

本文引用: 苗柳, 黄湮琪, 陈宁园. 心力衰竭靶向治疗的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 517-526.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.06.009.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-06-0517-10

· 文献综述 ·

心力衰竭靶向治疗的研究进展

苗柳¹, 黄湮琪², 陈宁园^{2,3,4}

(1. 广西医科大学附属柳州市人民医院心血管内科, 广西柳州市 545006; 2. 广西医科大学病理生理学教研室,
3. 人体发育与疾病研究重点实验室, 4. 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 广西南宁市 530021)

[摘要] 心血管疾病是严重威胁我国居民健康的主要疾患之一, 致死率长期居于我国疾病谱首位。随着人口老龄化的飞速进展, 心血管疾病患病率和死亡率仍有上升趋势, 然而, 目前心力衰竭的治疗效果及预后并不理想, 故探究心力衰竭潜在的致病机制并挖掘新的治疗靶点尤为重要。该综述就近年来心力衰竭靶向治疗的研究进展进行综述, 为延缓心力衰竭的进程提供新的思路。

[关键词] 心力衰竭; 靶向治疗; 肠道菌群; 信号通道; 线粒体自噬; 基因治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research advances in targeted therapy for heart failure

MIAO Liu¹, HUANG Zhenqi², CHEN Ningyuan^{2,3,4}

(1. Department of Cardiology, Liuzhou People's Hospital, Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545006, China;
2. Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, 3. Key Laboratory of Human Development and Disease Research,
4. Key Laboratory of Longevity and Aging Related Diseases, Ministry of Education, Nanning, Guangxi 530021, China)

[ABSTRACT] Cardiovascular disease is one of the major diseases that seriously threaten the health of Chinese residents, and the fatality rate stands first in the disease spectrum in China for a long term. With the rapid development of population aging, the prevalence and mortality of cardiovascular diseases remain on the rise, and the current treatment effect on and prognosis of heart failure are not satisfactory. It is particularly important to explore the potential pathogenic mechanisms of heart failure and identify new therapeutic targets. This article reviews the research advances in targeted therapy for heart failure in recent years, which may provide new ideas for delaying the progress of heart failure.

[KEY WORDS] heart failure; targeted therapy; intestinal flora; signaling channel; mitochondrial autophagy; gene therapy

目前,我国患心血管疾病的人数约为 3.3 亿,其中 890 万为心力衰竭(简称心衰)患者^[1]。心衰是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和/或射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和/或体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征。根据射血分数可分为射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、射血分数中间值心衰(heart failure with

midrange ejection fraction, HFmrEF)。临床上常见的心衰药物有利尿剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、洋地黄类药物、伊伐布雷定、维利西呱、钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、依伐布雷定、维利西呱及中药等。然而,当前心衰的治疗效果及预后不甚理想,故探索心衰潜在的致病机制并挖掘新的治疗靶点有着重要意义。

[收稿日期] 2022-11-08

[修回日期] 2022-12-11

[基金项目] 国家自然科学基金地区项目(82060072);广西自然科学基金面上项目(2020GXNSFAA297003,2023GXNSFAA026194);广西医科大学长寿与老年相关疾病教育部重点实验室开放课题(KLLAD201902)

[作者简介] 苗柳,医学博士,副主任医师,研究方向为血脂异常及冠心病发病机制,E-mail:dr.miaoliu@qq.com。通信作者陈宁园,医学博士,副教授,研究方向为冠心病的基础研究,E-mail:chenningyuan@gxmu.edu.cn。

1 肠道菌群与心衰靶向治疗

肠道菌群是由寄居在人类肠道的多种肠道微生物组成的一个比较复杂的生态系统,数量庞大,种类繁多,其代谢物作用于肠道本身^[1]。肠道菌群失调是指在年龄、饮食、滥用药物、疾病等因素的作用下,由于敏感肠道菌群被抑制,未被抑制的细菌乘机繁殖,肠道菌群代谢产物失衡,导致正常生理组合被破坏,产生病理性改变。研究显示,肠道菌群失调与心衰的发生发展密切相关,而肠道菌群的代谢物主要包括胆汁酸、氧化三甲胺和短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),通过多种代谢途径参与心衰的发生发展,影响心衰的预后^[2]。粪便内益生菌和微生物群转移(faecal microbiota transplantation, FMT)、饮食和药物(抗生素)可调整肠内生态平衡,是打破传统抗心衰治疗的研究思路。

饮食干预,是改善肠道菌群最安全、有效的途径。有研究给予心衰小鼠高纤维饮食或添加醋酸盐,小鼠 SCFA 水平升高,血压水平得到有效控制,心肌肥厚及心肌纤维化减轻,心脏功能得到改善^[3]。而美国心脏病学会/美国心脏协会指南亦采纳了一项强有力的建议,即终止高血压的饮食方法(dietary approaches to stop hypertension, DASH),建议食用富含水果、蔬菜、全谷物和低脂乳制品的饮食,包括肉、鱼、家禽、坚果和豆类,并且限制含糖的食品和饮料、红肉和添加脂肪,该方法可以降低心衰的发生率^[4-6]。地中海饮食,主要是高水果、蔬菜、豆类、全谷物、低红色/加工肉类和精制碳水化合物。一项系统回顾和荟萃分析比较了地中海饮食的随机对照试验,涉及 10 950 人,结果显示地中海饮食降低了 70% 的心衰发生率^[7]。

抗生素干预,临床上调节肠道菌群最常用及有效的干预措施之一,多种抗生素可降低体内白细胞介素(interleukin, IL) 1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的水平。研究显示利福昔明通过其杀菌、抑菌及抗炎作用促进双歧杆菌和乳酸杆菌等肠道有益菌生长^[8]。有报道表明,口服万古霉素可以减少大鼠梗死面积,改善梗死后心功能,而链霉素、新霉素、多黏菌素 B 和杆菌肽的混合物可以减少心肌梗死面积,并改变微生物相关代谢物^[9-10],但其对于改善心衰的效果尚有待进一步验证。

