

# 心源性恶病质的药物治疗进展

黄磊 丛欣 么天保 解玉泉

**【摘要】** 心源性恶病质是不同病因导致的慢性心力衰竭晚期的一种严重并发症,伴随患者进行性体质量下降,骨骼肌和脂肪组织减少。心源性恶病质的发病机制复杂,主要机制有神经激素激活、免疫和炎症反应激活、代谢失衡及胃肠功能改变等。目前尚无关于心源性恶病质预防及治疗的临床指南,根据其病理生理机制进行相应的药物治疗为临床提供了可行的方案。该文介绍心源性恶病质的药物治疗进展。

**【关键词】** 心力衰竭;心源性恶病质;病理生理机制;药物治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.006

恶病质是一种以体质量减轻为特征的、与多种疾病相关的复杂的消耗性代谢综合征,多伴有厌食、虚弱、组织消耗及器官功能障碍,可见于恶性肿瘤晚期、肝脏疾病终末期、慢性阻塞性肺疾病、严重感染等<sup>[1]</sup>。心源性恶病质是在慢性心力衰竭基础上出现的严重代谢紊乱,表现为进行性的体质量下降,肌肉、骨骼及脂肪组织减少,人体组分改变和全身多个器官的功能紊乱。2016 年欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南指出:在既往 6~12 个月内,慢性心力衰竭患者非意愿、非水肿性体质量减轻 $\geq 6\%$ 总体质量即可诊断为心源性恶病质<sup>[2]</sup>。

心源性恶病质的发病机制复杂,尚未完全明确,主要机制有神经-体液的调节紊乱、免疫和炎症反应激活、机体能量及肠道代谢失衡、胃肠功能改变等。目前对心源性恶病质的药物治疗主要是针对其病理生理机制进行临床干预,如神经激素激活阻断剂、免疫-炎症因子抑制剂、调节代谢失衡的药物、改善肠道功能的药物及调节肠道菌群的药物等。

## 1 神经激素激活阻断剂

慢性心力衰竭时,心脏输出量减少、血压下降和组织低灌注可导致神经激素包括交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)等的激活。短期神经激素的激活可使心输出量增加,但持续的激活会使心脏长时间负荷过重,从而导致心脏重

构<sup>[3]</sup>。心力衰竭时神经激素的激活可导致食欲改变、基础代谢率升高,还可诱发体内炎症介质的活化,参与心源性恶病质的发生与发展。有研究报道,与无恶病质的心力衰竭患者相比,心源性恶病质患者体内血浆去甲肾上腺素、肾上腺素水平显著升高,提示交感神经系统激活可能参与恶病质的发生<sup>[4]</sup>。RAAS 激活还可引起血管收缩,导致组织灌注减少和细胞缺氧,加速机体分解代谢,抑制肌肉组织合成代谢。同时,RAAS 激活可引起胃肠道血管收缩,使胃肠道器官灌注减少、肠道水肿和吸收不良,促进恶病质的发生与发展<sup>[5,6]</sup>。

### 1.1 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta$ 受体阻滞剂通过与心脏的  $\beta_1$  肾上腺素能受体结合,阻断儿茶酚胺(肾上腺素和去甲肾上腺素)激活受体,从而降低心肌收缩力,减慢心率,降低心肌耗氧量; $\beta$ 受体阻滞剂通过与  $\beta_3$  肾上腺素能受体结合,还可抑制脂肪分解,增加体质量<sup>[7]</sup>。Hryniewicz 等<sup>[8]</sup>研究发现,在恶病质合并心力衰竭患者中,长期使用  $\beta$ 受体阻滞剂(卡维地洛和长效美托洛尔)能够增加患者体质量,减少血浆中去甲肾上腺素浓度,在一定程度上逆转恶病质的发生与发展,这可能与心力衰竭患者的血流动力学及心功能改善有关。

