

## 支链氨基酸与心血管疾病的研究进展

史文轲 谢赛阳 邓伟

(武汉大学人民医院心血管内科 代谢与相关慢病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430000)

**【摘要】** 支链氨基酸是哺乳动物体内的重要营养物质, 支链氨基酸代谢稳态对心功能的维持至关重要, 同时参与多种疾病的发生发展过程。近年来也有越来越多的研究表明, 支链氨基酸的代谢异常和心血管疾病及多种代谢性疾病有着紧密的联系。现对支链氨基酸代谢过程进行概述, 就其在心力衰竭、急性心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤、心律失常、糖尿病心肌病、高血压等心血管疾病中的研究进展进行综述, 并对未来研究方向予以展望。

**【关键词】** 支链氨基酸; 心血管疾病; 代谢

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.009

## Branched-Chain Amino Acid and Cardiovascular Diseases

SHI Wenke, XIE Saiyang, DENG Wei

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Metabolic and Chronic Disease, Wuhan 430000, Hubei, China)

**【Abstract】** Branched-chain amino acid (BCAA) are important nutrients in mammals. The metabolic homeostasis of BCAA is crucial to the maintenance of cardiac function, and is involved in the occurrence and development of various diseases. In recent years, more and more studies have shown that the abnormal metabolism of BCAA is closely related to cardiovascular diseases and various metabolic diseases. In this paper, the metabolic process of BCAA is summarized, and the research progress of BCAA in heart failure, myocardial infarction, arrhythmia, ischemia-reperfusion injury, diabetic cardiomyopathy, hypertension and other cardiovascular diseases is reviewed, and the future research direction is prospected.

**【Key words】** Branched-chain amino acid; Cardiovascular diseases; metabolism

### 1 支链氨基酸概述

支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 是机体中一类必需氨基酸, 包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸, 在人体内不能合成, 只能从外界食物中获取<sup>[1]</sup>。BCAA 在哺乳动物营养物质中含量丰富, 分别占肌肉蛋白质必需氨基酸的 35% 和总氨基酸的 21%<sup>[2]</sup>。BCAA 在机体生命活动和维持正常生长发育方面起着重要的作用, 在机体内发挥重要的生理功能, 可以直接或间接地影响机体内各种组织器官的代谢过程。

BCAA 作为一大营养素, 主要在肝脏、肌肉、心脏和大脑中被分解代谢。BCAA 的完全分解代谢需要多种酶的参与, 其中大多数反应发生在线粒体中。在生物化学角度 BCAA 代谢步骤如下: 所有三种 BCAA 首先经过支链氨基转移酶 (branched-chain amino acid transaminase, BCAT), 包括 BCAT1 和 BCAT2 的转氨基作用, 形成各自的支链  $\alpha$ -酮酸<sup>[3]</sup>, 然后通过线粒体支

链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶 (branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase, BCKDH) 复合物进行不可逆的氧化脱羧, 释放  $\text{CO}_2$ , 并将辅酶 A 基团共价添加到氧化的支链  $\alpha$ -酮酸 (branched-chain  $\alpha$ -ketoacids, BCKA) 产物中<sup>[4]</sup>, 同时将所有中间代谢物 (除外 3-HIB——缬氨酸分解代谢途径中的 3-羟基异丁酸<sup>[5]</sup>) 截留在线粒体内。随后 BCAA 代谢产物进入三羧酸循环被一系列酶反应分解为最终产物 (亮氨酸转化为  $\alpha$ -酮异戊酸酯, 缬氨酸转化为  $\alpha$ -酮异戊酸酯, 异亮氨酸转化为  $\alpha$ -酮- $\beta$ -甲基戊酸酯)。

BCKDH 复合物受到磷酸化/去磷酸化的严格调控<sup>[6-7]</sup>。这一通量控制步骤是一个关键的调节点: 营养、运动和激素可以通过 BCKDH 激酶调节 BCAA 代谢, 该激酶磷酸化 BCKDH (BCKDHA) 的 e1 亚基以抑制其活性<sup>[8]</sup>, 相反, 蛋白磷酸酶 1K 去除这种磷酸化以促进 BCKDH 活性, 进而调控体内 BCAA 的代谢<sup>[9]</sup>。既

