

# 肥厚心肌代谢重构

李聪 祝忠群

**【摘要】** 在压力或容量超负荷等病理条件下,心肌细胞的底物代谢、线粒体功能、代谢底物灵活性以及能量调节和感知机制等发生一系列变化,以适应和维持心肌功能,这些代谢变化称为心肌的代谢重构。心肌代谢重构可引起心肌结构重构,最终导致左室功能不良或心力衰竭。研究心肌细胞代谢重构的特征和规律,选择相关的治疗靶点进行早期干预或逆转代谢重构,对预防和治疗肥厚心肌心力衰竭具有重要临床意义。

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.03.007

在压力或容量超负荷等病理条件下,左心室可发生病理性肥厚,心肌细胞能量代谢发生适应性改变;如果病理性刺激持续存在或进行性加重,心肌代谢则失代偿,甚至出现代谢产物的毒性作用,这种肥厚心肌的代谢变化称为代谢重构<sup>[1]</sup>。心肌细胞代谢重构可引起心肌组织结构重构,最终导致左室功能不良或心力衰竭(心衰)。肥厚心肌的代谢重构先于心衰的发生,是启动和维持心衰的重要因素<sup>[2]</sup>。研究心肌细胞代谢重构的特征和规律,早期针对相关靶点进行治疗,以干预或者逆转肥厚心肌的代谢重构,对预防和治疗心衰具有重要临床意义。

## 1 肥厚心肌的代谢重构

### 1.1 底物代谢变化

**1.1.1 糖代谢变化** 在压力超负荷下,葡萄糖转运蛋白 1 表达增加,葡萄糖摄取增加<sup>[3]</sup>。为维持心输出量,心脏三磷酸腺苷(ATP)消耗增加,生成大量二磷酸腺苷(ADP)和一磷酸腺苷(AMP),通过 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路使果糖-2,6-二磷酸合成增加,激活 6-磷酸果糖激酶 1,促进糖酵解<sup>[4]</sup>。Chen 等<sup>[5]</sup>发现,在压力超负荷初期,心脏葡萄糖氧化增强,帮助心脏维持泵血功能,随着疾病进展,心肌出现线粒体功能障碍和氧化磷酸化损伤,葡萄糖氧化速率下降,糖无氧酵解进一步增强,引起乳酸堆积,加重细胞器的损伤,使 APT 生成减少,最终引起心功能下降。

**1.1.2 脂肪酸代谢变化** 在压力负荷诱导下,心肌细胞的脂肪酸摄取减少,氧化速率下降。在主动

脉瓣狭窄患者中,脂肪酸转位酶(FAT/CD36)表达下降,提示脂肪酸转运能力降低<sup>[6]</sup>。在主动脉弓缩窄(TAC)诱导心肌肥厚的动物模型中,脂肪酸氧化相关酶的表达和活性下降,TAC 术后 2 周的心肌不仅脂肪酸摄取减少,脂肪酸氧化速率也下降<sup>[7]</sup>,可能引起毒性脂质中间产物如神经酰胺或二酰甘油的堆积,进而引起心肌细胞收缩功能障碍。肥厚心肌代谢底物由正常脂肪酸向葡萄糖转变,短期可能有益,但长期会造成心肌损害。

**1.1.3 替代性底物代谢变化** 酮体包括乙酰乙酸、 $\beta$ -羟丁酸和丙酮,是脂肪酸在肝脏进行  $\beta$ -氧化的中间产物。酮体被认为是一种心肌代谢的“超级燃料”。Aubert 等<sup>[8]</sup>研究发现,在压力超负荷诱导的肥厚或衰竭早期心肌中,酮体的摄取及氧化能力增强,同时伴有血浆酮体水平的升高。这被认为是肥厚心肌在脂肪酸氧化受损情况下的一种适应性反应,即通过替代性代谢底物维持心脏 ATP 生成,但是持续性高酮体利用会引起不良后果<sup>[8-9]</sup>。支链氨基酸(BCAA)包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。BCAA 分解代谢障碍与心血管功能障碍及心衰的发生发展关系密切。Kato 等<sup>[10]</sup>研究发现,在压力超负荷小鼠模型的心衰早期,心肌 BCAA 及其代谢产物增加,过量的 BCAA 及其代谢产物会抑制丙酮酸脱氢酶,进而抑制糖代谢,增加心脏对缺血的敏感性。

