

- 损伤修复作用的实验研究[J].中华骨科杂志,2005,25(9):556.
- [26] Wu S,Suzuki Y,Noda T,et al.Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord [J].Neurosci Res, 2003,72 (3):343.
- [27] ZuritaM,Vaquero J.Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation[J]. Neuroreport, 2004,15 (7) : 1105.
- [28] Svetlana MS,Parvin S,Richard FK,et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability [J].Cerebral Blood Flow & Metabolism,2005,25(5):593.
- [29] Simard AR,Rivest S.Role of inflammation in the neurobiology of stem cells[J].Neuroreport,2004,15(15):2305.
- [30] Harvey RL,Chopp M.The therapeutic effects of cellular therapy for functional recovery after brain injury [J].Phys Med Rehabil Clin N Am,2003,14(1 Suppl):143.
- [31] Albrecht PJ,Dahl JP,Stoltzfus OK,et al.Ciliary neurotrophic factor activates spinal cord astrocytes,stimulating their production and release of fibroblast growth factor-2,to increase motor neuron survival [J].Experimental Neurology,2002,173 (1): 46.
- [32] Lu P,Jones LL,Tuszynski MH.BDNF-expressing marrow stromal cells support extensive axonal growth at sites of spinal cord injury[J].Experimental Neurology,2005,191(2):344.
- [33] Arthur B,Mary JR,Lynne CW. NGF message and protein distribution in the injured rat spinal cord [J].Experimental Neurology,2004,188(1):115.
- [34] Fernandez E,Pallni R.Spinal cord transection in adult rats effects of local infusion of nerve growth factor on the corticospinal tract axons [J].Neurosurgery,1993,33(5):889.
- [35] Jakeman LB,Wei P,Guan Z,et al. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury [J]. Experimental Neurology, 1998,154(5):170.

· 综述 ·

葡萄糖转运子与心力衰竭*

诸葛海鸿¹ 杭涛¹

葡萄糖转运子 (glucose transporter, GLUT) 是位于组织细胞膜上的一种载体蛋白,其主要功能是将血液中的葡萄糖转运进入胞浆分解产能供组织利用。在心力衰竭的研究中人们逐渐认识到心肌能量代谢的改变在其发生、发展中的重要性,因此, GLUT 在这一过程中的作用日益受到重视。

1 正常心肌中 GLUT 的表达及功能

通过分子克隆技术,目前已发现了一个与 GLUT 紧密相关的基因家族,这个基因家族至少编码 9 种 GLUT 蛋白 (GLUT1-GLUT14),分子质量约为 40—60KD。家族中的每一个成员都有可以明确预测的二级结构,含有 12 个跨膜 (transmembrane, TM) 区域,其 N-末端和 C-末端位于胞浆中,有一个大的胞外区位于 TM1-TM2,胞浆内区域则位于 TM6-TM7。在对 GLUT 家族各成员基因同源性分析中发现,主要的差异均位于上述四个亲水性区域,并且可能在各成员组织分布特异性中起了重要的作用。在心肌中表达的主要是 GLUT1 和 GLUT4,二者的比率大约为 0.1—0.6, GLUT1 主要负责基础水平的葡萄糖摄取,而由收缩和/或胰岛素介导的 GLUT4 的转位,即从细胞中的囊泡转移到质膜处,是葡萄糖进入心肌细胞的另一个重要机制。GLUT 家族其他成员,如 GLUT3,5,8,10,11 及 12 在心肌中均有不同程度的表达,但具体的亚细胞水平的分布及功能仍未完全明了^[1-2]。

在胚胎期,心肌 GLUT1 的表达与 GLUT4 相比,前者占主导地位,但出生后不久, GLUT1 的表达水平下降,而 GLUT4

的表达水平升高^[3]。有研究发现某些转录因子对 GLUT1 和 GLUT4 表达水平具有调节作用,例如,核转录因子 SP1 和 SP3 分别是 GLUT1 的正性和负性调节蛋白,而肌源性蛋白 MyoD 则可以促使 GLUT4 的表达^[3-5]。由于在肌形成过程中 SP3/SP1 的比率下降,而 MyoD 的表达则上调^[6],因此,上述的这些转录因子的变化可能是引起心肌发育过程中 GLUT1 和 GLUT4 表达改变的重要原因之一。

2 影响 GLUT 表达及功能的神经体液因素

2.1 高血糖或高胰岛素血症

怀孕的小鼠经腹腔注射右旋糖后发现高血糖症诱导的 GLUT1 表达水平的改变似乎干扰了胚胎期心脏对葡萄糖利用的平衡,并可能影响了心脏的形态学发生^[6],但确切的机制目前尚未完全明了。

