

增强支链氨基酸氧化代谢改善心力衰竭患者心功能*

付阳¹ 李梦¹ 孙小沛¹ 胡阳¹ 吴延庆¹

[摘要] 心力衰竭(HF)是指由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍的临床综合征,此种心脏综合征会引起循环肺淤血、体循环淤血和组织血液灌注不足。HF的病理生理机制一直是研究的重点,旨在寻找更有效的预防和治疗手段。支链氨基酸是重要的必需氨基酸,其与心血管疾病的相关性研究越来越多。本文主要针对支链氨基酸代谢与HF的研究进展作一综述。

[关键词] 心力衰竭;支链氨基酸;支链氨基酸代谢

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.006

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Enhancing oxidative metabolism of branched chain amino acids can improve cardiac function in patients with heart failure

FU Yang LI Meng SUN Xiaopei HU Yang WU Yanqing

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: WU Yanqing, E-mail: wuyanqing01@sina.com

Summary Heart failure is abbreviated as HF, which refers to the cardiac circulation disorder syndrome caused by insufficient blood perfusion in the arterial system and congestion of the venous system due to the obstruction of the systolic and/or diastolic functions of the heart. The main manifestations were pulmonary congestion, systemic congestion and insufficient tissue blood perfusion. The pathophysiological mechanism of heart failure has always been the focus of research, in order to find more effective means of prevention and treatment, Branched chain amino acids (BCAAs) are important essential amino acids, and their relationship with cardiovascular diseases has been studied more and more. This article reviews the research progress of branched chain amino acid metabolism and heart failure.

Key words heart failure; branch chain amino acid; branch chain amino acid metabolism

心力衰竭(heart failure, HF)是一种临床综合征,各种心血管疾病的终末阶段大多会发展为HF,如冠心病、扩张型心肌病、高血压、病毒性心肌炎等,均可造成心脏结构和功能损伤,导致心脏泵血和充盈功能低下,最终使患者发生HF^[1]。根据HF发生的缓急,可将其分为急性HF和慢性HF。急性HF是指急性心肌损害或心脏负荷骤然加重,使心脏排血量骤降、肺循环压力升高、周围循环阻力增加,引起急性肺淤血、肺水肿,并可伴组织、器官血液灌注不足和心源性休克等的临床综合征,如肾病综合征等^[2]。慢性HF是各种病因所致心脏

疾病的终末阶段,是一种复杂的临床综合征,主要表现为劳力性呼吸困难,全身乏力、水肿等。一般均有代偿性心肌肥厚及其他代偿机制发生,常伴有静脉压增高所致的器官充血性病理性改变,可有心房、心室附壁血栓和静脉血栓形成^[3]。HF是多种心血管疾病严重的终末阶段,是全球慢性心血管疾病的重点防治项目^[4]。目前中国流行病学调查发现中国成人HF患病人数约为450万,《中国心血管病报告2016》提出我国心血管病患病率正处于持续上升阶段,并且由于我国人口老龄化使未来发展为HF的人群更为庞大^[5]。目前HF的分子机制仍然不是十分清楚。有研究报道,支链氨基酸氧化代谢与HF密切相关^[6]。因此,把支链氨基酸氧化代谢异常作为HF预防和治疗的靶点非常有

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81660062)

¹ 南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)

通信作者:吴延庆, E-mail: wuyanqing01@sina.com

[25] Wei X, Gao P, Pu Y, et al. Activation of TRPV4 by dietary apigenin antagonizes renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertension [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(7): 567-581.

[26] Sharma S, Goswami R, Merth M, et al. TRPV4 ion channel is a novel regulator of dermal myofibroblast differentiation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017,

312(5): C562-C572.

[27] Nikitorowicz-Buniak J, Denton CP, Abraham D, et al. Partially Evoked Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Is Associated with Increased TGFbeta Signaling within Lesional Scleroderma Skin[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134092.

