

# 心力衰竭底物代谢重构模式及其机制的研究进展

成文堃, 赵明镜\*, 王蕾, 陆梓雯, 杨涛, 杨京京, 李彤, 王保福, 李洋  
(北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室,  
中西医结合气血研究实验室, 北京 100700)

**[摘要]** 心力衰竭后心肌底物代谢严重受损,对葡萄糖和脂肪酸等底物的选择和利用发生重构,心肌产能不足,可导致心功能障碍和进展性左心室重构。传统观念认为,心衰时心脏从脂肪酸代谢向葡萄糖代谢转化,但近年来有些研究结果与此观点相矛盾,关于心衰后心肌能量底物代谢的改变及其调控机制的研究结论尚未统一,心衰的代谢治疗发展缓慢,因此,探讨导致这些结论异质性的原因对明确心衰底物代谢模式和研发代谢靶向药物十分必要。该综述总结了正常心肌在生理条件下的代谢模式及调控机制,同时,从心衰的病因、严重程度、持续时间、研究的物种、动物模型和代谢检测方法等多个角度,重点阐述和比较了由缺血性心脏病、压力负荷、容量负荷及扩张型心肌病诱导的心衰中心脏底物代谢的异常,初步分析了不同研究中相关结论的一致性和差异性,并对代谢治疗的未来趋势展开论述,以期初步总结出心衰后葡萄糖代谢和脂肪酸代谢变化的规律及其分子机制,并为代谢靶向治疗的研究提供线索。

**[关键词]** 心力衰竭; 代谢重构; 脂肪酸代谢; 葡萄糖代谢; 代谢灵活性

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0210-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200108

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190911.1050.005.html>

**[网络出版时间]** 2019-09-11 15:53

## Myocardial Substrate Metabolic Remodeling in Heart Failure

CHENG Wen-kun, ZHAO Ming-jing\*, WANG Lei, LU Zi-wen, YANG Tao, YANG Jing-jing,  
LI Tong, WANG Bao-fu, LI Yang

(Key Laboratory of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine Under Ministry of Education and Dongzhimen Hospital, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine and Blood Research Laboratory, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** Myocardial substrate metabolism is severely impaired after heart failure, and the selection and utilization of substrates, such as glucose and fatty acids, are remodeled, resulting in insufficient myocardial productivity, cardiac dysfunction and progressive left ventricular remodeling. It is believed traditionally that the heart changes from fatty acid metabolism to glucose metabolism during heart failure, which however is contradictory with some findings in recent years. No consistent conclusion can be drawn from studies on the changes of myocardial energy substrate metabolism and its regulatory mechanism after heart failure. Metabolic treatment for heart failure has developed slowly. Therefore, it is necessary to explore the reasons for heterogeneity of these conclusions for defining the metabolic patterns of heart failure substrates and developing metabolically targeted drugs. This review summarizes the metabolic patterns and regulatory mechanisms of normal myocardium under physiological conditions, focuses on the elaboration and comparison of myocardial substrates metabolic abnormalities in heart failure induced by ischemic heart disease, pressure load, volume load and dilated cardiomyopathy in such

**[收稿日期]** 20190627(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81541075);北京市自然科学基金重点项目(7161008)

**[第一作者]** 成文堃,在读博士,从事中西医结合心血管病应用基础研究,Tel:010-84013190,E-mail:471097730@qq.com

**[通信作者]** \*赵明镜,研究员,博士生导师,从事中西医结合防治心脑血管病研究,Tel:010-84013190,E-mail:mjgx2004@163.com

aspects as etiology, severity, duration of heart failure, species studied, animal models and metabolic detection methods, and makes a preliminary analysis on the consistency and differences of relevant conclusions in various studies, and discusses the future trend of metabolic treatment, with the aim to summarize the rules and molecular mechanism of glucose metabolism and fatty acid metabolism after heart failure and provide clues for the research of metabolic targeted therapy.

[ **Key words** ] heart failure; metabolic remodeling; fatty acid metabolism; glucose metabolism; metabolic flexibility

心脏耗能位居所有器官之首,可将储存在脂肪酸或葡萄糖中的化学能转化为机械能,用以维持心肌正常的组织结构和内环境稳态。心力衰竭(HF)时心脏出现严重能量代谢障碍,包括底物吸收和利用、氧化磷酸化以及三磷酸腺苷(ATP)穿梭等多个环节的紊乱,导致心脏供能不足,进而引起心脏泵功能及全身能量代谢衰竭,严重影响疾病预后<sup>[1-2]</sup>。其中,底物代谢重构主要表现为脂肪酸代谢和葡萄糖代谢的异常,不仅直接导致心脏 ATP 产生的减少,还可造成代谢产物的过度堆积,促进疾病进展。因此,识别 HF 过程中心肌底物代谢的变化对进一步明确 HF 的病理生理机制以及促进 HF 治疗发展均具有十分重要的意义。过去认为,衰竭心脏会从脂肪酸代谢转化为葡萄糖代谢,然而针对这种代谢重构的治疗药物如曲美他嗪等临床疗效尚存争议<sup>[3]</sup>,研究发现,增加心肌的脂肪酸代谢或增加葡萄糖代谢均可增加心肌产能,改善心功能<sup>[4-6]</sup>,这与 HF 后以葡萄糖代谢为主的学术观点相矛盾,而这些矛盾和争议尚未得到充分解释,HF 底物代谢转化模式亟待进一步明确。本文试图从 HF 的不同病因、疾病严重程度、研究物种及检测方法等方面对现有文献进行归类和综述,以初步阐明 HF 后脂肪酸、葡萄糖的代谢重构改变及其分子机制,并为代谢治疗的靶点挖掘研究提供一定的线索。

