

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.19.020

吡非尼酮辅助治疗慢性心力衰竭对心肌纤维化的影响*

符芳盈,黄茂芹,陈 妮[△]

(海南医学院第二附属医院药学部,海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨吡非尼酮辅助治疗慢性心力衰竭(CHF)的临床疗效,以及对患者心肌纤维化(MF)的影响。方法 选取医院2018年12月至2020年12月收治的CHF患者94例,按简单随机化法分为观察组和对照组,各47例。两组患者均予常规抗心力衰竭药物治疗,观察组患者加用吡非尼酮,均连续治疗1个月。结果 观察组总有效率为93.62%,显著高于对照组的76.60%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的心功能指标[左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、二尖瓣血流最大流速和心房收缩期二尖瓣血流最大流速比值(E/A)]均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血清MF指标[I型前胶原(PC I)、Ⅲ型前胶原(PC Ⅲ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)]水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血清过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)水平显著高于对照组,转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、核转录因子 κB (NF- κB)]水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间药品不良反应发生率相当(10.64%比8.51%, $P > 0.05$)。结论 吡非尼酮辅助治疗CHF安全有效,可减轻患者的MF,改善心功能,其作用机制可能与调节血清炎症因子TNF- α 、IL- 1β 、NF- κB 的水平及TGF- β_1 和PPAR α 的表达有关。

关键词:吡非尼酮;慢性心力衰竭;临床疗效;心肌纤维化

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)19-0091-05

Effect of Pirfenidone in Adjuvant Treatment of Chronic Heart Failure on Myocardial Fibrosis

FU Fangying, HUANG Maoqin, CHEN Ni

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of pirfenidone in the adjuvant treatment of chronic heart failure (CHF), and its effect on the myocardial fibrosis (MF) of patients. **Methods** A total of 94 patients with CHF admitted to the hospital from December 2018 to December 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the simple randomization method, with 47 cases in each group. The patients in the two groups were treated with conventional anti-heart failure drugs, on this basis, the patients in the observation group were treated with pirfenidone. Both groups were treated continuously for one month. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.62%, which was significantly higher than 76.60% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the cardiac function indexes such as left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), stroke volume (SV) and ratio of the maximum flow velocity of the mitral valve to the maximum flow velocity of the mitral valve during atrial systole (E/A) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MF indexes in serum such as type I procollagen (PC I), type Ⅲ procollagen (PC Ⅲ), laminin (LN) and hyaluronic acid (HA) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the level of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factors such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β) and nuclear transcription factor- κB (NF- κB) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (10.64% vs. 8.51%, $P > 0.05$). **Conclusion** Pirfenidone is safe and effective in the adjuvant treatment of CHF, which can reduce the MF and improve the cardiac function of patients. Its mechanism may be related to the regulation of the levels of serum inflammatory factors such as TNF- α , IL- 1β , NF- κB and the expression of TGF- β_1 and PPAR α .

Key words: pirfenidone; chronic heart failure; clinical efficacy; myocardial fibrosis

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病的终末阶段,发病率和死亡率均高,5年生存率与恶性肿瘤相当,已成为危害人类健康的主要疾病之一^[1]。心肌重构是

CHF的重要病理生理机制,而心肌纤维化(MF)是导致心室重构的基础病理改变,与CHF密切相关,故抑制MF可有效改善CHF患者的预后^[2-3]。交感神经系统

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[18A200034]。

第一作者:符芳盈,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学与合理用药,(电子信箱)hermesprayer@163.com。

[△]通信作者:陈妮,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)chenniyaoxue@163.com。

(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活是MF发生与发展的重要因素^[4-5]。常规抗心力衰竭药物如阻断SNS的 β 受体阻滞剂、阻断RAAS的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体阻滞剂(ARB II)可抑制和延缓心室重构^[6]。吡非尼酮是一种广谱抗纤维化药物,可抑制和逆转纤维化形成,治疗肝纤维化、肾间质纤维化等纤维化疾病疗效较好^[7]。本研究中探讨了吡非尼酮辅助治疗CHF的临床疗效,以及对患者MF的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》中CHF的诊断标准^[8];经美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为II~IV级。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(批件号为20180827019),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:严重内分泌疾病;严重感染性疾病;严重肝、肾功能异常;心源性休克,心包填塞,严重室性心律失常,肺栓塞;精神异常,不愿配合治疗;3个月内参加过其他临床试验。

病例选择与分组:参考文献^[9],计算最小样本量为78例,考虑10%脱落率,最终确定研究样本量为94例。选取我院2018年12月至2020年12月收治的CHF患者94例,按简单随机化法分为观察组和对照组,各47例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=47$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=47$)