(收稿日期:2019-07-09)

意义。

1 支链氨基酸及其代谢

支链氨基酸包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,因分子结构上有1个甲基侧链而被称支链氨基酸。支链氨基酸是必需氨基酸,其在机体内不能自由合成,而需要从食物中摄取,大多数食物中都含有支链氨基酸,但鱼、肉类等食物中的含量较其他食物多^[7]。支链氨基酸在机体内发挥重要的生理作用^[8]:支链氨基酸能调节体内蛋白质的生物合成,并且是组织蛋白质的重要组成部分,如其占骨骼肌必需氨基酸总量的35%^[9];支链氨基酸是重要的能源物质,参与能量代谢,经三羧酸循环生成的ATP应用于各种生命活动;支链氨基酸可充当重要的信号分子,调节细胞生长、神经递质合成、葡萄糖及脂肪酸的代谢等^[10];支链氨基酸同时具有免疫调节功能,其能直接促进免疫细胞功能的恢复,改善受损的免疫系统,以及可以改善癌症和肝病患者的营养状况^[11]。研究发现,支链氨基酸可以缓解运动疲劳,增强运动能力,能够促进肌肉蛋白质的合成并抑制其降解,并对女性乳房健康、乳质以及胚胎发育也有着积极作用。

支链氨基酸在体内的氧化分解过程首先由转氨酶催化可逆地生成支链 α 酮酸^[12];然后由支链 α 酮酸脱氢酶复合体(branched-chain alpha keto acid dehydrogenase, BCKD)催化氧化脱羧,不可逆的生成辅酶A^[13]。生成的辅酶A进入三羧酸循环氧化供能。支链氨基酸的氧化分解主要是在肌肉组织,肝脏是其初级分解产物支链 α 酮酸的重要代谢器官。支链氨基酸转氨酶(BCATm)和BCKD是参与支链氨基酸氧化分解代谢的2种重要酶类。BCATm分为BCAT1和BCAT2,主要存在于肌肉、肾脏和心脏中,在肝脏中几乎无表达。BCKD是支链氨基酸氧化分解代谢中的关键酶,包括支链 α 酮酸脱羧酶(E1)、二氢硫基转移酶(E2)和二氢硫辛酰胺脱氢酶(E3)3种,并且在肝脏中高表达。支链 α 酮酸脱氢酶激酶(BCKDK)和蛋白磷酸酶1K(PPMK)可使BCKD磷酸化和去磷酸化,从而调节限速酶BCKD的活性^[14]。

2 支链氨基酸代谢异常的主要表现

当机体内支链氨基酸水平增高时,会促进胰岛素抵抗的发生,但其具体的发生机制仍不清晰。有研究认为体内支链氨基酸水平的增高可能会增加支链氨基酸的氧化,并与脂肪酸和葡萄糖的氧化竞争乙酰辅酶A的来源,从而抑制脂肪酸和葡萄糖的氧化,导致胰岛素抵抗的发生^[15]。最新研究证明,胰岛素抵抗并非由于支链氨基酸氧化增加而引起,相反,试验发现支链氨基酸氧化的减少导致支链氨基酸和(或)支链氨基酸的中间产物的增加,导致mTOR信号增强,从而降低了胰岛素敏感性,最终

导致胰岛素抵抗的发生^[16]。Lerin等^[17]通过实验诱导支链氨基酸代谢缺陷,在脂质过剩的情况下,降低了培养细胞的呼吸和脂质氧化,进而促进了体重的增加、肌肉脂质积累和胰岛素抵抗。最终证实支链氨基酸代谢紊乱可导致与胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生。但其具体机制仍需进一步研究。同时有研究证明支链氨基酸代谢缺陷会导致心脏对缺血再灌注损伤的敏感性增加。Li等^[18]构建了支链氨基酸分解代谢受损(敲除)的小鼠模型,发现支链氨基酸的长期积累抑制了葡萄糖代谢,使心脏对缺血再灌注损伤敏感性增加。其机制是高水平的支链氨基酸通过抑制丙酮酸脱氢酶复合物(PDH)活性,选择性地破坏线粒体丙酮酸的利用。此外,基因敲除小鼠心脏内己糖胺生物合成通路下调,降低了蛋白O-连接N-乙酰氨基葡萄糖(O-GlcNAc)修饰并灭活PDH活性,导致葡萄糖氧化显著降低。虽然基因敲除小鼠的支链氨基酸分解代谢缺陷并不影响心脏的基本功能,但会使心脏易受缺血再灌注损伤。

