

综述

丙酸血症的心血管受累表现及机制

刘 鹰, 武育蓉, 孙 钊

上海交通大学医学院附属新华医院儿童心脏中心, 上海 200092

[摘要] 丙酸血症是常染色体隐性遗传的有机酸血症。除生长发育障碍和中枢神经系统损伤外, 其最主要的中远期并发症, 同时也是常见的致死原因, 包括扩张型心肌病和心律失常 (长 Q-T 间期综合征和心室颤动等)。心血管受累的机制包括丙酸等代谢产物过量引起心肌细胞线粒体能量代谢紊乱、氧化应激损伤和离子通道受损等。目前尚无公认的丙酸血症心肌病治疗指南。有观点认为, 肝脏移植可以纠正代谢紊乱从而逆转心肌病变, 而抗氧化剂和提高心肌能量供应的药物有望成为未来丙酸血症心肌病的治疗方案。

[关键词] 丙酸血症; 心肌病; 心律失常; 长 Q-T 间期综合征

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.016 **[中图分类号]** R725.4 **[文献标志码]** A

Cardiovascular involvement in propionic acidemia and related mechanisms

LIU Ying, WU Yu-rong, SUN Kun

Department of Pediatric Cardiology, Xinhua Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Propionic acidemia (PA) is an autosomal recessive disorder of organic acidemia. In addition to developmental delay and central nervous system damage, its most important mid- and long-term complications include dilated cardiomyopathy and arrhythmia (long Q-T syndrome and ventricular fibrillation, etc.), which are also major causes of mortality. The mechanisms of cardiovascular involvement include disorder of mitochondrial energy metabolism, oxidative stress and ion channel damage caused by excessive metabolites such as propionic acid. There are no recognized guidelines for the treatment of PA-related cardiomyopathy. Liver transplantation is recognized as a method to correct metabolic disorders and reverse cardiomyopathy. Antioxidants and drugs that increase myocardial energy supply are expected to become the future treatment options for PA-related cardiomyopathy.

[Key words] propionic acidemia (PA); cardiomyopathy; arrhythmia; long Q-T syndrome

丙酸血症 (propionic acidemia, PA) 是一种常染色体隐性遗传的有机酸血症, 其发生率在 1/150 000~1/100 000, 较为罕见^[1]。随着长期观察性随访研究的不断深入, 人们对于 PA 的中远期并发症及其中枢神经系统外的表现在近 10 年有了更为全面的认识。在多器官受累中, PA 心脏受累的发病率明显高于其他有机酸血症^[2-4], 主要表现为扩张型心肌病和 Q-T 间期延长。PA 心血管受累表现较为隐匿, 不易引起重视且在短时间内能危及生命, 本文主要综述其临床表现和可能的机制。

1 PA 的发病机制

PA 是由于线粒体丙酰辅酶 A 羧化酶 (propionyl-CoA carboxylase, PCC) 缺陷导致丙酸代谢障碍而引起支链氨基酸 (缬氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸)、奇数链

脂肪酸和胆固醇侧链分解代谢途径障碍^[1]。PCC 是由 PCCA 和 PCCB 2 种亚基组成的, 在辅酶生物素协助下对丙酰辅酶 A 和 D-甲基丙二酰辅酶 A 之间的转化起到催化作用, 是上述代谢产物进入三羧酸循环的关键步骤。而 PCCA 或者 PCCB 基因缺陷, 导致 PCC 酶活性降低甚至缺失, 引起丙酰辅酶 A 旁路代谢产物 3-羟基丙酸、甲基柠檬酸、丙酰肉碱和甲基丙二酸在体内蓄积。大多数患者在新生儿时期会出现严重的代谢性酸中毒和高血氨症, 临床上被称为早发型 PA; 而部分患者在出生 30 d 后发病, 为晚发型 PA。

