

· 述 评 ·

线粒体功能障碍与心脏衰老

高 伟,鲁 翔*

南京医科大学附属逸夫医院老年医学科,南京医科大学衰老相关疾病重点实验室,江苏 南京 211166

[摘 要] 目前全球处于老龄化人口飞速增长阶段,心脏病的发病率随着年龄增长而急剧增加。线粒体功能障碍既是衰老的标志,也可能是引起衰老的起始原因。文章就心脏衰老过程中线粒体障碍的作用及机制,以及靶向线粒体相关途径延缓心脏衰老的最新进展进行讨论。

[关键词] 心脏衰老;线粒体;功能障碍;氧化应激

[中图分类号] R54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1747-03

doi:10.7655/NYDXBNS20201201

Correlation of mitochondrial dysfunction and cardiac aging

GAO Wei,LU Xiang*

Department of Geriatrics, Key Laboratory for Aging & Disease, Sir Run Run Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] At present, the world is in the stage of rapid aging population growth, the incidence of cardiac disease increases sharply with the age. Mitochondrial dysfunction is a sign of aging and may be the initial cause of it. In this comment, we discuss mitochondrial dysfunction in the process of cardiac aging and specific measures against the mitochondrial related pathways.

[Key words] cardiac aging; mitochondria; dysfunction; oxidative stress

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1747-1749]

衰老是指生物体随着时间的推移逐渐进行性的功能衰退,由各种相互关联的细胞功能同时恶化引起,是一个复杂的多因素过程。早在上世纪30年代初期就发现肌肉衰弱是人类衰老的重要标志之一,并且肌肉衰弱更多是由于肌肉质量的下降而非数量的减少^[1]。这一重要发现打开了人们探究衰老机制的大门,并期待通过探索其内在相关机制,寻找可以减缓或抑制机体衰老进程的手段。人类的衰老是通过基因编程的,并同时受到环境因素的影

响。衰老是心脏功能障碍发生的重要危险因素,心脏疾病的发病率随着年龄增长而急速增加,因此了解促进心脏衰老的病理性因素及其分子机制十分必要。心脏衰老的特征为心肌肥大,间质纤维化、错误折叠蛋白质和功能异常线粒体的蓄积^[2]。尽管心脏疾病的治疗方案不断取得进展,但是年龄相关的心脏疾病患病率仍在上升。

线粒体作为启动和调节代谢的细胞器,参与多种细胞活动,是生命体重要的组成部分。它参与ATP的产生、细胞凋亡、信号传导等多种过程^[3]。自上个世纪60年代提出衰老的自由基理论开始,线粒体就逐渐成为衰老研究的焦点。衰老自由基理论表明,细胞退化主要是活性氧随着年龄增长逐渐蓄积而导致的细胞损伤引起的,而活性氧主要产生于线粒体。在心脏中线粒体表达丰富,其参与了心脏各个阶段的多种生理及病理活动,线粒

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970218, 81970217, 81770440);国家自然科学基金青年基金(81700331);江苏省自然科学基金青年基金(BK20171051);江苏省高等学校自然科学研究面上项目(17KJB320003);江苏省“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2018100)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn

体功能的完整性在维持心脏衰老稳态中起了至关重要的作用^[2]。目前关于线粒体功能障碍和心脏衰老之间的相互作用及机制尚未完全阐明。文章就衰老心脏中线粒体的功能障碍及机制,以及靶向线粒体相关途径延缓心脏衰老的最新进展进行讨论。

1 衰老心脏中线粒体的功能障碍

心肌细胞再生能力差,其寿命可以和整个生物体一样长,因此其恶变少见。心脏是线粒体分布最丰富的器官,在心室中线粒体密度很高,约占心室心肌细胞体积的35%。线粒体在心肌细胞代谢过程中的能量生成、活性氧形成、细胞凋亡及信号传导等活动中发挥重要作用。整体上来看,线粒体不仅是心脏在ATP的主要能量来源,而且线粒体受损与心脏衰老密切相关。目前衰老的理论主要包括自由基理论、免疫学理论以及炎症理论。在这其中,自由基理论认为生物衰老是由于活性氧的过度产生和线粒体的破坏所致,线粒体功能受损导致其产生能量的能力逐渐丧失并同时产生更多的活性氧,随着时间累积出现能量短缺和氧化应激加重,导致细胞受损甚至死亡,因此线粒体在年龄相关的心脏病理改变中起着核心作用^[2]。