### 1.2 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)

大量研究表明,血管紧张素 II(Ang II)可导致骨骼肌萎缩,体质量减轻,参与心源性恶病质的形成<sup>[7]</sup>。Ang II 通过抑制胰岛素样生长因子-1

作者单位:315336 宁波市杭州湾医院心内科(黄磊,丛欣);  
200127 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科(么天保,解玉泉)  
通信作者:解玉泉,E-mail:xyqah@163.com

(IGF-1)、增加骨骼肌中活性氧含量、降低食欲、促进细胞因子及激素释放等机制降低蛋白质合成代谢,促进肌肉降解,引起肌肉萎缩<sup>[9]</sup>。ACEI 可阻止血管紧张素 I 转化为 Ang II,减轻心原性恶病质患者肌肉消耗及体质量下降<sup>[9]</sup>。临床研究结果表明,心力衰竭患者使用依那普利治疗后,体质量下降的风险降低了 19%,恶病质的发生推迟了大约 8 个月<sup>[10]</sup>。动物实验表明,依那普利能够减轻老年大鼠模型肌力下降,降低肌肉细胞凋亡的发生,对与年龄相关的肌肉退化有保护作用<sup>[11]</sup>。ARB 通过阻止 Ang II 1 型受体及其递质释放来减少 Ang II 诱导的肌肉消耗。在恶病质动物模型中,氯沙坦能够抑制左室壁变薄,降低体内炎症因子水平<sup>[12]</sup>。目前,ARB 用于临床治疗恶病质患者的有效性和安全性还有待进一步研究。

## 2 免疫-炎症因子抑制剂

研究发现,炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )参与了蛋白质分解代谢,是肌肉及脂肪代谢消耗的预测因子<sup>[13]</sup>。慢性心力衰竭患者血液循环中炎症因子水平升高,而恶病质患者体内其表达水平更高<sup>[7]</sup>。慢性心力衰竭患者免疫激活、细胞因子增多可能与以下机制相关:(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改变,神经-体液调节系统激活、缺血缺氧和组织低灌注促进机体炎症介质产生和释放;(3)肠壁水肿,肠道细菌内毒素的吸收增加<sup>[14]</sup>。其中,TNF- $\alpha$  是心力衰竭不良预后的标志物之一,也是心原性恶病质患者体质量减轻的强预测因子。TNF- $\alpha$  与其受体结合,刺激活性氧的生成增加,激活核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)及泛素-蛋白酶体通路,从而导致蛋白质降解增加<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$  在蛋白质和肌肉分解代谢中的作用及其水平升高与肌肉消耗和心力衰竭恶化相关,使其成为治疗心原性恶病质的潜在靶点。然而,心力衰竭患者采用抗 TNF- $\alpha$  治疗的临床试验结果并不令人满意<sup>[16-17]</sup>。

### 2.1 依那西普(etanercept)和英夫利西单抗(infliximab)

大规模临床试验 RENEWAL 和 ATTACH 研究表明,直接抑制心力衰竭患者的 TNF- $\alpha$  并不能减少死亡率或住院率。依那西普是一种可溶性 TNF- $\alpha$  受体融合蛋白,能够阻断 TNF- $\alpha$  与细胞表面受体的结合,抑制异常免疫反应及炎症反应<sup>[14]</sup>。

RENEWAL 试验<sup>[16]</sup> 研究了纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II ~ IV 级的心力衰竭患者采用依那西普治疗的效果,患者分别服用依那西普 25 mg/每周 1 次、每周 2 次或每周 3 次,结果显示依那西普组与安慰剂组相比无明显临床获益,试验提前终止。英夫利西单抗是一种嵌合型单克隆抗体,能与 TNF- $\alpha$  结合构成稳定复合物,阻止 TNF- $\alpha$  与细胞表面的 TNF- $\alpha$  受体结合,使 TNF- $\alpha$  丧失生物活性,阻止其与细胞受体的结合及下游的免疫效应。ATTACH 评估了英夫利西单抗对中度至重度心力衰竭患者的疗效和安全性,该研究纳入 150 例心功能 III ~ IV 级(NYHA)心力衰竭患者,分别给予英夫利西单抗 5 mg/kg、10 mg/kg 及安慰剂治疗,结果显示英夫利西单抗未取得明显疗效,大剂量英夫利西单抗甚至会增加心力衰竭患者的死亡率和住院率<sup>[17]</sup>。