2 PA 心血管受累的临床表现

2.1 心肌病

PA 的心血管受累证据最早在 1993 年由 A. F. Massoud

[基金项目] 国家重点研发项目 (2018YFC1002400)。

[作者简介] 刘 鹰 (1994—), 男, 博士生; 电子信箱: 1920228145@qq.com。

[通信作者] 孙 钊, 电子信箱: drsunkun@xinhumed.com.cn。

[Funding Information] National Key R&D Program of China (2018YFC1002400)。

[Corresponding Author] SUN Kun, E-mail: drsunkun@xinhumed.com.cn。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210528.1718.006.html> (2021-05-31 17:32:51)。

提出,在回顾性分析19例PA患儿住院病程后发现;6例患儿有过心功能不全/心力衰竭的临床表现,包括低血压、肝脾肿大、奔马律等,其中1例患儿通过心脏超声检查确诊为扩张型心肌病,另外3例患儿直接死因为心力衰竭;心电图检查发现,1例患儿存在房室结折返性心动过速,1例患儿存在心动过缓^[5]。近20年国内外报道^[6-22]的PA患者确诊为心肌病的共31例,其中男、女性分别为20例、11例(占比分别为64.5%、35.5%);早发型16例(占比51.6%),晚发型15例(占比48.4%);心肌病诊断主要以心脏超声诊断为主,其次为尸检,其中扩张型心肌病占绝大多数,共24例(占比77.4%),其次为左心室收缩功能下降6例(占比19.4%),仅有1例表现为肥厚型心肌病;该群体死亡率约22.5%(7/31)。心肌病发病年龄以学龄期及以上为主,中位数为14.4岁,值得注意的是有患者^[12,16]以心肌病为首发症状,同时合并其他代谢异常表现,进一步检查后才确诊PA;也有患者仅表现为心肌病,经过基因筛查才确诊为PA^[22]。

此外,Kovacevic等^[6]发现,出现左心室收缩功能下降或扩张型心肌病的PA患者早期常先出现舒张功能下降,因此建议将舒张功能下降作为PA患者心肌病发病的早期预测指标。

2.2 心律失常

心律失常为PA患者心血管受累的另一主要临床表现,以长Q-T间期综合征为主。由于PA发病率低,各地回顾性分析^[1,3,10,23]总结的长Q-T间期综合征的发病率差异较大,从22%到70%不等。PA患者的长Q-T间期综合征属于获得性,其发病率随着年龄增长而提高,这可能是由于丙酸等代谢产物长期积累所导致的蓄积效应。该类患者平时仅表现为常规心电图Q-T间期延长,在手术^[17,24]、代谢失代偿^[5]、感染^[17]、运动^[20]等诱发因素下出现恶性心律失常,从而引起晕厥,甚至猝死。目前发现的恶性心律失常类型包括完全性房室传导阻滞、多形性室颤(室颤)等。

3 PA心血管受累的临床相关因素和治疗方案

3.1 PA心血管受累的临床相关因素

根据病例报道^[7],PA患者的心血管受累情况与疾病相关代谢指标和代谢失代偿发作次数无明显相关性。不过值得注意的是,临床上主要依靠血、尿中相关代谢指标来评价病情程度,而体液和组织中代谢产物的浓度是

存在差异的。Mardach等^[8]分析了1例因室颤死亡的PA患者的心脏组织,尽管该患者血浆中游离肉碱水平正常,但心脏组织中的肉碱水平较正常水平明显降低,且低于该患者骨骼肌中的肉碱水平。另外,由于大多数患者发病年龄偏大,有观点^[17]认为,心血管受累是疾病缓慢发展过程中蓄积效应的结果。

3.2 PA心血管受累的治疗方案

对于出现心肌病的PA患者,除了针对原发病的包括长期控制蛋白质饮食、补充左卡尼丁等治疗方案外,国际上目前尚无公认的PA患者心肌病治疗指南。德国的一项单中心观察性研究^[6]显示,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类药物对于心肌病的改善情况并不理想。有采用原发病治疗结合高剂量辅酶Q10纠治心肌病的成功案例^[21]。不过目前大多数观点^[7,11]认为,肝脏移植可以较大幅度地纠正患者的代谢异常,从而逆转心脏病变。在PA发病早期,对于有较频繁的代谢失代偿发作且心肌病变尚不严重的患者,肝脏移植是推荐的治疗方案之一。值得注意的是严重的心脏病变是肝脏移植的禁忌证,而术中恶性心律失常也时有发生;此外也有肝脏移植后心肌病好转后继续恶化的病例报道^[17]。因此对于部分心脏功能受损严重的患者,手术准备期间可以考虑采用心室辅助装置作为过渡方案^[14],待心功能恢复后行肝脏移植术。

