

心脏重塑与代谢的双向调控

徐坦, 徐明

(北京大学第三医院心血管内科 血管医学研究所 心血管分子生物学与调节肽卫计委重点实验室
分子心血管学教育部重点实验室, 北京市 100191)

[专家简介] 徐明, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 天然药物及仿生药物国家重点实验室 PI, 分子心血管教育部重点实验室副主任, 北京大学心血管内科学系副主任, 国家杰出青年基金获得者, 教育部新世纪优秀人才, 北京市科技新星、青科联会员, 第一届青年科技奖提名人选。主持国家自然科学基金多项, 近 5 年发表 SCI 论文 30 余篇, 他引 600 余次, 2016 年获高等学校科学研究优秀成果奖(自然科学奖一等奖, 第三完成人), 2017 年以第三完成人获国家科技进步二等奖。目前兼任国际病理生理学会理事; 国际心脏病研究会 (ISHR) 理事, 中国分会秘书、执委会常委; 中国病理生理学会心血管专业委员会副主任委员。曾围绕心力衰竭心脏重塑的损伤机制与保护机制开展系列研究, 在内源性保护关键分子及代谢紊乱导致的心力衰竭研究方面取得成绩: ①阐明改善病理性心脏重塑关键的保护分子, Relaxin, Stat3 和 AMPK 等在心脏重塑中的重要作用; ②验证了天然药物分子通过上述靶分子的特殊核酸二级结构(G-四链体), 实现心脏保护作用的机制。



[关键词] 心脏重塑; 代谢; 双向调控

[摘要] 随着多组学检测技术的发展, 研究者们对于心脏重塑过程中代谢变化的认识更加多维度 and 立体。一方面, 心脏重塑过程中不仅仅涉及脂肪酸、糖与氨基酸三大物质代谢, 越来越多新的代谢物质受到人们的关注; 另一方面, 机体不同脏器与心脏之间的交互作用成为人们关注的热点。本文将从心脏重塑与代谢的交互作用进行阐述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Reciprocal interaction between cardiac remodeling and metabolism

XU Tan, XU Ming

(Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, the Third Hospital of Peking University & NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides & Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education & Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] cardiac remodeling; metabolism; reciprocal interaction

[ABSTRACT] With the development of multi-omics detection technology, researchers have more understanding of the metabolic changes in the process of cardiac remodeling. On the one hand, the process of cardiac remodeling involves not only the metabolism of fatty acids, glucose and amino acids, but more and more new metabolites are concerned; on the other hand, highly attention has been paid for the interaction between different organs and the heart. This review plans to explain the interaction between cardiac remodeling and metabolism.

心脏重塑是指心脏基因、蛋白、细胞及细胞间质的代偿性或失代偿性改变, 临床上表现为心脏的结构及功能等重塑^[1]。大量研究表明病理性心脏

重塑过程中, 心肌细胞数量减少, 适应不良性肥大及心肌细胞外胶原沉积和纤维化, 同时心肌细胞的代谢底物偏好从以脂肪酸为主转换为以葡萄糖为

[收稿日期] 2019-11-25

[修回日期] 2019-12-17

[基金项目] 国家自然科学基金(81625001); 国家重点研发计划(2018YFC1312701)

[作者简介] 徐坦, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为心力衰竭的早期诊断, E-mail 为 xutan0501@163.com。通信作者徐明, 博士, 博士研究生导师, 研究方向为心力衰竭的早期诊断及心脏重塑机制, E-mail 为 xuminghi@bjmu.edu.cn。

主^[2-3],而心肌细胞这种糖脂等代谢模式的转变可影响心脏结构和功能的变化。当心脏代谢与重塑匹配不良时,心脏重塑将从代偿阶段向失代偿阶段发展。基于多组学方法的研究有助于深入了解心脏重塑动态变化中的关键分子,为心脏重塑的防治提供新的线索。此外,机体不同器官组织,如肝脏、脂肪、肠道及其菌群等,亦可直接或间接影响代谢与心脏重塑之间的相互作用。