### 2.2 己酮可可碱(pentoxifylline)

己酮可可碱是非选择性磷酸二酯酶抑制剂,通过减少环磷酸腺苷(cAMP)的降解,增加细胞内 cAMP 浓度;同时己酮可可碱直接抑制 TNF- $\alpha$  的合成。己酮可可碱主要用于治疗外周血管疾病,发挥扩张微血管、改善血液循环、抑制免疫及炎症反应等作用<sup>[18]</sup>。己酮可可碱在改善心力衰竭患者心功能方面表现出不同的结果<sup>[19-21]</sup>。早期研究表明,己酮可可碱可降低 TNF- $\alpha$  水平,增加左室射血分数,改善心功能<sup>[19,21]</sup>。后期研究未能重复这些结果,提示己酮可可碱不能改善左室射血分数或降低 TNF- $\alpha$  的水平,这可能与后期研究中规范使用  $\beta$  受体阻滞剂治疗心力衰竭有关<sup>[18]</sup>。尽管有关己酮可可碱治疗心原性恶病质的临床试验尚未开展,但 Steffen 等<sup>[20]</sup>发现,在心原性恶病质动物模型中,己酮可可碱能够抑制泛素-蛋白酶体通路的激活,减少骨骼肌质量的丢失。此外,己酮可可碱能减少癌症及艾滋病相关恶病质患者的肌肉消耗<sup>[22]</sup>,但其在心原性恶病质中的疗效仍有待进一步研究。

## 3 调节代谢失衡的药物

心力衰竭患者的神经-体液调节紊乱可引起代谢状态改变,主要表现为机体分解代谢增加,合成代谢降低。研究发现,心原性恶病质患者的胃饥饿素、生长激素(GH)、IGF-1、瘦素、脂联素和睾酮的水平发生改变<sup>[22]</sup>,导致食物摄入减少,蛋白质合成受损<sup>[18]</sup>。

### 3.1 GH 和胃饥饿素

GH 是一种参与蛋白质合成的代谢激素,能够增加肌肉质量。GH 的合成代谢作用主要是通过激活 IGF-1 发挥效应,后者在骨骼肌生长方面起关键作用<sup>[18]</sup>。胃饥饿素是促生长激素释放因子的内源性配体,可刺激垂体前叶释放 GH,调节能量代谢平衡,从而增加患者的食欲和体质量,调节代谢紊乱<sup>[23]</sup>。研究发现,与无恶病质的心力衰竭患者及正常对照组相比,心原性恶病质患者体内 GH 水平升高,但 IGF-1 水平降低<sup>[24]</sup>。GH 与 IGF-1 水平不一致可能与心原性恶病质患者存在获得性 GH 抵抗有关。胃饥饿素可改善心脏功能,抑制心室重构和心脏交感神经活动,并刺激心脏副交感神经兴奋,对心力衰竭患者有益。对无恶病质心力衰竭患者的研究发现,胃饥饿素能够增加患者的食物摄入量,提高 GH 水平,增加左室质量,改善 LVEF,增强肌力及肌肉质量<sup>[25]</sup>。动物实验研究表明,长期给予胃饥饿素可以改善左室功能,延缓心脏恶病质的进一步恶化<sup>[26]</sup>。尽管在心力衰竭患者中发现 GH 抵抗,但根据 Nagaya 等<sup>[27]</sup>的研究,心原性恶病质患者使用胃饥饿素后有明显的心血管临床净获益,包括 GH 水平增加、LVEF 升高及体质量增加等。此外,胃饥饿素已被证明具有抗炎及增加食欲的作用,这也可能是心原性恶病质患者体质量增加的另一机制<sup>[28]</sup>。