对于患有长Q-T间期综合征的PA患者而言,除了控制原发病外,一般不需要额外的药物治疗;而存在恶性心律失常的患者,安装临时起搏器^[18,20]是可以考虑的治疗手段。

研究^[25]报道,抗氧化剂治疗可以有效降低PA患者成纤维细胞中活性氧水平。在PA小鼠模型^[26]中,抗氧化剂不仅可以减轻肝脏病变,而且可以诱导机体自身抗氧化酶表达合成,降低心肌损伤标志物脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平,是PA心肌病的潜在治疗方案。

4 PA心血管受累的相关分子机制

根据已有的PA患者尸检^[8]和心脏活检^[21]结果,患者心肌病理改变包括心脏内膜纤维增生、心肌细胞肥大、线粒体水肿且内嵴不规则等,心肌组织中氧化磷酸化复合物的含量及活性均下降。体外检测PA患者成纤维细胞中活性氧水平上升,p38蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)磷酸化水平提高,提示氧化应激损伤^[27]。一般认为蓄积的丙酸及其旁路代谢产

物引起的心脏细胞线粒体呼吸链损伤为主要原因^[13],后续效应包括能量供应不足、氧化应激损伤、离子通道功能受损等。

携带人源PCCA蛋白A138T突变基因的*Pcca*^{-/-}小鼠模型^[28]保留2% PCC酶活性,不仅能够存活至成年,临床表型与PA高度相似,而且也出现心脏收缩及舒张功能受损以及心室扩大的表现^[29],是研究PA患者心肌病发病机制的理想模型。

4.1 线粒体功能损伤和氧化应激

代谢水平上丙酸蓄积竞争性消耗辅酶A合成丙酰辅酶A和甲基丙二酰辅酶A(methylmalonyl CoA, MM-CoA),而心脏组织缺乏相应的肉碱酰基转移酶,无法通过置换反应将MMA-CoA中的辅酶A分离出来,使得线粒体中游离的辅酶A减少, α -酮戊二酸脱氢酶(α -ketoglutarate dehydrogenase, α -KGDH)活性降低,三羧酸循环受到抑制,导致出现类似心力衰竭患者心脏代谢从脂肪酸氧化转向糖分解代谢的过程^[30-31]。由于蓄积的丙酸及甲基丙二酰的细胞毒害作用,细胞活性氧水平上升,氧化磷酸化复合物活性整体下降,谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶等抗氧化酶表达下调,细胞出现脂质过氧化、蛋白质羰基化作用以及线粒体DNA氧化作用。此外,线粒体通透性转运孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的数量增加,提高了线粒体膜非选择性通透性,导致还原型辅酶I、II和钙离子的流失,造成膜电位降低和线粒体水肿。这些过程严重损害线粒体功能,继而促进活性氧的合成,从而形成一个恶性循环。

4.2 DNA调节紊乱

基因水平上,PA小鼠模型心肌损伤标志物BNP编码基因*Nppb*和心肌纤维合成相关基因表达上调^[28]。通过分析心肌组织微RNA表达水平,有研究^[29]发现,心肌组织中促细胞增殖基因(*Jun*、*Raf1*、*Plk3ca*等)和促炎症反应基因(*Tlr4*、*Tirap*、*Myd88*)表达上调,细胞凋亡相关基因(*Csnk2a1*、*Fasl*、*Foxo3*)和心室收缩能力相关基因*Gjal*表达下调,同时哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路激活,细胞自噬标志物溶酶体关联膜蛋白1(lysosomal

associated membrane protein 1, LAMP1)减少,这些提示心肌细胞增殖能力增强,同时凋亡、自噬能力被抑制。

在PA患者中微RNA-133a-3p出现了异常表达^[32],该微RNA可通过活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)信号通路诱导心肌细胞肥厚,而同样调节NFAT信号通路的啮齿类特有微RNA-350在PA小鼠模型中也是高表达的。