### 1.2 线粒体功能变化

在压力超负荷诱导的肥厚心肌中,电子传递链复合体 I 和复合体 III 活性增强。为应对增强的心脏后负荷,心肌线粒体的氧化磷酸化能力可能有所增加。在晚期心衰中,电子传递链复合体 I、II、

Ⅲ、Ⅳ活性均下降,提示电子传递链的氧化磷酸化功能减弱,并且可能是肥厚心肌向心衰转变的标志之一。在病理性肥厚心肌中,线粒体功能改变主要表现为氧化磷酸化能力改变、线粒体生物合成改变、钙超载以及活性氧(ROS)生成异常。底物代谢紊乱、毒性脂质中间产物堆积以及 ROS 生成增加与线粒体功能障碍关系密切<sup>[2]</sup>。

### 1.3 代谢灵活性改变

代谢灵活性是指心脏可根据工作负荷、底物可用性以及激素水平自由变换代谢底物的能力。如在剧烈运动时,心脏可快速调节为以葡萄糖和乳酸盐为主的代谢途径。代谢重构中底物代谢改变及线粒体功能障碍会显著影响代谢灵活性<sup>[11]</sup>。代谢灵活性的损伤也是引起心肌中 ATP 水平下降的重要因素之一,最终可导致收缩功能障碍。在病理条件下,代谢灵活性损伤及毒性中间产物堆积,是心功能进行性恶化的重要原因<sup>[12]</sup>。通过直接或间接抑制脂肪酸代谢,增强葡萄糖代谢能力,可部分恢复代谢灵活性,增加心肌 ATP 生成,改善心功能,抑制心肌重构<sup>[11]</sup>。

### 1.4 能量代谢的调节和感知变化

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)可在转录水平发挥重要的代谢调节作用<sup>[2]</sup>。PPAR 是由配体激活的转录因子,存在 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$  等 3 种亚型。PPAR 与配体结合后,与类视黄醇 X 受体(RXR)形成异二聚体并招募共激活因子,形成具有活性的 PPAR $\alpha$ -RXR-PPAR $\gamma$  辅助激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )复合物。在调控脂肪酸和葡萄糖代谢相关酶的基因时,PPAR $\alpha$ -RXR-PGC-1 $\alpha$  复合物与基因启动子区域内的 PPAR 反应元件结合,在转录水平上进行代谢调节。PPAR $\alpha$  在心肌细胞中调节脂肪酸氧化,PPAR $\beta/\delta$  广泛表达,上调多种细胞脂肪酸氧化,PPAR $\gamma$  在脂肪组织中高表达,促进糖摄取和脂肪生成,减少心肌脂肪酸暴露<sup>[7,13]</sup>。在肥厚心肌中,PPAR $\alpha$  及其靶基因表达下降,PPAR $\delta$  及 PGC-1 $\alpha$  被抑制,脂肪酸氧化受损<sup>[14]</sup>。线粒体合成需要 PGC-1 $\alpha$ 、PGC-1 $\beta$  和 PGC-1 共激活因子如核呼吸因子(NRF)、雌激素受体相关受体  $\gamma$ (ERR $\gamma$ ),PGC-1 可与 NRF 相互作用,而后者可调节线粒体氧化磷酸化以及电子传递链基因表达<sup>[15]</sup>。

AMP 活化蛋白激酶(AMPK)是一种能量感知分子,在运动、压力超负荷、心肌缺血等应激压力下,通过刺激 ATP 合成途径及抑制合成代谢途径,

发挥调控能量代谢的作用。在 AMP/ATP 比例升高、Ca<sup>2+</sup>-钙调蛋白依赖性蛋白激酶及肝激酶 B1 等刺激下,AMPK 可被激活。AMPK 激活后,可抑制蛋白合成代谢,促进线粒体生物合成<sup>[2]</sup>。AMPK 可增加葡萄糖和脂肪酸摄取,增强糖酵解和脂肪酸氧化。在动物实验中发现,激活 AMPK 信号通路可改善心功能,减轻心肌肥厚,提高存活率。在压力超负荷诱导的早期肥厚心肌中发现存在 AMPK 激活,在晚期肥厚心肌中 AMPK 活性下降<sup>[16]</sup>。

