

· 综述 ·

支链氨基酸代谢异常在心力衰竭发生发展中作用的研究进展

赵菲¹, 牛小伟², 刘永铭^{3*}

(¹ 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; ² 兰州大学第一医院心血管内科, 兰州 730000; ³ 兰州大学第一医院老年心血管科, 甘肃省老年疾病临床医学研究中心, 兰州 730000)

【摘要】 心肌能量代谢改变在心力衰竭的发生发展中起着重要作用。近年来研究发现, 血浆中支链氨基酸 (BCAAs) 及其代谢产物水平的增高是心力衰竭的重要特征, 并形成恶性反馈环, 最终导致心力衰竭进展。因此, 促进 BCAAs 分解代谢、减少代谢产物蓄积及恢复 BCAAs 代谢平衡, 有望成为心力衰竭的新治疗靶点。本文对 BCAAs 代谢异常与心力衰竭的关系进行综述。

【关键词】 氨基酸; 支链; 心力衰竭; 代谢重构

【中图分类号】 R589.3 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.07.117

Research progress in role of abnormal metabolism of branched-chain amino acid in occurrence and development of heart failure

ZHAO Fei¹, NIU Xiao-Wei², LIU Yong-Ming^{3*}

(¹First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Department of Cardiology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ³Department of Geriatric Cardiology, First Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Clinical Research Center for Geriatric Medicine, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 The changes of myocardial energy metabolism play an important role in the occurrence and development of heart failure. In recent years, it has been found that the increase of plasma branched-chain amino acid (BCAAs) and its metabolites is an important feature of heart failure, and forms a malignant feedback loop, which will eventually lead to the progression of heart failure. By promoting the catabolism of BCAAs, reducing the accumulation of metabolites and restoring the metabolic balance of BCAAs are expected to become a new target for the treatment of heart failure. This article reviews the association between abnormal metabolism of BCAAs and heart failure.

【Key words】 amino acids, branched-chain; heart failure; metabolic remodeling

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82000277, 82060807), the Scientific Research Project of Health Industry of Gansu Province (GSWSKY2019-08), the Science and Technology Program of Gansu Province (21JR1RA100), the Fundamental Research Funds for the China Central Universities (lzujbky-2021-kb34), and the Foundation for Scientific Research of the First Hospital of Lanzhou University (ldyyyn2019-46).

Corresponding author: LIU Yong-Ming, E-mail: cardtonm@263.net

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段。2003 年流行病学调查显示,我国 35~74 岁成年人中心衰患病率为 0.9%^[1]。随着心衰患病率的升高,关于心衰病理生理变化的研究也越来越多。心肌代谢重构被视为心脏病理重构的重要组成部分,对心肌缺血和心衰的发生发展至关重要^[2]。在心肌细胞中,脂肪酸是产生能量的主要底

物,而慢性心衰患者的心肌细胞利用脂肪酸产能减少^[3]。因此,改善衰竭心肌细胞代谢缺陷可能成为治疗心衰的有效方法^[4]。

支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)是人体所需的必要氨基酸之一,包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,是参与细胞生长和代谢调节的重要营养信号^[5]。有研究表明,BCAAs 代谢异常与多种疾

收稿日期: 2021-05-19; 接受日期: 2021-07-07

基金项目: 国家自然科学基金(82000277, 82060807); 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2019-08); 甘肃省科技计划项目(21JR1RA100); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(lzujbky-2021-kb34); 兰州大学第一医院院内基金项目(ldyyyn2019-46)

通信作者: 刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

病,如糖尿病、肿瘤及心衰的发生发展密切相关。因此,深入理解 BCAAs 代谢异常原因及其在心力衰竭发病中的作用,对疾病防治具有重要意义。

1 BCAAs 的生理作用

BCAAs 是哺乳动物氨基酸的重要组成部分,占大多数哺乳动物必需氨基酸的 35%^[6],因其功能 R 基团包含分支侧链而被命名为支链氨基酸。BCAAs 在体内发挥重要生理功能,是影响代谢的重要信号。BCAAs 能够通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路促进蛋白质生成,也可以在分解代谢后为三羧酸循环提供原料氧化供能。除此以外,BCAAs 还可通过转化为神经递质及激素等重要生物活性物质从而发挥作用^[5]。

