

过氧化物酶体增殖物激活受体与糖尿病心肌病

吴勃萱 万仁辉

【摘要】 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 是调节糖脂代谢的关键环节, PPAR 在心功能障碍和糖尿病的发病机制中都起着重要作用, PPAR 激动剂贝特类和噻唑烷二酮类作为降脂和降糖药已在临床使用多年。该文介绍 PPAR 及其相关药物在糖尿病心肌病发病机制中的研究进展。

【关键词】 糖尿病心肌病;过氧化物酶体增殖物激活受体;发病机制

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.03.003

糖尿病性心肌病 (DCM) 是指糖尿病患者在无冠状动脉粥样硬化、高血压和瓣膜性心脏病的情况下发生心室功能障碍。糖尿病患者易发心力衰竭, 且此风险增加独立于肥胖、高血压、血脂异常等危险因素^[1], 而与糖化血红蛋白呈正相关^[2]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 是调节全身能量代谢的脂质传感器。PPAR- α 通过控制脂肪酸转运、脂肪酸氧化和生酮作用, 促进机体对饥饿的适应性反应。PPAR- δ 调节脂质和葡萄糖代谢, 并通过调节糖酵解型肌纤维到氧化型肌纤维的转换, 参与运动的调节。PPAR- γ 通过脂肪合成调节脂质储存、胰岛素敏感性和葡萄糖代谢^[3]。PPAR 与糖脂代谢和心功能障碍关系密切, 提示 PPAR 可能是治疗 DCM 的新靶点。降脂药物贝特类和噻唑烷二酮类分别激活 PPAR- α 和 PPAR- γ , 除了单 PPAR 激动剂, 目前也有双 PPAR 或泛 PPAR 激动剂^[4]。

1 PPAR在心脏能量代谢中的作用

PPAR 在成人心脏中具有不同的表达水平。PPAR- α 和 PPAR- δ 在心脏中的表达水平较高, 与在肝脏和骨骼肌中相似, PPAR- γ 在成人心脏中的表达远低于脂肪组织^[5]。脂肪酸是心脏的主要能量底物, 脂肪酸转运到心肌细胞后, 大部分在线粒体进行 β -氧化, 其余的被酯化为三酰甘油, 作为能量储存^[6]。除脂肪酸外, 心脏也可以代谢葡萄糖、乳酸和酮体产能。不同能量物质代谢可影响心脏的生理性生长和病理性重构, PPAR 在心肌糖脂代谢

和能量稳态中起关键作用。

心脏 PPAR- α 通过脂肪酸转运、脂肪生成、脂肪酸氧化等调节心脏能量代谢, 胎儿代谢表型的特征是高缺氧诱导因子 (HIF) 和低 PPAR- α 活性^[7], 这导致糖酵解相关基因的高表达和脂肪酸分解相关基因低表达。这种代谢表型提供了大量的糖酵解代谢物, 用来合成核苷酸、氨基酸和脂质等, 促进心肌细胞增殖。心肌细胞线粒体丙酮酸载体耗竭会引起早期心脏肥大^[8], 表明糖酵解中间产物丙酮酸-乳酸轴在心肌细胞增殖中起关键作用。心脏 HIF 和 PPAR- α 在新生儿出生后几天内转变为成人表型, 即心脏 PPAR- α 表达增加并负责调节参与脂肪酸代谢基因的表达, 成人表型的心脏能量代谢主要依赖于脂肪酸分解^[7]。PPAR- δ 在成人心脏中同样可调节心肌细胞线粒体脂肪酸氧化和葡萄糖氧化的平衡, PPAR- δ 信号可激活细胞脂肪酸和葡萄糖转运、线粒体氧化和活性氧清除系统等。PPAR- γ 在心脏中的生理作用与心脏脂质平衡以及三酰甘油的储存有关^[9]。

2 PPAR在糖尿病心肌病中的机制研究

高血糖、胰岛素抵抗和心脏胰岛素信号转导受损是 DCM 发病的危险因素, 与心脏能量代谢密切相关的线粒体功能改变, 也是糖尿病患者心功能不全的影响因素^[10]。DCM 在出现心力衰竭前心肌结构、代谢和能量已经发生改变。这些改变包括葡萄糖摄取降低和不受胰岛素控制的脂肪酸氧化升高、心肌细胞内脂滴积累、线粒体功能障碍、高能磷酸盐水平降低、向心性左心室重构和轻微

