

• 综述 •

酮体代谢改变和生酮治疗在心力衰竭治疗中的潜在意义

王琼 闫思宇 匡姝瑜 周萌萌 姜春玲

四川大学华西医院麻醉科, 成都 610041

通信作者: 姜春玲, Email: jiangchunling@scu.edu.cn

【摘要】 心力衰竭(HF)已成为全球心血管疾病治疗的一大挑战, 尽管其药物治疗已取得巨大进步, 但患者再住院率和病死率仍居高不下, 因此迫切需要探索新的治疗方法及其潜在致病机制。近年来, 不断有研究者提出, 酮体代谢调节可能成为 HF 颇具前景的潜在治疗方法。有研究显示, 衰竭的心脏对脂肪酸和葡萄糖的氧化利用减少, 对酮体的氧化代谢增加; 酮体代谢的增强是 HF 过程中的代偿性反应; 衰竭的心脏优先利用酮体氧化提供能量, 有助于改善机体心脏功能。本综述将从正常心肌酮体代谢、HF 时酮体代谢的改变、生酮治疗对 HF 的影响和潜在意义 3 个方面, 阐述酮体代谢改变在 HF 治疗中的潜在意义。

【关键词】 酮体代谢; 心力衰竭; 生酮治疗**基金项目:** 国家自然科学基金(81971806)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221008-00891

Potential implications of ketone body metabolism changes and ketogenic therapy in the treatment of heart failure

Wang Qiong, Yan Siyu, Kuang Shuyu, Zhou Mengmeng, Jiang Chunling

Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Jiang Chunling, Email: jiangchunling@scu.edu.cn

【Abstract】 Heart failure (HF) has become a major challenge in the treatment of global cardiovascular diseases. Great progress has been made in the drug treatment of HF, however, rehospitalization rate and mortality of patients with HF are still high. Hence, there is an urgent need to explore new treatment strategy and new underlying pathogenic mechanisms. In recent years, some researchers have suggested that regulation of ketone body metabolism may become a potentially promising therapeutic approach for HF. Some studies showed that the oxidative utilization of fatty acids and glucose was decreased in the failing heart, accompanied by the increase of ketone body oxidative metabolism. The enhancement of ketone body metabolism in HF is a compensatory change during HF. The failing heart preferentially uses ketone body oxidation to provide energy, which helps to improve the body's cardiac function. This review will discuss the potential significance of ketone body metabolism in the treatment of HF from three aspects: normal myocardial ketone body metabolism, the change of ketone body metabolism in HF, the effect of ketogenic therapy on HF and its treatment.

【Key words】 Ketone body metabolism; Heart failure; Ketogenic therapy**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81971806)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221008-00891

心力衰竭(heart failure, HF)是具有极高发病率和病死率的一类心血管慢性疾病^[1]。发达国家普通人群 HF 发病率约为 2%, 70 岁以上人群发病率增至 10% 以上^[2]。据估计, 2030 年全世界 HF 患者数量将较 2013 年增加约 25%^[3]。根据最新的中国心血管健康与疾病报告, 我国心血管疾病患病人数已达 3.3 亿, 其中 HF 患者高达 890 万, 而患者一旦进展为 HF, 5 年病死率将高于 50%^[4-6]。各种急性(如心肌梗死)或慢性(如扩张型心肌病或缺血性心肌病)疾病引起心脏结构或功能发生潜在改变是 HF 的起始步骤, 这些改变可激活多种病理生理途径, 最终引起全身性充血、心室重塑及器官功能衰竭^[7-8]。以往对 HF 的病理生理途径描述主要集中在血流动力学适应障碍方面, 治疗靶点是肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统^[9-11], 但目前研究显示能量代谢紊乱与 HF 的发病机制亦密切相关, 心肌能量代谢及利用障碍是导致 HF 的共同路径^[12]。将衰竭的心脏描述为“失去燃料的引擎”的能量饥饿假说已得到充分证实^[13-14]。作为一个需要进行代谢的器官, 心脏每日消耗超过其自身重

量 12 倍的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 但心脏的 ATP 储备有限。因此, HF 已不仅是单纯的心脏功能损害, 更是一种代谢不足的病理生理状态。

