



改善心力衰竭能量代谢的潜在药物研究进展

史小飞, 陈弋, 陈枫, 景凯, 高越, 刘霞

Advances in potential drugs for improvement of energy metabolism in heart failure

SHI Xiaofei, CHEN Yi, CHEN Feng, JING Kai, GAO Yue, LIU Xia

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202205088>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

临床药师对1例男性心衰患者乳腺增生的原因分析

Analysis of the causes of gynecomastia in a male patient with heart failure by clinical pharmacist

药学实践与服务. 2019, 37(5): 470-472 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.017)

玄参配方颗粒联合福辛普利治疗充血性心力衰竭的疗效观察

Clinical efficacy of Scrophularia ningpoensis granules combined with fosinopril for congestive heart failure

药学实践与服务. 2017, 35(3): 267-269 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.018)

高原环境影响治疗监测药物代谢的研究进展

Advances in research on the impact of the plateau environmental on the drug metabolism

药学实践与服务. 2020, 38(2): 105-109 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.201912096](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.201912096)

大苞雪莲抗缺氧有效成分对模拟高原缺氧小鼠物质代谢的影响

Effects of the active constituents from *Saussurea involucrata* on metabolism of mice at simulated high altitude

药学实践与服务. 2018, 36(3): 243-246 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.011)

临床药师参与1例肝衰竭患者糖皮质激素治疗的分析与药学监护

Case study and clinical pharmacists participated pharmaceutical care in glucocorticoids treatment for a patient with liver failure

药学实践与服务. 2018, 36(5): 464-467 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.019)

1例急性肾前性肾衰竭合并尿路感染患者的营养支持治疗及思考

Nutritional support therapy for patient with acute prerenal failure complicated with urinary tract infection

药学实践与服务. 2021, 39(2): 178-181, 190 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202012020](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202012020)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

改善心力衰竭能量代谢的潜在药物研究进展

史小飞^a, 陈 弋^a, 陈 枫^a, 景 凯^a, 高 越^b, 刘 霞^a (海军军医大学: a. 药理学系, b. 第一附属医院临床研究中心, 上海 200433)

[摘要] 心力衰竭(HF)是一个全球性的公共卫生问题, 发病率和死亡率都很高。研究表明, HF 是由严重的能量代谢紊乱引起的, 导致心脏能量供应不足。这种能量缺乏会导致心脏泵血功能障碍和全身其他器官能量代谢的衰竭。针对 HF 的疗法主要通过降低心率和心脏前负荷和后负荷、对症治疗或延缓疾病的发展来发挥作用。然而, 针对心脏能量代谢的药物却尚未研发出来。本文概述健康心脏中能量代谢的主要特征、HF 期间的代谢变化, 并讨论通过能量代谢来改善心脏功能的药物, 为治疗 HF 药物的研发和应用提供新的研究方向。

[关键词] 心力衰竭; 能量代谢; 抗心力衰竭药物

[文章编号] 2097-2024(2023)05-0284-07

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202205088

Advances in potential drugs for improvement of energy metabolism in heart failure

SHI Xiaofei^a, CHEN Yi^a, CHEN Feng^a, JING Kai^a, GAO Yue^b, LIU Xia^a (a. School of Pharmacy, b. Clinical Research Center of the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Heart failure (HF) is a global public health problem with high morbidity and mortality. Numerous studies have shown that HF is caused by severe disturbance of energy metabolism, resulting in insufficient cardiac energy supply. This lack of energy could lead to a failure of the heart to pump blood and a failure of energy metabolism in other organs throughout the body. Currently, therapeutics of HF work by reducing heart rate and cardiac preload and afterload, symptomatic treatment, or delaying the progression of the disease. However, drugs targeting heart energy metabolism have not been developed. The main characteristics of cardiac energy metabolism, metabolic changes during HF were summarized and drugs that improve cardiac function through energy metabolism were discussed, which could provide a new research direction for the development and application of drugs in treatment of heart failure.

