

## · 综述 ·

## 左心室辅助装置对心肌能量代谢及胰岛素抵抗的影响

郑辉 胡睿

天津大学泰达国际心血管病医院内分泌科, 天津 300457

通信作者: 郑辉, Email: zhui0123@163.com

**【摘要】** 慢性心力衰竭患者的心肌细胞代谢途径由脂肪酸氧化向糖酵解转换, 这种转换是对心肌缺氧的生理适应性反应, 同时伴有胰岛素抵抗和生长激素/胰岛素样生长因子-1 抵抗, 最终出现各种能量代谢障碍。左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD) 是一种新的改善终末期心力衰竭患者生活质量和生存率的治疗方法。大量研究证实, LVAD 能够改善心肌细胞能量代谢, 上调糖酵解、磷酸戊糖途径和单碳糖代谢途径, 减轻氧化应激及炎症反应, 改善胰岛素抵抗。LVAD 植入初期和远期都能显著改善高血糖患者的血糖水平, 但是多数研究显示血糖改善与预后无关, 可能需要从单纯控糖转向糖尿病的全面管理。

**【关键词】** 左心室辅助装置; 终末期心力衰竭; 心肌能量代谢; 血糖; 胰岛素抵抗

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220312-03028

**Effect of left ventricular assist device on myocardial energy metabolism and insulin resistance** Zheng Hui, Hu Rui. Department of Endocrinology, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin University, Tianjin 300457, China

Corresponding author: Zheng Hui, Email: zhui0123@163.com

**【Abstract】** The metabolic pathway of cardiomyocytes in patients with chronic heart failure is converted from fatty acid oxidation to glycolysis, which is a physiological adaptive response to myocardial hypoxia. This transition is accompanied by insulin resistance, which lead to various energy metabolic disorders eventually. Left ventricular assist device (LVAD) is a new treatment method that improves the quality of life and survival rate in patient with end-stage heart failure. A large number of studies have confirmed that LVAD can improve energy metabolism and up-regulate glycolysis, pentose phosphate pathway and single carbon sugar metabolism pathway in cardiomyocyte. Further more, LVAD can improve insulin resistance through reducing oxidative stress and inflammation. LVAD implantation can significantly improve the blood glucose control among hyperglycemia patients in both the initial and long term stage. However, most studies showed the improvement in blood glucose control did not related with the prognosis. It may indicate the necessary of shifting from simple glucose control to comprehensive management of diabetes.

**【Keywords】** Left ventricular assist device; Advanced heart failure; Myocardial energy metabolism; Blood glucose; Insulin resistance

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220312-03028

慢性心力衰竭(心衰)成为全球流行性疾病。中国心血管健康与疾病报告指出,截至 2018 年,我国心衰患者人数达到 890 万,住院的心衰患者病死率为 4.1%<sup>[1]</sup>。尽管药物治疗、植入式除颤器、心脏再同步化和干细胞治疗等技术不断提高,终末期心衰死亡率仍超过 50%,给社会带来了巨大的经济负担。左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)将左心室血流引入辅助泵体,经泵体驱动血流进入主动脉,从而提供了一个与自身左心室平行

工作的机械泵,部分替代左心泵血功能。每年全世界大约 3 000 例 LVAD 植入,1 年和 2 年生存率分别为 82% 和 72%<sup>[2]</sup>。LVAD 植入后,左心室内张力可降低 80%,心肌氧需求降低 40%。LVAD 是纠正顽固性心衰和心脏移植前一种理想的治疗手段,它能够明显改善终末期心衰患者的生活质量和生存率。

