽存在低反应性;而且在大规模的临床试验中, rhBNP 也未能增加心力衰竭患者的生存率。因此,对利钠肽系统在心力衰竭时的调节研究,有助于对疾病的认识。

【关键词】 利钠肽系统;心力衰竭;利钠肽受体/鸟苷酸环化酶;利钠肽低反应性

利钠肽系统(NPS)作为一个内分泌和旁分泌/自分泌系统,对心血管疾病的发病和发展有着重要影响;在心血管疾病的诊断、治疗及预后判断等方面已得到了广泛应用。人类中发现的利钠肽包括心房利钠肽(ANP), B 型利钠肽(BNP), C 型利钠肽(CNP)。其中, ANP 和 BNP 主要由心房和心室分泌, CNP 则主要由神经元和血管内皮表达。ANP 和 BNP 都是通过利钠肽受体-A/颗粒型鸟苷酸环化酶-A(NPR-A/GC-A), CNP 通过 NPR-B 发挥生物学作用。此外,上述三种利钠肽都可以通过与 NP 受体(NPR)-C 结合或通过中性内肽酶(neutral endopeptidase)降解^[1]。

慢性心力衰竭的治疗策略随着人们对其发生和发展机制以及临床治疗结果的不断深入认识而发生了转变。早期提出的慢性心力衰竭模型及其相应的治疗:心肾模型(利尿剂),血流动力学模型(强心剂)和心脏外周模型(血管舒张剂),这些研究只是针对临床症状和血流动力学的改善;而能够让患者在生存上获益的只有神经激素模型。在认识到神经及激素水平的改变影响了慢性心力衰竭的发生、发展进程,血管紧张素转化酶抑制剂和 β -受体阻滞剂能够抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经的反射性兴奋,抑制心室重构,逐渐取代了传统药物,在临床得到了广泛的应

用^[2]。临床资料显示,在急性失代偿性心力衰竭患者中,重组人 BNP(rhBNP)能够舒张血管、利尿利钠减轻容量负荷,迅速缓解临床症状;同时抑制 RAAS 和交感神经的反射性兴奋^[3]。动物研究进一步发现,BNP 能够通过旁分泌/自分泌作用非血压依赖地防止心肌细胞肥大和纤维母细胞增殖所致的心室重构,减缓慢性心力衰竭的进程^[4]。这些资料均提示,在慢性心力衰竭时, NPS 的正常功能对于维持体液稳态,抑制心肌细胞肥大增殖,减缓疾病进程中起着重要作用。

1 rhBNP 在治疗慢性心力衰竭中存在的争议

目前,针对 NPS 的药物主要包括已进入临床使用的重组人利钠肽(如 Natrecor/Nesiritide, 奈西利肽, 2001 年获得美国 FDA 批准),以及在临床前期试验的血管肽酶抑制剂(通过抑制中性内肽酶,减少对内源性利钠肽的分解,提高循环中的利钠肽浓度)。Nesiritide 目前只用于急性失代偿性充血性心力衰竭的治疗,而在其他的心血管疾病,包括慢性心力衰竭的其他阶段,其治疗作用目前尚未明确。在临床使用过程中,除了药物的安全性存在疑虑和争议外^[5-7], rhBNP 使用引起的肾脏、血管对利钠肽的低反应性以及药物的适应证引起了广泛争议和关注^[8-9]。而且在大规模的临床试验中, rhBNP 也未能增加心力衰竭患者的生存率^[10]。因此, BNP 用于治疗慢性心力衰竭的使用策略还有待其治疗机制的深入研究和大规模的临床试验(ASCEND-HF, Acute Study of

作者单位: 200001 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科
(王建、何奔); 200025 上海交通大学基础医学院药理教研室(陈红)

Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure)加以验证。

2 NPS 的调节

在正常生理状态下,利钠肽(包括 ANP 和 BNP)主要由心房细胞分泌;在心力衰竭,特别是心肌细胞肥大时,心肌细胞在炎症细胞因子和张力的作用下,合成和分泌 BNP。例如,在血管紧张素 II (Ang II)所致的高血压大鼠中,左心室 BNP mRNA 和 BNP 水平均增高^[11]。此外,外源性的利钠肽能够抑制内源性利钠肽的分泌。有研究在正常 SD 大鼠静脉注入 ANP ($0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 30 min),能够阻断容量负荷所致的血浆内源性 ANP 的升高;而使用 NPR-A 阻断剂 HS-142-1 能够增加内源性 ANP 的生成。

NPR-A 是 ANP 和 BNP 的特异性受体,其结构包括细胞外的受体结合区、单次跨膜区、胞内同源激酶调节区(intracellular regulatory kinase homology domain)和鸟苷酸环化酶催化区。受体与配体结合后,除了受体的膜内具有鸟苷酸环化酶活性位点的激活,将 GTP 催化转变成 cGMP,还能通过受体的同源激酶调节区的去磷酸化使受体失活,从而使 cGMP 的生成速度呈时间依赖性下降,这种现象称为同源性脱敏。而 NPR-A 暴露于 ANP 可以使受体脱敏,这与受体激酶的低活性或低亲和力所致受体的去磷酸化有关^[12,13]。此外,外源性 ANP 和 BNP 可以使大鼠主动脉平滑肌细胞的 NPR-A 表达下降。实验显示在 10nmol/L 和 100nmol/L 的 ANP 和 BNP 中培养 24h,动脉平滑肌细胞 NPR-A 的表达下调,而对利钠肽的清除受体 NPR-C 的表达没有影响。这种抑制可能是通过 NPS 的第二信使 cGMP 结合至调节转录区上游的 cGMP 应答元件(cGMP-RE)实现的^[14]。

3 NPS 的调节对心力衰竭的影响

近期的研究发现,心力衰竭患者中升高的具有免疫活性的 BNP(iBNP)包括 pro BNP(1-108)和 BNP(1-32)并以前者为主,但 pro BNP(1-108)的生物学活性仅为 BNP(1-32)的 1/6~1/8。这提示,心力衰竭时升高的 iBNP 并不全具有 BNP(1-32)的活性,反而因 pro BNP 竞争性地占据了

NPR-A,减弱了 NPS 对心力衰竭发生时的调节^[15]。在慢性心力衰竭早期,容量负荷会使利钠肽及其 NPR-A 的上调;但与此同时,NPR-C 的数量会相应的上调,增加了各组织器官对 ANP 和 BNP 的结合清除^[16,17]。随着慢性心力衰竭发展到终末期,患者各个器官,如心肌细胞,冠状动脉的 NPR-A 数量出现明显下降^[18]。此外,慢性心力衰竭患者体内的中性内肽酶和磷酸二酯酶的表达增加^[19,20],分别加快了机体对利钠肽及其第二信使 cGMP 的清除。这可能是导致患者对外源性利钠肽治疗低反应性的原因之一^[21]。目前已经有少量研究提示,能够利用磷酸二酯酶抑制剂改善心力衰竭大鼠对利钠肽的反应^[22]。

综上所述,NPS 在慢性心力衰竭的发生发展机制中起着重要作用。这一系统在心力衰竭各阶段时产生的调节还有待进一步研究阐明,这将有助于对心力衰竭发生发展机制的深入认识及其治疗策略的制定。

参 考 文 献

- [1] Nishikimia T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(2):318-328.
- [2] 余振球,赵连友,惠汝太,等. 实用高血压学[M]. 北京:科学出版社,2007. 188-189.
- [3] Woods RL. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide; a brief review[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004,31(11): 791-794.
- [4] Holtwick R, van Eickels M, Skryabin BV, et al. Pressure-independent cardiac hypertrophy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A[J]. J Clin Invest, 2003, 111(9):1399-1407.
- [5] Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure[J]. JAMA, 2005, 293(15): 1900-1905.
- [6] Sackner-Bernstein JD, Skopichi HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure[J]. Circulation, 2005,111(12):1487-1491.
- [7] Topol EJ. Nesiritide - not verified[J]. N Engl J Med, 2005,353(2):113-116.
- [8] Charloux A, Chaouat A, Piquard F, et al. Renal hyporesponsiveness to brain natriuretic peptide; both generation and renal activity of cGMP are decreased in patients with pulmonary hypertension[J]. Peptides, 2006, 27(11):