项目	观察组	对照组	$t/U/\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女,例)	29/18	31/16	0.184	0.668
年龄($\bar{X}\pm s$,岁)	57.92 $\pm$ 7.75	59.15 $\pm$ 8.26	0.745	0.459
体质量指数($\bar{X}\pm s$,kg/m ²)	22.74 $\pm$ 1.91	23.06 $\pm$ 2.14	0.765	0.446
病程($\bar{X}\pm s$,年)	7.91 $\pm$ 3.22	8.30 $\pm$ 3.51	0.561	0.576
心功能分级 II级	15(31.91)	14(29.79)	0.177	0.916
[例(%)] III级	23(48.94)	25(53.19)		
IV级	9(19.15)	8(17.02)		
病因 高血压性心脏病	15(31.91)	16(34.04)	0.360	0.986
[例(%)] 缺血性心脏病	13(27.66)	14(29.79)		
扩张性心肌病	10(21.28)	10(21.28)		
肥厚性心肌病	6(12.77)	5(10.64)		
瓣膜性心脏病	3(6.38)	2(4.26)	1.133	0.260
左室射血分数($\bar{X}\pm s$,%)	45.38 $\pm$ 3.76	46.29 $\pm$ 4.02		
合并症 糖尿病	10(21.28)	6(12.77)		
[例(%)] 慢性支气管炎	12(25.53)	13(27.66)		
高脂血症	13(27.66)	16(34.04)	0.449	0.503

1.2 方法

去除心律失常、感染、缺血、酸碱及电解质紊乱、过度摄盐、应用损害心肌或心功能药物等诱因后,根据症状改善情况,在不引发症状前提下鼓励患者规律体力活动或运动训练,同时综合情感干预。对照组患者在饮食及生活管理基础上,给予 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、醛固酮受体拮抗剂等常规抗心力衰竭药物,必要时加用地高辛和利尿剂。观察组患者在对照组基础上加用吡非尼酮胶囊(北京康蒂尼药业股份有限公司,国药准字H20133376,规格为每粒100 mg),每次0.4 g,每天3次。两组患者均持续治疗1个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)心功能指标。采用HP5500型心脏彩色多普勒超声心动图机(美国HP公司)测定左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、二尖瓣血流最大流速和心房收缩期二尖瓣血流最大流速比值(E/A),由同一影像科医师操作。2)MF指标。采集清晨空腹肘静脉血5 mL,离心(离心半径为8 cm,转速为3 500 r/min)15 min,取血清,采用放射免疫法检测I型前胶原(PC I)、III型前胶原(PC III)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)的水平,检测试剂盒购自上海海研医学生物技术中心。3)血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测治疗前后TGF- β_1 和PPAR α 的水平,检测试剂盒分别购自上海海军医学研究所和美国Genzyme公司。4)炎症因子。采用放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素1 β (IL-1 β)的水平,采用ELISA法检测血清核转录因子 κ B(NF- κ B)的水平,检测试剂盒分别购自北京北方生物技术研究、天津九鼎医学生物有限公司、武汉博士德公司。

疗效判定^[10]:症状及体征基本消失,心功能分级改善不少于2级,为显效;症状及体征均改善,心功能改善1级,为有效;未达到上述标准,为无效。总有效=显效+有效。

安全性:记录两组患者治疗期间的皮疹、头晕头痛、胃肠道反应等药品不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,当2个格子的理论数(T)为 $1\leq T<5$ 时采用校正 χ^2 值;计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{X}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case (%), $n = 47$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	21(44.68)	23(48.94)	3(6.38)	44(93.62)
对照组	17(36.17)	19(40.43)	11(23.40)	36(76.60)
χ^2 值				5.371
P 值				0.021

表 3 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse drug reactions
between the two groups [case (%), $n = 47$]

组别	皮疹	头晕头痛	胃肠道反应	合计
观察组	1(2.13)	2(4.26)	2(4.26)	5(10.64)
对照组	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)	4(8.51)
χ^2 值				0.000
P 值				1.000

3 讨论

MF 是心室壁顺应性减退、诱发心律失常甚至心源

性猝死的结构基础,是心脏舒张功能障碍、心功能由代偿期向失代偿期转变的关键环节,也是慢性心功能不全难以逆转的主要原因^[11]。对于 CHF 患者,如何防治 MF、改善心功能、减少心脏恶性事件的发生是关键。

