优化心肌代谢治疗心力衰竭的研究进展

凌　洋　李竹琴

摘　要　心力衰竭是各种心血管疾病的终末状态,具有高致残率及致死率,因此是目前研究的热点与难点。心力衰竭发生、发展的病理生理机制复杂,其中心肌底物代谢紊乱在心力衰竭的发病中起到重要作用。优化心肌底物代谢有利于改善患者心功能以及延缓心力衰竭的进展。本文将对心力衰竭的心肌底物代谢改变及优化心肌代谢治疗的研究进展做一综述。

关键词　心肌底物代谢　心力衰竭　代谢治疗

中图分类号　R541　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.045

心力衰竭是各种心脏疾病的严重阶段,具有高发生率、致死率及致残率,其5年生存率与恶性肿瘤相仿,是心血管疾病最为常见的死亡原因之一。目前在传统的强心、利尿、扩血管的基础上,神经内分泌激活抑制剂如ACEI或ARB、β受体阻滞剂、醛固酮受体阻滞剂的应用,大大改善了心力衰竭患者的症状,延长了患者的生存时间。但心力衰竭仍不可根治,一部分患者即便给予标准化的治疗,症状仍不能得到有效改善,因此有必要探索治疗心力衰竭的新方案。心脏是一个高动力、高能量消耗的器官,需要充足的能量来维持心肌舒张或收缩。一般说来,心脏可利用多种底物产生能量以满足自身消耗要求,包括脂肪酸、葡萄糖、乳酸、酮体、氨基酸等,其中脂肪酸和葡萄糖氧化是主要的产能方式。线粒体是产生三磷酸腺苷(ATP)的场所。近期研究表明,心力衰竭中心肌细胞线粒体发生病理性改变,线粒体的底物代谢障碍会影响心脏能量供给,从而恶化心脏功能、诱发心脏重构。本文将对心力衰竭的心肌底物代谢的改变及其发生机制,以及优化心肌能量代谢治疗的研究进展做一综述。

一、慢性心力衰竭的底物代谢及机制

1. 慢性心力衰竭的底物代谢改变:心脏跳动需要能量,在相同氧量下,葡萄糖代谢产能的效率明显高于脂肪酸代谢的效率,约40 %,换句话说,在产生相同ATP下,脂肪酸需要更多的氧气,约多耗15 %的氧气量[1]。在心力衰竭中,脂肪酸代谢紊乱促进循环脂肪酸水平升高,同时解偶联蛋白的合成增加,这会导致质子外漏和跨线粒体内膜的电化学梯度驱散,从而会减少ATP产生量和增加氧耗量[2,3]。因此,在心力衰竭中,从能量代谢需求增加的基础上,葡萄糖可能是优选的底物。

2. 慢性心力衰竭的底物代谢改变的发生机制:(1)交感神经系统过度活跃:目前,有多种发病机制与心力衰竭进展相关。其中,交感神经系统过度活跃是心力衰竭的主要发生机制之一,大量儿茶酚胺类释放入血,通过激动β-肾上腺素受体来维持机体有效循环。另一方面,循环中过多的儿茶酚胺类会加快脂肪分解,增加血浆脂肪酸浓度,加快心肌细胞摄取脂肪酸,最终促进脂肪酸利用,但是过多的脂肪酸利用会进一步加重氧耗,从而导致心脏产能效率减少,最终加速心力衰竭的进展。(2)胰岛素抵抗:心脏是一种胰岛素敏感、高能量消耗的器官。心肌的IGF-1-IRS-PI_3K-Akt通道在心肌细胞生长以及生存中占据着重要地位,同时能够调控心肌底物代谢并影响心脏功能[4]。在体内或体外的研究表明,快速激活Akt具有保护心脏的效应,相反,长期激活Akt反而会出现负性作用,这可能与其负反馈抑制上游通路有关。一般而言,快速激活Akt会加强葡萄糖转运体4(GLUT4)的表达,从而促进葡萄糖的摄取;然而慢性激活Akt与胰岛素抵抗相关,并且致使GLUT4表达减少,最终使得葡萄糖利用减少[2]。据研究表明,超过60 %的心力衰竭患者会出现胰岛素抵抗,而超高胰岛素血症是胰岛素抵抗的一种重要特点[5]。由于长期胰岛素的刺激作用,会进一步降低Akt活性,诱导IRS、PI_3K的降解,从而影响心肌底物代谢紊乱,最终导致心肌能量产生不足,可能会进一步加重心力衰竭的发展[6]。而且,在心力衰竭患者中,脂肪酸代

