

过氧化体增殖物激活型受体对心肌能量代谢调控的病理生理机制

叶 平

(中国人民解放军总医院老年心内科, 北京市 100853)

[关键词] 病理生理学; 心肌能量代谢调控的病理生理机制; 综述; 过氧化体增殖物激活型受体; 心肌

[摘要] 过氧化体增殖物激活型受体是调节编码脂肪酸 β -氧化相关酶类基因的重要转录调节因子,在调节心肌能量代谢中发挥重要作用。心肌肥厚和心力衰竭时心肌细胞过氧化体增殖物激活型受体 α 的表达和转录调控活性均降低,脂肪酸 β -氧化的相关酶类基因(过氧化体增殖物激活型受体 α 的靶基因)的表达在转录水平降低,说明过氧化体增殖物激活型受体 α 可能通过信号转导途径影响心肌的能量代谢。过氧化体增殖物激活型受体 γ 激活剂可增加心肌细胞对葡萄糖的氧化和利用,减轻心肌缺血/再灌注损伤和心肌肥厚的程度,有潜在的心脏保护作用。但仍缺乏过氧化体增殖物激活型受体 γ 激活剂对心肌能量代谢的调控与心脏保护作用关系的研究报道。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

由各种原因引起的心肌肥厚,进而发展为充血性心力衰竭是世界范围内致残和致死的主要原因之一。既往大多数有关心肌肥厚和心力衰竭病理生理变化的基础研究主要集中于血流动力学等方面,而有关心肌肥厚或心肌收缩功能不全的分子病理机制所知较少。心肌线粒体脂肪酸 β -氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)产生的能量是心肌能量代谢的主要来源^[1],过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是调节编码FAO相关酶类基因的重要转录调节因子。了解PPAR在维持正常心肌代谢平衡以及对不同疾病状态发生和发展的影响,将为进一步发展防治心脏病理理性重塑的策略提供新的思路。

1 正常心肌的能量代谢

成年哺乳动物的心脏主要依赖长链脂肪酸(long-chain fatty acid)作为底物产生三磷酸腺苷,而胎儿心脏由于处在低氧环境,大部分通过葡萄糖和乳酸分解获取能量。胎儿出生后即开始喂养高脂肪含量的乳汁,心肌能量供应也随之转变为依赖于脂肪酸氧化,编码线粒体FAO相关酶类基因在心肌中的表达明显增高。由于心肌的脂质储存能力有限,正常情况下大多数进入心肌细胞的脂肪酸被氧化,因此心肌对脂肪酸的摄取量是与其氧化能力相匹配的。虽然过氧化体内也可有少量脂肪酸分解,但心脏的FAO主要发生于线粒体。心肌细胞表面的脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)或/及脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT)/CD36将长链脂肪酸转运进入细胞质,长链脂肪酸与心脏型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid binding protein, FABP)结合,并在长链酰基辅酶A合成酶的作用下迅速酯化为酰基辅酶

A^[2]。进入胞质的长链脂肪酸通过肉碱棕榈酰转移酶iv(carnitine palmitoyltransferase iv, CPT iv)进入线粒体,CPT iv是脂肪酸进入线粒体的限速酶,在心脏表达2种亚型,L-CPT iv/CPT iv α (以出生时占优势)和M-CPT iv/CPT iv β (占成人心脏CPT iv活性的90%以上)^[3]。长链酰基肉碱穿过线粒体膜的内侧面后在CPT $\textcircled{c}$ 的作用下被酯化为酰基辅酶A衍生物,然后进入 β -氧化过程。 β -氧化过程的第一步是通过酰基辅酶A脱氢酶家族(acyl-CoA dehydrogenase),包括极长链、长链、中链和短链酰基辅酶A脱氢酶,特异性地分解各自的酰基辅酶A底物;第二步通过烯酰辅酶A水化酶水化;第三步是在3-酮乙酰辅酶A硫解酶的硫解断裂作用下释放乙酰辅酶A和断裂的酰基辅酶A。FAO循环的第一、三步产生电子,在有氧情况下用于三磷酸腺苷的生成(氧化磷酸化)。乙酰辅酶A终产物经三羧酸循环氧化。这样,FAO形成的反应环能产生大量的三磷酸腺苷,但脂肪酸氧化的耗氧量明显高于葡萄糖氧化。

