

心房颤动与代谢重构研究进展

陶 源 刘广忠 李为民

【摘要】 心房颤动(房颤)的病理生理机制与能量代谢密切相关。房颤时心肌组织脂代谢减弱,脂质沉积,而葡萄糖利用度尚未上调,糖原聚集增多,能量代谢失衡。能量代谢失衡促进了心房电重构及结构重构,通过一系列信号通路促进房颤进展,造成恶性循环。该文主要介绍与房颤相关的代谢重构研究进展。

【关键词】 心房颤动;糖代谢;脂代谢;代谢重构

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.003

在空腹状态下,心脏能量的 70%来源于脂肪酸 β 氧化,而葡萄糖氧化产生的能量仅占心脏能量的 10%~30%,其余能量来自乳酸、酮体和氨基酸代谢。为保持足够的三磷酸腺苷(ATP)供应,心脏表现出“杂食性”,根据新陈代谢需要、氧供应和底物的可用性,调整并利用各种可获得的底物作为能量来源。这种适应性对维持心脏正常功能十分重要^[1]。Bilsen 等^[2]提出了心脏能量代谢重构的概念,包括高能磷酸盐代谢改变、线粒体功能紊乱和底物利用转变。

心房颤动(房颤)的病理生理机制与能量代谢密切相关^[3-5]。在房颤动物模型及房颤患者的心房组织中可发现心房肌细胞能量代谢失调。能量代谢失调的机制与腺嘌呤核苷酸减少、高能磷酸盐减少、能量代谢相关的酶活性减低、线粒体氧化调节改变有关^[4,6]。房颤时能量代谢失衡促进了心房肌电重构及结构重构,通过一系列信号通路促进房颤进展,造成恶性循环^[7]。

1 房颤与脂代谢

1.1 脂质沉积

心肌细胞膜上表达的脂肪酸转位酶(FAT/CD36)承担 50%以上的脂肪酸摄取^[1]。不规则起搏乳鼠心肌细胞可导致细胞内钙离子浓度增加,钙调蛋白依赖蛋白激酶 II (CaMK II)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)表达增加,二者磷酸化激活后调节下游脂代谢通路,使心肌细胞膜表面 FAT/CD36 表

达增加,导致脂肪酸摄取增加,细胞内脂质沉积。在自发性房颤转基因小鼠中也可观察到类似的代谢改变。与窦性心律患者相比,房颤患者左房组织中磷酸化 CaMK II 的表达增高,AMPK 活性增强,FAT/CD36 膜转位增加^[8]。其机制可能与房颤时负荷增加、单磷酸腺苷(AMP)/ATP 及二磷酸腺苷(ADP)/ATP 比例增加及舒张期钙离子水平增加有关^[9-10]。AMPK 有“能量感受器”的作用,是调节应激相关代谢通路的关键酶,在细胞 ATP 耗竭、AMP 含量增加或肌酐/磷酸肌酸比例增高等代谢应激状态下活化^[11]。心肌中 AMPK 活性较强,在调节脂肪酸 β 氧化、葡萄糖摄取及糖酵解代谢通路中起重要作用。房颤时 AMPK 可被 AMP、CaMK II 或直接钙离子依赖通路激活^[12],调节下游 FAT/CD36 表达,影响心肌脂代谢。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)及过氧化物酶体增殖活化受体共激活因子 1 α (PGC-1 α)是心脏代谢重构的核心调节因子。PGC-1 α 在生理(运动负荷)或病理(饥饿、糖尿病)情况下表达上调并激活,导致细胞表型显著变化,线粒体生物合成、脂肪酸 β 氧化、氧化磷酸化增加;当 PGC-1 α 表达下调时(如胎儿心脏、心肌肥厚、心力衰竭),脂肪酸 β 氧化和线粒体生物合成减少^[1]。PPAR α 过表达可导致心肌细胞脂肪酸摄取、 β 氧化和脂质负荷显著增加,相关酶表达增加;缺乏 PPAR α 的小鼠表现出心脏脂肪酸氧化率降低而葡萄糖氧化率增高,导致脂代谢积累产生毒性^[13]。在房颤兔模型中,心房肌细胞 FAT/CD36、PPAR α 和 PGC-1 α 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显降低。PPAR α /PGC-1 α 信号通路还可调节肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)的表