基金项目:黑龙江省教育厅基金资助项目(11521166)

作者单位:150001　哈尔滨医科大学第一附属医院CCU病房

通讯作者:李竹琴,教授,硕士生导师,电子信箱:lzhuqin@yahoo.com

谢的紊乱以及 RASS 系统过度激活会进一步加重胰岛素抵抗,导致上述通道信号传送出现异常。因此,即使葡萄糖是一种高效率底物,但是由于胰岛素抵抗会阻止这种适应性的反应,反而会进一步损伤心功能并诱发能量产生不足。(3)线粒体功能障碍:线粒体是机体氧化营养物质及生成 ATP 的主要场所。线粒体功能障碍主要表现为 ATP 生成减少、活性氧(ROS)增多以及生物合成减少。Hoppel 等[7]发现衰竭心肌细胞中,氧化能力下降,ATP 生成减少。在心力衰竭动物模型中,线粒体中氧化呼吸链传递电子过程发生障碍,这些改变不仅破坏线粒体正常的氧化磷酸化通路,还进一步增加 ROS。当机体 ROS 产生增多时,会不可逆转地损伤生物高分子物质,与质膜发生脂质过氧化反应,引起蛋白质变性,甚至与 DNA 反应,最终诱导细胞死亡[8]。另外,ROS 本身可诱导线粒体产生更多的 ROS,即 ROS 诱导 ROS 释放(RIRR)[9]。RIRR 会在氧化应激下触发线粒体通透性转变孔的开放,导致线粒体膜电位下降和 ROS 向胞质释放,进一步破坏线粒体功能,甚至引起细胞凋亡。另外,过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α(PGC-1α)可作用线粒体转录相关基因调节线粒体生物合成。它可激活核呼吸因子(NRF-2)和线粒体转录因子 A(mt-TFA),反过来刺激线粒体蛋白的基因表达增加,诱导线粒体生物合成[10]。另外心力衰竭时细胞内游离脂肪酸浓度增加会促进解偶联蛋白(UCPs)基因表达增加,UCPs 位于线粒体内膜,可降低线粒体膜电位。当 UCPs 增多时,会使氧化磷酸化解偶联,并介导氧化应激引起线粒体功能障碍。

二、心肌能量代谢的优化治疗

心肌能量代谢紊乱与心力衰竭间可形成恶性循环,从而加重心脏功能障碍。增加心肌脂肪酸代谢会加重氧耗,如上讨论,与葡萄糖代谢相比,脂肪酸会明显降低心肌产能效率。如果心肌细胞摄取脂肪酸过多,超过心肌储存能力,可能会进一步加重心肌脂毒性的可能性。因此,在理论上,优化心肌底物代谢的药物通过抑制脂肪酸代谢和或加强葡萄糖代谢以及改善线粒体功能可在一定程度上可延缓心力衰竭的发展。

