

## 心力衰竭与心肌线粒体代谢

季春影<sup>1</sup> 张瑞英<sup>2</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】**心力衰竭作为各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,是影响中国国民健康及社会经济的严重疾病之一;尽管治疗手段不断改进,心力衰竭的病死率和再住院率仍较高,需对其病理生理进行深入研究。近年来的研究更加关注心力衰竭与心肌线粒体生物代谢的关系,其中包括线粒体的动态平衡、代谢、氧化应激和线粒体代谢相关信号分子等,线粒体有望成为心力衰竭治疗的新靶点。现阐述心力衰竭时能量代谢与心肌线粒体的关系以及心力衰竭治疗中线粒体靶向治疗的重要性。

**【关键词】**心力衰竭;能量代谢;线粒体;氧化应激

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.017

## Heart Failure and Myocardial Mitochondrial Metabolism

Ji Chunying<sup>1</sup>, ZHANG Ruiying<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Medical Critical Care Unit, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】**As a serious manifestation or late stage of various heart diseases, heart failure is one of the serious diseases affecting the national health and social economy of China. Despite the continuous improvement of treatment methods, the mortality rate and rehospitalization rate of heart failure are still high, and it needs to be in-depth study of pathophysiology. In recent years, studies have focused more on the relationship between heart failure and myocardial mitochondrial biological metabolism, including mitochondrial dynamic balance, metabolism, oxidative stress and mitochondrial metabolism-related signaling molecules. Mitochondria are expected to become a new target for the treatment of heart failure. This article will describe the relationship between energy metabolism and myocardial mitochondria in heart failure and the importance of mitochondria-targeted therapy in the treatment of heart failure.

**【Key words】**Heart failure; Energy metabolism; Mitochondria; Oxidative stress

心力衰竭(心衰)是心脏结构和功能异常引起的心室充盈或射血能力受损而导致的一系列临床综合征。随着中国居民心血管病危险因素普遍暴露,心衰在低龄和低收入群体中表现为增长趋势。心肌能量代谢异常是心衰发展中的重要因素。线粒体代谢在心肌能量代谢中占有重要地位,它通过调节生物能量、氧化还原、氧化应激、钙处理、收缩-兴奋耦联、坏死和凋亡对心肌细胞生理产生直接和间接的影响<sup>[1]</sup>。心肌线粒体氧化代谢为心肌提供能量,线粒体代谢紊乱可产生大量活性氧,导致线粒体结构及功能受损,加重心肌能量利用障碍,导致心功能进一步恶化<sup>[2]</sup>。

### 1 心肌线粒体生物代谢

线粒体是氧化代谢产生能量的主要细胞器,由双

层膜结构包围而成,线粒体内存在许多生物代谢所必须的酶;虽然心肌细胞在动物出生后即不再分裂,但线粒体则不断更新。细胞内不同区域能量需求不同,线粒体通过分裂和融合的方式,动态变化适应机体需求。线粒体具有独立的DNA,主要参与线粒体部分氧化磷酸化酶类的转录和编码<sup>[3]</sup>。

心肌细胞可利用游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、葡萄糖和氨基酸等提供能量;在氧供充足时,心肌细胞优先利用FFA供能,脂肪酸结合血浆蛋白转入心肌细胞,经脂酰CoA合成酶活化为脂酰CoA,由肉碱脂酰转移酶I、肉碱-脂酰肉碱转位酶及肉碱脂酰转移酶II进入三羧酸循环释放能量。葡萄糖由葡萄糖转运子转入心肌细胞,在细胞质中进行糖酵解生成丙

基金项目:哈尔滨市科技创新人才基金(2017RAXXJ064)

通讯作者:张瑞英, E-mail: zhangruiyingha@126.com

酮酸进入线粒体,在丙酮酸脱氢酶作用下生成乙酰 CoA 进入三羧酸循环。氨基酸由转氨酶生成  $\alpha$ -酮酸进入三羧酸循环。

线粒体内含有生物氧化的多种酶和传递氢和电子的组分。底物代谢时发生脱氢反应,脱下来的氢( $H + e^+$ )以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸( $NADH + H^+$ )、黄素腺嘌呤二核苷酸( $FADH_2$ )等形式存在, $NADH + H^+$ 、 $FADH_2$ 在线粒体呼吸链上逐步脱氢、失电子生成水,同时释放能量。呼吸链主要位于线粒体内膜上(图 1)。