## 1 正常心脏底物代谢

心肌细胞内的高能磷酸盐和 ATP 储存量很小,仅能维持心脏跳动几秒钟,但 ATP 水解率较高,正常心肌 ATP 池大约每 10 s 发生 1 次完全翻转,因此,保障 ATP 的持续产生及其与心肌收缩的紧密耦合对维持正常心脏功能必不可少<sup>[7]</sup>。为了满足巨大的能量需求,心脏配备了高效的代谢机制,作为“代谢杂食者”<sup>[1]</sup>,其能够利用所有种类的能量底物,包括脂类、碳水化合物、氨基酸和酮体。在正常成人心肌中,脂肪酸是最主要的能量底物,约 60% ~ 90% 的 ATP 来源于脂肪酸氧化,剩余 10% ~ 40% 则主要来源于葡萄糖代谢,酮体和氨基酸因在正常生

理条件下的低可用性被认为是次要的能量来源<sup>[7-8]</sup>。作为心脏主要的底物来源,脂肪酸和葡萄糖具有各自的产能优势,一分子脂肪酸彻底氧化可生成约 129 分子 ATP,远大于葡萄糖(约 32 分子 ATP),其碳效率和能量密度较葡萄糖更优;然而,葡萄糖的氧效率(ATP/O 约为 3.1)却明显优于脂肪酸(ATP/O 约为 2.8)<sup>[9]</sup>,因而,在低氧水平下,脂肪酸反而成为效率较低的产能底物。在不同的环境下,正常心脏能够实现脂肪酸代谢和葡萄糖代谢之间的灵活转换,以确保最高效的能量输出,维持有效的泵功能<sup>[2]</sup>,这种代谢灵活性是健康心脏代谢的重要特征<sup>[1]</sup>。

**1.1 正常心脏的脂肪酸代谢** 脂肪酸通过被动扩散、细胞膜上的脂肪酸转运酶(FAT/CD36)和脂肪酸结合蛋白(FABP)进入细胞,其中 70% ~ 90% 的脂肪酸均被氧化以供能。首先,在细胞内,脂肪酰辅酶 A 合成酶催化长链脂肪酸酯化为长链脂肪酰辅酶 A。接下来,在线粒体内膜和外膜之间,脂肪酰辅酶 A 被肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)转化为酰基肉碱,并经肉碱转位酶转运到线粒体内膜。在线粒体内膜上,肉碱棕榈酰转移酶-2(CPT-2)通过剪切肉碱将酰基肉碱还原成长链脂肪酰辅酶 A,并最终进入线粒体基质<sup>[10]</sup>。一旦被线粒体吸收,脂肪酸就会立即进入  $\beta$ -氧化,经过酰基 CoA 脱氢酶(ACAD),2-烯酰辅酶 A 水合酶,3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶(HADH)催化的连续酶促反应产生一分子还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和还原型黄素二核苷酸(FADH<sub>2</sub>),最终由 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶催化释放一分子乙酰辅酶 A,后者进入三羧酸循环产生更多的 NADH 和 FADH<sub>2</sub>,向呼吸链传递电子并释放大能量,合成 ATP。

**1.2 正常心脏的葡萄糖代谢** 葡萄糖进入细胞受到跨膜葡萄糖梯度和肌膜葡萄糖转运蛋白的调控。心肌中最主要的葡萄糖转运蛋白为胰岛素依赖性的葡萄糖转运体 4(GLUT4),其次是葡萄糖转运体 1(GLUT1),二者可从细胞内囊泡转运到肌膜,增加心肌细胞葡萄糖转运的膜电容和葡萄糖吸收速

率<sup>[11]</sup>。进入细胞后,葡萄糖经己糖激酶(HK)磷酸化形成葡萄糖 6-磷酸,后者经糖酵解途径转化为丙酮酸。糖酵解形成的丙酮酸有三种去向:当氧气充足时,丙酮酸穿梭于线粒体基质中通过葡萄糖氧化限速酶丙酮酸脱氢酶(PDH)转化为乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环并完成有氧氧化过程;当细胞处于缺氧状态,丙酮酸则更偏向于在胞质中经非氧化糖酵解途径转化为乳酸,产生少量 ATP,或羧化为草酰乙酸或苹果酸,作为“回补”反应,维持柠檬酸循环中间产物池的大小和功能<sup>[10]</sup>。

**1.3 调控心脏底物代谢的分子机制** 心脏底物代谢主要由限速酶的催化活性以及细胞内可用酶和转运体的表达数量决定<sup>[1]</sup>,前者受酶和转运体的变构调节以及底物/产物关系形成的复杂通路的调控<sup>[11]</sup>,后者受多种转录和翻译过程的网络调控<sup>[1]</sup>,这些调控机制是复杂的,且目前尚不完全明确。

**1.3.1 代谢酶和转运体活性的调控机制** 丙二酰辅酶 A 是调控心脏脂肪酸氧化的关键酶之一,由线粒体外的乙酰辅酶 A 脱羧形成,它可通过与 CPT-1 胞浆侧结合以抑制 CPT-1 活性。乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)可催化丙二酰辅酶 A 的形成,而丙二酰辅酶 A 脱羧酶(MCD)可将丙二酰辅酶 A 转化回乙酰辅酶 A 进而减少其表达<sup>[10]</sup>。磷酸果糖激酶-1(PFK-1)是糖酵解途径中的关键调控酶,催化果糖 1,6-二磷酸产生,后者可反过来抑制 PFK-1 的活性。此外,PFK-1 可被二磷酸腺苷、一磷酸腺苷、磷酸基团激活并被 ATP 抑制,果糖 2,6-二磷酸可降低 ATP 对 PFK-1 的抑制作用。柠檬酸是 PFK-1 的负变构调节因子,当脂肪酸氧化增加时,柠檬酸盐的积累有助于减少各种组织中糖酵解的发生<sup>[11]</sup>。葡萄糖氧化限速酶 PDH 酶复合物 E1 亚基可被 PDH 激酶(PDK)磷酸化而灭活,可被 PDH 磷酸酶去磷酸化进而激活。当脂肪酸氧化增加时,PDK 表达可增加进而抑制葡萄糖氧化<sup>[10]</sup>。