1 心脏重塑与三大代谢的交互调控

在心脏重塑过程中,虽其代谢底物偏好从脂肪酸转变为葡萄糖被广泛认可,但心脏代谢这些变化的具体机制尚未完全明确。例如,在患有病理性心脏肥厚或心力衰竭的人群中,脂肪酸的摄取和氧化可能会减少或增加^[4]。Fuentes 等^[5]研究表明心功能受损程度与脂肪酸利用度相关,在心脏重塑早期,脂肪酸的氧化会轻度增加。而有研究提示脂肪酸氧化的减少被认为是大鼠的晚期心力衰竭现象^[6]。另外,在晚期心力衰竭由于心肌胰岛素敏感性的降低,心脏葡萄糖摄取绝对量减少,从而进一步降低了产生腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的葡萄糖可用性。因此,尽管葡萄糖相比于脂肪酸氧化有更高的能量效率,向葡萄糖氧化的代谢偏移可能获益,如曲美他嗪可以抑制脂肪酸氧化,增加葡萄糖氧化及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活性而抑制心脏纤维化^[7]。尽管葡萄糖氧化的增加可以暂时替代脂肪氧化能力的下降,但底物依赖性的改变通常与较低的氧化代谢能力、相对较高的糖酵解速率和较低的高能磷酸盐储备水平有关。此外,由于心肌胰岛素抵抗或线粒体氧化能力的下降,糖酵解和葡萄糖氧化的绝对效率明显降低。

1.1 心脏重塑与葡萄糖代谢的交互调控

心脏的葡萄糖摄取分为胰岛素依赖途径与胰岛素非依赖途径两种模式。心脏重塑的代偿期即已发生心肌细胞对胰岛素的反应性下降,而对葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)依赖性的葡萄糖摄取增加,表现为葡萄糖吸收和糖酵解的相对速率增加^[8]。动物实验表明对心脏特异性的 GLUT1 过表达一定程度上可延缓心脏重塑向失代偿发展^[9]。虽心脏重塑代偿期引起的 GLUT1 过度表达可减轻线粒体功能障碍和心脏纤维化,但却会加剧心脏肥厚的进程,为其向失代偿期进展提供结构基础^[10]。另一方面,如若敲除胰岛素依赖性葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)进而消

除了胰岛素依赖的葡萄糖摄取,但引起以 GLUT1 依赖性方式增加了葡萄糖摄取^[11]。在生理情况下,敲除 GLUT4 的小鼠在基线时表现出一种代偿性的心肌肥大,但是在压力超负荷时,它们表现出更严重的收缩功能障碍,且在运动负荷状态下表现出更高水平的纤维化和凋亡^[12]。总之,心脏重塑代偿期 GLUT1 表达增加可以部分延缓心脏重塑的进程,同时心脏重塑代偿期已存在的胰岛素抵抗会引起胰岛素依赖性葡萄糖摄取的减少,却会加快心脏重塑向失代偿发展。

此外,心脏重塑时发生糖酵解及葡萄糖氧化的紊乱。心脏压力负荷的动物模型^[13]以及一项在终末期心力衰竭患者进行的研究^[14]揭示了造成糖酵解活性失衡的可能原因是糖酵解限速酶 ATP 依赖的 6-磷酸果糖激酶活性增加,以及线粒体内丙酮酸氧化水平不变或降低^[15]。另外,葡萄糖和乳酸氧化受损与线粒体氧化代谢减低和心肌胰岛素抵抗相关^[16],此过程先于压力负荷后心脏功能障碍的发生,而脂肪酸利用在这一阶段仅有轻微变化甚至不变^[17]。因此尽管心力衰竭过程中葡萄糖氧化产生 ATP 的相对贡献是增加的,但是通过此通路发生的底物流动的绝对量减少的。糖酵解也参与心肌重塑的进展。如 Gibb 等^[18]研究提示在健康的心脏中反复运动训练可以提升糖酵解水平,其机制可能是通过磷酸果糖激酶 1 磷酸化促进糖酵解,而这种代谢变化会诱导心肌细胞转录水平的转变促进生理性心肌肥厚。

