

何梦铨 曹 玉 于雅馨 项天麒 沈 雁

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭;线粒体;能量代谢;氧化应激;线粒体自噬;钙稳态

[中图分类号] R54 [文献标识码] A [文章编号] 1673-7210(2024)01(a)-0056-05
DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.1.01

HE Menghua CAO Yu YU Yaxin XIANG Tianqi SHEN Yan

Yueyang Hospital of Integrative Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

[Abstract] Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), which is now the dominant type of heart failure with highly heterogeneous clinical symptoms, poor prognosis, and growing incidence. Affected by a variety of risk factors, the pathogenesis of HFpEF is complex, the pathophysiological mechanism has not been clarified, and there is still a lack of effective treatment. In recent years, researchers have found that mitochondrial dysfunction is a potential factor in the occurrence, and development of many diseases. With the deepening of research, the important role of mitochondrial dysfunction in the occurrence and development of HFpEF is beginning to be recognized, and targeting mitochondrial dysfunction may become one of the breakthrough points in the development of treatment strategies for HFpEF. This paper reviews the research progress of mitochondrial energy metabolism, generation of reactive oxygen species, mitochondrial autophagy, regulation of calcium homeostasis, and other related functions in the pathological process of HFpEF, and briefly describes the current status of treatment of HFpEF, providing new ideas for finding new drug treatment targets and alleviating clinical symptoms of HFpEF.

[Key words] Heart failure with preserved ejection fraction; Mitochondria; Energy metabolism; Oxidative stress; Mitophagy; Calcium homeostasis

2012 年,欧洲心脏病学会提出了射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的概念。近年来,全球各大指南统一了对心力衰竭[基金项目]上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2022QN045);上海市卫生健康委员会科研项目(202040308)。

[作者简介] 何梦铎(1996.11-),女,上海中医药大学岳阳临床医学院 2021 级中医内科学专业在读硕士研究生;研究方向:中医药防治心血管疾病。

[通讯作者] 沈雁(1971.6-),女,医学博士,主任医师,硕士生导师;研究方向:中医药防治心血管疾病。

衰竭的分类,并更新了对 HFpEF 的认识^[1]。

新近研究已明确 HFpEF 是一种全身性疾病,该病是以舒张功能下降为主要特征,与多种临床危险因素和合并症有关,如衰老、高血压、代谢综合征、2 型糖尿病、肾病、心房颤动和骨骼肌无力等^[2-3]。根据调查研究显示,全球范围内的 HFpEF 患病率呈上升趋势,其病死率与射血分数减少的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 相当。目前国内外指南针对 HFpEF 的诊疗均未提出系统性的证据整合和推荐意见^[4]。

为了更好地推动 HFpEF 的临床诊治,亟须探讨 HFpEF 的病理生理学机制。近年来,线粒体与疾病发生、发展之间的联系受到广泛关注,线粒体为机体的生命活动提供能量,参与多种细胞内信号调节的活动。已有相关研究证实,线粒体在 HFpEF 的发生和发展过程中起着重要作用,但其在 HFpEF 中的作用尚缺乏系统性阐述。本文将着重综述线粒体功能障碍在 HFpEF 中的重要作用,以期为 HFpEF 治疗方向提供新思路^[5]。

1 线粒体相关功能

1.1 能量供给

线粒体被称为“能量工厂”,通过有氧呼吸产生大量 ATP 以维持各项生命活动。线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)与线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)之间构成线粒体膜间隙,IMM 以内为线粒体基质,膜上含有多种蛋白质和酶,将线粒体划分为不同的功能区。

三大营养物质分解后,在线粒体多种酶的催化下,经三羧酸循环、氧化磷酸化产生大量能量,完成了从有机物的储存能量到细胞生命活动可直接利用的能量转换。

1.2 产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)