**1.3.2 代谢酶和转运体的转录和翻译调控机制** 作为细胞中的“能量传感器”,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的激活可刺激 GLUT4 向肌膜易位,促进磷酸果糖激酶-2 磷酸化,增加葡萄糖摄取和糖酵解;也可激活过氧化物酶增殖物激活受体  $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ),增加 CD36 转位,抑制 ACC 活性,增加脂肪酸氧化<sup>[1]</sup>。PPARs 是一种由配体激活的,调节心肌线粒体脂肪酸氧化的重要核基因转录调控因子。PPARs 可与视黄醇类 X 受体(RXR),PPAR 辅激活因子-1(PGC-1)形成 PPAR/RXR/PGC-1 复合物,增加

CD36, CPT-1 等脂肪酸氧化基因和 PDK4(心脏中 PDK 的主要形式)的转录速率,调控心脏的糖脂代谢<sup>[9]</sup>。心肌细胞雌激素相关受体(ER)也可与 PGC-1 相互作用,以增加 PPAR $\alpha$  调控基因的表达<sup>[8]</sup>。总之,各种转录因子及其辅激活因子相互作用,共同构成一个复杂的信号网络,调节长期能量需求以产生 ATP。

## 2 心力衰竭底物代谢重构

目前,心衰后底物代谢究竟如何转化尚未得到一致的结论。传统观念认为,心衰后心脏由脂肪酸代谢向葡萄糖代谢转化,然而来自心衰患者和动物模型的数据中均存在着巨大的异质性。即使高质量综述中的观点也相互矛盾,STANLEY 等认为在 HF 早期阶段,心肌底物的选择相对正常;在心脏衰竭晚期,脂肪酸氧化下调,糖酵解和葡萄糖氧化增加,呼吸链活性降低,线粒体氧化通量储备受损<sup>[11]</sup>。而 NEUBAUER 则提出在早期 HF 中,脂肪酸代谢保持不变或略有增加,葡萄糖利用增加;在晚期 HF 中,脂肪酸代谢显著降低,同时心肌发生胰岛素抵抗,葡萄糖的利用率也显著下降<sup>[12]</sup>。目前对这些矛盾的解释大多归因于心衰的病因、严重程度和持续时间以及研究的物种和检测方法等,下面笔者即按照心衰病因分类,从这些角度对已有的研究结果进行综述。

**2.1 缺血性心脏病** 研究者采用左冠状动脉前降支结扎术制备大鼠心肌梗死(MI)后 HF 模型,心脏离体灌流同位素标记的底物后分别检测其相应代谢产物的含量。REMONDINO 等<sup>[13]</sup>发现,在急性 MI 期(MI 后 24 h),心脏脂肪酸氧化和葡萄糖氧化并无明显变化,但代谢相关蛋白发生了显著改变,脂肪酸代谢蛋白表达减少,葡萄糖代谢蛋白 GLUT-1 表达增加,GLUT4 下降。至心衰早期,MI 后 2 周<sup>[14]</sup>,MI 后 8 周<sup>[13]</sup>心脏脂肪酸氧化均有不同程度的下降,且伴有脂肪酸代谢酶及其转录调控因子的减少。MI 后 2 周,心脏葡萄糖氧化尚在正常水平,但出现了明显的胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>;而 MI 后 8 周,心脏葡萄糖氧显著化上升,但其转运体表达并未改变<sup>[13]</sup>。而在另一项研究中,通过冠脉微栓塞诱导犬 HF 模型,CHANDLER 等<sup>[15]</sup>发现代偿良好(平均射血分数 28%)的 HF 心脏脂肪酸、葡萄糖的吸收和氧化基本正常,相关酶的活性也均未受到影响。当心衰进展至晚期失代偿阶段,MI 后 20 周及 24 周大鼠心脏脂肪酸氧化率以及代谢蛋白均显著降低,且与心功能损伤成正比,GLUT1 增加,GLUT4 下降<sup>[16-17]</sup>。见表 1。

表 1 缺血性心脏病心脏底物代谢变化

Table 1 Changes of cardiac substrate metabolism in ischemic heart failure

疾病模型	底物代谢检测方法	时期	模型时间	脂肪酸代谢	脂肪酸代谢蛋白表达	葡萄糖代谢	葡萄糖代谢蛋白表达
左冠状动脉前降支结扎术制备大鼠心肌梗死后 HF 模型	心脏离体灌注 [1- <sup>14</sup> C]-棕榈酸盐, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [5- <sup>3</sup> H]-葡萄糖	急性心肌梗期	24 h	无明显变化	FABP, MCAD ↓	无明显变化	GLUT-1 ↑, GLUT-4 ↓
	未检测		24 h	未检测	FABP, MCAD ↓ (梗死边缘区)	未检测	GLUT-1 ↑ (梗死边缘区、室间隔), GLUT-4 ↓ (梗死边缘区、室间隔及右心室)
	心脏离体灌注 [1- <sup>14</sup> C]-棕榈酸盐, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [5- <sup>3</sup> H]-葡萄糖	心衰早期	8 周	轻度 ↓	MCAD ↓	显著 ↑	GLUT-1, GLUT-4 无改变
	未检测		8 周	未检测	FABP, MCAD ↓ (梗死边缘区)	未检测	GLUT-1, GLUT-4 无改变 (梗死边缘区、室间隔、右心室)
	心脏离体灌注 [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [2- <sup>3</sup> H]-葡萄糖, [9, 10- <sup>3</sup> H]-油酸盐		2 周	显著 ↓	LCAD, CPT-1, PPARα, PGC-1α ↓	无明显变化, 胰岛素抵抗	GLUT-4 无改变
冠脉微栓塞诱导犬 HF 模型	同位素示踪剂 [9, 10- <sup>3</sup> H]-油酸盐, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [1- <sup>13</sup> C]-乳酸盐灌流		诱导 2~3 周, 恢复 1~2 周	无明显变化	CPT-1 无改变 丙二酰辅酶 A ↓	无明显变化	PDH 无改变
左冠状动脉前降支结扎术制备大鼠心肌梗死后 HF 模型	未检测	心衰晚期	20 周	未检测	FABP, MCAD, LCAD ↓ (梗死边缘区、室间隔、右心室), CPT-1 ↓ (室间隔、右心室)	未检测	GLUT-1 ↑ (梗死边缘区、室间隔), GLUT-4 ↓ (梗死边缘区、右心室)
	心脏离体灌注 [ <sup>3</sup> H]-棕榈酸盐		6 个月	显著 ↓	MCAD, CD36, FABP 等 ↓	未检测	未检测