达。CPT-1 是脂肪酸代谢的限速酶^[1],可催化长链脂酰辅酶 A 转化为长链脂酰肉碱,随后被转运至线粒体内。CPT-1 在房颤兔模型的心房中表达下调,可能参与脂肪代谢导致的心肌细胞内脂质小滴聚集^[14]。

房颤兔模型早期心房肌细胞的 ATP 水平有降低趋势,但变化不明显,油红 O 染色显示左房组织中存在脂质小滴沉积。在房颤早期,心功能尚未下降,虽然脂肪酸氧化减少,但心脏依然能提供足量的 ATP,代谢底物仍依赖脂肪酸。脂肪酸氧化可产生较多的 ATP,但与葡萄糖氧化相比,会消耗更多的氧,心脏产生能量的效率相对较低^[14],为了弥补高代谢状态及节省耗氧量,房颤早期脂肪酸氧化可能减少。

1.2 三酰甘油及脂肪分化相关蛋白(ADRP)增加

ADRP 是细胞质脂质沉积的敏感指标。Lenski 等^[8]研究发现,ADRP 在房颤患者的左房表达增加,而在不规则起搏的心肌细胞模型中 ADRP 表达无明显变化。因此推测房颤患者 ADRP 的表达增加是脂质沉积的结果。研究发现,新发房颤患者血清三酰甘油及糖化终产物水平增加;低密度脂蛋白(LDL)颗粒更小,过氧化物水平更高且对氧化反应的敏感性增高;高密度脂蛋白(HDL)相关对氧磷酶的抗氧化能力下降,载脂蛋白 A-I (apoA-I)表达减少^[15]。

研究显示,血浆游离脂肪酸(FFA)可通过蛋白载体调节通路或被动扩散进入心肌细胞。脂代谢紊乱导致血浆 FFA 水平增高,使心肌耗氧量增加并造成心脏脂毒性^[16]。循环中 FFA 水平增高对心脏脂肪酸摄取率和 β 氧化率有重要影响。快速左房起搏的兔模型血浆 FFA 水平增高,而组织 FFA 水平明显降低。当脂肪酸供应超过心肌细胞氧化能力时,脂肪酸被转化为三酰甘油、磷脂等可造成脂毒性的脂质成分^[8]。

2 房颤与糖代谢

2.1 糖原沉积

房颤时心房肌细胞不规则收缩,能量需求增加。在正常情况下心脏更依赖脂肪酸代谢,但在需要大量供能的情况下,若心脏没有能力上调葡萄糖代谢,就会导致能量失衡、收缩功能失调等病理状态。Lenski 等^[8]研究发现,乳鼠心肌细胞葡萄糖摄取减少,在自发性房颤的转基因小鼠模型中也可观察到类似现象。与窦性心律者相比,房颤患者左房心肌组织中糖原含量增加。Liu 等^[14]发现,快速左

房起搏兔模型的左房组织中糖原聚集明显,在心功能未见明显改变的情况下,上述代谢改变已经出现。

2.2 糖代谢重构相关机制

心肌细胞摄取葡萄糖主要由葡萄糖转运体(GLUT)-1 和 GLUT-4 介导。研究表明,GLUT-1 调节心脏葡萄糖基础摄入,在细胞膜上表达相对稳定,GLUT-4 则是心肌细胞葡萄糖摄入的调节组件^[8]。在心脏能量需求增加时,心肌收缩导致 GLUT-4 转运至肌纤维膜,促进心肌细胞葡萄糖摄取。细胞膜上的突触相关蛋白-23(SNAP-23)对于 GLUT-4 胞质膜移位是必需的^[17]。不规则起搏细胞的 GLUT-1 表达水平无变化,而细胞膜上 SNAP-23 表达下降,GLUT-4 由细胞质向细胞膜移位减少。与窦性心律者相比,房颤患者的左房组织中 GLUT-4 表达水平增加,而 GLUT-4 膜移位减少,与不规则起搏心肌细胞变化一致,提示 GLUT-4 在总表达量和膜转运之间比例失调。