2 BCAAs 的代谢过程

BCAAs 分解代谢首先由支链氨基酸转氨酶(branched-chain aminotransferase, BCAT)可逆地生成支链 α 酮酸(branched-chain alpha keto acid, BCKA),然后在支链 α 酮酸脱氢酶(branched-chain alpha ketoacid dehydrogenase, BCKD)复合物催化下氧化脱羧,不可逆地生成辅酶 A 进入三羧酸循环彻底氧化供能。BCAT 和 BCKD 复合物在 BCAAs 代谢中发挥着重要作用。BCAT 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 介导的反应是 BCAAs 分解代谢途径中的限速步骤,其活性决定 BCAAs 及 BCKA 的总水平。其中 BCKD 激酶(branched-chain alpha ketoacid dehydrogenasekinase, BDK)和 BCKD 磷酸酶(branched-chain alpha ketoacid dehydrogenasephosphatase, BDP)可以调节 BCKD 复合物活性并影响 BCAAs 代谢。BCKD 复合物类似于丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHc),二者具有相似的亚基组成和调控机制。如同 PDHc, BCKD 全酶活性由其调节亚基 E1 α 的磷酸化状态决定。当 BCAAs 水平低时, E1 α 被 BDK 过度磷酸化,从而抑制 BCKD 活性并保存游离 BCAAs。当 BCAAs 水平高时, E1 α 被 BDP 去磷酸化,导致 BCKD 活化并降低总 BCAAs 水平。因此, BCKD 去磷酸化是其酶激活的关键步骤, BDP 可能在 BCAAs 稳态中起主要作用^[2]。

3 BCAAs 代谢异常与心衰的关系

心脏能量代谢改变与心衰的严重程度相关。然而,发生在心衰中的能量代谢变化是复杂的,过去研

究主要局限于糖脂代谢,对氨基酸代谢及其在心衰发病机制中的作用知之甚少。Ruiz-Canela 等^[7]的横断面研究证实 BCAAs 增加心血管疾病风险,其中缬氨酸与亮氨酸水平升高被认为是心血管代谢风险标志物,且不受体质量因素影响。Uddin 等^[8]通过对扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)心衰患者和正常人群进行对比研究,发现 DCM 患者射血分数可从正常人水平降低至(22.3 $\pm$ 2.2)%。在心肌活检时, DCM 患者左心室标本中心脏 BCAAs 水平较正常人显著升高。

当心脏受损时, BCAAs 的代谢也受到一定程度影响。其中 BCAAs 分解代谢产物 BCAT2、BCKD 亚基和线粒体基质丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 2C 家族成员(protein phosphatase 2C family member, PP2Cm)表达均降低,而 BCKD 表达略有增加。重要的是,受损心脏中 BCKA 水平也显著升高^[9]。PP2Cm 是迄今发现的唯一内源性 BDP^[10],在 BCAAs 氧化过程中负责 BCKD 复合物的去磷酸化和活化^[11]。Lu 等^[11]的研究表明, PP2Cm 在斑马鱼胚胎和成年小鼠的心肌和中枢神经系统中均高度表达。在 PP2Cm 敲除小鼠中, BCAAs 分解代谢障碍,血浆 BCAAs 含量显著增加。Sansbury 等^[12]通过横向主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)小鼠模型,证实了 PP2Cm 缺乏小鼠会表现出心衰, BCAAs 分解代谢障碍损害小鼠心脏功能,促进压力超负荷诱导的心肌病。有研究发现,心脏 PP2Cm 下调可能与 krüppel 样因子 15(krüppel like factor-15, KLF15)有关^[13]。KLF15 在调节 BCAAs 分解代谢中发挥重要作用,是压力超负荷诱导 BCAAs 分解代谢异常的机制之一^[9]。Halder 等^[14]的研究表明,在心肌病及主动脉病变的人和小鼠体内 KLF15 表达降低, KLF15 缺乏小鼠可表现出严重心衰。Sun 等^[9]研究证实 KLF15 介导的转录调控通过抑制 BCAAs 分解代谢通路,使心衰小鼠出现心脏代谢改变。Uddin 等^[8]在扩张型心肌病合并心衰患者的心脏中发现 BCAAs 分解代谢途径受损, BCAAs 水平升高,这可能与 KLF15 介导的 BCAT 和 PP2Cm 下调有关。这些研究表明, BCAAs 分解代谢紊乱导致 BCAAs 及 BCKA 等代谢产物堆积,从而促使心衰的发生发展。而通过减少代谢产物聚积,促进 BCAAs 分解代谢可以显著改善心脏功能。化合物 3,6-二氯苯并[b]噻吩-2-羧酸(3,6-dichlorobenzo[b] thiophene-2-carboxylic acid, BT2)是 BDK 的一种高度特异性抑制剂,可以在肝脏、肌肉、肾脏及心脏等组织或器官内减少 BDK 表达,降低 BCAAs 浓度^[15]。

