

**综 述****肥胖所致心肌重构及相关线粒体稳态失衡机制研究进展**

吴庆, 薛润青, 徐曼, 鲁毅, 于晓江, 刘龙珠, 臧伟进\*

西安交通大学医学部药理学系, 西安 710061

**摘要:** 肥胖是心血管疾病的重要危险因素, 可导致心肌重构等多种心血管疾病。肥胖可影响血流动力学、破坏自主神经平衡、诱导脂肪组织功能障碍和线粒体稳态失衡, 从而损伤心肌功能。代谢稳态所需的关键生物化学反应主要发生在线粒体中, 线粒体稳态是决定细胞活力的关键因素之一。线粒体稳态的平衡由线粒体分裂和融合、线粒体嵴重构、线粒体生物合成、线粒体自噬、线粒体氧化应激等动态过程调节。线粒体分裂和融合以及线粒体嵴形态不断变化以维持线粒体结构的完整性, 且线粒体通过生物合成和自噬降解以维持“健康”的线粒体状态, 而活性氧簇可作为信号分子调控细胞内信号转导。肥胖时的脂质过度沉积及脂质合成与分解不平衡诱发线粒体结构和功能的稳态失衡, 激活细胞凋亡级联反应并导致心肌重塑。本文就肥胖所致心肌重构的可能机制以及线粒体稳态失衡在其中的重要作用作一简要综述, 以期为临床上肥胖所致心血管疾病的防治提供重要策略和潜在靶点。

**关键词:** 肥胖; 心肌重构; 线粒体稳态**中图分类号:** R3**Recent progress on obesity-induced myocardial remodeling and its possible mechanism of mitochondrial dyshomeostasis**

WU Qing, XUE Run-Qing, XU Man, LU Yi, YU Xiao-Jiang, LIU Long-Zhu, ZANG Wei-Jin\*

*Department of Pharmacology, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China*

**Abstract:** Obesity is an important risk factor for cardiovascular diseases, which can lead to a variety of cardiovascular diseases including myocardial remodeling. Obesity may induce myocardial dysfunction by affecting hemodynamics, inducing autonomic imbalance, adipose tissue dysfunction, and mitochondrial dyshomeostasis. The key necessary biochemical functions for metabolic homeostasis are performed in mitochondria, and mitochondrial homeostasis is considered as one of the key determinants for cell viability. Mitochondrial homeostasis is regulated by dynamic regulation of mitochondrial fission and fusion, as well as mitochondrial cristae remodeling, biogenesis, autophagy, and oxidative stress. The mitochondrial fission-fusion and morphological changes of mitochondrial cristae maintain the integrity of the mitochondrial structure. The mitochondria maintain a “healthy” state by balancing biogenesis and autophagy, while reactive oxygen species can act as signaling molecules to regulate intracellular signaling. The excessive accumulation of lipids and lipid metabolism disorder in obesity leads to mitochondrial dyshomeostasis, which activate the apoptotic cascade and lead to myocardial remodeling. In this review, we provide an overview of the recent research progress on obesity-induced myocardial remodeling and its possible mechanism of mitochondrial dyshomeostasis.

**Key words:** obesity; myocardial remodeling; mitochondrial homeostasis

随着人们生活水平的提高、饮食结构以及生活方式的改变, 肥胖已成为全球范围内的慢性流行性

疾病。1980年至2013年, 体重指数 (body mass index, BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  的成年人比例显著增加, 其

Received 2018-06-25 Accepted 2018-11-30

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81770293, 81473203, 91649106).

\*Corresponding author. Tel: +86-29-82655150; E-mail: [zwj@xjtu.edu.cn](mailto:zwj@xjtu.edu.cn)

中男性从 29% 增加到 37%，女性从 30% 增加到 38%<sup>[1]</sup>。流行病学资料显示，肥胖症，特别是严重肥胖与心血管疾病的高发病率和死亡率密切相关。心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段，是导致心血管疾病患者死亡的重要原因。研究表明，BMI 每增加 5 个单位，心力衰竭发生率和死亡率分别增加 41% 和 26%<sup>[2]</sup>。肥胖诱导的心肌重构是指心肌结构、功能和表型的改变，包括心室质量、体积或形状改变，纤维化含量增加，细胞肥大和细胞死亡等<sup>[3]</sup>。肥胖所致心肌重构已成为诱发心力衰竭的重要危险因素，因此探索肥胖所致心肌重构的分子机制尤为重要。肥胖可通过一系列复杂的分子和细胞器机制诱发心肌重构，其中线粒体稳态是目前代谢性心脏病研究中的重要课题。本文就肥胖所致心肌重构的可能机制以及线粒体稳态失衡在其中的重要作用作一综述。

## 1 肥胖与心肌重构发生和发展密切相关

流行病学资料显示，肥胖作为心血管疾病的重要危险因素，与心力衰竭的发病率具有一定相关性，29%~40% 的心力衰竭病人处于超重状态，30%~49% 的心力衰竭病人同时是肥胖症患者<sup>[4]</sup>。同时，源于大量动物实验以及循证医学的研究资料显示，肥胖诱导的心肌重构是导致心功能逐步恶化并最终发展为心力衰竭的关键因素<sup>[5]</sup>。肥胖可通过影响心脏血流动力学、破坏自主神经平衡、诱导脂肪组织功能障碍和线粒体稳态失衡等环节损伤心肌功能。