## 2 治疗靶点

### 2.1 底物代谢调节

2.1.1 糖代谢调节 二氯己酸(DCA)是丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂,可以激活丙酮酸脱氢酶(PDH),增强葡萄糖氧化磷酸化。在高血压诱导心肌肥厚的大鼠模型中,长期给予 DCA,可以激活磷酸戊糖途径,减少氧化应激反应,同时改善心功能,提高动物生存率。Matsubashi 等<sup>[17]</sup>研究发现,DCA 可持续激活 PDH,使乙酰辅酶 A 过量生成,甚至超过三羧酸循环的氧化能力,使组蛋白乙酰化,最终引起 545 个基因表达上调,这可能成为心脏代谢治疗的分子学基础。目前认为,直接刺激葡萄糖的氧化代谢可能是有益的。

2.1.2 脂肪代谢调节 在心肌肥厚或心衰时,相比低脂饮食,高脂饮食可改善高血压诱导的左室重构,改善心肌收缩功能,进而提高心功能。此外,迅速降低血浆脂肪酸浓度会降低心衰患者的心肌收缩效率。这些发现提示,在心肌肥厚或心衰时,心脏逐步失去适应及调节代谢底物迅速变化的能力。Wu 等<sup>[18]</sup>研究发现,通过激活 PPAR $\alpha$  可以防止压力超负荷诱导的心脏重构。然而,也有研究发现,激活 PPAR $\alpha$  增强脂肪酸氧化的同时会损害心脏功能。对于晚期心衰患者,使用左室辅助装置可以纠正全身或局部的代谢紊乱,降低心肌毒性脂质中间产物水平,对改善心功能有积极作用<sup>[19]</sup>。

2.1.3 酮体调节 在肥厚和衰竭的心肌中,酮体可作为心脏替代性代谢底物。在心力衰竭时,心肌过表达 D- $\beta$ -羟丁酸脱氢酶(BDH1)可以减轻压力超负荷诱导的病理性重构<sup>[9]</sup>。相反,抑制酮体氧化会使心功能恶化,加重心脏的病理性重构。

2.1.4 BCAA 调节 BCAA 代谢障碍会促使肥厚心肌向衰竭心肌转变,而促进 BCAA 代谢有利于改善心脏功能,其中  $\alpha$ -酮酸脱氢酶(BCKD)和 PDH 起重要作用。针对 BCAA 相关靶点的干预,可调节肥

厚心肌的细胞能量代谢,进而延缓或改善心衰的发生发展<sup>[19]</sup>。

## 2.2 线粒体功能调节

2.2.1 ROS 调节 辅酶 Q(CoQ)是电子传递链的生理组成部分,从 ROS 中接受电子来清除 ROS。此外,呼吸链中氧化磷酸化速率高度依赖 CoQ 浓度。心衰患者血浆中 CoQ 水平显著降低,且与病情严重程度密切相关。在一项随机双盲对照研究中,口服 CoQ 可显著降低慢性心衰患者的发病率和死亡率<sup>[20]</sup>。

2.2.2 AMPK 与 PGC-1 $\alpha$  调节 低浓度硫化氢可作为电子传递链的电子供体,高浓度硫化氢可抑制细胞色素 C 氧化酶的活性。同时,硫化氢与线粒体生物合成相关蛋白 PGC-1 $\alpha$  和 AMPK 密切相关。在多种病理条件下,内源性硫化氢水平会出现下降。Shimizu 等<sup>[20]</sup>在小鼠缺血再灌注模型中发现,使用 SG-1002 可增加心肌组织的硫化氢水平,通过 AMPK-PGC-1 $\alpha$  信号通路提高心肌内线粒体含量,促进 ATP 生成,缓解左室功能不全。

## 3 小结

肥厚心肌代谢重构在心衰发生和发展过程中具有重要作用,预防和调控心肌代谢重构不但有利于预防和治疗心衰,也是诱导重构心肌反向重构的途径和重要方法<sup>[21]</sup>。在先天性心脏病中,对心肌肥厚及代谢重构的研究较少。在主动脉缩窄、主动脉瓣狭窄等先天性心脏病中,肥厚心肌的代谢特征、与心肌缺血耐受性的关系以及先天性心脏病患儿手术进行辅助循环后心肌反向重构机制,可能均与心肌代谢重构的机制密切相关<sup>[22]</sup>,值得进一步研究。

## 参 考 文 献

[1] Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling[J]. *Circ Res*, 2018, 123(1):107-128.