## 2 心衰与线粒体生物氧化改变

近年诸多实验表明线粒体功能障碍在心衰的进展中起重要作用,心肌线粒体功能障碍影响能量代谢、信号传导、氧化应激、钙稳态及细胞凋亡。

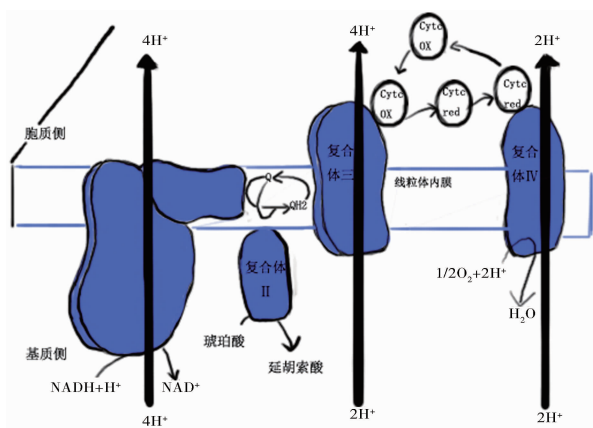


图 1 线粒体呼吸链示意图

注:呼吸链主要由位于线粒体内膜上的 4 种蛋白质复合体组成,包括复合体 I、II、III、IV。复合体由多种酶蛋白、金属离子、辅酶或辅基组成,主要负责传递电子。

### 2.1 心衰时心肌底物利用的转换

正常心肌活动所需能量 60% ~ 90% 来自于 FFA, 10% ~ 40% 来源于糖类、酮体和氨基酸;心肌细胞在低氧状态下,FFA 生物氧化效率降低。心衰时,由于心肌细胞缺血缺氧,能量供应将从主要由 FFA 提供转化为更多地利用碳水化合物<sup>[4]</sup>。临床实验将 44 例心衰患者随机分组为常规治疗组和常规治疗 + 曲美他嗪组(曲美他嗪组),经过三个月治疗后曲美他嗪组患者左室射血分数提高和心衰分级(NAHA 分级)下降或保持稳定,这可能与心肌底物部分从脂肪酸转向糖类,使得心肌能量高效利用和减轻心脏损伤有关<sup>[5]</sup>。心衰早期糖代谢的增加可能对心肌细胞氧化代谢有益。这种转变在心功能不全早期可部分代偿心肌细胞能量的供应,但在心肌重构后心脏功能失代偿阶段能否满足心肌细胞的能量供应尚不清楚。

### 2.2 心衰时线粒体异常的氧化应激

心衰时,交感-肾上腺系统过度激活,交感神经释放去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)增多,心肌细胞

膜局部 NE 浓度增高,可对心肌线粒体产生毒性作用。用不同浓度 NE 处理心肌细胞的体外实验发现,当 NE 浓度超出一定范围时,心肌细胞线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)随着 NE 增高而增多,同时伴有肿瘤坏死因子 mRNA 增多及半胱天冬酶激活;心肌细胞也随着 NE 浓度增高从肥大转变为死亡<sup>[6]</sup>。

交感系统激活增加心脏做功,使线粒体基质  $Ca^{2+}$  积累。 $Ca^{2+}$  是 ATP 产生及 ROS 消除的关键因子, $Ca^{2+}$  可刺激三羧酸循环产物为呼吸链提供电子,保持  $H_2O_2$  解毒系统( $H_2O_2$  为 ROS 的一部分)。超阈值的  $H_2O_2$  可激活应激活蛋白激酶和有丝分裂原活化蛋白激酶亚群 p38 信号分子诱导凋亡,触发程序性细胞死亡<sup>[7]</sup>。在心衰时,心肌细胞线粒体呼吸链工作效率异常导致电子传递过程中电子泄漏,线粒体中 ROS 生成增加,触发线粒体通道和内膜离子通道,使线粒体膜通透性转换孔(membrane permeability transition pore, MPTP)开放,致使膜电位异常,进一步加重线粒体 ROS 的产生。

