

高血压和肾病遗传的分子机制

从“因果律”到治疗用药物

Giuseppe Bianchi

医学博士 教授

意大利米兰市

圣拉斐尔生命健康大学医学院

附属圣拉斐尔医院

致 谢

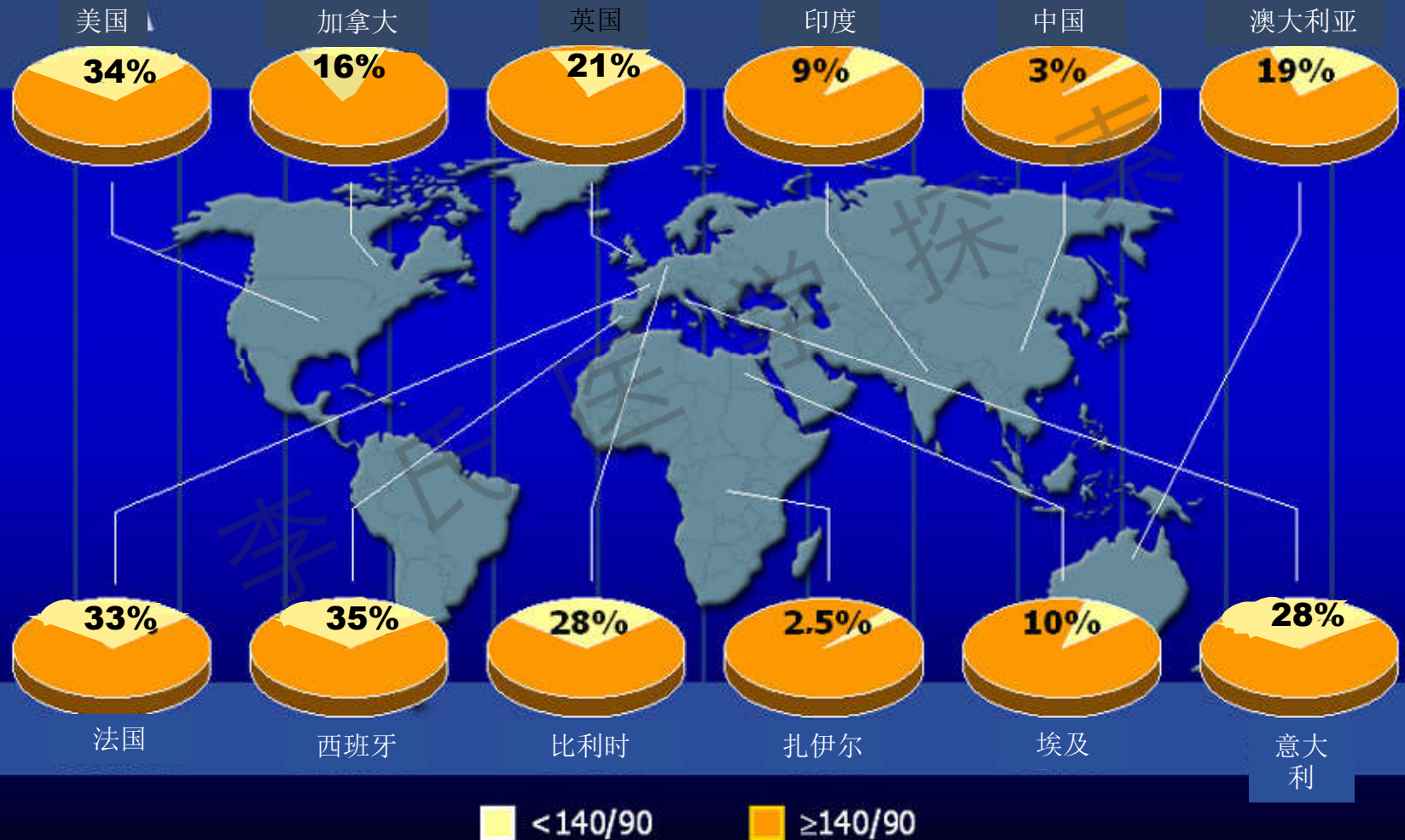
意大利

Prassis	University
sigma-tau	HSR – Milan
Ferrari P.	Manunta P.
Ferrandi M.	Lanzani C.
Tripodi G.	Citterio L.
Torielli L.	Cusi D.
Salardi S.	Macciardi F.
Barassi P.	Barlassina C.
Micheletti R.	Sciarrone M.T.
Valentini G.	Zagato L.
	University Sassari
	Glorioso N.

国外

Bennett V., Duke Univ., Durham, USA
Bertorello A., Karolinska Inst., Sw.
Blaustein M., Baltimore Univ., USA
Geering K., Lausanne Univ., Swtz.
Hamlyn J., Baltimore Univ., USA
Hauptert G., Mass. Gen. Hsp., Boston, USA
Hubner N., MDC, Berlin, Germany
Jorgensen P., Copenhagen Univ. Denmark
Karlish S., Weizmann Inst., Israel
McDonough A., South Calif. Univ., LA, USA
Staessen J., Leuven Univ., Belgium
Levy D., Framingham , USA
Persson E., Uppsala Univ. Sweden
Heagerty A., Manchester, UK

仅22%的患者接受抗高血压药物治疗后达到治疗目标



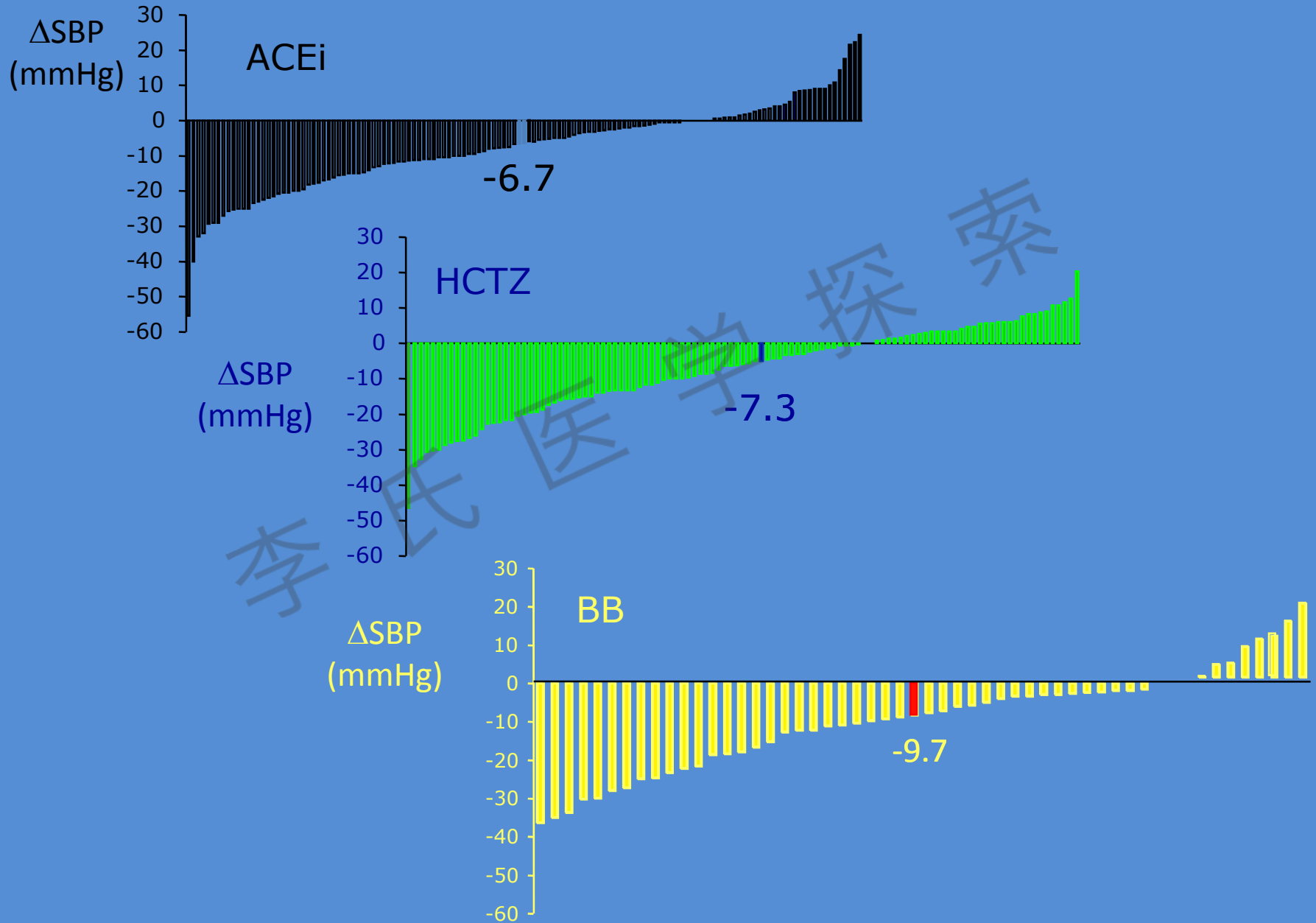
治疗失败相关花费和经济负担

新近发现患者中停药率高出约4倍，这也是造成治愈率低下的原因

导致停药的原因有很多，但最重要的是未能对正确的患者给予正确的药物

2011年治愈率低下带来的直接经济花费估计约九千零八十亿美元（较2001年增高3倍），而2011年总的治疗花费可能达六至八万亿美元

一个月治疗后血压反应的差异



不同抗高血压药物的升压反应

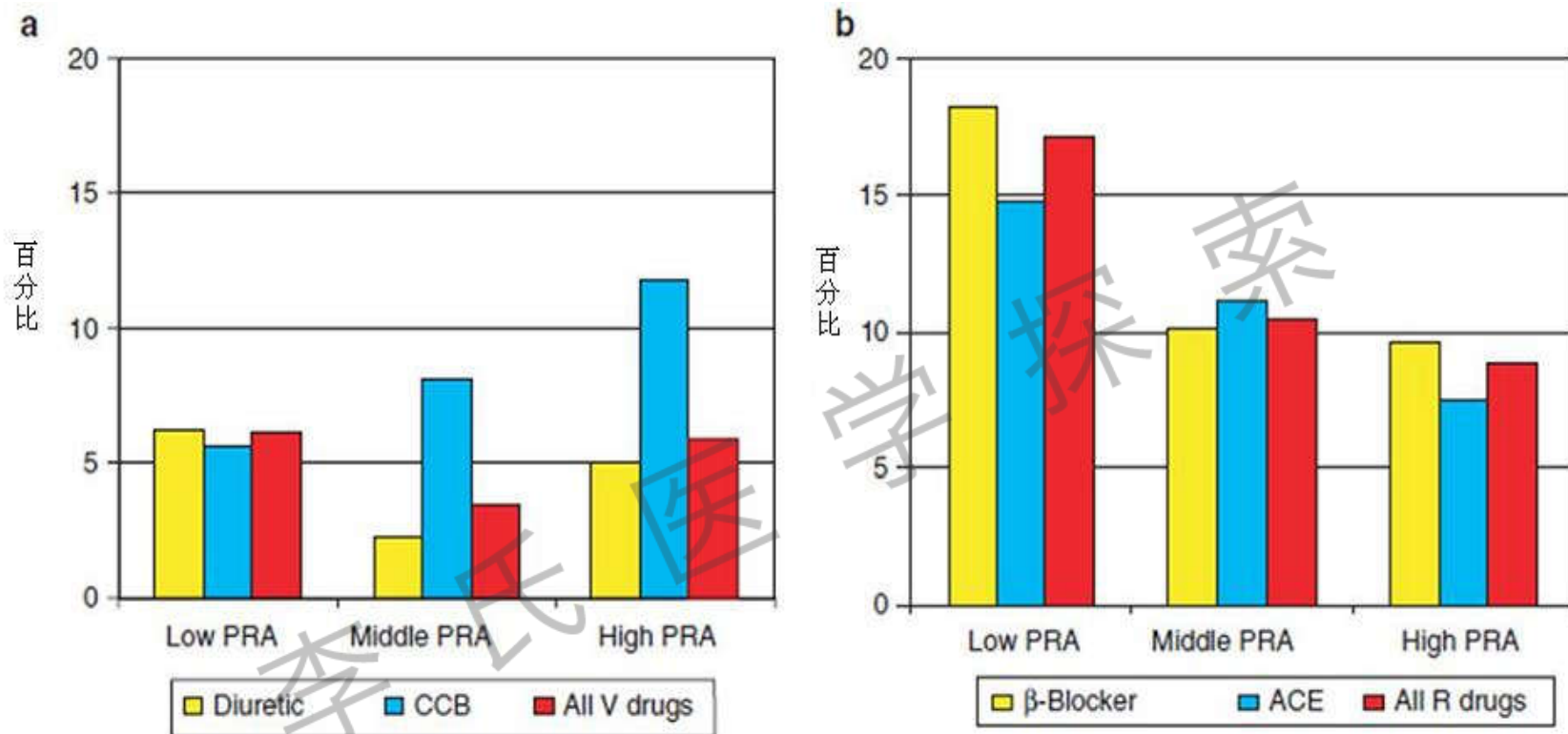
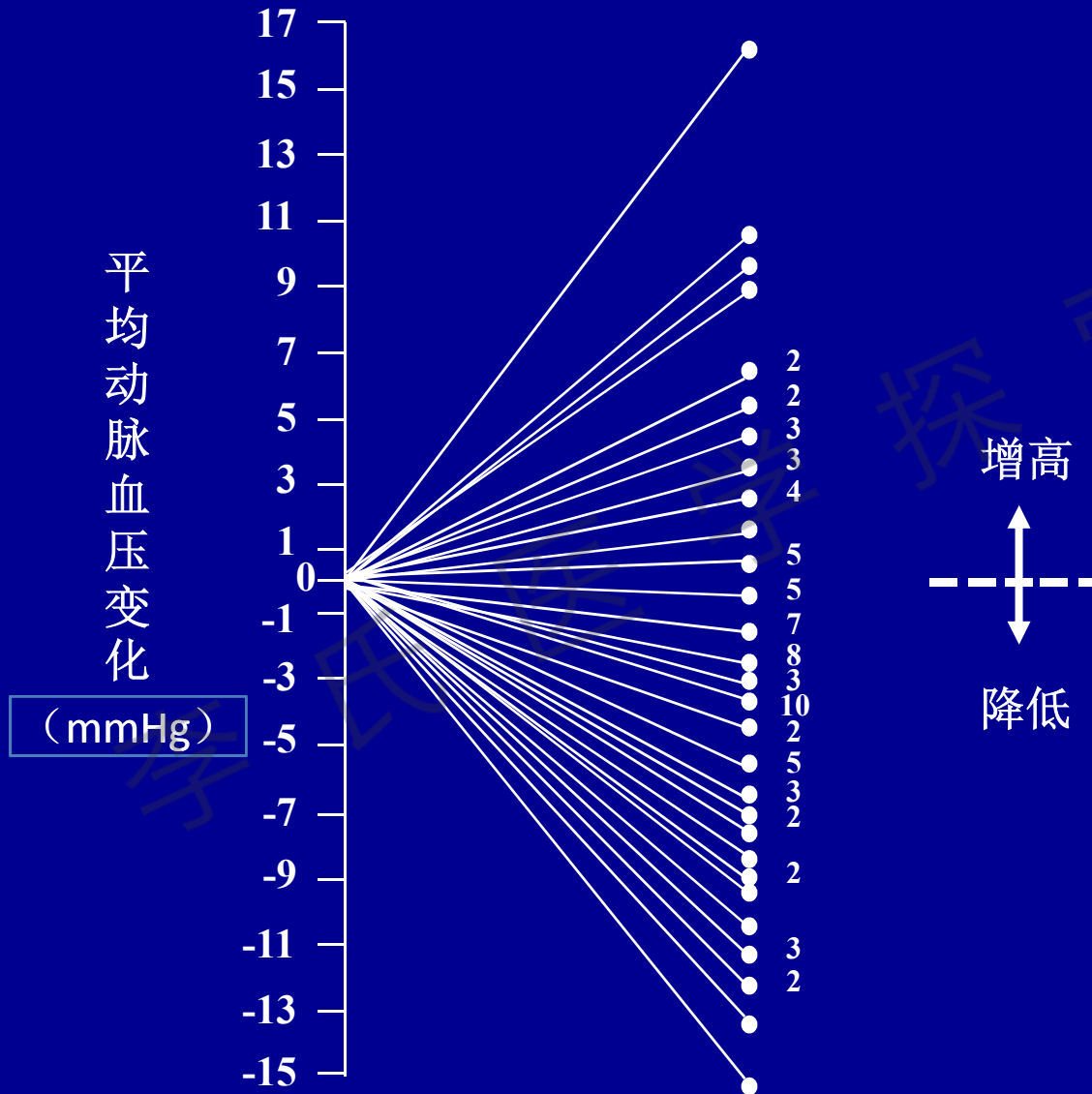
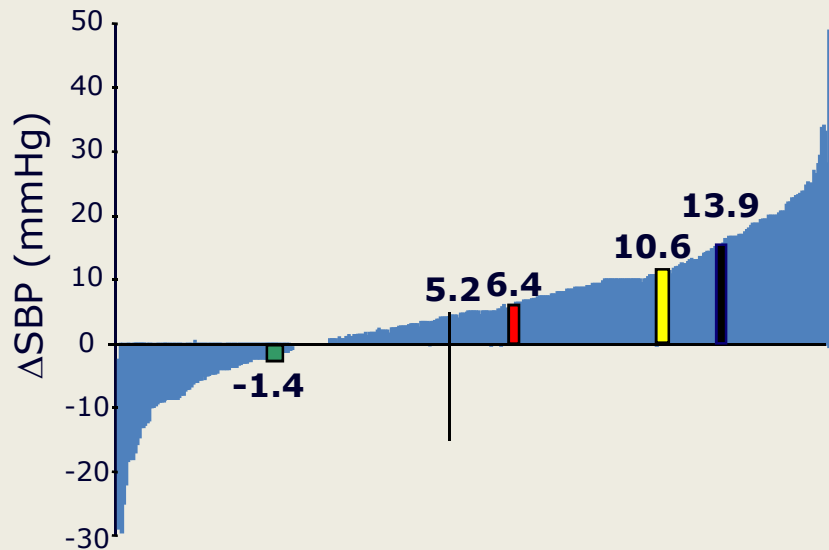


图1治疗后收缩期升压反应百分比按血浆肾素活性分类 (PRA) (a) 利尿剂、钙通道阻滞剂 (CCB) 以及所有V药物 (利尿剂或CCB)。线性趋势P值分别为0.52、0.39和0.80。在PRA的三个区间内对利尿剂和CCB进行比较: L: $P=0.86$, M: $P=0.09$, H: $P=0.27$; (b) β 阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和所有R药物 (β 阻滞剂和ACEI)。线性趋势P值分别为0.14、0.27和0.06。在PRA的三个区间内对 β 阻滞剂和ACEI进行比较: L: $P=0.70$, M: $P=0.85$, H: $P=0.63$ 。

饮食钠摄入后的平均动脉血压反应



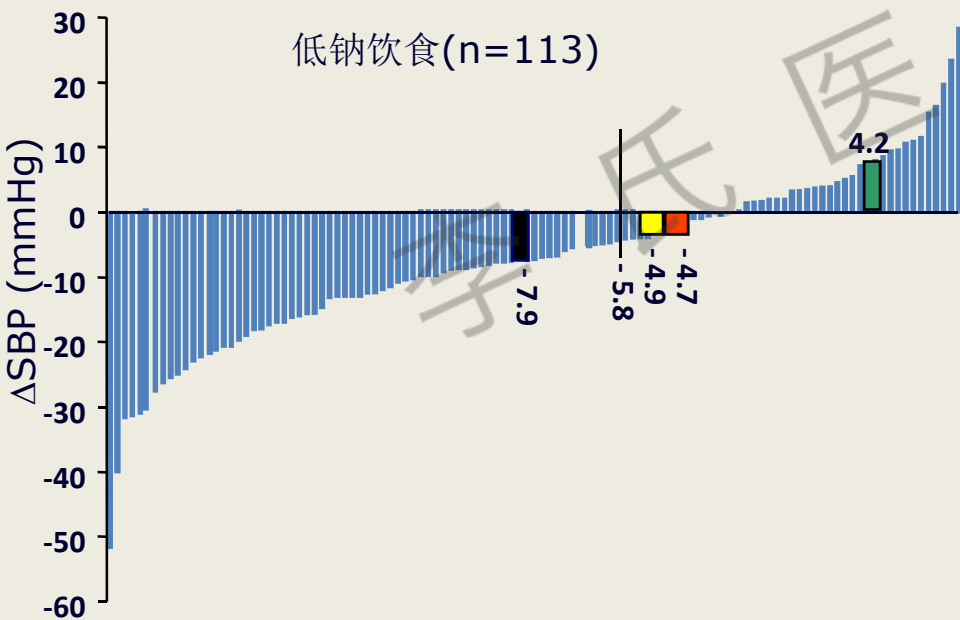
钠负荷：收缩期血压变化 (n=343)



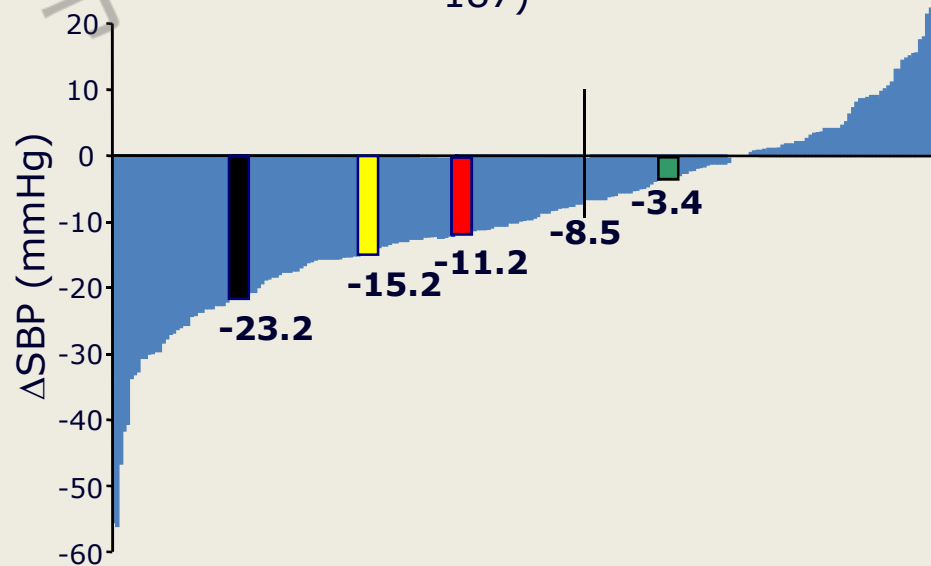
24小时ABPM：晚间绝对收缩期血压 (n=690)