Anderson 等^[7]观察了选择性的高血糖症或高胰岛素血症对妊娠晚期羊心肌 GLUT1 和 GLUT4 的表达及葡萄糖利用率的急性效应,结果发现高血糖主要影响 GLUT1 的表达,且为一过性,而高胰岛素血症则主要影响 GLUT4 的表达,而且这种影响可能与胰岛素抵抗有一定关系,但具体机制尚需进一步

* 审校:江时森(南京军区南京总医院心脏内科)

¹ 南京军区南京总医院心脏内科,江苏南京,210002

作者简介:诸葛海鸿,女,副主任护师

收稿日期:2006-02-06

步研究。

2.2 甲状腺素

Mokuno 等^[8]利用左旋甲状腺素和甲硫咪唑分别造成甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退,并与甲状腺功能正常的大鼠比较,结果发现:甲亢大鼠的葡萄糖耐量降低,而甲减大鼠的葡萄糖耐量正常,同时,甲亢大鼠肝细胞质膜处 GLUT2 的含量明显增加,而甲减时其含量未有显著改变,上述发现提示,肝脏 GLUT2 含量的变化可能是引起甲状腺功能紊乱时葡萄糖代谢异常的原因,而具体的机制以及 GLUT4 是否也参与了这一过程仍未完全明了,此外,甲状腺素对心肌细胞中 GLUT 表达的影响目前尚未见相关报道。

2.3 儿茶酚胺

Egert 等^[9]分别将 α -肾上腺素受体激动剂苯肾上腺素和 β -肾上腺素受体激动剂异丙肾肾上腺素用于体外灌注的大鼠心脏,发现两者分别使心肌 GLUT4 从细胞内的囊泡移位至质膜处囊泡的数量增加了 2.5 倍和 2.1 倍,且上述效应分别被 α -肾上腺素受体拮抗剂酚妥拉明和 β -肾上腺素受体拮抗剂普萘洛尔完全阻断。而质膜处的 GLUT1 在给予异丙肾后有所增加,普萘洛尔则阻断了这种效应。此外,缺血所诱导的 GLUT4 的转位可以被酚妥拉明阻断,但却不能被普萘洛尔阻断,与此类似,酚妥拉明阻断了缺血所诱导的 GLUT1 的转位,普萘洛尔却无此效应。而且通过监测体外灌注心脏的葡萄糖摄取量也证实了上述 GLUT 的改变,由此可以推断 α -肾上腺素受体参与了缺血所致的 GLUT4 的转位及葡萄糖摄取量增加的信号转导通路,而 β -肾上腺素受体则无此效应。

3 GLUT 的表达和功能与心力衰竭

3.1 GLUT 的表达和功能的变化与心肌缺血

目前大多数研究认为,无灌注性的及严重低流量心肌缺血诱导了 GLUT 的转位,导致心肌葡萄糖转运增加^[10],而且再灌注时,甚至在转位的 GLUT4 被抑制后,这种葡萄糖摄取增加的状态仍然持续,并被归结为是由于己糖激酶的活力增加所致^[11]。但是有些研究者也发现,在严重无灌注性的心肌缺血时,心肌对葡萄糖的转运并没有出现急剧的增加,其原因可能是内源性及转位的 GLUT4 的转运活性受到损害所致^[12],但具体的机制仍未明了。

利用血管夹反复夹闭猪的冠状动脉旋支造成心肌的反复缺血后发现^[13],缺血区域的葡萄糖摄取量及糖原的含量均较远隔区高,且两者间存在一定的相关性,但两个区域的 GLUT4 含量无明显差异。提示心肌反复缺血导致葡萄糖摄取增高与 GLUT4 含量无关,但与 GLUT4 在细胞内的转位有一定的相关性。由于该实验未检测 GLUT1 的含量,因此,葡萄糖摄取的增多与 GLUT1 的含量变化是否相关,目前还无法了解。此外,多次反复缺血造成的心肌细胞糖原含量的增加可能在缺血预适应中起了一定的作用。

Ravichandran 等^[13]对低流量缺血的大鼠心肌利用高糖灌注,并与对照组比较后发现,左室功能的恢复加快,同时,位于质膜上的 GLUT4 蛋白的表达明显增加,而高糖并没有影响到 GLUT1 在质膜上的基础性分布和低流量缺血时的其他改变。当利用细胞松弛素 B(cytochalasin B)抑制 GLUT 时,上