参与FAO循环的酶类基因的突变可在幼年期即引起先天性代谢异常,如应激诱发的低血糖、肝脏功能不全、心肌病和猝死,尸检显示患儿心脏和肝脏有脂肪微粒的聚积,与某些后天性心脏疾病的病理特征相似。

2 过氧化体增殖物激活型受体 α 在调节心肌能量代谢中的重要作用

过氧化体增殖物激活型受体属于核内受体大家族,有3种亚型:即PPAR α 、PPAR β (亦称PPAR δ)及PPAR γ ^[4]。PPAR α 在线粒体FAO丰富的肝细胞、心肌细胞、肠细胞及肾近曲小管细胞呈高水平表达,PPAR γ 主要在大肠、脂肪细胞和脾细胞中表达,PPAR β 的组织表达较广泛。PPAR γ 又可分为 $\gamma 1$ 和 $\gamma 2$ 两个异构体,两者仅有N端序列不同, $\gamma 2$ 另有一个外显子编码的30个氨基酸序列,更特异性地在脂肪细胞中表达。PPAR在转录水平通过调控与代谢相关的基因的表达,

[收稿日期] 2002-06-17

[修回日期] 2002-12-29

[作者简介] 叶平,女,1953年出生,现为中国人民解放军总医院老年心内科主任医师,教授,主要研究方向为血脂与动脉粥样硬化。

可能参与某些疾病的病理生理过程,如糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化和心肌病。

多种长链脂肪酸是 PPAR α 的天然激活剂,其中以多不饱和脂肪酸的作用较强,贝特类降脂药是 PPAR α 人工合成的激活剂。PPAR α 的激活参与对脂肪酸代谢的调节。研究发现,PPAR α 在转录水平调节大多数编码心脏线粒体 FAO 酶类基因的表达。在心脏,PPAR α 的激活增强细胞内脂肪酸氧化过程,主要影响 FAO 循环中 3 个步骤所涉及的基因的表达: ①脂肪酸的转运和酯化[F ATP、FAT/CD36、FABP 和酰基 CoA 合成酶(acyl-CoA synthetase)]^[5]; ②脂肪酸进入线粒体(M-CPT iv/CPT iv β)^[6]; ③脂肪酸在线粒体(极长链、长链、中链酰基辅酶 A 脱氢酶)和过氧化体内的 β -氧化^[5],其中中链酰基辅酶 A 脱氢酶第一个被确定为 PPAR α 的目标基因。胎儿发育期心脏中链酰基辅酶 A 脱氢酶及其他 FAO 酶类基因的表达很低,出生后迅速增强,成人期达高峰。心脏 PPAR α 的表达与 FAO 酶类基因的表达呈平行关系。Yu 等^[7]利用转基因动物模型将中链酰基辅酶 A 脱氢酶基因启动子片段转入小鼠体内,显示 PPAR α 在转录水平调控中链酰基辅酶 A 脱氢酶基因在心脏的表达,提示 PPAR α 是调节心脏 FAO 酶类基因表达的关键因素之一。此外,PPAR α 还通过心肌细胞内的长链脂肪酸正向调节 M-CPT iv 在心脏的表达。现已确认 CPT iv 启动子区存在 PPAR α 的反应元件,称为脂肪酸反应元件 1。Brandt 等^[6]将 CPT iv 启动子转入体外培养的新生大鼠的心肌细胞,再转染 PPAR α 并加入长链脂肪酸,可增强 CPT iv 的转录活性,即使使用 CPT iv 酶活性的非可逆性抑制剂,CPT iv 基因表达仍呈 PPAR α 剂量依赖性增强。利用靶向阻断 PPAR α 基因,为进一步研究 PPAR α 在调控心脏利用脂质全过程中的作用提供了新的手段。Watanabe 等^[8]报道,PPAR α 基因缺陷小鼠(PPAR α -/-)心脏的脂质转运蛋白和 β -氧化酶类的表达降低,长链脂肪酸的摄取及氧化均减少。由此可见,PPAR α 在转录水平调节心脏对脂肪酸的利用过程。