益生菌是一类与宿主互利共生、有利于宿主健康的肠道生理细菌^[11]。临床使用的益生菌包括细菌和真菌微生物,包括乳酸杆菌属、双歧杆菌属和

布拉迪酵母菌属^[12]。益生菌在肠道繁殖,阻止致病菌的黏附定植,调节肠道菌群,改善肠道炎症反应。据报道,在冠状动脉结扎前 24 h,用含有植物乳杆菌 299v 的饮料治疗大鼠,可减少梗死面积,改善左心室功能^[10,13]。鼠李糖乳杆菌 GR-1 治疗后可显著改善急性心肌梗死大鼠左心室肥厚,提高左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。一项随机、双盲对照研究中,布拉酵母菌对心衰患者有益,短期内改善 LVEF,降低血清肌酐和炎症因子水平^[14]。

FMT 是将健康人粪便中的益生菌及微生物移植到心衰患者的胃肠道,从而调整肠道内的微生态平衡和菌群功能。FMT 主要用于治疗胃肠道疾病^[15-16],但 FMT 在其他疾病中的治疗作用尚不明确。标准化和优化 FMT 的程序至关重要,包括筛选合适的供体、开发无创输送方式(如胶囊)以及确定活性成分等,以制定合理的个性化治疗策略。FMT 能否通过恢复肠道菌群的多样性及功能进而改善心衰仍需进一步研究。

中药干预,尤其是中药复方不仅含有生物碱、多糖、苷类等多种有效药物成分,还富含维生素、膳食纤维等多种营养物质,具有多种药理作用。单味中药、中药单体和中药复方均能够以肠道菌群为有效作用靶点发挥防治慢性心衰的药理作用。如保元汤可以通过改善异丙肾上腺素诱导心肌肥大大鼠体内失调的肠道菌群,从而调节肠道菌群参与的短链脂肪酸、胆汁酸、氨基酸的代谢,使下游的促炎、促氧化、促心肌肥厚信号通路得到有效抑制,进而发挥其降低血压、血脂,缓解心肌肥厚,改善心功能的作用^[17]。

2 细胞因子、趋化因子与心衰靶向治疗

大量证据表明,细胞因子和趋化因子与心衰密切相关。促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 发挥慢性纤维化作用,是 HFpEF 的病因。因此,细胞因子和趋化因子的靶向治疗,可能是心衰的一种十分有希望的治疗方式^[18]。

2.1 细胞因子与心衰靶向治疗

近年来,大量证据显示免疫和炎症反应通过促炎症细胞因子参与心衰的发生发展,心衰时机体外周血中以及心肌局部有大量的炎症介质活化,如 TNF- α 、趋化因子、IL-6 及 IL-1 等。异常活化的炎症介质是一种独立的心衰病因,但又出现在不同原因的心衰中。另外,在炎症介质大量增加时,抗炎细

胞因子如 IL-10 并不增加。因此,心衰可能是细胞因子网络失衡,进而导致炎症反应增强的结果。

在 20 世纪 90 年代初期,在心衰实验模型和心肌病患者中,TNF- α 在心肌中的表达增加^[19-21],其介导心肌不良重构和心衰发生。早期临床研究表明,接受 TNF- α 拮抗剂的患者心脏功能得到改善^[22]。但 RENEWAL 试验表明,依那西普对 HFrEF 患者死亡或心衰住院的主要终点没有影响^[22]。充血性心衰 II 期抗 TNF- α 试验检测了英夫利昔单抗(一种嵌合单克隆抗 TNF- α 抗体)在 HFrEF 患者中的作用,与常规治疗相比,使用英夫利昔单抗有不良反应,且增加全因死亡率和心衰住院率^[23]。上述研究结果可归咎为 TNF- α 有促进心衰发展和心肌不良重构的作用,但也有研究显示其对心脏有保护作用,因此,其可能可以作为靶向治疗心衰的潜在因子,但仍需要更多的实验研究来探索与验证。

IL-1 家族由 11 个细胞因子成员和 10 个受体组成,其中 IL-1 α /IL-1 β 、IL-18 和 IL-33/ST2 轴是心血管系统中最热门的研究对象。IL-1 信号受体 IL1R1 的缺失导致 IL-1 信号发生遗传性破坏的小鼠,心肌梗死后心肌不良重塑减轻,主要表现为炎症反应受到抑制^[23]。IL-1 级联的药理学靶向性在实验模型中也显示出保护作用。虽有研究显示 IL-1 可能有心脏保护作用,然而 IL-1 靶向治疗心衰患者的潜在有效性尚未确定。在 CANTOS 试验^[24]中,抗 IL-1 β 单克隆抗体卡那单抗对既往心肌梗死患者和有活动性炎症证据的患者的治疗具有适度的正向效果。与标准治疗相比,复合终点(非致死性心肌梗死、非致死性中风或死亡)的风险降低 15%。这项研究支持了 IL-1 β 在动脉粥样硬化血栓性疾病发病机制中的作用。对 CANTOS 试验中的数据进行预先指定的探索性分析表明,抑制 IL-1 β 以剂量依赖性方式降低心衰住院率或心衰相关死亡率^[25]。尽管 CANTOS 试验的目的不是检测 IL-1 β 靶向治疗心衰的有效性,但研究结果与动物模型研究一致,并表明卡那单抗可能对心衰患者亚群有治疗作用。动物模型研究也支持另一种抗 IL-1 β 抗体吉福克单抗对梗死后心衰的保护作用。

