

急性心肌梗死后心室重构治疗研究进展

李欢 黄维义^(通讯作者)

西南医科大学附属医院心内科 四川 泸州 646000

【摘要】：急性心肌梗死后心室重构的治疗策略，已由神经内分泌抑制（ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、MRA）拓展到兼顾器官保护（ARNI、SGLT2抑制剂）的综合干预模式，在一定程度上改善患者预后。近年来，研究关注点进一步延伸至代谢调控（FGF21）、基因层面干预（miRNA）、免疫微环境调节及中医药多靶点整合作用等方向。相关探索正朝向更加精准的治疗策略发展，但在临床应用中仍面临递送效率、靶点选择及个体差异等方面的挑战。

【关键词】：急性心肌梗死；心室重构；研究进展；精准治疗

DOI:10.12417/2811-051X.26.05.044

1 以神经内分泌抑制为核心的心肌梗死后心室重构治疗

血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）通过阻断 AngII 的生成，在心肌梗死后心室重构的药物治疗中奠定了基础地位。早期临床研究显示，ACEI 能够显著地降低左室功能不全的患者的死亡率以及心力衰竭相关的复合终点风险，从而确立了肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）抑制在心肌梗死后重构干预中的核心地位^[1]。在此基础上，针对 ACEI 治疗过程中可能存在的“血管紧张素II逃逸现象”，相关药物不断演进，包括通过阻断血管紧张素II受体阻滞剂（ARB），以及进一步发展而来血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（ARNI）通过双重机制实现了调控方式的突破。其中沙库巴曲可增强利钠肽等内源性保护性因子的活性，而缬沙坦通过可阻断 AT1 受体而抑制 RAAS 信号通路。在理论和临床实践层面进一步拓展了心室重构治疗策略。

β 受体阻滞剂在心肌梗死后治疗策略并非一成不变，而是经历了从谨慎应用到标准化治疗的转变。CAPRICORN 研究结果显示， β 受体阻滞剂协同 ACEI 能进一步降低死亡率，从循证医学角度确立了其通过抑制交感神经系统过度激活、延缓心室重构进程的临床价值^[2]。 β 受体阻滞剂和 ACEI 的联合使用，可以同时抑制交感神经活性及 RAAS 系统，从而更全面地干预心室重构的核心病理过程，并逐渐确立为该阶段的常规治疗方案。需要强调的是，在当前血运重构技术不断完善的背景下，长期地应用 β 受体阻滞剂的必要性以及其潜在的获益仍然存在一定的争议。相关的大规模的随机对照研究正在进行开展，未来有望为其在不同患者人群中的合理应用提供更为清晰的循证依据。

醛固酮受体拮抗剂（MRA）通过阻断醛固酮相关的炎症反应与心肌纤维化过程，同时发挥利尿和神经内分泌调节作用，在心肌梗死后的防治中具有重要的作用。既往研究显示，对于心肌梗死后并左室功能不全或心力衰竭的患者，早期应用

MRA 可以显著降低死亡率和不良心血管事件风险，并且对远期预后具有积极影响^[3]。在临床应用中，MRA 多与血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体阻滞剂联合使用，并常与 β 受体阻滞剂协同使用。上述药物协同作用于 RAAS 系统和交感神经系统，形成系统性的综合干预，被认为是心肌梗死后预防心室重构和心力衰竭的经典药物方案。

2 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂（如达格列净、恩格列净）的心脏保护作用并非源于单一的通路，而是通过对血流动力学状态与心肌细胞环境的协同改善而实现。在血流动力学层面，SGLT2 抑制剂可通过产生渗透性利尿，有利于降低心脏容量和压力负荷；在心肌细胞层面，其主要通过优化心肌能量代谢（促进酮体利用）和改善离子稳态（抑制 Na^+/H^+ 交换器），进而调节炎症反应和纤维化过程。既往多项高质量随机对照研究显示，SGLT2 抑制剂在射血分数降低型心力衰竭患者中可以显著降低心血管死亡以及心衰加重风险，且相关获益并不受糖尿病状态影响，为其心脏保护效应提供了有力证据^[4]。基于上述研究结果，近年来该类药物的应用范围逐渐从慢性心力衰竭领域拓展至心肌梗死后高危人群，其在急性心肌梗死后心室重构中的潜在作用也日益受到重视。尽管现阶段相关的证据仍然以探索性的研究为主，但其在心衰治疗方面的明确获益，已使该类药物被纳入心梗后心力衰竭高风险患者治疗的考量中。

