

重组纽兰格林对心力衰竭治疗的研究进展

贾凌梅 陈亚丽

【摘要】 纽兰格林-1 是一种生长因子,在调控心脏发育和维持心脏功能方面发挥重要作用。多项动物及临床研究表明,补充外源性重组纽兰格林可持续改善左室收缩功能,逆转心室重构。

【关键词】 重组纽兰格林;心力衰竭;治疗;临床研究

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.01.009

心力衰竭(心衰)是以心功能不全为特征,主要表现为血流动力学、肾脏功能及神经激素调节异常,最终导致外周低灌注和运动耐力下降的复杂临床综合征^[1]。尽管治疗手段不断进步,但针对恢复心脏功能的治疗仍未实现,临床上迫切需要探索新的药物,以根本改善心衰患者的心功能和预后。重组纽兰格林(rhNRG)在临床研究中显示出持续提高左室收缩功能的作用。本文从病理生理机制及临床研究方面介绍 rhNRG。

1 纽兰格林-1(NRG-1)的心脏保护作用

1.1 病理生理学基础

NRG-1 是一种神经调节蛋白,属于表皮生长因子家族,广泛分布于神经系统、心血管系统、乳腺、肠及肾脏。NRG-1 通过调节下游信号转导通路,调控心肌细胞蛋白的表达。一方面,NRG-1 增加心脏特异性肌球蛋白轻链激酶的表达,增强肌球蛋白轻链磷酸化的过程,促进心脏肌小节重新有序化,增强心肌收缩力,同时抑制心脏重构,延缓心脏从代偿到失代偿的转变^[2]。另一方面,NRG-1 调控钙离子循环,改善心脏的收缩和舒张功能^[3]。NRG-1 由心内膜及微血管内皮细胞表达并释放,通过旁分泌作用,与心肌细胞表面红白血病病毒癌基因同源物(ErbB)3 或 4 受体结合,通过配体结合激活受体与 ErbB2 二聚化过程,形成 ErbB2-ErbB4 异源二聚体,进一步激活磷脂酰肌醇 3-激酶和丝裂原活化蛋白激酶 B 信号通路^[4]。临床应用抗 ErbB2 抗体联合蒽环类化疗药物进行治疗,增加了患者心肌梗伤的风险^[5]。这一发现证实 NRG-1/ErbB2 信号通路

在维持心脏正常功能方面有重要作用。

在病理状态下,NRG-1/ErbB 的表达及信号转导通路会发生变化。在心衰心室肥厚的代偿阶段,ErbB2 和 ErbB4 表达上调,激活 NRG-1/ErbB2/4 信号通路,发挥修复心脏及恢复心功能等有利的生理作用。在心衰终末期,ErbB2 和 ErbB4 表达下调,其生理作用也受到影响^[6],进一步加重心功能恶化。研究发现,合并糖尿病或置入左室辅助装置的患者更易出现 ErbB 受体表达下调^[7-8]。

1.2 动物实验

动物实验已证实 NRG-1/ErbB2/4 信号通路在调控心脏发育及维持生理功能方面的潜在作用。在新生小鼠中应用 NRG-1 可促进肌细胞再生,促进原始细胞向成熟心肌细胞转化,增加心肌收缩力和糖摄取能力。同时,该通路参与心肌细胞缺血损伤后再生、分化和替代瘢痕组织过程,实现心脏损伤后修复^[9-11]。

Gemberling 等^[12]发现,斑马鱼心脏损伤后其血管周围细胞中 NRG-1 急剧减少,此时应用非选择性 ErbB 受体抑制剂,可使心肌细胞增殖减少 54%。更有意义的是,刺激成熟心肌细胞中 NRG-1 的表达,可使心外膜心肌细胞大量增殖分化,室壁厚度达到正常厚度的 4.5 倍,但心肌并无病理性肥厚的证据。研究证实,NRG-1/ErbB 信号通路可参与成熟心肌细胞的再生过程,发挥心脏保护作用。