低钠饮食(n=113)



利尿剂：氢氯苯噻1个月治疗后收缩期血压变化(n = 187)



基于随机性的频率论统计概率模型使得研究基于自然规律的生物系统有序复杂性简单易行。

from Rothman KJ. Epidemiology 1992; 1:43-46

20年的遗传学研究并未能为人体 复杂疾病带来显著的收益

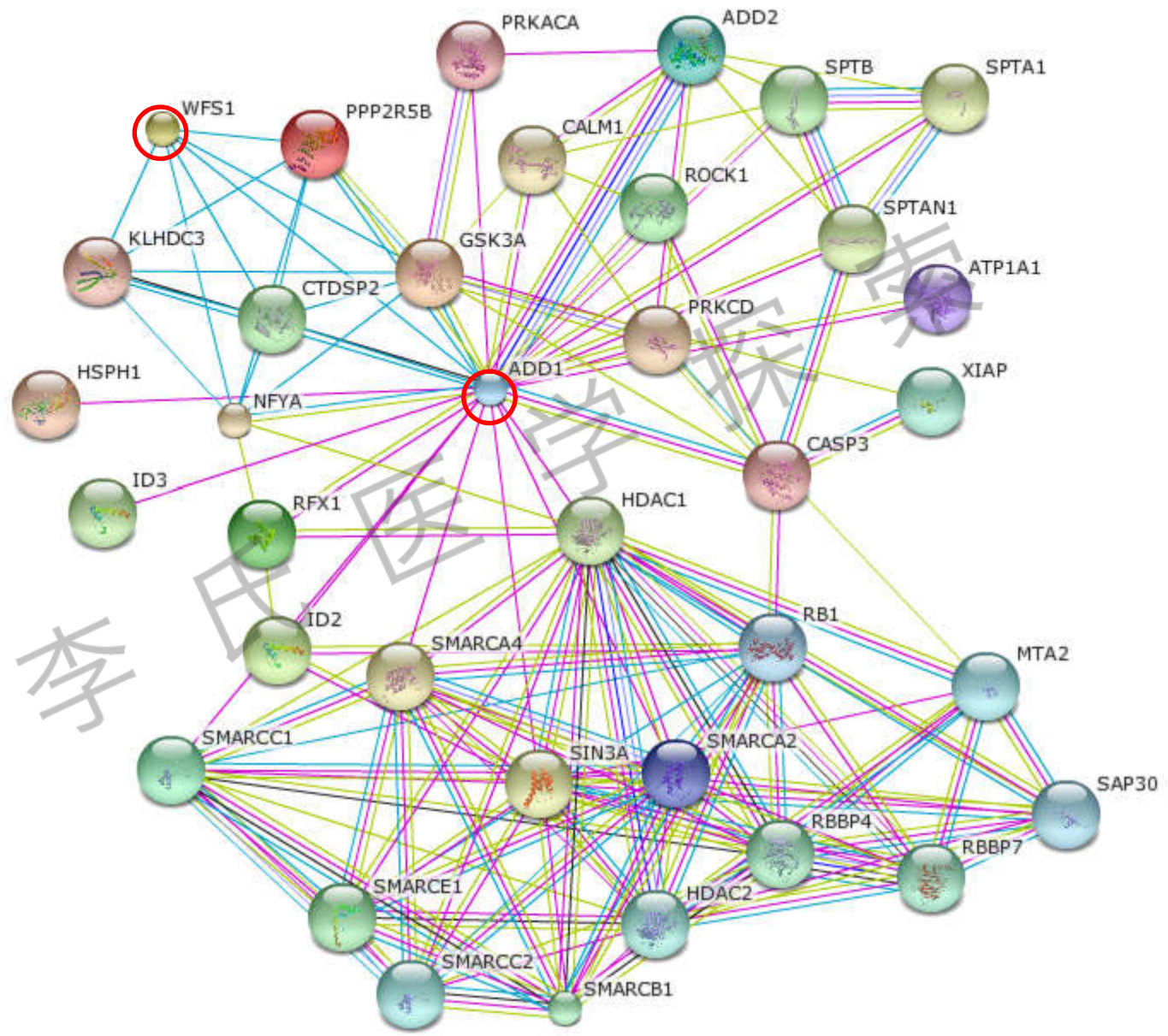
Science/Nature 2010

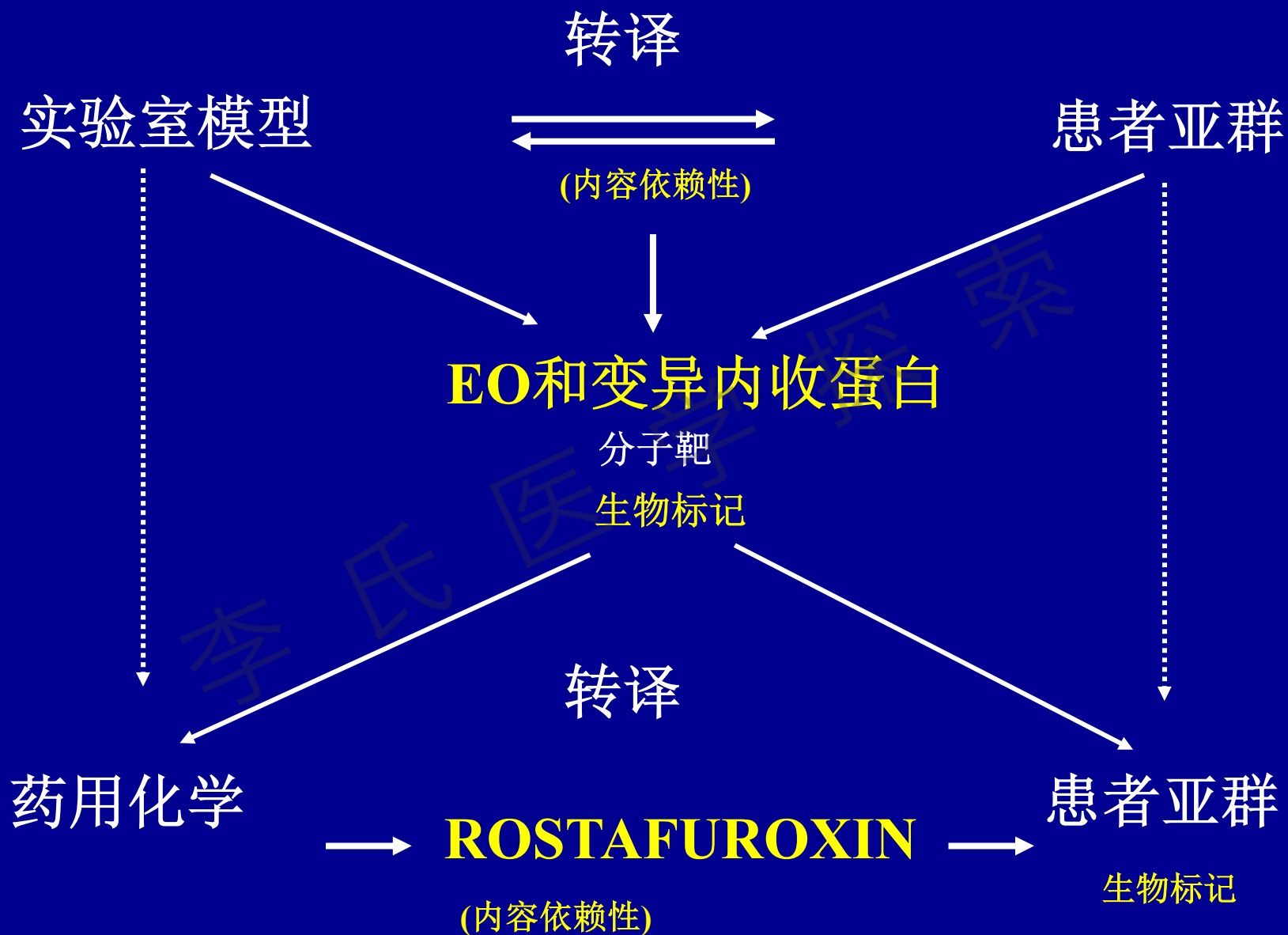
面临的挑战:

1. 遗传学、环境、生物学相互作用
(Regulatory Genetic Network, RGN)
2. 触发、发展和维持阶段RGN的等级结构
3. 基因数据由动物向人体的翻译
4. 动物数据在人体中的验证

STRING Interaction Network

ADD1





易发高血压或高血压早期患者与Milan种大鼠的比较

Ref.

过渡表现型	人体 原发性高血压	MHS大鼠
肾移植的升压效应	↑	↑
肾血流	*↑ = ↓	= 或 ↑ 离体肾脏
GFR	*↑ = ↓	↑
钠排泄后负荷	↑	↑
24小时尿量	↑ =	↑
血浆肾素	↓ =	↓
尿舒血管素	↓	↓
红细胞钠含量	*↓ = ↑	↓
净红细胞膜钠转运	*↑ = ↓	↑

- Clin Sci Mol Med 1974-1981-1982;
- Kidney International 1975-1978-1990-1996;
- Circ Res 1975;
- The Lancet 1976-1979-1995-2003;
- Clin Exp Hypert 1981;
- Nephron 1982-1985;
- J Hypertension 1884-1987-1991;
- Hypertension 1987-2002;
- JASN 1996-1998;

高血压人类或大鼠较相应对照高(↑)、低(↓)或相等(=) * 亚群患者中

MHS和MNS大鼠中的研究

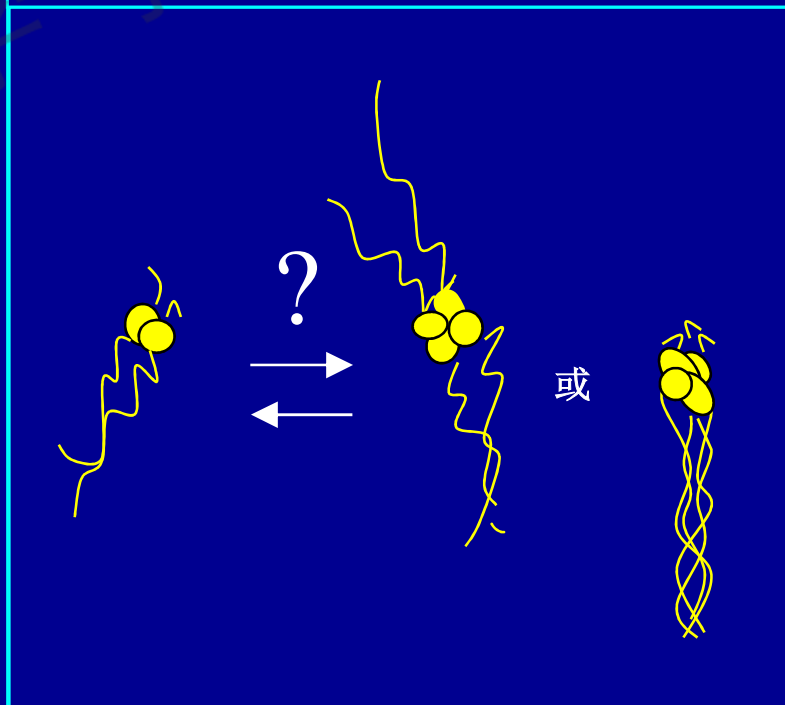
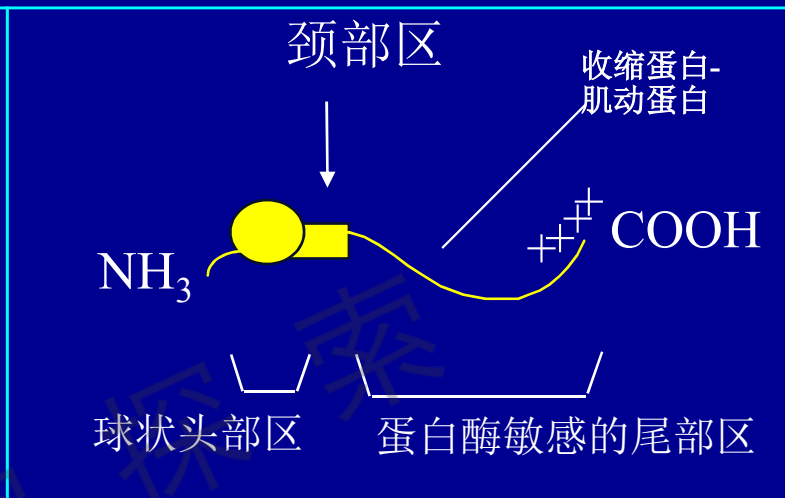
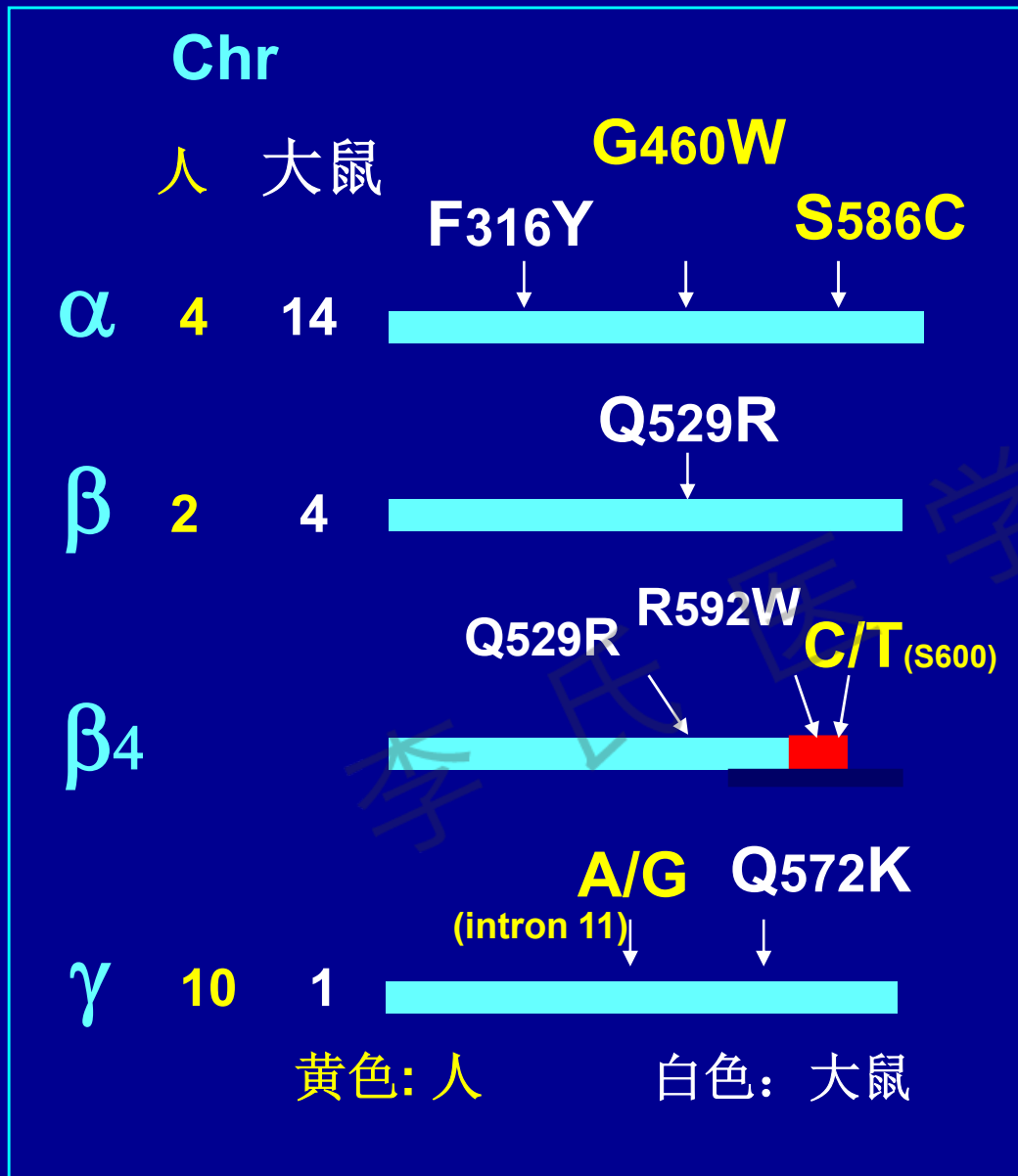
- 1 – 肾脏交叉移植：MHS肾脏升压反应更强
- 2 – 肾功能：MHS的GFR和肾小管重吸收更快速
- 3 – 细胞功能：MHS中小型细胞的离子转运速度更快
(干细胞中测定，与F2分离群体中的高血压相关)
- 4 – 去除细胞骨架后细胞离子转运差异消失
- 5 – MHS和MNS交叉免疫且去除细胞骨架后有一针对105KDa蛋白的抗体，后经确认为内收蛋白

两种分子机制:

内收蛋白多态性和内源性哇巴因

通过加强肾小管钠离子重吸收以及调节Src介导Na-K ATP酶活性影响血管紧张度来诱发高血压

内收蛋白基因和蛋白



突变体即相应野生型基因的效应 (突变体高 ↑ or 低 ↓)

cDNA转染后肾脏细胞的变化

Na-K泵单位及活性 (V_{max})

细胞表面

Na-K泵胞吞作用

肌动蛋白结合

黏着斑部位

大鼠 人

↑

↑

↓

↓

↑

↑

↑

↑

无细胞系统中内收蛋白与蛋白的相互作用

内收蛋白聚合

↑

↑

刺激Na-K ATP酶活性

↑

↑

活化cSrc

↑

↑

Rostafuroxin

临床前数据:

- 动物模型
- 培养细胞
- 无细胞系统

Rostafuroxin

遗传性和哇巴因依赖性高血压

遗传性

Milan高血压大鼠
内收蛋白多态性



血压
(1-10 $\mu\text{g}/\text{kg os}$)
2.5-25 $\text{nmol}/\text{kg os}$

Vmax mRNA时肾脏ATP酶活性



NRK-1

(高血压内收蛋白转染)



Vmax时Na-K泵活性
(10^{-10} M)

OUABAIN-DEPENDENT

大鼠模型

OS 大鼠
注射哇巴因



血压
(0.1-1 $\mu\text{g}/\text{kg os}$)
0.25-2.5 $\text{nmol}/\text{kg os}$

Vmax 时肾脏ATP酶活性



NRK-E

哇巴因长期暴露



Vmax时Na-K泵活性
(10^{-11} M)

串联SH3-SH2 Src – 内收蛋白相互作用的猜想

野生型内收蛋白
56% Src-SH3
44% Src-SH2

突变型内收蛋白 24% Src-SH3
76% Src-SH2

+rostaf
-40% Src-SH2

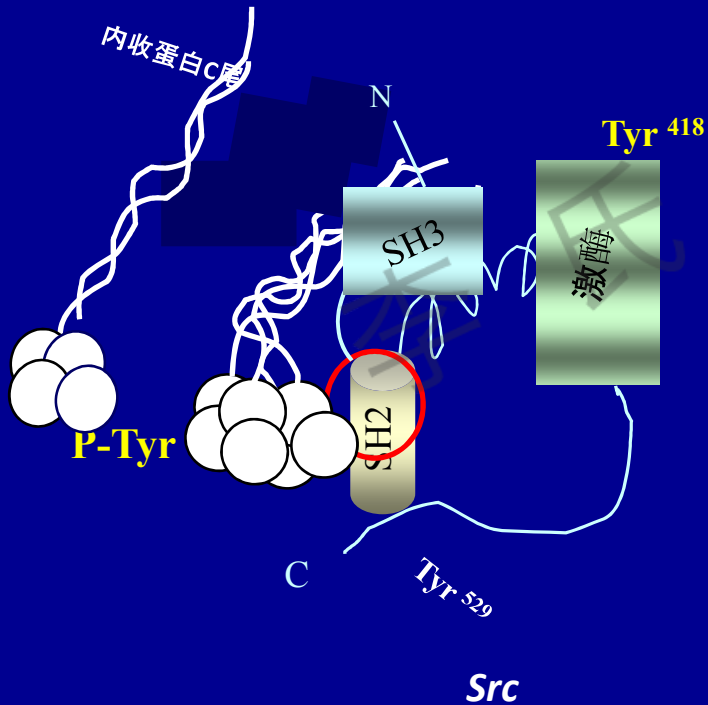
*

*

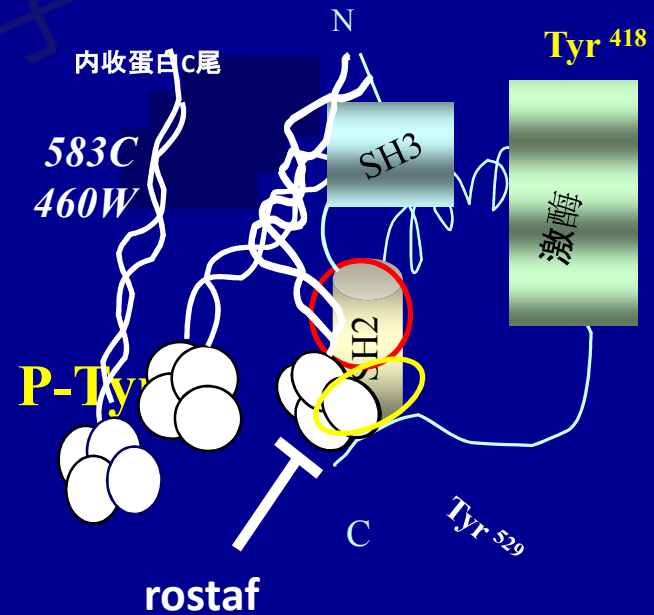
*p<0.01 vs 野生型

*p<0.01 vs 突变型内收蛋白

野生型内收蛋白



突变型内收蛋白



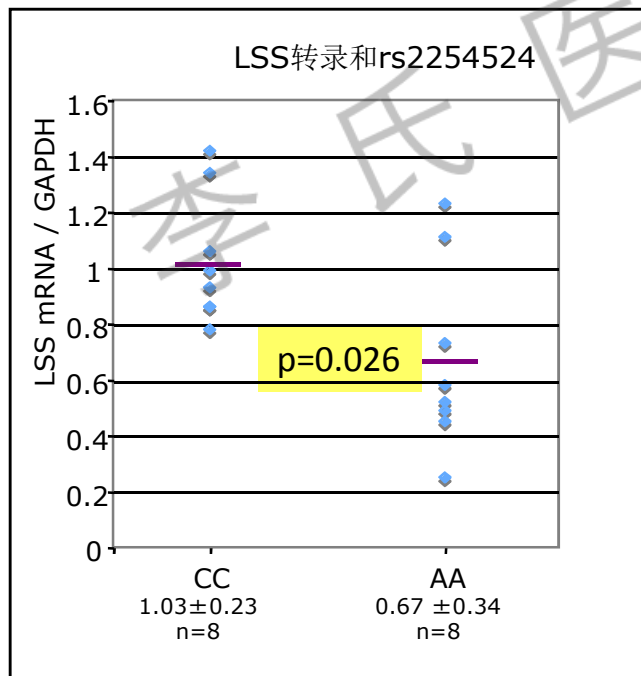
Rostafuroxin的PGX: 候选基因

基因符号	染色体	基因名称
ADD1	4	α 内收蛋白
ADD2	2	β 内收蛋白
ADD3	10	γ 内收蛋白
HSD3B1	1	羟基- δ -5-甾体脱氢酶 3- β -和甾体 δ 异构酶1
LSS	21	羊毛固醇合成酶