1.1 线粒体自噬与降解

自噬是一种自我分解代谢过程,当机体受到炎症、氧化应激及饥饿等外界刺激时主动降解细胞的胞质成分和细胞器来适应环境和生存。当线粒体无法修复自身损伤时通过自噬迅速从细胞中清除,从而保证正常细胞活力并减少活性氧的产生,这一过程称作线粒体自噬。线粒体自噬不同于其他细胞的自噬,它通过Pink1-Parkin信号通路介导,有研究发现Parkin缺乏会随着年龄增长导致心肌细胞中异常线粒体的积聚。除了这一经典的线粒体自噬通路,近来研究发现自噬相关蛋白5(autophagy related 5, ATG5)是自噬小体形成的关键参与者,当ATG5在小鼠心肌细胞缺失后表现出线粒体结构退化和功能受损。线粒体还可以通过线粒体来源的囊泡降解,囊泡在细胞受到外界压力时更易形成,接着通过Pink1-Parkin依赖性的通路向溶酶体传递,不过不同于经典的自噬通路,这一过程中线粒体不需要去极化。若线粒体严重受损则通过裂变途径使其断裂和降解,最终被清除。综上,损伤的线粒体可以通过多种独立和交叉途径对自身进行降解,进而参与心脏衰老的过程^[4]。

1.2 线粒体氧化应激

现有研究认为,衰老细胞的特点表现为氧化应激增加,活性氧的产生增多以及抗氧化能力下降。活性氧在正常生理状况下具有重要的生理作用,可以维持机体的氧供需平衡、对抗炎症、防御外界应激等。但活性氧产生过多易造成DNA的损伤,导致碱基链断裂和DNA的氧化,从而破坏线粒体功能,表现为细胞氧化能力受损和酶活性的降低,最终导致心肌细胞的死亡^[5]。

2 从线粒体角度干预心脏衰老

线粒体功能障碍是导致心肌细胞衰老和死亡的重要机制,如何通过靶向调控线粒体功能的关键通路和基因达到延缓心脏衰老的目的,是近年来研究的热点。

2.1 药物

线粒体抗氧化剂 研究表明心肌细胞中活性氧的升高与细胞内游离 Zn^{2+} 之间有密切联系。实验发现在动物模型上使用针对线粒体的抗氧化剂MitoTEMPO进行治疗,可以通过改变 Zn^{2+} 在细胞质和亚细胞器之间的分布,从而减少线粒体活性氧的产生^[6]。提示以线粒体为靶点的抗氧化剂治疗衰老相关功能障碍有望成为新的治疗策略。

二甲双胍 二甲双胍被认为是最佳的抗衰老药物之一,它最初是治疗糖尿病的一线药物,近年来研究发现二甲双胍可以通过增强线粒体功能,增加释放到细胞中的氧分子含量,进而增强心脏功能并进一步延缓衰老。

Senolytics Senolytics是一种延缓人类衰老的新药物,心脏衰老的发生部分来源于衰老细胞的累积,衰老的心肌细胞与年轻有活力的细胞不同,它处于一个僵死状态,既不能进入正常细胞周期,也不能通过程序性死亡清除出体外。但同时衰老细胞会分泌各种炎性细胞因子、蛋白酶和细胞外基质等成分,这些因子会导致心脏的慢性炎症和功能减退。Senolytics的作用原理是通过特异性识别功能障碍的线粒体和衰老细胞,并对其进行清除,从而减轻衰老细胞对机体造成的二次损伤进而减缓衰老的进程^[7]。

白藜芦醇 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,在葡萄和花生等食物中含量较高。已有大量实验证实白藜芦醇能有效延长酵母、果蝇、小鼠等生物体的寿命,并且其可以通过作用于线粒体通路上的Sirtuins位点,改善心脏中线粒体功能,进而减轻