心脏在由功能正常向 HF 病理生理转变的过程中, 所存在的能量代谢紊乱包括早期的脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)损伤及随后的葡萄糖氧化改变^[15], 这些代谢改变增加了衰竭心脏的 ATP 再生能力下降的风险。有学者通过构建动物和人类 HF 模型已经证明, 在衰竭的心脏中酮体使用增加^[6, 16]。而近期临床前研究和临床研究亦显示, 外源性酮体可以改善心血管功能, 阻碍 HF 的病理重构进展^[17-18]。因此, 关注酮体代谢在衰竭心脏能量代谢变化中的作用和分子机制, 可能使酮体成为未来 HF 治疗的新靶点。现详细回顾酮体代谢的作用和生理机制、衰竭心脏的酮体代谢改变及生酮治疗在 HF 中的潜在意义, 以期对未来 HF 的治疗提供一个新的方向。

1 正常心脏的酮体代谢

人体心肌的能量需求巨大, 生理状态下, 心肌代谢所需

的ATP主要来源于脂肪酸(fatty acid, FA)、酮体、氨基酸及葡萄糖等物质的代谢,其中FAO和葡萄糖的有氧氧化是正常心肌代谢所需能量的主要来源。而心肌储存ATP的能力有限,因此,心脏必须以每10 s 1次的速度转换ATP存储池来满足这个需求。在正常条件下,心肌主要利用FA通过线粒体 β 氧化提供60%~90%的能量底物乙酰辅酶A,再经过三羧酸循环产生ATP^[15]。然而,心脏的代谢具有很强的灵活性,可根据能量需求、代谢底物供应和机体营养状态等调整不同底物代谢的比例,必要时还可利用酮体、葡萄糖、乳酸和支链氨基酸产生所需的ATP^[19]。在此,将详细回顾酮体在心肌代谢中的作用及其生理机制。

1.1 酮体的产生及代谢特点:酮体是在机体禁食或应激状态下维持代谢稳态的关键底物^[20],其在非禁食条件下含量通常较低。从生物学上讲,酮体被视为应激和饥饿状态下的一种能量储备形式。

β -羟基丁酸(β -hydroxybutyric acid, BHB)、乙酰乙酸及其分解产物丙酮是内源性产生的3种酮体,主要在肝脏中由FA转化而来^[21]。禁食状态下,被动员的FA进入肝细胞,在线粒体内完成 β 氧化,形成若干分子乙酰辅酶A。乙酰辅酶A通过多种酶促反应转化为乙酰乙酸,乙酰乙酸也可还原为BHB被进一步利用。内源性酮体的生成受激素信号、转录调控和转录后修饰的影响。酮体生成后可通过肾脏或肺脏清除、转化为脂质或被运输到肝外组织利用。

酮体氧化反应因磷氧比更优而成为相对高效的氧化方式^[14]。与FAO(磷氧比为2.3)及葡萄糖氧化(磷氧比为2.6)相比^[15],酮体氧化的磷氧比为2.5。因此,酮体氧化比FAO更高效,每2个碳分子比葡萄糖产生更多ATP,使能量生产在量与效率之间取得更好的平衡。

1.2 心肌中酮体代谢特点:在非禁食情况下,由于酮体通常不会大量存在,因此心肌极少摄取酮体^[22],其主要使用FAO和葡萄糖氧化进行供能。根据“兰德尔效应”,当血液中的脂肪量增加时,线粒体会降低细胞代谢葡萄糖的能力,更多地使用FA供能。然而,心肌是体内酮体代谢酶活性较高的组织之一,在酮体增加的情况下,正常心脏会优先使用酮体提供能量,同时FAO和葡萄糖氧化均有所降低^[23-24]。正是由于心肌细胞内FAO和葡萄糖的有氧氧化代谢出现异常,产生ATP的效率下降,直接导致心肌细胞所需能量供应不足,从而推动心脏病理性重构,而心脏的病理性重构则进一步降低了心肌细胞能量利用效率,从而形成恶性循环^[25]。

心肌细胞对酮体的摄取和利用是多种酶协同作用的结果,其过程复杂。首先,心肌细胞通过单羧酸转运体摄取、利用循环中的酮体,进入心肌的酮体随后在线粒体中由 β -羟基丁酸脱氢酶1(β -hydroxybutyric acid dehydrogenase 1, BDH1)氧化为乙酰乙酸。乙酰乙酸进一步被3-酮酯酰辅酶A转移酶1激活为乙酰乙酰辅酶A,再通过乙酰辅酶A乙酰转移酶进行硫解反应,生成2分子乙酰辅酶A,最终进入三羧酸循环^[14]。而Aubert等^[6]利用3-酮酯酰辅酶A转移酶1基因敲除小鼠进行研究发现,模型小鼠在诱导HF过程中表现出