[Key words] heart failure; energy metabolism; anti-heart failure drugs

心力衰竭具有高发病率和病死率, 是绝大多数终末期心脏病的最终归宿^[1]。近几十年来, HF 的治疗在医疗和设备方面有了很大的创新, 但其发病率仍在不断增加, HF 患者的生活质量和预期寿命依然出现不同程度的损害^[2]。心脏能量需求是非常高的, 需要源源不断消耗 ATP 来维持收缩舒张的功能。研究发现, HF 患者会出现严重的能量代谢紊乱, 包括底物吸收和利用、氧化磷酸化和 ATP 穿梭障碍, 最终, 导致心脏能量供应不足^[3]。目前, 关于 HF 疗法主要是通过降低心率、前负荷和后负荷来减轻心脏负荷, 从而治疗和延缓疾病进展。关于影

响心脏能量代谢的药物有很多基础研究, 而能用于临床治疗的却少之又少。本综述将简单概述健康心脏和 HF 期间的心脏能量代谢, 及通过调节能量代谢降低 HF 的潜在药物。

1 正常心肌能量代谢

心脏可利用葡萄糖、脂质、氨基酸和酮体等各种底物来提供能量以维持正常的工作, 它对底物的利用随生命周期生理、病理和外部环境的变化而变化^[4]。胎儿由于在缺氧和低脂肪酸的环境中生存, 此时, 心肌主要依靠葡萄糖和乳酸代谢来产能^[5]。出生后的新生儿不仅心脏血流动力学负荷和氧分压增加, 且线粒体数量也在快速增加, 这样会显著提高心脏的氧化能力。此时, 心脏对葡萄糖的依赖减少, 血乳酸水平开始下降。随着三酰甘油含量的增加, 脂肪酸氧化成为心脏能量的主要来源^[6]。脂

[作者简介] 史小飞, 硕士研究生, Email: 1104955850@qq.com

[通信作者] 高 越, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药物质基础研究及复杂体系药物分析, Email: gaoyue2000@hotmail.com;

刘 霞, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: lxflying@aliyun.com

脂肪酸是成人心脏主要的能量来源,占60%~90%,其余10%~40%来源于葡萄糖、氨基酸、丙酮酸、乳酸、酮体等^[7]。其中,线粒体的氧化磷酸化可供约95%的心肌所需的ATP,剩下的5%由糖酵解提供^[8]。

2 HF期间能量代谢的变化

在正常情况下,脂肪酸和葡萄糖能否得到充分利用,取决于代谢底物和氧气的浓度。1 mol的20碳脂肪酸完全氧化产生的ATP量(约134 mol)远大于1 mol葡萄糖产生的ATP量(约30 mol)。研究发现,当它们产生相同数量的ATP时,脂肪酸氧化比葡萄糖氧化需要更多的氧气。而在氧气缺乏的情况下,脂肪酸氧化的生产效率明显低于葡萄糖氧化^[9]。HF后的低氧环境将心脏的能量代谢逆转为胎儿期的能量代谢,葡萄糖代谢将是主要的能量来源^[10]。在HF期间,葡萄糖摄入量和糖酵解速率显著增加,以补偿脂肪酸氧化以提供能量。由于HF期间,心肌细胞对游离脂肪酸的利用显著降低,血浆中游离脂肪酸浓度升高,这样可能会进一步加重能量代谢紊乱和心肌损伤^[11]。

正常成人心脏中90%的能量是由线粒体的氧化磷酸化提供的。许多研究证实,心血管疾病,如心律失常、心肌病和HF,与线粒体功能和结构的改变有关^[12]。研究表明,HF时心肌细胞线粒体基因突变率显著增加,引起线粒体畸变,从而影响线粒体氧化呼吸链相关酶复合物的活性和线粒体蛋白的合成^[13]。这些变化导致线粒体功能障碍,影响线粒体能量代谢,耗尽心肌细胞中的能量,加快HF的进程。

3 通过调节能量代谢降低HF的潜在药物

3.1 激素

激素是人体必需的物质,在调节新陈代谢、生长、发育、繁殖等过程中发挥着重要作用。一些激素类药物,包括甲状腺素、松弛肽和雌激素,已被用于治疗心脑血管疾病。甲状腺素是体内不可或缺的激素,与生长、细胞凋亡和能量代谢息息相关。最近的研究表明,甲状腺素可通过LKB1/AMPK/mTOR通路来减少心肌细胞凋亡、减少能量损失和预防多柔比星引起的心脏损伤^[14]。因此,甲状腺素有望成为临床预防多柔比星化疗所致心脏损害的新药。临床研究表明,怀孕期间给予松弛肽-2,可以延长急性HF患者的生存期^[15]。松弛肽抗HF的分子机制目前尚不清楚,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^[16]。雌激素促进女性副性器官的发育、成熟和第二性征的出现,帮助维持正常的性欲和生殖功能。研究表明,雌激素可以通过保护线粒体含量和氧化能力来保护肺动脉高压模型小鼠的右心室功能。