在心肌细胞正常的生物氧化过程中,线粒体呼吸链可产生少量 ROS,ROS 可作为心肌细胞因子反应的第二信使。在心肌细胞中,ROS 来源于线粒体、黄嘌呤氧化酶和 NADPH 氧化酶等,单胺氧化酶为心肌线粒体氧化应激的重要来源之一<sup>[8]</sup>。单胺氧化酶是位于线粒体外膜标志性酶,主要作用于 NE、肾上腺素和多巴胺类关键神经递质的氧化分解,其过程中可产生 ROS;过量 NE 与其受体结合可诱导心肌线粒体 ROS 的产生和心肌肥厚。ROS 可诱导线粒体功能障碍和心肌凋亡,参与其过程的包括线粒体基质中过载的  $Ca^{2+}$ 。抗肿瘤药物阿霉素可引起心肌病甚至心衰,在人类尸检中获得心肌细胞,发现阿霉素暴露组与对照组相比,表现出高水平的超氧化物和脂质过氧化物,阿霉素暴露组还表现出电子致密物的沉积和线粒体 DNA 编码的生物氧化酶(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氢脱氢酶和细胞色素 C 氧化酶)活性降低。在受损心肌线粒体中,ROS 诱导钙超载,钙超载促进 ROS 产生,周而复始,心肌线粒体数量逐渐减少<sup>[9]</sup>。

### 2.3 心衰时线粒体动态平衡

心肌线粒体的融合、分裂和自噬的动态平衡对心肌能量代谢有重要影响。心衰时,线粒体动态平衡异常可致心肌能量代谢进一步恶化。

线粒体磷脂膜结构及生理信号分子的传递对于线粒体的融合、分裂和自噬有着重要作用。发动蛋白相关的三磷酸鸟苷酶和磷脂一起参与线粒体融合过程。磷脂醇、溶血磷脂醇与线粒体融合蛋白调控外膜的融合,同时线粒体动力学相关蛋白与泛素-蛋白酶 1 也在线粒体膜融合中起重要作用<sup>[10]</sup>。心磷脂、磷脂酰乙醇胺和线粒体动力学相关蛋白/视神经萎缩蛋白介导内膜分裂<sup>[11]</sup>。另外,磷脂聚集线粒体分裂相关蛋白

(dynamins/dynamins-related protein 1, Dnm1/Drp1) 也参与线粒体分裂过程, Drp1 促进凋亡因子如细胞色素 C 从线粒体释放至胞液中, 加速线粒体及心肌细胞凋亡。动物实验中发现 Drp1 缺失可导致小鼠心衰, 具体表现为心肌线粒体过度裂变和质量下降, ATP 供应不足及细胞凋亡途径激活<sup>[12]</sup>。另有研究证实敲除小鼠心脏线粒体融合蛋白基因, 致使心肌线粒体过度分裂和呼吸链功能异常, 最终发展为扩张型心肌病<sup>[13]</sup>。

线粒体自噬对于保证线粒体质量十分重要, 自噬可影响细胞能量代谢。在酵母细胞中, 将酵母细胞的分裂蛋白和发动蛋白同时消融, 线粒体自噬减少和对应激敏感性增加, 呼吸链功能也受到损害<sup>[14]</sup>。损伤线粒体的识别在此过程中起关键作用, 心磷脂暴露在线粒体表面用于受损线粒体的标记, 可与自噬标记蛋白 LC3 共同作用, 经过溶酶体对线粒体降解实现线粒体自噬<sup>[15-16]</sup>。心衰时线粒体动态平衡失调致心肌能量代谢进一步恶化。

## 2.4 心室重塑与线粒体

心肌纤维化主要表现为细胞外基质胶原分泌与降解失衡、大量胶原纤维的生成与肌成纤维细胞的活化。心肌纤维化可能源于心肌损伤后各种神经体液、炎症因子和细胞因子等因素的共同作用。

心衰时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 部分血管紧张素 II (Ang II) 存于心肌间质和血管壁, Ang II 有心肌细胞生长因子样作用, 直接刺激心肌细胞蛋白质合成增加, 引起心肌肥厚和障碍<sup>[17]</sup>。众多实验研究认为转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是心脏纤维化的主要介质, 在心肌损伤期间, TGF- $\beta$  基因表达上调, 组织炎症因子及成纤维细胞分泌胶原蛋白至细胞外基质, 细胞外基质中基质金属蛋白酶表达上调, 参与心肌纤维化<sup>[18]</sup>。Ang II 可激活 TGF- $\beta$  信号。Ang II、TGF- $\beta$  及其下游信号分子表达的上调可影响线粒体氧化应激及线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  的转运, 线粒体调节功能失衡将导致 MPTP 的开放和膜电位异常, 随后线粒体内细胞色素 C 由 MPTP 释放至胞质, 细胞色素 C 与凋亡蛋白激活因子结合, 触发半胱天冬酶 C 级联反应, 引发细胞凋亡, 从而进一步影响心脏重构<sup>[19-21]</sup>。