1.2 心脏重塑与脂肪酸代谢的交互调控

在心脏重塑过程中,脂肪酸氧化的相对降低部分可能是由于过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors- α , PPAR- α) 信号通路的抑制,以及缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF1 α)-PPAR γ 信号通路的激活,从而阻碍脂肪酸向线粒体转运并下调脂肪酸氧化相关的酶^[19]。

心肌代谢从脂肪酸氧化偏离并不伴随着脂肪酸摄取的绝对减少。晚期心力衰竭的血浆中脂肪酸浓度反而会增加,这可能是由于交感神经系统激活导致了脂肪酸向心肌细胞的输送增加^[20]。脂肪酸摄取与氧化的这种不平衡引起了细胞内脂质的累积,部分以甘油三酯的形式储存,也有可能转向非氧化通路,产生毒性脂类,如甘油二酯等。这种脂毒性导致了线粒体功能障碍和凋亡,也反过来可能参与了心脏重塑的进展^[21]。另外,细胞内脂肪酸的累积对胰岛素信号通路中几个组分的转录后修

饰作用促进了胰岛素抵抗的发展^[22],进而也促进重塑的进程。

脂肪酸代谢与心肌肥厚的关联可见于缅甸蟒蛇,在进食后代谢速率上升引起心脏重量一过性地显著增加(多达40%),在此过程中,3种脂肪酸(肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸)在血液中累积,激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路并引起心肌肥厚^[23]。如果将这3种脂肪酸注射到小鼠体内,则发生心室质量增加,且此过程不伴随有诸如纤维化、脂质沉积等适应不良性的结构重塑^[23]。这一结果也验证了mTOR作为营养物质感受器,随着细胞代谢水平的变化调节基因表达的观点。上述提示改善心脏脂肪酸代谢能够延缓心脏重塑从代偿期向失代偿期的转变,优化代谢途径及底物可以更为妥善地干预心脏重塑进程。

1.3 心脏重塑与支链氨基酸代谢的交互调控

心脏重塑的不同阶段,支链氨基酸起到不同作用。心脏重塑代偿期通过分解代谢的降低增加支链氨基酸的细胞内水平,其能够刺激蛋白质合成并促进合成代谢,这是参与心脏肥大的合成代谢过程所必需的^[24]。另外,支链氨基酸能激活mTOR信号通路,它是合成代谢和自噬、增殖等过程的主要信号调节剂,在心肌重塑中起到重要作用^[25]。

心脏重塑失代偿期细胞内外高水平的支链氨基酸可能对心脏功能有害。如缺血再灌注损伤心力衰竭模型中发现过量的支链氨基酸及其分解代谢物会抑制 α -酮戊二酸和丙酮酸脱氢酶的活性以及线粒体的呼吸作用^[26]。类似,蛋白磷酸酶2C的缺失会升高支链氨基酸分解代谢产物,引起进行性心脏功能障碍,并减弱其应对压力负荷的能力^[27]。通过给予支链 α -酮酸脱氢酶抑制剂促进支链氨基酸的分解代谢可改善心脏功能^[26]。

2 心脏重塑与代谢重塑调控的组学分析

基于心脏及代谢重塑的“组学”(基因组学、表观基因组学、蛋白质组学、代谢组学及宏基因组学等)研究,研究者们对于心脏重塑过程中代谢变化的认识更全面。

2.1 基因组学

外显子组测序和全基因组测序的研究表明编码titin的基因突变引起左心室体积增大及偏心性的心脏重塑,此突变占家族性扩张型心肌病患者的20%~25%,同时会引起心肌底物的利用从脂肪酸