3 心肌肥厚和心力衰竭时过氧化体增植物激活型受体 α 的活性变化

近年的研究显示,心脏肥厚性改变过程中 PPAR α 活性变化与心脏对能量底物的利用异常相关。在压力过度负荷造成的哺乳动物(也包括人类)的心肌肥厚,由 FAO 产生的能量减少,代之以糖原分解和葡萄糖氧化方式产生能量。与此相应的是在小鼠肥厚心肌模型、大鼠遗传性高血压和心力衰竭模型以及在人类衰竭的心脏,肥厚心肌与正常心肌相比,FAO 相关的酶类基因在转录水平表达降低。PPAR α 在肥厚心室的心肌细胞核的表达降低至胎儿水平,提示与肥厚相关的 FAO 酶类基因表达的降低部分是由于 PPAR α 信号转导途径的改变所致。

Barger 等^[9]使用心肌细胞肥厚系统研究心肌肥厚发展过程对 PPAR α 活性抑制的时间过程,确定上游信号转导途径参与此过程。在体外培养新生大鼠心肌细胞及短暂转染基因研究显示,心肌细胞暴露于 α -受体兴奋剂间羟胺 24 h

内,PPAR α 对 M-CPT iv 基因的转录调控作用即迅速减弱,棕榈酸氧化率降低。间羟胺抑制脂肪酸介导的 CPT iv 基因表达的活化。培养 PPAR α -/- 小鼠心肌细胞,在间羟胺基础上加入油酸后可刺激中性脂肪在心肌聚积,伴随有棕榈酸氧化能力降低。

α -受体激活剂对 PPAR α 活性的迅速作用,提示在心肌肥厚早期信号转导途径的变化参与 PPAR α 的失活。Barger 等^[9]经体外实验研究发现,丝裂素活化蛋白激酶家族成员——细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase)可直接造成 PPAR α 磷酸化,而抑制细胞外信号调节激酶活性可减轻 PPAR α 磷酸化,逆转间羟胺对 M-CPT iv 启动子转录活性的抑制。此外,在体动物实验发现,造成小鼠胸主动脉狭窄 7 d 后,心室肌的 PPAR α 表达下调,说明在病理性心肌肥厚,FAO 酶类基因表达的降低有短期和长期机制的调节,但仍不能确定 PPAR α 调节途径的失活为一原发性改变,还是继发于心肌肥厚。

综上所述,PPAR α 对心肌能量代谢具有重要的调控作用。随之的重要问题是,伴随心肌能量代谢异常出现的 PPAR α 活性降低是一种适应性反应,还是不良的适应性反应,导致心肌功能异常。根据现有的研究资料推测,在心肌肥厚过程中,最初 PPAR α 活性降低为一种适应性反应,以减少 FAO,更多地利用代谢过程中耗氧量较少的葡萄糖氧化产生能量,降低心肌能量代谢所消耗的氧量。然而,由于肥厚心肌 PPAR α 活性降低,脂肪酸氧化长期减少,能量代谢受损,可直接导致心脏病理性重塑,最终产生心力衰竭^[10]。与此不同的是,心肌缺血/缺氧期间 PPAR α 表达和活性均降低,以及 FAO 的减少为代偿性改变,其作用在于增加心肌氧储备,防止 FAO 中间代谢产物在心肌的聚积,避免产生过多的活性氧等氧化产物对心肌功能的直接影响^[11]。未来的研究将致力于发展针对 PPAR α 的药物以调整心肌的能量代谢,探讨 PPAR α 激活剂或抑制剂对不同的心血管疾病,以及疾病的不同阶段的用途。在此过程中,可增强葡萄糖代谢的 PPAR γ 激活剂对预防或逆转心肌肥厚和治疗心力衰竭可能有重要作用。