内收蛋白

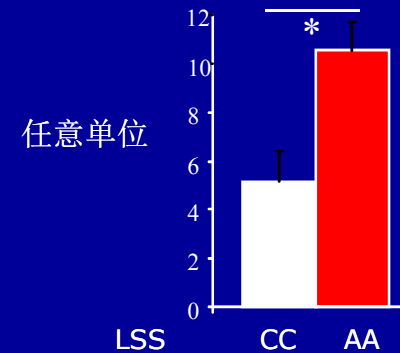
EO 生物合成

EO 肾排泄

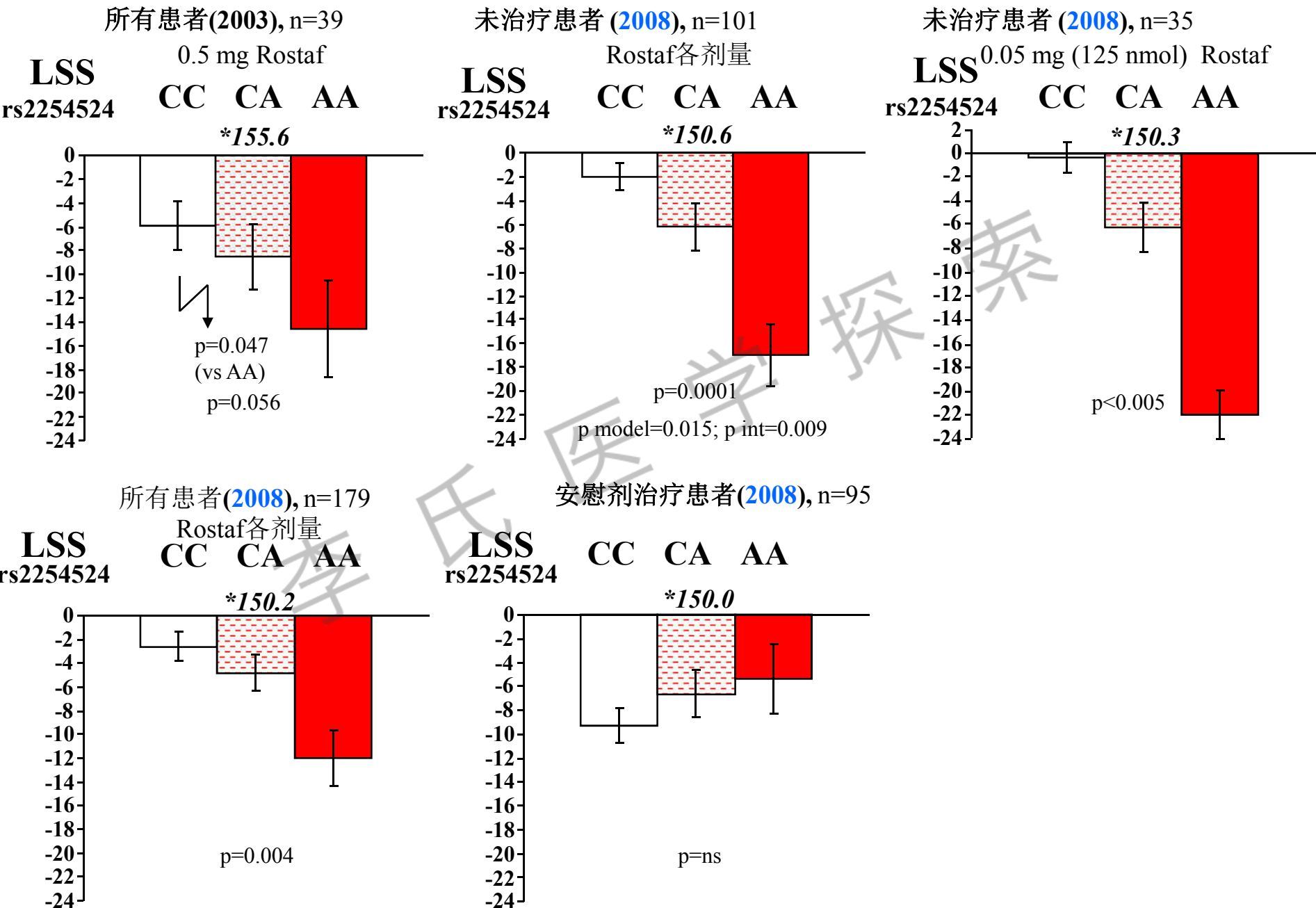


人肾上腺皮质H295R细胞过度表达LSS

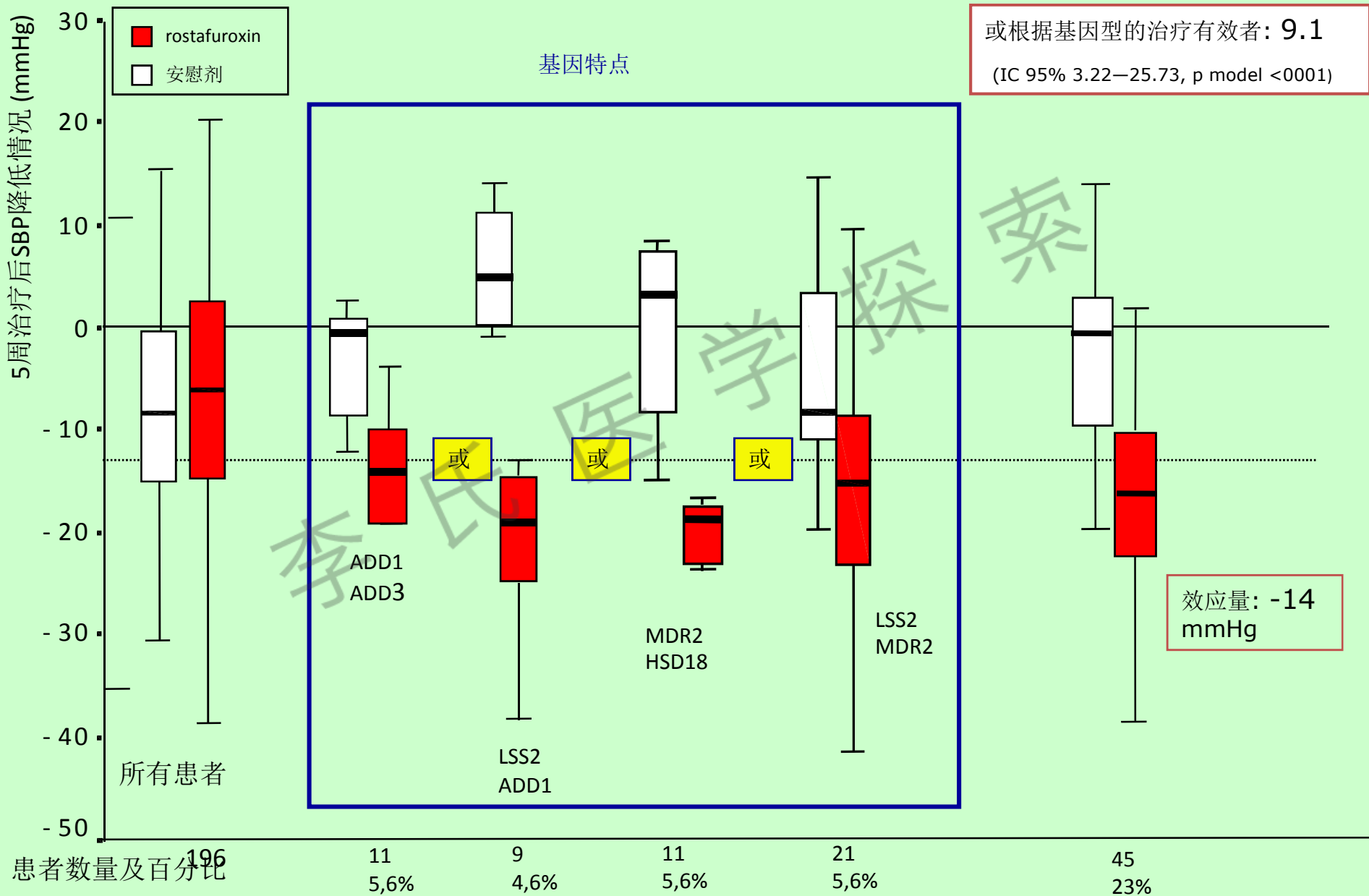
哇巴因浓度/LSS蛋白



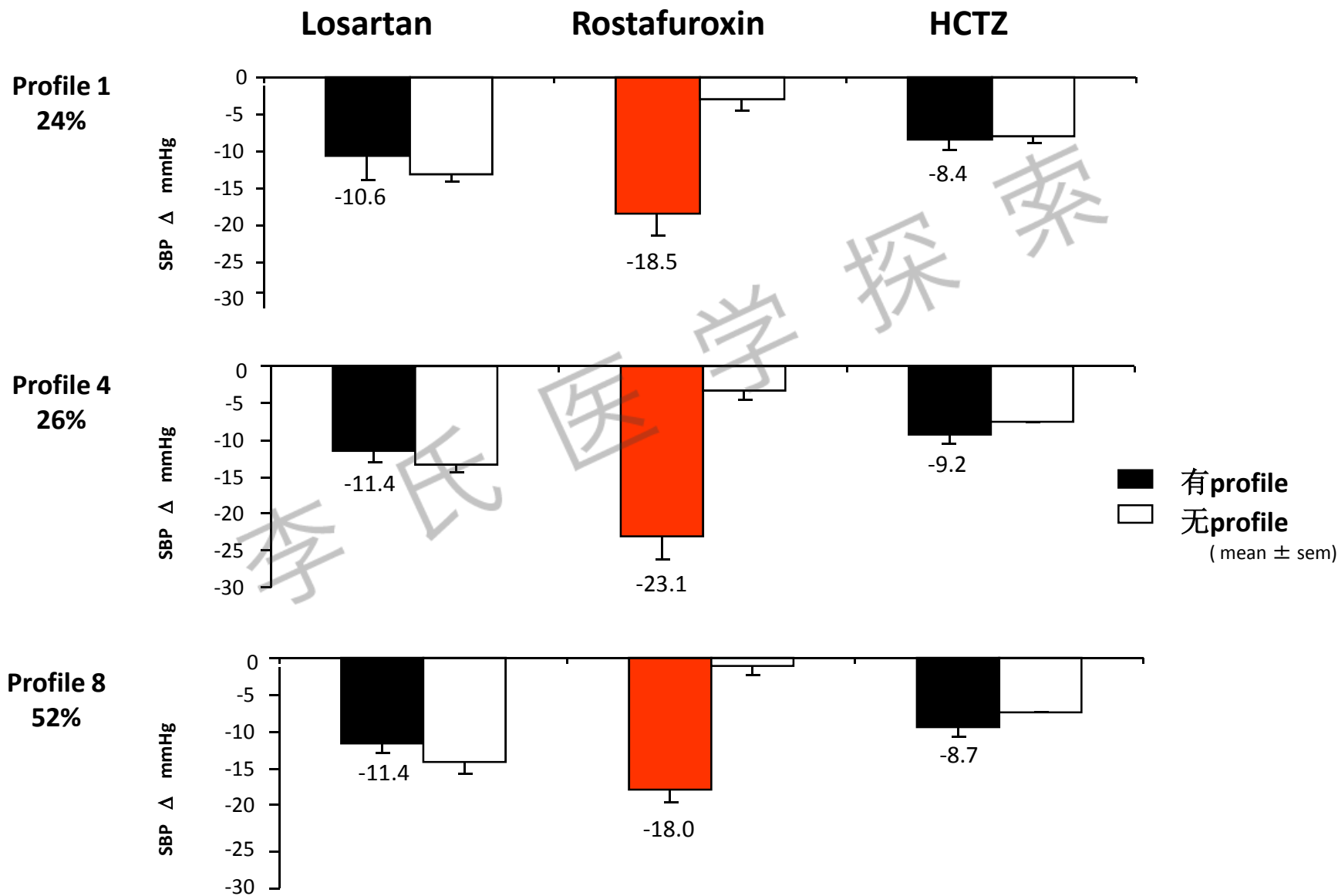
Rostafuroxin治疗后诊室SBP变化



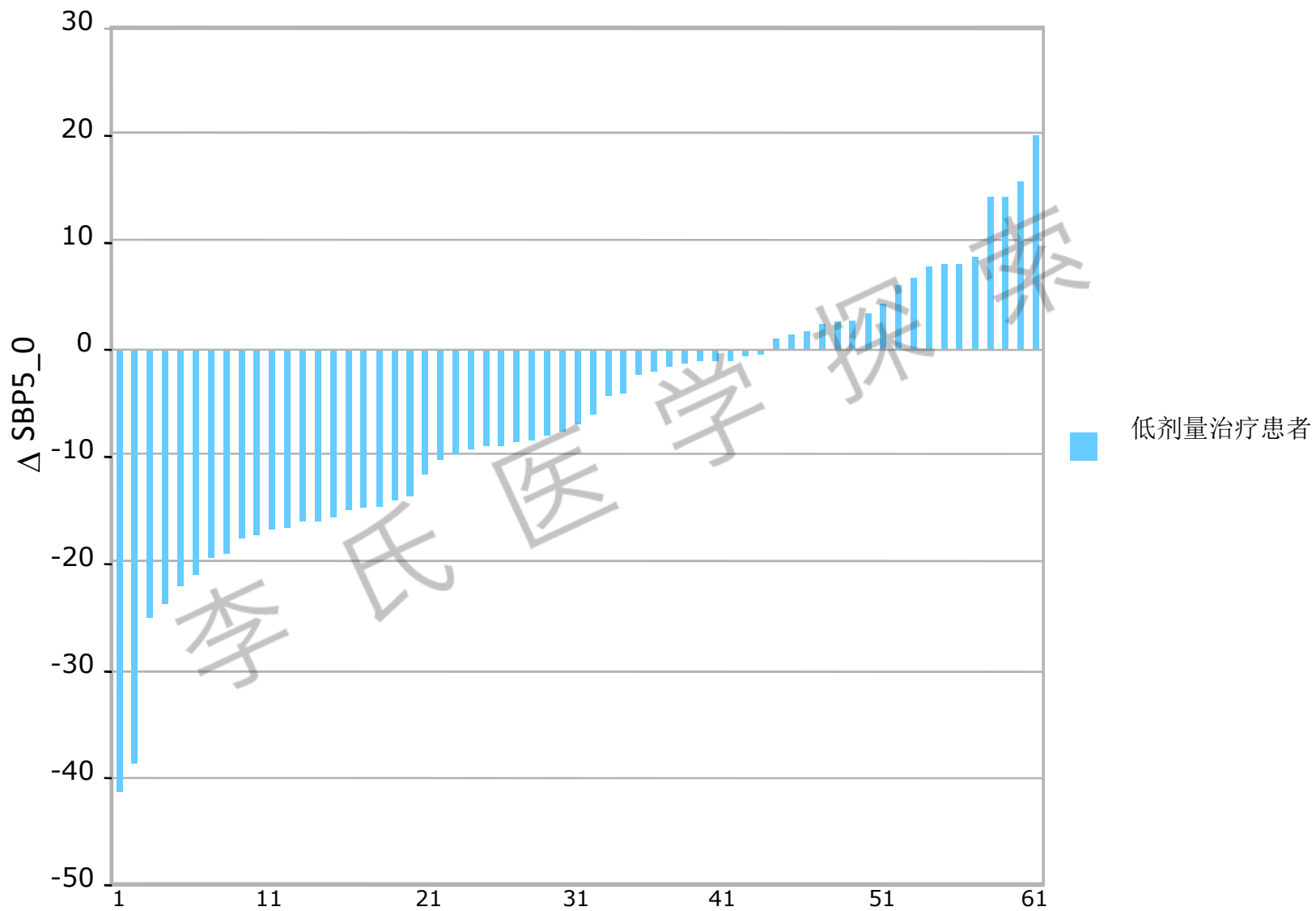
OASIS - 作用分析及基因特点



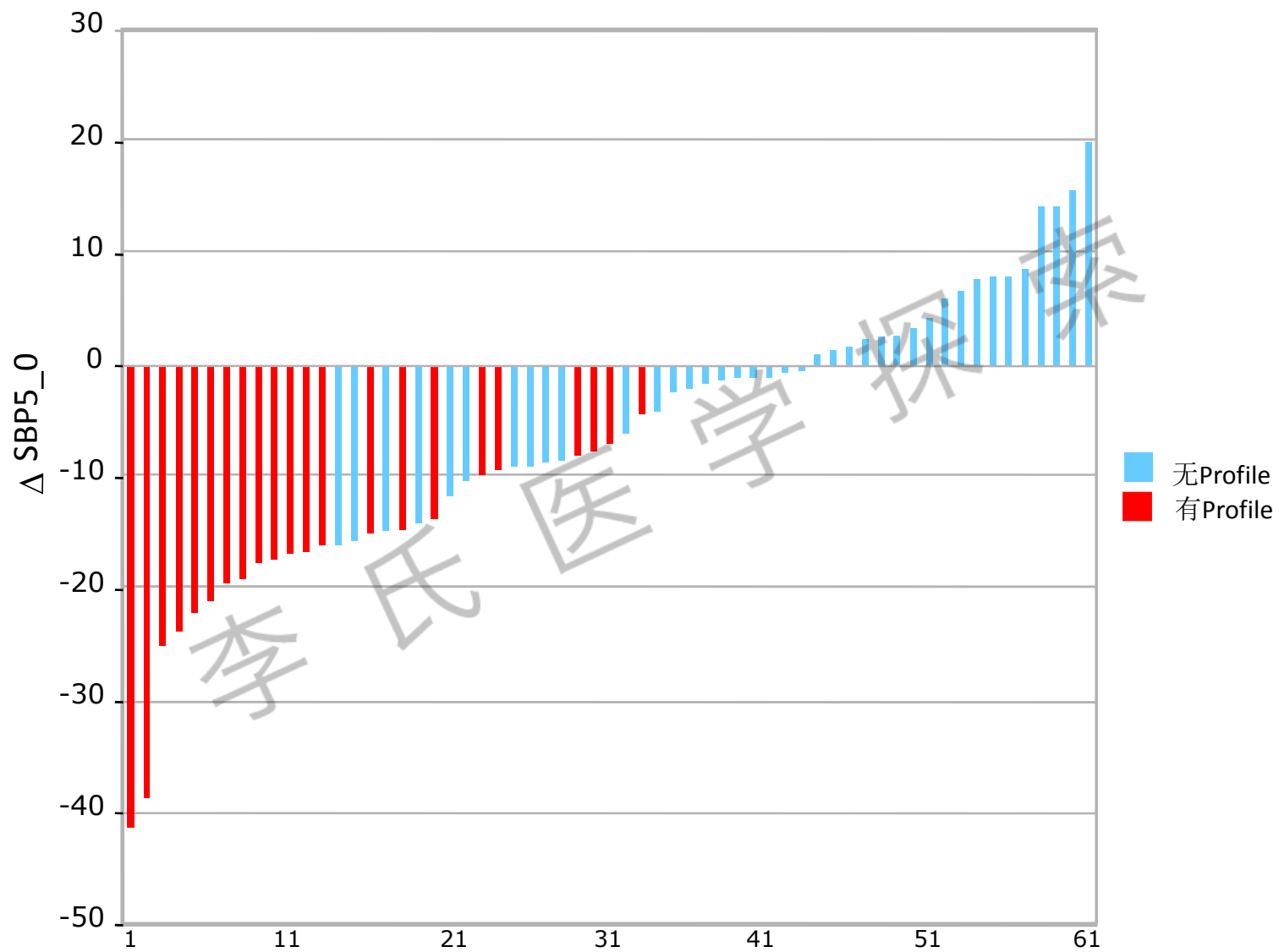
三种药物所致SBP降低情况的比较 根据profiles 1 - 4 - 8的有无分类