### 1.1 肥胖可通过影响血流动力学诱发心肌重构

肥胖引起左心室重构的程度与肥胖的严重程度相关，肥胖患者的基础代谢增加，心脏输出量增加，这种增加不是通过提高心率，而是通过增加每搏输出量实现<sup>[6]</sup>。既往研究表明，肥胖患者由于心脏总血容量和心输出量的增加，血液动力学发生了改变，使超重/肥胖个体的左心室发生重塑并且左心室壁压力增加，左心室内径和容积均增加，心脏功能下降。本研究组新近研究显示，给予高脂饲料喂养 24 周的大鼠肥胖程度明显增加，左心室内径和容积均增加，心脏功能下降，表现为射血分数和缩短分数降低<sup>[7]</sup>。而 Qin 等实验结果显示，高果糖高脂饮食可诱导射血分数保留的心力衰竭，主要表现为舒张期左心室内径、舒张期左室后壁厚度和射血分数增加、缩短分数降低等<sup>[8]</sup>。这可能是由于血脂异常的个体通常血浆容量显著增加，但心室扩张性是有限

的，由此可能导致心脏微血管稀疏并伴有心肌和心包纤维化。因此，即使收缩期射血未受损，血浆容量的增加也会诱导心脏充盈压不成比例地增加，导致心力衰竭<sup>[9]</sup>。肥胖机体还存在心肌细胞肥大、心肌脂肪浸润和心肌纤维化等改变。这些血流动力学和组织学的改变导致左心室重塑和左心房扩大，但其中的具体分子机制尚不清楚。

### 1.2 肥胖时自主神经失调诱导心肌重构

自主神经系统在心血管功能的调节中发挥重要作用，与心血管疾病的发生、发展密切相关。自主神经分为交感神经和副交感神经（迷走神经）两大分支，正常情况下交感神经和迷走神经处于动态平衡，调控机体的生理活动<sup>[10]</sup>。而心血管疾病发生时往往伴有自主神经病变，其主要的病理特征是迷走神经张力降低而交感神经张力亢进。肥胖时能量摄入过多，脂质过度积累，导致自主神经失衡，交感神经活性增加，诱发高血压、心室重构等多种心血管疾病的发生<sup>[11]</sup>。Thorp 等研究显示，高脂饮食喂养将诱发小鼠高血压，同时交感神经过度兴奋<sup>[12]</sup>。近期研究显示直接电刺激迷走神经能够降低大鼠腹腔脂肪沉积，改善其心脏功能<sup>[13]</sup>。本研究组研究显示胆碱酯酶抑制剂吡斯的明可以增加肥胖大鼠迷走神经活性从而改善肥胖大鼠心脏功能<sup>[7]</sup>。因此，改善自主神经功能失衡可预防肥胖诱发的心肌重构的发生和发展。

### 1.3 肥胖可导致脂肪组织功能异常从而促使心肌重构

肥胖时过多的能量摄入会导致脂肪过多地积聚在心脏等非脂肪组织周围，心脏周围的脂肪组织通过旁分泌和内分泌等方式分泌瘦素和脂联素等脂肪因子，脂肪因子进入心肌组织，可抑制心脏重构，降低心梗、心肌缺血等心血管疾病的发生和发展。虽然脂肪因子主要由脂肪细胞产生，但肥胖患者体内的脂肪因子水平却低于正常人。当机体肥胖时，脂质过度沉积于白色脂肪组织中，使白色脂肪组织功能受损，降低了脂肪因子的分泌；同时心外膜和其他内脏的脂肪组织释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子到循环中，这可能导致全身炎症，系统性炎症反过来促进心外膜脂肪组织的积累，进一步促进局部和全身炎症以及诱导终末器官功能障碍（包括心房和心室纤维化、心力衰竭等）<sup>[14]</sup>。Shah 等研究显示心包脂肪量的增加与左心室重塑密切相关<sup>[15]</sup>。Franssens 等研究结果表明心外膜脂肪组织密度的降低与心血管疾病患者的不良预后密切相关<sup>[16]</sup>。这都

提示我们肥胖时脂肪组织结构和功能的改变可能与心血管疾病的发病率和预后密切相关。

#### 1.4 肥胖时脂质过度积累, 脂毒性产物堆积, 破坏线粒体结构和功能的完整性, 诱发心肌重构

缺血性心脏病或心律失常等非肥胖疾病所诱导的线粒体损伤可能主要是由于缺血缺氧(及随后的复氧)引发线粒体 ATP 合成减少, 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 水平增加, 导致线粒体通透性转换孔开放, 并最终导致不可逆的线粒体膜电位去极化, 促进细胞功能障碍和死亡<sup>[17, 18]</sup>。但肥胖时的线粒体损伤可能主要是由于脂质的过量沉积及其诱发的代谢紊乱所引起的。

肥胖时过多的脂质负荷将导致心肌细胞中甘油三酯的过度积累, 打破了脂质合成与分解的动态平衡, 导致心肌细胞线粒体在氧化过多游离脂肪酸时会增加过氧化脂质体和过氧亚硝酸盐产物的堆积; 同时, 脂滴贮存甘油三酯的能力不足, 甘油三酯被持续水解将导致甘油二酯 (diacylglycerol, DAG)、神经酰胺 (ceramide, CER)、长链脂酰辅酶 A 等脂毒性代谢中间产物大量堆积<sup>[19]</sup>。脂毒性产物 DAG 可激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 从而抑制胰岛素信号转导, 也可激活核转录因子 NF- $\kappa$ B 和影响炎症细胞因子信号转导; CER 是 Toll 样受体 4 信号转导的介质, 并可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号转导或通过抑制蛋白激酶 B 诱导胰岛素抵抗。这些信号转导通路的变化可破坏线粒体结构和功能的完整性, 使 ATP 产生降低, ROS 含量增加, 细胞色素 C 释放入胞质, 激活心肌细胞凋亡信号转导途径, 从而促进心肌细胞凋亡, 最终导致心脏功能损伤<sup>[20]</sup>。

