

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.001

引用格式:段胜仲.盐皮质激素受体与代谢相关心血管疾病的研究进展[J].巴楚医学,2024,7(1):1-7.

段胜仲,上海交通大学特聘教授、博士研究生导师,国家杰出青年科学基金获得者,长江学者特聘教授。湖北医科大学(武汉大学医学院)临床医学学士、生物化学硕士,密西根大学药理学博士、生理学系和内科学系博士后。2010年至2016年在中国科学院上海生命科学研究院任研究员、课题组长。2016年7月至今在上海交通大学医学院附属第九人民医院任研究员、课题组长。先后获得中国科学院百人计划、国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重大项目、重大研究计划、面上项目等资助。研究方向:微生物与免疫在心血管疾病和代谢疾病中的作用。第一或通讯作者代表性文章发表在 *Nat Immunol*, *J Clin Invest*, *Circ Res*, *Cell Res*, *Sci Adv*, *Hepatology*, *EMBO Mol Med*, *J Adv Res* 等期刊。



盐皮质激素受体与代谢相关心血管疾病的研究进展

段胜仲

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔微生物与系统性疾病实验室, 上海 200011)

摘要: 盐皮质激素受体(MR)通过与醛固酮结合发挥多种生理作用,参与全身多种系统性疾病的发病过程。MR可在多种细胞中表达,如免疫细胞、代谢细胞等,在这些细胞中MR可通过参与炎症、氧化应激及内皮细胞功能障碍等过程调节机体免疫、代谢和应激反应。本文就MR与代谢相关心血管疾病之间的关系进行简要回顾,研究免疫细胞和代谢细胞MR参与调节心肌肥厚、心肌纤维化、动脉粥样硬化、肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗、心肌重构及高血压等的关键作用及机制,以期代谢相关心血管疾病的防治提供证据和思路。

关键词: 盐皮质激素受体; 代谢相关心血管疾病; 免疫细胞; 代谢细胞

中图分类号: R714.252 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2024)01-0001-07

Research Advances of Mineralocorticoid Receptors in Cardiometabolic Diseases

Duan Shengzhong

(Laboratory of Oral Microbiota and Systemic Diseases, The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract Mineralocorticoid receptor (MR) plays a variety of physiological roles by binding with aldosterone, and also participates in the pathogenesis of many systemic diseases. MR can be expressed in a variety of cells, such as immune cells and metabolic cells, in which MR can regulate the body's immune, metabolic and stress response by participating in inflammation, oxidative stress, endothelial cell dysfunction and other processes. This paper briefly reviews the relationship between MR and metabolic cardiovascular diseases, and studies the key roles and mechanisms of MR in regulating myocardial hypertrophy, myocardial fibrosis, atherosclerosis, hepatic steatosis, insulin resistance, myocardial remodeling and hypertension. In order to provide evidence and ideas for the prevention and treatment of metabolic related cardiovascular diseases.

Keywords mineralocorticoid receptor; metabolic related cardiovascular disease; immune cells; metabolic cell

基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 81991503, 81991500)

作者简介: 段胜仲,男,博士,长江学者特聘教授,研究方向为微生物与免疫在心血管疾病和代谢疾病中的作用。E-mail: duansz@shsmu.edu.cn

盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 作为一类经典的核受体, 是核受体类固醇家族的成员之一, 通常位于细胞膜内部或细胞质中。MR 与醛固酮结合, 从而参与到多种生理过程当中^[1-2]。MR 可在多种细胞中表达, 如免疫细胞、代谢细胞等, 在这些细胞中, MR 可通过炎症、氧化应激、内皮细胞功能障碍等机制参与调节机体免疫、代谢和应激反应^[3]。代谢相关心血管疾病是指排除结构性心脏病、心律失常和心肌病等病因, 因代谢异常导致的心血管损害, 其主要表现为动脉粥样硬化性心脏病, 主要结局为冠心病、心脏性猝死及心力衰竭等^[4], 干预代谢紊乱可有效改善患者预后, 因此又称为心血管代谢综合征。研究表明^[5-6], MR 通过调节多种机制参与代谢相关心血管疾病的发生发展中。本文将讨论 MR 在不同细胞中的表达, 及其参与调节代谢心血管疾病的具体机制。

