

心力衰竭与线粒体功能障碍的研究进展

丁娟 刘地川 综述

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】慢性心力衰竭的心肌细胞通常会出现能量代谢重构,造成心肌能量缺乏并且会促进心室肌的重构,加快心肌的衰竭。衰竭心肌能量代谢重构的过程主要包括高能磷酸盐代谢的改变、底物利用的转变、线粒体的功能障碍及氧化应激损伤等,而衰竭心肌发生能量代谢紊乱的关键环节是线粒体的功能障碍。

【关键词】心力衰竭; 能量代谢; 线粒体; 曲美他嗪

【中图分类号】R541.6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.022

Research Progress of Heart Failure and Mitochondrial Dysfunction

DING Juan, LIU Dichuan

(Cardiovascular Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】Myocardial energy metabolism will alter greatly in chronic heart failure, leading the energy reduction, promoting the development of myocardial remodeling, and accelerating the heart failure. Myocardial energy metabolism remodeling mainly includes changes of high-energy phosphate metabolism, substrate utilization, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, etc. Mitochondria dysfunction play a pivotal role in myocardial metabolism disorder in chronic heart failure.

【Key words】Heart failure; Energy metabolism; Mitochondria; Trimetazidine

在 2004 年, van Bilsen 等^[1]就提出了能量代谢重构,指为心肌细胞提供能量的营养物质发生代谢紊乱以及心肌细胞的代谢途径发生变化,造成能量供应不足,进一步影响心脏的结构和功能,加重心力衰竭(心衰)的进展。线粒体具有正常的功能,是能量产生的核心,线粒体出现功能障碍就会造成能量产生不足,想要明确衰竭心肌出现功能障碍的机制,研究衰竭心肌线粒体的功能变化非常重要,同时这对于改善心衰患者的心脏功能、延缓心衰进展以及提高患者的生活质量也是很有意义的。

1 线粒体的生物作用

能量的产生主要是通过糖、脂肪、氨基酸等营养物质在机体内进行有氧氧化、丙酮酸氧化脱羧、脂酸水解以及三羧酸循环等途径实现的,由于线粒体内膜、外膜和基质上存在着催化三羧酸循环所需要的酶,故三羧酸循环途径产生腺苷三磷酸(ATP)的场所是线粒体,心肌细胞需要不断产生 ATP 来维持自身的功能。线粒体在为细胞生命活动提供能量方面起着至关重要的作用,这

与线粒体复杂的超微结构以及线粒体内存在着氧化呼吸链和氧化磷酸化酶体系密切相关,这是能量产生过程中不可或缺的,有研究表明心肌细胞内线粒体约占心肌细胞体积的 1/3^[2],间接说明心肌能量的供应离不开具有正常功能和结构的线粒体,一旦线粒体发生功能障碍势必会影响心肌的功能。近年来多项研究已证实线粒体的功能和结构改变与多种心血管疾病有关,如心律失常、心肌病及心衰等^[3-4]。

2 心衰时线粒体的功能变化

2.1 线粒体酶活性降低

心脏源源不断地生成 ATP 是其维持自身泵功能的必要前提,而 ATP 的产生主要是通过线粒体的呼吸链氧化磷酸化途径实现的,故线粒体内膜、外膜和基质上酶复合物的含量以及酶的活性在物质代谢产生能量的过程中具有十分重要的作用。细胞内的能量主要以磷酸肌酸(PCr)的形式储存,有研究已证实衰竭心肌细胞处于能量饥饿状态,较正常心肌细胞相比衰竭心肌细胞产生的 ATP 含量以及作为能量储备指

基金项目:国家自然科学基金面上项目(30670870);重庆市科委项目(CSTC2012jjA10085)

作者简介:丁娟(1990—),硕士在读,主要从事慢性心力衰竭、心肌能量代谢研究。Email:1059947885@qq.com

通信作者:刘地川(1967—),主任医师,主要从事慢性心力衰竭等心血管疾病研究。Email:ldc670220@163.com

数的 PCr/ATP 比值都是显著降低的^[5],这充分说明了衰竭心肌细胞能量合成不足。Song 等^[6]研究表明在压力超负荷条件下诱导的充血性心衰大鼠 ATP 酶的表达较正常大鼠下降;同时有研究还发现在心衰的动物模型和终末期的心衰患者中,心肌细胞线粒体酶复合物的含量及活性均有不同程度的降低^[7],从而减少了 ATP 的生成,这为更深入研究针对提高呼吸链酶复合物活性的药物来治疗心衰提供了理论支持。