IL-6 是 gp130 细胞因子家族的典型成员,还包括其他几种与心血管疾病发病机制有关的细胞因子,如 IL-11、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、心肌营养素 1、肿瘤抑制素 M。IL-6 受体的中和抗体托西珠单抗,在无心血管疾病的类风湿性关节炎患者中,降低了血循环中 N 端脑钠肽前体的水平,这一发现可能反映了其有心脏保护作

用,可能延缓心衰的发展^[26]。一项临床试验测试了托西珠单抗在减少急性冠状动脉综合征缺血性心肌损伤方面的有效性。在非 ST 段抬高型心肌梗死患者中,在冠状动脉造影前给予单剂量的托西珠单抗,可减轻肌钙蛋白 T 释放和全身炎症^[27]。虽然阻断 IL-6 降低了血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),但趋化因子 CXCL10 和 CCL4 的水平升高,显示 IL-6 对炎症级联作用的复杂性^[28]。由于细胞因子的经典信号传导作用和反式信号传导作用而使抗 IL-6 治疗药物变得复杂,因此,各种 IL-6 靶向策略对衰竭心脏的影响仍需更系统的研究来证实,但不能否认 IL-6 可以作为心衰治疗的潜在靶点。

2.2 趋化因子与心衰靶向治疗

趋化因子在发育、体内平衡和炎症中调节细胞迁移和定位^[29],并可分为 4 个亚家族:XC、CC、CXC 和 CX3C 趋化因子。炎症性 CC 趋化因子中的 CCL2/MCP-1 是在心衰中研究最多的成员,并已被认为可以作为心肌损伤和心肌不良重构的治疗靶点^[30-31]。CCL2 在心脏损伤、心脏重塑和心衰的实验模型中的表达显著上调。在梗死和衰竭心脏中,CCL2 定位于内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞和心肌细胞,其诱导可能涉及 TLR 信号、神经体液级联反应或促炎细胞因子介导的通路激活^[30,32]。大量的实验证据表明,CCL2 在梗死性和非梗死性心衰模型中促进心肌不良重构、功能障碍和纤维化。在 HFrEF 患者中,高循环 CCL2 水平与更严重的症状和更严重的收缩功能障碍相关^[18]。在晚期心衰患者中,高循环 CCL2 水平与死亡率增加相关^[33]。在衰竭心脏中,免疫细胞是 CCL2 最可能的主要细胞靶点。CCL2 驱动的促炎信号可能加重心肌细胞死亡;据报道,在部分心肌梗死实验模型中 CCL2/CCR2 轴的破坏可减少梗死面积^[34-35]。CCL2 也可能对重构心肌发挥强大的纤维化作用^[36]。也有研究表明,CCL2 可能直接作用于心肌细胞,增加损伤相关的死亡,促进功能障碍^[37],同时,CCL2/CCR2 轴的拮抗有望作为心衰治疗的靶点。

3 Wnt 信号通路与心衰靶向治疗

Wnt 是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中富含半胱氨酸的糖蛋白,Wnt 信号通路是调控心脏和血管发育的一项基本信号通路,在神经退行性变、骨质疏松、癌症、心律失常、心肌梗死等多种病理过程中也发挥了关键作用。Fzd 受体、LRP5/6 受体及下游信号分子糖原合成酶激酶 3 β (glycogen

synthase kinase 3 β , GSK3 β)、 β -catenin、散乱蛋白 (disheveled, Dsh)、T 细胞因子/淋巴样增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)、细胞支架轴蛋白 (Axin) 等受体蛋白参与 Wnt 信号通路^[38]。

心肌肥大是心脏的一种代偿反应。有新的实验证实 Wnt/ β -catenin 信号通路在心肌肥大过程中起到重要的病理生理作用。生理情况下活跃于胚胎时期的信号通路,在心肌受损后异常活化,如 Wnt/ β -catenin 信号通路等,参与到心肌重构的进程中^[39]。Malekar 等^[40]研究表明,在 Dsh 过表达转基因小鼠中,经典 Wnt 信号通路可以被激活,Dsh 过表达小鼠出生 3 个月后可出现严重的心肌肥大表型。研究还表明,非经典 Wnt 通路也与心肌肥大有关^[40-41]。大量研究证实 Wnt 信号通路作用在很多致病机制中,例如心肌肥大、心脏纤维化、心梗后瘢痕愈合等,而 Wnt 信号通路在心衰机制中的角色仍需进一步研究阐明。心肌肥大和心肌纤维化,是心力衰竭的独立危险因素之一,因此可以把 Wnt 信号通路作为治疗心力衰竭潜在靶点。靶向蛋白降解技术是一种新型的治疗策略,在生命科学和药物研发领域受到越来越多的关注。其中,靶向降解技术最新的研究突破实现了精确控制 Wnt 信号通路的抑制和激活,并进一步用于治疗心衰等疾病。基于 PROTAC 技术,陈晔光的研究团队成功合成了 Axin 衍生肽并与 β -catenin 结合。两种肽能够调整 Wnt/ β -catenin 信号的强度,通过与 VHL 配体偶联来设计 PROTAC,实现了高效的 β -catenin 蛋白降解。研究表明,外源 xStAx-vhl 可在体内维持 β -catenin 的降解,并且对癌细胞和 APC^{-/-}类器官中的 Wnt 信号具有强烈的抑制作用。因此,xStAx-vhl 可以作为一种潜力巨大的新型抗癌药物^[42]。此外,xStAx-vhl 通过降解 β -catenin 蛋白下调 Wnt 信号通路的活性,在抗心肌肥大中也发挥不小的影响。通过靶向降解技术还可以上调或下调 Wnt 信号通路中其他蛋白,例如:Dsh 蛋白可同时调控经典和非经典 Wnt 信号通路,从而治疗心肌肥大、心肌纤维化、心肌修复、心肌重构等病理过程。与此同时,Axin 蛋白有两个途径代谢,分别是泛素-蛋白酶体途径和自噬-溶酶体途径,通过设计特定的 PROTAC 或者 ATTEC 小分子化合物,也能实现精确调控 Wnt 信号通路。