注: ↑. 上升; ↓. 下降 (表 2~4 同)。

总之,在缺血性心脏病导致的 HF 中,底物代谢呈现时间动态改变,在急性缺血期心脏葡萄糖和脂肪酸氧化基本正常,随着疾病发展,逐步向脂肪酸代谢降低,葡萄糖代谢增加的趋势发展。笔者发现,代谢相关蛋白的表达有时与整体代谢变化并不一致。Rosenblatt 等关于心脏代谢蛋白动态改变的研究结果与 Remondino 完全一致,而前者还发现代谢蛋白表达在心脏的不同区域中存在显著差异,这提示我们心脏不同区域的底物代谢也可能是不同的,这可能是 Remondino 研究中整体代谢与代谢蛋白表达失配的原因之一,然而 Rosenblatt 等并未对心肌底物代谢进行检测,仅代谢蛋白变化并不能证明此观点。

**2.2 压力负荷** 当心脏处于代偿性肥厚期,15 周自发性高血压大鼠心脏脂肪酸氧化显著下降,葡萄糖氧化中度<sup>[18]</sup>或显著上升<sup>[19]</sup>,PDH 活性增加<sup>[19]</sup>。两项关于高盐饮食诱导 Dahl 盐敏感大鼠的研究结果均显示,心肌肥厚阶段(11 周龄)葡萄糖代谢显著增加,尽管其代谢酶基本无变化,但二者关于心脏脂肪酸代谢的结论却不同,KATO 等发现肥厚期心脏

脂肪酸摄取、氧化及相关蛋白表达无明显改变,至失代偿性心衰阶段(17 周龄)才出现显著降低<sup>[20]</sup>,但在 YONEKURA 等<sup>[21]</sup>的研究中,代偿性肥厚阶段的大鼠心脏已经出现左室心内膜和游离壁心肌的脂肪酸氧化局灶性降低,且这种不均匀的改变与血流分布、心肌细胞肥大或间质纤维化无关。同样,在主动脉缩窄(腹主动脉及其分支、升主动脉、主动脉弓缩窄)导致的心肌肥厚阶段,心脏脂肪酸的摄取、代谢及相关蛋白表达可能无明显变化<sup>[22-23]</sup>,也可能显著降低<sup>[24-26]</sup>;葡萄糖代谢及相关蛋白可能正常<sup>[23,26]</sup>,也可能显著增加<sup>[22,24-25]</sup>,且心脏不同区域的代谢模式也表现出了一定的差异性;至失代偿性心衰期,心脏的脂肪酸代谢维持正常<sup>[27]</sup>或显著降低<sup>[26]</sup>,而此时葡萄糖代谢也出现了持续性的降低,尤其在心衰终末期,心脏发生胰岛素抵抗,线粒体复合物活性降低,ATP 生成显著减少<sup>[26-27]</sup>。Ang II 注射诱导的小鼠心肌肥厚期,脂肪酸代谢无明显改变,葡萄糖代谢基本正常或显著降低<sup>[28-29]</sup>。见表 2。

表 2 压力负荷心肌肥厚心脏底物代谢变化

Table 2 Changes of cardiac substrate metabolism in pressure load-induced hypertrophic heart failure