3 代谢相关的房颤药物治疗

3.1 提供代谢底物或调整底物利用

给予房颤引起的慢性心力衰竭患者冠状动脉内注射代谢底物丙酮酸,可增加心输出量,减少肺毛细血管楔压。D-核糖可通过磷酸戊糖代谢途径进入胞浆。给予心力衰竭患者 D-核糖,可改善临床症状。在三羧酸循环中,延胡索酸水化酶催化延胡索酸转化为草酰乙酸。延胡索酸可强力激活氧化还原敏感性转录因子核呼吸因子 2,同时上调抗氧化酶的基因表达,从而起到保护心肌细胞的作用^[18]。

3.2 激活丙酮酸脱氢酶

在大鼠心力衰竭模型中,二氯乙酸盐通过减少氧化应激,激活磷酸戊糖途径,促进葡萄糖氧化分解,增加心搏量和射血分数,改善心脏功能^[19]。

3.3 CPT-1 抑制剂

羟苯甘氨酸是一种不可逆的 CPT-1 抑制剂,有抗心肌缺血的作用,可延缓快速起搏致心力衰竭犬模型的病情进展。但羟苯甘氨酸可引起动物模型心肌肥厚,若长时间高剂量给予该药物,可导致肾脏、肝脏和心肌细胞脂质沉积^[18]。依托莫司是一种口服降糖药,也是不可逆的 CPT-1 抑制剂。研究显示,依托莫司可改善左室射血分数和运动血流动力学,但有部分患者出现肝脏转氨酶明显升高^[18]。

3.4 部分脂肪酸 β 氧化抑制剂

在大鼠离体心脏中,曲美他嗪可抑制 β 氧化酶

长链 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶,减少脂肪酸摄取,增加丙酮酸脱氢酶激活介导的葡萄糖氧化。在心力衰竭兔模型中,曲美他嗪可使线粒体复合体 II 的电子漏(活性氧生成位点)减少,复合体 I 的活性增加,从而使心力衰竭时线粒体的氧化还原反应及线粒体膜电位恢复平衡^[20]。对扩张型心肌病患者的正电子发射断层扫描显示,曲美他嗪对心脏从血液摄取脂肪酸基本无明显影响,但可减少心肌细胞内储存的脂肪酸的利用^[21]。荟萃分析结果显示,曲美他嗪可改善心力衰竭患者的心功能分级及左室射血分数,降低患者因心力衰竭再入院率^[22-23]。

3.5 改善氧化呼吸链功能

在氧化呼吸链中,辅酶 Q10 作为载体,可将电子由复合体 I 转移至复合体 III。除了在能量转运方面发挥作用,辅酶 Q10 同时有抗氧化的作用。在心力衰竭时,血浆和心肌组织辅酶 Q10 水平降低。在针对 420 例纽约心功能分级为 III 级和 IV 级的患者的安慰剂对照研究显示,辅酶 Q10 可降低 2 年主要心血管事件的发生率,还可改善心功能分级,降低心力衰竭再住院率及心源性死亡率^[24]。

4 结语

房颤时心肌细胞能量代谢失调。在房颤初期心功能未见明显异常的情况下,代谢重构方面的改变已经出现,发生心肌细胞脂质沉积及葡萄糖摄取减少,心肌组织对葡萄糖的利用减少。在房颤能量代谢失调早期进行阻断和纠正,可抑制脂肪酸代谢、增加糖类氧化,从而减少 ATP 生成的耗氧量,提高代谢效率,可能成为房颤治疗的新靶点^[25]。