述有益的变化则消失了,因此高糖对缺血心肌的保护作用在一定程度上是由 GLUT4 介导的。同时有研究发现 GLUT4 基因缺失的小鼠在低流量心肌缺血时由 GLUT1 介导的葡萄糖摄取及糖原含量增加,但再灌注后心肌功能恢复延迟;通过长时间空腹将上述的代偿机制消除后,缺血时心肌对葡萄糖的利用降低,再灌注后则产生了与加速的 ATP 缺失相关的不可逆性心功能损害^[14]。上述发现提示 GLUT4 对缺血心肌具有一定的保护作用。

在缺血介导的 GLUT 的转位机制中,一磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被认为是一个重要的介质,因为 AMPK 的活化剂,5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷酸(5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide, AICAR),可以导致 GLUT4 的转位和增加心肌葡萄糖的摄取,并且不依赖于磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3-K)通路^[15]。此外,AMPK 失活的转基因小鼠其心肌细胞对缺血损伤更加敏感,可能与缺血后 GLUT4 转位受损及葡萄糖摄取降低有关^[16]。

3.2 GLUT 表达和功能的改变与压力超负荷

有研究发现在压力超负荷致大鼠左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)过程中,心肌 GLUT1 含量增高, GLUT4 含量降低,并且二者在质膜处的分布及 AMPK 的活性也有上升,同时基础葡萄糖摄取增加,而胰岛素介导的葡萄糖摄取未有改变^[17]。Friebs 等^[18]结扎新西兰兔的降主动脉造成压力超负荷心肌肥厚模型,并与对照组比较后发现,肥厚心肌对于葡萄糖的摄取是减少的,而两组新西兰兔心肌 GLUT1 和 GLUT4 蛋白的含量无显著差异。在人类代偿性的 LVH 阶段,心肌基础葡萄糖的摄取正常,但是胰岛素介导的葡萄糖摄取降低,同时 GLUT4/GLUT1 比率下降^[19],而在严重的心衰阶段, GLUT1 和 GLUT4 的表达均出现下调^[20],上述发现提示在压力超负荷致 LVH 过程中 GLUT 的表达和功能的改变存在种属差异,并可能与 LVH 的不同阶段(代偿和失代偿)相关。此外,在大鼠压力超负荷致 LVH 的过程中,心肌细胞凋亡处于动态的改变中^[21],这种变化是否与 GLUT 的表达及功能的改变有关,仍有待进一步探索。

有报道利用压力超负荷致家兔心肌肥大后^[22],对其心肌进行离体的缺血再灌注,结果发现葡萄糖的摄取在缺血前已经受损,于再灌注的早期仍然维持在较低的水平,可能与肥厚心肌中胰岛素受体酶解物 1 (insulin-receptor-substrate-1, IRS-1) 和 PI3-K 的缺陷限制了胰岛素介导的 GLUT4 的转位有关,且 GLUT4 转位的另一刺激因素,即缺血没有能够弥补这种缺陷。而缺血诱导 GLUT 转位的信号转导通路并不依赖于 PI3-K 通路,因此,上述发现提示肥厚心肌中与 GLUT 转位有关的 AMPK 通路(缺血)及 PI3-K 通路(胰岛素)均已受损,并且可能是肥厚心肌对缺血损伤的敏感性增高的一个重要的原因。

Liao 等^[23]发现心肌 GLUT1 过表达并不会对心功能造成危害,而且能够抑制压力超负荷所致的心力衰竭。同时,在对 GLUT4 基因失效的小鼠心肌能量代谢的研究中发现^[24], GLUT4 基因的失效导致了代偿性的心肌肥厚,而且这种肥厚与高血压所致的心肌肥厚具有同样的特征,然而, GLUT4 基

因失效小鼠的血压是正常的。此外,尽管缺乏了 GLUT4 这个在心肌中占主导地位的葡萄糖转运子,这种小鼠心肌中的葡萄糖转运及糖原的合成均处于正常水平,但是参与脂肪酸氧化的限速酶基因的表达降低了。根据上述研究结果我们推测:一方面 GLUT4 基因失效小鼠心肌中葡萄糖转运及糖原合成水平处于正常水平可能是由于 GLUT1 的活性或表达的上调所致,同时, GLUT1 的上调可能与代偿性心肌肥厚有关。另一方面, GLUT4 的失效或 GLUT1 的上调可能引起了参与脂肪酸氧化的限速酶基因的表达水平降低。