1. 调节脂肪酸代谢:(1)烟酸类药物:烟酸类药物能够降低循环中 VLDL 和 LDL 浓度,提高 HDL 浓度,被证实具有抗动脉粥样硬化作用。近期文献报道,烟酸类药物能够改善心肌能量代谢,其通过抑制脂分解,降低循环中脂肪酸浓度,最终减少脂肪酸 β-氧化。在临床研究中,烟酸类能够改善心肌耗氧率,增加心脏的呼吸商,同时促进心肌底物代谢由脂肪酸转变成葡萄糖,最终改善心脏产能效率。但是目前对于其在心力衰竭患者中的应用仍需要进一步研究来明确其安全性以及适用性。(2)曲美他嗪:曲美他嗪广泛用于抗心肌缺血的治疗。其通过抑制脂肪酸 β-氧化的限速酶(3-KAT)的作用来限制脂肪酸氧化,从而将心肌底物代谢由脂肪酸氧化转化为葡萄糖氧化,并加强糖酵解与糖有氧氧化的偶联,因此改善心脏产能效率,并最终改善心脏功能[11,12]。在实验研究中,曲美他嗪通过恢复氧化磷酸化、保护心肌细胞以及阻止细胞内钠、钙离子集聚等作用机制发挥心脏保护作用[13]。另外,曲美他嗪能够增加 PCr/ATP 的比率,通过提高心肌细胞高能磷酸键的水平来调剂能量代谢的改变。(3)β 肾上腺素受体阻滞剂:β 肾上腺素受体阻滞剂目前心力衰竭主要治疗药物之一,其作用机制涉及减慢心率,减少心肌耗氧量,改善心肌能量代谢;抑制交感神经-内分泌轴激活,保护心肌;逆转心脏重构,保护残存的心肌功能。近期研究表明,美托洛尔治疗心力衰竭的机制主要是改善线粒体膜受损程度,促进葡萄糖代谢,抑制脂肪酸氧化,改善心肌产能效率,从而优化心脏功能[14]。另外,卡维地洛减少心力衰竭患者的脂肪酸摄取,反过来能够加强葡萄糖代谢,改善心脏氧耗,从而延缓心力衰竭的进展[15,16]。(4)CPT-1 抑制剂(肉碱脂酰转移酶Ⅰ抑制剂):CPT-1 抑制剂主要调节脂肪酸摄取的关键酶,如冠心宁被证实是抗心肌缺血的药物。通过降低脂肪酸的摄取,从而促进葡萄糖的代谢,研究表明长期服用冠心宁能够加强肌浆网钙离子摄取以及 SERCA2A 的表达,从而改善心功能[2]。其最近的研究显示服用冠心宁的心力衰竭患者能够改善左心室射血分数及运动能力[17]。但是,由于长期服用冠心宁会引起严重的不良反应,特别是肝功能受损,限制其在心血管疾病中的应用。

2. 调节葡萄糖代谢:(1)双氯乙酸(DCA):DCA 能够激活葡萄糖糖酵解途径的关键酶(丙酮酸脱氢酶),从而加强心肌葡萄糖氧化,抑制脂肪酸代谢,同时促进糖酵解与糖有氧氧化的偶联,从而改善心脏产能的效率[18]。在小型的临床试验中,DCA 能够改善冠心病患者左心室搏出量[2]。但是仍需要进一步的研究来评估其在心力衰竭患者中的作用。(2)胰高血糖素-1(GLP-1):GLP-1 是一种肠促胰岛素,能

够促进餐后胰岛素释放,并增加胰岛素敏感度。在临床研究中,注入 GLP-1 后可改善缺血心肌细胞的葡萄糖代谢,其可能机制涉及 GLP-1 与心肌细胞表面 GLP-1 受体结合,上调心肌细胞的 GLUT4,激活蛋白激酶 A,从而加强心肌细胞摄取葡萄糖,最终改善心功能[19,20]。研究表明,心力衰竭患者(NYHA 分级 Ⅲ~Ⅳ)在常规治疗的基础上加用 GLP-1 后,均可提高左心室射血分数,改善左心室功能,进一步缓解症状[21]。另外,GLP-1 对心功能改善的机制除了与改善心肌能量代谢相关,与其抑制心肌细胞凋亡,减弱炎性反应有关[22]。因此,GLP-1 不仅能够改善糖尿病的预后,未来可能会用于治疗心力衰竭,改善心功能,但仍需要大规模临床试验评估其安全性。