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81860080, 82170245)

通信作者: 邓伟, E-mail: vivideng1982@whu.edu.cn

往研究表明,BCAA(特别是亮氨酸<sup>[10]</sup>)是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的激活剂<sup>[11]</sup>,可引起下游通路 4E 结合蛋白 1 和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶磷酸化,促进转录翻译过程,增加细胞内蛋白质的合成<sup>[12]</sup>,升高的 BCAA 浓度也会使氧化应激增加<sup>[13]</sup>。BCAA 酮酸脱氢酶激酶抑制剂和雷帕霉素通过干扰 mTOR 信号通路可有效缓解 BCAA 代谢紊乱<sup>[14]</sup>。总的来说,BCAA 参与脂肪酸代谢、葡萄糖运输、蛋白质合成、氧化应激等过程。

## 2 BCAA 与心血管疾病

### 2.1 BCAA 与心力衰竭

Sun 等<sup>[15]</sup>通过对压力负荷诱发的小鼠心力衰竭进行转录组学和代谢组学分析发现,BCAA 分解代谢缺陷对心力衰竭有重要的影响。对衰竭心脏中下调基因的分析显示,有超过 20 种特定的代谢途径显著富集,其中缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸分解代谢途径与心力衰竭相关的变化最为显著,且独立于高血压、血脂异常和体重指数等因素,这表明 BCAA 的代谢异常是心力衰竭的心脏代谢中最明显的变化。心脏具有代谢灵活性,心肌 BCAA 水平的升高一方面会减少衰竭心脏中的葡萄糖氧化,损害心脏丙酮酸脱氢酶复合物活性,加重心脏的衰竭;另一方面是 BCAA,而不是 BCKA,通过激活 mTOR 并以 mTOR 依赖性方式加重衰竭心脏的肥大和功能障碍<sup>[16]</sup>。此外,还有分子和遗传学证据表明,BCAA 分解通路的协同抑制受转录因子 Krüppel-like factor15 (KLF15) 调控<sup>[17-18]</sup>,KLF15 对心脏具有保护作用<sup>[19]</sup>,抑制 KLF15 会使 BCAA 氧化分解障碍,导致 BCAA 的积累,加重心功能障碍。而增强 BCAA 的代谢氧化和/或降低循环 BCAA 水平则可以改善心功能<sup>[20]</sup>。另有临床试验<sup>[21]</sup>收集 300 例射血分数降低的心力衰竭患者的血浆进行代谢物质谱分析,发现数种血浆代谢物因子与心力衰竭相关,其中就包括 BCAA。

以上结果表明,BCAA 与心力衰竭关系逐步加深,BCAA 的分解代谢缺陷参与了心力衰竭的形成以及疾病发展过程,监测血浆 BCAA 的水平为以后心力衰竭的诊断和预后提供了可能。

### 2.2 BCAA 与急性心肌梗死发生和预后

血管新生和心肌细胞凋亡影响心肌梗死预后<sup>[22]</sup>,心肌梗死后血管新生可以明显改善心肌细胞的缺氧环境,减少心肌梗死后心力衰竭的发生。Du 等<sup>[23]</sup>通过研究证明高水平的 BCAA 导致血管内皮细胞增殖能力减弱、内皮细胞功能障碍,从而影响了心肌梗死后血管新生,最终导致心肌梗死预后不良。Shah 等<sup>[24]</sup>证明 BCAA 与冠状动脉疾病和心肌梗死的存在呈正

相关且独立相关。Fan 等<sup>[25]</sup>表明血浆亮氨酸水平在急性心肌梗死中上调。还有临床研究<sup>[23]</sup>表明血浆 BCAA 水平升高与 ST 段抬高心肌梗死和急性心力衰竭患者的长期心血管不良事件有关,并显著提高了脑利尿钠肽和全球急性冠状动脉事件登记(GRACE)评分的预测价值。BCAA 代谢紊乱可能是与心肌梗死后临床结果相关的病理生理机制的一个新方面。Wang 等<sup>[26]</sup>发现了两种有效的策略来阻断破坏的 BCAA:(1)通过使用支链酮酸脱氢酶激酶抑制剂改善心脏 BCAA 分解代谢缺陷;(2)通过雷帕霉素治疗中断心肌 mTOR 信号转导。这为医生利用 BCAA 代谢和靶点治疗心肌梗死和改善预后提供了可能。