4 线粒体自噬与心衰靶向治疗

自噬是真核细胞吞噬自身细胞质蛋白或细胞

器,通过溶酶体降解实现细胞本身的代谢需要和部分细胞器的更新,其中最重要的是选择性自噬中的线粒体自噬。研究表明线粒体自噬与心衰密切相关^[43-44]。

Lemasters^[45]在 2005 年提出自噬小体选择性地将被受损线粒体包裹并运输至溶酶体水解,最新进展发现线粒体自噬机制主要分为泛素依赖型和非泛素依赖型。泛素依赖型线粒体自噬包括 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬和非 Parkin 依赖型线粒体自噬,非泛素依赖型线粒体自噬则是直接由线粒体自噬受体介导的线粒体自噬。Song 等^[46]在 MFN2 基因变异小鼠的心肌细胞中观察到, Parkin 介导的线粒体自噬减少,可以诱发心肌肥大和心衰。Chen 等^[47]研究发现,晚期心衰患者的 PINK1 蛋白水平显著降低,且线粒体自噬效率低下,而 PINK1 和 Parkin 的正常表达可以减轻心肌细胞损伤,延缓心衰的发展。PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通路亦可以作为治疗心衰的潜在靶点。研究发现,在敲除 PINK1 基因后, Parkin 介导的线粒体泛素化被显著抑制,抵消了黄连素对心衰的有益作用,表明黄连素可促进 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬,用于心衰的治疗^[48]。Xiong 等^[49]研究发现,在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的小鼠心衰模型中,过表达 PINK1 可以促进 Parkin 转位至受损线粒体外膜并磷酸化,维持心肌细胞稳态,减轻心肌损伤。Wang 等^[50]在 TAC 诱导的小鼠心衰模型中,通过重组 9 型腺相关病毒介导在心肌细胞中高表达 AMPK α 2,能够激活 PINK1 上 Ser284 和 Ser495 两个位点的磷酸化,从而增加 PINK1/Parkin 信号通路在线粒体自噬方面的作用而缓解心衰。

5 非编码 RNA 与心衰靶向治疗

5.1 microRNA

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是指不编码蛋白质的 RNA。microRNA (miRNA) 是一类长约 22 个核苷酸的单链 ncRNA,当 miRNA 成熟后会结合靶 mRNA 的 3'非编码区 (3' untranslated region, 3' UTR),达到抑制靶 mRNA 转录后翻译或者直接降解靶 mRNA,实现沉默多个靶基因的表达^[51]。

过去的理论认为 miRNA 在心血管疾病中发挥重要作用,并参与心衰相关的几种病理生理过程,如心肌重构、心肌肥大、心肌纤维化、细胞凋亡和缺

氧^[52-53]。越来越多的 miRNA 在终末期心衰的后期表现出失调,且主要是上调的模式^[54]。心衰的病因(如缺血性、主动脉瓣狭窄或特发性心肌病)与差异表达的 miRNA 模式相关^[55]。因此,miRNA 在心衰的发生和进展中发挥着积极的作用。

在无心脏症状的肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者的血浆中,miR-29a 显著上调,这是唯一与左心室肥厚和纤维化相关的 miRNA^[56]。此外,miRNA 可以用于判断心衰患者的预后。Qiang 等^[57]检测了 106 位心衰患者的内皮祖细胞(来自单核细胞的循环)中的 miRNA,发现低水平的 miR-126 与缺血性心衰患者的心血管死亡相关,而高水平的 miR-508a-5p 与非缺血性心衰患者的心血管死亡相关。另外的研究显示,在心衰住院期间,miR-18a-5p 和 miR-652-3p 的降低可预测 180 天的死亡率^[58]。有一项研究循环 miRNA 的表达和患者预后的荟萃分析^[59],纳入 4 篇相关文章评估了 867 例患者中 19 个循环 miRNA 的情况,结果表明,在血清中低表达 miR-1、miR-423-5p、miR-126、miR-21、miR-23、miR-30d、miR-18a-5p、miR-16-5p、miR-18b-5p、miR-36b-5p、miR-206a-3p、miR-2313-3a-3p、miR-423-128 的心衰患者总生存率明显较差,miR-18a-5p、miR-18b-5p、miR-30d、miR-30e-5p 和 miR-423-5p 是判断心衰预后的有效生物标志物。也有研究结果显示,miRNA 可以作为心衰治疗反应的生物标志物。有一项动物研究发现,与对照组相比,高血压诱导的心衰大鼠血浆中 miR-16、miR-20b、miR-93、miR-106b、miR-223 和 miR-423-5p 水平升高^[60]。Nie 等^[61]研究发现慢性心衰后 miR-217 高表达。miR-217 压力负荷相关的心肌肥厚和功能障碍,是通过抑制磷酸酶-张力蛋白基因的活性。此外,心肌细胞衍生的含 miR-217 的外显体可诱导成纤维细胞增殖并促进心肌纤维化。这些发现提示 miR-217 在心肌肥厚和功能障碍中扮演重要角色,这代表 miR-217 有潜力成为抗心衰治疗的靶点。

5.2 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一组长度大于 200 个核苷酸的不编码蛋白质的功能性 RNA,一般在较长的编码基因内、编码基因间或编码序列反义存在^[62]。lncRNA 参与细胞分化、增殖、凋亡和自噬等多个病理生理环节,影响高血压、动脉粥样硬化、心衰的多种心血管疾病的发生、发展。Liu 等^[63]研究显示,在胚胎时期 lncRNA H19 高度表达,随个体的成熟其表达量逐渐下降,但当血管受损或心功能不全时其表达量会再次增加。

