

# 心力衰竭时氧化应激与心肌代谢

刘佳宝 张瑞英

**【摘要】** 心力衰竭（心衰）是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和（或）射血功能受损，心排血量不能满足机体组织代谢需要的一种综合征。氧化应激对心衰的发生过程起重要的促进作用，可导致代谢通路异常，影响心肌细胞代谢。

**【关键词】** 心力衰竭；心肌代谢；氧化应激

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.008

氧化应激是指机体产生过多的氧化活性物质和（或）机体抗氧化能力减弱，部分氧代谢产物和部分活性氧清除不足，导致体内活性氧增多，破坏机体氧化还原的平衡，造成细胞氧化损伤。在生理条件下，人体内 1%~5% 的分子氧可产生活性氧，在细胞信号转导中起调节作用，该作用可被抗氧化防御系统削弱，对内环境的稳定起重要作用。然而，在心力衰竭（心衰）的状态下，活性氧的产生超过抗氧化防御系统的缓冲能力，导致心肌细胞损伤和死亡<sup>[1]</sup>。

## 1 心肌细胞代谢

心肌细胞需要不断合成大量三磷酸腺苷（ATP）以维持细胞兴奋-收缩偶联和离子稳态。大多数 ATP 是由线粒体的氧化磷酸化产生。脂肪酸能为人体提供 60%~90% 的能量，其余能量来自葡萄糖、乳糖、氨基酸和酮体。

心肌脂肪酸代谢主要包括以下过程，游离脂肪酸转运入心肌细胞，在脂酰 CoA 合成酶的催化下生成脂酰 CoA。脂酰 CoA 在肉碱脂酰转移酶 1（CPT1）和肉碱脂酰转移酶 2（CPT2）作用下进入线粒体，进一步被催化生成还原型黄素腺嘌呤二核苷酸（FADH<sub>2</sub>）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH），FADH<sub>2</sub> 和 NADH 进入线粒体呼吸链复合体进行代谢，最终生成乙酰 CoA 进入三羧酸循环。

心肌葡萄糖代谢在细胞外葡萄糖在葡萄糖转运蛋白作用下进入心肌细胞，并通过糖酵解途径生成丙酮酸。在氧供充足的情况下，丙酮酸在丙酮酸转位酶作用下进入心肌细胞线粒体，在丙酮酸脱氢酶

复合体催化下进一步生成乙酰 CoA，进入三羧酸循环。在缺氧条件下，丙酮酸通过无氧酵解产生乳酸。

心衰时，心肌细胞脂肪酸利用率下降，葡萄糖利用率增加。有研究表明，心衰患者心肌细胞膜高表达一种葡萄糖转运蛋白—钠依赖性葡萄糖转运体（SGLT），促进了心肌细胞葡萄糖摄取和氧化<sup>[2]</sup>。衰竭心脏的底物偏好从脂肪酸转向葡萄糖能更好地适应心肌细胞氧供不足，但该过程伴随着 ATP 生成减少，兴奋收缩耦联及离子稳态受损，同时脂质大量蓄积导致脂毒性心肌。临床实验表明，SGLT-2 抑制剂可改善心肌细胞代谢，降低与心衰相关的发病率和死亡率<sup>[2]</sup>。

## 2 氧化应激

### 2.1 生理状态下氧化应激的表现形式

生理状态下，心肌细胞产生少量活性氧以维持细胞的正常功能。线粒体的氧化磷酸化是活性氧的重要来源，呼吸链复合体对氧气（O<sub>2</sub>）还原过程中，O<sub>2</sub> 失电子不完全，产生 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 等活性氧<sup>[3]</sup>。

许多代谢途径都会产生少量活性氧。活性氧可调节多种血管细胞功能，包括内皮细胞和平滑肌细胞的生长、增殖和迁移、凋亡，血管生成，血管张力，宿主防御，基因组稳定性及兴奋-收缩耦联等<sup>[4]</sup>。

### 2.2 心衰状态下氧化应激的发生机制

活性氧主要来源于线粒体电子传递链，但在心血管系统中，也由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（NOX）、脱偶联—氧化氮合酶（NOS）、黄嘌呤氧化酶产生。

NADPH 氧化酶是催化活性氧生成的重要酶。其中，NADPH2（NOX2）在心肌细胞中特异表达，是一种多组分酶复合物。它由几个膜结合亚基（黄

作者单位:150000 哈尔滨医科大学研究生院（刘佳宝）；  
150000 哈尔滨医科大学附属第一医院群力分院心血管内科重症  
监护病房（张瑞英）  
通信作者:张瑞英, E-mail: zhangruiyingha@126.com

细胞色素 b558)、胞质亚基 (p47phox, p67phox) 和 Ras 相关 C3 肉毒素底物 (1Rac1) 组成。血管紧张素 II (Ang II) 激活蛋白激酶 C, 进一步激活 p47phox 并异位到细胞膜, 通过降低己糖激酶 II 与线粒体结合, 增加活性氧产生<sup>[4]</sup>。活性氧生成过多, 可引起心脏非适应性重构<sup>[5-6]</sup>。