### 2.3 BCAA 与心肌缺血再灌注损伤

在心肌缺血再灌注过程中,短期使用 BCAA 可缩小梗死面积并发挥心脏保护作用<sup>[27]</sup>,机制为 BCAA 通过增加丙酮酸脱氢酶复合物活性来增加线粒体丙酮酸利用,加上己糖胺生物合成途径的激活提高了蛋白 O-GlcNAc 修饰<sup>[28]</sup>,导致葡萄糖氧化显著增强,此外还可通过增加亮氨酸的氧化,维持组织三磷酸腺苷,减少心肌凋亡,使心脏不易受缺血再灌注损伤。相反,长期持续服用 BCAA 可导致 BCAA 高浓度聚集,会加重心肌梗死后的心功能障碍和心肌重构,并通过增强糖酵解和脂肪酸氧化进一步增加心肌缺血再灌注损伤的易损性。BCAA 一方面通过使活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生显著增加,超氧化物歧化酶活性显著降低来增加心脏氧化应激<sup>[29]</sup>;另一方面激活 AMPK-ULK1 通路,增加 ULK1 磷酸化<sup>[30]</sup>,增强心肌组织的自噬<sup>[31-32]</sup>,最终加重心功能的损伤。综上,BCAA 触发了时间依赖性效应,急性给药具有潜在的益处,而长期暴露对心脏功能有害。

### 2.4 BCAA 与心律失常

早期研究<sup>[33]</sup>表明短期升高的 L-亮氨酸和 L-缬氨酸水平可减轻心律失常并降低其影响。而近期研究<sup>[34]</sup>表明普通人群长期升高的血浆 BCAA 水平与心电图传导、复极化指标呈正相关,这一结论数据源自德国环境健康研究中心 KORA F4 队列研究的 2 304 例参试者。长期升高的 BCAA 水平可致心律失常:间接、直接致心律失常效应以及额外途径。BCAA 水平升高的间接致心律失常效应是由 mTOR 通路激活介导的。这种间接致心律失常效应在随后的人源心肌细胞的研究中进一步得到证实<sup>[34]</sup>。

Portero 等<sup>[34]</sup>通过详细的电生理学研究揭示了受影响小鼠的一个稳定的致心律失常表型,具体表现为 QT、QTc 和 PR 间期明显延长及离体心脏下房室传导时间的显著增加和钙稳态失调,可直接诱导钙失调和

心律失常事件。

BCAA 也被证明可以独立于 mTOR 之外调节 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)<sup>[30]</sup>, BCAA 水平升高可降低 AMPK 活性、减少 AMPK $\alpha$  磷酸化<sup>[35-36]</sup>, 而 AMPK 在心肌细胞中是一种代谢传感器, 能直接调节肌膜离子通道和转运体, 这为心律失常提供一个额外的途径。BCAA 代谢水平的失调与心律失常的产生和诱发有着较强的因果关系, 这可能为心律失常的治疗及预防提供了一个新的研究方向。