收缩功能障碍^[11]。这些心脏结构和能量代谢的改变是糖尿病患者心力衰竭风险增加的基础。而 PPAR 在调节脂肪酸转运、线粒体氧化和三酰甘油的合成中起重要作用, PPAR 可能是 DCM 发病机制的关键环节。

2.1 PPAR- α

2 型糖尿病的小样本人群研究虽然没有观察到心脏 PPAR- α 表达水平显著改变^[12], 但心肌细胞特异性过表达 PPAR- α 的小鼠表现出类似 DCM 的表型, 即左室肥大、收缩功能障碍以及脑钠肽表达增加, 抑制 PPAR- α 能阻止 DCM 的发展^[13]。动物实验研究表明, 小鼠心脏 PPAR- α 过表达引起编码参与脂肪酸摄取、转运和氧化相关基因表达增加^[14], 导致心肌高脂肪酸氧化和低葡萄糖利用。此外, PPAR- α 过表达诱导脂肪酸酯化酶和亲脂素的表达, 引起心肌细胞内脂滴过度蓄积^[14], 这表明 PPAR- α 过表达引起脂肪酸摄取与氧化之间的不平衡。2 型糖尿病小鼠心脏中 PPAR- γ -共激活因子 (PGC) 1 β 上调, 并且 PGC1 β 的敲除降低了 PPAR- α 的转录活性, 同时改善了心脏代谢和功能障碍^[15]。与 PGC1 β 具有显著序列同源性的 PGC1 α 通过改变心脏中的基因表达, 调节 DCM 中的脂肪酸氧化和线粒体功能^[16]。通过 PGC1 调节 PPAR- α 活性可能是减轻线粒体功能障碍、改善 DCM 患者心脏功能的诊疗新方向。

PPAR- α 缺陷小鼠的心脏中编码参与脂肪酸转运和氧化的基因表达水平较低^[17], PPAR- α 的缺乏可减少游离脂肪酸代谢基因表达, 诱导心脏能量代谢从游离脂肪酸氧化向葡萄糖代谢的转变。而三酰甘油脂肪酶缺乏引起的 PPAR- α 和 PPAR- δ 的共同表达降低, 也会导致脂质积累过多、心脏功能不全和心肌病^[18]。PPAR- α 诱导心脏游离脂肪酸氧化和利用增加可能是一种代偿机制, 过度的脂肪酸氧化和转运引起了心脏功能障碍。

2.2 PPAR- δ

与 PPAR- α 不同, PPAR- δ 信号转导不仅促进游离脂肪酸的摄取和氧化, 还诱导参与葡萄糖转运和糖酵解相关基因的表达, 这能解释心脏 PPAR- α 过表达小鼠接受高脂饮食后出现心肌病, 而 PPAR- δ 过表达小鼠并没有出现心脏肥大或功能障碍^[19]。另 1 项研究也证实, 诱导心脏 PPAR- δ 表达可引起心肌脂肪酸和葡萄糖的氧化分解代谢增加, 糖原含量和单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 活性降低, 并在离体心脏模型中增强了心脏功能^[20]。与

之相对的是, 心肌细胞特异性 PPAR- δ 敲除引起编码脂肪酸转运、氧化的基因下调和 AMPK 上调, 导致进行性心肌脂滴积累、心脏肥大和功能障碍。PPAR- δ 促进脂肪酸和葡萄糖代谢增加, 可以改善心脏的能量供给, 缺乏 PPAR- δ 引起的心脏能量供给不足可能导致心脏肥大。

2.3 PPAR- γ

PPAR- γ 也在心脏糖脂代谢中发挥重要作用, 在代谢综合征患者的左心室活检样本中, 观察到 PPAR- γ 的高表达与心肌内脂质积累相关^[21]。虽然 PPAR- γ 激动剂增强心肌细胞胰岛素敏感性, 并改善心肌细胞葡萄糖摄取^[22], 但小鼠心肌细胞特异性 PPAR- γ 过表达, 可上调葡萄糖转运、脂质摄取、合成和储存相关基因的表达, 引起心肌细胞内脂肪酸、三酰甘油和糖原的储存以及心脏肥大和功能障碍^[23]。有趣的是, 小鼠心肌细胞特异性 PPAR- γ 敲除也会导致心室收缩功能障碍和心肌细胞内脂质积累^[24]。在 PPAR- γ 过表达小鼠中, 心肌 PPAR- α 敲除反而保护了心脏功能。这表明 PPAR- γ 在心脏致病机制中的复杂作用, 维持 PPAR- γ 在合适的水平可能有利于改善心脏功能。