氧化向糖酵解的转变,以mTOR信号途径的激活进而参与心脏重塑中蛋白质翻译、合成^[28]。BAG3基因的突变也与家族性扩张性型肌病相关,BAG3蛋白由应激刺激诱导产生,参与维持心肌内的蛋白质稳态、线粒体完整性和肌原纤维功能。BAG3基因突变会导致蛋白毒性、线粒体片段化,进而引起能量匮乏、细胞凋亡,最终导致心肌病^[29]。

2.2 表观遗传学

除了基因表达水平的变化外,表观遗传学也参与心脏及代谢重塑相互作用。例如,相关基因脱氧核糖核酸的甲基化过高和甲基化不足均可能会导致心脏重塑的发生^[30]。组蛋白的修饰也参与心脏重塑的基因表达调控。如在压力负荷的小鼠会引起启动子组蛋白去甲基化修饰,而扩张型心肌病患者中的左心室辅助设备可逆转心肌细胞中的组蛋白去甲基化^[31]。此外,代谢的相关改变可以诱导表观遗传学修饰。Matsuhashi等^[32]研究提示可通过增强丙酮酸脱氢酶活性使乙酰辅酶A水平升高,超过了三羧酸循环中的氧化作用导致组蛋白乙酰化,进而影响参与心脏重塑相关的基因表达,从而减轻压力负荷时心功能的改变。

2.3 转录组学

非编码核糖核酸在心脏及代谢重塑过程中也起到重要的作用^[33]。其参与调控心脏肥大、心脏纤维化、心脏微血管的密度及心脏代谢等。如低氧诱导的微小核糖核酸(microRNA, miR)簇miR-199a/214靶向作用于心肌PPAR δ 并损害线粒体脂肪酸氧化;另外,在压力超负荷的小鼠中沉默miR-199a和miR-214均可改善心脏功能并恢复线粒体脂肪酸氧化^[34]。因此,miR可以调控心脏代谢底物葡萄糖与脂肪酸之间的转变,或许为基于心脏代谢为导向干预心脏重塑的治疗提供新方向。

2.4 代谢组学

通过代谢组学筛选及代谢谱分析表明代谢重塑在多种途径中发生,包括脂肪酸氧化、葡萄糖酵解、支链氨基酸降解^[35],线粒体稳态及戊糖磷酸盐途径^[13]。这些代谢网络的复杂变化,是对压力负荷、与心脏功能障碍相关的心肌重塑及代偿反应的累积后果。通过使用代谢组学技术可以量化心肌代谢中的波动,这些波动会导致已知代谢途径中特定代谢物的累积或丢失。一些研究旨在通过特定的代谢谱从而预测健康人群中心力衰竭发生的风险。比如社区动脉粥样硬化发病危险的研究(atherosclerosis risk in communities study, ARIC)的20年随访结果发现代谢组学特征包括支链氨基酸分解代

谢产物羟尿嘧啶和羟异亮氨酸的含量增加及长链多不饱和脂肪酸二羟基二十二碳三烯酸的降低与心力衰竭的住院率独立相关^[36]。

2.5 宏基因组学

心脏重塑过程中除了以上论述的组学分析外,宏基因组学的发展也助力于与宿主共生的肠道菌群的研究,为肠道菌群参与心脏及代谢重塑提供证据。例如 Cui 等^[37]通过宏基因组学分析 53 例充血性心力衰竭患者和 41 例对照发现,充血性心力衰竭患者的肠道菌群的组成与对照组明显不同;充血性心力衰竭患者肠道菌群的基本特征是不存在法氏杆菌,而念珠菌增加;此外还观察到充血性心力衰竭患者的肠道微生物与保护性代谢物(如丁酸盐)和有害代谢物(如氧化三甲胺)的代谢有关。

