·综 述·

糖尿病心肌病内皮细胞代谢研究进展

龚连,常晶*
(首都医科大学附属北京朝阳医院综合科,北京 100020)

【摘 要】 糖尿病心肌病是指发生于糖尿病患者,但不能用高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病或其他心脏病变来解释的特异性心肌病。在此疾病发生发展过程中,除了心肌细胞发生一系列代谢变化,同样作为心脏重要组成部分的内皮细胞也发生代谢紊乱,由此带来的心血管功能障碍是糖尿病心肌病的病理生理基础。本文就糖尿病心肌病内皮细胞代谢变化的相关研究进展进行综述。

【关键词】 糖尿病心肌病;内皮细胞;代谢
【中图分类号】 R541.8 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.148

Research progress of endothelial cell metabolism in diabetic cardiomyopathy

GONG Lian, CHANG Jing*
(Department of General Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy is a disorder of the heart muscle in people with diabetes, and a specific cardiomyopathy that cannot be attributed to hypertensive heart disease, coronary atherosclerosis disease, heart valve disease or other heart diseases. In the occurrence and development of this disease, besides a series of metabolic changes in myocardial cells, endothelial cells, as an important part of heart, have metabolic disorders at the same time, which results in cardiovascular dysfunction as the pathophysiological foundation of diabetic cardiomyopathy. In this paper, we reviewed the researches on endothelial cell metabolism in diabetic cardiomyopathy.

【Key words】 diabetic cardiomyopathy; endothelial cell; metabolism
This work was supported by Students Research and Innovation Project of Capital Medical University (XSKY2016147).
Corresponding author: *CHANG Jing*, *E-mail*: *cj006006@126.com*

糖尿病患者可出现心肌损害,即糖尿病心肌病,这种心肌损害不同于高血压、冠心病、心脏瓣膜等引起的心肌损害。内皮细胞代谢紊乱在糖尿病心肌病的发生发展中起到一定作用,本文就此进行综述。

1 正常内皮细胞代谢

内皮细胞中由脂肪酸所生成的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)仅占总量的5%,大部分ATP由葡萄糖提供。糖酵解速率高于脂肪酸或葡萄糖氧化速率的数倍,并为内皮细胞提供了大约85%的ATP[1]。最近一项报告显示,内皮细胞氧化脂肪酸主要供给核苷酸的合成,以供DNA复制和内皮细胞的增殖[2]。在大多数利用葡萄糖供能的细胞中,起始步骤是糖酵解,然后是线粒体中的氧化反应,后者是ATP产生的主要途径,但内皮细胞的ATP供应则相对独立于线粒体氧化途径——在生理浓度下,99%的葡萄糖通过糖酵解途径代谢,仅有1%在线粒体内进入三羧酸循环[3]。内皮细胞在糖酵解过程中的独立性具有重要意义。首先,参与糖酵解的酶精确地分布于细胞质中,接近肌动蛋白细胞骨架,这能为肌动蛋白重排及时提供ATP,以辅助血管形成和囊泡分泌。其次,心肌细胞需氧量大,其底物产能主要通过脂肪酸的氧化磷酸化,而内皮细胞通过糖酵解途径产生ATP,能节余氧气和脂肪酸,为其底层的心肌细胞提供养料。因此,尽管内皮细胞和血流中的氧气最为接近,但它仍然主要通过糖酵解来产生能量。其三,虽然每摩尔葡萄糖经线粒体氧化途径能产生更多的ATP,但更为快速的糖酵解才能满足ATP的需求。其四,内皮细胞依赖于糖酵解并非仅仅因为能量,也因为糖酵解产生的中间

收稿日期:2017-04-05;修回日期:2017-05-11
基金项目:首都医科大学学生科研创新项目(XSKY2016147)
通信作者:常晶,E-mail:cj006006@126.com

物质对于细胞的生长、迁移和血管生成是必需的。最后,上述代谢方式使得内皮细胞免遭线粒体电子泄露和化学反应分子[如活性氧(reactive oxygen species,ROS)]的生成所带来的内皮细胞损伤[4-6]。