3 支链氨基酸代谢异常与HF

心脏代谢改变是HF病理变化的标志,过去的研究主要集中在脂肪酸和葡萄糖的利用上^[19]。HF时脂肪酸利用减少,葡萄糖消耗增加,从而抑制氧化磷酸化,这是HF的一个常见代谢性特征^[20]。然而对氨基酸代谢变化及其在HF发病机制中的作用知之甚少。Sun等^[21]通过实验发现支链氨基酸分解代谢缺陷对HF造成了以前未被重视的重要影响。研究发现,支链氨基酸分解代谢通路异常是小鼠HF心脏代谢变化中最显著的改变,这种对支链氨基酸分解代谢通路的抑制是由kruppel样因子15(KLF15)调控的。同时证明支链氨基酸分解代谢基因表达的缺失以及由此导致的支链氨基酸分解代谢产物(如BCKAs)在心肌内积累,是HF心脏保守的代谢特征。支链氨基酸分解代谢通路受损会导致心功能受损,并促进HF的发生,而增强支链氨基酸分解代谢活性的药物能显著改善HF患者的心功能。这些发现证实了支链氨基酸分解代谢缺陷是应激心脏代谢中一个未被充分认识的组成部分。

心脏代谢重构是心肌梗死(MI)后HF发展过程中的中心事件^[22]。众所周知,心肌葡萄糖和脂肪酸代谢紊乱会导致MI后心功能障碍和重构。然而,支链氨基酸代谢在MI后HF中的作用尚不清楚。Wang等^[23]通过实验确定检测了心脏支链氨基酸代谢在MI后HF中的作用。他们利用冠状动脉结扎构建小鼠MI模型,发现MI后心脏中的支链氨基酸分解代谢明显受损,导致心肌支链氨基酸水平明显升高。给MI模型小鼠口服支链氨基酸,进一步提高了心脏支链氨基酸水平,会激活mTOR

信号,最终加重了心功能障碍。这些数据表明,支链氨基酸是MI后心功能损伤的直接诱因。此外,这些支链氨基酸介导的心功能损伤作用可以通过雷帕霉素联合治疗得到改善,揭示了mTOR在支链氨基酸介导的MI后心功能损伤中发挥着不可或缺的作用。值得注意的是,BCKDK是心肌支链氨基酸分解代谢的负调节因子,其药理抑制作用可显著改善心肌支链氨基酸分解代谢紊乱,降低心肌支链氨基酸水平,改善MI后心功能障碍及重构。最终实验证明梗死心脏支链氨基酸分解代谢受损,并加重MI后心功能障碍和重构,而改善心脏支链氨基酸分解代谢缺陷可能是一个有前途的治疗策略。

高水平支链氨基酸会促进胰岛素抵抗的发展,并最终诱导肥胖和糖尿病发生^[24]。扩张型心肌病HF患者的心脏中同时存在支链氨基酸水平增高和胰岛素抵抗,而心脏胰岛素抵抗会加重HF患者心脏损伤,使心功能进一步下降。因此,是否是由于支链氨基酸水平增高诱导心脏胰岛素抵抗,进而破坏心功能的通路值得进一步研究。Uddin等^[25]通过试验证明,扩张型心肌病HF患者心脏中的TAK1/P38MAPK轴信号通路被激活,抑制KLF15的表达,进而使支链氨基酸分解代谢通路缺陷,心脏支链氨基酸水平增高。增高的心脏支链氨基酸激活mTOR启动的P-p70S6K/P-IRS1ser636信号通路,导致胰岛素信号通路的钝化,最终降低心肌对胰岛素敏感性。同时确定3,6-二氯苯并噻吩2-羧酸(BT2)能增加心脏支链氨基酸氧化,并且BT2能改善HF小鼠心脏的功能。