### 3.2 睾丸素

Goodale 等<sup>[29]</sup>的研究提示,心力衰竭患者的骨骼肌和左室质量的降低、运动耐量的下降与血液循环中睾丸素水平的下降有关。心力衰竭患者长期服用睾丸素能够引起 IGF-1 的释放增加和外周血管阻力及炎性因子水平的下降,促进肌肉质量增加<sup>[30]</sup>。Malkin 等<sup>[30]</sup>研究了稳定性心力衰竭合并运动耐量下降男性患者服用睾丸素的疗效。该研究共纳入 76 例患者,随机分为睾丸素治疗组(5 mg/d)和安慰剂对照组,随访 12 个月。研究结果表明,接受睾丸素治疗的患者运动耐量及心功能得到明显改善,且未见到严重的不良反应。另外,一项荟萃分析显示,男性或女性心力衰竭患者的睾丸素替代治疗均会明显提高运动耐量,并显著改善胰岛素抵抗<sup>[31]</sup>。目前在针对心原性恶病质的治疗中,睾丸素已显示强有力的有益证据<sup>[25]</sup>,该治疗方案在欧洲心脏病学会心力衰竭治疗指南中被提及,

是该类患者的一种潜在治疗方案<sup>[2]</sup>。值得注意的是,长期接受睾丸素治疗能够引起水钠潴留<sup>[31]</sup>,降低健康人体的左室功能<sup>[25]</sup>。在接受睾丸素治疗的心力衰竭患者中还没有发现明显的不良反应,可能与睾丸素的使用剂量较小和随访时间相对较短有关<sup>[31]</sup>。此外,选择性雄激素受体调节剂 Enobosarm 能够增加癌症恶病质患者的体质量,且不会产生与睾酮相关的不良反应<sup>[32]</sup>,但其对心原性恶病质的疗效尚不明确。

## 4 改善肠道功能的药物

心力衰竭时体循环淤血导致胃肠道结构改变,如肠壁水肿、肠壁增厚及肠壁内胶原含量增加,进而引起肠上皮细胞营养不良、肠道吸收障碍及菌群失衡,促进心原性恶病质的进展<sup>[33-36]</sup>。

### 4.1 食欲刺激药物甲地孕酮(megestrol)

甲地孕酮是一种 17 $\alpha$ -羟孕酮类衍生物,能够增加中枢神经系统中神经肽 Y 的含量,进而刺激食欲。甲地孕酮能够增加癌症恶病质患者的体质量及骨骼肌质量,是临床上治疗癌症恶病质患者的标准用药。单独使用甲地孕酮或联合沙利度胺、福莫特罗、L-肉碱均能够增加癌症恶病质患者的体质量<sup>[22]</sup>。对于非癌症相关的恶病质(如艾滋病毒感染、慢性阻塞性肺疾病、肾功能衰竭、老年恶病质)患者,孕酮疗法(甲地孕酮或甲羟孕酮)效果欠佳,对体质量增加的影响很小<sup>[32]</sup>。目前,有关心原性恶病质患者使用甲地孕酮的大型临床研究还未见报道。尽管各类恶病质的病因及发病机制不同,但是增加机体营养摄入是治疗各类恶病质的有效手段之一。甲地孕酮也可能是心原性恶病质患者药物治疗的未来发展方向。

### 4.2 利尿剂

心力衰竭患者肠壁水肿及肠道通透性增加可引起细菌移位及毒血症的发生,导致炎性因子的激活、释放,促进心原性恶病质的发生。使用利尿剂如速尿和布美他尼可减少肠道充血,降低水肿患者血液循环中内毒素的水平<sup>[3]</sup>。对于心力衰竭患者,尤其是心原性恶病质患者,应给予足量的利尿剂以尽可能减少外周及肠道水肿,但应避免发生电解质紊乱及脱水<sup>[37]</sup>。