新近研究表明肥胖机体线粒体功能障碍与心肌损伤密切相关。Lindinger 等通过对肥胖人群脂肪组织线粒体蛋白组学分析发现, 肥胖人群的线粒体蛋白含量减少, 说明肥胖机体线粒体受损<sup>[21]</sup>。Jeong 等证明高脂饮食能够使小鼠心肌线粒体 ROS 产生显著增加, 进而导致心肌代谢紊乱和心肌收缩障碍<sup>[22]</sup>。可见, 线粒体损伤是肥胖导致心肌重构的重要桥梁, 调控心脏线粒体的结构和功能可能成为改善肥胖所致心肌结构和功能损伤的关键步骤。

总之, 肥胖患者心脏总血容量和心输出量增加, 血液动力学改变; 并且伴随以迷走神经张力降低而交感神经过度兴奋为主要特征的自主神经失衡; 同时心脏周围的脂肪组织功能异常, 促炎因子进入心

肌组织; 更重要的是, 肥胖时心肌细胞脂质过量积累, 脂毒性产物堆积, 破坏了线粒体稳态, 从而导致心肌重构(见图 1)。

## 2 线粒体稳态失衡参与肥胖所致心肌重构的发生和发展过程

尽管肥胖可通过诸多机制导致心肌重构, 然而代谢紊乱是参与病理性心肌损伤发生和发展进程的关键机制。线粒体体积约占心肌细胞的三分之一, 是细胞的能量代谢活动中心, 对于维持心脏功能至关重要<sup>[23]</sup>。因此, 维持线粒体结构和功能稳态对健康的心肌功能至关重要。线粒体稳态是指线粒体内内容和代谢保持健康稳定的状态, 以保证细胞能量供应和物质代谢的稳定<sup>[24, 25]</sup>。线粒体稳态的平衡由线粒体分裂和融合、线粒体嵴重构、线粒体生物合成、线粒体自噬、线粒体氧化应激等动态过程调节。其中线粒体分裂和融合<sup>[26]</sup>以及线粒体嵴形态<sup>[27]</sup>随细胞内能量供应需求的变化而不断变化以维持线粒体结构的完整性; 而线粒体通过生物合成和自噬降解以维持“健康”的线粒体以响应细胞的不同能量需求<sup>[28]</sup>; 此外, 线粒体内 ROS 可作为信号分子, 通过氧化还原反应激活氧化还原信号分子, 从而参与细胞内的信号转导调控<sup>[29]</sup>。线粒体结构和功能的稳定状态不仅对生物体的生长、代谢、遗传有着十分重要的生理意义, 而且与代谢性心血管疾病如肥胖诱导的心肌重构等的发生和发展密切相关。

### 2.1 线粒体动力学失衡是肥胖所致心肌重构的重要发病机制

线粒体动力学失衡是多种心脏疾病的病理改变之一, 调节线粒体动力学可能成为减轻肥胖所致心肌损伤的重要手段。众所周知, 线粒体能量产生控制着细胞和机体的新陈代谢。研究表明, 线粒体分裂和融合调节这些代谢过程, 并且代谢变化影响线粒体动力学。线粒体动力学在调节线粒体结构和功能的重塑以响应代谢变化方面发挥着不可或缺的作用<sup>[26]</sup>。通常, 线粒体通过不断的分裂和融合保持健康的线粒体群体和网络工作状态。通常由视神经萎缩因子 1 (optic atrophy 1, OPA1)、线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 介导线粒体融合; 由动力相关蛋白 -1 (dynamins-related protein 1, Drp1) 和分裂蛋白 -1 (fission protein 1, Fis1) 介导线粒体分裂。在营养充足时, 细胞线粒体保持片段状态, 而在饥饿或空腹条件下, 线粒体趋向于融合状态<sup>[30]</sup>。