糖酵解的发生首先需要葡萄糖在葡萄糖转运体(glucose transporter,GLUT)的帮助下进入细胞。内皮细胞中有多种不同的 GLUT,GLUT1 是其中一种重要的类型,这种质膜单向转运体不仅能帮助葡萄糖从内皮细胞的管腔侧流入胞内,也能使其穿过管腔膜的边界流出。有一些证据显示 GLUT1 的分布集中于基底侧[7],但由于血管类型(动脉、静脉、微血管)、解剖位置和环境的不同,内皮细胞之间存在较大的异质性,所以该结论并不适用于所有内皮细胞;若能在微血管内皮细胞中得到证实,这种分布将允许葡萄糖流出内皮细胞的速率快于其摄取,使得内皮细胞得以将葡萄糖转移至心肌细胞,以满足这些底层细胞的高代谢需求。在内皮细胞中,葡萄糖代谢生成丙酮酸,仅有少于 1% 的丙酮酸进入三羧酸循环,大多数转化为乳酸,有氧氧化途径只产生极少的 ATP[3]。总而言之,正常内皮细胞主要依赖于糖酵解供能,葡萄糖和脂肪酸氧化只提供少部分能量。

2 高糖状态下内皮细胞代谢变化

2.1 GLUT 分布异常

在内皮细胞中,糖酵解的前提是葡萄糖被 GLUT 摄取,其中 GLUT1 占主导地位[7]。过去认为 GLUT1 是一种胰岛素非依赖性转运体,因为 GLUT1 的表达对高血糖无应答,所以在糖尿病时,内皮细胞对高糖无反应[8]。但是最近也有研究显示,暴露于高糖环境下的内皮细胞会通过减少 GLUT1 来试图保护其免受高糖带来的有害影响,虽然内皮细胞腔面 GLUT1 减少是一种有利的应答,但其在基底侧的减少会造成外排葡萄糖进入心肌细胞不足,最终导致细胞内葡萄糖浓度异常升高,引起糖酵解抑制和 ROS 的产生,进而引起内皮细胞功能障碍和导致内皮细胞凋亡[9]。

2.2 糖酵解中间产物代谢改变

参与糖酵解途径的酶(如磷酸果糖激酶)活性降低,能导致糖尿病时糖酵解降低[4]。糖酵解的停滞使糖酵解中间产物蓄积并转入各种不同的代谢途径,最终糖尿病造成内皮细胞 ROS 过量、活性氮类物质(reactive nitrogen species,RNS)产生和糖基化终产物(advanced glycation end products,AGEs)的过度合成。这些物质对心脏产生重要影响:(1)ROS 增多诱发下游区转录因子改变,不仅降低一氧化氮(nitric oxide,NO)生物利用度,而且使内皮依赖性血管收缩因子产生和利用增加,从而损伤冠状动脉血管扩张,加速血管并发症进程[10];(2)AGEs 能钝化 NO,损伤冠状动脉血管扩张,还能导致内皮细胞增殖能力降低、血管通透性增加和血流受损等,诱发血管病变[10],最终造成内皮细胞和心肌细胞功能紊乱。

2.3 硫氧还蛋白互作蛋白表达升高

硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein,TXNIP)属于硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin binding protein,TBP)的一种,通过抑制硫氧还蛋白系统的功能而发挥介导氧化应激、抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡等作用。TXNIP 基因是一种精准的葡萄糖敏感基因,能对低胰岛素和高血糖产生反应[11]。一种观点认为 TXNIP 直接结合于 GLUT1 上使其被胞吞,随后在溶酶体内被降解(急性效应),并降低 GLUT1 mRNA 水平(缓慢作用结果)[12]。另一种观点认为 TXNIP 可逆地结合在硫氧还蛋白 -1(thioredoxin-1,TRX-1)上,但这种结合能被 ROS 削弱,使得 TXNIP 从被氧化的 TRX-1 上解离下来,以下调 GLUT1[13]。随着血糖升高和 ROS 的产生,TXNIP表达升高以及它从 TRX-1 上的解离,都使得 GLUT1 减少。

