



**指导老师简介:**李刚,副主任医师,硕士生导师,河北省人民医院老年心血管科副主任。中国医师协会动脉粥样硬化专业委员会委员,中国医师协会高血压专业委员会委员,中华医学会临床流行病学分会-循证医学分会委员,亚太心血管病大会-长城会日程委员会青年委员, *Glycocon J*、《中华高血压杂志》、《疑难病杂志》编辑委员会通讯编委,国家自然科学基金评审专家。Email:936770315@qq.com

## 老年心肌病与衰老

李稳<sup>1</sup>, 李刚<sup>2</sup>

(1. 河北北方学院研究生部, 张家口 075000; 2. 河北省人民医院)

**【摘要】** 老年人老化过程中心肌不明原因的退行性疾病即为老年心肌病,是老年人心力衰竭的重要原因之一,同时也是引起老年人死亡的疾病之一。老年心肌病是随着年龄增长而发生的,并不是已认识的疾病所造成的心功能不全。因此,了解老年心肌病与衰老机制是极为重要的。本文总结老年心肌病与衰老的相关研究,以便更深入地了解其机制,希望有助于今后开发新的治疗方法并改善老年人群的生活质量。

**【关键词】** 心肌疾病;衰老;老年人

**中图分类号:**R542.2 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.005

**Senile cardiomyopathy and aging** Li Wen\*, Li Gang(\* Graduate Faculty of Hebei North University Graduate School, Zhangjiakou 075000, China)

**【Abstract】** Senile cardiomyopathy is a degenerative disease of unexplained myocardium in the aging process of the elderly and one of the important causes of heart failure and death in the elderly. Senile cardiomyopathy occurs with age and is not a cardiac insufficiency caused by some known diseases. Therefore, understanding the mechanisms of senile cardiomyopathy and aging is extremely important. This review will summarize the related research progress on senile cardiomyopathy and aging in order to understanding the mechanism better and help develop new treatment methods and improve the life quality of the elderly.

**【Keywords】** Cardiomyopathies; Aging; Aged

随着医疗水平和生活水平的提高,人类平均寿命随之增加,越来越多的老年人被与衰老相关的心血管疾病困扰,老年心肌病则属于其中的一种疾病。老年人老化过程中心肌不明原因的退行性疾病即为老年心肌病,是老年人心力衰竭的重要原因之一,同

时也是引起老年人死亡的疾病之一。值得一提的是,老年心肌病是随着年龄增长而发生的,并不是已认识的疾病所造成的心功能不全。心血管疾病是老年人群中最常见的死亡原因,同时心力衰竭的发病率随着年龄的增加而增加。因此,了解老年心肌病

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81370316,81601858)

**作者简介:**李稳,医师,Email:610865589@qq.com

与衰老机制是非常重要的。

老年心肌病简单地讲就是衰老对心脏的影响,其发生在人类以及大多数哺乳动物中,其特征为心脏功能降低、左心室肥大、心肌纤维化和细胞凋亡<sup>[1]</sup>。心脏功能包括能量平衡、肾上腺素受体和线粒体功能,在心脏衰老过程中这几个部分可能会受到损害<sup>[2]</sup>。其中,心脏脂质代谢的平衡对维持正常心脏功能至关重要。老年心肌病与心脏脂肪酸代谢中枢调节器即过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- $\alpha$  下调相关,这将会导致心脏脂质的积累<sup>[3-6]</sup>。因此,脂肪酸代谢紊乱的损害可部分解释与衰老相关的心脏功能恶化。

心血管系统的功能随着衰老而改变,这些改变会明显影响心肌生物学。随着年龄的增长、动脉系统弹性下降和硬度增加会导致左心室后负荷和收缩压升高,进而导致左心室肥厚。有研究指出,随着年龄增长老年人心脏的收缩功能可无明显变化,舒张功能及运动能力也降低<sup>[7]</sup>。后负荷增加、动脉系统硬化、收缩压增高,最终可导致左心室肥厚。心脏舒张功能障碍将会导致运动能力降低进而增加老年人的死亡率<sup>[8]</sup>。衰老的小鼠心脏表现为左心室重量增加,收缩功能稍下降,舒张功能障碍,运动能力降低,心肌功能降低<sup>[9-10]</sup>。这与心脏纤维化、凋亡和炎症相关基因表达增加有关<sup>[11]</sup>。心脏纤维化通常与转化生长因子(TGF)- $\beta$  水平的上调相关,其也被认为是老年性心肌纤维化的关键介质<sup>[12]</sup>。炎症标志物的诱导也与衰老有关<sup>[13-14]</sup>。同样,关于心肌细胞凋亡对心脏衰老过程影响的研究表明,心脏衰老过程中细胞凋亡率增加或不变<sup>[11,15]</sup>。此外,氧化应激与心脏衰老特别是老年心肌肥厚有关<sup>[16]</sup>。随着年龄的增长,人体对肾上腺素能刺激的反应性降低且血浆儿茶酚胺水平增加<sup>[2]</sup>。与年轻人心肌相比,衰老的心肌更容易出现血流动力学和缺血性改变<sup>[17]</sup>。