在心衰患者和心肌肥厚小鼠模型中 lncRNA H19 表达显著升高^[64]。Han 等^[65]研究显示 lncRNA H19 的高表达可能与脂质代谢紊乱有关。提示可以通过检测 lncRNA H19 的表达水平了解心衰程度。此外,研究显示心衰患者血浆中 lncRNA LIPCAR 有早期上调而后期下调的现象,也有研究提示 lncRNA LIPCAR 或许可作为心衰的生物标志物^[66]。虽然目前仅阐明了少数 lncRNA 的作用机制,但是可以通过进一步系统全面地研究,更多地阐明 lncRNA 复杂的调节机制和功能靶标,为心血管疾病的诊断和治疗提供新的思路,为新药的研发提供新的靶标。

6 N⁶-甲基腺苷与心衰靶向治疗

RNA 修饰的类型包括 N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)、N¹-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、假尿嘧啶核苷、N⁶,2'-O-二甲基腺苷和 N⁷-甲基鸟苷等。m⁶A 甲基化是腺嘌呤(A)第 6 位 N 通过甲基转移酶催化形成的一种甲基化修饰,主要出现在 5'-RRACU-3'(R=A 或 G)的高度保守共识基序中,并且发生在 mRNA 分子的 3'UTR 的开始阶段和终止密码子附近。m⁶A 修饰与心血管疾病的发生发展密切相关,包括心肌肥厚、心衰、缺血性心脏病、主动脉瘤、血管钙化、肺动脉高压等。心衰患者中差异的 m⁶A 修饰转录本主要参与心脏的代谢和信号转导。Calml mRNA 是 CamKII 信号通路的一个成员,在 m⁶A 修饰过程中没有改变,而 Calml 蛋白在衰竭心脏组织中的表达显著降低,表明在心衰发展过程中 m⁶A 甲基化影响 Calml 的翻译,而不是转录。m⁶A-seq 揭示了表观遗传蛋白、转录因子和信号通路上游调控因子的差异甲基化转录本,表明 m⁶A 甲基化可能参与了心衰的基因表达调控^[67]。Dorn 等^[68]研究表明,m⁶A 甲基化水平因肥大刺激而升高甲基转移酶 3(methyltransferase like 3, METTL3),在心肌细胞肥大中起着重要的积极作用;在体外模型中,抑制 METTL3 后心肌细胞肥大的生长趋势完全消失,而过表达 METTL3 会促进自发性和代偿性肥大。在体内模型中,心脏特异性 METTL3 敲除小鼠表现出心脏重构和心衰,然后出现心脏稳态失调,而 METTL3 水平升高,导致心脏肥大。Mathiyalagan 等^[69]研究发现,肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-association protein, FTO)是一种去甲基化酶,在心脏收缩期间的心肌稳态和重构过程中发挥重要作用。

与健康心脏组织相比,衰竭心脏梗死区和梗死周围区域的 m⁶A 修饰增加,FTO 表达显著降低。FTO 过表达减弱了缺血诱导的 m⁶A 修饰升高。在 FTO 基因敲除小鼠中,心衰的进展更快,射血分数更低,心脏扩张更严重,表明 FTO 在心衰中通过 m⁶A RNA 发挥了不可或缺的作用。但其分子作用机制仍不明确,众多关键问题还需进一步研究,从而深入解释 m⁶A 甲基化在心血管系统发生发展中的调节机制,这将有助于解决疾病的诊断、治疗及预后判断,为 m⁶A 靶向治疗心衰等心血管系统疾病提供科学依据。

7 其他靶向治疗

7.1 ACE2/Ang(1-7)轴

肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)在调节正常生理和心血管疾病的发生发展机制中具有非常重要的作用。血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是 RAS 经典通路 ACE/Ang II/AT1 的关键酶,可将 Ang I 转换为 Ang II,而 Ang II 的增加是 RAS 参与心血管疾病发生发展的重要环节。RAS 的另一条通路 ACE2/Ang(1-7)/Mas 发挥出与经典 RAS 通路拮抗的作用,两条通路在功能上相互拮抗,使 RAS 具有双重效应^[70]。ACE2/Ang(1-7)/Mas 通路是心肌重构和心衰发生发展的关键调控因子。ACE2/Ang(1-7)通路的激活能够有效地延缓心衰发展的进程,ACE/Ang II 与 ACE2/Ang(1-7)消长平衡的变化在心衰失代偿过程中具有重要的病理生理作用。Ang(1-7)是 RAS 中的一种心血管保护肽,可对抗 Ang II 心血管毒性作用,对病理性心脏重塑和心衰具有保护作用^[71]。ACE2/Ang(1-7)通路称为 RAS 的第二代谢轴,在心血管疾病中起着至关重要的作用。探讨新型药物是否通过多靶点靶向 ACE2/Ang(1-7)发挥心血管保护作用,有可能为心衰的治疗做出一定贡献。

7.2 晚期糖基化终末产物

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)是由蛋白质、脂类、核酸中的游离氨基与还原糖(如葡萄糖、果糖、戊糖等)的非酶促反应即美拉德反应产生的化合物,根据其来源分为内源性和外源性两大类^[72],来自食物的外源性途径是人体内 AGE 的主要来源。与蛋白结合的 AGE 目前研究最为广泛,AGE 通过与细胞膜蛋白相偶联激活细胞表面受体,以调整心衰相关的信号的强度,包括