衰老为人类心脏纤维化的重要原因之一。线粒体功能障碍, 致 DNA 的保护套——端粒组织缩短和损伤, DNA 片段暴露, 细胞和组织获得衰老细胞表型, 参与纤维化的基因及信号蛋白表达增多。端粒酶被认为可改善线粒体功能障碍和氧化应激, 但其具体作用机制尚不清楚<sup>[22-23]</sup>。

## 2.5 线粒体代谢相关的信号分子

组蛋白去乙酰化酶是目前最为广泛深入研究的蛋白翻译后修饰酶之一, 在染色体重塑及基因表达调控方面发挥重要作用。在心肌中高表达的是组蛋白

去乙酰化酶蛋白家族中的去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3)。SIRT3 是一种线粒体酶, 在能量稳态、心脏重构及心衰中有重要作用, 随着年龄增长及心血管疾病的发生和发展, 其表达下降。SIRT3 可使腺苷酸激活蛋白激酶激活, 此激酶受  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  比率调节, 激酶激活是对应激因素的反应。SIRT3 基因敲除的心肌细胞表现出 ATP 合成及呼吸链效率降低, 线粒体肿大和 MPTP 开放致 ROS 产生及细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptors- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) 参与调节线粒体代谢和生物发生, 在人类心衰中表达下调。这些因子可能参与心肌能量代谢中脂肪酸转移到线粒体的过程, PGC-1 $\alpha$  和 PPAR 受组蛋白去乙酰化酶调节。心衰时 PPAR 转录因子表达下降, 参与脂肪酸氧化的肉碱棕榈酰基转移酶等线粒体酶类表达降低。在心衰患者中活检的心肌较捐赠者 PPAR $\alpha$  明显下降, 对应的心衰患者表现出心肌脂肪酸的  $\beta$  氧化降低及心肌肥厚<sup>[25]</sup>。这说明心衰时心肌缺血缺氧, PPAR 的异常表达使线粒体 FFA 氧化效率降低<sup>[26]</sup>。这些变化可激活 AMPK 系统, 使细胞膜糖蛋白 CD36 升高, 脂肪酸进入心肌过多, 致心肌脂质堆积<sup>[27]</sup>。PGC-1 $\alpha$  也参与线粒体的生物合成, PGC-1 $\alpha$  可诱导平衡能量代谢状态相关的基因表达, 如: 雌激素相关受体、PPAR 和呼吸链因子。雌激素相关受体和呼吸链因子为线粒体相关生物发生蛋白, 在线粒体能量代谢中发挥作用<sup>[28]</sup>。

生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 为转化生长因子  $\beta$  家族的一员, 在基本细胞功能中有重要作用。循环中的 GDF-15 随着人类衰老将逐渐增加, 在氧化应激、缺血和损伤的组织中, GDF-15 的浓度增高<sup>[29]</sup>。临床试验中, 线粒体呼吸链缺陷患者的血清 GDF-15 比健康人明显升高, GDF-15 的升高与诱导应激反应相关基因激活相关, 但具体的病理生理途径还不清楚<sup>[30]</sup>。动物实验中, 在老化的肌纤维组织中, 调节细胞代谢的雷帕霉素靶蛋白复合体 1 激活导致 GDF-15 增加, 异常形态线粒体含量增加和线粒体氧化应激增加。雷帕霉素靶蛋白复合体 1 通过 STAT3 的磷酸化增加 GDF-15 的表达<sup>[31]</sup>。GDF-15 异常表达与心肌线粒体代谢的关系还需进一步研究。