ROS 是一类比分子氧更具活性的含氧自由基或化合物。细胞内的 ROS 主要有 4 种形式:超氧自由基阴离子(O_2^-)、羟基自由基($-OH$)、过氧化氢(H_2O_2)和脂质过氧化氢(LOOH)。证据表明,线粒体是细胞内 ROS 的主要来源,氧化磷酸化过程中产生的 ROS 几乎占 90%^[6]。

在线粒体呼吸过程中,少量电子从线粒体电子传递链复合物 I 和 III 中漏出,与 O_2 结合生成 O_2^- 或 H_2O_2 ,位于线粒体基质中的超氧化歧化酶还会进一步将超氧化物转化成 H_2O_2 ,以便生成 H_2O 进行代谢^[7]。

1.3 线粒体自噬

线粒体自噬是细胞自噬装置选择性对损伤线粒体的靶向吞噬和破坏,为线粒体质量控制的核心机制。目前研究发现,线粒体自噬的机制主要分为泛素依赖型和非泛素依赖型。前者包括经典的 PINK1-Parkin 通路和非 Parkin 依赖型通路等^[8-9]。受损线粒体不能维持正常的线粒体膜电位,进而会募集一组分子介导在受损线粒体周围形成自噬体,与溶酶体融合,导致线粒体成分降解。后者则为受体介导的线粒体自噬过程,OMM 上存在 BNIP3、NIX 等自噬受体,这些受体与 LC3 蛋白发生特异性结合,启动线粒体自噬,相关的信号通路包括 NIX/BNIP3、FUNDC1 等^[10-11]。

1.4 调节钙稳态

生理情况下,细胞内 Ca^{2+} 的浓度、分布保持着动

态平衡状态,称之为钙稳态。线粒体内储存了一定水平的 Ca^{2+} ,其主要通过离子通道的开放与关闭维持钙稳态^[12]。

当线粒体外呈低电势时,OMM 上的电压依赖性阴离子选择性通道开放,促使 Ca^{2+} 进入膜间隙,再由 IMM 上的线粒体钙离子单向转运体(mitochondria calcium uniporter, MCU)复合体、线粒体兰尼碱受体(mitochondrial ryanodine receptor, mRyR)吸收至线粒体基质内^[13-14]。当线粒体内钙浓度升高,则主要通过线粒体 Ca^{2+}/H^+ 逆向转运体、线粒体钠钙交换蛋白和线粒体通透性转变孔道(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)排出 Ca^{2+} ^[15-16]。

2 线粒体功能障碍与 HFpEF

2.1 能量代谢障碍与 HFpEF

心脏的能量代谢底物主要包括脂肪酸、葡萄糖、酮类和氨基酸。正常情况下,脂肪酸氧化提供 40% ~ 60% 的 ATP^[17]。HFpEF 患者心脏能量代谢重构主要表现为底物利用的结构及氧化能力的变化。

一般而言,心力衰竭情况下,脂肪酸氧化能力减弱,与先前结论相悖,动物实验发现 HFpEF 大鼠的脂肪酸氧化能力反而增强,进一步提示脂肪酸摄取及氧化能力与产能不完全呈正相关。当心脏摄取脂肪酸的速率大于其氧化能力时,ATP 生成速率不会进一步增加,还会导致脂肪堆积,产生脂毒性损伤^[18-19]。脂肪细胞来源的饱和脂肪酸会诱导白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子的合成,促进炎症环境的形成,诱导脂肪细胞分解,促进 HFpEF 的发生^[20]。当脂肪酸氧化产能效率降低,心肌细胞利用葡萄糖、酮体、氨基酸等产能。与脂肪酸氧化相似,HFpEF 大鼠早期的糖酵解代谢率显著增高,但丙酮酸氧化效率没有相应增高,故发生 HFpEF 时,心脏对葡萄糖的利用效率极低^[21]。Hahn 等^[22]检测了 HFpEF 患者的血清及心肌活检,发现酮类和三羧酸循环的代谢物及支链氨基酸的含量较低,表明心脏未充分使用替代燃料。