4.3 离子调节紊乱

PA患者心律失常与Ca²⁺离子流紊乱相关^[30-33]。PA小鼠心肌细胞中肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)Ca²⁺载量不足,导致电-机械偶联过程中通过肌浆网释放的Ca²⁺水平下降,机械收缩活动减弱。在心脏舒张过程中,细胞质内Ca²⁺主要通过肌浆网Ca²⁺ATP酶2a(SR-Ca²⁺ATPase 2a, SERCA2a)回收至肌浆网内;但是由于氧化应激, SERCA2a支链甲硫氨酸氧化水平提高,酶活性明显下降,加上线粒体供能不足,导致舒张期Ca²⁺回收过程延长。另一方面,线粒体膜非选择性通透性提高, Ca²⁺从线粒体转移到细胞质中,导致舒张期细胞质Ca²⁺浓度明显升高,使肌浆网雷尼丁受体(ryanodine receptor, RyR)增敏,肌浆网一过性Ca²⁺流频率增加,可能会触发细胞膜上Na⁺-Ca²⁺离子泵,导致Na⁺内流,引发除极和动作电位的产生,诱发室性心律失常。

研究^[34]发现,丙酸、丙酰辅酶A和MM-CoA能缓慢激活延迟整流钾电流(slowly activating delayed rectifier potassium current, I_{ks}),延长动作电位时长和Q-T间期,抑制钾离子通道蛋白KCNQ1的表达,类似于I型长Q-T间期综合征。

5 结语

对于临床医师而言,如何筛查出PA心血管受累的高危因素和预测指标是未来研究方向之一。同时,对于PA患者,动态监测心脏超声以及心电图可以及时发现早期心脏病变,尽早干预以延缓病情的发展。针对氧化应激的抗氧化剂治疗以及纠正线粒体能量供应紊乱的治疗有可能成为PA心肌病的潜在治疗方案。

参·考·文·献

[1] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia[J].

Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 130.