4 过氧化体增植物激活型受体 γ 对心肌肥厚和缺血再灌注的影响

过氧化体增植物激活型受体 γ 的激活影响脂肪细胞的分化,以及葡萄糖和胰岛素的代谢。前列腺素 J₂ 的代谢产物 5-脱氧- $\Delta^{12,14}$ 前列腺素 J₂ 是 PPAR γ 的天然激活剂,新型抗糖尿病药噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD),或称格列酮类是 PPAR γ 的高亲和力人工合成的激活剂。虽然 PPAR γ 的表达在脂肪组织中占优势,但近来的研究显示 PPAR γ 与 PPAR α 一样可在新生大鼠心肌细胞表达^[12]。PPAR γ 对心肌的影响不同于 PPAR α 。已有相当数量的文献报道,胰岛素抵抗、高胰岛素血症与心肌肥厚的发生和进展有关,糖尿病患者易于发生心力衰竭,临床预后不良,尤其是发生急性心肌梗死后病死率高。最近 Frustaci 等^[13]报道一组心肌活检的结果,糖尿病患者左心室心肌细胞的坏死数量

明显高于非糖尿病患者。因此推测,治疗糖尿病新药噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂作为 PPAR γ 的高亲和力的激活剂,增加心肌细胞对葡萄糖的氧化和利用,可能对心肌肥厚具有抑制作用。Yamamoto 等^[14]在体外心肌细胞培养中加入血管紧张素 ④ 以诱发心肌细胞肥大,发现曲格列酮(PPAR γ 激活剂)可显著抑制血管紧张素 ④ 诱导的心肌细胞对^[3H]亮氨酸的摄取,以及心肌细胞肥大的程度。进一步研究发现曲格列酮调节心肌细胞肥大的作用至少部分是通过抑制核因子- κB 的信号转导途径而实现的。在此基础上 Asakawa 等^[15]在体内以人工方法造成腹主动脉狭窄,进而引起大鼠左心室肥厚,饲以数种格列酮类药物:曲格列酮、吡格列酮和罗格列酮,观察其对心肌肥厚的影响。结果显示吡格列酮可显著减轻压力过度负荷造成的心肌肥厚的程度,表现在与对照组比较,治疗组心脏重量/体重比值降低,室壁增厚减轻,以及心肌细胞直径缩小,而 PPAR γ 缺陷鼠缺乏上述改变,提示格列酮类药物对心肌肥厚的抑制作用依赖于 PPAR γ 调控途径。但仍缺乏噻唑烷二酮类药物对心肌能量代谢的调控与心肌肥厚关系的研究报道。

糖尿病患者发生急性缺血或缺血/再灌注对心肌造成的损伤重于非糖尿病患者,PPAR γ 激活剂有潜在的保护作用。在一项对非糖尿病猪的体内研究发现,使用曲格列酮 8 周可增加心肌对乳酸的摄取,明显改善心肌缺血诱发的心功能不全,提示格列酮类药物增加心肌对碳水化合物氧化有助于改善心功能^[16]。在另一项体内研究中也证实了格列酮类药物对心脏的保护作用。Yue 等^[17]间断阻断 Lewis 大鼠心脏左前降支造成缺血/再灌注模型,与对照组比较,使用罗格列酮可缩小梗死面积,减轻缺血/再灌注引起的心肌收缩功能不全,并且罗格列酮明显减轻缺血区域内白细胞和巨噬细胞的聚积,降低缺血/再灌注诱导的 CD11b/CD18、细胞间粘附分子 1 和单核细胞趋化蛋白表达的上调和 L- 选择素的下调。结果提示罗格列酮的心脏保护作用最可能的机制是抑制炎症反应。此外,Nakajima 等^[18]在小鼠肠道缺血/再灌注模型中使用 PPAR γ 激活剂也观察到极为类似的抗炎性细胞因子的作用。