3.2 合成药物

3.2.1 二甲双胍

有临床观察表明,二甲双胍可提高非糖尿病HF患者的心肌效率,降低耗氧量,改善心功能^[17]。研究表明,二甲双胍可在一定程度上恢复左心室舒张功能,并降低免疫和炎症反应^[18]。它还可以增加梗死后心力衰竭小鼠的收缩功能,同时减少心肌细胞的凋亡^[19]。二甲双胍改善心功能的机制可能与调节葡萄糖吸收、线粒体功能和氧化应激有关。二甲双胍通过刺激活化PI3K-PKB/AKT和AMPK的通路来增加葡萄糖摄取,这种积极作用已在胰岛素抵抗心肌细胞和正常胰岛素敏感心肌细胞中得到了验证^[20]。二甲双胍还可以通过调节SIRT3降低PGC-1 α 乙酰化水平、降低受损的线粒体膜电位和增加线粒体呼吸功能来改善小鼠的心脏功能^[19]。

3.2.2 钠-葡萄糖转运蛋白2抑制剂

钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂是最近研发的一类抗糖尿病药物,如达格列净、卡格列净和恩格列净。有研究发现SGLT2抑制剂是潜在的心血管保护药物,在临床评估心血管安全性时可用于治疗HF^[21]。临床研究表明,达格列净可降低2型糖尿病和HF患者的糖尿病性心肌病的风险,并有利于改善左心室功能。此外,达格列净还可以减轻HF患者的症状,改善身体功能和生活质量,降低心血管疾病HF进展和病死率^[22]。此外,还观察到卡格列净和恩格列净也可改善HF患者的状况^[23]。

3.2.3 吡格列酮

吡格列酮是一种胰岛素增敏的噻唑烷二酮和PPAR γ 激动剂。研究发现,吡格列酮可逆转严重肺动脉高压和血管重构,预防右心室HF,这与通过miRNA/mRNA网络调节心脏肥大、纤维化、心肌收缩力、脂肪酸转运/氧化和转化生长因子信号转导有关^[24]。

3.2.4 辛伐他汀

辛伐他汀是一种羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)抑制剂,常用于高血脂的治疗,主要用于降低胆固醇。临床观察发现,服用辛伐他汀20 d可显著降低慢性HF患者的促炎标志物IL-6和C反应蛋白水平^[25]。它还可以诱导脂滴积累,为维持线粒

体功能提供能量,并抑制线粒体损伤和心肌细胞凋亡^[26]。此外,辛伐他汀还通过降低心房诱导的一氧化氮合酶、钠钙交换剂来降低缺血性 HF 大鼠的氧化应激、内皮血栓形成和心房颤动^[27]。

3.2.5 非诺贝特

非诺贝特属于苯氧芳酸类降脂药,主要用于降低三酰甘油。它是一种高度选择性 PPAR α 配体,可降低低密度脂蛋白、总胆固醇和三酰甘油的水平,并增加高密度脂蛋白^[28]。研究发现,非诺贝特可防止 HF 模型犬心脏代谢底物的转化,并适度改善心脏功能^[29]。还有研究发现,在异丙肾上腺素诱导的 HF 大鼠身上,非诺贝特可增加线粒体中的脂肪酸氧化,增加心肌能量代谢和氧化应激,从而保护心脏功能^[30]。

3.2.6 曲美他嗪

曲美他嗪常用于治疗心绞痛,是代谢治疗中研究最广泛的药物之一。临床研究发现,它可以改善 HF 患者的心脏功能、运动耐量、生活质量、左心室射血分数和心脏容量^[31]。它还可以通抑制脂肪酸氧化,促进葡萄糖代谢,并维持细胞中的 PCr/ATP 比率^[32]。