Sun 等^[9]发现在 TAC4 周后, BT2 处理小鼠保持相对正常的左室射血分数, 心室扩张较前减少。表明有针对地抑制 BCKD、增强 BCKA 降解, 可以对压力超负荷的心功能产生保护作用, 并延缓心衰进展^[16]。Li 等^[17]研究发现, 外源性补充 BCAAs 加剧小鼠缺血再灌注损伤, 导致小鼠心肌大面积梗死并增加氧化应激。而通过 BT2 处理后, 可刺激小鼠体内 BCAAs 分解代谢, 缩小梗死面积。这表明 BT2 促进 BCAAs 分解代谢能够减轻过量 BCAAs 造成的不良影响。总的来说, BT2 化合物能够增强心脏 BCAA 氧化, 改善心衰小鼠的心脏收缩功能^[18]。Kitaura 等^[19]通过对抑制 BDK 的化合物进行评估, 并与以往已经证实的 BDK 抑制剂进行对比, 发现缙沙坦(血管紧张素 II 1 型受体阻滞剂)作为 BDK 抑制剂的作用与其他抑制剂相当, 可作为潜在的新型 BDK 抑制剂。缙沙坦可以降低大鼠体内 BCKD 复合物的去磷酸化水平及血浆 BCAAs 浓度, 进而增加 BCKD 活性。BDK 抑制剂已被证明可以保护压力超负荷诱导心衰小鼠的心功能, 并减轻肥胖小鼠胰岛素抵抗。因此, 缙沙坦可作为一种有效的 BDK 抑制剂, 成为治疗 BCAAs 分解代谢障碍心衰和代谢性疾病的有效药物。

4 BCAAs 代谢异常导致心功能障碍的作用机制

尽管 BCAAs 是重要的能源物质, 但 BCAAs 在心脏中仅贡献 105 $\mu\text{mol/L}$ 的碳当量, 不到总碳消耗的 5%^[4]。因此, BCAAs 通过影响三磷酸腺苷产生, 从而导致心功能障碍的机制可能性非常低。近期有研究表明, BCAAs 可能会作为信号分子促进心功能障碍。亮氨酸转运是通过 L 型氨基酸转运载体(L-type amino acid transporters, LAT)完成的。LAT 是一种非 Na^+ 依赖性转运载体, 负责转运中性氨基酸、支链氨基酸及芳香族氨基酸等。LAT 分为 LAT1 ~ LAT4。LAT1 和 LAT2 也称为溶质载体(solute carrier, Slc) 7 (Slc7a5、Slc7a8), 而 LAT3 和 LAT4 则称为 Slc43 (Slc43a1、Slc43a2)。与 LAT3 和 LAT4 相比, LAT1 和 LAT2 对亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸和蛋氨酸更具特异性。亮氨酸通过 LAT 转运到细胞膜上的过程依赖于谷氨酰胺。首先, 由谷氨酰胺转运蛋白(Slc1a5)将谷氨酰胺转运到细胞内; 其次, Slc7a5 和 Slc3a2 复合物根据胞内谷氨酰胺浓度, 调节细胞外亮氨酸的摄取^[20]。亮氨酸是 mTOR 信号转导的高效激活剂^[21], mTOR 复合物在心脏中主要有 mTOR 复合物 1 和 mTOR 复合物

2 两种亚型。亮氨酸进入细胞后主要通过促进 mTOR 复合物 1 下游靶标蛋白真核起始因子 4E 结合蛋白和 p70 核糖体 S6 激酶 1 磷酸化发挥作用^[5]。

雷帕霉素是一种 mTOR 变构抑制剂, 对心衰进展存在一定影响。Wang 等^[16]通过冠状动脉结扎小鼠构建心肌梗死模型, 发现小鼠 BCAAs 分解代谢受损, 心肌 BCAAs 蓄积。而外源性补充 BCAAs 会增加心脏 BCAAs 水平, 进而激活心肌 mTOR 信号, 加重心功能障碍。雷帕霉素是目前世界上最新的强效免疫抑制剂, 临床上用于器官移植的抗排斥反应和自身免疫性疾病的治疗。长期口服雷帕霉素会产生许多副作用, 包括头痛及多关节痛等, 而骨髓抑制、高脂血症和过度免疫抑制仍然是主要问题^[22]。近年来, 有研究发现 mTOR 抑制剂在心血管疾病中发挥一定作用, 但 mTOR 抑制剂的严重副反应仍使相关研究局限于动物实验中。因此, 临床需要开展更多的基于大量人群的研究, 找到适用于治疗心血管疾病的安全性抑制剂^[23]。