运动不耐受是 HFpEF 的主要临床表现之一,报告指出,HFpEF 患者运动不耐受可能归因于骨骼肌的异常。HFpEF 患者骨骼肌中的参与线粒体氧化磷酸化的蛋白质水平普遍下降,提示肌肉质量受损^[23]。此外,一项以心脏为导向的网络分析提示,HFpEF 大鼠体内参与线粒体代谢的基因广泛受损,导致线粒体能量代谢障碍,产能减少,心肌磷酸肌酸/ATP 比率下降,进一步佐证了线粒体能量代谢障碍与 HFpEF 临床症状有直接联系^[24]。

2.2 氧化应激亢进与 HFpEF

生理情况下,线粒体产生的 ROS 作为信号因子调节心脏发育和心肌细胞成熟、心脏钙处理、兴奋收

缩偶联等,并能迅速被机体内的抗氧化系统清除。病理情况下,ROS 产生速度大于清除速度,使细胞处于氧化应激亢进状态。作为有氧呼吸的代谢产物,ROS 在心肌细胞中含量丰富,过剩的 ROS 可诱导能量代谢异常、过度激活线粒体自噬、促进炎症状态的形成,直接引起线粒体的结构与功能障碍,进而影响 HFpEF 的发生、发展。

众所周知,舒张功能障碍是 HFpEF 的主要特征。当心肌细胞处于氧化应激状态时,过量的 ROS 在线粒体中扩散,破坏线粒体 DNA,干扰三羧酸循环,抑制 ATP 生成和脂肪酸代谢,并触发线粒体内 Ca^{2+} 通道的开放,导致心肌细胞死亡^[25]。动物实验证实,线粒体产生过量 ROS 导致的氧化应激是小鼠发生舒张功能障碍的重要危险因素^[26]。ROS 通过多条信号通路,如 TGF- β /Smad、NF- κ B、MAPK 等,增加促炎症和促纤维化细胞因子的合成,激活成纤维细胞,从而导致心肌间质纤维化和被动僵化,促进了舒张功能障碍^[27]。此外,ROS 还会激活 AMPK 相关信号通路影响线粒体其他功能以保护心脏免受氧化应激,当线粒体自噬被 ROS 过度激活,则会加重线粒体的功能障碍^[28]。

2.3 线粒体自噬异常与 HFpEF

一般而言,心脏线粒体数目越少,则产生的 ATP 也越少。如前所述,线粒体数量及质量受自噬机制的调控。正常情况下,线粒体自噬对心脏具有保护作用,心力衰竭时,线粒体自噬水平会相应地上调,维持心肌细胞功能的稳定。而线粒体自噬被抑制或过度激活,则其生物发生速率不能满足心脏能量供给,影响能量的产生及心肌细胞功能^[29]。

目前关于 HFpEF 中线粒体自噬作用的相关研究较少,但通过动物实验等能间接反应出自噬在 HFpEF 发生、发展中的作用。实验证实,自噬诱导剂亚精胺可通过上调线粒体自噬水平防止 Dahl 盐敏大鼠心脏肥大和舒张功能下降,从而延缓心力衰竭进程^[30]。骨髓分化蛋白 1 的下调会激活 ROS/MAPK 通路,促使线粒体发生自噬,YANG 等^[31]发现该蛋白在 HFpEF 小鼠的心脏中表达减少,提示低水平的线粒体自噬可能会促进 HFpEF 发生和发展。NIX/BNIP3 信号通路、FUNDC1 信号通路的结合蛋白均为 LC3,相较于患有舒张功能障碍的年轻小鼠对照组,老年小鼠心脏中 LC3-II 的表达和 LC3-II/LC3-I 的比例下降^[32]。证实了随着年龄的增长,心脏中的线粒体自噬功能会有不同程度的减退。