1 免疫细胞 MR 与代谢心血管疾病

MR 在免疫细胞中可通过调节免疫、代谢及氧化应激等途径来调控代谢心血管疾病^[7]。其具体机制可能如下: 在代谢心血管疾病中, 炎症反应常常伴随着相关病理生理过程, 并加速疾病的进展, 而 MR 可通过抑制免疫细胞的活性来缓解炎症反应, 从而改善代谢相关心血管疾病患者的预后^[8]。研究表明^[9], 免疫细胞 MR 对胆固醇合成、代谢和转运有着重要影响。因此, 通过调节 MR 的活性, 可改善脂代谢紊乱, 减少心血管代谢疾病的风险。此外, 在代谢紊乱和疾病状态下, 组织和细胞常常遭受氧化应激的影响, 导致细胞受损、组织重构和功能障碍, 而 MR 可以通过减少氧化应激反应来保护心血管系统免受损伤。所以, 通过调节 MR 的活性, 可改善氧化应激反应并增强心血管系统的稳定性^[10]。本文将综述不同免疫细胞, 如巨噬细胞、T 细胞及树突状细胞 (dendritic cell, DC) 中 MR 的表达及其对代谢相关心血管疾病的影响。

1.1 巨噬细胞 MR 与代谢心血管疾病

据报道^[11], MR 在巨噬细胞中的表达对代谢心血管疾病的发生发展起到重要作用。具体而言, MR 可通过影响巨噬细胞活性及参与炎症反应来调控代谢心血管疾病患者的预后^[12]。同时, 巨噬细胞 MR 也可通过影响脂代谢途径 (包括胆固醇合成和转运), 进而促使脂代谢紊乱, 并增加心血管代谢疾病的风险^[13]。此外, MR 在巨噬细胞中可以加重氧化应激反应, 使心血管系统遭受损伤。

1.1.1 巨噬细胞 MR 与心肌肥厚/纤维化

研究表明^[14], 巨噬细胞 MR 的过度激活与心肌肥厚/纤维化有关, 针对这一靶点的药物被认为是心肌肥厚/纤维化的潜在治疗策略。巨噬细胞 MR 可调节巨噬细胞活性、加重炎症反应、破坏心肌组织结构、抑制血管生成和修复等, 从而减弱心肌的收缩功能和代谢水平, 进一步加重心肌肥厚和纤维化的严重程度^[15]。具体而言, 针对巨噬细胞 MR 的药物治疗可能包括以下几个方面: ①糖皮质激素类药物可通过调节巨噬细胞 MR 的活性来抑制炎症反应, 从而减缓心肌肥厚和纤维化的进展^[16]; ②MR 拮抗剂可阻断盐皮质激素信号通路, 抑制巨噬细胞活性, 缓解心肌肥厚和纤维化^[17-18]; ③一些免疫调节药物, 如 TNF- α 抑制剂、IL-1 受体拮抗剂等也可能通过调节巨噬细胞活性来改善心肌肥厚和纤维化^[19]。总之, 靶向巨噬细胞 MR 的药物是治疗心肌肥厚和心肌纤维化的重要策略之一。这些药物可以通过影响巨噬细胞活性, 改善炎症反应, 促进血管生成和修复等, 提高心肌功能和代谢水平, 缓解心肌肥厚和纤维化的发展^[20]。

1.1.2 巨噬细胞 MR 与血管再狭窄

巨噬细胞 MR 缺乏可通过以下机制减轻动脉粥样硬化并抑制血管再狭窄: ①巨噬细胞 MR 会导致炎症反应加剧, 加速斑块形成和血管内皮损伤。巨噬细胞 MR 缺乏可减轻炎症反应, 从而减轻动脉粥样硬化, 抑制血管再狭窄的发生^[8, 21]。研究表明^[21], 血清糖皮质激素诱导激酶 1 (serum and glucocorticoid inducible kinase, SGK1) 在血管重塑中发挥着至关重要的作用, 而巨噬细胞 MR 缺乏可特异性减少 SGK1 的表达, 进而抑制激活蛋白 1 (activator protein 1, AP1) 的重要组成成分 c-Fos、c-Jun 以及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 参与调节炎症因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的合成与释放, 减轻炎症反应, 防止血管再狭窄; ②巨噬细胞 MR 会影响胆固醇代谢途径, 导致胆固醇在血管壁上积累, 致使血管内皮损伤和斑块形成。巨噬细胞 MR 缺乏可促进胆固醇代谢, 减轻动脉粥样硬化, 抑制血管再狭窄。其具体作用通路可能如下^[22]: 巨噬细胞 MR 缺乏可特异性上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ) 以及肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR), 进一步上调 ATP 结合盒转运蛋白亚家族 G1 (ATP-binding cassette transporter subfamily G1, ABCG1), ABCG1 可促进胆固醇流出, 防止胆固醇在巨噬细胞中积聚。而 ABCG1 缺乏则可导致胆固醇异常堆积, 形成泡沫细胞, 加速