Polizzotti 等^[13]研究 NRG-1 对低温损伤新生小鼠心脏的作用,发现低温处理可抑制心肌细胞再生,使心肌形成透壁性瘢痕。在低温处理前应用 NRG-1 100 μg/(kg·d)共 34 d 可显著提高心脏左室射血分数(LVEF),减少透壁瘢痕的形成。而在低温处理后 4 d 开始应用同等剂量的 NRG-1,至

34 d 时可短暂地改善心功能,并不能减少透壁瘢痕的形成。为探索 NRG-1 对人类心肌细胞再生的刺激作用,选取婴儿的心肌细胞和成年心脏病患者的心肌细胞,结果显示 NRG-1 可刺激 2~5 个月婴儿的心肌细胞再生,而对成年心脏病患者的心肌细胞无明显作用。这提示 NRG-1 可能成为先天性心脏发育不全的一项治疗手段。

2 rhNRG 的相关研究

基于动物实验结果,推测外源性补充 NRG-1 类似物可能有助于心衰患者的心功能恢复。研究发现,NRG-1 某些亚型和片段同样具有心脏保护作用。已有两种 rhNRG 合成,分别为重组人纽兰格林-1 β (rhNRG-1 β)和 Cimaglermin。

2.1 rhNRG-1 β

rhNRG-1 β 是表皮生长因子的片段,可以直接靶向作用于受损的心肌细胞。

2.1.1 动物实验 rhNRG-1 β 的作用主要包括增加心输出量,改善线粒体功能,增强肌细胞间连接和细胞耐受性,同时减少氧化应激损伤和药物的心脏毒性^[3]。

心肌梗死小鼠在连续应用 rhNRG-1 β 10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 10 d 后,心功能可得到改善,在蒽环类药物和病毒所致心肌损伤小鼠模型中也得到了类似结果^[4]。rhNRG-1 β 在大动物心衰模型及糖尿病心肌病模型中均显示出改善心肌收缩功能和延缓心脏重构的作用^[15]。

2.1.2 临床研究 有关 rhNRG-1 β 用药安全性及有效性的临床研究已逐步开展,其中两项针对药物维持治疗病情平稳的射血分数降低心衰患者的 II 期临床试验证实了 rhNRG-1 β 改善心功能的作用。

Gao 等^[16]开展的评价 rhNRG-1 β 治疗慢性心衰安全性及有效性的 II 期随机、双盲、多中心、对照临床试验,共纳入 44 例患者,试验组分别连续静脉输注 rhNRG-1 β 0.3、0.6、1.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共 10 d。结果显示,rhNRG-1 β 0.6 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 组在给药 30 d 后较对照组左室功能明显改善,并出现左室重构逆转。在给药 90 d 后,该组心功能进一步改善,左室容积进一步缩小。Jabbour 等^[17]纳入 15 例患者予 rhNRG-1 β 静脉治疗 10 d,结果显示,与用药前相比,患者的心排量增加 30%,肺动脉楔压下降 20%~30%,外周血管阻力下降 30%,用药 12 周后 LVEF 升高 12%。

在安全性方面,两项研究中的不良反应发生率均超过 50%,但大部分可自行缓解,提示 rhNRG-1 β 短期应用耐受性良好。两项研究样本量均偏小,需更大规模的临床研究进一步评估。

2.2 Cimaglermin

Cimaglermin 是大分子全长 rhNRG-1 β 亚型,与 ErbB 受体有高亲和力,两者结合后可有效增强蛋白激酶 B 磷酸化,并可以减少阿霉素诱导的细胞凋亡^[18]。

2.2.1 动物实验 2016 年,Parry 等^[19]发表一项关于不同剂量 Cimaglermin 对心肌梗死小鼠左室功能影响的研究。通过结扎左冠状动脉前降支诱导小鼠心肌梗死,在结扎 7~14 d 后每日给予小鼠 Cimaglermin,结果显示其可改善小鼠的 LVEF,且改善左室功能的程度呈剂量依赖性。更重要的是,Cimaglermin 血清半衰期虽然 < 2 h,但在间断给药的情况下,如每周或每两周给药 1 次,小鼠的左室功能仍能持续改善,并且超过 10 个月。研究证实,Cimaglermin 可增强心衰小鼠的心肌收缩力,改善左室功能,抑制坏死区心肌重构。