[2] Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum

- of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(6): 1059-1074.
- [3] Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 6.
- [4] Pena L, Franks J, Chapman KA, et al. Natural history of propionic acidemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(1): 5-9.
- [5] Massoud AF, Leonard JV. Cardiomyopathy in propionic acidemia[J]. *Eur J Pediatr*, 1993, 152(5): 441-445.
- [6] Kovacevic A, Garbade SF, Hoffmann GF, et al. Cardiac phenotype in propionic acidemia: results of an observational monocentric study[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 130(1): 41-48.
- [7] Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic acidemia are reversible after liver transplantation[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(1): 128-134.
- [8] Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy[J]. *Mol Genet Metab*, 2005, 85(4): 286-290.
- [9] Bhan AK, Brody C. Propionic acidemia: a rare cause of cardiomyopathy[J]. *Congest Heart Fail*, 2001, 7(4): 218-219.
- [10] Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia [J]. *J Pediatr*, 2007, 150(2): 192-197, 197. e1.
- [11] Arrizza C, de Gottardi A, Foglia E, et al. Reversal of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation: a 10-year follow-up[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(12): 1447-1450.
- [12] Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, et al. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2009, 32(Suppl 1): S97-S101.
- [13] de Keyser Y, Valayannopoulos V, Benoist JF, et al. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria[J]. *Pediatr Res*, 2009, 66(1): 91-95.
- [14] Ameloot K, Vlasselaers D, Dupont M, et al. Left ventricular assist device as bridge to liver transplantation in a patient with propionic acidemia and cardiogenic shock[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(5): 866-867.
- [15] Fragaki K, Cano A, Benoist JF, et al. Fatal heart failure associated with CoQ10 and multiple OXPHOS deficiency in a child with propionic acidemia[J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(3): 533-536.
- [16] Laemmle A, Balmer C, Doell C, et al. Propionic acidemia in a previously healthy adolescent with acute onset of dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(7): 971-974.
- [17] Berry GT, Blume ED, Wessel A, et al. The re-occurrence of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation[J]. *JIMD Rep*, 2020, 54(1): 3-8.
- [18] Peregud-Pogorzelska M, Kaźmierczak J, Zińska M, et al. Rare indication for cardioverter-defibrillator implantation: propionic acidemia complicated by dilated cardiomyopathy and prolonged QT interval[J]. *Kardiologia*, 2019, 77(5): 584-585.
- [19] Genuardi MV, Kagawa H, Minervini M, et al. A case report of cardiac transplantation for isolated cardiomyopathy associated with propionic acidemia[J]. *Prog Transpl*, 2019, 29(4): 364-366.
- [20] Tan NS, Bajaj RR, Morel C, et al. Metabolic cardiomyopathy from propionic acidemia precipitating cardiac arrest in a 25-year-old man[J]. *CMAJ*, 2018, 190(29): E883-E887.
- [21] Baruteau J, Hargreaves I, Krywawych S, et al. Successful reversal of propionic acidemia associated cardiomyopathy: evidence for low myocardial coenzyme Q10 status and secondary mitochondrial dysfunction as an underlying pathophysiological mechanism[J]. *Mitochondrion*, 2014, 17: 150-156.
- [22] Riemersma M, Hazebroek MR, van den Enden ATJMH, et al. Propionic acidemia as a cause of adult-onset dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(11): 1195-1201.
- [23] Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(7): 1641-1646.
- [24] Quintero J, Molera C, Juamperez J, et al. The role of liver transplantation in propionic acidemia[J]. *Liver Transplant*, 2018, 24(12): 1736-1745.
- [25] Gallego-Villar L, Pérez B, Ugarte M, et al. Antioxidants successfully reduce ROS production in propionic acidemia fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 457-461.
- [26] Rivera-Barahona A, Alonso-Barroso E, Pérez B, et al. Treatment with antioxidants ameliorates oxidative damage in a mouse model of propionic acidemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 122(1/2): 43-50.
- [27] Gallego-Villar L, Pérez-Cerdá C, Pérez B, et al. Functional characterization of novel genotypes and cellular oxidative stress studies in propionic acidemia [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(5): 731-740.
- [28] Guenzel AJ, Hofherr SE, Hillestad M, et al. Generation of a hypomorphic model of propionic acidemia amenable to gene therapy testing[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1316-1323.
- [29] Fulgencio-Covián A, Alonso-Barroso E, Guenzel AJ, et al. Pathogenic implications of dysregulated miRNAs in propionic acidemia related cardiomyopathy[J]. *Transl Res*, 2020, 218: 43-56.
- [30] Roginski AC, Wajner A, Cecatto C, et al. Disturbance of bioenergetics and calcium homeostasis provoked by metabolites accumulating in propionic acidemia in heart mitochondria of developing rats[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165682.
- [31] Wang YX, Christopher BA, Wilson KA, et al. Propionate-induced changes in cardiac metabolism, notably CoA trapping, are not altered by L-carnitine [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(4): E622-E633.
- [32] Rivera-Barahona A, Fulgencio-Covián A, Pérez-Cerdá C, et al. Dysregulated miRNAs and their pathogenic implications for the neurometabolic disease propionic acidemia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5727.
- [33] Tamayo M, Fulgencio-Covián A, Navarro-García JA, et al. Intracellular calcium mishandling leads to cardiac dysfunction and ventricular arrhythmias in a mouse model of propionic acidemia[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(1): 165586.
- [34] Bodi I, Grünert SC, Becker N, et al. Mechanisms of acquired long QT syndrome in patients with propionic acidemia[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(6): 1335-1345.

[收稿日期] 2020-11-18

[本文编辑] 包 玲