2.2 线粒体数量的改变和功能紊乱

心肌细胞能量产生的关键部位是线粒体,线粒体发生功能障碍将会导致心肌高能化合物的含量减少,进而影响心肌功能。Gzman 等^[8]发现在充血性心衰患者中,衰竭心肌细胞的线粒体数量是减少的,约减少了 78%;也有研究发现在肥厚型心肌病患者中线粒体的形态、数量和功能发生了改变,造成能量产生不足^[9]。Schulz 等^[10]建立了阿霉素诱导的小鼠心衰模型,并运用转基因技术表达小鼠的线粒体能量代谢调节蛋白——frataxin 蛋白,与对照组相比后发现,表达 frataxin 蛋白的衰竭心肌细胞高能化合物的含量、心排量以及心脏的射血分数明显增加,提示通过表达线粒体调节蛋白提高线粒体能量代谢水平对于延缓心衰的进展可能有利。

2.3 线粒体氧化应激和基因突变

线粒体是能量产生的主要场所,同时也是细胞内活性氧(ROS)的主要来源地,故心衰时线粒体功能障碍会造成 ROS 的大量产生,过多蓄积的 ROS 会攻击线粒体 DNA 和线粒体蛋白,造成线粒体 DNA 结构和功能的损害,同时还会触发线粒体所诱发的心肌细胞凋亡,而由此导致的线粒体氧化呼吸链的功能障碍又会增加 ROS 的产生,从而形成恶性循环^[11]。有研究表明在衰竭心肌细胞内线粒体的基因突变率显著升高,同时突变的线粒体基因积累到一定程度后会导致线粒体发生畸变并使线粒体氧化呼吸链相关酶复合体的活性以及线粒体蛋白的合成受到影响,从而导致线粒体功能异常,严重影响线粒体的能量代谢,造成心肌细胞处于能量饥饿状态,加重心衰的进展^[12]。辅酶 Q 是细胞内具有亲脂性的抗氧化剂,也是线粒体氧化呼吸链中的电子传递体,它可以稳定线粒体 DNA 和调节细胞凋亡,减少 ROS 的产生,从而改善衰竭心肌细胞的能量代谢^[13]。小分子的 ss-31 肽可以减轻高血压诱导心衰模型的氧化应激反应,减少 ROS 的产生,从而改善心功能^[14]。

2.4 线粒体钙超载

钙离子在细胞完成正常的生物功能方面具有重要的作用,这一作用的维持需要钙离子转运机制来保证细胞内外合适的钙离子浓度差。而衰竭心肌细胞内线粒体会产生大量的 ROS,氧化性损伤使钙离子转运机制失常导致大量的钙离子进入心肌细胞内,线粒

体会摄取细胞内过多的钙离子,结果造成线粒体内钙离子蓄积并导致细胞死亡,由于衰竭心肌细胞内线粒体数量减少,肌浆网摄取钙离子的能力下降,大量的钙离子蓄积于线粒体内又会造成线粒体肿胀变形,减弱了线粒体的氧化磷酸化造成 ATP 合成不足。目前发现的衰竭心肌细胞内钙离子超载造成细胞损伤的主要机制有:(1)心衰时心肌线粒体功能异常造成大量 ROS 的产生,氧化性损伤使钙离子转运机制失常导致大量的钙离子进入心肌细胞内^[15];(2)激活钙离子依赖性磷脂酶,分解膜磷脂引起线粒体膜损伤,使线粒体膜的通透性增加进而使线粒体发生肿胀变形阻碍了能量产生的过程^[16];(3)激活钙离子依赖性蛋白酶,在钙离子及其他条件的作用下,黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,而黄嘌呤氧化酶可以产生自由基对机体造成氧化性损伤,被异常激活的蛋白酶可以使细胞内许多酶失去活性以及破坏细胞正常骨架;(4)激活钙离子依赖性核酸内切酶,核酸被水解后不能进行转录从而影响了细胞依靠转录来进行的潜在修复过程;(5)激活一氧化氮(NO)合成酶^[17],使 NO 和超氧阴离子的生成增多,加重细胞的氧化性损伤和凋亡,使细胞进入恶性循环中。有研究表明,二十二碳六烯酸可抵抗钙离子诱导的线粒体膜高敏感性和高通透性,减弱左室功能障碍的发展^[18]。