- 2993-2999.
- [9] Schmitt M, Gunaruwan P, Payne N, et al. Effects of exogenous and endogenous natriuretic peptides on forearm vascular function in chronic heart failure[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004,24(5):911-917.
 - [10] Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007; ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnoea and THIS-diet[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007,9(6-7):740-745.
 - [11] Suo M, Hautala N, Földes G, et al. Posttranscriptional control of BNP gene expression in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Hypertension*, 2002,39(3):803-808.
 - [12] Bryan PM, Poter LR. The atrial natriuretic peptide receptor (NPR-A/GC-A) is dephosphorylated by distinct microcystin-sensitive and magnesium-dependent protein phosphatases [J]. *J Bio Chem*, 2002, 277 (18): 16041-16047.
 - [13] Joubert S, Labrecque J, De Léan A. Reduced activity of the NPR-A kinase triggers dephosphorylation and homologous desensitization of the receptor [J]. *Biochemistry*, 2001,40(37):11096-11105.
 - [14] Hum D, Besnard S, Sanchez R, et al. Characterization of a cGMP-response element in the guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor A gene promoter[J]. *Hypertension*, 2004,43(6):1270-1278.
 - [15] Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, et al. Evidence for heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49(10):1071-1078.
 - [16] Christoffersen TE, Aplin M, Strom CC, et al. Increased natriuretic peptide receptor A and C gene expression in rats with pressure-overload cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006,290(4): H1635-H1641.
 - [17] Andreassi MG, Del Ry S, Palmieri C, et al. Up-regulation of "clearance" receptors in patients with chronic heart failure; a possible explanation for the resistance to biological effects of cardiac natriuretic hormones[J]. *Eur J Heart Fail*, 2001,3(4): 407-414.
 - [18] Singh G, Kuc RE, Maguire JJ, et al. Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart downregulation of natriuretic peptide receptor-A in heart failure[J]. *Circ Res*, 2006,99(2): 183-190.
 - [19] Knecht M, Pagel I, Langenickel T, et al. Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure[J]. *Life Sci*, 2002,71(23):2701-2712.
 - [20] Yanaka N, Kurosawa Y, Minami K, et al. cGMP-phosphodiesterase activity is up-regulated in response to pressure overload of rat ventricles[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003,67(5):973-979.
 - [21] Ni XP, Safai M, Rishi R, et al. Increased activity of cGMP specific phosphodiesterase (PDE5) contributes to resistance to atrial natriuretic peptide natriuresis in the pregnant rat [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (5): 1254-1260.
 - [22] Forfia PR, Lee M, Tunin RS, et al. Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49(10):1079-1088.

(收稿:2008-07-24 修回:2008-10-13)

(本文编辑:金谷英)

《国际心血管病杂志》2009 年征订启事

《国际心血管病杂志》(原刊名:国外医学心血管疾病分册)是由中华人民共和国卫生部上海市卫生局主管、上海市医学科学技术情报研究所主办的心血管病专业学术性期刊。办刊宗旨为:执行党和国家的卫生工作政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,及时反映国内外心血管领域临床、科研、防治工作的重大进展,促进国内外心血管领域学术交流,服务于心血管专业的中高级临床、教学和科研工作者。

《国际心血管病杂志》自 1961 年创刊以来,依托强大的专家、学者队伍,已成为临床医学内科学核心期刊,中国学术期刊统计源期刊、中国期刊方阵“双效”期刊,并被多个数据库全文收录。本刊常设论著和综述栏目,不定期设置继续教育、专题、心血管药物信息等栏目。

《国际心血管病杂志》为双月刊,逢单月 25 日出版,大 16 开本,全国各地邮局公开发行,邮发代号 4-188,定价 8.00 元,全年 48.00 元。编辑部常年接受个人邮购,免收邮费。

地址:200031,上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

电话:021-64159094

E-mail:xin_xg@yahoo.com.cn