动脉粥样硬化的形成;③巨噬细胞 MR 会导致氧化应激加剧,促进斑块形成和血管再狭窄;因此,巨噬细胞中 MR 缺乏可通过减少氧化应激反应减轻动脉粥样硬化,并抑制血管再狭窄^[23]。总之,巨噬细胞 MR 缺乏可通过调节炎症反应、促进胆固醇代谢和减少氧化应激等机制来减轻动脉粥样硬化,从而抑制血管再狭窄的发生。

1.1.3 巨噬细胞 MR 与肝脏脂肪变性

研究表明^[24],靶向巨噬细胞 MR 的药物可能有助于改善肝脏脂肪变性并减轻脂肪肝严重程度。其作用机制可能如下:①在脂肪肝中,炎症反应扮演着重要角色,可加速疾病的进展,而巨噬细胞 MR 的激活可加重炎症反应,进一步加大对肝脏的损伤^[25];②巨噬细胞 MR 可通过调节胆固醇合成和转运来影响脂代谢途径,从而加重脂代谢紊乱,造成脂肪在肝脏中的沉积。其具体分子通路可能为:巨噬细胞 MR 缺乏可导致雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达升高,在雌激素的作用下,巨噬细胞分泌的肝生长因子(hepatic growth factor, HGF)增强,进而磷酸化并激活 Met 受体,抑制肝细胞中脂质积累,减轻脂肪肝^[26];③巨噬细胞 MR 的激活可加重氧化应激反应,使肝脏受到氧化损伤。总之,靶向巨噬细胞 MR 的药物可能通过抑制炎症反应、调节脂代谢途径和抑制氧化应激等机制来改善肝脏脂肪变性,并减轻脂肪肝严重程度。

1.1.4 巨噬细胞 MR 与胰岛素抵抗

据报道^[27],靶向巨噬细胞 MR 的药物可能有助于改善胰岛素抵抗。其作用机制可能如下:①巨噬细胞 MR 激活会加重炎症反应,干扰胰岛素信号通路^[28];②胰岛素抵抗会造成脂代谢紊乱,减弱巨噬细胞 MR 活性的靶向药物可改善脂代谢紊乱,并减少胰岛素信号通路的干扰^[29]。与巨噬细胞 MR 缺乏通过脂代谢途径减轻脂肪肝的信号通路类似,巨噬细胞 MR 缺乏也可上调 ER 的表达,增加 HGF 的产生,激活肝细胞 Met,介导胰岛素信号通路的增加^[26];③在胰岛素抵抗中,由于氧化应激反应加剧,胰岛素信号通路也会受到干扰,其功能也随之降低,通过药物靶向降低巨噬细胞 MR 的活性,可降低氧化应激反应并保护胰岛素信号通路^[30]。总之,靶向巨噬细胞 MR 的药物可能通过抑制炎症反应、调节脂代谢途径和抑制氧化应激等机制来改善胰岛素抵抗。

1.2 T 细胞 MR 与代谢心血管疾病

MR 在 T 细胞中可通过调节炎症反应、脂代谢及免疫应答等途径来调控代谢心血管疾病^[11]。其具体机制与 MR 在免疫细胞中调控代谢心血管疾病的机

制类似,也是通过加剧炎症反应、影响脂代谢途径来促进代谢心血管疾病的发生发展。与 MR 在免疫细胞中调控不同,T 细胞 MR 可影响免疫应答,包括调节 T 细胞的增殖和分化,以及促进细胞因子的产生和释放等^[11]。其具体分子通路可能如下:T 细胞 MR 被激活后,可增加活化 T 细胞核因子 1(nuclear factor of activated T-cells 1, NFAT1)以及激活蛋白 1(activator protein-1, AP1)的表达水平,进而增强干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)与白介素 17A(interleukin 17 A, IL-17A)的表达,引起炎症反应、组织损伤及不良重塑,促进代谢心血管疾病的发生发展^[31]。研究表明^[32],在心血管代谢疾病中,免疫应答异常会导致动脉粥样硬化和心脏疾病的发生。因此,通过抑制 T 细胞 MR 的活性,可调节免疫应答并防止血管损伤和心肌细胞损伤。