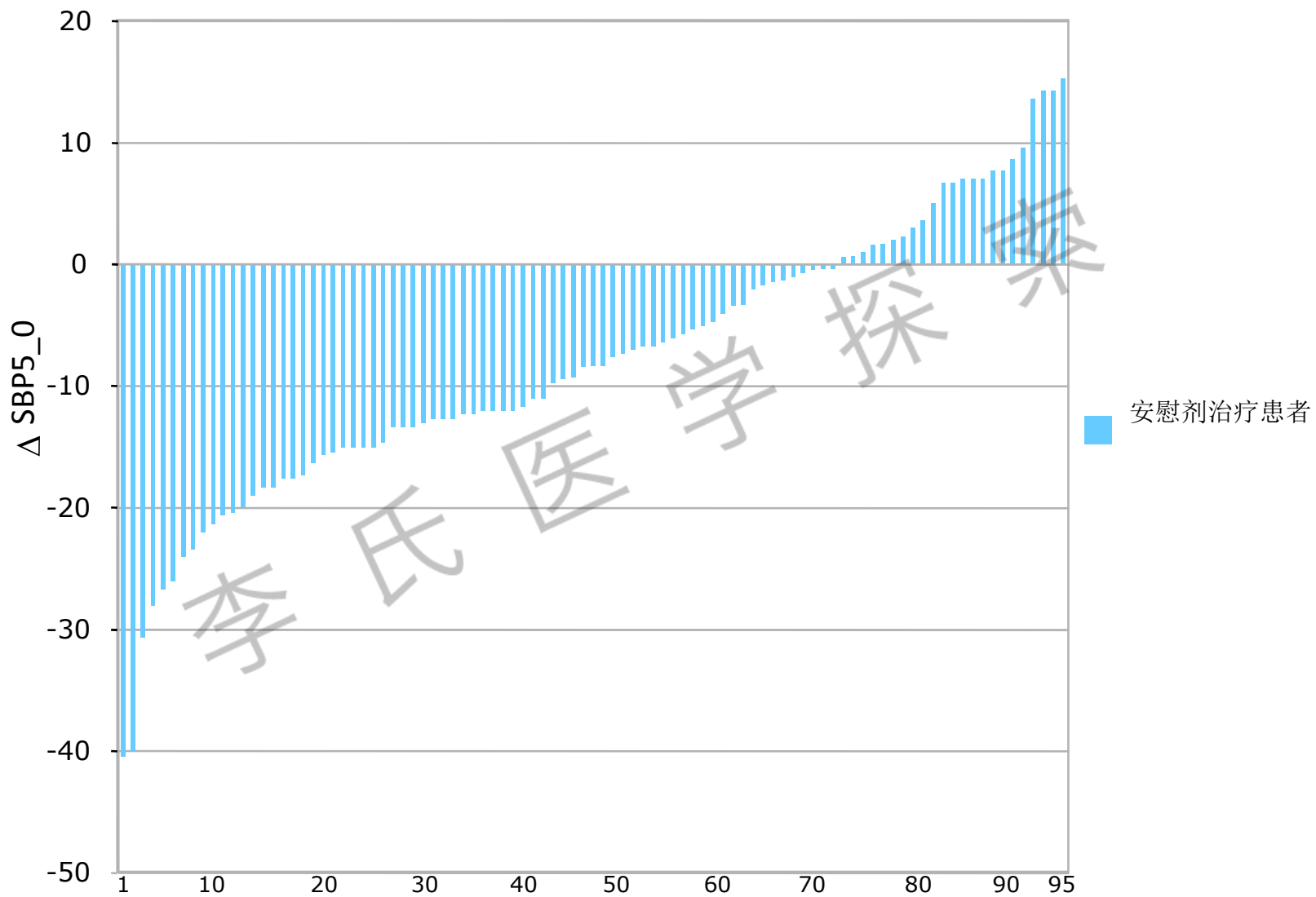
NPT_低剂量rostafuroxin治疗



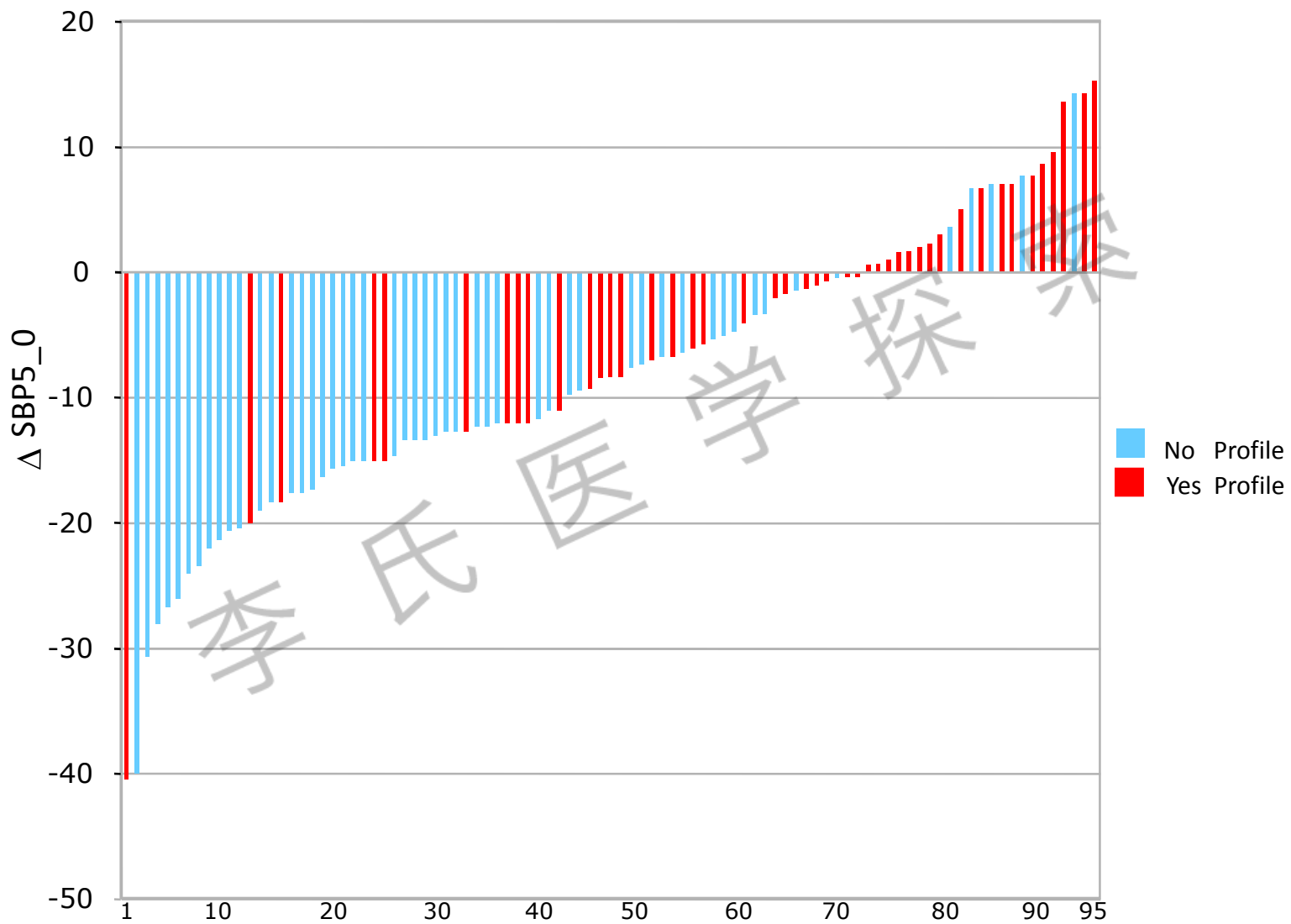
NPT_低剂量rostafuroxin治疗



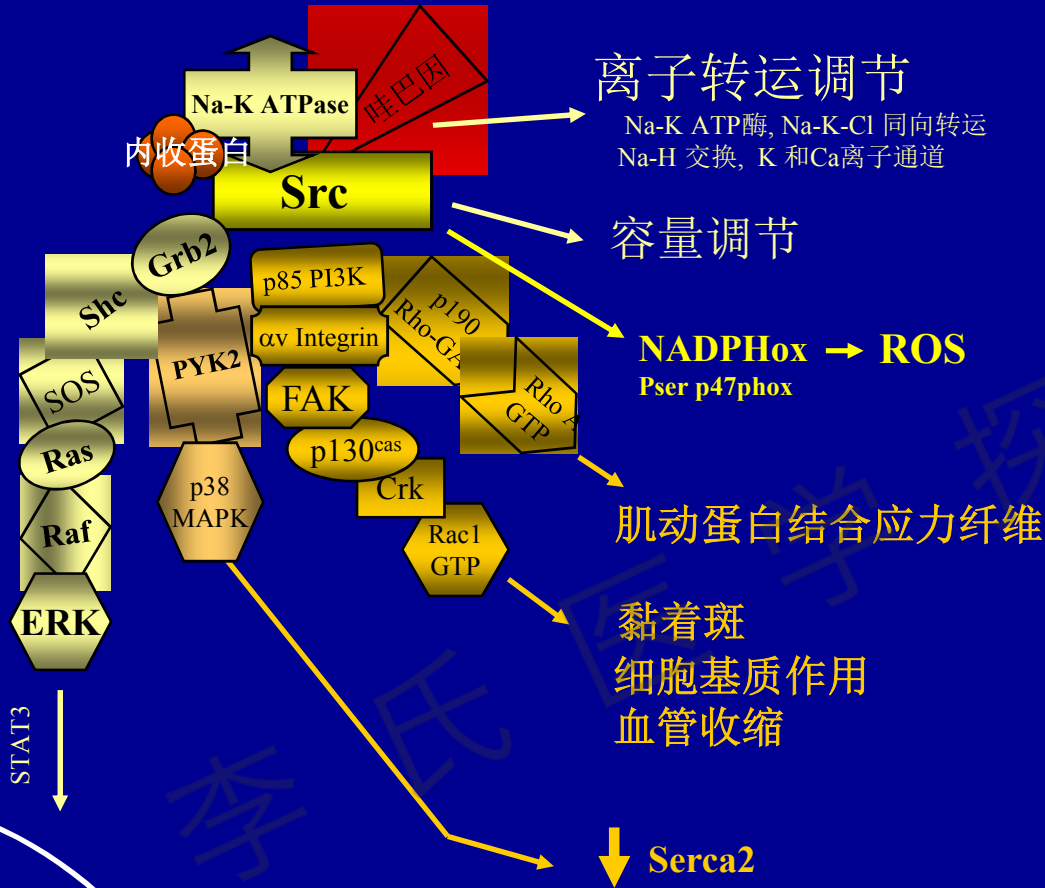
NPT_所有剂量安慰剂治疗



NPT_所有剂量安慰剂治疗



Src介导效应



基因转录

- cJun
- cMyc
- Cyclins
- VEGF
- Bcl
- MMP

细胞生长增殖

细胞凋亡

血管发生

细胞周期(G₁-S期)

人体高血压

↑ 肾小管重吸收

细胞容量

↑ ROS

细胞增殖

心血管重塑
(CHD、中风、心衰)

传统方法的比较
(总体患者人群使用一种药物)
当前方法
(根据基因型选择药物)

	传统	当前
单次给药后安慰剂校正SBP降低	4-10 mmHg	14-22 mmHg *
单次给药BP差异	无或3 mmHg	5-12 mmHg *
较安慰剂CV并发症的降低	~20%	预期超过20% **

* 取决于基因特点

** 取决于BP降低程度较高且Rostafuroxin对CV并发症特殊机制的影响

结论1

a Rostafuroxin在大鼠和人体Src-SH2基因段中选择性断裂突变体 α -内收蛋白与哇巴因活化 $\alpha 1$ Na-K ATP酶的结合, 且不影响:

- 1) 野生型 α -内收蛋白或非活化 $\alpha 1$ Na-K ATP酶的结合
- 2) Src激酶活性(通过其他底物)
- 3) 其他涉及BP调节的受体、蛋白和激素

b. 纳摩尔口服剂量Rostafuroxin可选择性降低携带突变体内收蛋白或其他涉及EP合成和代谢基因患者的BP

结论2

基因在病理生理学上的一致性以及大鼠和人体药理学研究促进发现一种具有下述特点的小分子物质：

- 1) 可使得异常的变异蛋白或分子机制合理工作
- 2) 将这种分子效应转化为安全、有效的选择性治疗方法
某一特定亚群患者进行治疗
- 3) 证实人体中这些作用机制所扮演的角色

关于科学的真相

研究者常常会认为自己是**最严肃但却未得到充分赏识的真相追随者**。

科学中真相的概念以及任何时候提及的**药物概念**受多种因素的影响，包括当时的思维和技术限制，就更别提**投资者和期刊杂志的实用主义品味**了。

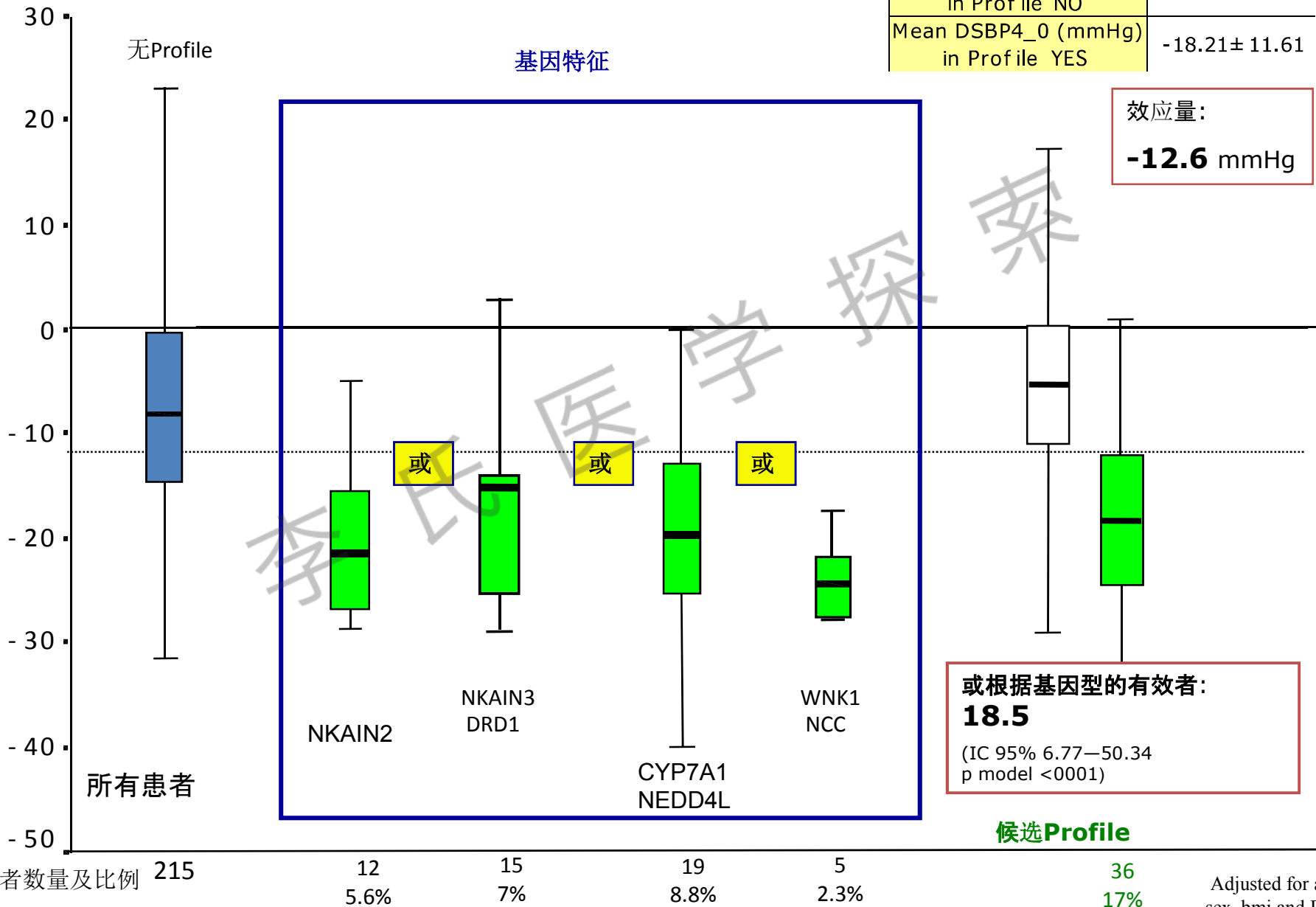
Lancet; 2010; vol. 376: 1026.

在遗传和分子医学的时代， 我们追随真相的方式是：

- 1) 使得高血压相关异常蛋白/分子作用机制正确工作
- 2) 将分子研究发现转化为安全、有效的治疗方案对出现异常分子机制的患者进行治疗

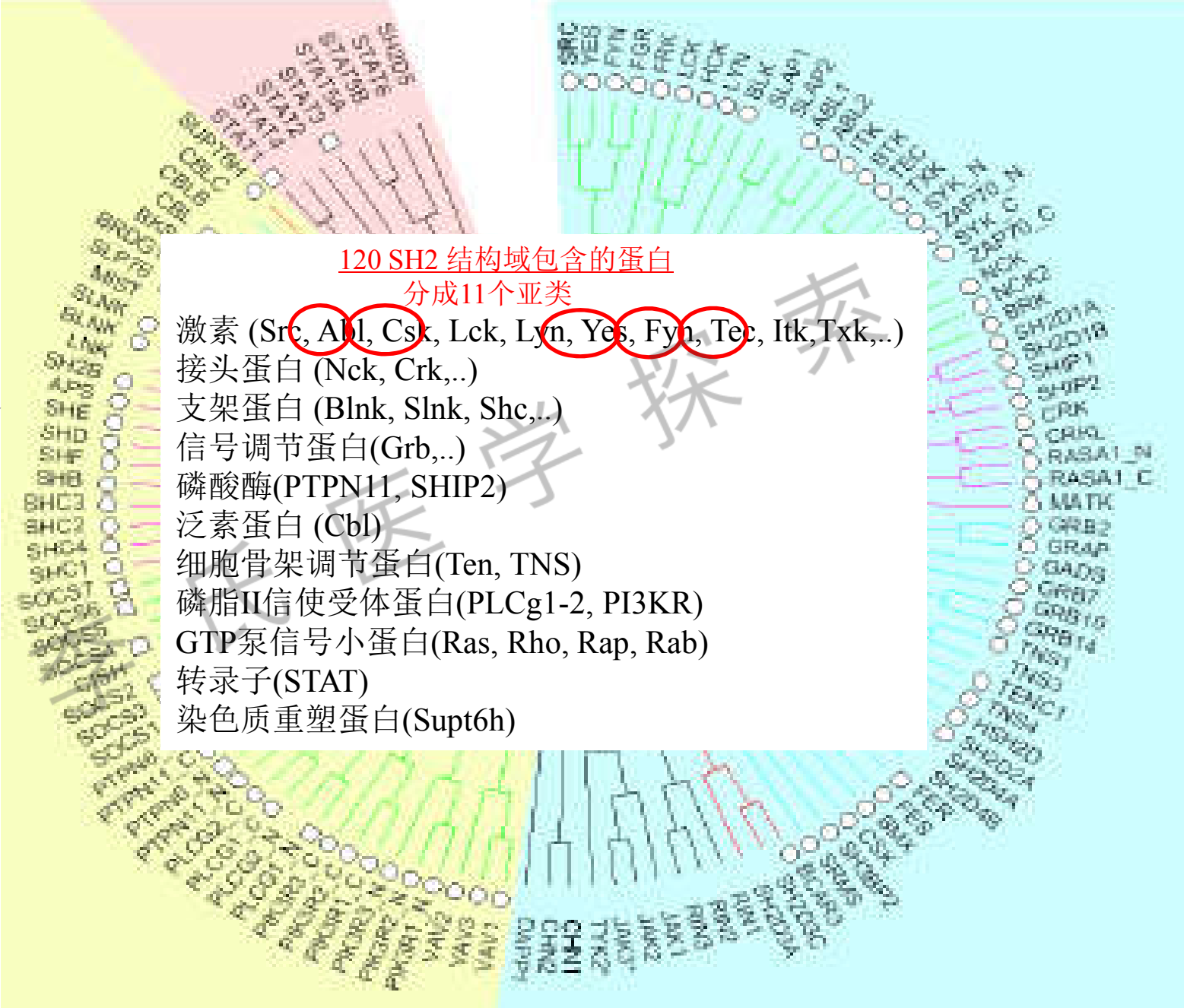
利尿剂:治疗有效者基因特征

经4周治疗后SBP降低情况 (mmHg)



The SH2-项目指导委员会

- 成员:
- Borrebaeck C., Sweden
 - Bradbury A., USA
 - Dubel S., Germany
 - Graslund S., Sweden
 - Hermjakob H., UK
 - Hober S., Sweden
 - Kossiakoff T., USA
 - Liu S., China
 - McCafferty J., UK
 - Ohara O., Japan
 - Pawson T., Canada
 - Pluckthun A., Switzerland
 - Rodriguez H., USA
 - Sawyer A., Australia
 - Sundstrom M., Denmark
 - Taussig M., UK
 - Uhlen M., Sweden

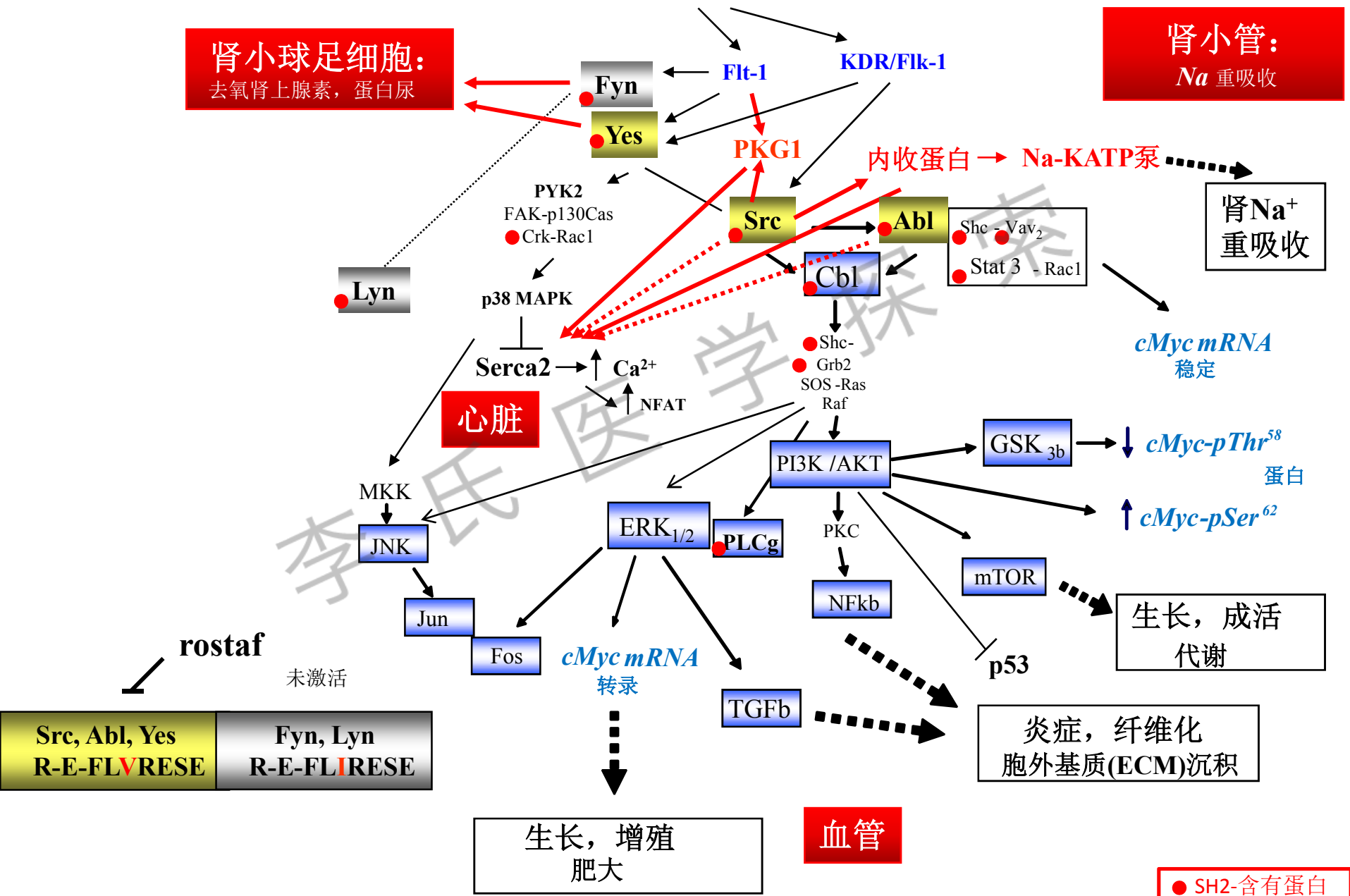


120 SH2 结构域包含的蛋白
分成11个亚类

- 激素 (Src, Abl, Csk, Lck, Lyn, Yes, Fyn, Tec, Itk, Txk,...)
- 接头蛋白 (Nck, Crk,..)
- 支架蛋白 (Blnk, Slnk, Shc,..)
- 信号调节蛋白(Grb,..)
- 磷酸酶(PTPN11, SHIP2)
- 泛素蛋白 (Cbl)
- 细胞骨架调节蛋白(Ten, TNS)
- 磷脂II信使受体蛋白(PLCg1-2, PI3KR)
- GTP泵信号小蛋白(Ras, Rho, Rap, Rab)
- 转录子(STAT)
- 染色质重塑蛋白(Supt6h)