3 与 PPAR 相关的药物在 DCM 中的作用

现有药物中, PPAR- α 激动剂相关药物包括降脂药和降糖药, 前者包括贝特类和选择性 PPAR- α 调节剂培马贝特, 后者包括二甲双胍和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂。PPAR- γ 激动剂相关药物包括噻唑烷二酮类降糖药。糖尿病人群的随机对照试验结果显示, 使用非诺贝特没有明显改善心力衰竭结局和全因死亡率^[25]。由于传统的贝特类药物对心血管死亡率和全因死亡率的中性结果, 目前《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》将其列为治疗糖尿病合并心血管疾病二线药物^[26]。培马贝特为新型选择性 PPAR- α 调节剂, 比传统贝特类药物降低三酰甘油活性的作用^[27]。另外, 培马贝特可显著降低 2 型糖尿病患者早期血糖和胰岛素水平^[28]。近期研究结果显示, 尽管培马贝特降低了糖尿病患者三酰甘油、极低密度脂蛋白胆固醇的水平, 但经培马贝特治疗后心血管事件发生率并没有降低^[29]。

研究发现二甲双胍调节脂质代谢的作用部分是通过 PPAR- α 途径介导的, 虽然二甲双胍能改善心肌耗氧量, 降低心力衰竭标志物的表达水平^[30], 但二甲双胍对糖尿病患者心血管事件的发生是中性作用。二甲双胍在 DCM 患者中的有效性和安全

性目前尚无定论,需要更多的临床试验进行评估。GLP-1 受体激动剂是一类新型降糖药物,研究表明,在糖尿病小鼠中 GLP-1 受体激动剂通过 PPAR- α 途径改善 DCM 的心脏脂毒性^[31]。然而,针对糖尿病患者心血管事件结局的大型对照试验表明, GLP-1 受体激动剂没有降低糖尿病患者心力衰竭住院风险^[32]。因此,糖尿病合并心力衰竭患者的治疗指南中并未将 GLP-1 受体激动剂作为首选^[26]。

噻唑烷二酮类降糖药是 PPAR- γ 激动剂,罗格列酮由于增加了糖尿病患者心力衰竭住院和心血管死亡的风险,而在欧洲停止生产和销售,但吡格列酮却被发现有心脏保护作用^[33]。这可能与药物对 PPAR- γ 调节的程度不同有关。

4 小结

PPAR 调节多个器官的代谢稳态和功能,包括肝脏、脂肪组织、肠道、骨骼肌、血管和心脏。PPAR 通过调节能量代谢、氧化应激、炎症反应等影响心脏功能。吡格列酮的心脏保护作用提示 DCM 患者 PPAR 维持在合适的水平十分关键。针对 PPAR 不同亚型的双调节剂或多调节剂对改善 DCM 患者的心脏功能可能起重要作用。