3.2.7 卡维地洛

卡维地洛是一种 α_1 和 β 受体阻断剂,具有扩张血管的作用。常用于治疗轻度或中度高血压,或肾功能不全和糖尿病患者。一项临床研究表明,长期使用卡维地洛可以提高非缺血性 HF 患者的生存率,而更高剂量(7.5 mg/d)的卡维地洛可以提高低心率和低射血分数 HF 患者的生存率,但对射血分数保留的患者无效^[33]。卡维地洛可降低充血性 HF 患者的心肌脂肪酸利用,但对葡萄糖利用没有影响^[34]。它还可以增加射血分数,降低纽约心脏协会的分级,增加 PCr/ATP 比率和代谢当量,并维持心肌高能磷酸盐水平^[35]。此外,它可以增加心肌缺血模型大鼠的线粒体能量电荷,减少磷酸化滞后阶段的长度,改善心肌缺血期间的线粒体功能^[36]。

已经发现这些治疗 HF 的合成药物在治疗其他疾病时可以改善能量代谢并保护心肌,而不是专门开发用于改善 HF 的能量代谢。这表明我们可以通过这些药物在体内的作用机制找到新的或最佳的 HF 治疗靶点,为临床药物开发治疗 HF 的药物提供了可能。同时,需要进一步研究这些合成药物及其衍生物治疗不同因素所致 HF 的特异性和安全性,为其临床应用提供更多参考。

3.3 天然药物

3.3.1 多酚

多酚是一大类植物化学物质,存在于各种食物

中,例如,水果、蔬菜、豆类、谷物、可可或巧克力,以及红酒、咖啡和茶等饮料。按其结构特点,大致可分为黄酮类、酚酸类、木脂素类和芪类。白藜芦醇、槲皮素、姜黄素和表没食子儿茶素没食子酸酯等多酚类物质对动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死、葱环类药物引起的心肌病、血管生成和 HF 有明显的保护作用^[37]。大量多酚已被证明可有效通过能量代谢减少心血管疾病,但只有白藜芦醇进入了系统化、标准化的临床试验。此外,一些富含多酚的提取物值得关注。例如,长期使用绿茶提取物可以改善正常心肌细胞的细胞力学性能和细胞内钙动力学,提高能量利用率,并消除受磷蛋白对肌浆网 Ca^{2+} 依赖性 ATPase 2a 的抑制作用。

3.3.2 皂苷

目前,人参皂苷是用于治疗 HF 的主要皂苷,又称三萜皂苷。人参总皂苷通过激活 TCA 循环中的特定蛋白来增加心脏能量代谢^[38]。阿江榄仁酸是一种天然存在的手性三萜皂苷,可以降低心肌细胞中的氧化磷酸化活性、活性氧水平和氧化应激,以减少线粒体功能障碍和增加糖酵解速率。此外,它还可以上调 PPAR α ,降低 TAK1 的磷酸化水平,抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B P65 的活化,减少胶原合成和心脏肥大,从而保护心脏^[39]。黄芪甲苷是黄芪提取物。它可以增加 PPAR α 、中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (MCAD) 和肌肉肉碱棕榈酰转移酶-1(MCP1) 的表达,并增加慢性 HF 大鼠对游离脂肪酸的利用,从而改善心脏功能和抑制心室重构^[40]。同时,它还能刺激脂肪酸 β 氧化并改善 HF 动物的线粒体功能,是一种抑制 HF 进展的潜在药物^[41]。

3.3.3 多糖

从植物中提取的多糖对心血管疾病具有治疗作用,这与其抗炎和抗氧化作用有关^[42]。但关于多糖是否调节心脏能量代谢的报道有限,仅有麦冬多糖、枸杞多糖和黄芪多糖有报道。麦冬多糖可显著降低转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶和肌酸激酶同工酶水平,提高 ATP 酶活性,对缺血性心肌损伤具有保护作用^[43]。枸杞的提取物枸杞多糖可以通过上调线粒体生物基因调节因子促进肌肉分化和能量代谢,通过减少 HF 小鼠的炎症细胞因子和脂质过氧化来发挥心脏保护作用^[44]。有报道,黄芪多糖可以调节 TNF- α /PGC-1 信号通路介导的能量生物合成,降低 ANP 的 mRNA 和蛋白表达,增加 ATP/ADP 和 ATP/AMP 的比值,降低游离脂肪酸含量和抑制心肌细胞肥大^[45]。