3. 优化线粒体功能:(1)白藜芦醇:PGC-1 在调控心肌能量代谢方面占有重要作用,Riehle 等[23]发现在缺乏 PGC-1 的小鼠模型中,线粒体功能障碍,线粒体生物合成减弱,而且,小鼠易诱导成心力衰竭模型。在 PGC-1 过度表达的小鼠模型中,通过内毒素诱导形成心力衰竭模型后,心功能较对照组明显改善。因此,在理论上可通过上调 PGC-1 改善心力衰竭患者的心功能。研究表明,PGC-1 可被 NAD+依赖性去乙酰化酶沉默信息调节因子 2(sir2)相关酶 1(SIRT1)通过去乙酰化作用而激活。白藜芦醇,是红酒中发挥心血管保护作用的主要物质,也是目前 SIRT1 最强的激活剂。在心肌研究中,有研究者指出,其通过激活 SIRT1 进一步调节其下游基因 PGC-1α 和 NRF-2 来改善线粒体功能,增加线粒体生物合成,重要的是,白藜芦醇可通过改善改善线粒体质量、数量及功能可降低盐敏感度高血压大鼠心力衰竭发生。因此,该药对心脏的有益作用已经得到证实。但是是否能用于心力衰竭,还需要进一步开展临床研究。(2)辅酶 Q10:心力衰竭时 ROS 增多,过多的活性氧会进一步损伤线粒体功能,与心力衰竭形成恶性循环。所以,改善线粒体氧化应激是一种具有前景的治疗方案。辅酶 Q10,又称泛醌,是人体内唯一的辅酶 Q 物质,参与生物细胞呼吸链中电子传递,调控细胞氧化还原反应。现已证实其具有抗氧化和清除自由基的作用,因此能够减轻 ROS 对线粒体的破坏,保护线粒体功能。在心力衰竭患者中,心肌组织中辅酶 Q10 含量明显降低,并且与心力衰竭的严重程度相关。临床研究表明,联合使用辅酶 Q10 治疗心力衰竭患者,结果显示明显改善患者生活质量及左心室射血分数。此外,多项研究表明证实辅酶 Q10 能够改善心力衰竭患者的心功能。

综上所述,近年来对心力衰竭发展过程与心肌能量代谢过程有了新的认识,在心力衰竭发生、发展过程中,伴随着底物代谢变化及线粒体功能障碍。通过优化心肌底物代谢及保护线粒体的功能,可望改善心脏功能,延缓心力衰竭进展。目前虽然尚无明确的大型临床试验证实优化能量代谢的作用,但是这为未来治疗心力衰竭提供了新靶点和新方向。

参考文献

1 Jagdip SJ, Wendy K, Wei W, *et al*. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation — A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(7): 1333-1350

2 Nagoshi T, Yoshimura N, Rosano G, *et al*. Optimization of cardiac metabolism in heart failure[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(35): 3846-3853

3 Ozcan C, Palmeri M, Horvath TL, *et al*. Role of uncoupling protein 3 in ischemia-reperfusion injury, arrhythmias, and preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(9): 1192-1200

4 Zhang K, Li L, Qi Y, *et al*. Hepatic suppression of Foxo1 and Foxo3 causes hypoglycemia and hyperlipidemia in mice[J]. Endocrinology, 2012, 153(2): 631-646

5 Paolillo S, Rengo G, Pellegrino T, *et al*. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(10): 1148-1153

6 Qi Y, Xu Z, Zhu Q, *et al*. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38a MAPK during insulin resistance[J]. Diabetes, 2013, 62(11): 3887-900

7 Hoppel CL, Tandler B, Fujioka H, *et al*. Dynamic organization of mitochondria in human heart and in myocardial disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(10): 1949-1956

8 郁军超,薛连壁. 机体 ROS 的产生及对生物大分子的毒性作用[J]. 山东医药,2012,52(8):94-96

9 Biary N, Xie C, Kauffman J, *et al*. Biophysical properties and functional consequences of reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release in intact myocardium[J]. J Physiol, 2011, 589(21): 5167-5179

10 Sheng B, Wang X, Su B, *et al*. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2012, 120(3): 419-429

11 Yang YY, Zhang HM, Li XY, *et al*. Effects of PPARα/PGC-1α on the energy metabolism remodeling and apoptosis in the doxorubicin induced mice cardiomyocytes in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12216-12224

12 Chrusciel P, Rysz J, Banach M, *et al*. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease[J]. Drugs, 2014, 74(9): 971-980