2.5 解偶联蛋白的合成增加

解偶联蛋白(UCP)位于线粒体内膜上,心衰早期脂肪酸的氧化降低导致大量游离脂肪酸堆积在心肌细胞,这会使 UCP 合成增加,当它被激活时可形成质子通道,使线粒体内膜上的质子转运加快,使 ATP 合成所依赖的线粒体内膜上的电、化学梯度改变而减慢了氧化磷酸化的过程,阻碍了 ATP 的合成,同时脂肪酸的氧化会消耗大量的氧,势必会加重心肌的缺氧^[19]。Murray 等^[20]在结扎大鼠冠状动脉建立的心衰模型中发现,心肌细胞 UCP3 的表达与对照组相比增加了 53%,P/O 的比值是下降的(表明每消耗 1 mol 氧生成的 ATP 量是减少的),还发现游离脂肪酸的水平是升高的,并且与 UCP3 增加的程度呈正相关($r = 0.81$),从中可得知 UCP3 表达增加与衰竭心肌细胞能量缺乏有关,即加剧了衰竭心肌细胞的能量缺乏。非诺贝特是过氧化物酶体增植物激活受体 α 的激动剂,过氧化物酶体增植物激活受体 α 被激活后可加速三酰甘油的分解代谢从而降低血三酰甘油水平,其还可以通过减弱脂肪酸合成酶的活性来抑制脂肪酸的合成,同时升高高密度脂蛋白,有研究发现非诺贝特对严重的血管事件如非致死性卒中、非致死性心肌梗死的二级预防具有临床意义^[21],这对于心衰的治疗也许具有重要作用,不过还需进一步研究来明确。抑制交感神经活性的 β 受体阻滞剂如美托洛尔、卡维地洛可通过降低游离脂肪酸水平来减轻心肌线粒体功能的

损害,从而改善心功能^[22]。心衰时心肌细胞能量代谢底物及途径等发生改变以及心肌细胞出现肥大和纤维化,这些变化都会造成心肌细胞能量的供应不足,衰竭心肌细胞 UCP 表达增加又会进一步加重能量缺乏,势必会加剧心功能的恶化,由此可以设想通过调控 UCP 的表达来改善心肌能量缺乏。

3 改善衰竭心肌能量代谢的措施

有研究证实曲美他嗪能抑制脂酸 β 氧化相关酶的活性,使游离脂酸氧化减少,碳水化合物的氧化增加,为衰竭心肌细胞提供能量并提高心衰患者的运动耐量,还可以提高线粒体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸脱氢酶的活性和三羧酸循环的进行,使线粒体 ATP 的合成增加,改善缺血后的心功能^[23]。衰竭心肌细胞线粒体的氧化应激反应对心肌细胞的损伤是显著的, Lu 等^[24] 建立压力负荷条件下诱导的心衰模型,发现过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α 可以上调心肌细胞超氧化物歧化酶-2 及硫氧还蛋白,减轻氧化应激反应对心肌细胞的损伤;吴泓权等^[25] 通过超声微泡介导丙二酰辅酶 A 脱羧酶(MCD)-microRNA 干扰质粒靶向抑制梗死后心肌 MCD,证实超声微泡介导 MCD-microRNA 干扰质粒靶向转染入梗死后心肌,可增加丙二酰辅酶 A 含量,同时降低乳酸的含量来改善心功能。