1.2.1 T 细胞 MR 与心肌重构

T 细胞 MR 通过激活 T 细胞加剧心肌重构,具体机制可能如下:①T 细胞 MR 的激活会加剧炎症反应,并引导 T 细胞向心脏组织迁移,从而加重心肌重构^[33];②免疫应答异常会导致心肌细胞死亡和纤维化^[20],而 T 细胞 MR 可通过调节 T 细胞的增殖和分化,促进细胞因子的产生和释放,使心肌细胞受损;③在心肌重构中,心肌细胞死亡和缺血再灌注损伤会导致心肌结构和功能发生改变,而 T 细胞 MR 的激活可抑制心肌细胞的增殖和分化,抑制血管新生,不利于心肌的修复和再生。总之,T 细胞 MR 通过调节炎症反应、免疫应答和心肌修复等机制,可能对调节心肌重构发挥作用^[34]。

1.2.2 T 细胞 MR 与高血压

研究表明^[33,35],T 细胞 MR 可通过调节 IFN- γ 的水平影响血压。其分子机制可能如下:T 细胞中 MR 被激活后,可与 NFAT1 及 AP1 相互作用,促进 INF- γ 的形成^[36]。而 INF- γ 参与血流动力学调节的机制可能如下:①免疫应答异常会导致心血管事件的发生,而 T 细胞 MR 可通过调节 T 细胞的增殖和分化,促进细胞因子的产生和释放,如 INF- γ ,从而调节免疫应答,进而导致血压升高^[37];②血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)是一种强效血管收缩剂,与高血压形成有关^[38]。在高血压患者中,INF- γ 的过度表达可加剧 Ang II 介导的血管收缩作用,从而导致高血压;减弱 T 细胞 MR 活性可抑制 INF- γ 的过度表达,并减轻 Ang II 介导的血管收缩作用,缓解高血压^[39];③一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种重要的内源性血管扩张物质,对于维持血管舒张状态至关重要。在高血压患者中,NO 合成降低,导致血管收缩

和血压升高^[40]。降低 T 细胞 MR 活性的靶向药物可促进 NO 的合成和释放,从而减轻血管收缩程度并降低血压。总之,T 细胞 MR 缺乏可通过调节免疫应答、抑制 IFN- γ 的过度表达、调节 Ang II 介导的收缩作用和促进 NO 的合成,从而控制血压^[36]。

1.3 树突状细胞 MR 与代谢心血管疾病

DC 是机体功能最强的专职抗原递呈细胞,它能高效地摄取、加工处理和递呈抗原,未成熟 DC 具有较强的迁移能力,成熟 DC 能有效激活初始 T 细胞,并处于启动、调控和维持免疫应答的中心环节^[41]。据报道^[42],MR 在 DC 中的表达对代谢心血管疾病的发生发展起到重要作用,其具体机制与 MR 在 T 细胞中调控代谢心血管疾病的机制类似,也是通过加剧炎症反应、影响脂代谢途径以及调节免疫应答来促进代谢心血管疾病的发生发展。其作用机制可能如下:DC 中 MR 被激活,可使 CD80、CD86 分子表达增加,这些分子一方面可增加中性粒细胞膜脂酶相关脂肪酸结合蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的水平,从而抑制胶原降解酶、促进基质金属蛋白酶抑制剂的表达、激活炎症反应等,造成组织纤维化。另一方面,CD80 及 CD86 表达增加可促进 T 细胞分化,使 T 细胞向辅助性 T 细胞 1(T helper cell 1, Th1)及辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)方向分化增加,而向调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化减少,造成炎症、组织损伤及不良重塑增加。同时,CD80 及 CD86 表达增加也可促进 IL-6 及 IL-23 的水平,促进 CD4⁺ T 细胞及 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ 及 IL-17A,同样也可造成炎症、组织损伤及不良重塑增加^[31]。