原癌基因蛋白 p21(ras)、应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)、转录激活子通路等多条通路^[73-74],促进心衰过程中心室重构与心肌损伤的发生,也参与心肌组织的炎症、氧化应激、细胞凋亡及心肌细胞自噬的过程。Gao 等^[75]研究发现,在小鼠模型中发现晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end product receptor, RAGE)激活后通过激活 RAGE/NF- κ B/BNIP3/Beclin1 信号通路诱导细胞自噬,促使心肌细胞凋亡,促进心衰进展。此外,AGE 与 RAGE 结合后在心衰患者中可引起钙代谢异常、血管收缩、心肌纤维化等,从而引起心肌收缩舒张功能障碍。研究结果表明 AGE 与其受体结合后通过多种途径导致心衰,因此,通过减少 AGE 或对 RAGE 进行拮抗,AGE 相关下游细胞通路被抑制,实现对心血管疾病治疗或者预防的作用。

AGE 最主要的外源性来源是食物,而烹饪方式不同会影响 AGE 含量。耗时长、高强度、高温的烹饪方式会使 AGE 形成的速度增加,因此良好的烹饪习惯能显著改善 AGE 的蓄积现象^[76]。Toprak 等^[77]研究观察到阿拉氯胺(ALT-711,一种 AGE 阻断剂)可破坏 AGE 与胶原蛋白和弹性蛋白交联结合的化合物,影响血管壁的弹性。ALT-711 对健康动物颈动脉的舒张作用机制不仅是降低 AGE 与胶原的交联,而且具有改善心肌细胞肌浆网摄取及释放 Ca²⁺。有体外研究显示 Ang II 受体阻滞剂替米沙坦和氯沙坦可抑制体外培养的细胞中内源性 AGE 的产生^[78]。由此可见,药物也可以拮抗 AGE,用于心衰的治疗。

7.3 基因治疗

鉴于药物靶向受体和细胞内通路的困难,既往有研究者提出了将心脏基因治疗作为一种替代治疗方法,即细胞定向传递外源基因(转基因)产生“治疗性”蛋白质,能够补偿病理下调或抵消有害的分子。选择合适的靶点和有效基因载体是这种治疗方法成功的关键。Lin 等^[79]于 1990 年发表的一项研究,开创了心脏基因治疗的历史。该研究通过从左心室壁注射含有 β -半乳糖苷酶基因的质粒 DNA 在体内转染至大鼠心肌细胞,结果发现心肌中 β -半乳糖苷酶活性长达 4 周,这是一项有里程碑意义的研究。2012 年启动 CUPID 基因疗法,是首个心脏基因治疗心衰的临床试验,冠状动脉内注入重组腺相关病毒 1(adeno-associated virus 1, AAV1)/肌浆/内质网钙离子 ATP 酶 2a(sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2a, SERCA2a),通过增强 SERCA2a 蛋白质水平以提高细胞内处理钙离子的

能力,从而恢复心脏的收缩和舒张功能。该研究涉及 250 名接受冠状动脉内 AAV1/SERCA2a 或安慰剂治疗的患者。与安慰剂组相比,AAV1/SERCA2a 治疗对任何终点(心衰相关再住院事件)均无显著影响,包括 NYHA 功能分级、6 min 步行测试距离或 NT-proBNP 水平^[80-81]。尽管 CUPID2b 阶段试验失败,但经过几十年的临床前研究,最终使基因治疗在临床心脏病学中“触手可及”。

随着对心脏基因治疗研究的不断深入,存在良好转化潜力的靶向治疗方向逐步被发现。腺苷酸环化酶 AC6 可催化 ATP 转化为 cAMP,对心脏功能至关重要;SI00A1 是一种通过与 Ryanodine 受体、SERCA2 和线粒体 F1-ATP 酶活性相互作用,调节肌浆网 Ca²⁺ 循环和线粒体功能的蛋白,具有抗心肌肥厚和抗心律失常的作用,并减轻心衰的能量消耗^[82];基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)在心脏干细胞治疗中被证明是不可或缺的;此外,也有学者提出刺激心脏再生的基因治疗^[83]。

7.4 中药治疗

中药主要包括植物药、动物药和矿物药,多为天然药物及其加工代成品。中成药和中药材是中药的两种主要形式。中药具有多种药理作用和多靶点治疗作用,包括生物碱、多糖、苷类等有效成分,以及维生素和膳食纤维等多种营养物质。中药比西医药拥有更为独特的多靶点治疗优势,可以有效避免因治疗靶点缺陷和药物代谢缺陷引发的药效减弱及不良效果。此外,中药复方还可缓解慢性心衰患者的临床症状,改善预后并提高生活质量^[84]。中药单体、单味中药及中药的特点在于拥有多渠道、多靶点的疗效,在整体层面调整机体机能,其影响涵盖各个系统。因此,中药作为一种可靠的治疗手段,对心衰也具有非常巨大的潜力。未来,可以进一步深入研究中药对心衰的治疗作用,并探索其潜在的靶向治疗机制。

8 小 结

综上所述,心血管疾病是严重威胁人类健康的主要疾患之一,其中心衰的发病率呈逐年上升的趋势,但当前心衰的治疗效果及预后不甚理想,故探索心衰潜在的致病机制并挖掘新的治疗靶点有着重要的意义。近年来,心衰靶向治疗的主要方法包括恢复肠道菌群微生态平衡及针对细胞因子、趋化因子、Wnt 信

号通路、线粒体自噬、ncRNA、m⁶A、基因和中药的心脏靶向治疗等。值得注意的是,心衰是一种复杂的临床综合征,存在异质性,其靶向治疗受多种因素影响。尽管心衰靶向治疗有着良好的应用前景,但应用前需要仔细分析其可能导致的负面结果及其潜在的影响因素,使研究得到进一步优化,进而发现具有显著治疗作用的全新分子靶点,使其更好地发挥心血管保护作用,成为心衰治疗的新方法。