4 展望

线粒体的功能障碍在心衰的发展过程中起着重要的推动作用,研究衰竭心肌线粒体功能变化对于明确衰竭心肌细胞能量代谢重构的机制很有意义,同时为治疗心衰提供了新思路,那就是通过改善线粒体功能来治疗心衰,延缓心衰的进展,但需进行大量科学、合理的临床试验来明确针对这一靶点的药物疗效及其对心衰患者远期预后的影响。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V, et al. Bioenergetics of the failing heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813: 1360-1372.
- [3] Dorn GW. Mitochondrial dynamics in heart disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 233-241.
- [4] Ong SB, Hall AR, Hausenloy DJ. Mitochondrial dynamics in cardiovascular health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19: 400-414.
- [5] Chen Y, Wang Y, Chen J, et al. Roles of transcriptional corepressor RIP140 and coactivator PGC-1 α in energy state of chronically infarcted rat hearts and mitochondrial function of cardiomyocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 362: 11-18.
- [6] Song R, Zhu SJ, Zhang HM, et al. ATPase may play a critical role in disturbance of energy metabolism in congestive heart failure rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3654-3658.
- [7] Guzman MG, Baez A, Cordoba R, et al. Role of mitochondria and reactive oxygen species in the progression of heart failure[J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2010, 67(4): 150-158.
- [8] Guzman MG, Baez A, Cordoba R, et al. Role of mitochondria and reactive oxygen species in the progression of heart failure[J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2010, 67(4): 150-158.
- [9] Unno K, Isobe S, Izawa H, et al. Relation of functional and morphological changes in mitochondria to mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(15): 1853-1862.
- [10] Schulz TJ, Westermann D, Isken F, et al. Activation of mitochondrial energy metabolism protects against cardiac failure[J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(11): 843-853.
- [11] Maack C, Bohm M. Targeting mitochondrial oxidative stress in heart failure throttling the afterburner[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 83-86.
- [12] Pohjoismäki JL, Boettger T, Liu Z, et al. Oxidative stress during mitochondrial biogenesis compromises mtDNA integrity in growing hearts and induces a global DNA repair response[J]. *Nucl Acids Res*, 2012, 40: 6595-6607.
- [13] Chandran K, Aggarwal D, Migrino RQ, et al. Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome C oxidase in rats: cardioprotection by Mito-Q[J]. *Biophys J*, 2009, 96(4): 1388-1398.
- [14] Dai DF, Chen T, Szeto H, et al. Mitochondrial targeted antioxidant peptide ameliorates hypertensive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 73-82.
- [15] Sten O, Vladimir G, Boris Z. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460: 72-81.
- [16] Mejia EM, Cole LK, Hatch GM, et al. Cardiolipin metabolism and the role it plays in heart failure and mitochondrial supercomplex formation[J]. *Cardiovasc Haematol Disorders Drug Targets*, 2014, 14: 98-106.
- [17] Naiel A, Barak Z, Fuad F, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients[J]. *Nitric Oxide*, 2015, 47: 91-96.
- [18] Khairallah RJ, O'shea KM, Brown BH, et al. Treatment with docosahexaenoic acid, but not eicosapentaenoic acid, delays Ca^{2+} -induced mitochondria permeability transition in normal and hypertrophied myocardium[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335: 155-162.
- [19] 林立. 果糖激酶和脂联素对心力衰竭心脏能量代谢的影响[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(4): 99-602.
- [20] Murray AJ, Cole MA, Lygate CA, et al. Increased mitochondrial uncoupling proteins, respiratory uncoupling and decreased efficiency in the chronically infarcted rat heart[J]. *Mol Cell Cardiol*, 2008, 44: 694-700.
- [21] Wang D, Liu B, Tao W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10: CD009580.
- [22] Loiacono F, Alberti L, Lauretta L, et al. Metabolic therapy for heart failure [J]. *Recenti Prog Med*, 2014, 105(7): 288-294.
- [23] Stefan G, Michał M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure[J]. *Cardiology*, 2015, 131(1): 22-29.
- [24] Lu Z, Xu X, Hu X, et al. PGC-1 α regulates expression of myocardial mitochondrial antioxidants and myocardial oxidative stress after chronic systolic overload[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13: 1011-1022.
- [25] 吴泓权, 刘地川, 童欣, 等. 超声微泡介导 MCD-microRNA 干扰质粒对大鼠心肌梗死后心功能的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(5): 400-404.

收稿日期: 2015-09-23