疾病模型	底物代谢检测方法	时期	模型时间	脂肪酸代谢	脂肪酸代谢蛋白表达	葡萄糖代谢	葡萄糖代谢蛋白表达
自发性高血压大鼠	心脏离体灌流 [9, 10- <sup>3</sup> H]-棕榈酸盐, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖	代偿性肥厚期	15 周	显著 ↓	未检测	中度 ↑ 葡萄糖/脂肪酸氧化率比值 ↑	未检测
	在体 <sup>13</sup> C-磁共振波谱检测		15 周	未检测	未检测	丙酮酸氧化 ↑ 乳酸氧化无明显变化	PDH 活性 ↑
高盐饮食诱导 Dahl 盐敏感大鼠高血压模型	注射 <sup>18</sup> F-FDG, <sup>125</sup> I-9MPA 后心脏定量放射自显影法检测		11 周	无明显改变	FAT, ACS, LCAD, PGC-1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ , NRF-1 无改变, CPT-1 ↑	显著 ↑	GLUT-4 ↑, GLUT-1, HKII, PFK, GAPDH, PDH, HIF-1 $\alpha$ 无改变
	注射 2-脱氧-D-[U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, $\beta$ -甲基-[1- <sup>14</sup> C]-十七烷酸后心脏定量放射自显影法检测		11 周	显著 ↓ (仅左室心内膜和游离壁, 室间隔和右心无明显改变)	未检测	显著 ↑	未检测
腹主动脉缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	心脏离体灌流 [5- <sup>3</sup> H]-葡萄糖, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [9, 10- <sup>3</sup> H]-棕榈酸盐		2 周	无明显改变	未检测	基础代谢无明显变化 胰岛素抵抗	GLUT-4 转位 ↓ HK, PDH 活性无改变
肾上动脉缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	左室心肌组织匀浆 [1- <sup>14</sup> C]-棕榈酸盐, [5- <sup>3</sup> H]-葡萄糖, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖的放射化学检测		4 周	无明显变化	CD36, FABP, ACS, mCPT-1, LCAD, PPAR $\alpha$ 均无改变	糖酵解中度 ↑	GLUT4, HKII, GAPDH, PDH ↑
肾间主动脉缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	心脏离体灌流后 <sup>13</sup> C-核磁共振光谱检测		9 周	显著 ↓	PPAR $\alpha$ , mCPT1, MCAD, UCP3, PDK4 均 ↓, CD36 无改变	丙酮酸氧化 ↑ 乳酸氧化无明显变化	GLUT-4 无改变
升主动脉缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	注射 2-脱氧-D-[U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, $\beta$ -甲基-[1- <sup>14</sup> C]-十七烷酸后心脏定量放射自显影法检测		10 周	显著 ↓ (各区域无差异)	未检测	显著 ↑ (左室前壁、侧壁及室间隔高于下壁)	未检测
主动脉弓缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	心脏离体灌流 [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [9, 10- <sup>3</sup> H]-油酸盐		2 周	显著 ↓ (舒张功能 ↓)	PPAR $\alpha$ , LCAD, MCAD, mCPT-1 等 ↓	无明显变化 葡萄糖/脂肪酸氧化率比值显著 ↑	未检测
Ang II 注射诱导小鼠心肌肥厚模型	心脏离体灌流 [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [9, 10- <sup>3</sup> H] 棕榈酸盐		2 周	无明显变化 (舒张功能 ↓)	p-AMPK, p-ACC ↑ 丙二酰辅酶 A ↓, MCD 变化	基础代谢无明显变化 胰岛素抵抗	PDK4, p-PDH, PDH 乙酰化 ↑ SIRT3, SIRT6 ↓
高盐饮食诱导 Dahl 盐敏感大鼠高血压模型	注射 <sup>18</sup> F-FDG, <sup>125</sup> I-9MPA 后心脏定量放射自显影法检测	失代偿性衰期	17 周龄	显著 ↓	FAT, CPT-1, ACS, LCAD, PPAR $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 ↓	显著 ↑	GLUT-1 ↑, GLUT-4, HKII, PFK, GAPDH, PDH, HIF-1 $\alpha$ 等 ↓
腹主动脉缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	心脏离体灌流 [5- <sup>3</sup> H]-葡萄糖, [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [9, 10- <sup>3</sup> H]-棕榈酸盐		3 周	显著 ↓	丙二酰辅酶 A 无改变 $\beta$ -羟酰辅酶 A 脱氢酶 ↓	显著 ↓ (糖酵解、葡萄糖氧化、乳酸氧化)	未检测
主动脉弓缩窄诱导大鼠心肌肥厚模型	心脏离体灌流 [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [9, 10- <sup>3</sup> H]-油酸盐		6 周, 10 周, 20 周 (收缩、舒张功能 ↓)	显著 ↓	PPAR $\alpha$ , LCAD, MCAD, mCPT-1 等 ↓	显著 ↓, 葡萄糖/脂肪酸氧化率显著 ↑	未检测
	心脏离体灌流 D-[5- <sup>3</sup> H]-葡萄糖, D-[ <sup>14</sup> C]-葡萄糖, [ <sup>14</sup> C]-乳酸, [9, 10- <sup>3</sup> H] 棕榈酸盐		6 周	无明显变化	p-AMPK, p-ACC, PGC-1 $\alpha$ ↑, MCD, 丙二酰辅酶 A ↓	葡萄糖氧化、乳酸氧化显著 ↓ 糖酵解无明显变化	p-PDH, PDK4 无改变, 浆膜 GLUT-4 ↑

在关于压力负荷 HF 心脏底物代谢的研究中,部分研究者发现了心脏脂肪酸和葡萄糖代谢在不同区域的变化并不均匀,所以笔者推测当仅仅对整体心脏的代谢进行分析时,可能容易导致心脏部分区域的阳性改变被其他无明显变化的区域所中和,进而无法反应心脏代谢变化的真实情况。

**2.3 容量负荷** 在容量负荷急性期,主动脉瓣反流术后 2 d 大鼠心脏脂肪酸氧化酶显著增加,但至术后 2 周时出现显著下降。至代偿性肥厚期,主动脉瓣反流术后 8 周大鼠心脏正电子发射型计算机断层

显像(PET)显示其脂肪酸摄取并无变化,左室前壁和侧壁葡萄糖摄取增加,室间隔和下壁基本正常<sup>[30-33]</sup>;而此时,颈静脉分流术 6 周的兔的心脏脂肪酸摄取是显著增加的,尽管相关代谢蛋白并无显著改变<sup>[34]</sup>。当疾病进一步发展至失代偿心衰期,主动脉瓣反流 9 个月和主动脉下腔静脉瘘 21 周大鼠心脏的脂肪酸代谢均显著下降,然而前者心脏葡萄糖代谢显著增加<sup>[30-33]</sup>,后者却是显著降低<sup>[35]</sup>。总之,容量负荷导致的心肌肥厚及 HF 后心脏底物利用重构模式也尚未明确。见表 3。

表 3 容量负荷心肌肥厚心衰心脏底物代谢变化

Table 3 Changes of cardiac substrate metabolism in volume load-induced hypertrophic heart failure

疾病模型	底物代谢检测方法	时期	模型时间	脂肪酸代谢	脂肪酸代谢蛋白表达	葡萄糖代谢	葡萄糖代谢蛋白表达
主动脉瓣反流诱导大鼠心脏容量负荷模型	<sup>18</sup> F-FDG PET <sup>18</sup> F-FTHA PET	容量负荷急性期	2 d 或 2 周	未检测	HADH/HK ↑ HADHA, HAHDB, ACADVL, PPARα, RXRγ ↑ (2 d); HADH/HK ↓ HADHA, HAHDB, CPT-1b, CPT-2, PPARα, PGC-1α, RXRγ ↓ (2 周)	未检测	未检测
主动脉瓣反流诱导大鼠心脏容量负荷模型	<sup>18</sup> F-FDG PET <sup>18</sup> F-FTHA PET	代偿性肥厚期	8 周	无明显变化(左室侧壁轻度↓)	HADH, CD36, CPT-1b 无改变 PPARα, CPT-2 轻度↓	显著↑(仅左室前壁和侧壁)	GLUT-4, PDH-1α 无改变 GLUT-1, HK ↑ PDK-4 ↓
颈静脉分流术诱导兔容量负荷肥厚性 HF 模型	注射 <sup>125</sup> I-9MPA 后心脏定量放射自显影法和薄层色谱法检测		6 周	显著↑	PPARα, CPT, MCAD, LCAD 等无改变	未检测	未检测
主动脉瓣反流诱导大鼠心脏容量负荷模型	<sup>18</sup> F-FDG PET <sup>18</sup> F-FTHA PET	失代偿心衰期	9 个月	未检测	PPARα, PGC-1α, RXRs, CPT-1, CPT-2 等↓	显著↑(仅左室前壁和侧壁)	PFK, HK ↑, PDH-1α, PDK-4 ↓, GLUT-4 ↓, GLUT-1 无改变
主动脉下腔静脉瘘诱导大鼠 HF 模型	左室组织切片对 2-[1- <sup>3</sup> H]-脱氧葡萄糖和[ <sup>14</sup> C]-棕榈酸盐的吸收		21 周	显著↓	p-AMPK, t-AMPK, p-ACC, t-ACC 无变化	显著↓	未检测

