

的炎症反应^[53]。EMPEROR-Preserved临床试验表明, SGLT2i——恩格列净可降低HFpEF患者心血管死亡或因心力衰竭住院的综合风险, 是第一个可改善HFpEF患者心血管结局的药物^[54]。禁食、生酮饮食、中链三酰甘油、酮盐或酮酯补充剂或SGLT2i治疗可减少HFpEF中促炎因子诱导的线粒体功能障碍和心肌纤维化, 降低心力衰竭动物模型死亡率, 延长小鼠寿命^[15, 55]。上述证据表明, SGLT2i或生酮饮食等改善酮体氧化代谢的措施均可降低心力衰竭心血管结局, 尤其对于缺乏治疗手段的HFpEF。

3.4 增加支链氨基酸氧化代谢 支链氨基酸氧化代谢障碍可加重氧化应激及代谢紊乱, 加速心力衰竭进程, 同时长期高水平的支链氨基酸可导致心律失常^[56-57]。支链氨基酸氧化代谢障碍同时可促进胰岛素抵抗, 而给予支链氨基酸氧化刺激剂——BT2治疗可改善胰岛素抵抗、促进心肌支链氨基酸氧化代谢, 同时改善心脏功能^[56, 58]。增加支链氨基酸氧化代谢、限制支链氨基酸及支链酮酸的累积等方式可改善缺血性心脏病和心力衰竭患者心脏功能, 靶向支链氨基酸氧化代谢也是一种有前景的心力衰竭治疗方法^[59]。

3.5 其他 甲状腺素、松弛素、雌激素等激素类药物被广泛应用于心脑血管疾病的治疗, 但目前仍无相应激素可直接治疗心力衰竭, 有研究表明, 松弛素-2可延长急性心力衰竭患者的生存期, 分析机制可能与内源性长链多不饱和脂肪酸的合成、氨基酸修饰中的能量代谢和心血管结构调节有关^[60]。卡维地洛是一种 α_1 -受体阻滞剂和 β -受体阻滞剂, 具有舒张血管作用, 通常用于治疗轻度或中度高血压患者。一项临床研究表明, 长期使用卡维地洛可以提高非缺血性心力衰竭患者的生存率, 较高剂量(7.5 mg/d)卡维地洛可以提高HFpEF患者的生存率, 但是卡维地洛对HFpEF患者无效^[61]。近年来, 天然产物成为心血管疾病治疗方面的研究热点, 其中多酚类、皂苷类、多糖、生物碱类、中药专利方剂大多是通过减少炎症因子和脂质过氧化而发挥心脏保护作用^[13], 其与能量代谢关系的报道相对较少, 仍需进一步研究证明其是否与心肌能量代谢直接相关。

4 小结与展望

综上所述, 心力衰竭发生发展过程中的心肌能量代谢变化是复杂的。尽管HFpEF心肌能量代谢及代谢疗法的直接证据相对有限, 但已有的研究表明, HFpEF与HFrEF的心脏葡萄糖和支链氨基酸代谢改变基本相似, 表现为葡萄糖无氧糖酵解与有氧氧化解偶联及支链氨基酸氧化代谢障碍。值得注意的是, HFpEF心脏脂肪酸及酮体代谢变化有其特殊性, 表现为脂肪酸的摄取与氧化能力增强和酮体氧化代谢障碍。而心肌能量代谢靶向治疗可延缓心力衰竭进展。因此, 减少脂肪酸的摄取和氧化、改善葡萄糖氧化代谢、增加酮体及支链氨基酸氧化

代谢的代谢疗法可能有效改善HFpEF患者预后。

作者贡献: 赵惠奇进行文章的构思和设计、文献的收集和整理以及论文撰写; 张青海负责文献的整理和校对; 张青海、郑昭芬负责文章的质量控制和审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
- [2] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145 (18): e876-894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.
- [3] VIRANI S S, ALONSO A, APARICIO H J, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143 (8): e254-743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- [4] LIN Y W, WU M S, LIAO B H, et al. Comparison of pharmacological treatment effects on long-time outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707777. DOI: 10.3389/fphar.2021.707777.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.001.
- [6] BEDI K C Jr, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
- [7] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (8): 457-470. DOI: 10.1038/s41569-018-0044-6.
- [8] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (10): 1487-1513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318241.
- [9] SHAO D, TIAN R. Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy [J]. *Compr Physiol*, 2015, 6 (1): 331-351. DOI: 10.1002/cphy.c150016.
- [10] YURISTA S R, NGUYEN C T, ROSENZWEIG A, et al. Ketone bodies for the failing heart: fuels that can fix the engine? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32 (10): 814-826. DOI: 10.1016/j.tem.2021.07.006.
- [11] HO K L, KARWI Q G, WAGG C, et al. Ketones can become the major fuel source for the heart but do not increase cardiac efficiency