3.3.4 生物碱

猪毛菜酚是一种来自乌头植物的生物碱。它可降低多柔比星诱导的慢性 HF, 降低血清心肌损伤标志物水平, 减少对心脏的组织损伤, 并增加 TCA 循环下游关键酶的 mRNA 表达水平, 从而增加心脏能量代谢^[46]。和乌胺是一种典型的 β_2 -肾上腺素选择性受体激动剂, 也是乌头植物中的一种生物碱, 可显著增加心肌收缩力^[47]。川芎嗪又名四甲基吡嗪, 是从川芎中分离得到的生物碱。它可以促进 BCL-2 向线粒体的转移, 改善线粒体功能, 从而防止脂多糖引起的心肌损伤^[48]。它还可以通过下调 miR-499a、上调 SIRT1 和激活 PI3K/AKT 通路来减轻缺氧诱导的 H9c2 细胞凋亡^[49]。

3.3.5 中成药或中药复方

中药中, 不同机制的天然产物, 甚至几种药材, 按照一定的规律进行组合, 可以最大限度地发挥药效, 减少毒副作用。这种做法即为临床补充和替代疗法。临床研究发现, 口服参附颗粒可显著改善慢性 HF 患者的生活质量^[50]。参附注射液通过刺激

抗氧化剂和改变磷脂水平、分布以及牛磺酸、谷胱甘肽和磷脂的水平来减少心肌梗死的面积并保护心肌^[51]。此外, 临床观察发现, 由十一味草药(黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、桂枝、红花、香加皮、陈皮)提取物组成的芪苈强心胶囊可以改善 HF 患者的生活质量, 降低了心血管疾病的发生率和再住院率^[52]。目前, 一些天然成分和草药的联合使用和安全性仍在研究中, 但它们为 HF 的替代和补充治疗以及 HF 药物的开发提供了可能。

我们对上述激素、合成药物和天然药物(表 1)研究发现, 大多数药物或成分可以作用于多种途径或靶点, 并调节多种底物代谢。这表明我们可以考虑不同药物的组合, 特别是一些大剂量、安全窗口窄的药物, 可以减少剂量、耐药性和副作用。这些组成部分应进一步研究, 并为其开发和应用提供可靠的数据。此外, 我们还应该专注于利用这些药物的体内机制来寻找新的或最佳的 HF 治疗靶点。然后, 应将研究结果应用于临床实践, 开发更有效的治疗 HF 的药物和合理的治疗策略。

表 1 药物的已知途径、靶点和代谢途径摘要

药物类别	药物名称	已知通路或靶点	已知的代谢途径	
激素	甲状腺素	LKB1/AMPK/mTOR	脂肪酸代谢	
	松弛素	-	脂肪酸合成、氨基酸代谢	
	雌激素	-	线粒体功能	
合成药物	二甲双胍	PI3K-PKB/AKT、AMPK、PGC-1 α	葡萄糖代谢、线粒体功能、氧化应激	
	SGLT2抑制剂	AMPK、Na ⁺ /H ⁺ 交换剂、NLRP3 炎症小体	酮代谢、线粒体功能、细胞内钠稳态、胰岛素信号传导、氧化应激	
	吡格列酮	PPAR γ	脂肪酸氧化、线粒体功能	
	辛伐他汀	iNOSitol、INCX、Rac1	线粒体功能、氧化应激	
	非诺贝特	PPAR α	脂肪酸代谢	
	曲美他嗪	长链3-酮酰基辅酶A硫溶酶	葡萄糖代谢、脂肪酸代谢	
	卡维地洛	α_1 、 β 受体	脂肪酸代谢、线粒体功能	
	天然药物	白藜芦醇	SIRT1、CYP1B2	葡萄糖代谢、脂肪酸代谢、线粒体功能、胰岛素信号、钙 ²⁺ 浓度
		人参皂苷Rb1	TGF- β_1 /SMAD ERK、AKT	葡萄糖代谢
人参皂苷Rb3		PPAR α	脂肪酸代谢、线粒体功能	
阿江榄仁酸		P47 ^{phox} 、ERK、PPAR α 、TAK1、p38 MAPK、NF- κ B P65	葡萄糖代谢、线粒体功能、氧化应激	
黄芪甲苷		PPAR α 、MCAD、MCP1	脂肪酸代谢、线粒体功能	
麦冬多糖		AST、LDH、CK、CK-MB、ATPase	线粒体功能	
枸杞多糖		线粒体生物基因调控因子	脂肪酸代谢、线粒体功能	
黄芪多糖		TNF- α /PGC-1	脂肪酸代谢	
猪毛菜酚		-	线粒体功能	
和乌胺		PPAR α /PGC-1 α /SIRT3	线粒体功能	
川芎嗪		miR-499a、SIRT1、PI3K/AKT	线粒体功能	