3 超越神经内分泌的精准靶向治疗新方向

3.1 代谢调控导向的心肌保护策略：成纤维细胞生长因子 21(FGF21)

除了在全身糖脂代谢的调节中发挥作用，成纤维细胞生长因子 21（FGF21）近年来也逐渐被认为在心血管系统中具有潜在的保护效应。已有研究提示，FGF21 可能在心脏组织中发挥

作者简介：李欢，女（1998.12.09-），四川省南充市人，学历：研究生在读，研究方向：心肌梗死后心室重构心力衰竭。

直接的保护功能。在应激条件下, Fgf21 基因敲除小鼠可出现心脏结构的扩张和收缩功能的受损表现, 而外源性的补充 FGF21 与上述病理改变的改善相关。有研究指出, 心肌细胞本身可能具备表达 FGF21 的能力, 并通过局部调控机制参与心肌损伤后的反应以及修复过程, 具体作用方式仍需进一步阐明。棕色脂肪组织被认为是 FGF21 的重要来源之一, 其产生过程可能受腺苷 A2A 受体调控, 并与高血压相关心室重构的抑制存在一定的关联^[5]。研究显示, FGF21 在心肌缺血损伤过程中具有一定的心脏保护作用。其可通过与心肌膜上的 FGFR1/β-klotho 受体复合物结合, 激活相关的细胞内信号通路, 在调节能量代谢、减轻氧化应激以及改善心肌存活等方面发挥作用。上述研究结果提示, FGF21 可能参与了心肌损伤后的重构过程, 并具有一定的潜在治疗价值^[6]。

现在关于 FGF21 的心脏保护作用证据主要来自于实验研究。在心肌梗死模型中, 心肌细胞内 FGF21 的表达可迅速被诱导, 其可通过激活 AMPK 相关信号通路, 改善缺血条件下心肌细胞的代谢状态, 并促进细胞的存活^[7]。然而, 天然的 FGF21 具有半衰期短, 体内稳定性有限, 这在一定程度上限制了其在临床上的应用。近年来, 围绕 FGF21 类似物及其长效化改造的研究不断开展, 但其在不同病理背景下的作用差异和潜在的风险仍有待进一步评估^[8]。

3.2 基因网络调控视角下的微小 RNA 干预

心室重构受复杂的基因网络调控, miRNA 作为内源性非编码 RNA, 能够靶向多条信使 RNA, 充当基因网络的关键性开关, 目前已成为有前景的治疗靶点。目前基于 miRNA 的干预策略可大体分为两种不同的思路。一种策略是通过化学修饰的 miRNA 拮抗剂, 对参与心肌肥厚和纤维化进程的致病性 miRNA 靶向抑制; 另一种是通过递送 miRNA 模拟物, 恢复或者增强有抗纤维化和抗肥大作用的保护性 miRNA 水平。

致病性 miRNA 研究中, 多项研究提示, 特定 miRNA 的异常表达与急性心肌梗死后心力衰竭的发生及不良预后密切相关, 其中循环 miRNA 水平被认为可作为心室重构风险评估的潜在生物标志物^[9]。保护性 miRNA 研究中, 缺血/再灌注损伤模型显示, 心肌成纤维细胞来源的 miR-133a 能通过抑制细胞焦亡相关信号通路减轻心肌细胞的损伤, 并改善心功能, 提示其在心室重构干预中的潜在应用价值^[10]。