除了上述提到的丁酸盐及氧化三甲胺(TMAO)等代谢小分子,基于组学的分析亦发现一些新的代谢小分子参与心脏重塑的发生发展,如神经酰胺、胆汁酸及短链脂肪酸等。Framinhan 心脏研究(Framinhan heart study, FHS)亚组及波美拉尼亚健康研究(tudy of Health Pomerania, SHIP)两项研究平均随访近 6 年发现,血浆神经酰胺(C24:0/C16:0)与心力衰竭的发生及全因死亡呈负相关^[38],而血浆总的神经酰胺却增加全因死亡^[39],提示不同类型的神经酰胺发挥不同的心血管作用。心力衰竭患者中胆汁酸的组成和含量均会发生改变,早期的一些研究发现血浆初级胆汁酸以剂量依赖性的方式直接产生负面的心肌变时性作用,且次级胆汁酸也有类似的心脏作用^[40]。此外,在临床前研究中发现乙酸盐(占短链脂肪酸的 60%)在病理性心脏肥大及心脏纤维化发展中起潜在保护性作用^[41]。

3 不同脏器组织间的交互与心脏及代谢重塑

心脏重塑与代谢重塑中涉及多器官组织间交互。一方面,心脏能够分泌心脏因子,该蛋白能够作用于器官间或分子间的信息传递。另一方面,心脏重塑会引起全身其他脏器代谢及结构的改变,如肝脏、脂肪组织及肠道菌群,又进一步加重心脏重塑。

3.1 肝脏-心脏代谢轴

Crueter 等^[42]研究表明心脏特异性表达的 miR-208a 通过调节啮齿类心肌细胞中的中介体复合物(mediator complex, MED 13)来控制全身能量代谢、

脂肪量及体质量,而肝脏是该调节通路的主要器官。心肌细胞的 MED 13 可以通过调节心脏和全身代谢的甲状腺激素受体及其他核激素来控制基因表达和线粒体数目。miR-208a 的抑制或 MED 13 的上调增加了肝脏中的脂肪酸利用率,却减少了心脏中的脂肪酸利用率。Alter 等^[43]研究也表明心脏与肝脏二者双向作用。心力衰竭患者引起肝充血,导致肝脏合成的内源性二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸和花生四烯酸等不饱和脂肪酸的减少,进一步导致心脏功能障碍和扩大。此外, Magida 等^[44]在肥厚心肌病患者中也证实了心脏-肝脏的代谢轴,其研究发现肌球蛋白中的 R403Q 突变引起肥厚型心肌病会降低心脏脂质的摄取,从而导致血浆脂质含量的增加。因此,脂质在肝脏中的存储增加并且糖异生增强。肝葡萄糖生成的这种增加在心脏和肝脏之间形成恶性循环,其中心脏脂肪酸的利用减少激活蛋白质激酶 C 信号通路而引起肝脏受损。肝脏通过增加血糖水平做出反应,进而导致原发性心脏重塑加重。

3.2 脂肪组织-心脏代谢轴

一些研究表明内脏性肥胖引起心脏重塑,如诱发心肌肥厚、心肌纤维化以及激活巨噬细胞浸润和细胞炎症因子基因表达^[45]。脂肪在异位(例如腹腔、心包或心外膜及肝脏)的过多蓄积会导致循环血量增加以及局部、全身性炎症因子增加,进而会增加心搏量、心脏壁压力和心肌损伤,引起左心室重塑,最终导致舒张和收缩性心力衰竭。另一方面,心脏分泌的因子也影响脂肪的代谢。心脏分泌的 A 型利钠肽和 B 型利尿肽与脂肪组织上的利钠肽受体 A 受体结合并刺激脂肪分解,促进白色脂肪组织褐变,通过激活 PPAR γ 基因表达来调节人体脂肪分布,增强脂肪细胞分泌脂联素,并改善人体骨骼肌氧化脂肪和葡萄糖的利用。过表达利尿肽或接受外源性利钠肽输注治疗的小鼠引起脂肪减少,血糖改善耐受性增加和能量消耗增加^[46]。上述提示利钠肽的“动员脂肪”作用可能对人体脂肪的代谢和分布产生有益的影响。这些实验数据提供了证据,表明心肌细胞释放的利钠肽确实可以对脂肪代谢产生有益作用。