4 结论

大量证据表明,优化心肌能量代谢,尤其是调节底物代谢,可以保持或改善心肌机械功能,延缓HF进展,改善心功能分级、运动耐量、生活质量、左心室射血评分甚至存活率。然而,如何根据不同的病理情况选择合适的底物进行充分代谢,促进心肌代谢物的活性,增加整体供能,是HF药物的研究方向,也是亟待解决的问题。此外,大多数治疗HF的药物的开发通过能量代谢仍处于基础研究阶段,这些药物的疗效和应用变化也缺乏临床数据支持。研究人员应进一步探索HF发病机制与心肌能量代谢变化的关系,阐明影响HF能量代谢的信号通路和关键调控因素,研发有效的新方法,包括天然药物,以预防HF的发生和发展。

【参考文献】

- [1] 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-e743.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] RITTERHOFF J, TIAN R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 411-421.
- [5] SANO H I, TOKI T, NAITO Y, et al. Developmental changes in the balance of glycolytic ATP production and oxidative phosphorylation in ventricular cells: a simulation study[J]. *J Theor Biol*, 2017, 419: 269-277.
- [6] LOPASCHUK G D, JASWAL J S. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56(2): 130-140.
- [7] DE CARVALHO A E T S, BASSANEZE V, FORNI M F, et al. Early postnatal cardiomyocyte proliferation requires high oxidative energy metabolism[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15434.
- [8] HEGGERMONT W A, PAPAGEORGIOU A P, HEYMANS S, et al. Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure? *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(12): 1420-1429.
- [9] WISNESKI J A, STANLEY W C, NEESE R A, et al. Effects of acute hyperglycemia on myocardial glycolytic activity in humans[J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(5): 1648-1656.
- [10] MURTHY M S, PANDE S V. Malonyl-CoA binding site and the overt carnitine palmitoyltransferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(2): 378-382.
- [11] 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.
- [12] DOENST T, NGUYEN T D, ABEL E D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production[J]. *Circ Res*, 2013, 113(6): 709-724.
- [13] AERNI-FLESSNER L, ABI-JAOUDE M, KOENIG A, et al. GLUT4, GLUT1, and GLUT8 are the dominant GLUT transcripts expressed in the murine left ventricle[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 63.
- [14] WANG Y, ZHU S, LIU H T, et al. Thyroxine alleviates energy failure, prevents myocardial cell apoptosis, and protects against doxorubicin-induced cardiac injury and cardiac dysfunction via the LKB1/AMPK/mTOR axis in mice[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 7420196.
- [15] MIRÓ Ò, HERRERO-PUENTE P, PRIETO B, et al. The subset of patients with acute heart failure able to secrete relaxin-2 at pregnancy concentrations could have a longer survival: a pilot study[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(6): 573-579.
- [16] ARAGÓN-HERRERA A, FEIJÓO-BANDÍN S, ABELLA V, et al. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) treatment affects the endogenous synthesis of long chain poly-unsaturated fatty acids and induces substantial alterations of lipidome and metabolome profiles in rat cardiac tissue[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 51-65.
- [17] LARSEN A H, JESSEN N, NØRRELUND H, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1628-1637.
- [18] JO W, KANG K K, CHAE S, et al. Metformin alleviates left ventricular diastolic dysfunction in a rat myocardial ischemia reperfusion injury model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1489.
- [19] SUN D, YANG F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 329-335.
- [20] BERTRAND L, GINION A, BEAULOYE C, et al. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(1): H239-H250.
- [21] CUSTODIO J S Jr, DURAES A R, ABREU M, et al. SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(3): 409-418.
- [22] KOSIBOROD M N, JHUND P S, DOCHERTY K F, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(2): 90-