2.4 脂肪酸代谢改变

在心肌细胞中,为保证足够的能量供应,有限的葡萄糖利用使得脂肪酸过度利用。为此,在糖尿病时心肌细胞需要摄取、氧化更多的脂肪酸[14],但这些理论尚未在内皮细胞中得到证实。在体外,内皮细胞有贮备氧化的能力,即能够在高代谢需求或应激的状况下提高氧化[3]。然而,与其他高能量需求型细胞相比,作为进行脂肪酸氧化场所的线粒体在内皮细胞中的占比并不大,如在小鼠体内,线粒体占心肌细胞体积达 32%,却仅占内皮细胞的 2% ~6%[15]。因此,内皮细胞中过剩脂肪酸氧化作用的增加日益减小(封顶效应),致使这些脂肪酸通过内皮迁移或以甘油三酯形式储存。鉴于细胞中储存甘油三酯的有害影响(脂肪细胞除外)以及脂肪酸过度利用的有害后果,致使后者备受质疑[16]。内皮细胞代谢和功能的改变不仅参与其自身的坏死过程,也参与心肌细胞功能紊乱和细胞死亡。

3 糖尿病心肌病时心肌细胞与内皮细胞间代谢的相互影响

3.1 影响脂肪酸转运

脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)和血管

内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)的连接暂时结合在心肌细胞表面。高糖条件下,内皮细胞分泌乙酰肝素酶,作用于心肌细胞表面的HSPG[17],心肌细胞产生应答,释放LPL,其跨过间隙,结合在糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosyl-phosphatidyl-inositol-anchored high density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1)上。GPIHBP1帮助LPL从内皮细胞的基底侧重新定位于其顶端(腔侧),并充当脂蛋白结合的界面[18]。这使得LPL得以活跃地代谢脂蛋白甘油三酯,并释放出被转运至心肌细胞的脂肪酸。

乙酰肝素酶诱导血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)从心肌细胞表面释放,使GPIHBP1的表达增强,促使LPL经内皮细胞移位,并调节脂肪酸向心肌细胞的转运[19]。但心肌细胞VEGFA是否能协助脂肪酸跨内皮细胞转运尚不清楚。此外,VEGFA还能促进脂肪酸结合蛋白4的表达[20],其是一种大量表达于心脏微血管内皮细胞的脂肪酸转运蛋白。

由心肌细胞释放的血管内皮生长因子B(vascular endothelial growth factor B, VEGFB)能通过控制血管内皮细胞脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport proteins, FATPs)的表达而影响内皮细胞的脂质转运[21],但其在保护内皮细胞避免脂肪酸过度利用中的作用仍不明确。

3.2 促进血管形成

心肌细胞中,脂肪酸转运的增加和葡萄糖氧化的降低使得心肌细胞必须消耗大量氧气来通过氧化磷酸化高效地代谢这些脂肪酸。为此,心肌细胞以分泌VEGFA和VEGFB的方式促进血管新生,从而提高心肌层氧气供应。VEGFA已被证实能促进血管发生、形成和动脉生成[22]。VEGFA能结合在血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)和VEGFR2上[23],但只有与VEGFR2结合时才能激活下游信号[如细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)],促进内皮细胞迁移和血管形成。在正常情况下,VEGFB即使过度表达也并不直接参与血管生成[24],但它却参与VEGFA诱导血管生成的过程。VEGFB与VEGFR1结合导致与VEGFR1结合的VEGFA减少,致使更多的VEGFA结合VEGFR2,以激活下游信号通路,促进内皮迁移和血管形成[25]。除此之外,在VEGFB过度表达的心肌中,冠状动脉系统血管量增加超过5倍[26],这可能与其影响了内皮细胞的存活相关。总之,VEGFB以这两种方式间接增加血管生成,以保证心肌细胞脂肪酸氧化增加时的氧供。