## 1 脂肪酸代谢与老年心肌病

心脏每天泵出的血液超过 7000 L,这使得心脏消耗大量的三磷酸腺苷(ATP)。为满足对 ATP 的大量需求。脂肪酸氧化(FAO)是能源生成过程中的重要组成部分,因为它约占心脏 ATP 的 70%<sup>[18-19]</sup>。脂肪酸(FA)在健康心脏中的利用是一个复杂的过程,包括几个步骤:FA 吸收,游离 FA 转化为 FA-CoA,FA 存储在三酰甘油(TG),TG 脂肪分解,脂肪酸向线粒体的转移, $\beta$ -氧化和 ATP 产生的氧化磷酸化。脂肪酸从细胞摄取到线粒体氧化的完

美转移可防止脂质过量堆积。

一项研究表明,衰老会降低心肌脂肪酸利用率和脂肪酸氧化,而心肌对葡萄糖的利用率没有任何差异<sup>[20]</sup>。几种导致心脏功能障碍的原因如缺血、肥胖、糖尿病、脓毒症和心力衰竭均与脂肪酸氧化受损有关,这会导致心脏脂肪酸代谢紊乱进而使脂质积聚<sup>[21-22]</sup>。虽然几项研究已经证实,功能障碍的心肌中存在 TG 积聚<sup>[23-26]</sup>。心脏脂质代谢紊乱及其脂毒性已被归因于其他脂质,如饱和游离脂肪酸、神经酰胺、二酰甘油(DAGs)和酰基肉碱代谢异常,其变化随着 TG 的变化而变化<sup>[22,25,27]</sup>。虽然心脏脂质毒性与心肌功能障碍有关,但是它们是否介导衰老相关的老年心肌病尚未得到充分研究。

研究发现心脏脂质积聚与衰老之间的关系即衰老的心脏增加了心脏脂肪酸转运蛋白分化簇 36(CD36)的表达;CD36 基因消融可预防老年心肌病,这表明在这个过程中增加了心肌细胞对脂质的摄取<sup>[28]</sup>。这些脂质可触发细胞凋亡、炎症和线粒体功能障碍。

## 2 PPAR- $\alpha$ 与老年心肌病

介导 FA 和 ATP 产生的几种蛋白质在 PPAR- $\alpha$  的转录水平上受到调节<sup>[29]</sup>。PPAR- $\alpha$  由通过脂解从细胞内 TG 释放的 FA 激活。有研究显示,抑制 PPAR- $\alpha$  会降低小鼠心肌脂肪酸代谢并降低心脏 ATP 水平,这会导致小鼠模型的心脏异常衰老,且小鼠模型可进一步发育但寿命降低<sup>[30]</sup>。抗氧化治疗可减轻左心室功能障碍,这表明氧化损伤可解释 PPAR- $\alpha$  消融小鼠出现的心脏功能障碍<sup>[31]</sup>。

代谢组学分析显示心脏葡萄糖含量随年龄增长而下降,酮体供应减少,FA 合成改变<sup>[32]</sup>。使用降脂药物阿托伐他汀治疗 20 月龄大鼠的研究证实了 PPAR- $\alpha$  抑制在加速心脏衰老中的重要性,阿托伐他汀可增加 PPAR- $\alpha$  表达;用 PPAR- $\alpha$  抑制剂预处理大鼠模型后可减弱阿托伐他汀对炎性细胞因子等的抑制作用,这进一步验证了 PPAR- $\alpha$  抑制与心脏衰老之间的关系<sup>[33]</sup>。因此,心肌 PPAR- $\alpha$  的下调与衰老相关的老年心肌病有关。

## 3 $\beta$ -肾上腺素能信号传导与老年心肌病

心脏衰老病理生理学的一个组成部分是  $\beta$ -肾上腺素能信号传导的损伤<sup>[2]</sup>。通常情况下,压力会增加肾上腺去甲肾上腺素和以心脏为靶向的  $\beta$ -肾上腺素的释放,同时交感神经系统增加儿茶酚胺的释放可增加收缩力和心率。活化的  $\beta$ -肾上腺素能

诱导腺苷酸环化酶活化,环磷酸腺苷(cAMP)形成增多。衰竭的心脏表现出心脏 $\beta$ -肾上腺素介导的儿茶酚胺反应减少和心肌 $\beta$ -肾上腺素能信号异常<sup>[10]</sup>。