## 2.5 BCAA 与糖尿病心肌病

目前认为糖尿病心肌病患者的的心脏功能异常是由多种机制引起的, 包括糖化终产物的过量产生<sup>[37]</sup>、己糖胺生物合成途径的激活<sup>[38]</sup>、脂毒性、线粒体功能障碍<sup>[39]</sup>及氧化应激增加<sup>[40]</sup>。BCAA 的异常代谢会促进人体胰岛素抵抗。相反, 胰岛素抵抗也可能促进 BCAA 积累, 导致恶性循环<sup>[41]</sup>。有临床研究<sup>[42]</sup>表明降低 BCAA 水平可以改善葡萄糖耐量, 而机制研究表明 BCAA 可能通过激活 mTORC1 反馈抑制胰岛素信号通路, 从而促进胰岛素抵抗的发生。BCAA (特别是亮氨酸) 导致 mTOR 通路激活, 还可能使异常脂质积累, 产生脂毒性<sup>[43]</sup>。BCAA 浓度升高增加 ROS 产生, 超氧化物歧化酶活性也降低, 增加心脏氧化应激。BCAA 协同激活炎症信号可能会干扰线粒体生物合成和能量代谢, 线粒体功能障碍和炎症可进一步导致 BCAA 的积累, 加重线粒体损伤<sup>[44]</sup>。虽然越来越多的动物和人群试验表明, 血浆 BCAA 浓度的上升与胰岛素抵抗紧密相关, 但仍有许多基础研究表示 BCAA 有益于健康, 例如: BCAA 增加了中年小鼠原代心脏中的线粒体生物合成和 SIRT1 表达 (SIRT1, sirtuin 家族的成员, 与寿命延长、线粒体生物合成增加以及 ROS 的产生减少有关)。电子显微镜分析证实, 补充 BCAA 后, 小鼠心脏的线粒体质量增加<sup>[45]</sup>。这些因果矛盾的代谢结果背后的机制仍不明确, 可能与疾病的阶段及 BCAA 的浓度相关联, 这在很大程度上反映了对整个系统关于 BCAA 代谢的处理的理解仍然有限。BCAA 在代谢系统中的功能可能是多因素多方位综合作用的结果, 还需要更多的深入研究。

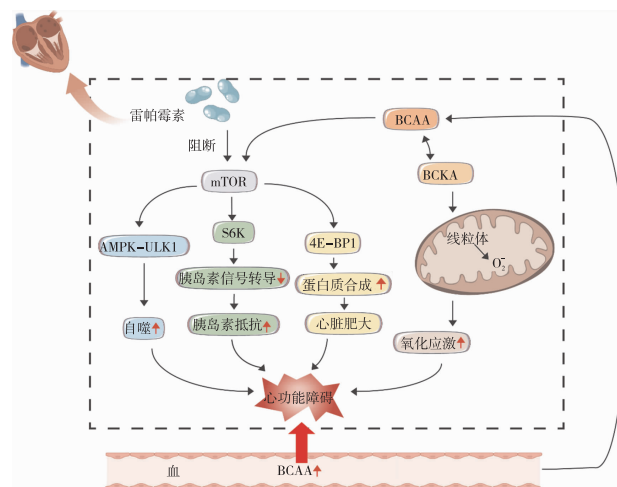
## 2.6 BCAA 与高血压

高血压是一种多因素疾病, 广泛涉及遗传、环境、神经内分泌等因素<sup>[46]</sup>。最近的一些流行病学研究调查了 BCAA 与高血压的关系, 但公布的数据显示出了差异和不一致的结果。有研究者发现 BCAA 与高血压呈一致的正相关。Yang 等<sup>[47]</sup>观察到个体血清 BCAA 与舒张压显著正相关, 而血清缬氨酸与收缩压显著正

相关。Siomkajlo 等<sup>[48]</sup>发现血浆 BCAA 与收缩压和舒张压之间存在显著的正相关。Mahbub 等<sup>[49]</sup>也为高浓度 BCAA 与高血压之间存在关系提供了依据。这些大量的证据表明高浓度的 BCAA 可诱导 ROS 产生和线粒体功能障碍<sup>[50]</sup>, 这被认为与高血压的发病机制有关。此外还有报道称循环 BCAA 通过核转录因子- $\kappa$ B 诱导促炎症反应, 导致细胞间黏附分子-1 和 E 选择素释放, 有助于高血压的发展<sup>[51]</sup>。也有与之相矛盾的结果, 在一项中国人群的横断面研究<sup>[51]</sup>中, BCAA 水平与收缩压和舒张压没有相关性。虽有一定的矛盾性, 但显示存在关联性的结果居多, 而且 BCAA 水平的改变对细胞信号、基因表达和神经内分泌功能有着深远的影响, 这都与高血压相关联。这表明 BCAA 作为高血压相关可获得的生物标志物的应用前景, 并为降低血浆 BCAA 水平在高血压预防和管理中的干预提供了新的路径。