- 99.
- [23] DE BOER R A, NÚÑEZ J, KOZLOVSKI P, et al. Effects of the dual sodium-glucose linked transporter inhibitor, licogliflozin vs placebo or empagliflozin in patients with type 2 diabetes and heart failure[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(7): 1346-1356.
- [24] LEGCHENKO E, CHOUVARINE P, BORCHERT P, et al. PPAR γ agonist pioglitazone reverses pulmonary hypertension and prevents right heart failure via fatty acid oxidation[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(438): eaao0303.
- [25] CHONG C R, CLARKE K, LEVELT E. Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 422-430.
- [26] HSIEH C C, LI C Y, HSU C H, et al. Mitochondrial protection by simvastatin against angiotensin II-mediated heart failure[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(19): 3791-3804.
- [27] CHO K I, KOO S H, CHA T J, et al. Simvastatin attenuates the oxidative stress, endothelial thrombogenicity and the inducibility of atrial fibrillation in a rat model of ischemic heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 14803-14818.
- [28] LI P, LUO S K, PAN C J, 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.
- [29] LABINSKY V, BELLOMO M, CHANDLER M P, et al. Chronic activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α with fenofibrate prevents alterations in cardiac metabolic phenotype without changing the onset of decompensation in pacing-induced heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(1): 165-171.
- [30] DHYANI N, SAIDULLAH B, FAHIM M, et al. Fenofibrate ameliorates neural, mechanical, chemical, and electrical alterations in the murine model of heart failure[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(10): 1183-1194.
- [31] UNNO K, ISOBE S, IZAWA H, et al. Relation of functional and morphological changes in mitochondria to myocardial contractile and relaxation reserves in asymptomatic to mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(15): 1853-1862.
- [32] DALAL J J, MISHRA S. Modulation of myocardial energetics: an important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(3): 393-401.
- [33] NAGARA K, SUZUKI A, SHIGA T, et al. Long-term outcome of carvedilol therapy in Japanese patients with nonischemic heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(7): 957-966.
- [34] POBBREGAR M, VOGA G. Effect of selective and nonselective beta-blockers on resting energy production rate and total body substrate utilization in chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2002, 8(6): 369-378.
- [35] SPOLADORE R, FRAGASSO G, PERSEGHIN G, et al. Beneficial effects of beta-blockers on left ventricular function and cellular energy reserve in patients with heart failure[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27(4): 455-464.
- [36] CARAFA V, ROTILI D, FORGIONE M, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic[J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 61.
- [37] SANTOS C N, GOMES A, OUDOT C, et al. Pure polyphenols applications for cardiac health and disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(19): 2137-2156.
- [38] WANG J R, ZHOU H, YI X Q, et al. Total ginsenosides of *Radix Ginseng* modulates tricarboxylic acid cycle protein expression to enhance cardiac energy metabolism in ischemic rat heart tissues[J]. *Molecules*, 2012, 17(11): 12746-12757.
- [39] BANSAL T, CHATTERJEE E, SINGH J, et al. Arjunolic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor α agonist, regresses cardiac fibrosis by inhibiting non-canonical TGF- β signaling[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40): 16440-16462.
- [40] TANG B, ZHANG J G, TAN H Y, et al. Astragaloside IV inhibits ventricular remodeling and improves fatty acid utilization in rats with chronic heart failure[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20171036.
- [41] DONG Z W, ZHAO P, XU M, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR α to switch glycolysis to fatty acid β -oxidation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 2691.
- [42] ZHANG R, XU Y, NIU H F, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides restore adverse structural remodeling and cardiac contractile dysfunction induced by overexpression of microRNA-1[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4830-4839.
- [43] FAN S R, ZHANG J F, XIAO Q, et al. Cardioprotective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 147(1): 233-240.
- [44] MA J N, MENG X L, KANG S Y, et al. Regulatory effects of the fruit extract of *Lycium chinense* and its active compound, betaine, on muscle differentiation and mitochondrial biogenesis in C2C12 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109297.
- [45] LUAN A, TANG F, YANG Y, et al. *Astragalus* polysaccharide attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating TNF- α /PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(3): 1081-1090.
- [46] VAKHRUSHEVA O, SMOLKA C, GAJAWADA P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice[J]. *Circ Res*, 2008, 102(6): 703-710.
- [47] ZHANG N N, LIAN Z Q, PENG X Y, et al. Applications of higenamine in pharmacology and medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 242-252.
- [48] HUANG B W, YOU J G, QIAO Y, et al. Tetramethylpyrazine attenuates lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte injury via improving mitochondrial function mediated by 14-3-3 γ [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 832: 67-74.
- [49] QI D K, YOUNG L H. AMPK: energy sensor and survival mechanism in the ischemic heart[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(8): 422-429.
- [50] WEI H M, WU H J, YU W, et al. Shenfu Decoction as adjuvant therapy for improving quality of life and hepatic dysfunction in patients with symptomatic chronic heart failure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169: 347-355.