更严重的心肌病理重构及心功能障碍,提示在心肌应激情况下,酮体代谢能力丧失将加重心肌损伤。

2 衰竭心脏的能量代谢变化

能量代谢的改变贯穿心肌病理重构到HF的全过程,包括FAO与葡萄糖氧化能力和速度的降低及酮体代谢能力的升高^[26]。

2.1 FAO减弱:心肌FAO的减弱通常见于早期代偿性心肌肥厚^[27]或更严重的心功能障碍阶段。有研究显示,大部分终末期HF患者心肌的脂质浓度显著降低^[16]。在急性压力过载HF模型可观察到FAO向葡萄糖氧化的迅速切换,而上游转录调节因子过氧化物酶体增殖物激活受体 α 失活被认为是导致这种转变的重要因素。在慢性压力过载HF模型中,与对照组相比,左心室肥厚大鼠FAO相关mRNA水平显著降低;而在HF发生前,两组间蛋白水平和酶活性并无显著差异^[28]。在犬齿类快心室率慢性HF动物模型中也观察到类似的FAO向葡萄糖氧化的转变^[17]。提示在心肌FAO受到损害时,其能量代谢向依赖于葡萄糖氧化转变,而能量代谢的这些变化将极大削弱心肌线粒体通过FAO产生ATP的能力。

2.2 葡萄糖氧化减弱:在HF的早期阶段,心肌更依赖葡萄糖氧化供能,理论上可更好地支持衰竭心脏的高ATP需求^[29]。但在肥厚的心脏中,可观察到葡萄糖酵解增加^[30-31],这可能是由葡萄糖氧化的渐进性损害使进入糖酵解途径的葡萄糖增加所致。然而,糖酵解生成ATP的效能较低,因此,随着HF的进展,心肌将消耗更多葡萄糖以维持其能量供应^[32-33],但当HF进展至终末期或合并2型糖尿病时,患者出现的胰岛素抵抗可导致葡萄糖产能效率进一步降低^[34]。Gupte等^[35]在HF的心肌组织中发现,糖酵解酶的基因转录水平显著降低,提示衰竭心脏利用葡萄糖酵解产生ATP的能力同样减弱。因此,HF心脏需要更有效的产能方式以维持其心排量。

2.3 酮体代谢增加:由于胰岛素抵抗等因素,HF患者的葡萄糖和FA能量代谢明显受限,而酮体作为小分子能量底物,可绕过HF中失调的线粒体 β 氧化途径和丙酮酸脱氢酶复合物来快速代谢产能,这为心肌使用酮体产生ATP奠定了基础。在由主动脉弓缩窄复合远端冠状动脉结扎诱导的进行性HF小鼠模型及终末期HF患者中,均发现酮体代谢相关酶(如BDH1)表达增加。这是由于在衰竭心脏线粒体发生功能障碍的情况下,酮体不需要通过线粒体 β 氧化即可被完全氧化,且其代谢步骤更短,因此HF时酮体代谢水平出现上调^[16]。进一步研究显示,利用心脏特异性BDH1基因敲除小鼠制备HF模型,可表现出更严重的心室重构和功能障碍;而在压力过载HF模型中,若小鼠BDH1过表达则可减弱心脏重构与DNA损伤,表明在HF过程中酮体代谢的增强是一种代偿性改变^[6,36]。此外,当HF进展至终末期时,机体内与酮体利用相关的代谢产物、代谢酶等水平均有所上升,且其对HF患者美国纽约心功能分级和预后的预测价值与B型利钠肽相似^[37]。HF发展过程中酮体代谢增加的

具体机制尚不明确,推测可能为以下 3 个方面因素:① 心脏疾病可能导致机体代谢重构,使肝脏合成的酮体增加;② 心脏的病理性重构可能使心肌细胞更加高效地摄取血液中的酮体;③ 心肌细胞的某些代谢途径改变也可能使其利用酮体的酶系激活^[38]。除了上述原因,酮体还可能参与炎症反应、内质网应激等病理生理过程的调控,而这些过程均与 HF 的发生发展密切相关^[39-40]。