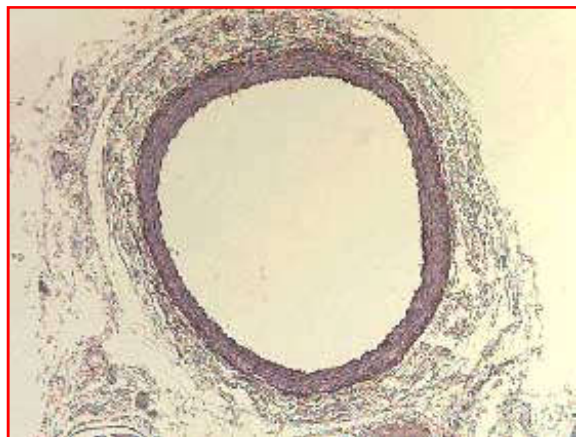
SH2信号通路：包括心血管重建，肾脏和心脏功能调节

生长因子(血管内皮生长因子受体/血小板源生长因子受体/成纤维生长因子受体[VEGFr / PDGFr / FGFr]); G蛋白



试验模型-动脉切开术引起的狭窄：形态分析

(颈动脉0.5mm纵向切开术)



MHS 颈动脉
未手术

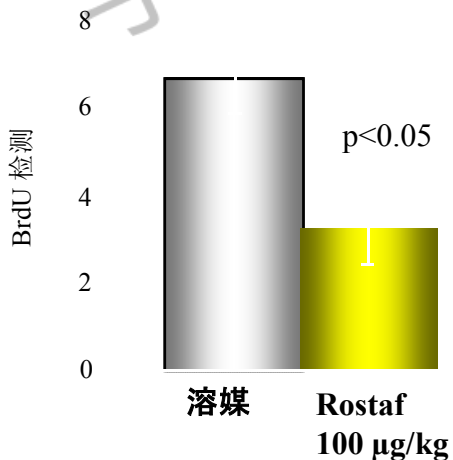


MHS 颈动脉
手术后30天

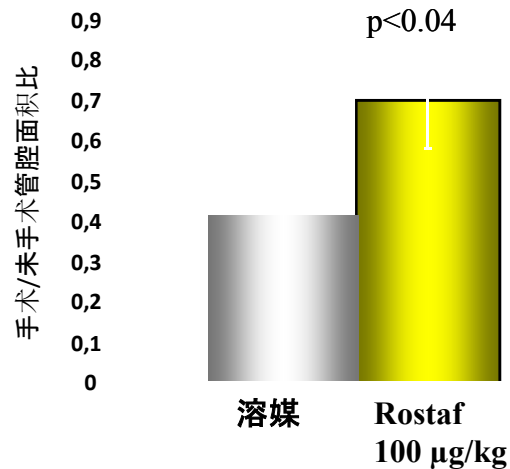


MHS颈动脉 + Rostaf 药物治疗
术前60天+术后30天

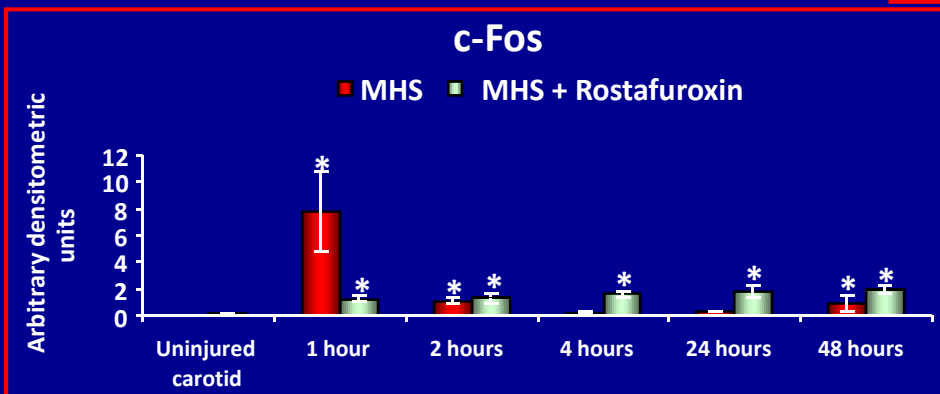
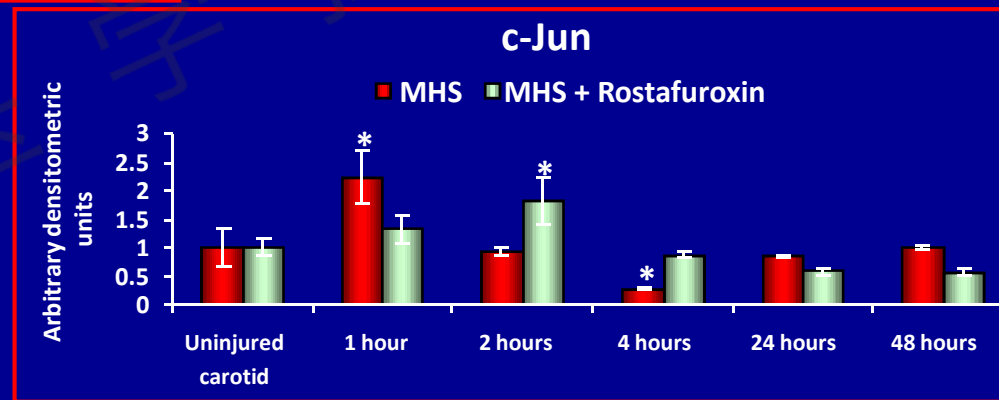
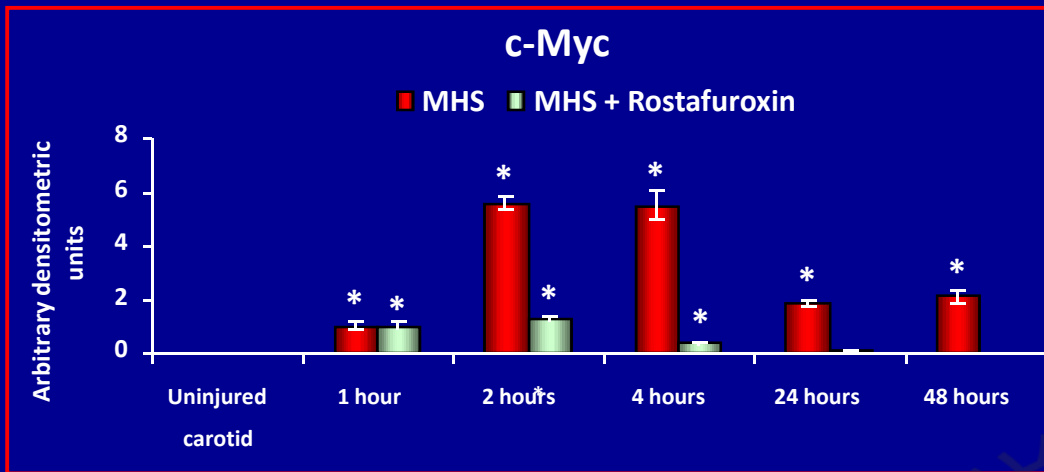
增生指数



颈动脉管腔面积



GENE EXPRESSION PROFILES IN ARTERIOTOMY-INJURED MHS CAROTID ARTERIES: TRANSCRIPTION FACTORS

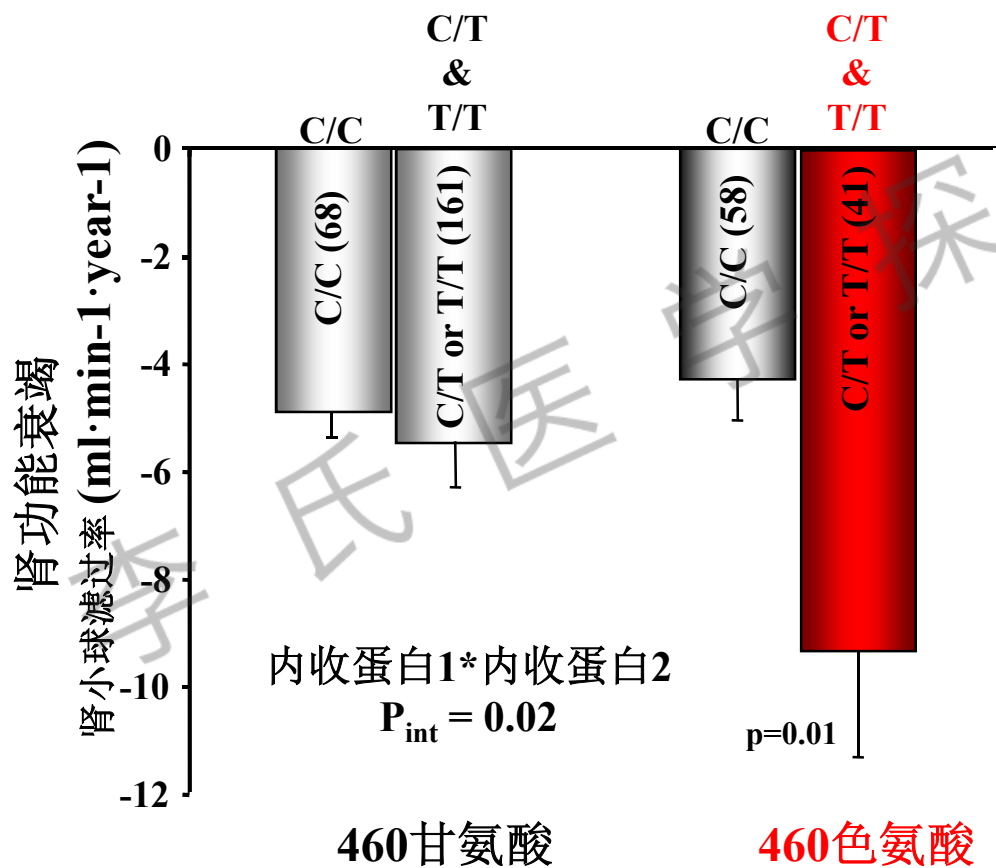


Data are reported as mean \pm S.D.
*: $p < 0.05$ vs. uninjured carotids

IgA 肾病变患者

(n = 328)

内收蛋白ADD2 (β)



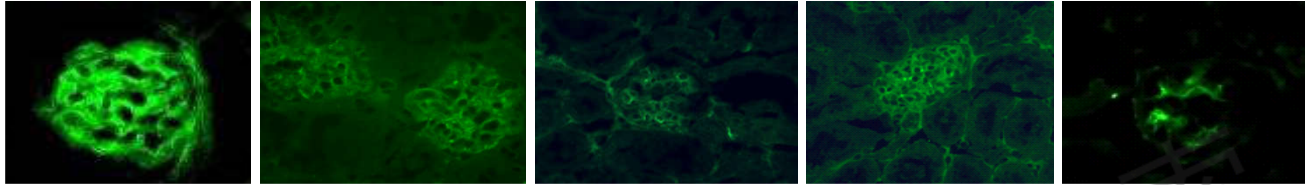
内收蛋白ADD1 (α)

肾小球足细胞损伤小鼠b-内收蛋白129Sv突变株

收缩压 (mmHg) WT 112 ± 2 KO 114 ± 3.1

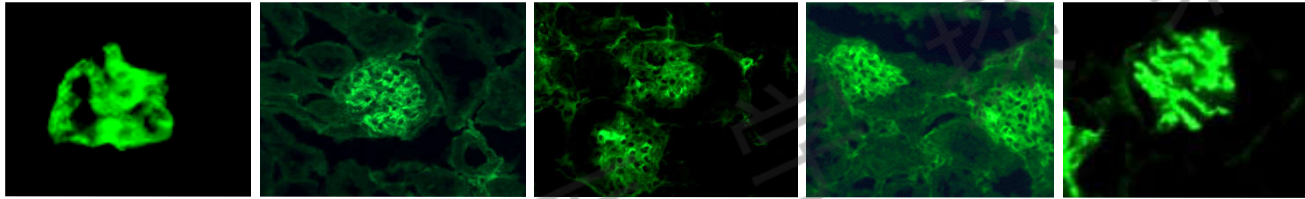
野生型小鼠(WT)

蛋白尿 (mg/6h) 2.4 ± 0.21, n=15



β-内收蛋白缺陷型小鼠(KO)

1.6 ± 0.17, n=19, p<0.01



去氧肾上腺素 突触极蛋白 α-辅肌动蛋白 ZO-1(闭锁小带蛋白-1) Fyn(一种酪氨酸激酶)

白细胞计数
(在分离出的
肾小球中)

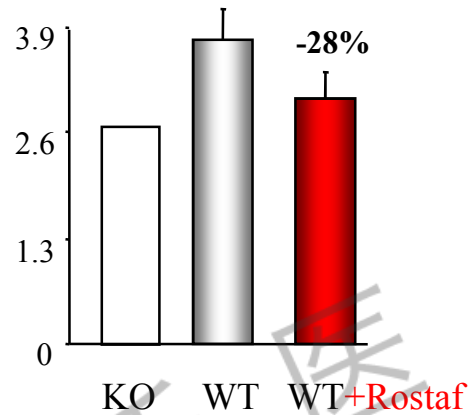
	WT	KO	WT (n=5)	KO (n=5)
去氧肾上腺素			103.1 ± 9.1	133.8 ± 8.6, *p<0.05
P-去氧肾上腺素			0.28 ± 0.048	0.45 ± 0.044, *p<0.05
突触极蛋白			7.6 ± 0.7	17.3 ± 0.5, *p<0.05
α-辅肌动蛋白			1.43 ± 0.068	3.31 ± 0.64, *p<0.05
ZO-1			2.13 ± 0.19	5.76 ± 1.4, *p<0.05
Fyn			8.8 ± 1.14	12.8 ± 0.69, *p<0.05

肾小球足细胞损伤小鼠b-内收蛋白129Sv突变株

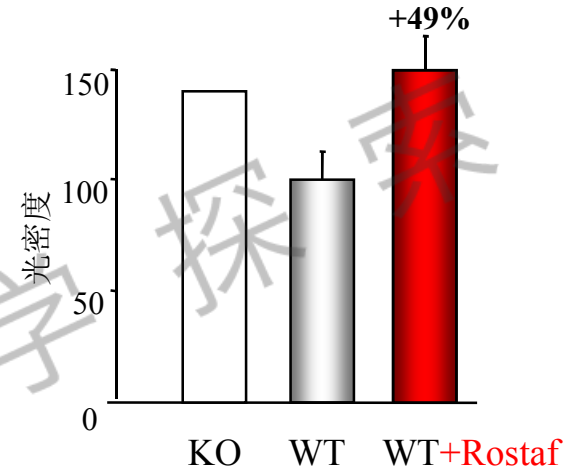
连续25周口服100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Rostafuroxin

试验1
(n=6)

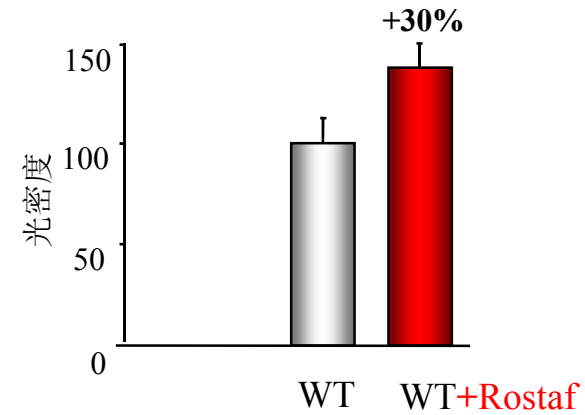
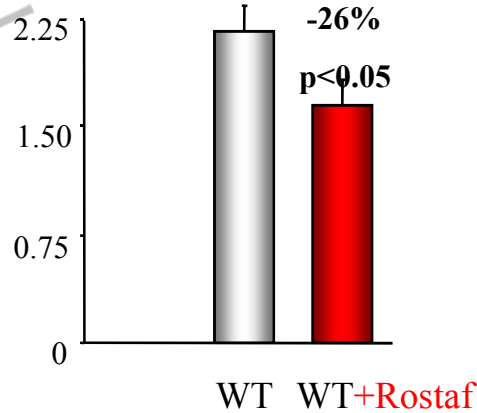
蛋白尿 / 肌酸酐



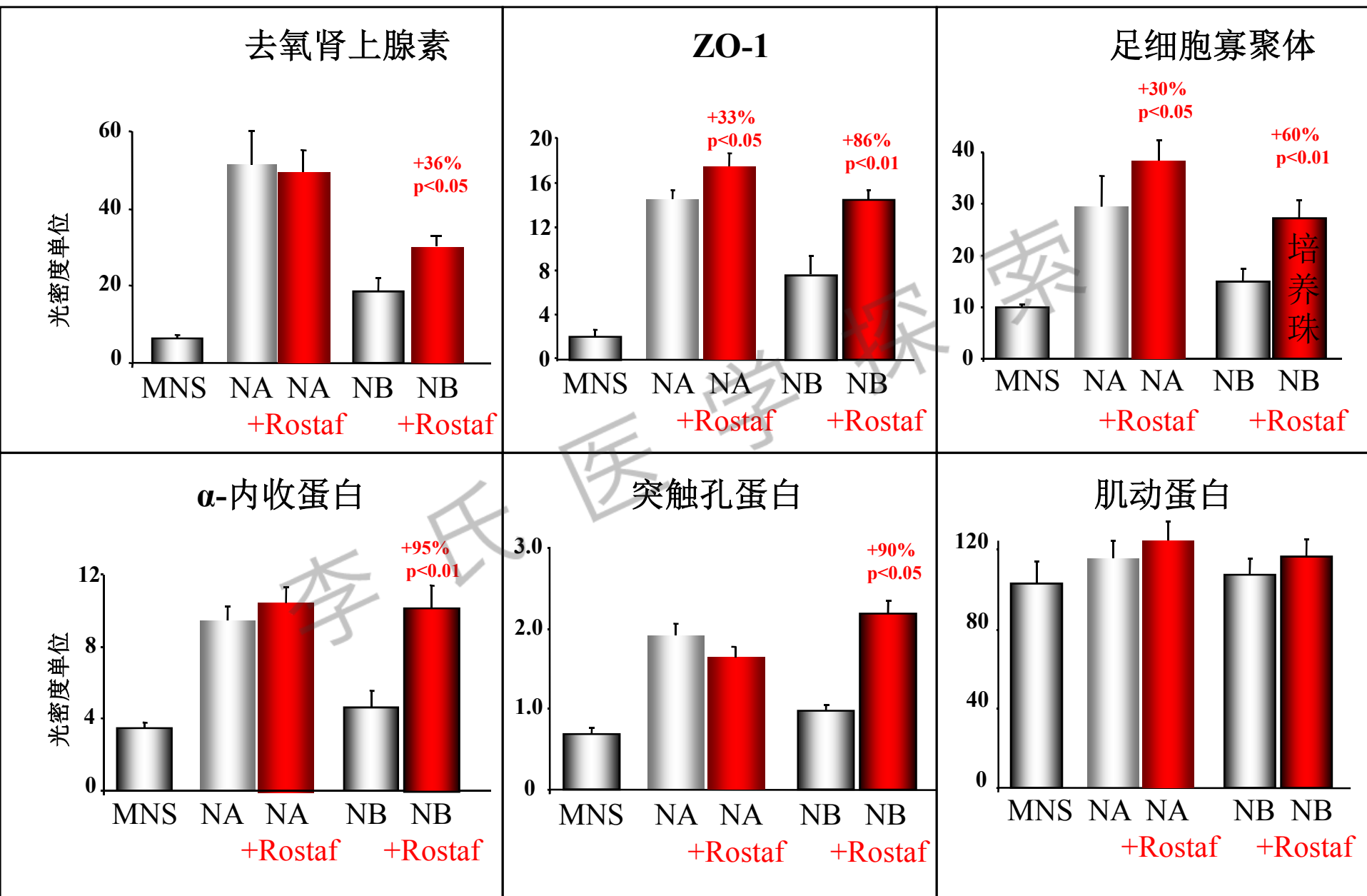
肾微粒体上白细胞去氧肾上腺素



试验2
(n=7)



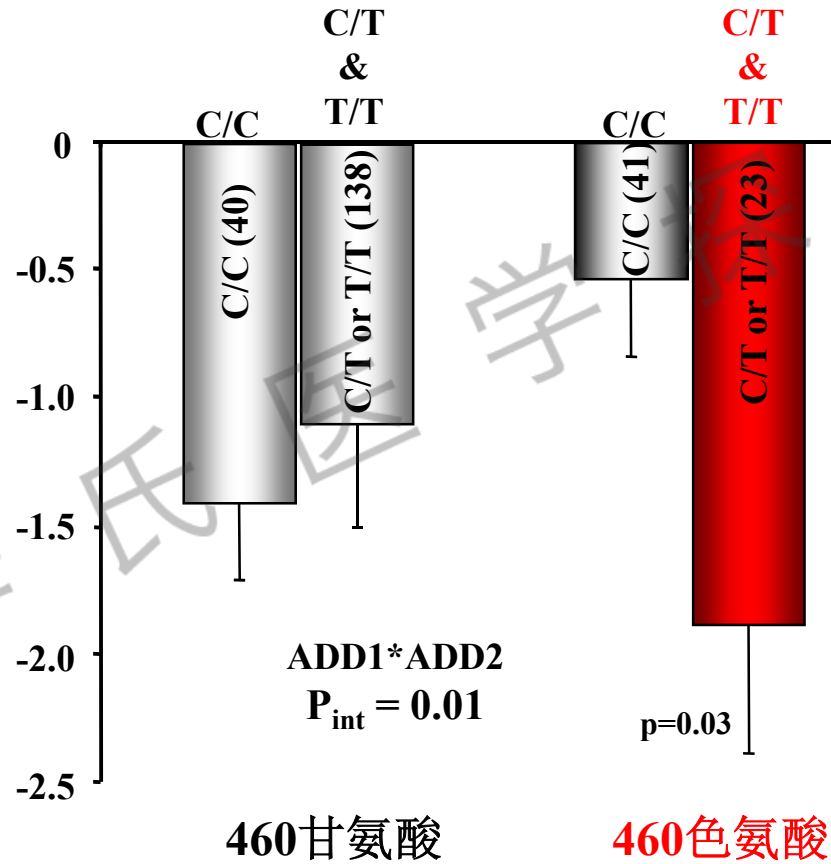
从新生同源基因大鼠体内分离的足细胞细胞培养珠 $10^{-9}M$ Rostafuroxin