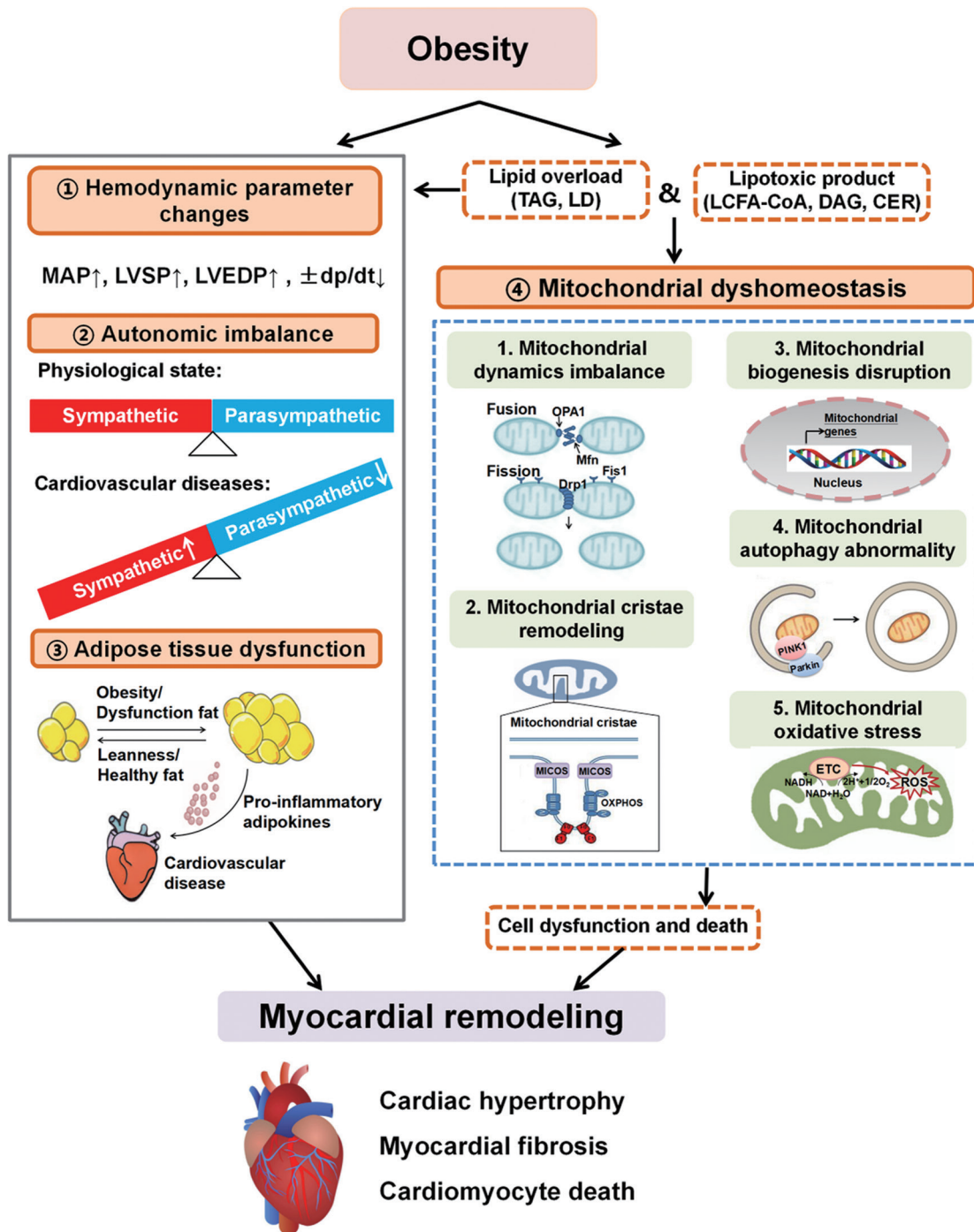


图 1. 肥胖所致心肌重构的线粒体稳态失衡机制

Fig. 1. Mitochondrial dyshomeostasis in obesity-induced myocardial remodeling. Obesity induced myocardial remodeling by inducing ① changes in hemodynamic parameters, ② autonomic imbalance, and ③ adipose tissue dysfunction. More importantly, increase in lipid overload and lipotoxic products during obesity resulted in ④ mitochondrial dyshomeostasis including mitochondrial dynamics imbalance, mitochondrial cristae remodeling, mitochondrial biogenesis defects, mitochondrial autophagy abnormalities, and mitochondrial oxidative stress, and then induced cell dysfunction and death, leading to myocardial remodeling.  $\pm dp/dt$ , maximum slope; CER, ceramide; DAG, diacylglycerol; Drp1, dynamin-related protein 1; ETC, electron transport chain; Fis1, fission protein 1; LCFA-CoA, long-chain fatty acyl coenzyme A; LD, lipid droplet; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LVSP, left ventricular systolic pressure; MAP, mean arterial pressure; Mfn, mitofusins; MICOS, mitochondrial contact site and cristae organizing system; OPA1, optic atrophy 1; OXPHOS, oxidative phosphorylation; PINK1, PTEN induced putative kinase 1; ROS, reactive oxygen species; TAG, triacylglycerol.

早期研究显示, 高热量摄入可降低 Mfn1 和 Mfn2 的水平, 导致线粒体融合减少和细胞器功能受损。而热量限制可刺激线粒体融合, 改善线粒体功能并且通过降低 ROS 的产生来增加电子传递链 (electron transport chain, ETC) 效率<sup>[31]</sup>。Tsushima 等采用心肌细胞特异性过表达长链酰基辅酶 A 合成酶 1 的小鼠模拟肥胖时脂质过载诱导的心脏脂毒性损伤模型, 发现脂质过载可诱导线粒体结构重塑, 主要表现为线粒体直径的减小和线粒体的片段化; 肥胖与血浆饱和脂肪酸 (尤其是棕榈酸酯) 增加有关, 采用棕榈酸酯干预大鼠乳鼠原代心肌细胞, 发现棕榈酸酯可诱导心肌细胞中线粒体形态由正常管状变为小圆形, 并增加 Drp1 S616 位点的磷酸化水平, 表明脂肪酸过载可能部分通过 Drp1 介导的机制诱导线粒体裂变增加, 该结果说明线粒体动力学改变参与肥胖诱导的心肌病的发生和发展<sup>[32]</sup>。目前关于肥胖所致心肌重构的线粒体动力学相关机制的研究还处于起步阶段, 有待进一步深入探讨。