[参考文献]

- [1] Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35(7): 573-603.
- [2] AHMAD A F, WARD N C, DWIVEDI G. The gut microbiome and heart failure[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(2): 225-232.
- [3] MARQUES F Z, NELSON E, CHU P Y, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [4] CARSON J A S, LICHTENSTEIN A H, ANDERSON C A M, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(3): e39-e53.
- [5] GOMEZ D F, KATSIKI N, LOPEZ M J, et al. Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: from individual foods to dietary patterns[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(10): 1651-1669.
- [6] MATHEW A V, SEYMOUR E M, BYUN J, et al. Altered metabolic profile with sodium-restricted dietary approaches to stop hypertension diet in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(12): 963-967.
- [7] LIYANAGE T, NINOMIYA T, WANG A, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0159252.
- [8] CHEN M L, YI L, ZHANG Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. *MBio*, 2016, 7(2): e02210-e02215.
- [9] ANDRAWS R, BERGER J S, BROWN D L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *JAMA*, 2005, 293(21): 2641-2647.

- [10] LAM V, SU J, KOPROWSKI S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats[J]. *FASEB J*, 2012, 26(4): 1727-1735.
- [11] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [12] PATEL R, DUPONT H L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2): S108-S121.
- [13] LAM V, SU J D, HSU A, et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160840.
- [14] GAN X T, ETTINGER G, HUANG C X, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 491-499.
- [15] KOOTTE R S, LEVIN E, SALOJÄRVI J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4): 611-619. e6.
- [16] VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916. e7.
- [17] SANNA S R A, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 600-605.
- [18] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 849-863.
- [19] KAPADIA S, LEE J, TORRE-AMIONE G, et al. Tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(2): 1042-1052.
- [20] SCHUMACHER S M, NAGA PRASAD S V. Tumor necrosis factor- α in heart failure: an updated review[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11): 117.
- [21] NEMEC SVETE A, VERK B, ČEBULJ-KADUNC N, et al. Inflammation and its association with oxidative stress in dogs with heart failure[J]. *BMC Vet Res*, 2021, 17(1): 176.
- [22] CHEN H K, SHAO S C, WENG M Y, et al. Risk of heart failure in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(6): 1595-1603.
- [23] CHUNG E S, PACKER M, LO K H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , 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.
- [24] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [25] EVERETT B M, CORNEL J H, LAINSCAK M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): 1289-1299.
- [26] YOKOE I, KOBAYASHI H, KOBAYASHI Y, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms[J]. *Scand J Rheumatol*, 2018, 47(5): 364-370.
- [27] KLEVELAND O, KUNSZT G, BRATLIE M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2406-2413.
- [28] KLEVELAND O, UELAND T, KUNSZT G, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 β in non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 1-7.
- [29] HUGHES C E, NIBBS R J B. A guide to chemokines and their receptors[J]. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2944-2971.
- [30] CHEN B J, FRANGOIANNIS N G. Chemokines in myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1): 35-52.
- [31] XIA Y, FRANGOIANNIS N G. MCP-1/CCL2 as a therapeutic target in myocardial infarction and ischemic cardiomyopathy[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2007, 6(2): 101-107.
- [32] BLANCO-COLIO L M, MENDEZ-BARBERO N, PELLO LAZARO A M, et al. MCP-1 predicts recurrent cardiovascular events in patients with persistent inflammation[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5): 1137.
- [33] HOHENSINNER P J, RYCHLI K, ZORN G, et al. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(2): 435-441.
- [34] WANG J L, SEO M J, DECI M B, et al. Effect of CCR2 inhibitor-loaded lipid micelles on inflammatory cell migration and cardiac function after myocardial infarction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6441-6451.
- [35] LU W B, XIE Z Y, TANG Y, et al. Photoluminescent

- mesoporous silicon nanoparticles with siCCR2 improve the effects of mesenchymal stromal cell transplantation after acute myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2015, 5(10): 1068-1082.
- [36] PRABHU S D, FRANGOGIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction; from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [37] ZHANG W, ZHU T B, CHEN L L, et al. MCP-1 mediates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis via MCP1P1 and CaSR [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(1): H59-H71.
- [38] RAMACHANDRAN I, THAVATHIRU E, RAMALINGAM S, et al. Wnt inhibitory factor 1 induces apoptosis and inhibits cervical cancer growth, invasion and angiogenesis *in vivo* [J]. *Oncogene*, 2012, 31(22): 2725-2737.
- [39] ABPLANALP W T, JOHN D, CREMER S, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals profound changes in circulating immune cells in patients with heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 484-494.
- [40] MALEKAR P, HAGENMUELLER M, ANYANWU A, et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 939-945.
- [41] METHATHAM T, TOMIDA S, KIMURA N, et al. Inhibition of the canonical Wnt signaling pathway by a β -catenin/CBP inhibitor prevents heart failure by ameliorating cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14886.
- [42] LIAO H W, LI X, ZHAO L Z, et al. A PROTAC peptide induces durable β -catenin degradation and suppresses Wnt-dependent intestinal cancer[J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 35.
- [43] SAHA S, PANIGRAHI D P, PATIL S, et al. Autophagy in health and disease: a comprehensive review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 485-495.
- [44] HALL A R, BURKE N, DONGWORTH R K, et al. Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(8): 1890-1906.
- [45] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
- [46] SONG M S, CHEN Y, GONG G H, et al. Super-suppression of mitochondrial reactive oxygen species signaling impairs compensatory autophagy in primary mitophagic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2014, 115(3): 348-353.
- [47] CHEN G, KROEMER G, KEPP O. Mitophagy: an emerging role in aging and age-associated diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 200.
- [48] ABUDUREYIMU M Y S, YU W J, CAO R Y, et al. Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751.
- [49] XIONG W J, HUA J H, LIU Z H, et al. PTEN induced putative kinase 1 (PINK1) alleviates angiotensin II-induced cardiac injury by ameliorating mitochondrial dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266: 198-205.
- [50] WANG B, NIE J L, WU L J, et al. AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 712-729.
- [51] SIMPSON L J, ANSEL K M. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(6): 2242-2249.
- [52] LI G Q, SHAO Y H, GUO H C, et al. MicroRNA-27b-3p down-regulates FGFI and aggravates pathological cardiac remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2139-2151.
- [53] TÄUBEL J, HAUKE W, RUMP S, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 178-188.
- [54] SHEN N N, WANG J L, FU Y P. The microRNA expression profiling in heart failure: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 856358.
- [55] GHOLAMINEJAD A, ZARE N, DANA N, et al. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4): 997-1021.
- [56] RONCARATI R, VIVIANI ANSELMINI C, LOSI M A, et al. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9): 920-927.
- [57] QIANG L, HONG L, NINGFU W, et al. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronic heart failure patients[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2082-2088.
- [58] OVCHINNIKOVA E S, SCHMITTER D, VEGTER E L, et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(4): 414-423.
- [59] YANG J, YANG X S, FAN S W, et al. Prognostic value of microRNAs in heart failure: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(46): e27744.
- [60] Dickinson B A, Semus H M, Montgomery R L, et al. Plasma microRNAs serve as biomarkers of therapeutic efficacy and disease progression in hypertension-induced heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(6): 650-659.

