

心肌葡萄糖转运体与心脏疾病

赵珂 罗勇

【摘要】 葡萄糖转运体 (GLUTs) 是细胞膜上的一种跨膜糖蛋白, 负责将葡萄糖分子从高浓度向低浓度运载过细胞膜。人类心肌高表达 GLUT 1 和 4, 并一直被认为主要负责心肌葡萄糖的摄取及转运, 此外, GLUT3、5、8、10、11、12 在心肌中也有不同程度的表达。心脏在病理状态下出现的心肌细胞能量底物利用的转变、代谢途径的改变、线粒体功能的失调以及高能磷酸盐代谢异常等现象是心脏疾病发生、发展的重要因素。因此, 心脏疾病从根本上来讲是一种能量代谢性疾病。GLUTs 作为与糖代谢密切相关的跨膜糖蛋白, 可能参与了心肌肥厚、缺血性心脏病、心律失常等多种心脏疾病, 并在心力衰竭的发生、发展中具有不可忽视的重要作用。

【关键词】 心肌细胞; 葡萄糖转运; 葡萄糖转运体; 能量代谢

DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.009

心肌的能量代谢包括底物的摄取、ATP 合成和转运利用三部分。正常情况下, 心肌利用血液中的脂肪酸、乳酸、葡萄糖、氨基酸等底物的有氧代谢合成 ATP 和肌酐供应本身收缩所需能量, 其中脂肪酸和乳酸提供心肌总耗能的 67%, 葡萄糖和其他碳水化合物约占 23%, 氨基酸占 6%, 丙酮占 4%。可以看出心肌中的葡萄糖氧化是除脂肪酸氧化外 ATP 生成的主要途径, 因此葡萄糖转运体 (GLUTs) 在心脏中的表达受到人们的重视。

1 GLUTs 家族

GLUTs 又名 SLC2A (solute carriers 2A), 是细胞膜上的一种载体蛋白, 负责细胞内外的葡萄糖运载, 属于易化转运子 (transport facilitators) 基因大家族的一个亚组。目前已相继发现并鉴定了 14 种 GLUT, 分别命名为 GLUT1 ~ 12、GLUT13 (H^+ /myo-inositol transporter, HMIT) 和 GLUT14。根据 GLUTs 氨基酸序列的相似性及同源性可将其分为 3 个亚组, I 组: GLUT1 ~ 4、14; II 组: GLUT5、7、9、11; III 组: GLUT6、8、10、12 和 HMIT。GLUTs 的每种亚型在组织细胞中的表达及其动力学性质均不同^[1, 2]。

I 组中 GLUT1 广泛分布于人体组织细胞内; GLUT2 主要分布于小肠、肝脏、肾脏和胰腺 β 细

胞; GLUT3 主要存在于脑组织中; GLUT4 是对胰岛素敏感的葡萄糖运载体, 主要存在于脂肪组织、心肌和骨骼肌; GLUT14 与 GLUT3 有高达 93.5% 的一致性, 一直被认为是假基因, 特异性表达于睾丸。II 组中 GLUT5 主要分布于小肠、睾丸和精子; GLUT7 主要分布于小肠和结肠; GLUT9 主要分布于肾脏; GLUT11 分布于骨骼肌、心肌、脂肪组织、胎盘、肾脏和胰腺。III 组中 GLUT6 主要在脑组织及脾脏中表达; GLUT8 主要分布于睾丸、脑、脂肪组织、肝脏和脾脏; GLUT10 分布于心脏和肺; GLUT12 表达于成人骨骼肌、心脏及前列腺; HMIT 是质子/肌醇转运子, 主要是利用质子来转运肌醇, 在大鼠和人类的脑中均有表达, 但在海马体及大脑皮层的表达较高。

2 心肌 GLUTs 与心脏疾病

人类心肌高表达 GLUT1 和 GLUT4, 并一直被认为主要负责心肌葡萄糖的摄取^[3]。基础状态下, GLUT1 主要分布在心肌细胞的质膜、T 管系统以及闰盘等处, 只有小部分处于细胞器内的囊泡中, GLUT1 在心脏的神经纤维没有表达。而 GLUT4 在基础状态下, 约 90% 主要储存于细胞器内的囊泡中, 仅 5% ~ 10% 位于细胞质膜表面。GLUTs 家族的其他成员在心脏中也有不同程度的表达。GLUT3 于妊娠 10 周时的胎儿心肌中开始表达, 20 周后表达水平下降, 而且研究初步证明心肌病患者

心脏中 GLUT3 的表达水平低于正常人。GLUT12 在心脏中的表达从胚胎第 15 天开始并且持续增加^[4]。GLUT8、10、11 在心脏低水平表达,其确切的分布及对心功能的影响尚不清楚。