3 生酮治疗在 HF 治疗中的潜在意义

虽然酮体代谢增强对 HF 治疗的作用及其机制尚存在争议,但是其用于治疗方面的研究仍在进行。随着临床医学的发展,已有许多研究者通过代谢组学进行了一系列针对 HF 患者机体代谢底物水平的全面系统的整合研究,生酮治疗也逐渐成为研究热点。已有研究表明,生酮治疗对正常及 HF 动物和人群具有积极作用^[25]。生酮治疗包括生酮饮食(ketogenic diet, KD)、口服或静脉输注酮类药物。

对于健康人体,外源性补充酮体所导致的酮症可与正常葡萄糖氧化及 FAO 同时存在,并可持续改善血糖水平及减少循环血液中的游离 FA^[41]。严格的相对高剂量地外源性补充酮体可引起心率增加,舒张压降低及其介导的脉压增加,以及心肌血流量显著增加(可达 75%),而葡萄糖的摄取则减少接近一半^[42]。这些变化可改善 HF 时的能量代谢紊乱,有助于改善心功能。此外,还有研究显示,若在大鼠心脏灌注葡萄糖缓冲液的同时添加酮体灌注,可显著增加大鼠的心排量,其作用机制与胰岛素相似^[43-44]。

3.1 KD: KD 旨在模拟机体饥饿时的低胰岛素和高胰高血糖素状态,伴随驱动脂肪分解,释放 FA 作为肝脏酮体生成的底物,从而产生内源性酮症。KD 通常使 BHB 水平维持在 0.5~1.5 mmol/L^[45],以降低食欲,适应饥饿状态。经典的 KD 侧重于增加长链 FA 的摄入量并显著减少碳水化合物的摄入量。目前已有一种由中链三酰甘油(具有 6~12 个碳原子的 FA)组成的替代饮食,该饮食允许更多的碳水化合物摄入。与长链三酰甘油相比,中链三酰甘油的潜在好处包括适度减重和改善体内脂质组成^[46]。此外,较短的 FA 可迅速生成酮体,已有研究证实其在改善癫痫发作、改善卒中结局、延缓帕金森病和阿尔兹海默症等神经系统疾病恶化的治疗中有积极意义^[47],也已被用于遗传性代谢紊乱和糖尿病研究,并且在持续 1 年的 KD 治疗中并未发现其对人体心功能产生明显不利影响的证据^[48]。然而,在以人类和小鼠为研究对象的研究中所观察到 KD 是否会对心功能产生影响的结果是相互矛盾的^[49];另外,也有文献报道 KD 的不良反应,如肾结石、便秘、高尿酸血症、低钙血症及酮症酸中毒等^[50],长期使用 KD 还可能引起低密度脂蛋白胆固醇增加以及外周糖原储存减少,这可能对动脉粥样硬化性心血管疾病及其高危患者造成不利影响^[51]。因此,通过 KD 产生的内源性酮症可能并非是一种理想的长期维持外源性酮症的方式。

3.2 口服酮类药物:口服酮类药物,包括酮盐和酮酯,是建立外源性酮症的另一种方式。研究表明,运动员能够更有效地利用酮体,而口服酮酯可显著提高其运动能力^[52]。

因此,在 HF 患者能量代谢失调的状态下,口服酮酯可能有助于提高心肌能量代谢水平,改善心脏功能,进而成为治疗 HF 的有效药物。

3.3 静脉输注酮类药物:一项探讨酮类药物对代偿性射血分数降低型 HF 患者治疗效果的随机对照临床研究显示,静脉输注酮类药物可使心排量增加 40%,同时体循环和肺血管阻力均降低,且心率和每搏量的增加呈剂量依赖性^[14-18]。然而,该项研究所观察到的心排量增加,并不确定是归因于周围血管舒张还是心脏利用外源性酮体作为代谢底物。由于血管扩张剂是目前治疗 HF 的主要药物,如何鉴别两种机制的价值是判断静脉输注酮类药物是否对 HF 有益的关键。