## 2.2 线粒体嵴重构是肥胖所致心肌重构的关键诱因

线粒体嵴结构的完整性在肥胖、糖尿病等代谢相关疾病的研究中逐渐受到关注, 可能成为调节代谢改善心肌重构的重要靶点。线粒体内膜向内折叠形成嵴, 嵴结构是线粒体维持其自身正常生理功能的关键结构, 同时也是减轻线粒体功能损伤及细胞损伤的有效靶点。线粒体嵴形态随细胞内能量供应需求的不同而发生改变, 该过程称为嵴重构 (cristae remodeling)。维持线粒体嵴结构的关键分子包括线粒体接触位点系统 (mitochondrial contact site and cristae organizing system, MICOS) 复合物和 OPA1。线粒体内膜蛋白 Mic10 和 Mic60 (mitofilin) 是 MICOS 复合物的两个核心亚基, MICOS 可以和线粒体外膜蛋白 Sam50 (sorting and assembly machinery) 相互作用, 加固嵴连接<sup>[27]</sup>。线粒体嵴重构是细胞凋亡的必要先决条件。嵴结构的缺失诱导细胞色素 C 在膜间隙重新分布, 并通过 Bcl-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma/leukemia-2 associated X protein, Bax) 和 Bcl-2 同源拮抗剂 (Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bak) 产生的线粒体外膜中的孔释放到细胞质中, 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 级联反应, 从而导致细胞死亡<sup>[23]</sup>。

新近研究表明代谢紊乱发生时心脏线粒体嵴形态及其相关调节蛋白都有相应的变化。Aroor 等研究显示二肽基肽酶 -4 可恢复 Zucker 肥胖大鼠线粒

体的超微结构, 包括肌纤维膜和嵴组织等的完整性, 可能是其改善心脏舒张功能障碍的关键因素<sup>[33]</sup>。Stacchiotti 等实验结果表明 ob/ob 肥胖小鼠的肌纤维间线粒体通常形状不均匀, 而且缺乏嵴, 倾向于形成“巨型线粒体”, 而褪黑激素可以减轻 ob/ob 肥胖小鼠的心脏肥大和适应性重塑, 这可能部分是由于改善了心肌线粒体嵴结构, 阻碍了心脏线粒体重塑<sup>[34]</sup>。由上述研究结果可见, 线粒体嵴结构的异常伴随着线粒体结构紊乱和心肌重构的发生, 提示可以通过调节线粒体嵴结构改善肥胖所致心肌重构, 这方面的工作还需大量研究。

## 2.3 线粒体生物合成缺陷促进肥胖所致心肌重构的病程发展

目前, 线粒体生物合成被认为是治疗代谢紊乱和心力衰竭的新的可能治疗靶点。线粒体生物合成, 即新线粒体的产生, 是响应能量需求、发育信号和环境刺激的高度可塑的细胞过程。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 和相关的转录共激活因子是线粒体生物合成的主要转录调节因子, 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 也是调节线粒体生物合成的重要酶之一<sup>[35, 36]</sup>。代谢紊乱发生时, 线粒体生物合成和线粒体氧化磷酸化的异常可抑制胰岛素代谢信号转导, 诱导心肌功能异常和内皮功能障碍等<sup>[37]</sup>。

研究表明, 过多的食物摄入会降低 PGC-1 $\alpha$  的水平, 导致线粒体生物合成减少, 从而引起呼吸能力受损并增加细胞对凋亡的易感性<sup>[31]</sup>。Neves 等研究显示西方饮食诱导的肥胖相关心脏代谢障碍可能是由于心肌氧化能力受损, 线粒体生物合成减少和线粒体解耦联<sup>[38]</sup>。Xu 等研究显示激活 SIRT3-AMPK 途径可改善线粒体的形态和功能, 加强心肌的能量供给, 减轻心肌损伤<sup>[39]</sup>。上述研究结果表明, 线粒体生物合成在代谢性心脏疾病中具有重要作用, 不过其作用机制还有待进一步深入研究。

## 2.4 线粒体自噬异常在肥胖所致心肌重构进展中可能扮演重要角色

线粒体自噬是指细胞通过自噬的机制选择性地清除受损或功能不完整的线粒体的过程。线粒体结构和功能的变化与线粒体自噬有着复杂的联系<sup>[40]</sup>, 线粒体自噬有助于清除受损线粒体和维持细胞正常的生理功能。通过自噬清除受损的线粒体, 可预防线粒体功能障碍, 否则受损的线粒体会释放过多

ROS 并引发细胞凋亡。最近的研究表明，线粒体自噬受几种特定的蛋白质调节，包括与家族性帕金森病有关的 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 及 E3 泛素连接酶 Parkin<sup>[41]</sup>。越来越多的证据表明线粒体自噬与应激状态下心肌细胞的存活和死亡密切相关，自噬过程中的调节异常参与多种心血管疾病的发生和发展<sup>[42]</sup>。