LVAD 植入能够逆转衰竭心脏的异常代谢途径,促进心肌修复。本文将系统阐述 LVAD 对心衰

患者心肌能量代谢和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的影响。

## 1 心衰患者心肌能量代谢的改变

1.1 衰竭心肌能量代谢途径的变化 心衰病理生理学的机制已经从单纯的血流动力学障碍学说发展到神经-激素调节异常学说和能量代谢异常学说。衰竭心肌的能量代谢障碍主要表现在物质利用障碍、能量产生障碍和合成与分解代谢的不平衡。哺乳动物的心脏有一种独特的能力,可以在燃料来源之间切换,以适应不断变化的生理或饮食条件——即所谓的代谢灵活性。心肌细胞收缩每天消耗超过 6 kg 的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),而储存在心肌细胞内的 ATP 只够 3 个心动周期使用,因此需要持续的燃料供应来维持 ATP 的生成。健康成人心肌细胞第一大原料是脂肪酸。脂肪酸  $\beta$  氧化产生 60%~90% 的 ATP,第二大原料是丙酮酸。它通过糖酵解产生 10%~40% 的 ATP。而衰竭心肌的能量代谢由脂肪酸  $\beta$  氧化向丙酮酸糖酵解转换。原料变化背后的分子机制非常复杂,并未完全阐明。代谢底物的转换早期阶段是保护性的,通过增加 ATP 与氧气消耗的比例,改善心肌收缩,减少线粒体解耦联的能量丢失。这种转换可能是衰竭心肌细胞脂肪酸产生 ATP 障碍的适应性反应<sup>[3]</sup>。随着心衰的进展,这种代谢代偿逐渐消失,终末期心衰患者无论是糖酵解还是脂肪酸  $\beta$  氧化均显著下降。

1.2 衰竭心肌的 IR IR 是心衰死亡、心功能恶化的危险因素<sup>[4]</sup>。1994 年一项研究已经发现,缺血性心衰患者胰岛素敏感性下降 73%。最新的荟萃分析表明,IR 最高组发生心衰风险是最低组的 1.45 倍,这与是否有糖尿病无关<sup>[5]</sup>。多种因素的相互作用导致了心衰患者的 IR,包括交感神经活性增强、炎症因子和氧化应激增加、组织灌注不足等。最新的研究显示,衰竭心肌内支链氨基酸代谢障碍可损害胰岛素信号传导,导致心脏 IR,促进支链氨基酸的氧化能改善衰竭心肌的功能,这可能成为治疗心衰的新机制<sup>[6]</sup>。心脏 IR 独立于全身 IR,是心衰的一个危险因素<sup>[7]</sup>。IR 通过多种机制驱动心衰的进展,包括限制葡萄糖转运至心肌细胞内,导致能量缺乏,促使组织纤维化、心肌细胞凋亡、炎症和增加心肌细胞内脂毒性,恶化心肌细胞活性,加速心衰进展。

1.3 衰竭心肌的生长激素抵抗 生长激素-胰岛素样生长因子-1 轴是心肌合成能量代谢信号传导的关键调控通路。它能够增加内皮细胞一氧化氮的合成和释放,激活平滑肌细胞中的腺苷敏感钾离子通道,降低外周阻力,具有抗动脉粥样硬化、改善心肌肥厚、增加心肌胶原代谢的作用。23%~35% 的慢性心衰患者存在生长激素缺乏,这可能与下丘脑-垂体系统缺血、炎症、肝淤血以及治疗心衰药物的作用有关。生长激素治疗在改善心肌能量代谢和心衰恶病质状态方面应用广泛。然而,大型的生长激素替代治疗心衰临床疗效研究均为中性结果。原因之一可能与伴有恶病质的心衰患者伴有生长激素抵抗有关,表现为生长激素增加和胰岛素样生长因子-1 水平下降。因此,所有慢性心衰患者均要进行生长激素状态的评估,生长激素替代治疗仅用于生长激素缺乏的患者,需要个体化滴定治疗,避免用于终末期心衰伴有生长激素抵抗的患者<sup>[8]</sup>。