### 4.3 调节肠道菌群的药物

长期慢性心力衰竭使心排量降低,导致肠道充血和外周血管收缩,引起肠道微循环障碍和上皮

功能损伤,进而导致细菌移位和内毒素吸收增加,加重系统性炎症反应;此外,肠道上皮功能障碍使肠道对糖、蛋白质的吸收能力下降,导致营养状态下降,心力衰竭加重,继而形成恶性循环,使慢性心力衰竭患者出现恶病质<sup>[35,38]</sup>。粪菌移植、口服益生元、改善饮食结构等方法能够在一定程度上改善菌群结构,可能对恶病质患者有一定作用。肠道菌群代谢产物氧化三甲胺(TMAO)的水平在心力衰竭患者中有重要意义。心力衰竭患者的血浆 TMAO 水平升高,而较高的 TMAO 水平预示着长期死亡风险增加,与传统心血管危险因素及心肾功能指标相同,是全因死亡的独立危险因素<sup>[39]</sup>。米屈肼是一种小分子 TMAO 抑制剂,临床研究和动物实验发现米屈肼可以降低 TMAO 水平而起到抗动脉粥样硬化的作用<sup>[40-41]</sup>。Nedoshivin 等<sup>[42]</sup>的研究发现,米屈肼能够提高慢性心力衰竭患者的生活质量,但对心源性恶病质的疗效有待进一步研究。3,3-二甲基-1-丁醇(DMB)是一种胆碱类似物,能够抑制 TMAO 前体细菌源性三甲胺(TMA)的生成,降低血浆 TMAO 水平<sup>[43]</sup>。减少 TMAO 及其前体 TMA 生成的干预策略对心源性恶病质患者的确切疗效有待进一步研究明确。

## 5 其他药物

有关恶病质新药及治疗新靶点的研究正在进行中。在内毒素诱导肌肉萎缩大鼠模型中,镇静药物右旋美托咪定能够减轻肌肉萎缩的程度,这可能与右旋美托咪定能够减少全身和下丘脑的炎症反应有关<sup>[44]</sup>。肌生成抑制蛋白(myostatin)作为转化生成因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )家族成员,是肌肉质量的负性调节因子,具有诱导骨骼肌萎缩的作用。REGN1033 和 BYM338 是 2 种可结合肌生成抑制蛋白的单克隆抗体,可起到促肌生成的作用。REGN1033 可以增加老年小鼠的肌肉质量,增强肌力,提高运动耐量,起到防止肌肉质量损失的作用<sup>[22]</sup>。BYM338 通过阻断激活素 II B (ActR II B)受体,增强骨骼肌成肌细胞的分化,并增加骨骼肌的质量<sup>[45]</sup>。卵泡抑素是一种有效的肌生成抑制蛋白抑制剂,能够阻断肌生成抑制蛋白对骨骼肌的负性调控作用。动物实验表明,与对照组相比,慢性心力衰竭动物模型卵泡抑素的表达降低<sup>[46]</sup>。

心源性恶病质的发病机制复杂,目前尚不完全清楚,神经激素激活、免疫和炎症反应激活、代谢失

衡、胃肠道功能改变等多种因素共同参与心源性恶病质的发生发展。针对心源性恶病质病理生理机制进行药物治疗,可改善心源性恶病质的预后,但目前尚无公认的特异性治疗方法,需进一步探索更多可实施、有效的治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Graul AI, Stringer M, Sorbera L. Cachexia [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(9):519-529.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [3] Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, et al. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 108(1):74-80.
- [4] 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.
- [5] Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, et al. The cardiac component of cardiac cachexia [J]. *Am Heart J*, 2002, 144(1):45-50.
- [6] Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, et al. Heart failure-induced cachexia [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 100(5):476-482.
- [7] Rolfe M, Kamel A, Ahmed MM, et al. Pharmacological management of cardiac cachexia: a review of potential therapy options [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(5):617-623.
- [8] Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, et al. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2003, 9(6):464-468.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Marzetti E, Calvani R, Dupree J, et al. Late-life enalapril administration induces nitric oxide-dependent and independent metabolic adaptations in the rat skeletal muscle [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(4):1061-1075.