特定 miRNA 的生物学功能具有明显的情境依赖性, 并非简单的致病性或保护性二分。miR-21 是典型的代表。已有研究表明, 不同细胞来源的 miR-21 及其不同链形式可通过旁分泌途径介导细胞间的信号交流, 在心肌细胞肥大以及心室重构的过程中发挥不同的甚至是相反的调控作用, 提示其在心肌梗死后的重构中的功能具有高度的背景依赖性以及复杂性^[11]。上述研究提示 miR-21 在不同细胞类型及微环境中的功能差异, 可能是其成为干预策略面临挑战的重要原因。

3.3 炎症—修复微环境的免疫调节策略

近年来, 急性心肌梗死后炎症反应与组织修复过程中的免疫调控逐渐受到关注。其中, 巨噬细胞在不同阶段所呈现的功能状态变化, 被认为与心肌重构过程密切相关。有研究认为, 炎症微环境及细胞代谢状态的变化, 可能影响巨噬细胞的功能特征, 从而参与心肌损伤后的修复过程。部分实验结果提示, Pubescenoside C 可以通过调控细胞代谢相关通路, 促进炎症相关巨噬细胞向修复相关表型转变, 并且伴随炎症反应的减轻及心肌纤维化程度降低^[12]。与此同时, 关于细胞间信息传递的研究也为免疫调控提供了新的视角。研究发现, 修复相关巨噬细胞来源的小型胞外囊泡可通过递送特定的 miRNA, 参与调节心肌梗死后的炎症反应和血管生成过程, 并与心肌结构修复呈现出一定的相关性^[13]。尽管相关研究仍主要来源于实验研究, 但相关结果提示, 针对巨噬细胞功能状态及其信号传递过程的干预, 可能为心室重构的防治研究提供新的思路。

过继性细胞疗法中, 调节性 T 细胞 (Tregs) 因其在免疫稳态维持中的作用, 被认为具有改善心肌梗死后心脏修复的潜在价值。外源性活化的 Tregs 可通过调控炎症微环境参与心肌的保护, 如经 CD39 相关途径抑制炎症反应并减轻心肌细胞凋亡, 从而与心功能的改善相关^[14]。此外, 有研究指出, 外源性活化的 Tregs 还可能通过旁分泌方式影响心肌细胞的增殖活性, 从而在一定程度上参与心脏再生相关过程^[15]。总体来看, Tregs 相关的过继细胞治疗在实验研究中显示出一定的心脏保护潜力, 但其具体作用机制较为复杂性, 临床转化的可行性需进一步研究以明确。

4 系统整合视角下的中医药多靶点干预探索

中医药防治心室重构强调整体的治疗思路, 认为复方中药能够通过多种成分、多层次作用干预病理网络的失衡状态, 有助于维持心脏功能和循环系统的相对稳定。这一理念在一定程度上与现代系统生物学所关注的分子网络稳态调控的研究方向相互呼应。现代药理学研究表明, 部分经典的中药活性成分可以通过多靶点方式参与心室重构的相关关键通路调节。黄芪甲苷作为黄芪中研究较为充分活性成分之一, 在心肌梗死模型中被观察到可改善整体心功能的状态, 并与左心室收缩功能指标的提升、梗死范围的缩小及预后改善相关^[16]。丹参酮 IIA 是丹参中具有代表性的脂溶性活性成分, 具有抗炎、抗氧化等特性, 被认为有助于改善冠状动脉血流状态、缓解缺血相关的代谢紊乱, 并增强心肌对缺氧环境的耐受性。在多种实验模型中, 上述作用与梗死范围的缩小及心肌收缩功能改善相关^[17]。

相较于单一活性成分, 复方配伍在作用靶点的覆盖及整体的调节层面上, 往往呈现更为综合的调控特点。芪苈强心胶囊作为一种代表性的复方制剂, 其所含多种成分可能通过不同途径共同参与相关病理过程。已有研究表明, 在急性心肌梗死后心力衰竭模型中, 芪苈强心胶囊与心功能改善及减轻心室重构