[2] Peterzan MA, Lygate CA, Neubauer S, et al. Metabolic remodeling in hypertrophied and failing myocardium: a review[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(3):H597-H616.

[3] Pereira RO, Wende AR, Olsen C, et al. Inducible overexpression of GLUT1 prevents mitochondrial dysfunction and attenuates structural remodeling in pressure overload but does not prevent left ventricular dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5):e000301.

[4] Tran DH, Wang ZV. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(12):e012673.

[5] Chen L, Song J, Hu S. Metabolic remodeling of substrate utilization during heart failure progression[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(1):143-154.

[6] Umbarawan Y, Syamsunarno M, Koitabashi N, et al. Myocardial fatty acid uptake through CD36 is indispensable for sufficient bioenergetic metabolism to prevent progression of pressure overload-induced heart failure[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12035.

[7] Kucharski M, Kaczor U. PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  as main regulators of fatty acid metabolism[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2018, 72:853-860.

[8] Aubert G, Martin OJ, Horton JL, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel[J]. *Circulation*, 2016, 133(8):698-705.

[9] Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y, et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(12):e004417.

[10] 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.

[11] Smith RL, Soeters MR, Wüst R, et al. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(4):489-517.

[12] Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8):457-470.

[13] Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5):557-566.

[14] Gupta A, Houston B. A comprehensive review of the bioenergetics of fatty acid and glucose metabolism in the healthy and failing heart in nondiabetic condition[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(6):825-842.

[15] Cheng CF, Ku HC, Lin H. PGC-1 $\alpha$  as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3447.

[16] Kim M, Shen M, Ngoy S, et al. AMPK isoform expression in the normal and failing hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(5):1066-1073.

[17] Matsubashi T, Hishiki T, Zhou H, et al. Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82:116-124.

[18] Wu QQ, Deng W, Xiao Y, et al. The 5-Lipoxygenase inhibitor zileuton protects pressure overload-induced cardiac remodeling via activating PPAR $\alpha$ [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7536803.

[19] Chokshi A, Drosatos K, Cheema FH, et al. Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance, and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure[J]. *Circulation*, 2012, 125(23):2844-2853.

[20] Shimizu Y, Polavarapu R, Eskla KL, et al. Hydrogen sulfide regulates cardiac mitochondrial biogenesis via the activation of AMPK[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 116:29-40.

[21] Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(2):83-96.

[22] Files MD, Kajimoto M, O’Kelly PC, et al. Triiodothyronine facilitates weaning from extracorporeal membrane oxygenation by improved mitochondrial substrate utilization [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(2):e000680.

(收稿:2020-12-04 修回:2021-03-14)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 140 页)

[22] Li W, Huang B, Tian L, et al. Admission D-dimer testing for differentiating acute aortic dissection from other causes of acute chest pain[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(3):591-596.

[23] Wang Y, Tan X, Gao H, et al. Magnitude of soluble ST2 as a novel biomarker for acute aortic dissection[J]. Circulation, 2018, 137(3):259-269.

[24] Dong J, Bao J, Feng R, et al. Circulating microRNAs: a novel potential biomarker for diagnosing acute aortic dissection [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):12784.

[25] Guo T, Zhou X, Zhu A, et al. The role of serum tenascin-c in predicting in-hospital death in acute aortic dissection[J]. Int Heart J, 2019, 60(4):919-923.

[26] Núñez-Gil IJ, Bautista D, Cerrato E, et al. Incidence, management, and immediate- and long-term outcomes after iatrogenic aortic dissection during diagnostic or interventional coronary procedures [J]. Circulation, 2015, 131 ( 24 ): 2114-2119.

[27] Chen YF, Chien TM, Yu CP, et al. Acute aortic dissection type A with acute coronary involvement: a novel classification [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4):4063-4069.

(收稿:2020-12-04 修回:2021-03-23)

(本文编辑:程雪艳)