在糖尿病伴随心肌细胞VEGFA和VEGFB释放障碍的情况下,其对脉管系统的相关损害将会导致"氧债"——脂肪酸氧化需氧量超出氧气转运能力,导致心肌细胞脂肪酸蓄积和进行性心力衰竭。

3.3 Forkhead转录因子的作用

Forkhead转录因子叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)近期也被发现参与了血管构造的调控[27]。FoxO1是叉头框蛋白家族的重要成员,其作用与诸多细胞代谢过程有关。FoxO1在诸如禁食、营养过剩、胰岛素抵抗、糖尿病、感染、败血症和缺血等状况下被激活[28],而内皮细胞FoxO1过度表达能造成严重的血管扩张[27]。但在糖尿病心肌病时,FoxO1增加是否可作为内皮细胞的一项特征尚不可知[29]。

4 总结与展望

糖尿病心肌病是糖尿病并发症之一,其发病机制十分复杂。高糖状态下,心脏内皮细胞发生的糖、脂代谢紊乱和血管重塑参与糖尿病心肌病的病理生理过程。高糖状态下,内皮细胞基底侧GLUT1减少,导致葡萄糖因外排不足而在胞内蓄积,而糖尿病时TXNIP对GLUT1的影响是对其下调机制的一种解释;另外,糖酵解相关酶活性降低致使糖酵解停滞,中间产物蓄积并通过其他途径代谢,诱发血管病变。有研究认为,内皮细胞氧化脂肪酸的能力有限,使得胞内过剩脂肪酸迁移或以甘油三酯的形式储存,而糖尿病是否增加内皮细胞对脂肪酸的摄取和利用尚需进一步研究。此外,心肌细胞和内皮细胞在高糖条件下相互作用,对代谢产生影响。降低代谢改变造成的氧化应激可能成为未来糖尿病心肌病的研究热点。

【参考文献】

[1] De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, *et al*. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting[J]. Cell, 2013, 154(3): 651-663. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.037.

[2] Schoors S, Bruning U, Missiaen R, *et al*. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells[J]. Nature, 2015, 520(7546): 192-197. DOI: 10.1038/nature14362.

[3] Verdegem D, Moens S, Stapor P, *et al*. Endothelial cell metabolism: parallels and divergences with cancer cell metabolism[J]. Cancer Metab, 2014, 2: 19. DOI: 10.1186/2049-3002-2-19.

[4] De Bock K, Georgiadou M, Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting[J]. Cell Metab, 2013, 18(5):

634 – 647. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.001.

[5] Goveia J, Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(9): 1105 – 1120. DOI: 10.15252/emmm.201404156.

[6] Harjes U, Bensaad K, Harris AL. Endothelial cell metabolism and implications for cancer therapy[J]. Br J Cancer, 2012, 107(8): 1207 – 1212. DOI: 10.1038/bjc.2012.398.

[7] Gaudreault N, Scriven DR, Moore ED. Characterization of glucose transporters in the intact coronary artery endothelium in rats: GLUT-2 upregulated by long-term hyperglycaemia[J]. Diabetologia, 2004, 47(12): 2081 – 2092. DOI: 10.1007/s00125-004-1583-4.

[8] Fernandes R, Suzuki K, Kumagai AK. Inner blood-retinal barrier GLUT1 in long-term diabetic rats: an immunogold electron microscopic study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(7): 3150 – 3154. DOI: 10.1167/iovs.02-1284.

[9] Alpert E, Gruzman A, Riahi Y, *et al*. Delayed autoregulation of glucose transport in vascular endothelial cells[J]. Diabetologia, 2005, 48(4): 752 – 755. DOI: 10.1007/s00125-005-1681-y.

[10] 王娟, 哈小琴. 糖尿病血管内皮细胞代谢改变的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(2): 148 – 152. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.035.
Wang J, Ha XQ. Research progress on metabolic alterations in diabetic vascular endothelial cells[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(2): 148 – 152. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.035.