棕榈酸 (palmitic acid, PA) 是肥胖个体血液中最丰富的饱和脂肪酸，Wu 等研究显示沉默 PINK1 或 Parkin 可减少 PA 诱导的自噬相关蛋白 LC3 水平增加，表明 PINK1 和 Parkin 信号转导通路参与线粒体自噬过程；过表达 PINK1 和 Parkin 可显著降低 PA 诱导的内皮细胞 ROS 产生，并部分阻止 PA 诱导的线粒体膜电位降低、线粒体功能障碍和细胞凋亡，而 PINK1 或 Parkin 缺陷可增加 PA 诱导的细胞凋亡，表明 PINK1 和 Parkin 介导的线粒体自噬过程在保护线粒体完整性并防止代谢应激诱导的损伤中具有重要作用<sup>[43]</sup>。然而，通过线粒体自噬去除线粒体也可减少线粒体数量，导致底物氧化减少，进一步加剧脂质和脂质中间体如 DAG 和 CER 的积聚<sup>[44]</sup>，这些有毒的脂质中间体诱导 Toll/NF- $\kappa$ B 等信号转导途径的变化，促进线粒体功能障碍，并增加细胞凋亡。综上，关于线粒体自噬在肥胖所致心血管疾病中的作用仍存在争议，需进一步深入研究。

### 2.5 线粒体氧化应激是肥胖所致心肌重构发生的病理生理基础

细胞内过量 ROS 的存在通常与疾病状态的发生和发展密切相关，清除过量产生的 ROS 可能成为改善代谢性心血管疾病的关键机制。线粒体是产生 ROS 的主要来源，线粒体 ROS 产生主要发生在线粒体内膜以及由 ETC 和三羧酸循环组成的线粒体基质处<sup>[45]</sup>。在正常的生理条件下，ROS 的产量通常较低，并由细胞和线粒体内的清除系统消除。营养过度摄入导致线粒体中脂肪酸和葡萄糖的超载，导致乙酰辅酶 A 的产量增加。乙酰辅酶 A 水平的增加导致由三羧酸循环产生的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 增加，使线粒体呼吸链复合物可利用的电子增加，因此细胞内 ROS 产生增多。当 ROS 产生超过内源性清除能力时，心脏中通常出现病理性 ROS 水平<sup>[45]</sup>。当过量 ROS 诱发氧化应激时，线粒体内膜被透化，从而将线粒体内的促凋亡因子如细胞色素 C、第 2 个线粒体衍生的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶激活剂 /

低等电位点的凋亡抑制蛋白的直接结合蛋白 (second mitochondria-derived activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI, Smac/DIABLO) 等释放到胞质并激活细胞死亡途径<sup>[46,47]</sup>。

最近的研究发现了肥胖时线粒体 ROS 增加参与心功能障碍的可能机制。Sverdlov 等的研究表明线粒体 ROS 可通过影响 ETC 复合物 I 和 II 的氧化翻译后修饰来损害线粒体呼吸作用，而清除线粒体 ROS 则改善了肥胖小鼠的左心室肥大和心脏舒张功能障碍<sup>[48]</sup>。Joseph 等发现药理性抑制 NADPH 氧化酶 2 可降低 ROS 水平，防止由饱和脂肪酸引起的心肌细胞肌浆网钙渗漏增加、线粒体钙超载和线粒体功能障碍<sup>[49]</sup>。Ilkun 等研究表明短时间清除 ROS 能够改善心肌细胞线粒体功能和胰岛素刺激的葡萄糖利用<sup>[50]</sup>。这些发现为清除 ROS 作为治疗肥胖相关心肌病的治疗策略提供了证据，然而线粒体 ROS 在肥胖诱导的心肌重构中的作用还有待进一步的研究。

综上所述，线粒体作为细胞的能量代谢中枢，线粒体稳态对于维持心肌细胞正常功能至关重要。肥胖患者心肌细胞出现线粒体碎片化，线粒体嵴溶解，线粒体生物合成受损，线粒体自噬降解异常和 ROS 增加等线粒体损伤，从而激活胰岛素、炎症细胞因子等多种信号转导途径以及凋亡级联反应，并破坏心肌能量稳态，使心肌能量供应不足，最终出现心肌细胞死亡、纤维化和心室重构 (见图 1)。

## 3 结语与展望

肥胖可通过影响血流动力学、破坏自主神经平衡、诱导脂肪组织功能障碍、破坏线粒体结构与功能等环节损伤心肌功能，而线粒体稳态失衡可能是肥胖导致心肌重构的关键病理环节和新兴治疗靶点。已有一些研究表明，应用生活方式干预 (包括合理膳食和进行有规律的有氧运动) 或药物治疗可改善肥胖所导致的心肌线粒体稳态失衡，从而发挥心脏保护作用。例如，限制高脂饮食以维持体重可以抑制心脏 Bax/Bcl-2、Bad/p-Bad 等线粒体依赖性凋亡途径的活化，以对抗高脂肪饮食诱导的心肌细胞凋亡<sup>[51]</sup>。运动训练可预防肥胖时心脏 Fas 依赖性和线粒体依赖性凋亡途径的激活，改善肥胖 Zucker 大鼠心肌结构异常和间质纤维化程度增加<sup>[52]</sup>。安石榴甙可以降低肥胖大鼠体重，并通过降低 ATP/ADP 比率激活 AMPK 途径，从而诱导线粒体生物合成

和降低氧化损伤等以预防高脂饮食诱导的心脏代谢紊乱<sup>[53]</sup>。因此,对线粒体稳态调控机制的深入研究可能有助于进一步揭示肥胖所致心肌重构的作用机制,未来仍需进一步探索更有效的特异性靶向线粒体的治疗策略,以期对肥胖诱导的心血管疾病提供更有效的预防和治疗措施。