这些研究证明增强支链氨基酸氧化分解代谢能显著改善HF患者的心功能。因此,把支链氨基酸氧化代谢异常作为HF预防和治疗的靶点非常有意义。

4 展望

支链氨基酸是所有生命形式的重要组成部分。数十年的研究使人们对支链氨基酸分解代谢过程中的生物化学反应有了深刻的认识。此外,支链氨基酸及其各种分解代谢产物可作为信号分子,在蛋白质合成和胰岛素分泌的各种生理活动中发挥重要作用。这些过程的具体机制还不太清楚。最近,支链氨基酸代谢的异常变化被认为与许多流行疾病有关,包括糖尿病、癌症和HF^[26]。尤其是支链氨基酸代谢在心血管疾病和HF方面也引起了广泛关注,血浆中支链氨基酸水平及其代谢产物的升高与心血管疾病风险独立相关。因此,研究支链氨基酸代谢改变的机制及其对疾病病理生理学的影响,将会为未来HF患者提供新的预防和治疗策略。

参考文献

[1] Cameli M, Incampo E, Navarri R, et al. Effects of levo-

simendan in heart failure: The role of echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(8): 1566-1572.

- [2] 沙海旺, 彭磊. 急性心力衰竭患者阶梯式药物和超滤治疗对血清钠水平的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(9): 848-853.
- [3] 刘英明, 杨晔. 慢性心力衰竭器械治疗进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(10): 1018-1022.
- [4] Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13). pii: E3198.
- [5] 中国心血管病报告编写组. 《中国心血管病报告 2016》概要[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6): 521-530.
- [6] Karwi Q G, Zhang L, Wagg CS, et al. Targeting the glucagon receptor improves cardiac function and enhances insulin sensitivity following a myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 1-1.
- [7] 杨文慧, 何燕, 杨莉. 支链氨基酸代谢与胰岛素抵抗及2型糖尿病研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(4): 434-436.
- [8] 王良峡, 刘若颖, 林福鸿, 等. 支链氨基酸在运动中的作用研究进展[J]. *氨基酸和生物资源*, 2015, 37(1): 7-12.
- [9] Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 1984, 4: 409-454.
- [10] 尹玉林, 孙泽威. 支链氨基酸调控机体糖代谢的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2019, 55(5): 11-14.
- [11] Bonvini A, Coqueiro AY, Tirapegui J, et al. Immunomodulatory role of branched-chain amino acids [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(11): 840-856.
- [12] Ichihara A, Koyama E. Transaminase of branched chain amino acids. I. Branched chain amino acids-alpha-ketoglutarate transaminase [J]. *J Biochem*, 1966, 59(2): 160-169.
- [13] Paxton R, Harris RA. Isolation of rabbit liver branched chain alphaketoacid dehydrogenase and regulation by phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 1982, 257(23): 14433-14439.
- [14] Lu G, Sun H, She P, et al. Protein phosphatase 2Cm is a critical regulator of branched-chain amino acid catabolism in mice and cultured cells [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1678-1687.
- [15] Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 606-614.
- [16] Fillmore N, Wagg CS, Zhang L, et al. Cardiac branched-chain amino acid oxidation is reduced during insulin resistance in the heart [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(5): E1046-E1052.
- [17] Lerin C, Goldfine AB, Boes T, et al. Defects in muscle branched-chain amino acid oxidation contribute to impaired lipid metabolism [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(10): 926-936.
- [18] Li T, Zhang Z, Kolwicz Jr SC, et al. Defective branched-chain amino acid catabolism disrupts glucose metabolism and sensitizes the heart to ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 374-385.