程度存在一定的关联。相关研究提示,该复方剂可以通过影响糖代谢及脂肪酸氧化等代谢过程,改善心肌能量供应,从而为心肌结构和功能的恢复提供支持^[18]。

5 结语

在心肌梗死后心室重构的治疗策略中,传统治疗方案已确

立其基础地位。新的治疗策略聚焦于成纤维细胞生长因子21(FGF21)、微小RNA(miRNA)调控、免疫调节治疗、中医药等领域的探索,为心肌梗死后心力衰竭的防治提供了新的方向。未来的关键挑战如何将这些多层面的分子机制研究成果转化为临床的实践,推动治疗目标由“延缓重构”向“逆转重构”的转变,为改善患者的预后提供更优的干预策略。

参考文献:

- [1] PFEFFER M A,BRAUNWALD E,MOYE L A,et al.Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.Results of the survival and ventricular enlargement trial.The SAVE Investigators[J].N Engl J Med,1992,327(10):669-77.
- [2] DARGIE H J.Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction:the CAPRICORN randomised trial[J].Lancet,2001,357(9266):1385-90.
- [3] PITT B,ZANNAD F,REMME W J,et al.The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J].N Engl J Med,1999,341(10):709-17.
- [4] PETRIE M C,VERMA S,DOCHERTY K F,et al.Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes[J].JAMA,2020,323(14):1353-68.
- [5] RUAN C C,KONG L R,CHEN X H,et al.A(2A)Receptor Activation Attenuates Hypertensive Cardiac Remodeling via Promoting Brown Adipose Tissue-Derived FGF21[J].Cell Metab,2018,28(3):476-89 e5.
- [6] KAWAKAMI R,SUNAGA H,ISO T,et al.Ketone body and FGF21 coordinately regulate fasting-induced oxidative stress response in the heart[J].Sci Rep,2022,12(1):7338.
- [7] SUNAGA H,KOITABASHI N,ISO T,et al.Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction:Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts[J].Sci Rep,2019,9(1):11841.
- [8] GENG L,LAM K S L,XU A.The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases:from bench to clinic[J].Nat Rev Endocrinol,2020,16(11):654-67.
- [9] MATSUMOTO S,SAKATA Y,SUNA S,et al.Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction[J].Circ Res,2013,113(3):322-6.
- [10] LIU N,XIE L,XIAO P,et al.Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J].Mol Cell Biochem,2022,477(4):1249-60.
- [11] BANG C,BATKAI S,DANGWAL S,et al.Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy[J].J Clin Invest,2014,124(5):2136-46.
- [12] TOMIMARU Y,EGUCHI H,WADA H,et al.Surgical Outcomes of Liver Resection Combined with Inferior Vena Cava Resection and Reconstruction with Artificial Vascular Graft[J].Dig Surg,2019,36(6):502-8.
- [13] LI L,CAO J,LI S,et al.M2 Macrophage-Derived sEV Regulate Pro-Inflammatory CCR2(+)Macrophage Subpopulations to Favor Post-AMI Cardiac Repair[J].Adv Sci(Weinh),2023,10(14):e2202964.
- [14] XIA N,JIAO J,TANG T T,et al.Activated regulatory T-cells attenuate myocardial ischaemia/reperfusion injury through a CD39-dependent mechanism[J].Clin Sci(Lond),2015,128(10):679-93.
- [15] ZACCHIGNA S,MARTINELLI V,MOIMAS S,et al.Paracrine effect of regulatory T cells promotes cardiomyocyte proliferation during pregnancy and after myocardial infarction[J].Nat Commun,2018,9(1):2432.
- [16] CHENG S,ZHANG X,FENG Q,et al.Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J].Life Sci,2019,227:82-93.
- [17] 陈芬燕,郭初,张毕奎.丹参酮IIA的心血管药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(09):1649-53.
- [18] WANG Y,FU M,WANG J,et al.Qiliqiangxin Improves Cardiac Function through Regulating Energy Metabolism via HIF-1alpha-Dependent and Independent Mechanisms in Heart Failure Rats after Acute Myocardial Infarction[J].Biomed Res Int,2020,2020:1276195.