吡非尼酮作为广谱抗纤维化药物,防治肝纤维化、恶性胶质瘤、特发性肺纤维化等纤维化疾病效果良好^[12]。细胞外基质(ECM)异常表达是心肌重构的病理过程之一。I 型、III 型胶原蛋白占 ECM 的 90% 以上,PC I, PC III, LN, HA 能反映胶原代谢、积聚的情况,无创评估 MF 程度,可作为抗 MF 药物疗效观察的重要依据^[13]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清 PC I, PC III, LN, HA 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),表明在常规治疗基础上加用吡非尼酮可有效减轻 CHF 患者的 MF。同时,观察组患者总有效率显著高于对照组,治疗后的 LVEF, CO, SV, E/A 均显著高于对照组,表明吡非尼酮通过抑制 CHF 患者的 MF 进展,能延缓心肌重构,提高心功能,改善临床症状。且联合治疗并未明显增加药品不良反应,表明其安全性高。

表 4 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

Tab. 4 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 47$)

组别	LVEF(%)		CO(L/min)		SV(mL)		E/A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45.38 ± 3.76	53.71 ± 5.14 ^a	3.59 ± 0.47	4.93 ± 0.62 ^a	54.25 ± 6.76	68.05 ± 7.25 ^a	0.58 ± 0.17	0.91 ± 0.18 ^a
对照组	46.29 ± 4.02	49.75 ± 4.28 ^a	3.48 ± 0.43	4.17 ± 0.55 ^a	53.74 ± 5.93	60.64 ± 6.83 ^a	0.60 ± 0.19	0.44 ± 0.16 ^a
t 值	1.133	4.059	1.184	6.287	0.389	5.100	0.538	13.379
P 值	0.260	< 0.001	0.240	< 0.001	0.698	< 0.001	0.592	< 0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。表 5 和表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 6).

表 5 两组患者 MF 指标水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}, n = 47$)

Tab. 5 Comparison of MF index levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}, n = 47$)

组别	PC I		PC III		LN		HA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	265.57 ± 33.28	114.69 ± 27.53 ^a	97.17 ± 14.26	58.63 ± 11.25 ^a	276.79 ± 35.86	138.64 ± 27.65 ^a	220.50 ± 41.28	101.36 ± 37.59 ^a
对照组	271.04 ± 31.37	169.84 ± 30.55 ^a	95.79 ± 12.51	74.96 ± 13.74 ^a	279.57 ± 38.13	194.82 ± 32.51 ^a	217.49 ± 39.85	161.42 ± 38.65 ^a
t 值	0.850	9.194	0.499	6.304	0.364	9.025	0.360	7.637
P 值	0.398	< 0.001	0.619	< 0.001	0.717	< 0.001	0.720	< 0.001

表 6 两组患者血清 TGF- β_1 与 PPAR α 和炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

Tab. 6 Comparison of levels of TGF- β_1 , PPAR α and inflammatory factors in the serum between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 47$)

组别	TGF- β_1 (mg/L)		PPAR α ($\mu\text{g/L}$)		TNF- α ($\mu\text{g/L}$)		IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)		NF- κB (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	82.65 ± 13.38	37.16 ± 8.43 ^a	12.08 ± 2.25	24.38 ± 4.25 ^a	98.79 ± 11.25	28.51 ± 7.36 ^a	1.05 ± 0.32	0.46 ± 0.13 ^a	93.76 ± 9.47	36.82 ± 5.27 ^a
对照组	84.07 ± 14.26	52.08 ± 12.19 ^a	12.54 ± 2.41	15.09 ± 2.87 ^a	96.83 ± 10.76	49.72 ± 9.07 ^a	1.08 ± 0.34	0.67 ± 0.16 ^a	95.28 ± 10.34	48.65 ± 8.12 ^a
t 值	0.498	6.902	0.957	12.419	0.863	12.449	0.441	6.984	0.743	8.378
P 值	0.620	< 0.001	0.341	< 0.001	0.390	< 0.001	0.661	< 0.001	0.459	< 0.001

MF是心肌对压力超负荷、炎性反应、氧化应激等的反应,炎性因子在MF进程中发挥了重要作用。TNF- α 是一种多功能细胞因子,可通过活性氧中间体的产生而诱导心肌细胞肥大,并通过心肌细胞坏死的形式引起心肌细胞缺失,后由纤维组织修复,导致MF^[15]。IL-1 β 是多效性细胞因子,可通过血小板衍生生长因子(PDGF)诱导刺激成纤维细胞增殖,参与MF进展^[14]。NF- κ B位于Toll样受体(TLR)下游信号通路,是炎症反应中的关键转录调控因子之一,也是介导TNF- α 、血管紧张素II(Ang II)促心肌成纤维细胞增殖及胶原表达的关键因子^[16]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B水平均显著低于治疗前,且观察组患者低于对照组($P < 0.05$),表明吡非尼酮可能通过抑制血清TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B的表达而发挥抗MF作用。既往研究证实,吡非尼酮可通过抑制炎性介质表达、减少炎性细胞与中性粒细胞集聚等发挥抗炎作用,抑制脏器组织纤维化程度^[17]。