## 2 LVAD 对衰竭心肌能量代谢的影响

LVAD 能逆转心衰患者恶化的心肌能量代谢,激活心脏保护和修复的细胞信号通路。LVAD 卸载影响能量平衡和代谢重编程的机制还不清楚。Consolo 等<sup>[9]</sup>应用非靶向代谢组学技术检测和分析了 33 例植入 LVAD 的患者血浆样本中氨基酸、糖、脂肪酸和其他代谢物等分子含量发现,LVAD 植入 187 d 后,氨基酸代谢增加,半乳糖代谢减少,而且与心功能改善显著相关。因此,LVAD 患者代谢图谱的分析可以作为 LVAD 患者管理的补充。然而,有研究显示,仅有 21.4% 的患者能量代谢得到改善<sup>[10]</sup>,能量代谢改善对于心衰结局的影响的证据较少。

2.1 LVAD 对糖酵解途径的影响 虽然 LVAD 卸载能够改善心肌线粒体的结构和功能,减少线粒体氧化应激<sup>[11]</sup>,减少损伤和炎症相关蛋白表达,上调代谢相关蛋白<sup>[12]</sup>,但是 LVAD 术后心肌细胞出现糖酵解和氧化磷酸化不匹配的现象。Diakos 等对比 31 例 LVAD 治疗心衰患者和 11 例正常供体组织的配对人心肌组织的代谢组学发现,LVAD 术后包括丙酮酸在内的所有糖酵解中间产物量上调,但三羧酸循环的中间产物和电子传递链的活性并没有增加,这表明糖酵解产生的丙酮酸没有被线粒体利用。这种不匹配的现象可能与以下机制有关:(1)心肌能量需求减少,糖酵解产生的能量足以维

持心肌所需。(2)因为 LVAD 使葡萄糖进入辅助代谢途径,比如磷酸戊糖途径和单碳代谢途径。这种不匹配可能是降低氧化应激的一种保护机制。

**2.2 LVAD 对非糖酵解途径的影响** 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH) 是抑制氧化应激重要的电子供体,  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  反映胞内的氧化还原状态。磷酸戊糖途径的第一步是通过  $\text{NADP}^+$  激活限速酶 6 磷酸脱氢酶使 6-磷酸葡萄糖氧化;单碳代谢途径是由激活的磷酸甘油脱氢酶产生 3 磷酸甘油酸,它是合成嘌呤和 NADPH 的重要途径。经 LVAD 卸载后,心肌代谢由糖酵解转向非糖酵解,后者能产生 NADPH,减少氧化应激,起到保护心肌的作用。Badolia 等<sup>[13]</sup>发现,与心功能无改善的患者相比, LVAD 植入后心功能改善的患者心肌中磷酸戊糖途径和单碳代谢的限速酶和 NADPH 显著增加,而且术前及术后  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  维持在较低水平。因此,术前  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  可能是预测 LVAD 术后心功能改善与否的标志。另外, LVAD 卸载后多元醇通路和糖基化终末产物水平显著下降,与醛糖还原酶的表达下降有关。这些发现为进一步深入了解 LVAD 改善心衰患者心肌代谢的机制提供了方向。

**2.3 LVAD 增强心肌细胞脂肪酸代谢** 脂肪酸  $\beta$  氧化在衰竭心肌中受损,它与长链酰基肉碱功能下降有关。暴露在缺氧条件下的心肌细胞内长链酰基肉碱蓄积,抑制兴奋性钠电流,增加钙离子外流,这是终末期心衰患者发生恶性心律失常的重要原因。LVAD 能够促进长链酰基肉碱转入线粒体,成为  $\beta$  氧化的底物。有学者应用代谢组学的方法分析了 41 例心衰患者植入 LVAD 前后血浆中 60 种物质的变化,发现 LVAD 植入 90 d 后长链酰基肉碱 (C16, C18:1 和 C18:2) 水平下降,但是这个作用长期影响 (>100 d) 仍需进一步研究<sup>[14]</sup>。

### 3 LVAD 对血糖的影响

心衰是糖尿病发生的危险因素,心衰患者中 3 年新发糖尿病的发生率约为 28.8%,而无心衰患者中为 18.3%<sup>[15]</sup>。慢性心衰患者通过低灌注、血液瘀滞;激活交感系统、炎症因子、氧化应激等多种途径影响胰岛素敏感性和胰岛素的分泌,最终增加糖尿病的发生。近期大量临床研究证实, LVAD 治疗能改善糖尿病患者的血糖控制水平,具体机制不明。