4 展望

在对外源性酮症研究中所观察到的短期心血管获益提示,酮体代谢轴是新型 HF 治疗很有前景的研究方向,但即使心脏获益的确切机制、对外周脂质和糖原含量的影响,以及与终末期 HF 的相关性等问题仍有待进一步研究证实。因此,我们推测未来的研究方向可有:① 酮体是作为心脏能量底物或血管扩张剂的替代品,还是通过其他信号途径发挥作用?酮症的外周效应是否有助于改善 HF 患者的预后?② 生酮治疗如何与心肌支链氨基酸代谢相互作用?线粒体功能障碍的程度是否影响心肌对酮体输注的反应?③ 长期外源性补充酮体的有效性和安全性如何(特别是对肝脏及酸碱代谢的影响)?④ 实现 HF 患者治疗性酮症的最佳方法是口服还是静脉给药?总之,酮体代谢调节及生酮治疗为 HF 治疗策略提供了一个极具潜力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈炜.急性心力衰竭的诊断和治疗指南解读:2012 年更新版 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗[J].中华危重病急救医学,2013,25(11):698-702. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.11.016.
- [2] Braunwald E. Heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [4] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure[J]. Circ Res, 2021, 128(10): 1487-1513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318241.
- [5] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [6] Aubert G, Martin OJ, Horton JL, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel[J]. Circulation, 2016, 133(8): 698-705. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355.
- [7] 钟志明.从急性冠状动脉综合征论主脉[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):62. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.01.024.
- [8] Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(7): 821-836. DOI: 10.1002/ehf.872.
- [9] Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies[J]. Eur