II型 糖尿病性肾病变患者

(n = 242)

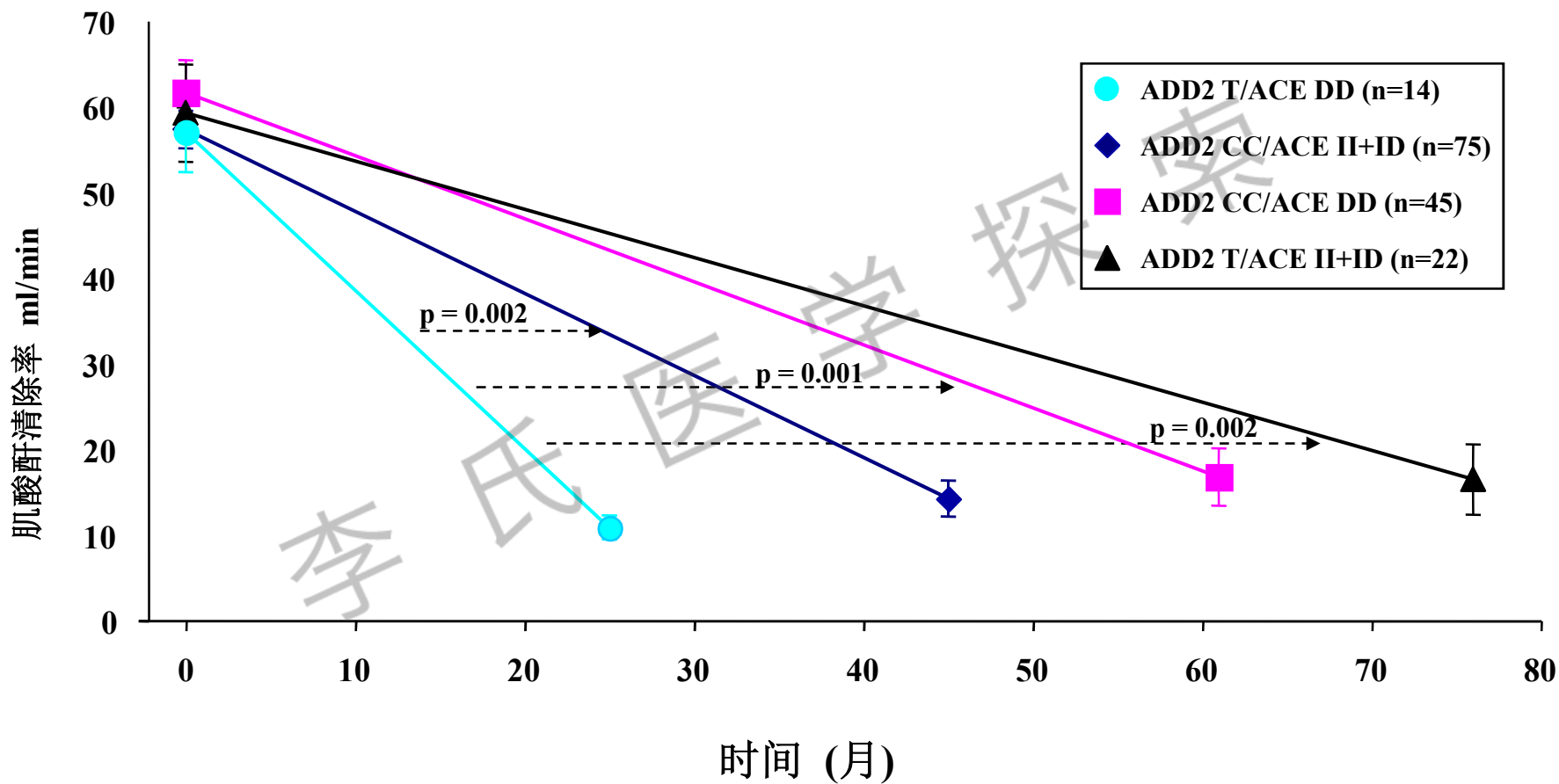
内收蛋白ADD2 (β)



ADD1 (α)

P. Manunta et al. 2011

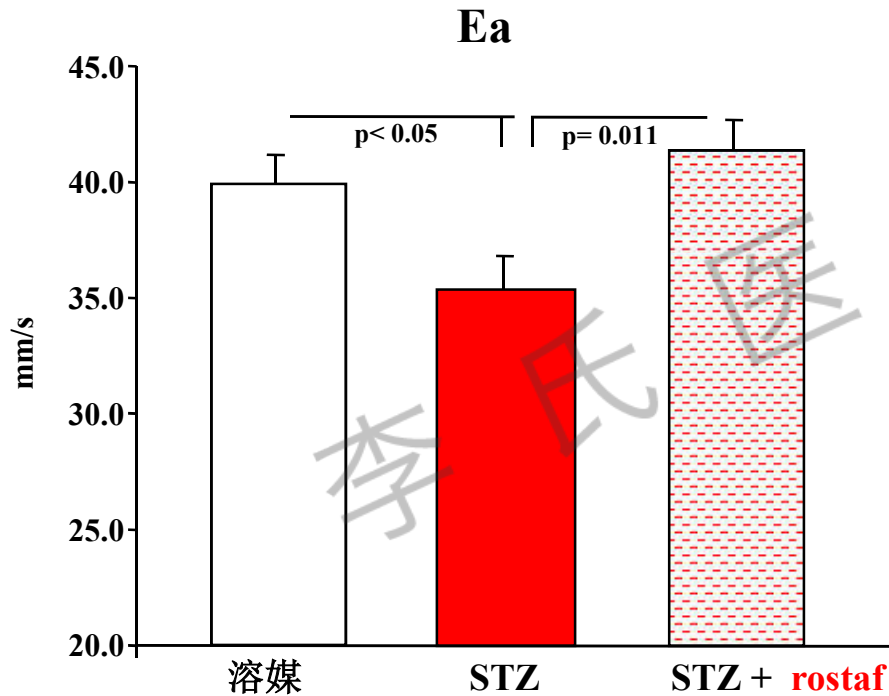
I型糖尿病性肾病变患者



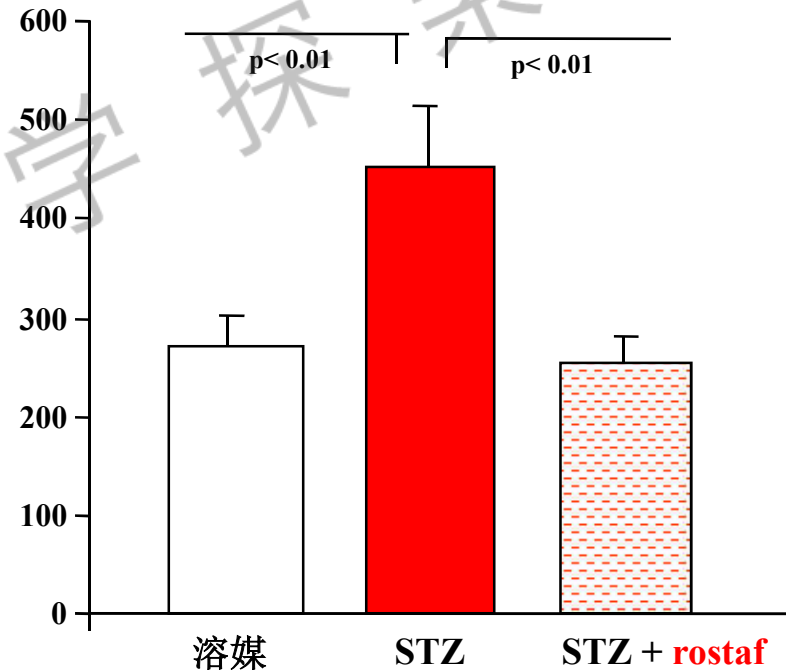
STZ（链脲霉素）引致的糖尿病性心肌病大鼠

连续10周口服**100 mg/kg rostafuroxin**的治疗效果评估：

超声心电图指标： **TDI**

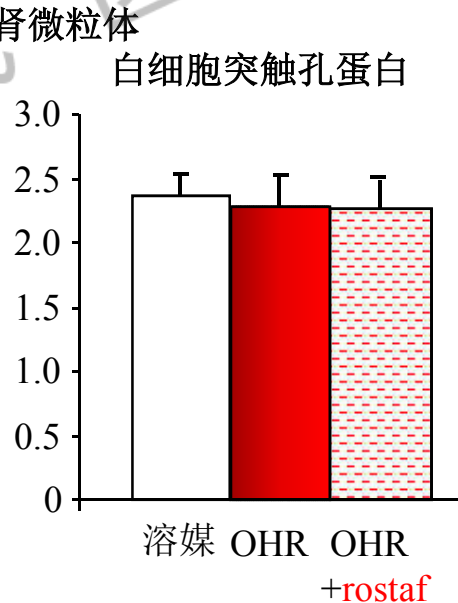
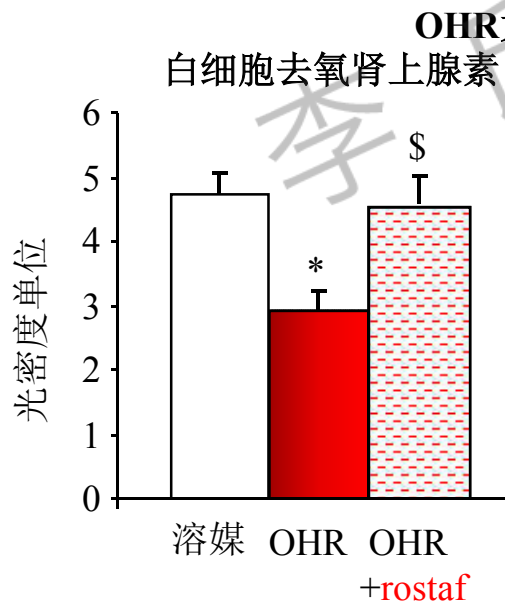
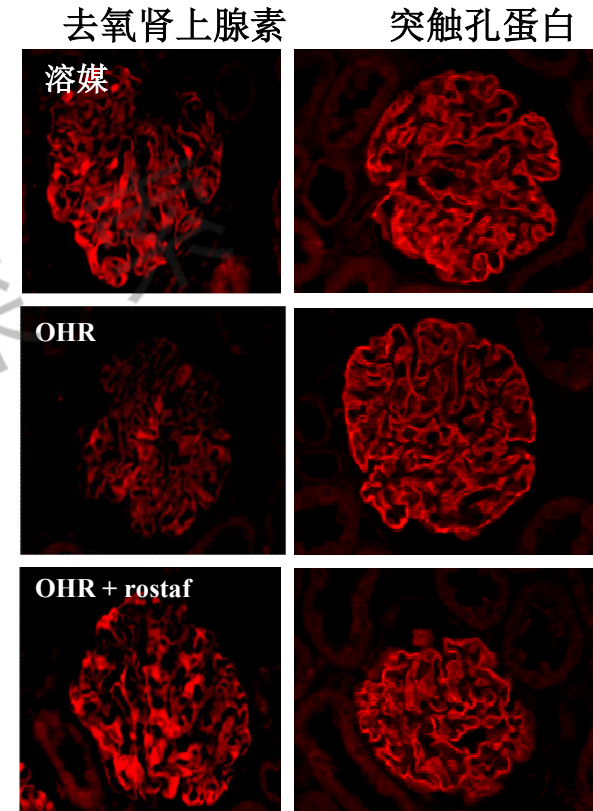
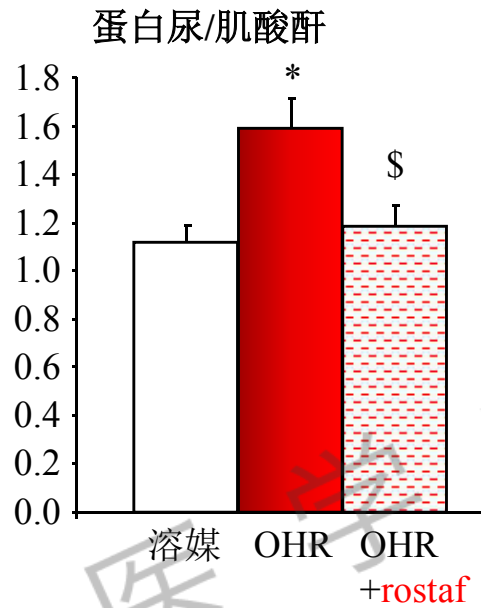
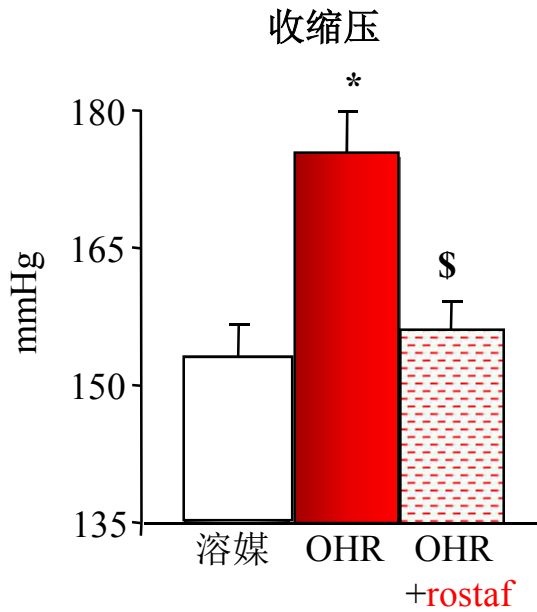


蛋白尿/肌酸酐

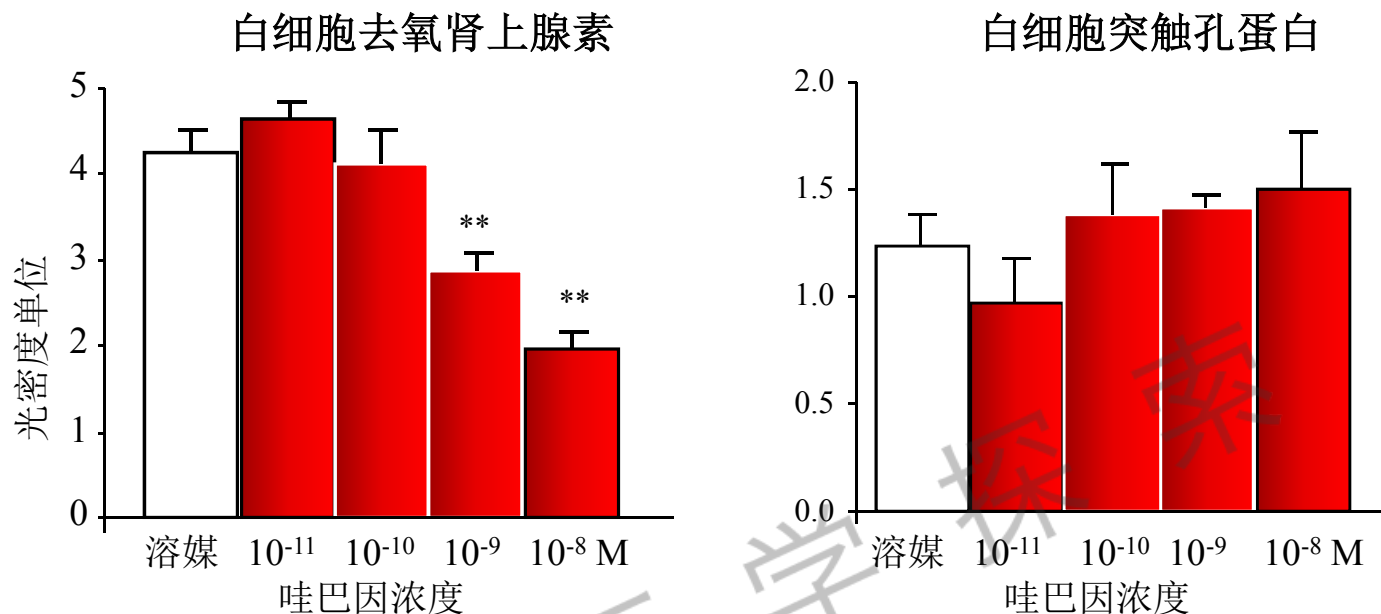


注射哇巴因的大鼠 (OHR): rostafuroxin 治疗结果

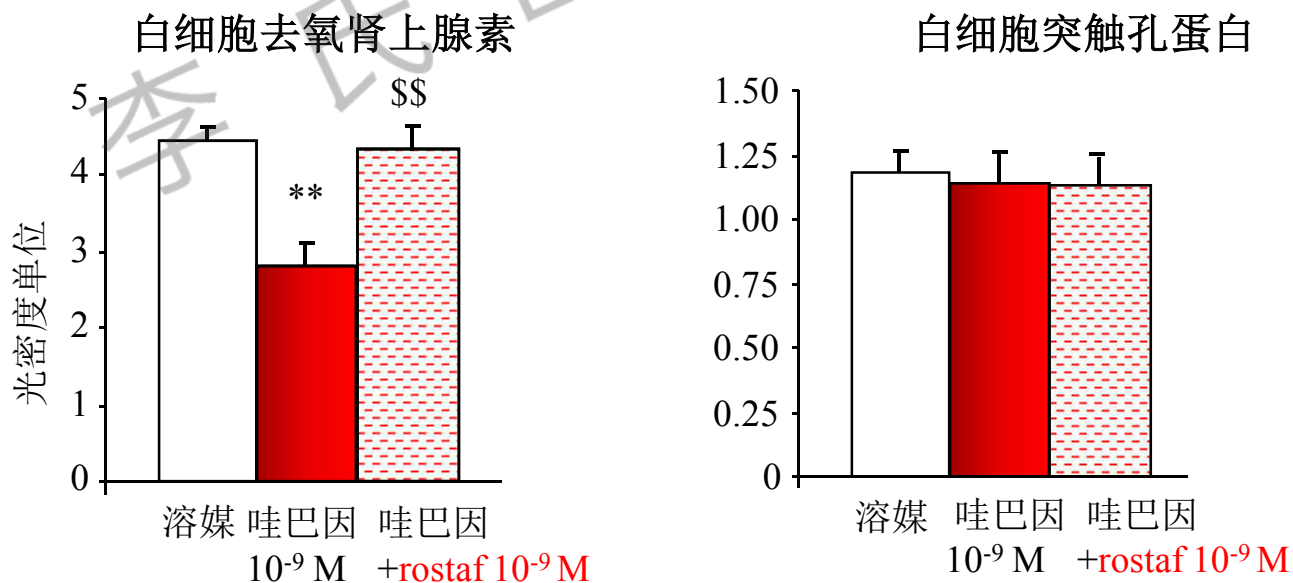
皮下注射剂量15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 哇巴因 和 连续8周口服剂量 **100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ rostafuroxin**



哇巴因对大鼠足细胞培养系的孵化结果

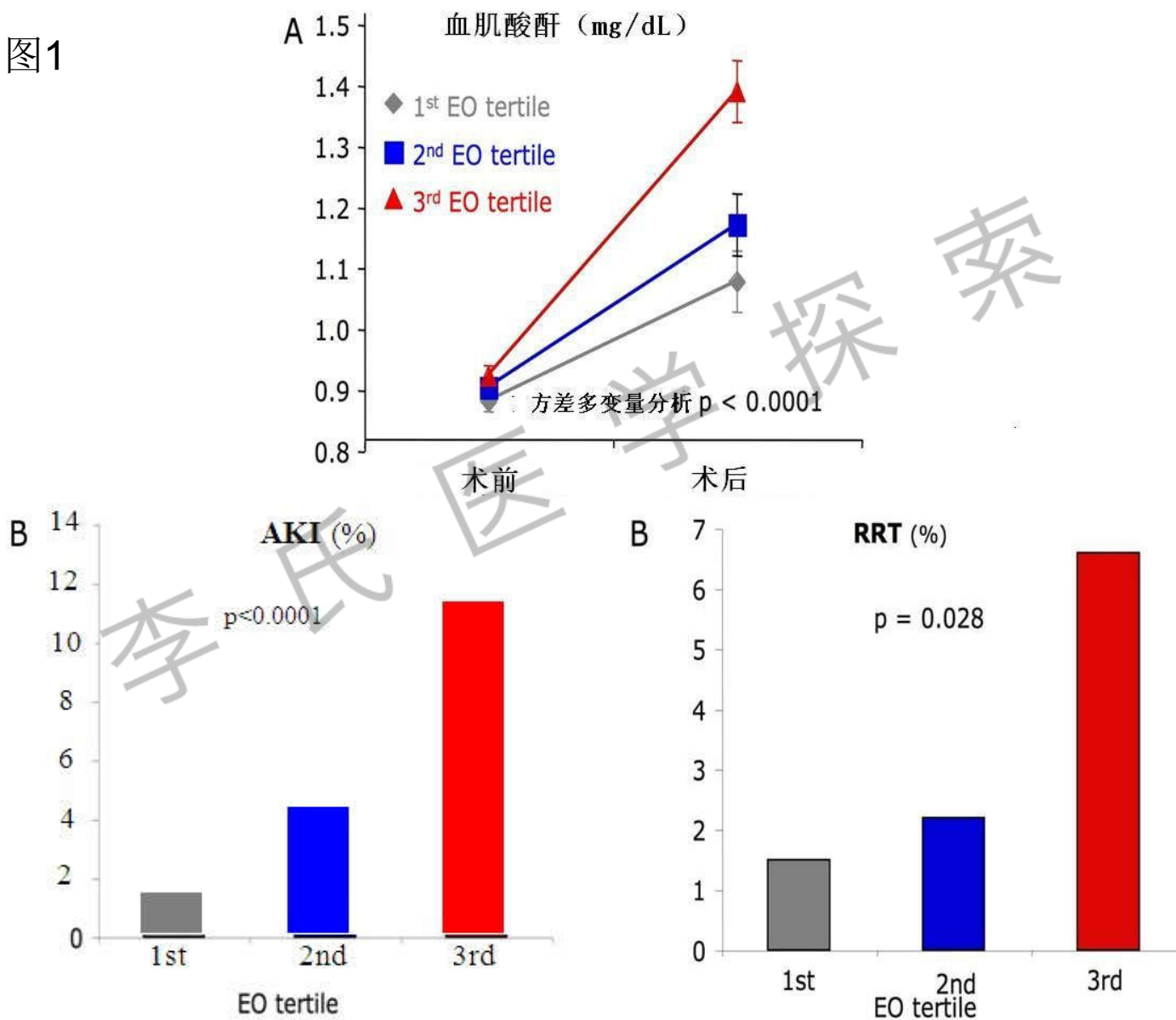


rostauroxin 对哇巴因孵化的足细胞培养系的治疗结果



手术前心脏病患者伴随急性肾损伤(AKI) 发生率和内源哇巴因 (EO)检测 (n=407)