心房分流术治疗心力衰竭的研究进展

廖曼¹ 尚小珂¹ 张长东¹ 陈澍¹

[摘要] 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)约占目前心力衰竭(HF)的一半, HFpEF的临床特征是劳力性呼吸困难,一般是由于运动过程中左房压力异常升高所致,且 HF 患者左房充盈压升高与预后不良息息相关。在这种情况下,单向小型房间隔缺损的存在可以防止左房压力的极端增加,防止持续的肺充血和急性失代偿,而不会造成严重的右房并发症(肺高压)。因此,通过建立单向的左向右房间分流进行左房减压已成为 HFpEF 患者的一种新的治疗策略。

[关键词] 心力衰竭;射血分数保留的心力衰竭;心房分流;器械治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.007

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Advances in the treatment of heart failure by atrial shunt

LIAO Man SHANG Xiaoke ZHANG Changdong CHEN Shu

(Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Shu, E-mail: cstree@126.com

Summary Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for about half of current heart failure. HFpEF is clinically characterized by exertional dyspnea, which is usually caused by abnormally increased left atrial pressure during exercise. Moreover, increased left atrial filling pressure in heart failure patients is associated with poor prognosis. In this case, the presence of a unidirectional small atrial septal defect can prevent the extreme increase in left atrial pressure and prevent sustained pulmonary congestion and acute decompensation without causing severe right ventricular complications (pulmonary hypertension). Therefore, left atrial decompression by establishing one-way left to right ventricular shunt has become a new treatment strategy for HFpEF.

Key words heart failure; HFpEF; atrial shunt; instrument therapy

心力衰竭(HF)的发病率和病死率在世界范围内均位居前列,大约 50% 的 HF 患者在确诊后 5 年内死亡^[1-2]。HF 主要分为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)和射血分数保留的心力衰竭(HFpEF) 2 种类型。HFrEF 定义为左室射血分数(LVEF) ≤40% 的 HF,一般由冠状动脉疾病、瓣膜疾病、心

肌病或心肌炎等各种原因引起^[3]。过去几十年在 HFrEF 治疗方面取得了极大的进展,如 β 受体阻滞剂和靶向肾素-血管紧张素-醛固酮途径的药物均已成为临床常规推荐用药^[3-5]。HFrEF 的医学管理进展使其发病率和病死率均有所降低^[3]。而 HFpEF 的特点是舒张功能受损和室壁僵硬,且 LVEF 没有变化或增加。在有症状的 HF 患者中,约 55% 为 HFpEF,其发病率和病死率与 HFrEF 患者相似^[6-9]。在人口老龄化的背景下,HF 患病

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心脏大血管外科(武汉,430022)
通信作者:陈澍, E-mail: cstree@126.com

[19] Gropler RJ, Beanlands RSB, Dilsizian V, et al. Imaging Myocardial Metabolic Remodeling [J]. J Nucl Med, 2010, 51: 88S-101S.

[20] Tuunanen H, Knutti J. Metabolic remodelling in human heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(2): 251-257.

[21] Sun H, Olson K C, Gao C, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure [J]. Circulation, 2016, 133(21): 2038-2049.

[22] Huang Y, Zhou M, Sun H, et al. Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? [J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(2): 220-223.

[23] Wang W, Zhang F, Xia Y, et al. Defective branched chain amino acid catabolism contributes to cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(5): H1160-H1169.

[24] Fillmore N, Wagg C S, Zhang L, et al. Cardiac branched-chain amino acid oxidation is reduced during insulin resistance in the heart [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(5): E1046-E1052.

[25] Uddin G M, Zhang L, Shah S, et al. Impaired branched chain amino acid oxidation contributes to cardiac insulin resistance in heart failure [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 86.

[26] Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids [J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 139-164.

(收稿日期: 2019-07-30; 修回日期: 2019-08-30)