总之,心肌能量代谢异常在心肌肥厚和心力衰竭的病理生理机制中具有重要地位,并且 PPAR 作为细胞核内的转录调节因子,在转录水平调控心肌能量代谢。进一步的研究将探讨 PPAR 激活剂或抑制剂对心肌能量代谢的影响,以说明其在治疗心肌肥厚和心力衰竭中的意义和可能的机制。

[参考文献]

- [1] Barger PM, Kelly DP. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanisms. *Am J Med Sci*, 1999, **318**: 36- 42
- [2] Binas B, Danneberg H, McWhir J, Minlins L, Clark AJ. Requirement for the heart- type fatty acid binding protein in cardiac fatty acid utilization. *FASEB J*, 1999, **13**: 805- 812
- [3] Brown NF, Weis BC, Husti JE, Foste DN, McGarry JD. Mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I isoform switching in the development rat heart. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 8 952- 957
- [4] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator- activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*, 1999, **20**: 649- 688
- [5] Van der Lee KAJM, Vork MM, de Vries JE, Willemsen PHM, Glatz JFC, Reneman RS, et al. Long- chain fatty acid- induced changes in genes expression in neonatal cardiac myocytes. *J Lipid Res*, 2000, **41**: 41- 47
- [6] Brandt J, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase iv gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator- activated receptor α . *J Biol Chem*, 1998, **273**: 786- 793
- [7] Yu GS, Lu YC, Gulick T. Co- regulation of tissue- specific alternative human carnitine palmitoyltransferase iv β gene promoters by fatty acid enzyme substrate. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 32 901- 909
- [8] Watanabe K, Fujii H, Takahashi T, Kodama M, Aizawa Y, Ohta Y, et al. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator- activated receptor α associated with age- dependent cardiac toxicity. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 22 293- 299
- [9] Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator- activated receptor α during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest*, 2000, **105**: 1 723- 730
- [10] Young ME, Laws FA, Goodwin GW, Taegtmeyer H. Reactivation of peroxisome proliferator- activated receptor α is associated with contractile dysfunction in hypertrophied rat heart. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 44 390- 395
- [11] Huss JM, Levy FH, Kelly DP. Hypoxia inhibits the peroxisome proliferator- activated receptor α /retinoid X receptor gene regulatory pathway in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 27 605- 612
- [12] Takano H, Nagai T, Asakawa M, Toyozaki T, Oka T, Komuro I, et al. Peroxisome proliferator- activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide- induced tumor necrosis factor- α expression in neonatal cardiac myocytes. *Circ Res*, 2000, **87**: 596- 602
- [13] Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jaconiuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*, 2000, **87**: 1 123- 132
- [14] Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator- activated receptor γ activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation*, 2001, **104**: 1 670- 675
- [15] Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H, Kubota N, et al. Peroxisome proliferator- activated receptor γ plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation*, 2002, **105**: 1 240- 246
- [16] Zhu P, Lu L, Xu Y, Schwartz GG. Troglitazone improves recovery of left ventricular function after regional ischemia in pigs. *Circulation*, 2000, **101**: 1 165- 171
- [17] Yue TL, Chen J, Bao W, Narayanan PK, Bril A, Jiang W, et al. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator- activated receptor γ agonist rosiglitazone. *Circulation*, 2001, **104**: 2 588- 594
- [18] Nakajima A, Wada K, Miki H, Kubota N, Nakajima N, Terauchi Y, et al. Endogenous PPAR γ mediates anti- inflammatory activity in murine ischemia- reperfusion injury. *Gastroenterol*, 2001, **120**: 460- 469

(此文编辑 曾学清)