年龄相关的 $\beta$ -肾上腺素反应性抑制发生在动物和人类中,其特征在于 $\beta$ -肾上腺素浓度降低和内化<sup>[34]</sup>。来自不同年龄动物离体心脏左心室心肌细胞显示在 $\beta$ -肾上腺素刺激期间的年龄相关性收缩性损伤与cAMP水平降低相关。

已有研究表明,在动物模型中心脏脂质代谢紊乱及其脂毒性和脂质的积累与扩张型心肌病有关,这与有关结果相一致<sup>[27]</sup>。心脏脂毒性是由毒性脂质如 DAG 和神经酰胺的积累引起的,它们激活相关途径并损害儿茶酚胺引起的心肌收缩力和舒张功能异常<sup>[27-28]</sup>。棕榈酸主要诱导 DAG 和神经酰胺的形成,激活相关信号传导并促进 $\beta$ -肾上腺素脱敏和心脏功能障碍<sup>[27,32]</sup>。代谢组学研究表明,衰老大鼠心脏的棕榈酸利用率增加<sup>[35]</sup>,表明这种有毒 FA 在衰老相关的老年心肌病中可能发挥作用。

#### 4 线粒体与老年心肌病

线粒体氧化能力受损是心脏衰老的另一因素,似乎在衰老过程中具有致病作用<sup>[5]</sup>。线粒体 ROS 生成的增加已被认为是细胞衰老的中心事件,而且是寿命的主要决定因素<sup>[10]</sup>。ROS 的形成伴随着氧化磷酸化和线粒体功能障碍的失调,进一步导致人类的衰老<sup>[36]</sup>。线粒体生物学变化对心肌细胞功能具有显著影响。心肌细胞富含线粒体,由于电子传递链缺陷,线粒体功能随着衰老而恶化<sup>[37]</sup>。老年人心脏线粒体 DNA 突变频率增加,线粒体蛋白质氧化损伤和线粒体结构性缺陷,这与衰老有关<sup>[38-39]</sup>。

线粒体 DNA 缺陷的频率增加,特别是缺失与老年心肌病有关;线粒体 DNA 突变对心脏衰老的重要性也已在人类模型中得到证实<sup>[40]</sup>。因此,由氧化应激或线粒体 DNA 突变引发的线粒体功能障碍是心脏衰老的促成因素,会增加老年心肌病的患病风险。

#### 5 小结

衰老是导致心脏功能障碍的主要因素之一,因此了解老年心肌病与衰老的机制尤为重要。心脏的脂质代谢稳态、肾上腺素受体和线粒体功能对于维持正常心脏功能很重要。老年性心肌病与心脏 PPAR- $\alpha$  的水平降低有关,PPAR- $\alpha$  是心脏脂肪酸氧化的主要物质,可以抑制 $\beta$ -肾上腺素和线粒体功能,这些参与心脏衰老的成分或许可能成为老年心肌病的治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] BOYLE A J, SHIH H, HWANG J, et al. Cardiomyopathy of aging in the mammalian heart is characterized by myocardial hypertrophy, fibrosis and a predisposition towards cardiomyocyte apoptosis and autophagy [J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(7): 549-559.
- [2] YAN L, VATNER D E, O'CONNOR J P, et al. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress [J]. *Cell*, 2007, 130(2): 247-258.
- [3] SUZUKI J. Short-duration intermittent hypoxia enhances endurance capacity by improving muscle fatty acid metabolism in mice [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(7): e12744.
- [4] POL C J, MELISSA L, KONSTANTINOS D. PPARs: protectors or opponents of myocardial function? [J]. *PPAR Research*, 2015(2): 1-19.
- [5] ZHAO L, ZOU X, FENG Z, et al. Evidence for association of mitochondrial metabolism alteration with lipid accumulation in aging rats [J]. *Exp Gerontol*, 2014, 56(1): 3-12.
- [6] VAN DER MEER R W, RIJZEWIJK L J, DIAMANT M, et al. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(12): 1516-1522.
- [7] MENZ F, LANGLOIS N E. Cardiovascular disease in elderly [J]. *Age Ageing*, 2013, 42(3): 412.
- [8] CHANTLER P D. Arterial ventricular uncoupling with age and disease and recoupling with exercise [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2017, 45(2): 70-79.
- [9] DAI D F, SANTANA L F, VERMULST M, et al. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging [J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2789-2797.
- [10] DROSATOS K. Fatty old hearts: role of cardiac lipotoxicity in age-related cardiomyopathy [J]. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*, 2016, 6: 32221.
- [11] BOYLE A J, SHIH H, HWANG J, et al. Cardiomyopathy of aging in the mammalian heart is characterized by myocardial hypertrophy, fibrosis and a predisposition towards cardiomyocyte apoptosis and autophagy [J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(7): 549-559.
- [12] CHEN W, FRANGOGIANNIS N G. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging [J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(5): 415-422.
- [13] SWINDELL W R. Genes and gene expression modules associated with caloric restriction and aging in the laboratory mouse [J]. *BMC Genomics*, 2009, 10: 585.
- [14] PARK S K, KIM K, PAGE G P, et al. Gene expression profiling of aging in multiple mouse strains: identification