3.3 肠道菌群代谢与心脏重塑

如前所述心力衰竭患者存在肠道微生物菌群改变,进而引起代谢小分子的改变,如短链脂肪酸、胆汁酸、TMAO 等,在此仅论述 TMAO 与心脏重塑。TMAO 认为是胆碱经细菌代谢生产中间物——三甲胺,然后在肝细胞中通过黄素单加氧酶 3 氧化而形

成 TMAO。动物心力衰竭模型表明补充胆碱(提高循环中的 TMAO 水平)或直接给小鼠喂食 TMAO 会导致较高的全身性 TMAO 水平,引起心肌纤维化增加以及压力负荷动物模型的心脏功能恶化^[47]。此外,经主动脉收缩后心力衰竭模型去除 TMAO 饮食可改善小鼠的心功能。另一方面,人群研究发现心力衰竭患者血浆中的 TMAO 水平明显更高,且与长期存活率降低相关^[48]。总之,心脏重塑伴随肠道菌群及代谢小分子的改变,进一步加重心脏重塑。

4 总结及展望

多组学的发展,尤其是代谢组学为心脏及代谢重塑的病理生理演变提供有利的视角,因为它可以同时从多个心脏重塑及代谢途径定量结构与代谢变化的结点。心脏重塑时伴随一系列心脏能量及底物代谢的变化,代谢重塑早期可能是心脏重塑的代偿反应,而代谢重塑的改变某种程度上进一步恶化心脏重塑。关于底物代谢的改变对于心脏重塑过程中功能障碍的发生是原因还是结果目前依然未有明确结论。将来多模式和多维组学与表型数据结合成为可能,为精密分析心脏重塑与代谢重塑之间的互作调控提供基础。

[参考文献]

- [1] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 569-582.
- [2] Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11): 1140-1151.
- [3] Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure[J]. *Lancet*, 2014, 383(9932): 1933-1943.
- [4] Davila-Roman VG, 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): 271-277.
- [5] Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease[J]. *Hypertension*, 2003, 41(1): 83-87.
- [6] Heather LC, Cole MA, Lygate CA, 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.
- [7] Liu X, Gai Y, Liu F, et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(1): 150-158.
- [8] Zhang J, Duncker DJ, Ya X, et al. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake: a 31P NMR spectroscopic study[J]. *Circulation*, 1995, 92(5): 1274-1283.
- [9] 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.
- [10] Pereira RO, Wende AR, Olsen C, et al. Inducible overexpression of GLUT1 prevents mitochondrial dysfunction and attenuates structural remodeling in pressure overload but does not prevent left ventricular dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5): e000301.
- [11] Abel ED, Kaulbach HC, Tian R, et al. Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT4 from the heart[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(12): 1703-1714.
- [12] Wende AR, Kim J, Holland WL, et al. Glucose transporter 4-deficient hearts develop maladaptive hypertrophy in response to physiological or pathological stresses[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(6): H1098-H1108.
- [13] 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.
- [14] Diakos NA, Navankasattusas S, Abel ED, et al. Evidence of glycolysis up-regulation and pyruvate mitochondrial oxidation mismatch during mechanical unloading of the failing human heart: implications for cardiac reloading and conditioning[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(6): 432-444.
- [15] Atherton HJ, Dodd MS, Heather LC, et al. Role of pyruvate dehydrogenase inhibition in the development of hypertrophy in the hyperthyroid rat heart: a combined magnetic resonance imaging and hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Circulation*, 2011, 123(22): 2552-2561.
- [16] Zhang L, Jaswal JS, Ussher JR, 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.
- [17] Fukushima A, Lopaschuk GD. Cardiac fatty acid oxidation in heart failure associated with obesity and diabetes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(10): 1525-1534.
- [18] Gibb AA, Epstein PN, Uchida S, et al. Exercise-induced changes in glucose metabolism promote physiological cardiac growth[J]. *Circulation*, 2017, 136(22): 2144-2157.
- [19] Sack MN, Rader TA, Park S, et al. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart[J]. *Circulation*, 1996, 94(11): 2837-2842.
- [20] Opie LH, Knuuti J. The adrenergic-fatty acid load in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(18): 1637-1646.
- [21] Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 805-812.
- [22] Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta[J]. *Science*, 2001, 293(5535): 1673-1677.
- [23] Riquelme CA, Magida JA, Harrison BC, et al. Fatty acids identified in the burmese python promote beneficial cardiac growth[J]. *Science*, 2011, 334(6055): 528-531.