5 结 论

BCAAs 及其代谢产物可作为信号分子, 在心衰发生发展中起重要作用。现有研究证明, 增强 BCAAs 分解代谢是治疗心衰的重要靶点。其中, 开发 BDK 及 mTOR 抑制剂是改善心脏 BCAAs 代谢异常、改善心脏功能障碍的有效手段之一。临床上如何更准确地评价 BCAAs 与心功能的确切关系、BCAAs 与心衰治疗效果及预后的关系, 尚需多中心、大规模的临床试验及临床分析支持。因此, 进一步阐明 BCAAs 在心衰中的作用机制将提供新的预防和治疗策略。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 10. 004.
- Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Guidelines for diagnosis and management of heart failure in China 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 10. 004.
- [2] 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. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00097. 2018.

- [3] Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3): 412–419. DOI: 10.1093/cvr/cvn301.
- [4] Murashige D, Jang C, Neinast M, *et al.* Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart[J]. Science, 2020, 370(6514): 364–368. DOI: 10.1126/science.abc8861.
- [5] Zhang S, Zeng X, Ren M, *et al.* Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2017, 8: 10. DOI: 10.1186/s40104-016-0139-z.
- [6] Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 139–164. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114455.
- [7] Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, *et al.* Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial[J]. Clin Chem, 2016, 62(4): 582–592. DOI: 10.1373/clinchem.2015.251710.
- [8] Uddin GM, Zhang L, Shah S, *et al.* Impaired branched chain amino acid oxidation contributes to cardiac insulin resistance in heart failure[J]. Cardiovas Diabetol, 2019, 18(1): 86. DOI: 10.1186/s12933-019-0892-3.
- [9] Sun H, Olson KC, Gao C, *et al.* Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure[J]. Circulation, 2016, 133(21): 2038–2049. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020226.
- [10] Lu G, Ren S, Korge P, *et al.* A novel mitochondrial matrix serine/threonine protein phosphatase regulates the mitochondria permeability transition pore and is essential for cellular survival and development[J]. Genes Dev, 2007, 21(7): 784–796. DOI: 10.1101/gad.1499107.
- [11] 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. DOI: 10.1172/jci38151.
- [12] Sansbury BE, DeMartino AM, Xie Z, *et al.* Metabolomic analysis of pressure-overloaded and infarcted mouse hearts[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(4): 634–642. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001151.
- [13] Taglieri DM, Monasky MM, Knezevic I, *et al.* Ablation of p21-activated kinase-1 in mice promotes isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in association with activation of Erk1/2 and inhibition of protein phosphatase 2A[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(6): 988–996. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.016.
- [14] Haldar SM, Lu Y, Jeyaraj D, *et al.* Klf15 deficiency is a molecular link between heart failure and aortic aneurysm formation[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(26): 26ra26. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000502.
- [15] Tso SC, Gui WJ, Wu CY, *et al.* Benzothiophene carboxylate derivatives as novel allosteric inhibitors of branched-chain α -keto-acid dehydrogenase kinase[J]. J Biol Chem, 2014, 289(30): 20583–20593. DOI: 10.1074/jbc.M114.569251.
- [16] 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. DOI: 10.1152/ajp-heart.00114.2016.
- [17] Li T, Zhang Z, Kolwicz S, *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. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.11.005.
- [18] Chen M, Gao C, Yu J, *et al.* Therapeutic effect of targeting branched-chain amino acid catabolic flux in pressure-overload induced heart failure [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(11): e011625. DOI: 10.1161/jaha.118.011625.
- [19] Kitaura Y, Shindo D, Ogawa T, *et al.* Antihypertensive drug valsartan as a novel BDK inhibitor[J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105518. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105518.
- [20] Ananieva EA, Powell JD, Hutson SM. Leucine metabolism in T cell activation: mTOR signaling and beyond [J]. Adv Nutr, 2016, 7(4): 798S–805S. DOI: 10.3945/an.115.011221.
- [21] 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. DOI: 10.1093/cvr/cvr070.
- [22] Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence[J]. Kidney Int, 2001, 59(1): 3–16. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00460.x.
- [23] Sciarretta S, Forte M, Frati G, *et al.* New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system[J]. Circ res, 2018, 122(3): 489–505. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311147.

(编辑: 和雨璇)