4 小结

心力衰竭从根本上而言是一种能量代谢性疾病,因此,对其进行能量代谢的干预而不产生任何血流动力学的副作用,具有极其重要意义。GLUT 作为与葡萄糖代谢密切相关的一个膜载体蛋白,根据现有的研究结果,其在心力衰竭的发生及发展中具有不可忽视的重要作用,对它的研究必将有助于进一步阐明心力衰竭发生、发展的机制,并为寻求更合理的能量代谢干预措施提供理论支持。

参考文献

- [1] Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members[J]. *Mol Membr Biol*, 2001, 18(4): 247—256.
- [2] Abel ED. Glucose transport in the heart [J]. *Front Biosci*, 2004, 9: 201—215.
- [3] Fandos C, Sanchez-Feutrie M, Santalucia T, et al. GLUT1 glucose transporter gene transcription is repressed by Sp3. Evidence for a regulatory role of Sp3 during myogenesis [J]. *J Mol Biol*, 1999, 294(1): 103—119.
- [4] Okamoto Y, Sakata M, Yamamoto T, et al. Involvement of nuclear transcription factor Sp1 in regulating glucose transporter-1 gene expression during rat trophoblast differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 288(4): 940—948.
- [5] Zorzano A, Palacin M, Guma A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle[J]. *Acta Physiol Scand*, 2005, 183(1): 43—58.
- [6] Joyner NT, Smoak IW. In vivo hyperglycemia and its effect on Glut-1 expression in the embryonic heart[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(7): 438—448.
- [7] Anderson MS, Flowers-Ziegler J, Das UG, et al. Glucose transporter protein responses to selective hyperglycemia or hyperinsulinemia in fetal sheep [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 281(5): 1545—1552.
- [8] Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al. Glucose transporter 2 concentrations in hyper and hypothyroid rat livers[J]. *Journal of Endocrinology*, 1999, 160(2): 285—289.
- [9] Eger S, Nguyen N, Schwaiger M. Contribution of alpha-adrenergic and beta-adrenergic stimulation to ischemia-induced glucose transporter (GLUT) 4 and GLUT1 translocation in the isolated perfused rat heart[J]. *Circ Res*, 1999, 84(12): 1407—1415.
- [10] Fuller W, Eaton P, Medina RA, et al. Differential centrifugation separates cardiac sarcolemmal and endosome membranes from Langendorff-perfused rat hearts[J]. *Anal Biochem*, 2001, 293(2): 216—223.
- [11] McFalls EO, Murad B, Liow JS, et al. Glucose uptake and glycogen levels are increased in pig heart after repetitive ischemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(1): 205—211.
- [12] Zaha V, Nitschke R, Gobel H, et al. Discrepancy between GLUT4 translocation and glucose uptake after ischemia[J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 278(1—2): 129—137.
- [13] Ramasamy R, Hwang YC, Whang J, et al. Protection of ischemic hearts by high glucose is mediated, in part, by GLUT-4[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(1): 290—297.
- [14] Tian R, Abel ED. Response of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis[J]. *Circulation*, 2001, 103(24): 2961—2966.
- [15] Russell RR 3rd, Bergeron R, Shulman GI, et al. Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(2 Pt 2): 643—649.
- [16] Xing Y, Musi N, Fujii N, et al. Glucose metabolism and energy homeostasis in mouse hearts overexpressing dominant negative alpha2 subunit of AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 28372—28377.
- [17] Tian R, Musi N, D'Agostino J, et al. Increased adenosine monophosphate-activated protein kinase activity in rat hearts with pressure-overload hypertrophy[J]. *Circulation*, 2001, 104(14): 1664—1649.
- [18] Friehs I, del Nido PJ. Increased susceptibility of hypertrophied hearts to ischemic injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2): 678—684.
- [19] Paternostro G, Pagano D, Gnechchi-Ruscone T, et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 42(1): 246—253.
- [20] Razeghi P, Young ME, Ying J, et al. Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading[J]. *Cardiology*, 2002, 97(4): 203—209.
- [21] 谢渡江, 陈锐华, 江时森, 等. 压力超负荷大鼠心肌细胞凋亡的动态改变的研究[J]. *医学研究生学报*, 2003, 16(2): 105—107.
- [22] Friehs I, Cao-Danh H, Nathan M, et al. Impaired insulin-signaling in hypertrophied hearts contributes to ischemic injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(1): 15—22.
- [23] Liao R, Jain M, Cui L, et al. Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice[J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2125—2131.
- [24] Stenbit AE, Katz EB, Chatham JC, et al. Preservation of glucose metabolism in hypertrophic GLUT4-null hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(1): 313—318.