参 考 文 献

- [1] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2):88-98.
- [2] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2018, 379(7):633-644.
- [3] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, et al. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(1):36-49.
- [4] Lefere S, Puengel T, Hundertmark J, et al. Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages [J]. J Hepatol, 2020, 73(4):757-770.
- [5] Li SZ, Yang BY, Du Y, et al. Targeting PPAR α for the treatment and understanding of cardiovascular diseases[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(6):2760-2775.
- [6] Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure[J]. Exp Cell Res, 2017, 360(1):12-18.
- [7] Gentillon C, Li D, Duan MX, et al. Targeting HIF-1 α in combination with PPAR α activation and postnatal factors promotes the metabolic maturation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 132:120-135.
- [8] Cluntun AA, Badolia R, Lettlova S, et al. The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Cell Metab, 2021, 33(3):629-648.e10.
- [9] Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(12):809-823.
- [10] Chong CR, Clarke K, Levelt E. Metabolic remodeling in diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(4):422-430.
- [11] Levelt E, Mahmod M, Piechnik SK, et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2016, 65(1):44-52.
- [12] Jia GH, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. Circ Res, 2018, 122(4):624-638.
- [13] Wang L, Bi XT, Han JR. Silencing of peroxisome proliferator-activated receptor- α alleviates myocardial injury in diabetic cardiomyopathy by downregulating 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase 2 expression[J]. IUBMB Life, 2020, 72(9):1997-2009.
- [14] Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes[J]. J Physiol, 2020, 598(14):2977-2993.
- [15] Yin ZW, Zhao YR, He MY, et al. MiR-30c/PGC-1 β protects against diabetic cardiomyopathy via PPAR α [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):7.
- [16] Waldman M, Cohen K, Yadin D, et al. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1 α '[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):111.
- [17] Campbell FM, Kozak R, Wagner A, et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the control of cardiac malonyl-CoA levels: reduced fatty acid oxidation rates and increased glucose oxidation rates in the hearts of mice lacking PPAR α are associated with higher concentrations of malonyl-CoA and reduced expression of malonyl-CoA decarboxylase[J]. J Biol Chem, 2002, 277(6):4098-4103.
- [18] Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G, et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1 α [J]. Nat Med, 2011, 17(9):1076-1085.
- [19] Burkart EM, Sambandam N, Han XL, et al. Nuclear receptors PPAR β / δ and PPAR α direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart[J]. J Clin Invest, 2007, 117(12):3930-3939.
- [20] Liu J, Wang PY, Luo JW, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor β / δ activation in adult hearts facilitates mitochondrial function and cardiac performance under pressure-overload condition[J]. Hypertension, 2011, 57(2):223-230.
- [21] Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome[J]. J Lipid Res, 2009, 50(11):2314-2323.

- of coronary artery bypass grafting in obese patients[J]. J Card Surg, 2020, 35(3):549-556.
- [16] Iddawela S, Mellor SL, Zahra SA, et al. Pedicled or skeletonized bilateral internal mammary artery harvesting-a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(7):647-654.
- [17] Cemerlić-Adjić N, Pavlović K, Jevtić M, et al. The impact of obesity on early mortality after coronary artery bypass grafting[J]. Vojnosanit Pregl, 2014, 71(1):27-32.
- [18] Schwann TA, Ramia PS, Engoren MC, et al. Evidence and temporality of the obesity paradox in coronary bypass surgery: an analysis of cause-specific mortality[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 54(5):896-903.
- [19] Hällberg V, Kataja M, Lahtela J, et al. Obesity paradox disappears in coronary artery bypass graft patients during 20-year follow-up[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(8):771-777.
- [20] Elbaz-Greener G, Rozen G, Carasso S, et al. The relationship between body mass index and in-hospital mortality in patients following coronary artery bypass grafting surgery[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:754934.
- (投稿:2022-08-13 修回:2023-02-28)
(本文编辑:丁媛媛)

=====

(上接第 139 页)

- [22] Jia GH, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3):144-153.
- [23] Son NH, Park TS, Yamashita H, et al. Cardiomyocyte expression of PPARgamma leads to cardiac dysfunction in mice[J]. J Clin Invest, 2007, 117(10):2791-2801.
- [24] Legchenko E, Chouvarine P, Borchert P, et al. PPAR γ agonist pioglitazone reverses pulmonary hypertension and prevents right heart failure via fatty acid oxidation[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(438):eaao0303.
- [25] Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(4):370-380.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [27] Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemaifibrate, a new selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(1):5.
- [28] Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, et al. Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator, pemaifibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(6):1323-1332.
- [29] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemaifibrate to reduce cardiovascular risk [J]. N Engl J Med, 2022, 387(21):1923-1934.
- [30] Dladla PV, Nyambuya TM, Johnson R, et al. Metformin and heart failure-related outcomes in patients with or without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(6):1437-1445.
- [31] Wu LJ, Wang K, Wang W, et al. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR α pathway[J]. Aging Cell, 2018, 17(4):e12763.
- [32] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13):1228-1239.
- [33] Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, et al. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):109.
- (投稿:2022-04-20 修回:2022-06-09)
(本文编辑:洪玮)

=====

(上接第 160 页)

- [23] Chen HL, Chong IW, Lee YC, et al. Krüppel-like factor 5 mediates proinflammatory cytokine expression in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through upregulation of nuclear factor- κ B phosphorylation in vitro and in vivo[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014:281984.
- [24] Kikuchi K, Tancharoen S, Takeshige N, et al. The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(7):13909-13930.
- [25] IFCC Committee on standardization of markers of cardiac damage: premises and project presentation[J]. EJIFCC, 1999, 11(2):45-48.
- (投稿:2022-07-15 修回:2023-01-17)
(本文编辑:胡晓静)