心脏在病理状态下出现心肌细胞能量底物利用的转变,代谢途径的改变,线粒体功能的失调及高能磷酸盐代谢异常,这些因素促进了心脏疾病的发生、发展,并最终导致心室重构及心力衰竭。心肌葡萄糖的摄取和转运主要与心肌细胞膜上易化性 GLUTs 的数量有关,所以心肌细胞糖代谢的改变与其在心肌中表达的改变有关。

2.1 GLUTs 与心肌肥厚

早期研究认为,肥厚心肌葡萄糖代谢的改变可能与糖代谢相关酶的表达有关,后来研究发现 GLUTs 对肥厚心肌的糖代谢也有重要影响。GLUT1 和 GLUT4 是心肌 GLUTs 中的重要亚型, GLUT1 高表达于初生心脏,之后随年龄增长其在心肌中的表达逐渐降低, GLUT4 的表达升高,并伴随着糖分解代谢转变为氧化代谢,但在心肌肥厚的过程中出现 GLUT4 的表达减少, GLUT1 的表达增加。有研究将小鼠心脏中的 GLUT4 选择性去除后,小鼠心脏发生代偿性肥厚^[5]。而 Kaczmarczyk 等^[6]认为,心肌肥厚发生在 GLUT4 水平降至其正常水平的 5% 以下时。可能机制是 GLUT4 表达的降低会导致肥厚基因 β -肌球蛋白重链及 B 型利钠肽(BNP)表达的增加^[7]。近期有研究发现,小鼠肥厚心肌中 GLUT1/GLUT4 的比率增加,可能原因是肥厚心肌中心肌蛋白-1(CLP-1)表达的降低解除了其对极性转录延伸因子 b(P-TEFb)的抑制^[8]。

2.2 GLUTs 与心肌缺血缺氧

GLUT1 是心脏进行葡萄糖摄取的一个重要的调控蛋白。当心肌缺血时,分布于细胞器膜的 GLUT1 明显地移向细胞质膜,心肌细胞摄取更多的外源性葡萄糖以代偿缺血心肌能量利用的失衡。同时, GLUT1 是低氧诱导因子(HIF-1 α)的靶基因,受 HIF-1 α 的调控。低氧环境下, HIF-1 α 降解通路阻断, HIF-1 α 表达量增高, GLUT1 的表达量也相应升高。另发现, GLUT1 基因 5' 端的增强子序列有 HIF 结合位点,在缺氧状态下, HIF-1 α 表达增加能同时促进 GLUT1 mRNA 的大量表达及其产物的大量合成^[9]。在大鼠心脏缺氧模型中, p38 丝裂素激活蛋白激酶(p38MAPK)具有诱导细胞凋亡的

效应^[10],而 Yan 等^[11]发现,过度表达 GLUT1 的转基因小鼠在正常饮食下可维持正常的心肌能量利用及心功能,但在高脂饮食下不能上调心肌脂肪酸氧化而导致心脏氧化应激,激活 p38MAPK 并导致心脏收缩功能障碍。这些研究均提示 GLUT1 基因与心肌细胞生理功能存在密切关系。

GLUT4 是心脏中参与葡萄糖转运的另一重要调控蛋白。持续性低血流心肌缺血可使存在于囊泡内的 GLUT4 迅速移位至细胞质膜,使细胞质膜 GLUT4 总数增高,心肌摄取葡萄糖量亦相应增高。研究证实,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是缺血缺氧诱导心肌 GLUT4 转位的其中一条重要通路, p38MAPK 及一氧化氮合酶(NOS)^[12,13]在 AMPK 下游调控心肌 GLUT4 的转位。另外,缺血缺氧可触发 ERK、p38 活化,而活化的 ERK、p38 促使心肌细胞增加 GLUT4 及 NOS 表达,促进冬眠心肌形成^[14],而由慢性冠脉缺血引发的冬眠心肌是存活心肌在低灌注下防止自身坏死的自我保护状态,能够保存残余收缩储备力,通过增加血流或降低氧耗可部分或完全恢复其正常功能。因此低血流心肌缺血时, GLUT4 移位及其表达满足了缺血心肌能量代谢的代偿性需要,有益于缺血心肌受损功能的恢复,是缺血心肌重要的代偿性保护机制之一。此外,虽然 GLUT4 在缺血心肌中的转位与胰岛素无关,但胰岛素的正性肌力作用在缺血性心肌病中尤为明显,可通过不依赖钙离子的葡萄糖敏感的途径使 GLUT4 的表达显著增加^[15]。