**3.1 LVAD 对血糖影响的临床证据** Uriel 等首次

报道二代 LVAD Hartmate II 植入术后平均随访 ( $4.0 \pm 2.3$ ) 个月,空腹血糖由 ( $8.8 \pm 2.8$ ) mmol/L 降至 ( $5.8 \pm 1.2$ ) mmol/L,糖化血红蛋白 A1c (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 由 ( $7.7 \pm 0.9$ )% 降至 ( $6.0 \pm 0.8$ )%,胰岛素用量由 ( $53.3 \pm 51.7$ ) U/d 降至 ( $24.2 \pm 27.2$ ) U/d。其中,6 例患者完全停用口服降糖药物。随后大量的临床研究均证实 LVAD 在近、远期治疗(随访时间从 14 d 到 24 个月不等)中均能降低空腹血糖  $0.7 \sim 1.0$  mmol/L,降低 HbA1c  $1.1\% \sim 1.9\%$ ,胰岛素用量降低  $20\% \sim 73\%$ <sup>[16]</sup>。最新的荟萃分析纳入 13 项 LVAD 对血糖影响的研究,共有 820 例受试者,空腹血糖下降  $1.4$  mmol/L, HbA1c 下降  $1.23\%$ ,胰岛素减少  $18.8$  U<sup>[17]</sup>。目前的临床研究涵盖了所有三代 LVAD 类型,但 97.5% 是二代血泵 Hartmate II 和 Heartware,还没有不同类型 LVAD 对血糖结局影响的研究。LVAD 植入术后多长时间能够引起胰岛功能的改善仍无定论,最短在术后 14 d 就看到改善,3~6 个月最明显,最长观察 24 个月仍有持续性改善。

然而,术后血糖改善对 LVAD 的预后影响仍证据不足。Nguyen 等<sup>[10]</sup>前瞻性队列研究观察 106 例 LVAD 治疗的患者,根据 HbA1c、促甲状腺激素和游离睾酮的水平分为正常代谢组和异常代谢组,所有患者接受了标准的抗心衰和改善代谢的治疗。术后 1 个月 HbA1c < 6.5% 的比例由 26.8% 上升到 71.4%,在 3 个月随访中正常代谢组似乎有较高的再入院生存率(92% 比 54%)。

**3.2 LVAD 通过多条途径改善 IR,改善血糖**

(1) LVAD 能够降低全身炎症因子水平。LVAD 植入后对全身炎症状态的研究均基于小样本、单中心临床试验。衰竭心脏的机械卸载可以引起视黄醇结合蛋白 4、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子和血清脂联素的下降<sup>[18-19]</sup>, LVAD 改善全身炎症与增强脂肪组织的血液灌注密切相关。全身炎症水平改善有助于改善 IR。(2) LVAD 通过纠正心肌脂毒性,逆转心肌 IR。LVAD 通过降低二酰甘油和神经酰胺,减少蛋白激酶 C 异构体(具有抑制胰岛素信号传导作用)表达,增加蛋白激酶 B、叉头状转录因子 (FOXO) 磷酸化,激活胰岛素/磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 信号通路,改善 IR,改善心肌脂毒性<sup>[20]</sup>。(3) LVAD 改善心输出量,促进胰腺、骨骼肌等脏器的供血,间接改善胰岛素分泌和外周 IR;心功能改