参考文献

- [1] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(1):207-258.
- [2] van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2):218-226.
- [3] Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2412-2420.
- [4] Tu T, Zhou S, Liu Z, et al. Quantitative proteomics of changes in energy metabolism-related proteins in atrial tissue from valvular disease patients with permanent atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2014, 78(4):993-1001.
- [5] 徐敏军,张 锋,孙宝贵. 心房颤动的远程监测进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2013,40(6): 354-355.
- [6] Sun DM, Yuan X, Wei H, et al. Impaired myocardium energetics associated with the risk for new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(3):224-229.
- [7] Barth AS, Tomaselli GF. Cardiac metabolism and arrhythmias[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(3): 327-335.
- [8] Lenski M, Schleider G, Kohlhaas M, et al. Arrhythmia causes lipid accumulation and reduced glucose uptake [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015,110(4):40.
- [9] De Souza AI, Cardin S, Wait R, et al. Proteomic and metabolomic analysis of atrial profibrillatory remodelling in congestive heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(5): 851-863.
- [10] Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2010, 106(6):1134-1144.
- [11] Arad M, Seidman CE, Seidman JG. AMP-activated protein kinase in the heart: role during health and disease[J]. *Circ Res*, 2007, 100(4):474-488.
- [12] Raney MA, Turcotte LP. Evidence for the involvement of CaMKII and AMPK in Ca²⁺-dependent signaling pathways regulating FA uptake and oxidation in contracting rodent muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(5):1366-1373.
- [13] Madrazo JA, Kelly DP. The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(6):968-975.
- [14] Liu Y, Geng J, Liu Y, et al. β 3-adrenoceptor mediates metabolic protein remodeling in a rabbit model of tachypacing-induced atrial fibrillation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(6): 1631-1642.
- [15] Kim SM, Kim JM, Shin DG, et al. Relation of atrial fibrillation (AF) and change of lipoproteins; Male patients with AF exhibited severe pro-inflammatory and pro-atherogenic properties in lipoproteins [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(10-11):869-875.
- [16] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3):1093-1129.
- [17] Rezaei Farimani A, Saidijam M, Goodarzi MT, et al. Effect of resveratrol supplementation on the SNARE proteins expression in adipose tissue of streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats[J]. *Iran J Med Sci*, 2015, 40(3):248-255.
- [18] Singh S, Schwarz K, Horowitz J, et al. Cardiac energetic impairment in heart disease and the potential role of metabolic modulators: a review for clinicians [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(5):720-728.
- [19] Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(3):420-430.
- [20] Dedkova EN, Seidmaayer LK, Blatter LA. Mitochondria-

mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 59:41-54.

- [21] Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 2008, 118(12):1250-1258.
- [22] Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(10):913-922.
- [23] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. Heart,

2011, 97(4):278-286.

- [24] Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure. results from the Q-Symbio study[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(6):641-649.
- [25] 陈 晨,金惠根. 慢性心力衰竭治疗进展[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(4):231-234.

(收稿:2016-01-22 修回:2016-06-07)

(本文编辑:丁媛媛)

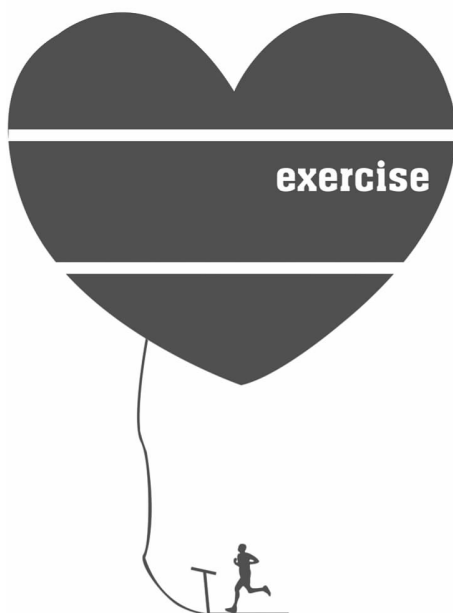
(上接第 264 页)

- [33] Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators [J]. Circulation, 1991, 83(3):739-746.

- [34] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2012, 33(5):614-621.

(收稿:2016-03-14 修回:2016-05-12)

(本文编辑:丁媛媛)



运动演绎精彩

健康成就未来