另一种参与心肌细胞氧化应激的重要酶是 NOS。在小鼠左室肥厚的发展过程中, 诱导型 NOS 对心功能产生影响。正常心肌细胞中未检测到 iNOS, 但心衰心肌细胞中 iNOS 增多。iNOS 解偶联参与氧化应激过程, 有研究证实, 可能存在自限制的负反馈循环, 通过增加肌醇衍生的一氧化氮 (NO), 增加精氨酸酶 II 活性和降低 L-精氨酸浓度以限制 NO 产生; 底物利用的限制导致 iNOS 的解偶联和活性氧的生成<sup>[7]</sup>。

心衰时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS 系统) 活性增强, Ang II 激活蛋白激酶 C (PKC), 通过磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路 (P13K/AKT) 进一步增强 NADPH 氧化酶活性<sup>[8]</sup>。同时 Ang II 还可间接增强黄嘌呤氧化酶活性。由于缺氧, 心衰患者心肌细胞 ATP 降解增加, 黄嘌呤氧化酶底物黄嘌呤和次黄嘌呤浓度增加, 使活性氧产生增多。

### 3 心衰时氧化应激所致代谢通路异常对心肌代谢的影响

#### 3.1 对心肌细胞脂肪酸代谢的影响

临床试验发现, 心衰患者心肌细胞脂肪酸代谢下调<sup>[9]</sup>。脱氧核糖核酸结合转录因子 4 (KLF4) 对心肌细胞脂肪酸代谢具有重要促进作用<sup>[10]</sup>, 心衰时 KLF4 表达降低。研究表明, KLF4 缺陷的心肌细胞, 组蛋白去乙酰化酶 3 (SIRT3) 及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 含量减少<sup>[11]</sup>。SIRT3 通过去乙酰化作用激活转录因子叉头框蛋白 O3a (FoxO3a), 然后与锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 和过氧化氢酶基因的启动子区域结合, 进一步上调 SIRT3 表达水平, 清除线粒体活性氧<sup>[12]</sup>。SIRT3 的低表达可导致线粒体代谢酶活性降低和活性氧积累。同时因 NAD<sup>+</sup> 是三羧酸循环和脂肪酸  $\beta$  氧化的关键辅酶, 所以 KLF4 缺乏对心肌细胞代谢, 尤其是脂肪酸代谢影响极大。

临床试验证实, PGC-1 $\alpha$  在控制心肌代谢和功能中起着关键作用<sup>[13]</sup>。PGC-1 $\alpha$  在正常人心肌细胞中高表达, 介导脂肪酸向心肌细胞内的转运, 促进

脂肪酸利用相关酶的转录。PGC-1 $\alpha$  可通过减少线粒体活性氧的产生来减轻氧化应激<sup>[14]</sup>。PGC-1 $\alpha$  基因敲除小鼠早期出现心衰的症状<sup>[15]</sup>。PGC-1 $\alpha$  减少导致脂肪酸氧化和氧化磷酸化所需的蛋白质基因表达减少, 心肌细胞对葡萄糖依赖性更高。PGC-1 $\alpha$  减少导致雌激素相关受体  $\alpha$  (ERR $\alpha$ ) 活性降低, 抗氧化酶产生减少, 线粒体呼吸链复合体 I、呼吸链复合体 II、细胞色素 C 的表达下调, 线粒体电子传递链受损, 心肌细胞代谢紊乱, 活性氧增多, 形成恶性循环。PGC-1 $\alpha$  减少抑制 PPAR $\alpha$  功能, 促使丙二酰对 CoA 水平升高, 同时抑制肉碱脂酰转移酶活性, 使心肌细胞对葡萄糖依赖性增加<sup>[16]</sup>; 但该过程伴随心肌细胞 ATP 减少, 兴奋收缩耦联及离子稳态受损, 以及脂质大量蓄积而形成心肌脂毒性。

#### 3.2 对心肌细胞葡萄糖代谢的影响

活性氧介导 P13K/AKT 信号通路, 促进雷帕霉素靶蛋白激动剂 (Tcad) 的表达, 激活雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路<sup>[16]</sup>。mTOR 激活可促进胰岛素受体底物 (IRS) 降解, 抑制 IRS/P13K/AKT 通路, 降低葡萄糖利用率。在生理状态下, mTOR 通过磷酸化和灭活自噬相关蛋白 (ATG) 抑制细胞自噬, 但在心肌细胞能量代谢紊乱的情况下, P13K/AKT 活性下降, 抑制 mTOR 的活性并诱导心肌细胞自噬<sup>[17-18]</sup>。

除了经典的糖酵解途径外, 部分心肌细胞的葡萄糖代谢也由氧化磷酸戊糖途径 (oxPPP) 和多元醇途径介导。研究表明, 心衰患者心肌细胞的多元醇途径下调, 葡萄糖必须进入糖酵解和 oxPPP 进行代谢; 心衰患者心肌细胞中 oxPPP 途径上调, 当脂肪酸摄取减少时葡萄糖的氧化增加。心肌葡萄糖摄取增强、oxPPP 上调和多元醇途径减少并存时, 可导致 NADPH 氧化酶过量产生和 NOS 脱偶联, 产生大量活性氧<sup>[19]</sup>。