2.3 GLUTs 与压力性超负荷

心脏在长期压力超负荷状态下会出现心肌肥厚及心室重构。研究显示,心肌缺乏过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)的大鼠,更容易在血流动力超负荷的情况下出现心功能恶化以及病理性的心肌肥厚;而缺乏 PPAR α 的心肌早期出现的代谢不足及心功能失调可通过心肌过度表达 GLUT1 校正^[16],可能机制是增加葡萄糖摄取、糖酵解及进入三羧酸循环的葡萄糖,并产生更多的糖原,在心脏工作负荷急性增加的情况下供能。因此,心肌 GLUT1 的过度表达不会对心功能造成危害,反而能够改善压力超负荷所致的心力衰竭^[17]。有研究显示,心肌特异性过度表达 GLUT1 的转基因小鼠因心肌细胞中的葡萄糖增加,诱导改变了多种代谢基因的表达,包括 PPAR α 下降 51%, 3-酮酸辅酶 A

转移酶 (SCOT) 下降 67%, 乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 增加 4 倍^[11], 这些数据提示细胞内高葡萄糖诱导调控酶转录水平的改变有利于在脂肪酸及酮体氧化受损情况下的葡萄糖氧化。GLUT5 是果糖转运体, 果糖不同于植物糖, 易诱导高尿酸血症, 而近期有研究显示高尿酸血症不仅是评估高血压、心力衰竭严重性的危险因素, 它还可诱导高血压及心力衰竭^[18,19]。提示 GLUT5 与高血压及心力衰竭存在关联。而目前的研究虽证实了自发性高血压大鼠回肠及肾小管细胞膜刷状缘中 GLUT5 表达下降, 但关于高血压与心肌中 GLUT5 表达的关联仍未做相关研究。

2.4 GLUTs 与房性心律失常

房颤是一种常见的房性心律失常, 其发生属于心脏冲动形成的异常, 与严重的收缩功能障碍、结构重塑及心脏电生理重塑有关。有研究发现, 心肌纤维能量代谢障碍可以导致心房收缩功能障碍^[20]。阻断糖酵解可诱发高龄大鼠房颤^[21]。体内研究显示, 冠心病患者在冠脉旁路移植术后, 新发房颤患者的心耳组织存在明显代谢异常, 糖酵解终产物与脂代谢终产物的比率越低则发生新发房颤的时间越早^[22], 提示能量代谢障碍可能与新发房颤的易感性有关, 也可能诱导了房颤的发生。冠心病患者心房肌中 GLUT3 在冠脉旁路移植术后显著降低^[23], 提示 GLUT3 可能参与了术后新发房颤的发生。此外, GLUT8 也可能参与了心房收缩的调控, Membrez 等^[24]研究发现在缺乏 GLUT8 的心脏中, 心脏形态学及组织学无改变, 但 P 波时限延长。以上研究提示 GLUT3 和 GLUT8 可能参与了房颤的发生。

3 结语

心肌 GLUTs 与心脏疾病的发生、发展有着重要关系。目前对心肌中 GLUT1 和 GLUT4 的表达影响心脏疾病的研究较多, 认为它们参与了心肌肥厚及缺血性心脏病中能量代谢途径及底物利用转化的发生, 对肥厚心肌、缺血缺氧心肌的病理进展起延缓作用, 并且 GLUT1 及 GLUT4 表达的增加可延缓心室重构和心力衰竭。GLUT3 和 GLUT8 可能参与了房性心律失常的形成, 但具体功能及机制仍未明确。GLUT5 与高血压和心力衰竭是否存在关联还有待进一步证实。从本质上讲, 心脏疾病是一种能量代谢性疾病, 因此, 对其进行可以不产

生任何血流动力学不良反应的代谢干预治疗具有极其重要的意义。GLUTs 作为与葡萄糖代谢密切相关的一种载体蛋白, 对心脏疾病糖代谢的调控具有不可忽视的重要作用, 对它的研究有助于进一步阐明心脏疾病发生、发展的机制, 为寻求更合理的代谢干预措施治疗心脏疾病提供理论支持。