[11] Dunn LL, Simpson PJ, Prosser HC, *et al*. A critical role for thioredoxin-interacting protein in diabetes-related impairment of angiogenesis[J]. Diabetes, 2014, 63(2): 675 – 687. DOI: 10.2337/db13-0417.

[12] Wu N, Zheng B, Shaywitz A, *et al*. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake *via* GLUT1[J]. Mol Cell, 2013, 49(6): 1167 – 1175. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.035.

[13] World C, Spindel ON, Berk BC. Thioredoxin-interacting protein mediates TRX1 translocation to the plasma membrane in response to tumor necrosis factor-α: a key mechanism for vascular endothelial growth factor receptor-2 transactivation by reactive oxygen species[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(8): 1890 – 1897. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226340.

[14] An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(4): H1489 – 1506. DOI: 10.1152/ajpheart.00278.2006.

[15] Tang X, Luo YX, Chen HZ, *et al*. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases[J]. Front Physiol, 2014, 5: 175. DOI: 10.3389/fphys.2014.00175.

[16] Schulze PC. Myocardial lipid accumulation and lipotoxicity in heart failure[J]. J Lipid Res, 2009, 50(11): 2137 – 2138. DOI: 10.1194/jlr.R001115.

[17] Wang Y, Chiu AP, Neumaier K, *et al*. Endothelial cell heparanase taken up by cardiomyocytes regulates lipoprotein lipase transfer to the coronary lumen after diabetes[J]. Diabetes, 2014, 63(8): 2643 – 2655. DOI: 10.2337/db13-1842.

[18] Young SG, Davies BS, Voss CV, *et al*. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase[J]. J Lipid Res, 2011, 52(11): 1869 – 1884. DOI: 10.1194/jlr.R018689.

[19] Chiu AP, Wan A, Lal N, *et al*. Cardiomyocyte VEGF regulates endothelial cell GPIHBP1 to relocate lipoprotein lipase to the coronary lumen during diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(1): 145 – 155. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306774.

[20] Harjes U, Bridges E, McIntyre A, *et al*. Fatty acid-binding protein 4, a point of convergence for angiogenic and metabolic signaling pathways in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2014, 289(33): 23168 – 23176. DOI: 10.1074/jbc.M114.576512.

[21] Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, *et al*. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake[J]. Nature, 2010, 464(7290): 917 – 921. DOI: 10.1038/nature08945.

[22] Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability[J]. Nature, 2005, 437(7058): 497 – 504. DOI: 10.1038/nature03987.

[23] Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, *et al*. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor[J]. J Biol Chem, 1994, 269(43): 26988 – 26995. DOI: 10.2337/db13-1842.

[24] Li X, Kumar A, Zhang F, *et al*. Complicated life, complicated VEGF-B[J]. Trends Mol Med, 2012, 18(2): 119 – 127. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.11.006.

[25] Robciuc MR, Kivela R, Williams IM, *et al*. VEGFB/VEGFR1-induced expansion of adipose vasculature counteracts obesity and related metabolic complications[J]. Cell Metab, 2016, 23(4): 712 – 724. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.004.

[26] Kivela R, Bry M, Robciuc MR, *et al*. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(3): 307 – 321. DOI: 10.1002/emmm.201303147.

[27] Wilhelm K, Happel K, Eelen G, *et al*. FOXO1 couples metabolic activity and growth state in the vascular endothelium[J]. Nature, 2016, 529(7585): 216 – 220. DOI: 10.1038/nature16498.

[28] Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B. FoxO1 is crucial for sustaining cardiomyocyte metabolism and cell survival[J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(3): 393 – 403. DOI: 10.1093/cvr/cvs426.

[29] Puthanveetil P, Wang Y, Zhang D, *et al*. Cardiac triglyceride accumulation following acute lipid excess occurs through activation of a FoxO1-iNOS-CD36 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(2): 352 – 363. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.009.

（编辑：兆瑞臻）