- [12] Scherrer-Crosbie M. Losartan; a new treatment for cardiac cachexia?[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 86:12-13.
- [13] Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, et al. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2006, 21(3):229-233.
- [14] Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure; an overview[J]. *Heart*, 2004, 90(4): 464-470.
- [15] Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective[J]. *Respir Res*, 2001, 2(5): 269-272.
- [16] Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL)[J]. *Circulation*, 2004, 109(13):1594-1602.
- [17] Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial [J]. *Circulation*, 2003, 107 ( 25 ): 3133-3140.
- [18] Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, et al. Cardiac cachexia; a systematic overview[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3):227-252.
- [19] Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 1998, 351(9109):1091-1093.
- [20] Steffen BT, Lees SJ, Booth FW. Anti-TNF treatment reduces rat skeletal muscle wasting in monocrotaline-induced cardiac cachexia [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105 ( 6 ): 1950-1958.
- [21] Shaw SM, Shah MK, Williams SG, et al. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(2):113-118.
- [22] Loncar G, Springer J, Anker M, et al. Cardiac cachexia; hic et nunc; "hic et nunc"—here and now[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201:e1-e12.
- [23] Colldén G, Tschöp MH, Müller TD. Therapeutic potential of targeting the ghrelin pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (4):E798.
- [24] 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.
- [25] Von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(6):323-341.
- [26] Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 104(12):1430-1435.
- [27] Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2004, 110(24):3674-3679.
- [28] Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(2):146-151.
- [29] Goodale T, Sadhu A, Petak S, et al. Testosterone and the heart[J]. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2017, 13(2):68-72.
- [30] Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(1):57-64.
- [31] Toma M, Mcalister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(3):315-321.
- [32] Von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia; an overview of recent developments[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(12):866-872.
- [33] Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and liver issues in heart failure[J]. *Circulation*, 2016, 133(17):1696-1703.
- [34] Valentova M, Von Haehling S, Bauditz J, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction; a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21):1684-1691.
- [35] 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.
- [36] Kitai T, Tang WHW. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(1): 85-91.
- [37] Azhar G, Wei JY. New approaches to treating cardiac cachexia in the older patient[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, 7(6):480-484.
- [38] Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):635.
- [39] Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure; refining the gut hypothesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (18):1908-1914.
- [40] Karpov RS, Dudko VA, Shipulin VM, et al. The clinical instrumental evaluation of treatment efficacy in patients with concomitant atherosclerosis of the coronary, cerebral and peripheral arteries[J]. *Ter Arkh*, 1991, 63(4):90-93.

- [41] Vilskersts R, Liepinsh E, Mateuszuk L, et al. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR<sup>-/-</sup> mice [J]. Pharmacology, 2009, 83 (5): 287-293.
- [42] Nedoshivin AO, Petrova NN, Kutuzova AE, et al. Effect of mildronate on life quality of patients with chronic heart failure [J]. Ter Arkh, 1999, 71(8):10-12.
- [43] Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. Circ Res, 2017, 120 (7):1183-1196.
- [44] Cheng M, Gao T, Xi F, et al. Dexmedetomidine ameliorates muscle wasting and attenuates the alteration of hypothalamic neuropeptides and inflammation in endotoxemic rats [J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0174894.
- [45] Dutt V, Gupta S, Dabur R, et al. Skeletal muscle atrophy: potential therapeutic agents and their mechanisms of action [J]. Pharmacol Res, 2015, 99:86-100.
- [46] Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure[J]. Int J Exp Pathol, 2010, 91(1):54-62.

(收稿:2019-06-20 修回:2019-11-25)

(本文编辑:胡晓静)

**To cure sometimes,  
to relieve often,  
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，  
常常，去帮助，  
总是，去安慰。

—爱德华·利文斯顿·特鲁多