参 考 文 献

- [1] Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all[J]. IUBMB Life, 2010, 62(5): 315-333.
- [2] Manolescu AR, Witkowska K, Kinnaird A, et al. Facilitated hexose transporters: new perspectives on form and function [J]. Physiology (Bethesda), 2007, 22(4): 234-240.
- [3] Schwenk RW, Luiken JJ, Bonen A, et al. Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease[J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(2): 249-258.
- [4] Macheda ML, Kelly DJ, Best JD, et al. Expression during rat fetal development of GLUT12-a member of the class III hexose transporter family[J]. Anat Embryol (Berl), 2002, 205(5-6): 441-452.
- [5] Huggins CE, Domenighetti AA, Ritchie ME, et al. Functional and metabolic remodelling in GLUT4-deficient hearts confers hyper-responsiveness to substrate intervention [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(2): 270-280.
- [6] Kaczmarczyk SJ, Andrikopoulos S, Favaloro J, et al. Threshold effects of glucose transporter-4 (GLUT4) deficiency on cardiac glucose uptake and development of hypertrophy[J]. J Mol Endocrinol, 2003, 31(3): 449-459.
- [7] Ritchie RH, Quinn JM, Cao AH, et al. The antioxidant tempol inhibits cardiac hypertrophy in the insulin-resistant GLUT4-deficient mouse in vivo [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(6): 1119-1128.
- [8] Espinoza-Derout J, Wagner M, Saliccioli L, et al. Positive transcription elongation factor b activity in compensatory myocardial hypertrophy is regulated by cardiac lineage protein-1[J]. Circ Res, 2009, 104(12): 1347-1354.
- [9] Bateman RM, Tokunaga C, Kareco T, et al. Myocardial hypoxia-inducible HIF-1 α , VEGF, and GLUT1 gene expression is associated with microvascular and ICAM-1 heterogeneity during endotoxemia[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(1): H448-H456.
- [10] Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Sawamura T, et al. Activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes [J]. Circulation, 2001, 104(24): 2948-2954.
- [11] Yan J, Young ME, Cui L, et al. Increased glucose uptake and oxidation in mouse hearts prevent high fatty acid

- oxidation but cause cardiac dysfunction in diet-induced obesity[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2818-2828.
- [12] Li J, Miller EJ, Ninomiya-Tsuji J, et al. AMP-activated protein kinase activates p38 mitogen-activated protein kinase by increasing recruitment of p38 MAPK to TAB1 in the ischemic heart[J]. *Circ Res*, 2005, 97(9): 872-879.
- [13] Li J, Hu X, Selvakumar P, et al. Role of the nitric oxide pathway in AMPK-mediated glucose uptake and GLUT4 translocation in heart muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(5): E834-E841.
- [14] 於江泉, 李东野, 钱文浩, 等. P-ERK、P-p38 及 iNOS、GLUT4 在冠心病患者冬眠心肌中表达及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(42): 10-12.
- [15] Von Lewinski D, Gasser R, Rainer PP, et al. Functional effects of glucose transporters in human ventricular myocardium [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(2): 106-113.
- [16] Luptak I, Balschi JA, Xing Y, et al. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null Hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization [J]. *Circulation*, 2005, 112(15): 2339-2346.
- [17] Liao R, Jain M, Cui L, et al. Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice [J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2125-2131.
- [18] Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(1): 102-110.
- [19] Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 556-562.
- [20] Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104(2): 174-180.
- [21] Ono N, Hayashi H, Kawase A, et al. Spontaneous atrial fibrillation initiated by triggered activity near the pulmonary veins in aged rats subjected to glycolytic inhibition [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H639-H648.
- [22] Mayr M, Yusuf S, Weir G, et al. Combined metabolomic and proteomic analysis of human atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(5): 585-594.
- [23] 孙殿珉, 郑哲, 杨克明, 等. 心房里肌葡萄糖转运体-3 的水平对冠心病患者冠脉旁路移植术后新发房颤风险的影响[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2009, 9(3): 161-163.
- [24] Membrez M, Hummer E, Beermann F, et al. GLUT8 is dispensable for embryonic development but influences hippocampal neurogenesis and heart function [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11): 4268-4276.
- (收稿:2010-04-11 修回:2010-06-09)
(本文编辑:金谷英)

~~~~~

(上接第 208 页)

- [14] Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(1): 69-75.
- [15] Filsoufi F, Aklog L, Adams DH, et al. Management of mild to moderate aortic stenosis at the time of coronary artery bypass grafting[J]. *J Heart Valve Dis*, 2002, 11(Suppl 1): S45-S49.
- [16] Monin JL, Quere JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics[J]. *Circulation*, 2003, 108(3): 319-324.
- [17] Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(20): 1865-1873.
- [18] Dvir D, Assali A, Vaknin H, et al. Percutaneous aortic valve implantation: early clinical experience and future perspectives[J]. *Isr Med Assoc J*, 2009, 11(4): 244-249.
- [19] Rodés-Cabau J, Dumont E, Doyle D. "Valve-in-valve" for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 74(7): 1116-1119.
- [20] Taramasso M, Maisano F, Michev I, et al. Emergency transfemoral aortic valve-in-valve implantation with the balloon-expandable Edwards-Sapien valve[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(12): 936-939.
- [21] 葛均波, 周达新, 潘文志, 等. 经皮主动脉瓣植入术一例及其操作要点[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2010, 18(5): 243-246.
- (收稿:2011-04-13 修回:2011-06-23)  
(本文编辑:金谷英)