TGF- β_1 是具有多重生物学效应的生长因子,成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等均表达TGF- β_1 受体,在细胞增殖、分化中发挥着重要调节作用。其在MF中的作用主要为:促进胶原、LN等ECM合成,抑制胶原降解;抑制基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的活性,并促进基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP-1)表达;诱导成纤维细胞平滑肌肌动蛋白(SMA)表达,促进肌成纤维细胞形成;趋化单核细胞和巨噬细胞,放大炎症^[18]。吡非尼酮可通过下调TGF- β_1 的表达,减轻肺、肾等器官的纤维化程度^[19]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清TGF- β_1 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),表明吡非尼酮抑制CHF患者MF的进展可能与抑制TGF- β_1 过度表达有关。另外,氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL)可刺激大鼠心肌细胞分泌TGF- β_1 ,可能在MF进展中发挥重要作用^[20]。而吡非尼酮可通过清除自由基、减轻氧化应激、抑制脂质过氧化发挥抗氧化效应,此可能为吡非尼酮抑制TGF- β_1 表达的作用机制之一。PPAR α 在心肌组织中呈现高表达,是心肌能量代谢的关键酶,对心肌肥厚发挥负性调控作用,与MF的发生、发展密切相关^[21]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清PPAR α 水平显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组($P < 0.05$),表明吡非尼酮抗MF作用也可能与PPAR α 的激活有关。但具体作用机制仍有待后续研究进一步论证。

综上所述,吡非尼酮辅助治疗CHF安全有效,可减轻患者的MF,改善心功能,其作用机制可能与调节血清炎性因子TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B的水平及TGF- β_1 和PPAR α 的表达有关。

参考文献

- [1] 禹海文,董炎炎,党瑜华. 白细胞介素-35对慢性心力衰竭患者CD₁₄⁺单核细胞的调控作用[J]. 中华医学杂志,2021,101(20):1518-1522.
- [2] 徐振宇,杨立明,李广平,等. 慢性心力衰竭患者血清miR-133a、miR-133b水平与心功能和心肌重构的关系[J]. 山东医药,2018,58(4):82-84.
- [3] LU M, QIN XL, YAO JG, et al. Th17/Treg imbalance modulates rat myocardial fibrosis and heart failure by regulating LOX expression[J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 230(3):e13537.
- [4] 张鹏,艾力曼·马合木提,孙娟. 心肌能量代谢与慢性心力衰竭心室重构关系及心肌能量代谢药物应用的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(1):94-97.
- [5] 何巧,黄勇. 左心衰竭患者血清MR-ProANP、NT-ProBNP含量与泵血功能、心室重构的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2017,23(2):201-204.
- [6] 齐亚娟,刘素阁,王淑锦,等. 阿托伐他汀对慢性心力衰竭病人炎性因子水平及心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2):259-261.
- [7] COSTABEL U, ALBERA C, LANCASTER LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP) [J]. Respiration, 2017, 94(5):408-415.
- [8] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [9] 李雪迎. 临床研究样本量的统计学估算[J]. 中国介入心脏病学杂志,2014,22(7):430.
- [10] 董晓瑞,臧兵兵. 马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭临床疗效观察[J]. 重庆医学,2017,46(5):685-687.
- [11] LIU F, YUAN W, KANG JY, et al. Regulation of TLR4 expression mediates the attenuating effect of erythropoietin on inflammation and myocardial fibrosis in rat heart [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(3):1436-1444.
- [12] VANCHERIC, KREUTER M, RICHELDI L, 等. 尼达尼布联合吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的INJOURNEY研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(5):339.
- [13] 刘晓灵,高世定. 不同NYHA分级慢性心力衰竭患者心肌纤维化指标水平与心电图变化的临床意义[J]. 武警医学,2018,29(11):1028-1031.
- [14] FANG L, ELLIMS AH, BEALE AL, et al. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11):5063-5073.
- [15] 汤石林,刘一剑,彭良善,等. 大鼠急性心肌梗死后NLRP3炎性体-IL-1 β 信号轴激活与End-MT的关系[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(11):1935-1939.
- [16] 万琦,余宝刚. miR-125b通过TLR4/NF- κ B信号通路对心脏成纤维细胞增殖和迁移的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2020,46(2):286-291.
- [17] 彭康,刘红. 吡非尼酮对老年慢性阻塞性肺疾病合并