2.4 钙稳态失调与 HFpEF

Ca^{2+} 是心脏活动必不可少的离子,参与心脏的兴奋-收缩耦联、节律的调节,而线粒体 Ca^{2+} 稳态异常是线粒体功能障碍的重要因素,是缺血/再灌注损伤、心律失常、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病共同的病

理生理学基础。

研究发现,HFpEF 模型大鼠线粒体内游离 Ca^{2+} 浓度升高,且对 Ca^{2+} 的摄入和排出速度均减慢。这可能是一种代偿机制,以便提供一定的 ATP,但持续性 Ca^{2+} 积累会促进 mPTP 的开放,最终诱导细胞凋亡^[33]。Frisk 等^[34]发现,HFpEF 大鼠的心肌细胞在舒张期的 Ca^{2+} 水平不能充分恢复,导致舒张期心肌呈不完全松弛,最终引起了舒张功能异常^[35]。HFpEF 心肌活检中,可发现 BNIP3 蛋白的表达升高,而心肌细胞中 BNIP3 过表达可诱导线粒体钙超载,下调 FOXO3a-BNIP3 通路或可以减少 BNIP3 的表达,以减轻钙超载对线粒体功能的损害^[36]。在 HFpEF 患者中,由于线粒体钙稳态异常,在收缩和压力条件下的心律失常发生率显著增加^[37]。

3 HFpEF 治疗现状

2023 年美国心脏病学会专家共识推荐钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂等作为 HFpEF 的一线治疗用药,改善患者舒张功能障碍、心律失常等症,降低住院率及病死率。随着研究的深入,这些药物治疗 HFpEF 的机制逐渐明晰。

有研究提出,恩格列净可能是通过 NO/sGC/cGMP/PKG 通路抑制 HFpEF 大鼠心肌细胞的氧化应激和炎症,进而改善病理性心肌细胞纤维化^[38]。动物实验中,索格列净通过增加线粒体 Ca^{2+} 缓冲能力、提高钠钙交换蛋白的活性、减少舒张期 Ca^{2+} 积聚等途径有效预防了 HFpEF 相关的心律失常^[39]。螺内酯抑制醛固酮上调心肌成纤维细胞中 AKAP-1 的表达,减少 ROS 生成,可改善 HFpEF 患者的心脏结构,缓解舒张功能障碍^[40]。

线粒体靶向治疗已经应用于部分心血管疾病中,如三苯基膦靶向清除 ROS、MCU 抑制剂靶向 Ca^{2+} 通道,通过调节氧化应激及钙稳态使细胞凋亡减弱;儿茶酚胺毒素 Catestatin 通过抑制线粒体氧化应激抗心肌纤维化等,目前尚缺乏线粒体靶向治疗应用于 HFpEF 的相关报道^[41]。