**2.4 扩张型心肌病** PET 扫描和心脏灌注检测结果均显示,扩张型心肌病(DCM)非晚期 HF 患者的心脏脂肪酸氧化率下降,而葡萄糖利用率上升<sup>[36-37]</sup>;而 DCM 晚期 HF 患者心肌的长链酰基肉碱等大多数心肌脂质中间产物的浓度也显著降低<sup>[38]</sup>。快速起搏诱导的犬 HF 模型是研究扩张型心肌病 HF 的主要动物模型,研究者发现在 HF 早期心肌的

底物代谢相对正常;在 HF 晚期心肌脂肪酸的吸收及氧化显著下降,脂肪酸代谢酶表达减少,葡萄糖的吸收及氧化可维持在正常水平<sup>[39]</sup>或者明显增加<sup>[40-42]</sup>,但葡萄糖转运体及代谢酶表达显著减少;在 HF 失代偿进展期。脂肪酸及葡萄糖氧化均显著下降,ATP 产生严重减少<sup>[39]</sup>。见表 4。

综上所述,可以发现,第一,关于各种病因导致

表 4 扩张型心肌病心脏底物代谢变化

Table 4 Changes of cardiac substrate metabolism in dilated cardiomyopathy heart failure

疾病模型	底物代谢检测方法	时期	模型时间	脂肪酸代谢	脂肪酸代谢蛋白表达	葡萄糖代谢	葡萄糖代谢蛋白表达
扩张型心肌病患者	[ <sup>11</sup> C]-葡萄糖心脏 PET, [ <sup>11</sup> C]-棕榈酸盐心脏 PET	代偿性心衰期	NYHA 分级 II ~ III 级、平均病程 15 个月	显著 ↓	未检测	显著 ↑	未检测
扩张型心肌病患者	心脏导管输注 [ <sup>3</sup> H]-油酸盐和 [ <sup>13</sup> C]-乳酸盐, 测定心肌动脉(动脉和冠状窦)间氧和代谢物的差异		NYHA 分级 I ~ II 级	显著 ↓	未检测	显著 ↑	未检测
快速起搏诱导的犬 HF 模型	检测冠状动脉窦及主动脉血样中游离脂肪酸、乳酸、葡萄糖的差异、计算心脏呼吸商		21 d 内	无明显变化	未检测	无明显变化	未检测
			4 ~ 7 d	无明显变化	未检测	无明显变化	未检测
非糖尿病、瘦型、主要非缺血性、慢性扩张型心肌病患者	采用液相色谱-光谱进行无偏倚和靶向性心肌脂质研究	失代偿性心衰期	AHA/ACC D 期、心衰终末期	未检测	长链酰基肉碱等大多心肌脂质中间产物 ↓	未检测	未检测
快速起搏诱导的犬 HF 模型	检测冠状动脉窦及主动脉血样中游离脂肪酸、乳酸、葡萄糖的差异、计算心脏呼吸商		21 d 后或 27 d 后	显著 ↓ (21 d 后)	未检测	显著 ↑ (27 d 后)	未检测
			24 ~ 26 d (晚期) 或 32 ~ 35 d (进展期)	显著 ↓ (24 ~ 26 d, 32 ~ 35 d)	未检测	无明显变化 (24 ~ 26 d); 显著 ↓ (32 ~ 35 d)	GLUT-4 转化 (24 ~ 26 d); 位 ↓
	连续输注 [9, 10- <sup>3</sup> H]-油酸盐 [U- <sup>14</sup> C]-葡萄糖, 检测冠状动脉窦及主动脉血样中游离脂肪酸、乳酸、葡萄糖的差异		(29 ± 1.4) d	显著 ↓	未检测	显著 ↑	GLUT-1, GLUT-4, GAPDH, PDH (E2 亚基) ↓
			(29 ± 1.6) d	显著 ↓	CPT-1, MCAD, RXRα ↓, PPARAα 无改变	显著 ↑	未检测

的 HF 心脏底物代谢的研究中存在着相当大的异质性,而这些矛盾从疾病的病因、严重程度、研究物种和检测方法等角度仍然不能得到合理的解释,无法从中得出统一的结论,需进一步从新的角度进行探讨。第二, HF 后心脏底物代谢变化与代谢蛋白的表达之间常出现不一致的现象,这提示我们单纯代谢蛋白表达并不能代表心肌代谢的变化,因蛋白表达受检测的种类、部位和方法以及调控的复杂性等多方面的影响,故最终应以代谢状态的检测结果为准。第三,上述一些研究提出, HF 后不同区域心肌的代谢模式并不均一,这可能与 HF 后各部位心肌所暴露的病理环境不同或者对病理环境的反应性不同有关。因此,当检测心脏整体代谢时就有可能出现相互矛盾的结论。总之,在未来,可能需要注意

对同一动物模型进行时间连续性的动态观察、采用影像学方法同步分析整体和局部心脏变化、心脏代谢和蛋白表达同时检测等,才能更加明确 HF 后底物重构的病理改变及其调控机制。