#### 3.3 心衰晚期氧化应激对心肌代谢的影响

随着心衰症状的加重和氧化应激的增强, 心肌细胞糖代谢和脂代谢都将进一步被抑制。心衰早期心肌细胞葡萄糖利用增加, 游离脂肪酸在心肌细胞内积聚。随着活性氧大量生成, 丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 (SER/THR) 被激活, IRS1/2 被降解, IRS/PI3K/AKT 通路被抑制, 最终导致心肌细胞的葡萄糖代谢受到抑制。

当 ATP 的需求增加时, 心肌细胞可通过增加胞质 Ca<sup>2+</sup> 瞬时变化的幅度和频率以及线粒体对 Ca<sup>2+</sup> 的摄取, 加速 NAD<sup>+</sup> 再生, 减少 NADH, 激活三羧酸

循环中的关键脱氢酶以满足 ATP 生成的需要<sup>[20]</sup>。心衰时交感神经系统活性增强, 儿茶酚胺通过  $\beta 1$  受体促进心肌细胞氧化应激, 大量生成活性氧, 导致心肌细胞膜发生脂质过氧化, 人中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 生成增多, HNE 会加速细胞内活性氧尤其是过氧化氢和羟基的生成, 限制内质网对钙的摄取, 进而造成细胞内钙超载。钙可影响心肌细胞线粒体膜蛋白的表达, 致心肌细胞线粒体膜葡萄糖、脂质转运相关蛋白表达下降, 抑制心衰晚期心肌细胞糖代谢和脂代谢通路。

#### 4 小结

氧化应激作为心衰的发病机制之一, 与其他机制相互作用, 直接或间接参与心衰的发病过程。目前, 对氧化应激与心衰关系的研究主要集中在预测价值上, 而对系统干预的研究较少。因此, 进一步阐明氧化应激在心衰中的作用机制, 可能为心衰的防治提供新的靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4):425-435.
- [2] Garla VV, Butler J, Lien LF. SGLT-2 inhibitors in heart failure: guide for prescribing and future perspectives[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(6):59.
- [3] Schofield JH, Schafer ZT. Mitochondrial reactive oxygen species and mitophagy: a complex and nuanced relationship[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(7):517-530.
- [4] Fukai T, Ushio-Fukai M. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis[J]. Cells, 2020, 9(8):1849.
- [5] Dambrova M, Zuurbier CJ, Borutaite V, et al. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165:24-37.
- [6] Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. Antioxidants, 2020, 9(9):864.
- [7] Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, et al. Rethinking endothelial dysfunction as a crucial target in fighting heart failure[J]. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2019, 3(1):1-13.
- [8] Dambrova M, Zuurbier CJ, Borutaite V, et al. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165:24-37.
- [9] Murashige D, Jang C, Neinast M, et al. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart[J]. Science, 2020, 370(6514):364-368.
- [10] Pollak NM, Hoffman M, Goldberg IJ, et al. Krüppel-like factors: crippling and un-crippling metabolic pathways[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(1):132-156.
- [11] Tung B, Xia S. Kruppel-Like factor 4 (KLF4) and its regulation on mitochondrial homeostasis[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 8(9):436.
- [12] Chang G, Chen Y, Zhang H, et al. Trans sodium crocetin alleviates ischemia/reperfusion-induced myocardial oxidative stress and apoptosis via the SIRT3/FOXO3a/SOD2 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71:361-371.
- [13] Chen P, Zhan Q, Bai Y, et al. Serum peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1  $\alpha$  related to myocardial energy expenditure in patients with chronic heart failure[J]. Am J Med Sci, 2019, 357(3):205-212.
- [14] Zhu N, Yan X, Li H, et al. Clinical significance of serum PGC-1  $\alpha$  levels in diabetes mellitus with myocardial infarction patients and reduced ROS-oxidative stress in diabetes mellitus with myocardial infarction model[J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 13:4041-4049.
- [15] Kulikova TG, Stepanova OV, Voronova AD, et al. Pathological remodeling of the myocardium in chronic heart failure: role of PGC-1  $\alpha$  [J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 164(6):794-797.
- [16] Bhatt KN, Butler J. Myocardial energetics and heart failure: a review of recent therapeutic trials[J]. Curr Heart Fail Rep, 2018, 15(3):191-197.
- [17] Chen X, Li Y, Feng M, et al. Maduramicin induces cardiac muscle cell death by the ROS-dependent PTEN/Akt-Erk1/2 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7):10964-10976.
- [18] Gao Y, Zhao D, Xie WZ, et al. Rap1GAP mediates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting autophagy and increasing oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:7848027.
- [19] Chen L, Zhang Z, Hoshino A, et al. NADPH production by the oxidative pentose-phosphate pathway supports folate metabolism[J]. Nat Metab, 2019, 1:404-415.
- [20] Kiyuna LA, Albuquerque RPE, Chen C, et al. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportunities[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 129:155-168.

(收稿:2021-06-30 修回:2022-01-14)

(本文编辑:程雪艳)