综上,线粒体在 HFpEF 的生理病理变化中起着十分重要的调节作用,而与心肌线粒体功能相关的能量代谢、氧化应激、线粒体自噬、钙稳态等在 HFpEF 病理过程中发挥重要作用,随着近年研究的深入,涉及上述病理过程的部分相关通路已被初步证实,有待深入研究。将来,改善线粒体功能障碍有可能成为制订 HFpEF 治疗策略的突破点之一。然而,目前对线粒体在 HFpEF 中作用的相关研究仍较少,相信随着研究的进一步深入,会有更多的证据支撑、完善该领域。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 周京敏,王华,黎励文.射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J].中国循环杂志,2023,38(4):375-393.
- [2] Withaar C, Lam CSP, Schiattarella GG, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction in humans and mice: embracing clinical complexity in mouse models [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(43):4420-4430.
- [3] Savji N, Meijers WC, Bartz TM, *et al.* The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HfrEF [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(8):701-709.
- [4] Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure [J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1):7-11.
- [5] Garnham JO, Roberts LD, Espino-gonzalez E, *et al.* Chronic heart failure with diabetes mellitus is characterized by a severe skeletal muscle pathology [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(2):394-404.
- [6] Zhao M, Wang Y, Li L, *et al.* Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance [J]. *Theranostics*, 2021, 11(4):1845-1863.
- [7] Kim YM, Kim SJ, Tatsunami R, *et al.* ROS-induced ROS release orchestrated by Nox4, Nox2, and mitochondria in VEGF signaling and angiogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(6):C749-C764.
- [8] Terešák P, Lapao A, Subic N, *et al.* Regulation of PRKN-independent mitophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1):24-39.
- [9] Ajoalabady A, Chiong M, Lavandero S, *et al.* Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(10):836-849.
- [10] Choi GE, Lee HJ, Chae CW, *et al.* BNIP3L/NIX-mediated mitophagy protects against glucocorticoid-induced synapse defects [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):487.
- [11] Lin Q, Li S, Jiang N, *et al.* Inhibiting NLRP3 inflammasome attenuates apoptosis in contrast-induced acute kidney injury through the upregulation of HIF1A and BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10):2975-2990.
- [12] Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2):893-992.
- [13] Murphy E, Steenbergen C. Regulation of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83:107-126.
- [14] Fan M, Zhang J, Tsai CW, *et al.* Structure and mechanism of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter holocomplex [J]. *Nature*, 2020, 582(7810):129-133.
- [15] 周滢, 娄宇轩, 孙伟, 等. 线粒体离子通道在心血管疾病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(9):1322-1334.
- [16] Pathak T, Trebak M. Mitochondrial Ca²⁺ signaling [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 192:112-123.
- [17] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, *et al.* Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1487-1513.
- [18] Deng Y, Xie M, Li Q, *et al.* Targeting Mitochondria-Inflammation Circuit by β -Hydroxybutyrate Mitigates HfpEF [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2):232-245.
- [19] 赵惠奇, 张青海, 郑昭芬. 从心肌能量代谢角度探讨射血分数保留的心力衰竭的治疗进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(2):1-7.
- [20] Capone F, Sotomayor-flores C, Bode D, *et al.* Cardiac metabolism in HFpEF: from fuel to signalling [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18):3556-3575.
- [21] Fillmore N, Lefvasseur JL, Fukushima A, *et al.* Uncoupling of glycolysis from glucose oxidation accompanies the development of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1):3.
- [22] Hahn VS, Petucci C, Kim MS, *et al.* Myocardial Metabolomics of Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [J]. *Circulation*, 2023, 147(15):1147-1161.
- [23] Zamani P, Proto EA, Wilson N, *et al.* Multimodality assessment of heart failure with preserved ejection fraction skeletal muscle reveals differences in the machinery of energy fuel metabolism [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):2698-2712.
- [24] Del campo A, Perez G, Castro PF, *et al.* Mitochondrial function, dynamics and quality control in the pathophysiology of HFpEF [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(10):166208.
- [25] Mongirdiené A, Skrodenis L, Varoneckait L, *et al.* Reactive Oxygen Species Induced Pathways in Heart Failure Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3):602.
- [26] Lozhkin A, Vendrov AE, Ramos-mondragón R, *et al.* Mitochondrial oxidative stress contributes to diastolic dysfunction through impaired mitochondrial dynamics [J]. *Redox Biol*, 2022, 57:102474.
- [27] 彭琳茜, 王瑞钰, 李兴兵, 等. TXNIP 通过诱导氧化应激促进心肌纤维化的发生(英文)[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(5):798-808.
- [28] Marino A, Hausenloy DJ, Andreadou I, *et al.* AMP-activated protein kinase: A remarkable contributor to preserve a healthy heart against ROS injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166:238-254.
- [29] Sabbah HN. Targeting the Mitochondria in Heart Failure: A Translational Perspective [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(1):88-106.
- [30] Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, *et al.* Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine [J]. *Nat Med*, 2016, 22(12):1428-1438.

(下转第 91 页)