2 代谢细胞 MR 与代谢心血管疾病

MR 在代谢细胞中可通过调节葡萄糖和脂质代谢、炎症、细胞增殖和凋亡等途径调控代谢心血管疾病。其具体机制可能如下:①机体代谢细胞 MR 可调节糖脂代谢^[43],包括调节葡萄糖生成、胰岛素敏感性和脂肪酸合成等,从而影响糖尿病、高血压及冠心病等心血管代谢疾病的严重程度;②机体代谢细胞 MR 可通过作用于与动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭等有关的炎症反应,参与调节心血管代谢疾病的发生和发展^[44];③机体代谢细胞 MR 可调节血管内皮细胞的生长和平滑肌细胞的增殖,从而改善动脉粥样硬化、高血压等心血管代谢疾病^[45]。

2.1 成骨细胞 MR 与代谢心血管疾病

骨钙素是一种由成骨细胞分泌的多肽激素,可调

节体内的钙代谢^[46]。骨钙素 MR 在心血管代谢疾病中发挥重要作用,通过调节血管内皮细胞的增殖和迁移,影响血管生成。也可通过作用于平滑肌细胞的增殖和迁移,靶向治疗动脉粥样硬化等心血管代谢疾病^[14]。

2.1.1 成骨细胞 MR 调控心肌纤维化

研究发现^[47],骨钙素 MR 可参与调节心肌纤维化的发生发展。其具体机制可能为:①TGF- β /Smad 信号通路是心肌纤维化的主要通路之一,诱导心肌细胞分泌大量纤维化因子,如胶原蛋白、纤维连接蛋白等,从而导致心肌细胞外基质沉积和心肌纤维化^[48]。骨钙素盐 MR 可促进 TGF- β /Smad 信号通路的活化,增加心肌细胞分泌纤维化因子,从而加重心肌纤维化的程度;②骨钙素 MR 可抑制心肌细胞的增殖和再生,不利于修复受损的心肌组织。这些作用可能与 PI3K/Akt 等信号通路的激活有关^[47];③骨钙素 MR 还可影响心肌细胞的凋亡,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而减缓心肌组织的生长和修复^[49];④骨钙素 MR 可加剧胶原蛋白和纤维连接蛋白等纤维化因子的合成和沉积,减少细胞外基质中含有的透明质酸和弹性纤维等成分,从而加重心肌纤维化的程度。

2.1.2 成骨细胞 MR 缺失与心功能改善

研究发现^[50],当骨钙素 MR 缺失的心肌梗死小鼠接受治疗时,其心功能恢复速度比正常小鼠更快,且心肌修复程度更好。这表明,骨钙素 MR 的缺失在某种程度上有利于心肌梗死后的心脏再生和修复。此外,研究发现^[51],骨钙素 MR 缺乏与心肌组织再生和修复的相关基因表达增加有关。其具体分子机制可能如下:成骨细胞中 MR 被激活,可分泌骨钙素,后者可作用于 G 蛋白偶联受体家族 C 群 6A 成员(G protein-coupled receptor family C group 6 member A, GPRC6A),进而促进细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化,导致炎症反应,造成心功能下降、心肌肥厚及纤维化增加^[50]。尽管骨钙素 MR 缺乏可促进心肌梗死患者的心功能恢复,但这并不意味着我们应该故意抑制或消除这种受体。因为骨钙素 MR 在心血管健康和疾病中扮演着重要的角色,其缺失可能会导致其他心血管疾病的发生和发展。因此,如何平衡骨钙素盐皮质激素受体的调节作用,仍需更多深入的研究。

2.2 肝细胞 MR 与代谢心血管疾病

事实上,肝细胞 MR 也参与了心血管代谢疾病的调节。肝脏是人体内糖代谢的中心器官,肝细胞 MR 缺乏可直接抑制糖异生和糖原分解,从而降低血糖水平。此外,肝细胞 MR 还能与 GLP-1 等信号通路相