- of aging biomarkers and impact of dietary antioxidants [J]. *Aging Cell*, 2009, 8(4):484-495.
- [15] FANNIN J, RICE K M, THULLURI S, et al. Age-associated alterations of cardiac structure and function in the female F344xBN rat heart [J]. *Age*, 2014, 36(4):9684.
  - [16] VENKATARAMAN K, KHURANA S, TAI T C. Oxidative stress in aging matters of the heart and mind [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):17897-17925.
  - [17] BÖNING A, ROHRBACH S, KOHLHEPP L, et al. Differences in ischemic damage between young and old hearts-effects of blood cardioplegia [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 67:3-8.
  - [18] LOPASCHUK G D, USSHER J R, FOLMES C D, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(0):207-258.
  - [19] FUKUSHIMA A, MILNER K, GUPTA A, et al. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: from pathways to therapeutic targets [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 21(25):3654-3664.
  - [20] KATES A M, HERRERO P, DENCE C, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(2):293-299.
  - [21] GOLDBERG I J, TRENT C M, SCHULZE P C. Lipid metabolism and toxicity in the heart [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6):805-812.
  - [22] DROSATOS K, SCHULZE P C. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2013, 10(2):109-121.
  - [23] BOSMA M, DAPITO D H, DROSATOS-TAMPAKAKI Z, et al. Sequestration of fatty acids in triglycerides prevents endoplasmic reticulum stress in an in vitro model of cardiomyocyte lipotoxicity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(12):1648-1655.
  - [24] LISTENBERGER L L, HAN X, LEWIS S E, et al. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(6):3077-3082.
  - [25] SON N H, YU S, TUINEI J, ARAI K, et al. PPAR gamma-induced cardiolipotoxicity in mice is ameliorated by PPAR alpha deficiency despite increases in fatty acid oxidation [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(12):4583-4583.
  - [26] LIU L, SHI X, BHARADWAJ K G, et al. DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(52):36312-36323.
  - [27] DROSATOS K, BHARADWAJ K G, LYMPEROPOULOS A, et al. Cardiomyocyte lipids impair  $\beta$ -adrenergic receptor function via PKC activation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(3):E489-E499.
  - [28] KOONEN D P, FEBBRAIO M, BONNET S, et al. CD36 expression contributes to age-induced cardiomyopathy in mice [J]. *Circulation*, 2007, 116(19):2139-2147.
  - [29] MADRAZO J A, KELLY D P. The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(6):968-975.
  - [30] KERSTEN S. Integrated physiology and systems biology of PPAR- $\alpha$  [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4):354.
  - [31] TAKEI M, KOMATSU M, AIZAWA T. Intracellular free fatty acid upholds  $\beta$ -cell glucose competence: The role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  and mitochondrial metabolism. [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(2):133-136.
  - [32] GUELICH A, DAMY T, CONTI M, et al. Tempol prevents cardiac oxidative damage and left ventricular dysfunction in the PPAR- $\alpha$  KO mouse. [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(11):1505-1512.
  - [33] ATHERTON H J, GULSTON M K, BAILEY N J, et al. Metabolomics of the interaction between PPAR- $\alpha$  and age in the PPAR- $\alpha$ -null mouse [M]. *Palgrave MacMillan*, 2009, 5:259.
  - [34] HAN L, LI M, LIU Y, et al. Atorvastatin may delay cardiac aging by upregulating peroxisome proliferator-activated receptors in rats [J]. *Pharmacology*, 2012, 89(1/2):74-82.
  - [35] OKERE I C, CHANDLER M P, MCELFFRESH T A, et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin [J]. *Am J Physiol*, 2006, 291(1):38-44.
  - [36] PIOTROWSKA A, BARTNIK E. The role of reactive oxygen species and mitochondria in aging [J]. *Postepy Biochem*, 2014, 60(2):240-247.
  - [37] TATARKOVÁ Z, KUKA S, RAČAY P, et al. Effects of aging on activities of mitochondrial electron transport chain complexes and oxidative damage in rat heart [J]. *Physiol Res*, 2011, 60(2):281-289.
  - [38] DAI D F, RABINOVITCH P S. Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(7):213-220.
  - [39] PAYNE B A, CHINNERY P F. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1847(11):1347.
  - [40] MARTÍN FERNÁNDEZ B, GREDILLA R. Mitochondria and oxidative stress in heart aging. [J]. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 2016, 38(4):1-14.