2.2.2 I 期临床研究 2016 年,Lenihan 等^[20]开展一项 Cimaglermin 治疗左室收缩功能不全心衰的 I 期、双盲、对照、单变量临床试验,旨在研究 Cimaglermin 的安全性、耐受性及有效性。结果显示,单次输注 Cimaglermin 可持续提高患者 LVEF,且作用效果与剂量明显相关。

该研究共纳入 40 例有症状的慢性心衰患者,平均年龄(57.4 \pm 9.8)岁,男性占 83%,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II 级占 60%、III 级占 40%,有明确冠状动脉疾病和缺血性心衰者占 73%。具体纳入标准:(1)纽约心功能分级 II~III 级;(2)接受最佳药物治疗至少 3 个月;(3)LVEF \leq 40%;(4)无严重肝肾疾病;(5)已置入心脏转复除颤器。考虑到应用表皮生长因子的潜在肿瘤风险,研究排除既往有癌症病史的患者,并在入组前常规进行肿瘤指标筛查^[20]。

研究分为 7 个剂量递增队列,各队列给药剂量分别为 0.007、0.021、0.063、0.189、0.378、0.756 mg/kg 和 1.512 mg/kg。其中前 3 个队列为低剂量组,后 4 个队列为高剂量组。每队列按 4:2 比例随机分为 Cimaglermin 组和对照组。单次给药后第 8、14、28 和 90 天评估,电话随访至 24 周。研究结果显示,各队列 Cimaglermin 组 LVEF 较对照

组均提高,其中高剂量组 LVEF 提高较低剂量组更显著(P 均 <0.01)。高剂量组 LVEF 平均提高 9%,并在给药后 28 d 达到峰值,持续作用超过 90 d。低剂量组在给药后 90 d 内 LVEF 降回基线水平。LVEF 变化与剂量有明显相关性($R^2=0.6735$, $P=0.0012$)。在给药后 90 d 左室收缩末期容积无明显减少趋势,未诱发肿瘤^[20]。

药物不良反应主要包括头痛、恶心、乏力、呼吸困难、低血压等,其中发生率较高的为头痛(9/27 对 0)和恶心(7/72 对 2/13)。所有不良反应在观察期间均恢复,未遗留后遗症。期间发生 3 例严重不良事件,分别为心绞痛、心衰、肝功能异常。其中最高剂量 Cimaglermin 组(1.512 mg/kg)中 1 例患者肝功能异常达到美国食品药品监督管理局(FDA)严重肝损伤标准,经治疗在给药后第 14 天肝功能指标恢复正常^[20]。但在近期发表的应用建模和生物标志物方法改进肝损伤评估标准的研究中,此例患者未达肝损伤标准^[21]。

3 研究展望

3.1 实验前瞻

综合两种重组纽兰格林药物临床研究, rhNRG-1 β 和 Cimaglermin 在持续改善心功能方面作用显著,同时 rhNRG-1 β 表现出逆转左室重构的作用,临床前景广阔。在用药不良反应发生率方面,Cimaglermin 明显低于 rhNRG-1 β ,具有优势,总体耐受性良好。更大规模的临床研究正在进行,期待更多临床研究结果。

Cimaglermin I 期临床研究明确了 Cimaglermin 的安全性、耐受性及改善左室收缩功能的剂量范围,为今后研究奠定了基础^[22]。反复给药可改善并长期维持心功能,该研究仅单次给药,需更多临床研究确定最佳应用剂量、用药间隔及药物间相互作用等。目前更深入的评估研究正在进行。

3.2 肿瘤风险

从生理机制角度,在 ErbB2 受体无表达上调的情况下,NRG-1 不会成为致癌因子,但有研究表明, NRG-1 可能辅助 ErbB3 表达上调并诱导 ErbB2-ErbB3 致癌复合物的形成,激活肿瘤信号通路,增加肿瘤风险^[20]。针对此风险, Jay 等^[23]设计出二价 NRG-1(NN),与 NRG-1 相比,其可降低潜在肿瘤风险,且不降低心脏保护作用,目前正在进一步研究。