- [51] RUSSELL R R 3rd, LI J, COVEN D L, et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(4): 495-503.
- [52] SUN J, ZHANG K, XIONG W J, et al. Clinical effects of a standardized Chinese herbal remedy, Qili Qiangxin, as an adjuvant treatment in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 201.
[收稿日期] 2022-05-23 [修回日期] 2023-04-04
[本文编辑] 李春德
-
- (上接第 283 页)
- [27] GWAK H, KIM S, DHANASEKARAN D N, et al. Resveratrol triggers ER stress-mediated apoptosis by disrupting N-linked glycosylation of proteins in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 347-353.
- [28] VERDURA S, CUYÀS E, CORTADA E, et al. Resveratrol targets PD-L1 glycosylation and dimerization to enhance antitumor T-cell immunity[J]. *Aging*, 2020, 12(1): 8-34.
- [29] LIN C C, CHIN Y T, SHIH Y J, et al. Resveratrol antagonizes thyroid hormone-induced expression of checkpoint and proliferative genes in oral cancer cells[J]. *J Dent Sci*, 2019, 14(3): 255-262.
- [30] ZHANG Y K, YANG S F, YANG Y, et al. Resveratrol induces immunogenic cell death of human and murine ovarian carcinoma cells[J]. *Infect Agents Cancer*, 2019, 14(1): 27.
- [31] FANG W F, ZHANG J W, HONG S D, et al. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12189-12202.
- [32] QIN Y, QUAN H F, ZHOU X R, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Dictamnus dasycarpus*: a review[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(12): 1571-1591.
- [33] KIM M J, KIM H. Anticancer effect of lycopene in gastric carcinogenesis[J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20(2): 92-96.
- [34] JIANG X F, WU H, ZHAO W, et al. Lycopene improves the efficiency of anti-PD-1 therapy via activating IFN signaling of lung cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 68.
- [35] HAN Z, LIU S, LIN H S, et al. Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1073-1085.
- [36] GUO Y K, JI W, LU Y Y, et al. Triptolide reduces salivary gland damage in a non-obese diabetic mice model of Sjögren's syndrome via JAK/STAT and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 68(2): 131-138.
- [37] LIANG M, FU J. Triptolide inhibits interferon-gamma-induced programmed death-1-ligand 1 surface expression in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2008, 270(2): 337-341.
- [38] ZHANG L, YU J S. Triptolide reverses helper T cell inhibition and down-regulates IFN- γ induced PD-L1 expression in glioma cell lines[J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(3): 429-436.
- [39] KUO C S, YANG C Y, LIN C K, et al. Triptolide suppresses oral cancer cell PD-L1 expression in the interferon- γ -modulated microenvironment *in vitro*, *in vivo*, and in clinical patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111057.
- [40] LEE J, HAN Y, WANG W Y, et al. Phytochemicals in cancer immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1107.
- [41] YIM N H, KIM Y S, CHUNG H S. Inhibition of programmed death receptor-1/programmed death ligand-1 interactions by ginsenoside metabolites[J]. *Molecules*, 2020, 25(9): 2068.
- [42] JIANG Z S, YANG Y F, YANG Y L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 378-383.
- [43] HU M L, YANG J, QU L L, et al. Ginsenoside Rk1 induces apoptosis and downregulates the expression of PD-L1 by targeting the NF- κ B pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 456-471.
- [44] WANG Z, LI M Y, ZHANG Z H, et al. Panaxadiol inhibits programmed cell death-ligand 1 expression and tumour proliferation via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3 in human colon cancer cells[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104727.
[收稿日期] 2022-08-19 [修回日期] 2023-03-12
[本文编辑] 李睿旻