互作用,进一步影响糖代谢^[52]。

2.2.1 肝细胞 MR 缺失可减少心肌梗死面积

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种调节机体代谢的分泌型蛋白,属于成纤维细胞生长因子家族 FGF19 的成员之一,肝细胞 MR 缺失可通过调节 FGF21 减小心肌梗死面积^[53]。研究表明^[54],肝细胞 MR 缺乏小鼠在进行心肌梗死造模后,其心肌坏死区面积比正常小鼠要显著减少。这可能是因为肝细胞 MR 缺乏会促进 FGF21 的合成和分泌,且 FGF21 能够通过多种机制降低心肌坏死区面积,如:① FGF21 能够增强心肌细胞的自噬作用,从而清除梗死区附近的坏死细胞和细胞碎片,减少心肌坏死区面积;② FGF21 可抑制心肌梗死后的炎症反应,降低白细胞浸润和炎性介质释放,从而减轻心肌损伤程度^[55];③ FGF21 可促进新生血管形成,增加梗死区的血供,有利于心肌的修复和再生。因此,肝细胞 MR 缺乏可能通过增加 FGF21 的分泌,促进心肌梗死后自噬作用、抑制炎症反应和促进血管生成等,从而减少心肌坏死区面积,有助于心功能的恢复和保护。

2.2.2 肝细胞 MR 参与介导心肌梗死后的“心肝交流”

心肌梗死后,IL-6 的产生会增加,进而激活信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,促进心肌细胞的存活和修复,但同时也可引起炎症反应和氧化应激等。肝细胞 MR 缺乏通过抑制氧化应激反应,减轻心肌梗死后的肝脏组织损伤。同时,FGF21 可以促进自噬和抗氧化应激反应,调节能量代谢和维持机体血糖水平。其具体作用机制可能如下:心肌梗死后,细胞因子 IL-6 大量释放,促进 STAT3 的激活,进而抑制 MR 的表达,FGF21 水平升高导致心肌自噬作用增强、炎症反应减弱及梗死区血供增加,从而减少心肌坏死区域面积。因此,IL-6/STAT3/MR/FGF21 轴可能是心肌梗死后心肝作用的一个重要调节机制^[31]。

3 第三代 MR 拮抗剂治疗代谢相关心血管疾病

第三代 MR 拮抗剂非奈利酮 (Finerenone) 是一种新型的心血管代谢疾病治疗药物,是许多心血管代谢疾病的重要治疗靶点之一。作为一种高度选择性的 MR 拮抗剂,非奈利酮可用于治疗代谢相关心血管疾病,其具体机制可能为:① MR 在肾小管上皮细胞

中过度活化,促进钾离子外流和水钠潴留,参与肾性高血压的发生发展^[56]。非奈利酮可减少水钠潴留和机体肿胀,降低心衰等疾病的发生风险;② 非奈利酮还可抑制炎症反应,减轻血管壁的炎症和纤维化,从而预防动脉粥样硬化等心血管疾病。总之,非奈利酮作为一种新型的心血管代谢疾病治疗药物,通过选择性拮抗 MR 来发挥作用,具有减少水钠潴留、降低心血管事件风险及抑制炎症反应等多种作用^[57-58]。此外,非奈利酮还可减缓慢性肾脏病的进展,改善肾功能,降低糖尿病并发症的风险,对于此类疾病都有着良好的治疗效果^[20]。三代 MR 拮抗剂(螺内酯、依普利酮、非奈利酮)相比,非奈利酮通过空间立体结构结合 MR,具有高 MR 选择性,与螺内酯一样具有高 MR 拮抗效力,不存在活性代谢产物,且高钾血症风险更低^[3]。

4 总结与展望

MR 在代谢相关心血管疾病的发生发展中起到重要作用,其通过在免疫细胞和代谢细胞中的不同作用机制,参与影响代谢相关心血管疾病的发生发展。因此,靶向 MR 的药物是治疗此类代谢相关心血管疾病的重要策略之一。第三代 MR 拮抗剂非奈利酮可选择性拮抗 MR,降低心衰等不良心血管事件的风险,还可预防动脉粥样硬化等心血管疾病,减缓慢性肾脏病的进展,是一种具有较高治疗价值的药物,但其具体作用效果及不良反应仍需进一步观察。期待未来更多更高质量的研究,为 MR 与代谢相关心血管疾病之间的信号通路研究提供更加全面的信息。

参考文献:

- [1] Young M J, Clyne C D. Mineralocorticoid receptor actions in cardiovascular development and disease[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(6): 901-911.
- [2] Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 585-610.
- [3] Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 152-161.
- [4] Bauersachs J, López-Andrés N. Mineralocorticoid receptor in cardiovascular diseases-clinical trials and mechanistic insights[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(13): 3119-3134.