- [61] NIE X, FAN J, LI H, et al. miR-217 promotes cardiac hypertrophy and dysfunction by targeting PTEN[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 254-266.
- [62] DEVAUX Y, ZANGRANDO J, SCHROEN B, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(7): 415-425.
- [63] LIU L T, AN X B, LI Z H, et al. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(1): 56-65.
- [64] GRECO S, ZACCAGNINI G, PERFETTI A, et al. Long noncoding RNA dysregulation in ischemic heart failure [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 183.
- [65] HAN P, LI W, LIN C H, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy[J]. *Nature*, 2014, 514(7520): 102-106.
- [66] SCHULTE C, BARWARI T, JOSHI A, et al. Comparative analysis of circulating noncoding RNAs versus protein biomarkers in the detection of myocardial injury [J]. *Circ Res*, 2019, 125(3): 328-340.
- [67] BERULAVA T, BUCHHOLZ E, ELERDASHVILI V, et al. Changes in m⁶A RNA methylation contribute to heart failure progression by modulating translation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(1): 54-66.
- [68] DORN L E, LASMAN L, CHEN J, et al. The N⁶-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy [J]. *Circulation*, 2019, 139(4): 533-545.
- [69] MATHIYALAGAN P, ADAMIAK M, MAYOURIAN J, et al. FTO-dependent N⁶-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair [J]. *Circulation*, 2019, 139(4): 518-532.
- [70] ECHEVERRÍA-RODRÍGUEZ O, DELVALLE-MONDRAGÓN L, HONG E R U. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake *in vivo* [J]. *Peptides*, 2014, 51: 26-30.
- [71] MILLER A J, ARNOLD A C. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications [J]. *Clin Auton Res*, 2019, 29(2): 231-243.
- [72] TWARDA-CLAPA A, OLCZAK A, BIAŁKOWSKA A M, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs [J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1312.
- [73] TAMANNA N, MAHMOOD N. Food processing and maillard reaction products: effect on human health and nutrition [J]. *Int J Food Sci*, 2015, 2015: 526762.
- [74] LI L, HAO J H, JIANG X, et al. Cardioprotective effects of ulinastatin against isoproterenol-induced chronic heart failure through the PI3K-Akt, p38 MAPK and NF-κB pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1354-1360.
- [75] GAO W B, ZHOU Z, LIANG B R, et al. Inhibiting receptor of advanced glycation end products attenuates pressure overload-induced cardiac dysfunction by preventing excessive autophagy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1333.
- [76] O'BRIEN J, MORRISSEY P A. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1989, 28(3): 211-248.
- [77] TOPRAK C, SIRMAGUL B, YIGITSLAN S. Functional effects of alagebrum (ALT-711)-isolated rat carotid artery [J]. *Eur J Med*, 2017, 49(3): 188-192.
- [78] TSUTSUI H. Recent advances in the pharmacological therapy of chronic heart failure: evidence and guidelines [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108185.
- [79] LIN H, PARMACEK M S, MORLE G, et al. Expression of recombinant genes in myocardium *in vivo* after direct injection of DNA [J]. *Circulation*, 1990, 82(6): 2217-2221.
- [80] GREENBERG B, BUTLER J, FELKER G M, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1178-1186.
- [81] GREENBERG B, YAROSHINSKY A, ZSEBO K M, et al. Design of a phase 2b trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with advanced heart failure: the CUPID 2 trial (calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b) [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(1): 84-92.
- [82] SLE CZKA B G, LEVESQUE P C, ADAM L P, et al. LC/MS/MS-based quantitation of pig and human S100A1 protein in cardiac tissues: application to gene therapy [J]. *Anal Biochem*, 2020, 602: 113766.
- [83] KORPELA H, JARVELAINEN N, SIIMES S, et al. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart failure [J]. *J Intern Med*, 2021, 290(3): 567-582.
- [84] 马宗宾, 赵永辉, 刘倩玲. 心房颤动合并心力衰竭的治疗进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 535-540.
- MA Z B, ZHAO Y H, LIU Q L. Progress in treatment of atrial fibrillation complicated with heart failure [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 535-540.

(此文编辑 文玉珊)