### 3 代谢灵活性——代谢疗法新方向

近年来, HF 新型治疗药物的发展相当缓慢,关于 HF 的代谢调节引起了越来越多的关注<sup>[10]</sup>,在不产生负血流动力学效应的情况下,代谢靶向治疗可与当前的治疗方法共同发挥作用,因而具有强大的应用潜力。但是,与底物代谢的研究一样,关于代谢治疗的认识也无法统一。人们或多或少地认为,抑制脂肪酸代谢同时促进葡萄糖代谢可能更有益<sup>[10]</sup>。然而,曲美他嗪具有降低脂肪酸、增加葡萄糖的作用,其用于临床改善心肌代谢的疗效尚存在争

议<sup>[43-44]</sup>。尽管 2016 年欧洲心脏病学会心衰指南首次将曲美他嗪纳入到心衰合并心绞痛的治疗策略,但作为 II B 类推荐,其对远期预后的影响尚需进一步研究。此外,采用 ACC 敲除,PPAR $\alpha$  激动剂等增加脂肪酸代谢也被证实可改善心衰左室重构,提高心脏收缩功能<sup>[45-47]</sup>,那么 HF 后底物代谢的转化究竟是有利的代偿反应还是适应不良的病理变化,应该促进心脏利用脂肪酸还是葡萄糖,目前还没有定论。越来越多的研究认为, HF 后心肌底物代谢灵活性的丧失是心脏代谢障碍的重要特征,因此,简单地判断脂肪酸和葡萄糖两种代谢模式在心衰中的优劣,针对一种代谢底物进行单向的优化或抑制是行不通的,这可能导致心肌进一步降低其代谢灵活性,增加有毒中间产物的积累,进而促使心功能进一步恶化。提出,心肌代谢灵活性可能才是代谢治疗的有效靶点,全面调节脂肪酸和葡萄糖代谢,使不同部位心肌根据各自所暴露的病理环境分别选择合适的底物进行充分代谢,促进心肌代谢灵活性,增加总体能量的供给,是心衰代谢药物的未来研究方向,也是亟待解决的问题。中医中的气虚证与能量代谢密切相关,心衰后心脏能量代谢障碍可能是中医心衰心气虚证的现代生物学基础之一,应用益气中药可有效改善心衰的能量代谢障碍。研究表明,中药对底物代谢具有多环节多靶点的调控作用,既可增加心肌脂肪酸代谢<sup>[48-49]</sup>,也可促进心肌的葡萄糖代谢<sup>[50]</sup>,有些复方还能同时增加心脏的脂肪酸和葡萄糖代谢<sup>[51-54]</sup>,此外,中药还能减轻心脏线粒体的损伤,增加心衰后心肌 ATP 的产生,改善心功能<sup>[55-56]</sup>,这提示中医药具有极大的潜力成为靶向心肌代谢灵活性的有效药物。

#### [参考文献]

[1] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (8): 457-470.

[2] GUPTA A, HOUSTON B. A comprehensive review of the bioenergetics of fatty acid and glucose metabolism in the healthy and failing heart in nondiabetic condition [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(6): 825-842.

[3] FILLMORE N, MORI J, LOPASCHUK G D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171 (8): 2080-2090.

[4] KAIMOTO S, HOSHINO A, ARIYOSHI M, et al.

Activation of PPAR- $\alpha$  in the early stage of heart failure maintained myocardial function and energetics in pressure-overload heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(2): H305-H313.

[5] KOLWICZ S C, OLSON D P, MARNEY L C, et al. Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2012, 111(6): 728-38.

[6] BERTHIAUME J M, YOUNG M E, CHEN X, et al. Normalizing the metabolic phenotype after myocardial infarction: impact of subchronic high fat feeding [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 125-33.

[7] KOLWICZ S C, PUROHIT S, TIAN R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2013, 113(5): 603-616.

[8] TUOMAINEN T, TAVI P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(1): 12-18.

[9] PETERZAN M A, LYGATE C A, NEUBAUER S, et al. Metabolic remodeling in hypertrophied and failing myocardium: a review [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(3): H597-H616.

[10] NOORDALI H, LOUDON B L, FRENNEAUX M P, et al. Cardiac metabolism-A promising therapeutic target for heart failure [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 95-114.

[11] STANLEY W C, RECCHIA F A, LOPASCHUK G D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3): 1093-129.

[12] NEUBAUER S. The failing heart--an engine out of fuel [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11): 1140-1151.

[13] REMONDINO A, Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, et al. Altered expression of proteins of metabolic regulation during remodeling of the left ventricle after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(11): 2025-2034.

[14] AMORIM P A, NGUYEN T D, SHINGU Y, et al. Myocardial infarction in rats causes partial impairment in insulin response associated with reduced fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5): 1160-1167.

[15] CHANDLER M P, KERNER J, HUANG H, et al. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287 (4): H1538-H1543.