- [5] Gomez-Sanchez C E, Gomez-Sanchez E P. The mineralocorticoid receptor and the heart[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(11): bqab131.
- [6] Ferrario C M, Schiffrin E L. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 206-213.
- [7] van der Heijden C D C C, Bode M, Rixsen N P, et al. The role of the mineralocorticoid receptor in immune cells in cardiovascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(13): 3135-3151.
- [8] van der Heijden C D C C, Deinum J, Joosten L A B, et al. The mineralocorticoid receptor as a modulator of innate immunity and atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7): 944-953.
- [9] Marzolla V, Feraco A, Gorini S, et al. The novel nonsteroidal MR antagonist finerenone improves metabolic parameters in high-fat diet-fed mice and activates brown adipose tissue via AMPK-ATGL pathway[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 12450-12465.
- [10] Kuster G M, Kotlyar E, Rude M K, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload[J]. *Circulation*, 2005, 111(4): 420-427.
- [11] Ferreira N S, Tostes R C, Paradis P, et al. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34(1): 15-27.
- [12] Young M J, Kanki M, Fuller P J, et al. Identifying new cellular mechanisms of mineralocorticoid receptor activation in the heart[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(2): 124-130.
- [13] Ong G S Y, Cole T J, Tesch G H, et al. Novel mineralocorticoid receptor mechanisms regulate cardiac tissue inflammation in male mice[J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(2): 123-134.
- [14] Brown N J. Mineralocorticoid receptor activation and atrial fibrosis[J]. *Hypertension*, 2019, 73(2): 294-295.
- [15] Young M J, Lam E Y M, Rickard A J. Mineralocorticoid receptor activation and cardiac fibrosis[J]. *Clin Sci*, 2007, 112(9): 467-475.
- [16] Bostick B, Habibi J, DeMarco V G, et al. Mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced diastolic dysfunction in female mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(9): H1126-H1135.
- [17] Jering K S, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and renal outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist use in PARAGON-HF[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(1): 13-24.
- [18] Kim S K, McCurley A T, DuPont J J, et al. Smooth muscle cell-mineralocorticoid receptor as a mediator of cardiovascular stiffness with aging[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 609-621.
- [19] Kimura A, Ishida Y, Furuta M, et al. Protective roles of interferon- γ in cardiac hypertrophy induced by sustained pressure overload[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(6): e008145.
- [20] Kolkhof P, Joseph A, Kintscher U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders—New perspectives for combination therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105859.
- [21] Sun J Y, Li C, Shen Z X, et al. Mineralocorticoid receptor deficiency in macrophages inhibits neointimal hyperplasia and suppresses macrophage inflammation through SGK1-AP1/NF- κ B pathways[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 874-885.
- [22] Shen Z X, Chen X Q, Sun X N, et al. Mineralocorticoid receptor deficiency in macrophages inhibits atherosclerosis by affecting foam cell formation and efferocytosis[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(3): 925-935.
- [23] Duan S Z. Mineralocorticoid receptor: a critical player in vascular remodeling[J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57(8): 809-817.
- [24] Wada T, Tsuneki H, Sasaoka T. Role of angiogenesis and chronic inflammation in fat hypertrophy in NASH pathology[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2019, 139(9): 1163-1167.
- [25] Schreier B, Zipprich A, Uhlenhaut H, et al. Mineralocorticoid receptors in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(13): 3165-3177.
- [26] Zhang Y Y, Li C, Yao G F, et al. Deletion of macrophage mineralocorticoid receptor protects hepatic steatosis and insulin resistance through ER α /HGF/met pathway[J]. *Diabetes*, 2017, 66(6): 1535-1547.
- [27] Igbekele A E, Jia G, Hill M A, et al. Mineralocorticoid receptor activation in vascular insulin resistance and dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8954.
- [28] Parasiliti-Caprino M, Bollati M, Merlo F D, et al. Adipose tissue dysfunction in obesity: role of mineralocorticoid receptor[J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4735.
- [29] Moustaki M, Paschou S A, Vakali E C, et al. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism[J]. *Endocrine*, 2023, 79(1): 17-30.
- [30] Gilbert K C, Brown N J. Aldosterone and inflammation[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17(3): 199-204.
- [31] Sun J Y, Du L J, Shi X R, et al. An IL-6/STAT3/MR/FGF21 axis mediates heart-liver cross-talk after myocardial infarction[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(14): eade4110.