总之, 动物实验中证明了线粒体靶向治疗可改善心衰病理生理过程, 临床应用较少且疗效未知。这种新兴的治疗方案也许会在分子生物层面改善心衰患者的预后。

## 3 总结

心衰与线粒体生物代谢密不可分, 心衰线粒体的

实验研究可能为心衰的靶向治疗提供新思路。在目前的临床研究中,对于心衰线粒体的研究较少,心衰与线粒体生物合成、能量代谢的分子机制仍有待探索。

### 参考文献

- [1] Abate M, Festa A, Falco M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98:139-153.
- [2] Rosca MG, Tandler B, Hoppel CL. Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 55:31-41.
- [3] Wai T, Langer T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(2):105-117.
- [4] Leonardo AM. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure[J]. *Cardiol Rev*, 2013, 21(3):135-140.
- [5] Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure[J]. *Heart*, 2011, 97(18):1495-1500.
- [6] Jain A, Atale N, Kohli S, et al. An assessment of norepinephrine mediated hypertrophy to apoptosis transition in cardiac cells; a signal for cell death[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 225:54-62.
- [7] Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10):1460-1478.
- [8] Deshwal S, di Sante M, di Lisa F, et al. Emerging role of monoamine oxidase as a therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 33:64-69.
- [9] Lebrecht D, Kokkari A, Ketelsen UP, et al. Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin[J]. *J Pathol*, 2005, 207(4):436-444.
- [10] Miyata N, Goda N, Matsuo K. Cooperative function of Fmp30, Mdm31, and Mdm32 in Ups1-independent cardiolipin accumulation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16447.
- [11] Kameoka S, Adachi Y, Okamoto K, et al. Phosphatidic acid and cardiolipin coordinate mitochondrial dynamics[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(1):67-76.
- [12] Zhang Y, Guallar E, Ashar FN, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC)[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(46):3443-3448.
- [13] Chen Y, Liu Y, Dorn GW 2nd. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis[J]. *Circ Res*, 2011, 109(12):1327-1331.
- [14] Bernhardt D, Müller M, Reichert AS, et al. Simultaneous impairment of mitochondrial fission and fusion reduces mitophagy and shortens replicative lifespan[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:7885.
- [15] Yang H, Shen H, Li J, et al. SIGMAR1/Sigma-1 receptor ablation impairs autophagosome clearance[J]. *Autophagy*, 2019, 15(9):1539-1557.
- [16] Huang CY, Lai CH, Kuo CH, et al. Inhibition of ERK-Drp1 signaling and mitochondria fragmentation alleviates IGF-IIR-induced mitochondria dysfunction during heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 122:58-68.
- [17] Sato T, Kadowaki A, Suzuki T, et al. Loss of apelin augments angiotensin II-induced cardiac dysfunction and pathological remodeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): pii: E239.
- [18] Tian HP, Sun YH, He L, et al. Single-stranded DNA-binding protein 1 abrogates cardiac fibroblast proliferation and collagen expression induced by angiotensin II[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(6):1398-1408.
- [19] Kumar S, Wang G, Zheng N, et al. HIF-1 (hypoxia-induced mitogenic factor)-IL-6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5):1058-1070.
- [20] Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, 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.
- [21] Kalpage HA, Bazylanska V, Recanatani MA, et al. Tissue-specific regulation of cytochrome C by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2):1540-1553.
- [22] Quryshi N, Norwood Toro LE, Ait-Aissa K, et al. Chemotherapeutic-induced cardiovascular dysfunction: physiological effects, early detection—the role of telomerase to counteract mitochondrial defects and oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): pii: E797.
- [23] Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence[J]. *EMBO J*, 2019, 38(5): pii: e100492.
- [24] Hafner AV, Dai J, Gomes AP, et al. Regulation of the mPTP by SIRT3-mediated deacetylation of CypD at lysine 166 suppresses age-related cardiac hypertrophy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(12):914-923.
- [25] Karbowski J, Kochan Z, Smoleński, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is downregulated in the failing human heart[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2003, 8(1):49-53.
- [26] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624-638.
- [27] Chen P, Zhan Q, Bai Y, et al. Serum peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α related to myocardial energy expenditure in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(3):205-212.
- [28] Leucker TM, Bienengraeber M, Muravyeva M, et al. Endothelial-cardiomyocyte crosstalk enhances pharmacological cardioprotection[J]. *Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(5):803-811.
- [29] Matsuhashi T, Sato T, Kanno SI, et al. Mitochondrial acid 5 (MA-5) facilitates ATP synthase oligomerization and cell survival in various mitochondrial diseases[J]. *EBioMedicine*, 2017, 20:27-38.
- [30] Sharma A, Stevens SR, Lucas J, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(10):724-734.
- [31] Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, et al. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(5):814-823.

收稿日期:2019-07-29