[16] ROSENBLATT-VELIN N, MONTESSUIT C,

- PAPAGEORGIOU I, et al. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism[J]. *Cardiovasc Res*, 2001,52(3):407-416.
- [17] HEATHER L C, COLE M A, LYGATE C A, et al. Fatty acid transporter levels and palmitate oxidation rate correlate with ejection fraction in the infarcted rat heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2006,72(3):430-437.
- [18] CHRISTE M E, RODGERS R L. Altered glucose and fatty acid oxidation in hearts of the spontaneously hypertensive rat [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1994, 26 (10):1371-1375.
- [19] DODD M S, BALL D R, SCHROEDER M A, et al. *In vivo* alterations in cardiac metabolism and function in the spontaneously hypertensive rat heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2012,95(1):69-76.
- [20] KATO T, NIIZUMA S, INUZUKA Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2010,3(3):420-430.
- [21] YONEKURA Y, BRILL A B, SOM P, et al. Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats: a quantitative autoradiographic measurement [J]. *Science*, 1985,227(4693):1494-1496.
- [22] DEGENS H, DE BROUWER K F, GILDE A J, et al. Cardiac fatty acid metabolism is preserved in the compensated hypertrophic rat heart [J]. *Basic Res Cardiol*, 2006,101(1):17-26.
- [23] ZHANG L, JASWAL J S, USSHER J R, et al. Cardiac insulin-resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure after pressure-overload hypertrophy [J]. *Circ Heart Fail*, 2013,6(5):1039-1048.
- [24] AKKI A, SMITH K, SEYMOUR A M. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008,311 (1-2):215-224.
- [25] KAGAYA Y, KANNO Y, TAKEYAMA D, et al. Effects of long-term pressure overload on regional myocardial glucose and free fatty acid uptake in rats. A quantitative autoradiographic study [J]. *Circulation*, 1990,81(4):1353-1361.
- [26] DOENST T, PYTEL G, SCHREPPER A, et al. Decreased rates of substrate oxidation *ex vivo* predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload [J]. *Cardiovasc Res*, 2010,86 (3):461-470.
- [27] ZHABYEYEV P, GANDHI M, MORI J, et al. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload [J]. *Cardiovasc Res*, 2013,97(4):676-685.
- [28] MORI J, ALROB O A, WAGG C S, et al. ANG II causes insulin resistance and induces cardiac metabolic switch and inefficiency: a critical role of PDK4 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304 (8): H1103-H1113.
- [29] MORI J, BASU R, MCLEAN B A, et al. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation: a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2012,5(4): 493-503.
- [30] DHAHRI W, COUET J, ROUSSEL É, et al. Fenofibrate reduces cardiac remodeling and improves cardiac function in a rat model of severe left ventricle volume overload [J]. *Life Sci*, 2013,92(1):26-34.
- [31] LACHANCE D, DHAHRI W, DROLET M C, et al. Endurance training or beta-blockade can partially block the energy metabolism remodeling taking place in experimental chronic left ventricle volume overload [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014,14:190.
- [32] BOUCHARD-THOMASSIN A A, LACHANCE D, DROLET M C, et al. A high-fructose diet worsens eccentric left ventricular hypertrophy in experimental volume overload [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011,300(1):H125-H134.
- [33] ROUSSEL E, DROLET M C, WALSH-WILKINSON E, et al. Transcriptional changes associated with long-term left ventricle volume overload in rats: impact on Enzymes related to myocardial energy metabolism [J]. *Biomed Res Int*, 2015,doi:10.1155/2015/949624.
- [34] MIYAMOTO T, TAKEISHI Y, TAZAWA S, et al. Fatty acid metabolism assessed by 125I-iodophenyl 9-methylpentadecanoic acid (9MPA) and expression of fatty acid utilization enzymes in volume-overloaded hearts [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004,34(3):176-181.
- [35] BENES J, KAZDOVA L, DRAHOTA Z, et al. Effect of metformin therapy on cardiac function and survival in a volume-overload model of heart failure in rats [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011,121(1):29-41.
- [36] DÁVILA-ROMÁN V G, VEDALA G, HERRERO P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002,40(2):271-7.
- [37] NEGLIA D, DE CATERINA A, MARRACCINI P, et al. Impaired myocardial metabolic reserve and substrate

- selection flexibility during stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(6):H3270-H3278.
- [38] BEDI K C, SNYDER N W, 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.
- [39] NIKOLAIDIS L A, STURZU A, STOLARSKI C, et al. The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2):297-306.
- [40] RECCHIA F A, MCCONNELL P I, BERNSTEIN R D, et al. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog [J]. *Circ Res*, 1998, 83(10):969-979.
- [41] LEI B, LIONETTI V, YOUNG M E, et al. Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(4):567-576.
- [42] OSORIO J C, STANLEY W C, LINKE A, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- $\alpha$  in pacing-induced heart failure [J]. *Circulation*, 2002, 106(5):606-612.
- [43] MOUQUET F, ROUSSEAU D, DOMERGUE-DUPONT V, et al. Effects of trimetazidine, a partial inhibitor of fatty acid oxidation, on ventricular function and survival after myocardial infarction and reperfusion in the rat [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, 24(4):469-476.
- [44] MORGAN E E, YOUNG M E, MCELFRISH T A, et al. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20(5):503-505.
- [45] LAM V H, ZHANG L, HUQI A, et al. Activating PPAR $\alpha$  prevents post-ischemic contractile dysfunction in hypertrophied neonatal hearts [J]. *Circ Res*, 2015, 117(1):41-51.
- [46] LI P, LUO S, PAN C, et al. Modulation of fatty acid metabolism is involved in the alleviation of isoproterenol-induced rat heart failure by fenofibrate [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6):7899-7906.
- [47] CHOI Y S, DE MATTOS A B, SHAO D, et al. Preservation of myocardial fatty acid oxidation prevents diastolic dysfunction in mice subjected to angiotensin II infusion [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 100:64-71.
- [48] 王臻, 李洁白, 董昕, 等. 补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及 AMPK/PPAR $\alpha$  信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(9):12-17.
- [49] 方焕松, 刘友章, 邱俊, 等. 四君子汤对慢性心衰大鼠心肌组织蛋白质组学影响的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5):152-156.
- [50] ZHENG X, WANG S, ZOU X, et al. Ginsenoside Rb1 improves cardiac function and remodeling in heart failure [J]. *Exp Anim*, 2017, 66(3):217-228.
- [51] 于永慧, 张佩, 刘剑刚, 等. 气血并治方有效组分干预 H/R 损伤心肌细胞 AMPK 相关糖脂代谢通路的分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):89-95.
- [52] WANG J, LI Z, WANG Y, et al. Qiliqiangxin enhances cardiac glucose metabolism and improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, doi:10.1155/2017/3197320.
- [53] SHEN S, JIANG H, BEI Y, et al. Qiliqiangxin attenuates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction in ovariectomized mice via activation of PPAR $\gamma$  [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3):876-888.
- [54] ZHANG Q, SHAO M, ZHANG X, et al. The effect of Chinese medicine on lipid and glucose metabolism in acute myocardial infarction through PPAR $\gamma$  pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1209.
- [55] 张晓华, 刘淑荣, 钱锋, 等. 强心康颗粒对慢性心衰大鼠心肌细胞病理形态学腺苷酸转位酶, PGC-1 $\alpha$  mRNA 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(9):121-126.
- [56] 杨禹晗, 陈超英, 袁占鹏. 玉竹提取物对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞线粒体损伤及凋亡的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(16):136-140.

[责任编辑 周冰冰]