- [32] Ridker P M, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1728-1746.
- [33] Shen J Z, Morgan J, Tesch G H, et al. Cardiac tissue injury and remodeling is dependent upon MR regulation of activation pathways in cardiac tissue macrophages [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(8): 3213-3223.
- [34] Li C, Sun X N, Zeng M R, et al. Mineralocorticoid receptor deficiency in T cells attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through modulating T-cell activation[J]. *Hypertension*, 2017, 70(1): 137-147.
- [35] Sun X N, Li C, Liu Y, et al. T-cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating interferon- γ [J]. *Circ Res*, 2017, 120(10): 1584-1597.
- [36] Barbaro N R, Kirabo A, Harrison D G. A new role of mister (MR) T in hypertension; mineralocorticoid receptor, immune system, and hypertension [J]. *Circ Res*, 2017, 120(10): 1527-1529.
- [37] Zhang Z L, Zhao L, Zhou X Y, et al. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: new insights and potential therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1098725.
- [38] Shanks J, Ramchandra R. Angiotensin II and the cardiac parasympathetic nervous system in hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12305.
- [39] Thangaraj S S, Oxlund C S, Fonseca M P D, et al. The mineralocorticoid receptor blocker spironolactone lowers plasma interferon- γ and interleukin-6 in patients with type 2 diabetes and treatment-resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(1): 153-162.
- [40] Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, et al. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(9): 750-764.
- [41] Yin X Y, Chen S T, Eisenbarth S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790.
- [42] Araos P, Amador C A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an immunomodulator in endocrine hypertension[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1006790.
- [43] Infante M, Armani A, Marzolla V, et al. Adipocyte mineralocorticoid receptor [J]. *Vitam Horm*, 2019, 109: 189-209.
- [44] Barrera-Chimal J, Jaisser F. Vascular mineralocorticoid receptor activation and disease[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 188: 107796.
- [45] Faulkner J L, Belin de Chantemèle E J. Mineralocorticoid receptor and endothelial dysfunction in hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(10): 78.
- [46] Shan C, Yue J, Liu W. Broadening the role of osteocalcin in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis[J]. *J Endocrinol*, 2021, 249(2): R43-R51.
- [47] Yi Y, Du L L, Qin M, et al. Regulation of atrial fibrosis by the bone[J]. *Hypertension*, 2019, 73(2): 379-389.
- [48] Li C J, Meng X X, Wang L N, et al. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: focus on the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1092148.
- [49] Liu J, Zheng X H, Zhang C, et al. Lcz696 alleviates myocardial fibrosis after myocardial infarction through the sFRP-1/wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 724147.
- [50] Wang Y L, Bai L, Shi X R, et al. Osteoblast MR deficiency protects against adverse ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 167: 40-51.
- [51] Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction—a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2018, 195: 60-69.
- [52] Sawaf H, Thomas G, Taliercio J J, et al. Therapeutic advances in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2): 378.
- [53] Tang Y, Zhang M. Fibroblast growth factor 21 and bone homeostasis[J]. *Biomed J*, 2022, 46(4): 100548.
- [54] 李英凯, 何松原, 王 枫, 等. 成纤维细胞生长因子 21 通过诱导自噬在心血管疾病中发挥保护作用[J]. *生理学报*, 2022, 74(4): 633-638.
- [55] Li J M, Gong L L, Zhang R J, et al. Fibroblast growth factor 21 inhibited inflammation and fibrosis after myocardial infarction via EGR1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174470.
- [56] Ayuzawa N, Fujita T. The mineralocorticoid receptor in salt-sensitive hypertension and renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 279-289.
- [57] Bakris G L, Agarwal R, Anker S D, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [58] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252-2263.

[收稿日期 2023-07-18]