综上所述, NRG-1 作为一种生长因子具有强大

的心脏保护作用,包括调控心脏发育、维持生理功能及损伤后修复等,其重组药物 rhNRG-1 β 和 Cimaglermin 在临床研究中表现出巨大临床优势。I 期临床研究显示 Cimaglermin 单次用药后疗效显著,并能持续改善左室收缩功能,前景广阔。如果在 II 期和 III 期临床研究中 Cimaglermin 改善心衰临床预后的作用被证实,则有望实现心衰治疗的历史性转变。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10):1037-1147.
- [2] Gu X, Liu X, Xu D, et al. Cardiac functional improvement in rats with myocardial infarction by up-regulating cardiac myosin light chain kinase with neuregulin[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(2):334-343.
- [3] Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1):46-52.
- [4] Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity[J]. Physiol Rev, 2003, 83(1):59-115.
- [5] Rupert CE, Coulombe KL. The roles of neuregulin-1 in cardiac development, homeostasis, and disease[J]. Biomark Insights, 2015, 10(Suppl 1):1-9.
- [6] Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure [J]. Circulation, 2007, 116(8):954-960.
- [7] Gui C, Zhu L, Hu M, et al. Neuregulin-1/ErbB signaling is impaired in the rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Pathol, 2012, 21(5):414-420.
- [8] Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, et al. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium-depressed expression and attenuated activation[J]. Basic Res Cardiol, 2005, 100(3):240-249.
- [9] D'Uva G, Aharonov A, Lauriola M, et al. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(5):627-638.
- [10] Iglesias-García O, Baumgartner S, Macri-Pellizzeri L, et al. Neuregulin-1 β induces mature ventricular cardiac differentiation from induced pluripotent stem cells contributing to cardiac tissue repair[J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(4):484-496.
- [11] Pentassuglia L, Heim P, Lebboukh S, et al. Neuregulin-1 β promotes glucose uptake via PI3K/Akt in neonatal rat cardiomyocytes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(9):E782-E794.
- [12] Gemberling M, Karra R, Dickson AL, et al. Nrg1 is an

injury-induced cardiomyocyte mitogen for the endogenous heart regeneration program in zebrafish [J]. *Elife*, 2015, 4:e05871.

- [13] Polizzotti BD, Ganapathy B, Walsh S, et al. Neuregulin stimulation of cardiomyocyte regeneration in mice and human myocardium reveals a therapeutic window [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(281):281ra45.
- [14] Guo YF, Zhang XX, Liu Y, et al. Neuregulin-1 attenuates mitochondrial dysfunction in a rat model of heart failure [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5):807-814.
- [15] Li B, Zheng Z, Wei Y, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1):69.
- [16] Gao R, Zhang J, Cheng L, et al. A phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18):1907-1914.
- [17] Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(1):83-92.
- [18] Hill MF, Patel AV, Murphy A, et al. Intravenous glial

growth factor 2 (GGF2) isoform of neuregulin-1 β improves left ventricular function, gene and protein expression in rats after myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55741.

- [19] Parry TJ, Ganguly A, Troy EL, et al. Effects of neuregulin GGF2 (cimaglermin alfa) dose and treatment frequency on left ventricular function in rats following myocardial infarction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 796:76-89.
- [20] Lenihan DJ, Anderson SA, Lenneman CG, et al. A phase I, single ascending dose study of cimaglermin Alfa (neuregulin 1 β) in patients with systolic dysfunction and heart failure [J]. *Jacc Basic Transl Sci*, 2016, 1(7):576-586.
- [21] Longo DM, Generaux GT, Howell BA, et al. Refining liver safety risk assessment: application of mechanistic modeling and serum biomarkers to cimaglermin Alfa (GGF2) clinical trials [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(6):961-969.
- [22] Nanette H, Biahopric MD. A growth tone for heart failure? [J]. *Jacc Basic Transl Sci*, 2016, 1(7):587-589.
- [23] Jay SM, Murthy AC, Hawkins JF, et al. An engineered bivalent neuregulin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity with reduced proneoplastic potential [J]. *Circulation*, 2013, 128(2):152-161.

(收稿:2017-07-11 修回:2017-09-12)

(本文编辑:丁媛媛)

节能减排 低碳出行