善后的交感神经兴奋性降低,皮质醇和儿茶酚胺等激素水平随之降低。这些间接改善 IR,有利于血糖控制。

总之,心衰心肌能量代谢发生改变,LVAD 改善心肌能量代谢,要进一步进行大样本、长期随访明确 LVAD 改善心肌能量对术后结局的影响以及其机制的研究,还需要明确术前哪些代谢标志物能够预测 LVAD 术后结局。这些进一步的研究结果将有助于更好的筛选 LVAD 适宜人群。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [2] Teuteberg JJ, Cleveland JC Jr, Cowger J, et al. The society of thoracic surgeons intermacs 2019 annual report; the changing landscape of devices and indications[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(3): 649-660. DOI:10.1016/j.athoracsur.2019.12.005.
- [3] Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure[J]. Circulation, 2016, 133(8): 706-716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
- [4] Yang CD, Pan WQ, Feng S, et al. Insulin resistance is associated with heart failure with recovered ejection fraction in patients without diabetes[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(19): e026184. DOI:10.1161/JAHA.122.026184.
- [5] Erqou S, Adler AI, Challa AA, et al. Insulin resistance and incident heart failure: a meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(6): 1139-1141. DOI:10.1002/ehf.2531.
- [6] Uddin GM, 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. DOI: 10.1186/s12933-019-0892-3.
- [7] Zheng L, Li B, Lin S, et al. Role and mechanism of cardiac insulin resistance in occurrence of heart failure caused by myocardial hypertrophy[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(16): 6584-6590. DOI:10.18632/aging.102212.
- [8] Salzano A, Marra AM, D'Assante R, et al. Growth hormone therapy in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(4): 501-515. DOI:10.1016/j.hfc.2018.05.002.
- [9] Consolo F, Barberini L, Fattuoni C, et al. Metabolomic profile of patients with left ventricular assist devices: a pilot study[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2021, 10(2): 240-247. DOI: 10.21037/acs-2020-cfmc-117.
- [10] Nguyen AB, Imamura T, Besser S, et al. Metabolic dysfunction in continuous-flow left ventricular assist devices patients and outcomes[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(22): e013278. DOI: 10.1161/JAHA.119.013278.
- [11] Scheiber D, Zweck E, Jelenik T, et al. Reduced myocardial mitochondrial ROS production in mechanically unloaded hearts[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2019, 12(2): 107-115. DOI: 10.1007/s12265-018-9803-3.
- [12] Shahinian JH, Rog-Zielinska EA, Schlimpert M, et al. Impact of left ventricular assist device therapy on the cardiac proteome and metabolome composition in ischemic cardiomyopathy[J]. Artif Organs, 2020, 44(3): 257-267. DOI:10.1111/aor.13566.
- [13] Badolia R, Ramadurai DKA, Abel ED, et al. The role of nonglycolytic glucose metabolism in myocardial recovery upon mechanical unloading and circulatory support in chronic heart failure[J]. Circulation, 2020, 142(3): 259-274. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044452.
- [14] Hilse MS, Kretschmar T, Pistulli R, et al. Analysis of metabolic markers in patients with chronic heart failure before and after LVAD implantation[J]. Metabolites, 2021, 11(9): 615. DOI:10.3390/metabo11090615.
- [15] MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2008, 29(10): 1224-1240. DOI:10.1093/eurheartj/ehn156.
- [16] Goetz ME, Charnigo R, Guglin M. Implantation of left ventricular assist device results in immediate improvement of glucose metabolism in patients with and without diabetes mellitus[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(6): 931-935. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.05.181.
- [17] Patel N, Gluck JA, Radojevic J, et al. Left ventricular assist device implantation improves glycaemic control: a systematic review and meta-analysis[J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(6): 1141-1149. DOI:10.1002/ehf2.12337.
- [18] Diakos NA, Taleb I, Kyriakopoulos CP, et al. Circulating and myocardial cytokines predict cardiac structural and functional improvement in patients with heart failure undergoing mechanical circulatory support[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(20): e020238. DOI:10.1161/JAHA.120.020238.
- [19] Khan RS, Kato TS, Chokshi A, et al. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: correction after ventricular assist device implantation[J]. Circ Heart Fail, 2021, 5(6): 340-348. DOI: 10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.111.964031.
- [20] Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure[J]. Circ Res, 2016, 118(7): 1151-1169. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.

(收稿日期:2022-03-12)