### 参考文献

- 1 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945): 766–781.
- 2 Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2016; 133(7): 639–649.
- 3 Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(1): 62–69.
- 4 Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, Jessup M, Kosiborod M, Pritchett AM, Ramasubbu K, Rosendorff C, Yancy C; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; and Council on Quality and Outcomes Research. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(23): e535–e578.
- 5 Aurigemma GP, de Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(1): 142–152.
- 6 Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008; 88(2): 389–419.
- 7 Lu Y, Wu Q, Liu LZ, Yu XJ, Liu JJ, Li MX, Zang WJ. Pyridostigmine protects against cardiomyopathy associated with adipose tissue browning and improvement of vagal activity in high-fat diet rats. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864(4 Pt A): 1037–1050.
- 8 Qin L, Zhao Y, Zhang B, Li Y. Amentoflavone improves cardiovascular dysfunction and metabolic abnormalities in high fructose and fat diet-fed rats. *Food Funct* 2018; 9(1): 243–252.
- 9 Packer M, Kitzman DW. Obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction: the mechanistic rationale for combining inhibitors of aldosterone, neprilysin, and sodium-glucose cotransporter-2. *JACC Heart Fail* 2018; 6(8): 633–639.
- 10 Wehrwein EA, Oler HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr Physiol* 2016; 6(3): 1239–1278.
- 11 Zhang Y, Ren J. Epigenetics and obesity cardiomyopathy: From pathophysiology to prevention and management. *Pharmacol Ther* 2016; 161: 52–66.
- 12 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583.
- 13 Banni S, Carta G, Murru E, Cordeddu L, Giordano E, Marrosu F, Puligheddu M, Floris G, Asuni GP, Cappai AL, Deriu S, Follesa P. Vagus nerve stimulation reduces body weight and fat mass in rats. *PLoS One* 2012; 7(9): e44813.
- 14 Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(20): 2360–2372.
- 15 Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen

- SE, Jensen MK, Koch M, Allison M, Kawel-Boehm N, Wisocky J, Jerosch-Herold M, Mukamal K, Lima JAC, Murthy VL. Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(9): 1016–1027.
- 16 Franssens BT, Nathoe HM, Leiner T, van der Graaf Y, Visseren FL; SMART study group. Relation between cardiovascular disease risk factors and epicardial adipose tissue density on cardiac computed tomography in patients at high risk of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(6): 660–670.
- 17 Maximilian Buja L. Mitochondria in ischemic heart disease. *Adv Exp Med Biol* 2017; 982: 127–140.
- 18 Gambardella J, Sorriento D, Ciccarelli M, Del Giudice C, Fiordelisi A, Napolitano L, Trimarco B, Iaccarino G, Santulli G. Functional role of mitochondria in arrhythmogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 982: 191–202.
- 19 Xu S, Zhang X, Liu P. Lipid droplet proteins and metabolic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(5 Pt B): 1968–1983.
- 20 D'Souza K, Nzirorera C, Kienesberger PC. Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860(10): 1513–1524.
- 21 Lindinger PW, Christe M, Eberle AN, Kern B, Peterli R, Peters T, Jayawardene KJ, Fearnley IM, Walker JE. Important mitochondrial proteins in human omental adipose tissue show reduced expression in obesity. *J Proteomics* 2015; 124: 79–87.
- 22 Jeong EM, Chung J, Liu H, Go Y, Gladstein S, Farzaneh-Far A, Lewandowski ED, Dudley SC Jr. Role of mitochondrial oxidative stress in glucose tolerance, insulin resistance, and cardiac diastolic dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5): e003046.
- 23 Torrealba N, Aranguiz P, Alonso C, Rothermel BA, Lavandero S. Mitochondria in structural and functional cardiac remodeling. *Adv Exp Med Biol* 2017; 982: 277–306.
- 24 Lesnefsky EJ, Chen Q, Hoppel CL. Mitochondrial metabolism in aging heart. *Circ Res* 2016; 118(10): 1593–1611.
- 25 Palikaras K, Tavernarakis N. Mitochondrial homeostasis: The interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis. *Exp Gerontol* 2014; 56: 182–188.
- 26 Roy M, Reddy PH, Iijima M, Sesaki H. Mitochondrial division and fusion in metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 33: 111–118.
- 27 Cogliati S, Enriquez JA, Scorrano L. Mitochondrial cristae: where beauty meets functionality. *Trends Biochem Sci* 2016; 41(3): 261–273.
- 28 Pickles S, Vigie P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol* 2018; 28(4): R170–R185.
- 29 Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria. *Circ Res* 2018; 122(10): 1460–1478.
- 30 Wai T, Langer T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(2): 105–117.
- 31 Pintus F, Floris G, Rufini A. Nutrient availability links mitochondria, apoptosis, and obesity. *Aging (Albany NY)* 2012; 4(11): 734–741.
- 32 Tsushima K, Bugger H, Wende AR, Soto J, Jenson GA, Tor AR, McGlaufflin R, Kenny HC, Zhang Y, Souvenir R, Hu XX, Sloan CL, Pereira RO, Lira VA, Spitzer KW, Sharp TL, Shoghi KI, Sparagna GC, Rog-Zielinska EA, Kohl P, Khalimonchuk O, Schaffer JE, Abel ED. Mitochondrial reactive oxygen species in lipotoxic hearts induce post-translational modifications of AKAP121, DRP1, and OPA1 that promote mitochondrial fission. *Circ Res* 2018; 122(1): 58–73.
- 33 Aroor AR, Sowers JR, Bender SB, Nistala R, Garro M, Mugerfeld I, Hayden MR, Johnson MS, Salam M, Whaley-Connell A, Demarco VG. Dipeptidylpeptidase inhibition is associated with improvement in blood pressure and diastolic function in insulin-resistant male Zucker obese rats. *Endocrinology* 2013; 154(7): 2501–2513.
- 34 Stacchiotti A, Favero G, Giugno L, Golic I, Korac A, Rezzani R. Melatonin efficacy in obese leptin-deficient mice heart. *Nutrients* 2017; 9(12): E1323.
- 35 Whitaker RM, Corum D, Beeson CC, Schnellmann RG. Mitochondrial biogenesis as a pharmacological target: a new approach to acute and chronic diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56: 229–249.
- 36 Zhang Y, Xu H. Translational regulation of mitochondrial biogenesis. *Biochem Soc Trans* 2016; 44(6): 1717–1724.
- 37 Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers JR. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(10): 993–1001.
- 38 Neves FA, Cortez E, Bernardo AF, Mattos AB, Vieira AK, Malafaia Tde O, Thole AA, Rodrigues-Cunha AC, Garcia-Souza EP, Sichieri R, Moura AS. Heart energy metabolism impairment in Western-diet induced obese mice. *J Nutr Biochem* 2014; 25(1): 50–57.
- 39 Xu M, Xue RQ, Lu Y, Yong SY, Wu Q, Cui YL, Zuo XT, Yu XJ, Zhao M, Zang WJ. Choline ameliorates cardiac hypertrophy by regulating metabolic remodelling and UPRmt through SIRT3-AMPK pathway. *Cardiovasc Res* 2019; 115(3): 530–545.
- 40 Kubli DA, Gustafsson AB. Mitochondria and mitophagy: the yin and yang of cell death control. *Circ Res* 2012; 111(9): 1208–1221.