心脏成纤维细胞的增殖和心脏肥大。在多种动物病理模型中,白藜芦醇可通过减少自噬、减轻心室重构以及降低心梗面积等多个方面保护心脏,进而延长寿命^[8]。

雷帕霉素 雷帕霉素是从一种细菌上分离出来的有效物质,起初用于抑制器官移植后的排异反应以及部分肿瘤的治疗。近几年的研究观察到雷帕霉素可以抵抗衰老进程,也是第一个能够延长哺乳动物生命周期的药物。雷帕霉素不仅增加线粒体的蛋白含量及其功能从而减轻心力衰竭,还可以通过逆转衰老所致的代谢改变增强心肌的有氧代谢能力^[9]。

上述针对线粒体功能的药物在延缓心脏衰老方面的作用令人鼓舞,但这些药物在临床中的有效性和安全性尚需要更深入的探究。

2.2 生活方式

除了药物的使用,还可以通过改变生活方式来改善线粒体的功能,进而延缓心脏衰老的进程,合理的饮食和适量的运动都是老年人切实可行的方案。

合理饮食 卡路里限制是指在不引起营养不良的情况下减少卡路里摄入的饮食方案。实验表明卡路里限制可延长多种生物的寿命并减轻年龄相关性心脏变化,例如心肌细胞凋亡、心脏舒张功能障碍以及心肌纤维化等。在老年心脏中,卡路里限制可显著降低线粒体DNA的损伤,减轻蛋白质和脂质的氧化损伤^[10]。

适量运动 在小鼠实验中观察到运动可以通过增加心脏线粒体数量和氧化能力进而减轻心肌肥大和心肌细胞凋亡,发挥抗氧化应激作用进而保护心脏^[11]。因此建议老年人在能力范围内要定期进行运动,增强心脏线粒体功能。

人口的老齡化加速了对衰老机制的探究。心脏疾病的发病率随着年龄增长显著增加,因此阐明心脏衰老的机制十分迫切。在多种动物模型和人类疾病中已证明线粒体在心脏衰老中起重要作用,因此全面理解线粒体功能障碍在心脏衰老中的作用途径有助于寻找新的针对线粒体的靶向治疗策略,以减缓心脏衰老并改善与年龄有关的心脏病。

[参考文献]

- [1] KAUPPILA T E S, KAUPPILA J H K, LARSSON N G. Mammalian mitochondria and aging: an update [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 57-71
- [2] GUDE N A, BROUGHTON K M, FIROUZI F, et al. Cardiac ageing: extrinsic and intrinsic factors in cellular renewal and senescence [J]. *Nat Rev Card*, 2018, 15(9): 523-542
- [3] WU H, CHEN Q. Hypoxia activation of mitophagy and its role in disease pathogenesis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(12): 1032-1046
- [4] MIYAMOTO S. Autophagy and cardiac aging [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 653-664
- [5] DEBALSI K L, HOFF K E, COPELAND W C. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33: 89-104
- [6] OLGAR Y, TUNCAI E, TURAN B. Mitochondria-targeting antioxidant provides cardioprotection through regulation of cytosolic and mitochondrial Zn²⁺ levels with re-distribution of Zn²⁺-transporters in aged rat cardiomyocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3783
- [7] REN J, ZHANG Y. Targeting autophagy in aging and aging-related cardiovascular diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(12): 1064-1076
- [8] CHENG C K, LUO J Y, LAU C W, et al. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(6): 1258-1277
- [9] DAI D F, LIU Y, BASISTY N, et al. Differential effects of various genetic mouse models of the mechanistic target of rapamycin complex I inhibition on heart failure [J]. *Geroscience*, 2019, 41(6): 847-860
- [10] HEISS C, SPYRIDOPOULOS I, HAENDELER J. Interventions to slow cardiovascular aging: Dietary restriction, drugs and novel molecules [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 109: 108-118
- [11] DEL BUONO M G, ARENA R, BORLAUG B A, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17): 2209-2225

[收稿日期] 2020-07-17