图1



手术前心脏病患者AKI（急性肾损伤）发生率和EO检测

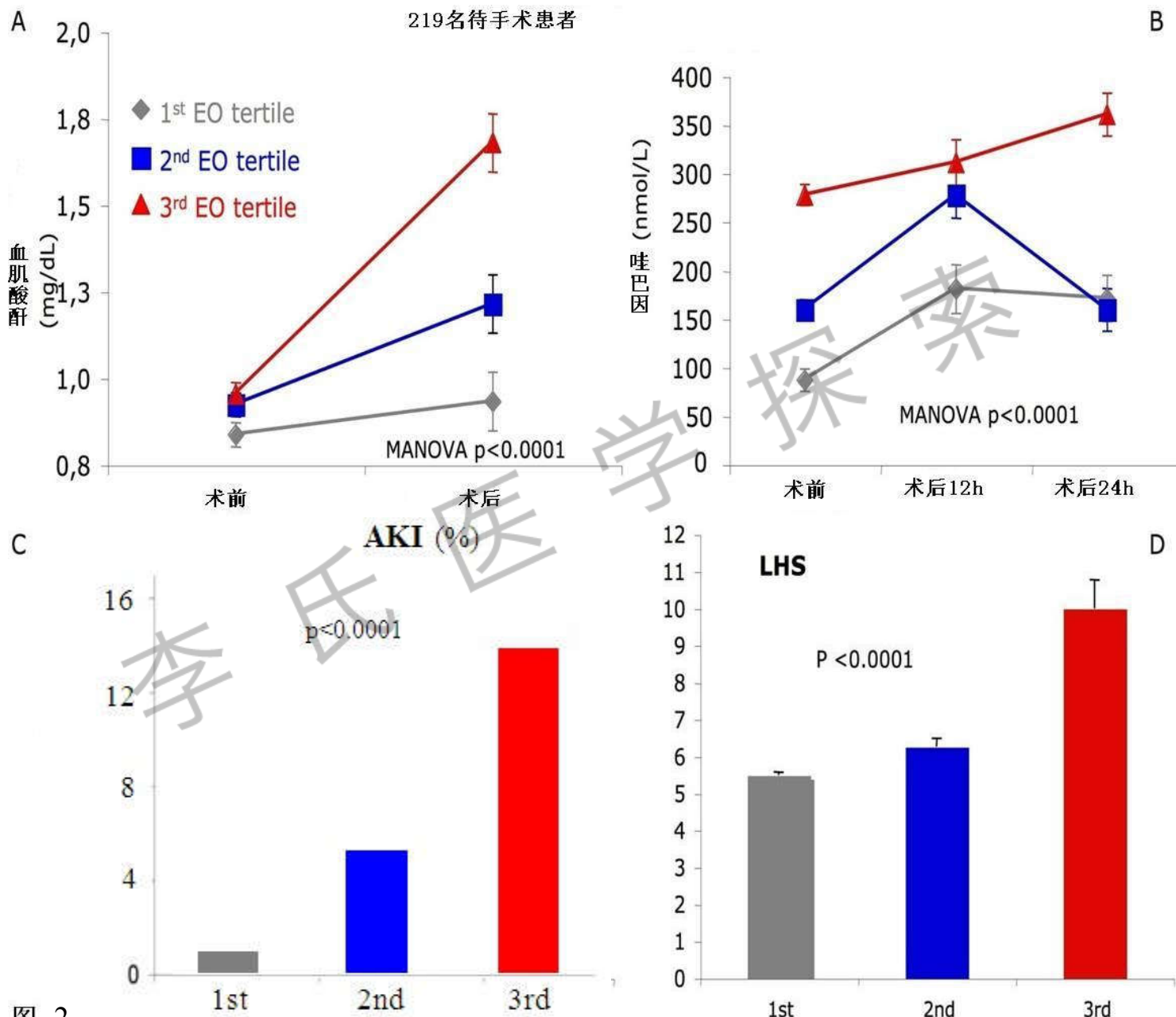


图 2

遗传特征和丙酰左卡尼汀的效应

EPO units/kg/week

基因型	基础	Δ PLC 3 mg/kg	p 值	阳性预测值 PPV %	正确归类 %
无基因型	113	-12	0.1	23	-
CPT1A CC 36% 患者	157	-52	0.0003	66.7	-
CPT1A + rs10948711 rs11778973 rs630849 rs4239183 20% 患者	222	-129	10^{-10}	93.8	94.7

总结

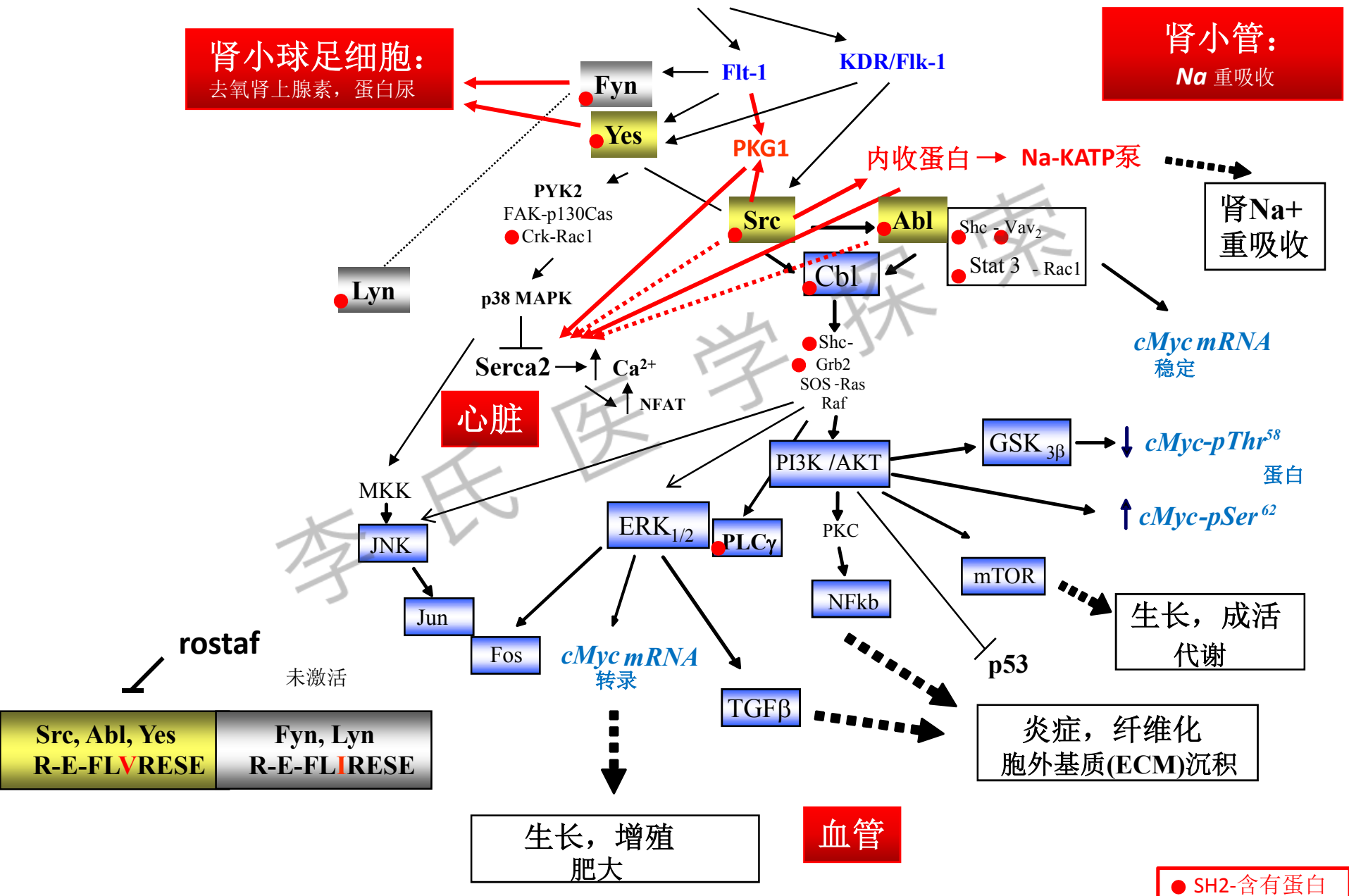
CPT1A参与膜磷脂成分和粘弹特性的调节。

另一方面，膜的脂质成分是跨膜蛋白活性的关键，包括参与免疫系统和感染的跨膜蛋白。

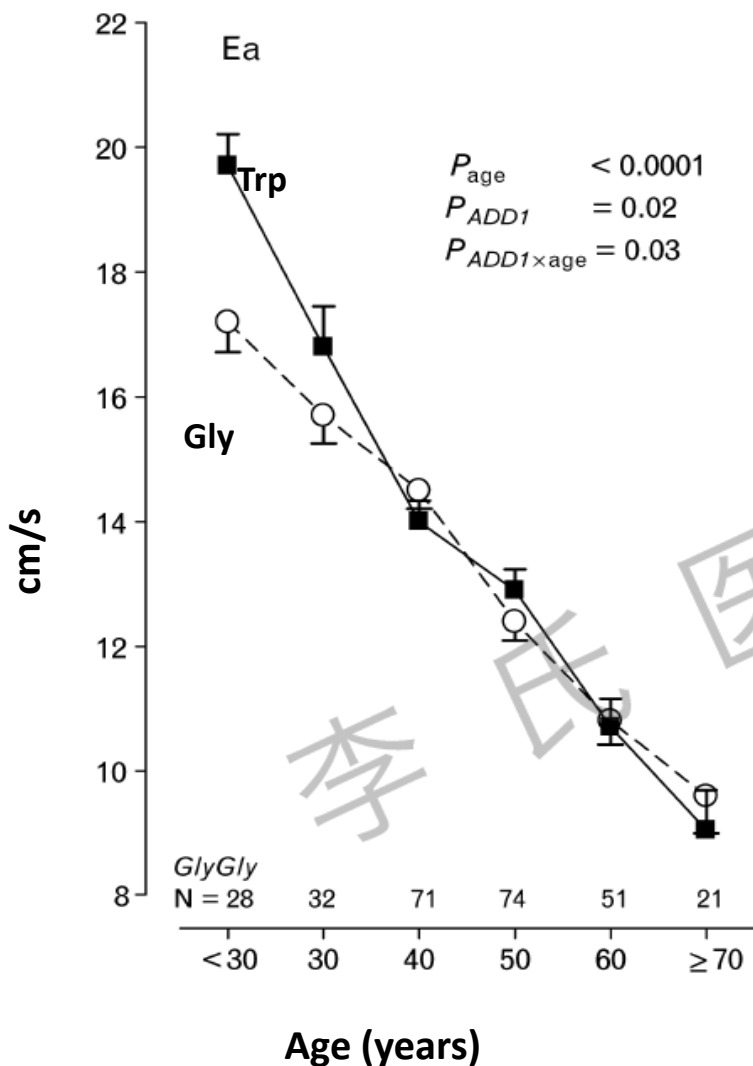
因此，我们推测，增强促红细胞生成素(EPO)抵抗的强的遗传易感性不仅是患者次要的临床状况(更大的易感性、慢性炎症状态、增加的发病率和死亡率)，还可能在遗传上决定细胞膜向有利于整体临床状况和EPO的抵抗状态发生变化。

SH2信号通路：包括心血管重建，肾脏和心脏功能调节

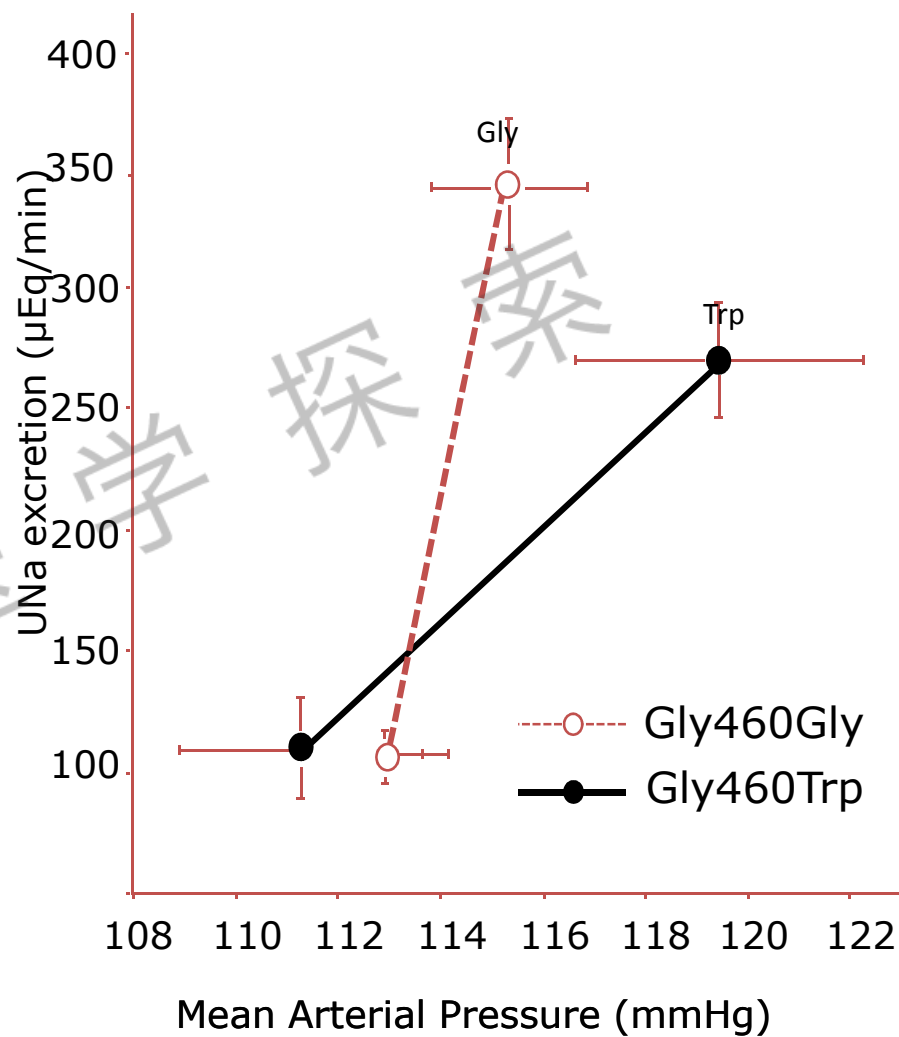
生长因子 (血管内皮生长因子受体/血小板源生长因子受体/成纤维生长因子受体 [VEGFR / PDGFR / FGFR]); G蛋白



**Lateral mitral annular Ea
by age group and *ADD1* genotype**



**Pressure-natriuresis curve
and *ADD1* genotype**



In both settings, *ADD1* interacts with *ADD3*

Interaction of *ADD1* with *ADD3*

Chinese <i>ADD3</i> SNP rs13306103 genotype							
	ADD3 AA (n=338)			ADD3 G (n=162)			
	ADD1 Gly Gly	ADD1 Gly Trp	ADD1 Trp Trp	ADD1 Gly Gly	ADD1 Gly Trp	ADD1 Trp Trp	P interaction
Systolic BP, mmHg	127	122	128	119	129	128	0.02
Prevalence of hypertension, %	33	21	29	8	34	38	0.02
<i>Jiguang Wang et al, Ruijin Hospital, Shanghai University</i>							

Caucasian <i>ADD3</i> SNP rs3731566 genotypes					
	ADD3 AA		ADD3 GG		
	ADD1 Gly/Gly	ADD1 Gly/Trp+Trp/Trp	ADD1 Gly/Gly	ADD1 Gly/Trp+Trp/Trp	P interaction
Systolic BP, mmHg	140.9	141.5	138.6	147.1	0.02
Diastolic BP, mmHg	92.8	93.0	90	97.8	0.02
Δ Systolic BP after Na load	2.7	3.4	1.7	4.8	Additive 0.005

肌内质网Ca²⁺+ATP酶 (Serca2)的激活机制

- 1) 通过mRNA增量调节和蛋白质表达
- 2) 通过PLB从肌内质网Ca²⁺+ATP酶上脱离，然后通过PKA、PKG1、CaMK使PLB磷酸化 (Thomas M. et al, *Exp Gerontology* 2011, 43:803-810)
- 3) 通过 Ser³⁸ 中肌内质网Ca²⁺+ATP酶的磷酸化(Toyofuku T. et al, *JBC* 1994:269:26492-6) or Tyr (predicted but not known)
- 4) 通过防止肌内质网Ca²⁺+ATP酶以及PLB的翻译后修饰(Bigelow P. et al, *Pflugers Arch* 2009, 457:701-710)
- 5) 通过增加内质网膜穴样凹陷相关区域中肌内质网Ca²⁺+ATP酶密度，防止被Bcl2取代(Dremina E. et al, *Biochemistry* 2006; 45:175-84)
- 6) 通过防止抗细胞凋亡蛋白质HAX-1下调 (Vafiadaki E. et al, *Heart* 2011, 97:e8)
- 7) 通过激活酰基磷酸酶增加E2P转化成E2 (Nediani C. et al, *BBA* 2003; 1638:217-26)
- 8) 通过形成Serca2-STIM-Orai 络合物 (Vaca L. *Cell calcium* 2010; 47:199-209)

α -内收蛋白 - 肌内质网Ca²⁺+ATP酶功能调节的证据

- 1) 携带突变体 α -内收蛋白的同类系大鼠中肌内质网Ca²⁺+ATP酶活性增加 (Barassi P, Ferrandi M, unpublished)
- 2) 抗PLB抗体免疫沉淀Serca2和 α -内收蛋白 (Molinari I, Ferrandi M, unpublished)
- 3) PP1 磷酸酶脱去PLB的磷酸，因此可抑制Serca2活性; P1效应可通过热激蛋白质20和70复原 (HSP20, HSP70) (Jiang Qian et al, Circ Res. 2011;108:1429-1438)
- 4) α -内收蛋白与 HSP105 相互作用 (Saito Y. et al, BBRC 2004; 314:396-402)
- 5) HSP105作为HSP70的核苷酸交换因子 (Yamagishi N. et al, BBRC 2011; 409:90-95)
- 6) 突变体 α -内收蛋白与PP1 (Salardi S., unpublished) 以及与PP2A磷酸酶相互作用较小 (Efendiev R. et al, Circ Res. 2004; 95:1100-8), 因此增加了PLB磷酸化

α -内收蛋白可通过PP1 磷酸酶激活Serca2

Serca2 活性随年龄减少

- 1) ↓ β -肾上腺素能和cAMP/PKA 发信号 → ↓ PLB 磷酸化 → Serca2 活性 (Thomas M. et al, Exp Gerontology 2011, 43:803-810)
- 2) ↑ Serca2 翻译后修饰 (nitro-Tyr) → ↓ Serca2 活性 (Bigelow P. et al, Pflugers Arch 2009, 457:701-710)
- 3) ↓ Serca2 翻译后修饰 (SUMOylation) → ↑ Serca2 活性 (通过防止Serca2 乙酰化) (Kho C. et al, Nature 2011, 477:601-606)
- 4) ↑ PLB 翻译后修饰 (O-GlcNAcylation) → ↓ 磷酸-PLB (Yakoe S. et al, Glycobiology 2010, 20:1217-1226)
- 5) ↑ PP1 磷酸酶 → ↓ 磷酸-PLB (Janczewski A. et al, Heart Fail Rev 2010, 15:431-445)
- 6) Serca2 与STIM-ORAI形成功能性络合物 (Vaca L, Cell Calcium 2010, 47:199-09); STIM1 随年龄减少 (Edwards J. et al, Aging Cell 2011, 10:675-685)

rostaf

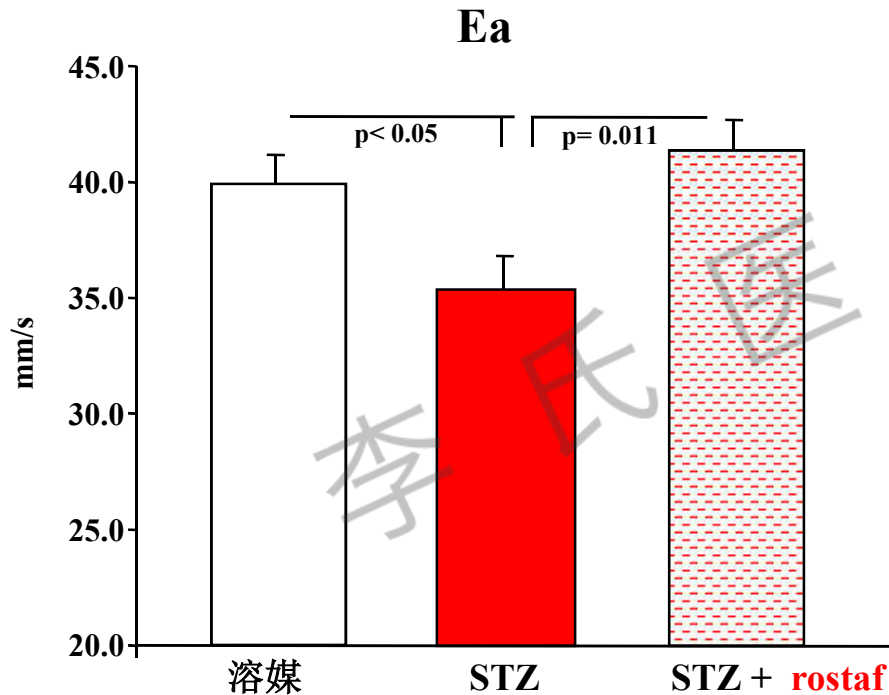
rostaf

rostafuroxin 在晚期可激活Serca2 活性

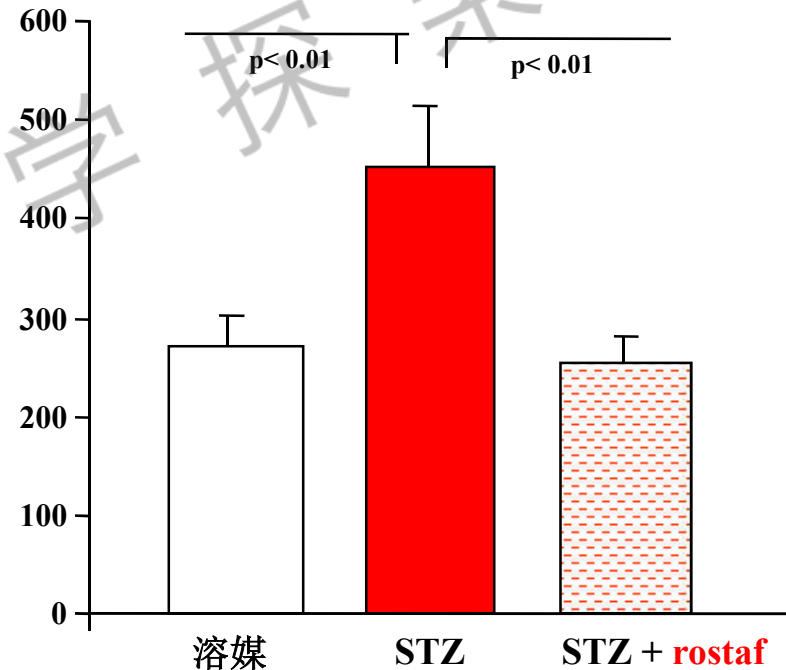
STZ（链脲霉素）引致的糖尿病性心肌病大鼠

连续10周口服**100 mg/kg rostafuroxin**的治疗效果评估：

超声心电图指标： **TDI**



蛋白尿/肌酸酐



AHFS收缩性治疗的医疗需求

- 当前可用的治疗方法未能降低死亡率
 - 近年来无批准的新的有效药物
 - 当前的收缩药物会带来一些不良反应，如低血压、心律不齐及心肌损伤，可能还伴有住院和出院后死亡率增加。

因此.....