- Heart J, 2017, 38 (24): 1872–1882. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx035.
- [10] Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure [J]. Circ Res, 2014, 114 (11): 1815–1826. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.
- [11] 赵梦华, 芦广业. 抗心力衰竭药物治疗的现状 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11 (1): 60–61. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.1999.01.034.
- [12] 赵鑫龙, 杨杰孚. 心肌能量代谢与心力衰竭的研究进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50 (4): 404–409. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210421-00363.
- [13] Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (11): 1140–1151. DOI: 10.1056/NEJMr063052.
- [14] Selvaraj S, Kelly DP, Margulies KB. Implications of altered ketone metabolism and therapeutic ketosis in heart failure [J]. Circulation, 2020, 141 (22): 1800–1812. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045033.
- [15] De Jong KA, Lopaschuk GD. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction [J]. Can J Cardiol, 2017, 33 (7): 860–871. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.009.
- [16] Bedi KC Jr, Snyder NW, 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.
- [17] Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense [J]. JCI Insight, 2019, 4 (4): e124079. DOI: 10.1172/jci.insight.124079.
- [18] Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients [J]. Circulation, 2019, 139 (18): 2129–2141. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459.
- [19] Lopaschuk GD. Metabolic modulators in heart disease: past, present, and future [J]. Can J Cardiol, 2017, 33 (7): 838–849. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.013.
- [20] Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics [J]. Cell Metab, 2017, 25 (2): 262–284. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
- [21] Zhang DJ, Yang H, Kong XM, et al. Proteomics analysis reveals diabetic kidney as a ketogenic organ in type 2 diabetes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300 (2): E287–E295. DOI: 10.1152/ajpendo.00308.2010.
- [22] Ho KL, Zhang LY, Wagg C, et al. Increased ketone body oxidation provides additional energy for the failing heart without improving cardiac efficiency [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115 (11): 1606–1616. DOI: 10.1093/cvr/cvz045.
- [23] Stanley WC, Meadows SR, Kivivo KM, et al. beta-hydroxybutyrate inhibits myocardial fatty acid oxidation *in vivo* independent of changes in malonyl-CoA content [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285 (4): H1626–H1631. DOI: 10.1152/ajpheart.00332.2003.
- [24] Ziegler A, Zaugg CE, Buser PT, et al. Non-invasive measurements of myocardial carbon metabolism using *in vivo* ¹³C NMR spectroscopy [J]. NMR Biomed, 2002, 15 (3): 222–234. DOI: 10.1002/nbm.764.
- [25] 倪健, 唐其柱. 酮体代谢对心脏疾病影响的研究进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (3): 243–246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.03.019.
- [26] Aubert G, Vega RB, Kelly DP. Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833 (4): 840–847. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.08.015.
- [27] Akki A, Smith K, Seymour AM. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation [J]. Mol Cell Biochem, 2008, 311 (1–2): 215–224. DOI: 10.1007/s11010-008-9711-y.
- [28] Barger PM, Brandt JM, Leone TC, et al. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor- α during cardiac hypertrophic growth [J]. J Clin Invest, 2000, 105 (12): 1723–1730. DOI: 10.1172/JCI9056.
- [29] Dávila-Román 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. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01967-8.
- [30] Leong HS, Crist M, Parsons H, et al. Accelerated rates of glycolysis in the hypertrophied heart: are they a methodological artifact? [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282 (5): E1039–E1045. DOI: 10.1152/ajpendo.00507.2001.
- [31] Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH, et al. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart [J]. Hypertension, 2004, 44 (5): 662–667. DOI: 10.1161/01.HYP.0000144292.69599.0c.
- [32] Schroeder MA, Lau AZ, Chen AP, et al. Hyperpolarized ¹³C magnetic resonance reveals early- and late-onset changes to *in vivo* pyruvate metabolism in the failing heart [J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15 (2): 130–140. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs192.
- [33] Zhabiyev 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. DOI: 10.1093/cvr/cvs424.
- [34] Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, et al. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus—a review of pathophysiology and interventions [J]. Heart Fail Rev, 2018, 23 (3): 303–323. DOI: 10.1007/s10741-018-9685-0.
- [35] Gupte AA, Hamilton DJ, Cordero-Reyes AM, et al. Mechanical unloading promotes myocardial energy recovery in human heart failure [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7 (3): 266–276. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000404.
- [36] Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y, et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2017, 10 (12): e004417. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417.
- [37] Marcondes-Braga FG, Gutz IGR, Batista GL, et al. Exhaled acetone as a new biomarker of heart failure severity [J]. Chest, 2012, 142 (2): 457–466. DOI: 10.1378/chest.11-2892.
- [38] Kolwicz SC Jr, Airhart S, Tian R. Ketones step to the plate: a game changer for metabolic remodeling in heart failure? [J]. Circulation, 2016, 133 (8): 689–691. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021230.
- [39] Graff EC, Fang H, Wanders D, et al. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2 [J]. Metabolism, 2016, 65 (2): 102–113. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.001.
- [40] Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia (acetoacetate) upregulates NADPH oxidase 4 and elevates oxidative stress, ICAM-1, and monocyte adhesiveness in endothelial cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35 (1): 364–373. DOI: 10.1159/000369702.
- [41] Mikkelsen KH, Seifert T, Secher NH, et al. Systemic, cerebral and skeletal muscle ketone body and energy metabolism during acute hyper-D- β -hydroxybutyrate in post-absorptive healthy males [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (2): 636–643. DOI: 10.1210/jc.2014-2608.
- [42] Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (3): e005066. DOI: 10.1161/JAHA.116.005066.
- [43] Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure [J]. Circ Res, 2016, 118 (7): 1151–1169. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
- [44] Keon CA, Tuschia N, Kashiwaya Y, et al. Substrate dependence of the mitochondrial energy status in the isolated working rat heart [J]. Biochem Soc Trans, 1995, 23 (2): 307S. DOI: 10.1042/bst023307s.
- [45] Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2015, 16 (1): 64–76. DOI: 10.1111/obr.12230.
- [46] Mumme K, Stonehouse W. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Acad Nutr Diet, 2015, 115 (2): 249–263. DOI: 10.1016/j.jand.2014.10.022.
- [47] Rahman M, Muhammad S, Khan MA, et al. The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3944. DOI: 10.1038/ncomms4944.
- [48] Augustin K, Khabbush A, Williams S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders [J]. Lancet Neurol, 2018, 17 (1): 84–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30408-8.
- [49] Ozdemir R, Kucuk M, Guzel O, et al. Does ketogenic diet have any negative effect on cardiac systolic and diastolic functions in children with intractable epilepsy?: one-year follow-up results [J]. Brain Dev, 2016, 38 (9): 842–847. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.03.009.
- [50] Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies [J]. Curr Opin Neurol, 2012, 25 (2): 173–178. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.
- [51] Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arch Intern Med, 2006, 166 (3): 285–293. DOI: 10.1001/archinte.166.3.285.
- [52] Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes [J]. Cell Metab, 2016, 24 (2): 256–268. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.010.

(收稿日期: 2022-10-08)

(责任编辑: 保健媛 张耘菲)