- [24] Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling [J]. *Circ Res*, 2018, 123(1): 107-128.
- [25] Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 549-564.
- [26] Li T, Zhang Z, Kolwicz SC, et al. Defective branched-chain amino acid catabolism disrupts glucose metabolism and sensitizes the heart to ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 374-385.
- [27] Sun H, Olson KC, Gao C, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure [J]. *Circulation*, 2016, 133(21): 2038-2049.
- [28] Schafer S, de Marvao A, Adami E, et al. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(1): 46-53.
- [29] Knezevic T, Myers VD, Gordon J, et al. BAG3: a new player in the heart failure paradigm [J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(4): 423-434.
- [30] Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, et al. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure [J]. *Circulation*, 2017, 136(16): 1528-1544.
- [31] Ito E, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Histone modification is correlated with reverse left ventricular remodeling in nonischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(5): 1531-1539.
- [32] Matsuhashi T, Hishiki T, Zhou H, et al. Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82: 116-124.
- [33] Thum T, Condorelli G. Long noncoding RNAs and microRNAs in cardiovascular pathophysiology [J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 751-762.
- [34] Azzouzi H, Leptidis S, Dirx E, et al. The hypoxia-inducible microRNA cluster miR-199a approximately 214 targets myocardial PPAR delta and impairs mitochondrial fatty acid oxidation [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3): 341-354.
- [35] Sun H, Wang Y. Branched chain amino acid metabolic reprogramming in heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(12): 2270-2275.
- [36] Zheng Y, Yu B, Alexander D, et al. Associations between metabolic compounds and incident heart failure among African Americans: the ARIC study [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(4): 534-542.
- [37] Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 635.
- [38] Peterson LR, Xanthakis V, Duncan MS, et al. Ceramide remodeling and risk of cardiovascular events and mortality [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(10): e007931.
- [39] Mello VD, Lankinen M, Schwab U, et al. Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(12): 2612-2615.
- [40] Gazawi H, Ljubuncic P, Cogan U, et al. The effects of bile acids on beta-adrenoceptors, fluidity, and the extent of lipid peroxidation in rat cardiac membranes [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(12): 1623-1628.
- [41] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [42] Grueter CE, van Rooij E, Johnson BA, et al. A cardiac microRNA governs systemic energy homeostasis by regulation of MED13 [J]. *Cell*, 2012, 149(3): 671-683.
- [43] Alter P, Gluck T, Figiel JH, et al. From heart failure to highly unsaturated fatty acid deficiency and vice versa: bidirectional heart and liver interactions [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 217-225.
- [44] Magida JA, Leinwand LA. Metabolic crosstalk between the heart and liver impacts familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(4): 482-495.
- [45] Murase T, Hattori T, Ohtake M, et al. Cardiac remodeling and diastolic dysfunction in DahlS. Z-Lepr(fa)/Lepr(fa) rats: a new animal model of metabolic syndrome [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(2): 186-193.
- [46] Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management [J]. *Circulation*, 2018, 137(13): 1391-1406.
- [47] Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002314.
- [48] Troseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure [J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6): 717-726.

(此文编辑 朱雯霞)