... 对于AHFS我们需要一种创新型治疗, 从而能够:

- 改善 PCWP 和 CO , 而不导致...

- 冠脉灌注降低(低血压)
- 心肌细胞损伤(局部缺血, 坏死, 凋亡)
- 进一步的肾功能不全
- 心率失常(包括心率增加)

➤ 影响长期生存率
和住院率

- 而能够...

- 改善心室舒张(变松性) 和心脏效率

如何使HF中的心肌损伤达到最小化？

通过改善

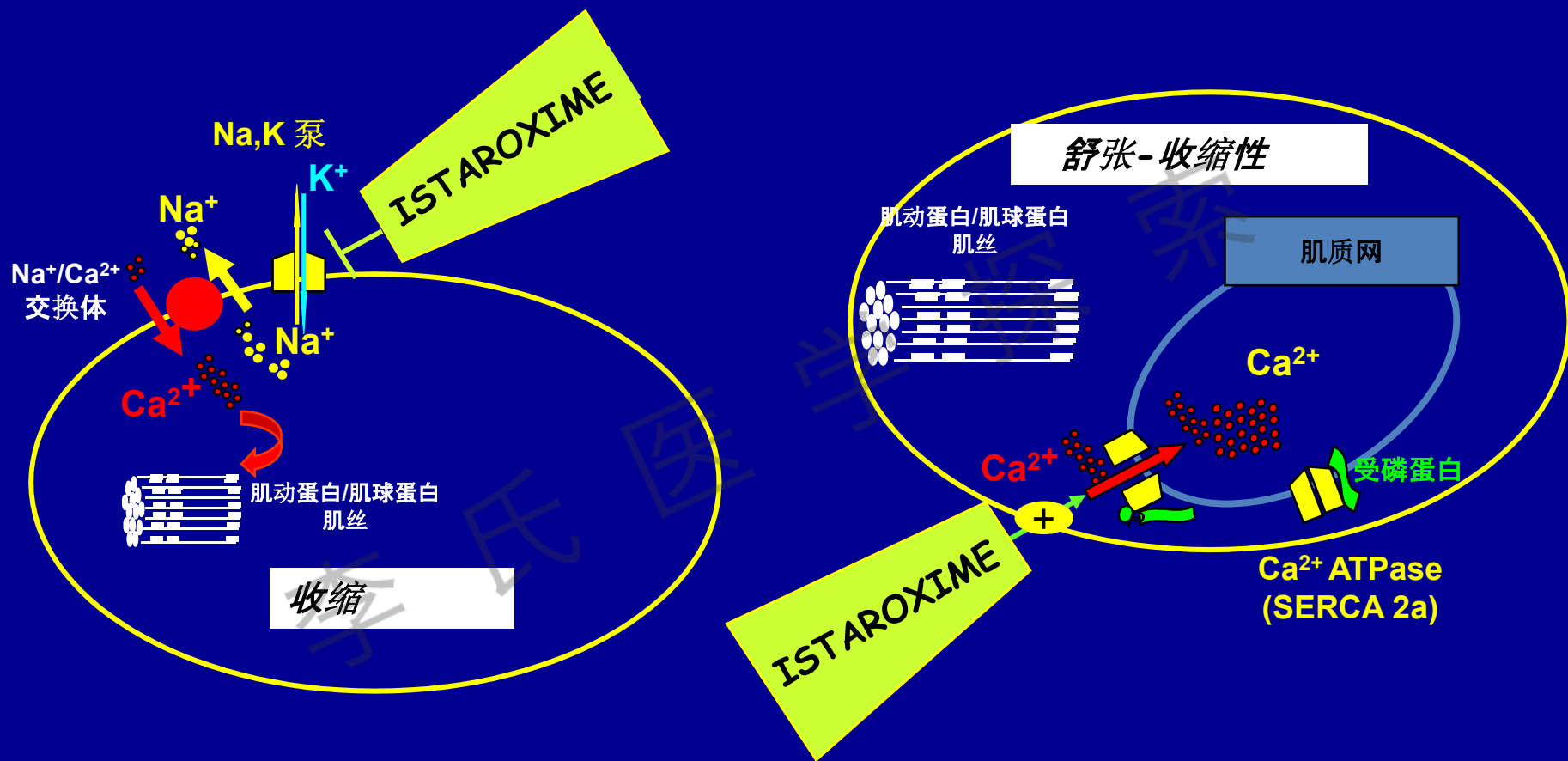
“不依赖负荷的心脏效率”

(耗氧量不足以用于收缩)

和

校正异常的Ca²⁺ 运作

Istaroxime 为一种首选药物 具有双重舒张-收缩活性



Istaroxime 抑制 Na^+, K^+ 泵,
因此有助于逆转 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体:
更多的 Ca^{2+} 可用于收缩包括正性肌力作用

Istaroxime 刺激 SERCA2a 活性,
因此加强 SR 对 Ca^{2+} 的重吸收,
改善舒张和心脏效率:
舒张-收缩效应

离体小鼠心肌细胞 刺激区域Ca⁺⁺ 过渡状态

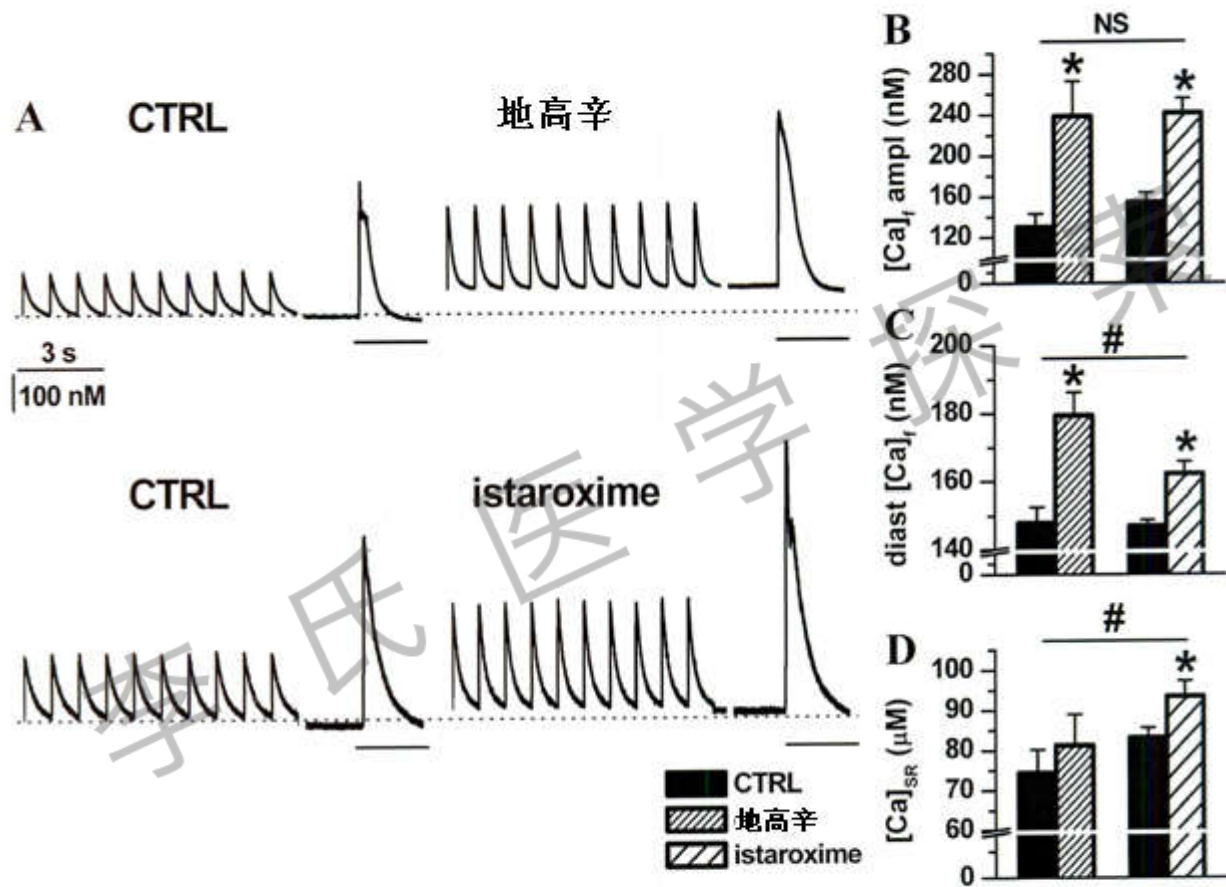


Fig 4



低输出量/低血压

低输出量是完全不同于全部AHF症状并需要使用罕见药的状况吗？

- 这些患者具有与其他患者完全不同的预后
- 低血压值直接关系到一个最差的院内预后

JAMA[®]

Online article and related content
current as of January 18, 2010.

Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure

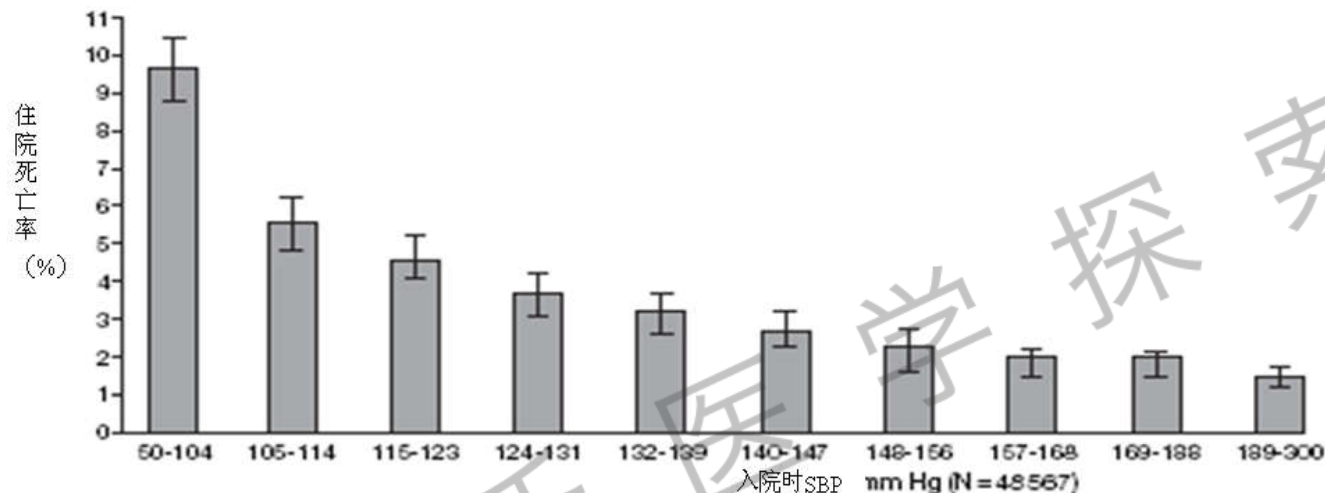
Mihai Gheorghiade; William T. Abraham; Nancy M. Albert; et al.

JAMA. 2006;296(18):2217-2226 (doi:10.1001/jama.296.18.2217)



与血压相关的住院死亡率

图：住院死亡率对入院SBP十分位数的图 (n=48567)



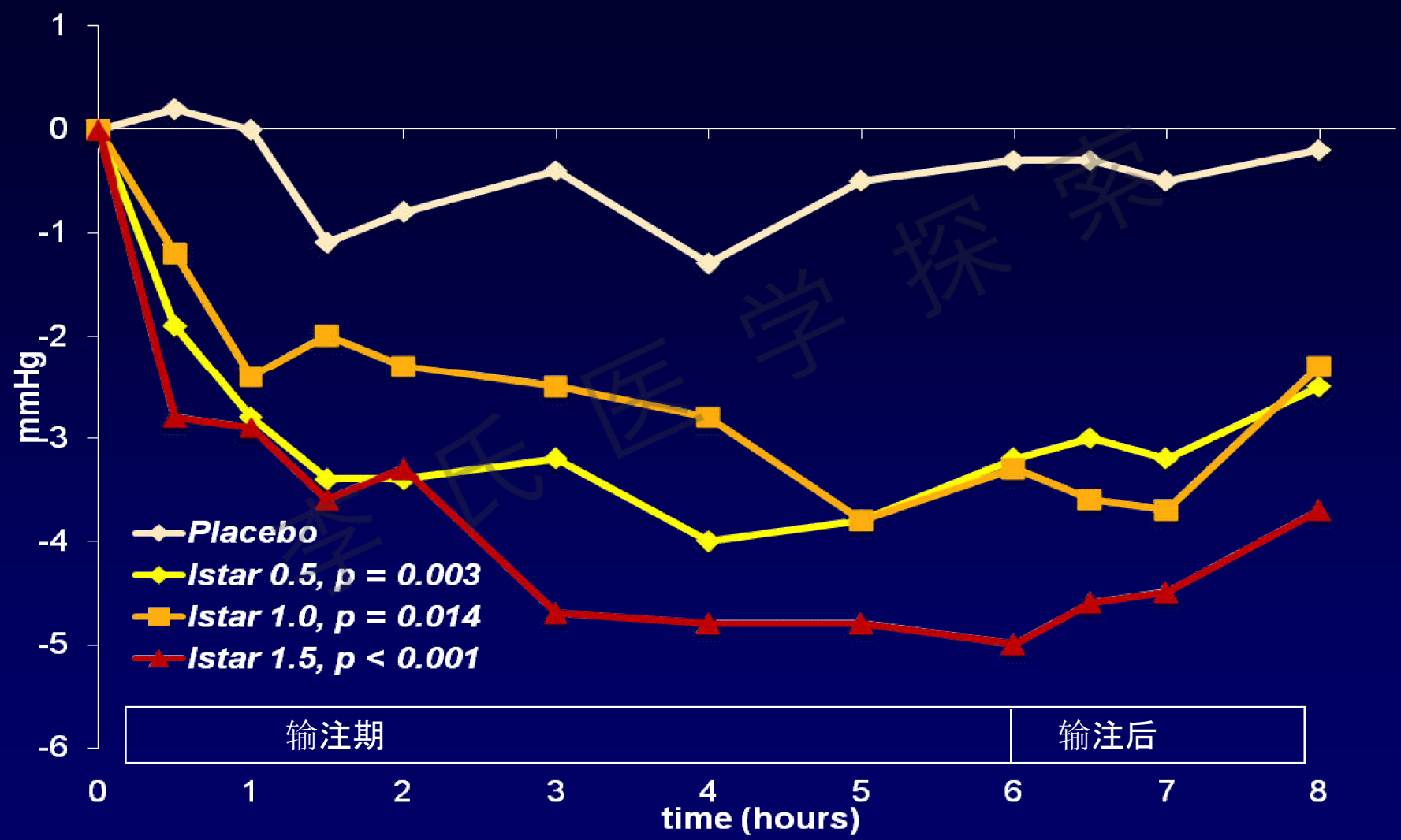
$P < .001$ 十分位数的趋势

误差棒表示95%的置信区间。

结论：住院的心衰患者中常见收缩期高血压。收缩期高血压是心衰患者（收缩功能下降或相对保守）发病和死亡的独立预测因子。入院时的低SBP (<120mmHg) 辨别了尽管进行治疗但是预后不良的患者。这些发现可能具有重要的用药提示，因为心衰患者（伴随不同的SBP）之间的特征和结果差异很大。

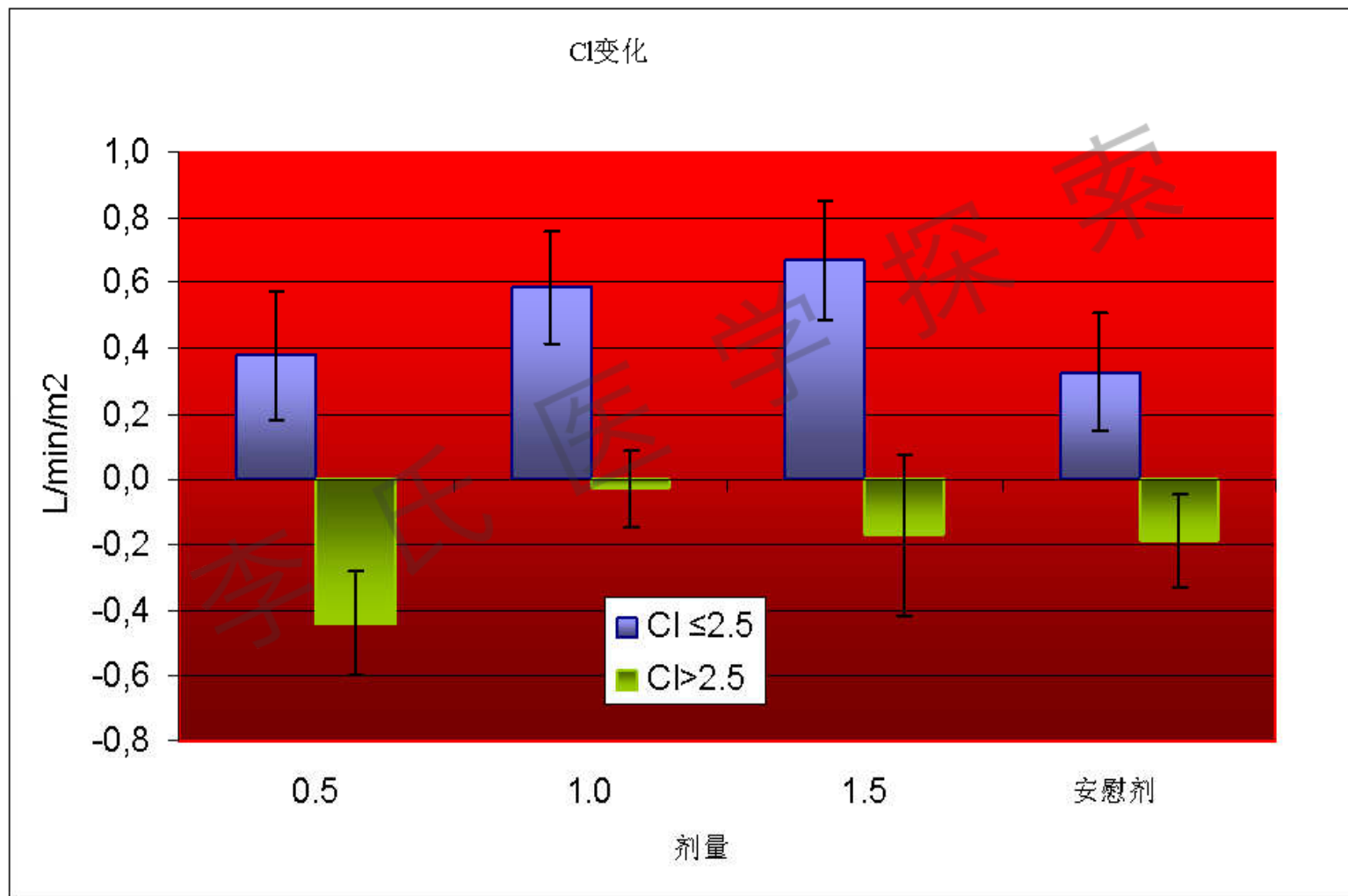


HORIZON-HF PCWP





HORIZON-HF 回顾分析





需要正确的治疗

研发出一种用于治疗AHFS患者(表现出低心输出量和低血压)的药物具有非常重大的意义。

理想情况下, 这些药应当:

- 改善收缩和舒张功能
 - 增加心输出量和血压
 - 降低心率
 - 对 MVO_2 无影响或减少 MVO_2
- 均不会引起心肌损伤



Istaroxime

Istaroxime是一种独特的正性收缩和松弛药:

- 改善心输出量
- 改善肺毛细血管楔压
- 降低心率
- 不降低SBP

关于科学的真相

研究者常常会认为自己是最严肃但却未得到充分赏识的真相追随者。

科学中真相的概念以及任何时候提及的药物概念受多种因素的影响，包括当时的思维和技术限制，就更别提投资者和期刊杂志的实用主义品味了。

Lancet; 2010; vol. 376: 1026.

在遗传和分子医学的时代， 我们追随真相的方式是：

- 1) 使得高血压相关异常蛋白/分子作用机制正确工作
- 2) 将分子研究发现转化为安全、有效的治疗方案对出现异常分子机制的患者进行治疗