- 41 Okatsu K, Oka T, Iguchi M, Imamura K, Kosako H, Tani N, Kimura M, Go E, Koyano F, Funayama M, Shiba-Fukushima K, Sato S, Shimizu H, Fukunaga Y, Taniguchi H, Komatsu M, Hattori N, Mihara K, Tanaka K, Matsuda N. PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. *Nat Commun* 2012; 3: 1016.
- 42 Saito T, Sadoshima J. Molecular mechanisms of mitochondrial autophagy/mitophagy in the heart. *Circ Res* 2015; 116(8): 1477–1490.
- 43 Wu W, Xu H, Wang Z, Mao Y, Yuan L, Luo W, Cui Z, Cui T, Wang XL, Shen YH. PINK1-parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132499.
- 44 Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect* 2015; 4(1): R1–R15.
- 45 Brown DA, Perry JB, Allen ME, Sabbah HN, Stauffer BL, Shaikh SR, Cleland JG, Colucci WS, Butler J, Voors AA, Anker SD, Pitt B, Pieske B, Filippatos G, Greene SJ, Gheorghide M. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(4): 238–250.
- 46 Marín-García J. Mitochondrial DNA repair: a novel therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2016; 21(5): 475–487.
- 47 Jacob SF, Würstle ML, Delgado ME, Rehm M. An analysis of the truncated Bid- and ROS-dependent spatial propagation of mitochondrial permeabilization waves during apoptosis. *J Biol Chem* 2016; 291(9): 4603–4613.
- 48 Sverdlov AL, Elezaby A, Qin F, Behring JB, Luptak I, Calamaras TD, Siwik DA, Miller EJ, Liesa M, Shirihai OS, Pimentel DR, Cohen RA, Bachschmid MM, Colucci WS. Mitochondrial reactive oxygen species mediate cardiac structural, functional, and mitochondrial consequences of diet-induced metabolic heart disease. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002555.
- 49 Joseph LC, Barca E, Subramanyam P, Komrowski M, Pajvani U, Colecraft HM, Hirano M, Morrow JP. Inhibition of NADPH oxidase 2 (NOX2) prevents oxidative stress and mitochondrial abnormalities caused by saturated fat in cardiomyocytes. *PLoS One* 2016; 11(1): e0145750.
- 50 Ilkun O, Wilde N, Tuinei J, Pires KM, Zhu Y, Bugger H, Soto J, Wayment B, Olsen C, Litwin SE, Abel ED. Antioxidant treatment normalizes mitochondrial energetics and myocardial insulin sensitivity independently of changes in systemic metabolic homeostasis in a mouse model of the metabolic syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 85: 104–116.
- 51 Lin YY, Hsieh PS, Cheng YJ, Cheng SM, Chen CJ, Huang CY, Kuo CH, Kao CL, Shyu WC, Lee SD. Anti-apoptotic and pro-survival effects of food restriction on high-fat diet-induced obese hearts. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17(2): 163–174.
- 52 Boardman NT, Hafstad AD, Lund J, Rossvoll L, Aasum E. Exercise of obese mice induces cardioprotection and oxygen sparing in hearts exposed to high-fat load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 313(5): H1054–H1062.
- 53 Cao K, Xu J, Pu W, Dong Z, Sun L, Zang W, Gao F, Zhang Y, Feng Z, Liu J. Punicalagin, an active component in pomegranate, ameliorates cardiac mitochondrial impairment in obese rats via AMPK activation. *Sci Rep* 2015; 5: 14014.