## 3 小结与展望

综上所述, BCAA 的代谢在心血管疾病中发挥作用, 见图 1。BCAA 的代谢障碍与心血管疾病的高风险密切相关。因此, 验证 BCAA 在心血管疾病中的作用和探究其分子生物学机制显得尤为重要。从 19 世纪中期发现 BCAA 以来, 它一直是被研究的主题, 以往关于 BCAA 的研究主要集中在营养和能量代谢等方面, 而今对于 BCAA 在心血管方面的研究有了新的发现, 新的治疗策略有赖于对新事物的发现及对传统事物的新认识。目前 BCAA 在心血管方面的研究仍然较少, 相信在可预见的未来, 了解 BCAA 代谢改变影响心血管疾病的机制及其对疾病病理生理学的贡献将使研究人员忙碌起来。



注: AMPK-ULK1, 腺苷酸活化蛋白激酶-unc-51 样自噬激活激酶 1 通路; S6K, 核糖体蛋白 S6 激酶, 介导的胰岛素受体底物 1 的丝氨酸磷酸化促进胰岛素抵抗; 4E-BP1, 4E 结合蛋白 1。

图 1 BCAA 代谢失调与心血管疾病的潜在机制

## 参 考 文 献

- [1] Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81:139-164.
- [2] Zhang S, Zeng X, Ren M, et al. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids; a review [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2017, 8:10.
- [3] Ichihara A, Koyama E. Transaminase of branched chain amino acids. I. Branched chain amino acids- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase [J]. *J Biochem*, 1966, 59(2):160-169.
- [4] Johnson WA, Connelly JL. Cellular localization and characterization of bovine liver branched-chain -keto acid dehydrogenases [J]. *Biochemistry*, 1972, 11(10):1967-1973.
- [5] Jang C, Oh SF, Wada S, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2016, 22(4):421-426.
- [6] Patel MS, Nemeria NS, Furey W, et al. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24):16615-16623.
- [7] Harris RA, Paxton R, Powell SM, et al. Regulation of branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase complex by covalent modification [J]. *Adv Enzyme Regul*, 1986, 25:219-237.
- [8] East MP, Laitinen T, Asquith CRM. BCKDK: an emerging kinase target for metabolic diseases and cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(7):498.
- [9] Biswas D, Duffley L, Pulinkunnil T. Role of branched-chain amino acid-catabolizing enzymes in intertissue signaling, metabolic remodeling, and energy homeostasis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(8):8711-8731.
- [10] Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery [J]. *Cell*, 2002, 110(2):163-175.
- [11] Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism [J]. *Nutrients*, 2016, 8(7):405.
- [12] McGarrah RW, White PJ. Branched-chain amino acids in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(2):77-89.
- [13] Li Y, Xiong Z, Yan W, et al. Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability via enhancing GCN2/ATF6/PPAR- $\alpha$  pathway-dependent fatty acid oxidation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12):5623-5640.
- [14] Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1):56-73.
- [15] 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.
- [16] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1487-1513.
- [17] Prosdocimo DA, Anand P, Liao X, et al. Kruppel-like factor 15 is a critical regulator of cardiac lipid metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9):5914-5924.
- [18] Fan L, Sweet DR, Prosdocimo DA, et al. Muscle Kruppel-like factor 15 regulates lipid flux and systemic metabolic homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(4):e139496.
- [19] Shao D, Villet O, Zhang Z, et al. Glucose promotes cell growth by suppressing branched-chain amino acid degradation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2935.
- [20] Uddin GM, Zhang L, Shah S, et al. Impaired branched chain amino acid oxidation contributes to cardiac insulin resistance in heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):86.
- [21] Lerman JB, Giamberardino SN, Hernandez AF, et al. Plasma metabolites associated with functional and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction with and without type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):9183.
- [22] van der Laan AM, Piek JJ, van Royen N. Targeting angiogenesis to restore the microcirculation after reperfused MI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(8):515-523.
- [23] Du X, Li Y, Wang Y, et al. Increased branched-chain amino acid levels are associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with STEMI and acute heart failure [J]. *Life Sci*, 2018, 209:167-172.
- [24] Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(2):207-214.
- [25] Fan Y, Li Y, Chen Y, et al. Comprehensive metabolomic characterization of coronary artery diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(12):1281-1293.
- [26] Wang W, Zhang F, Xia Y, et al. Defective branched chain amino acid catabolism contributes to cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(5):H1160-H1169.
- [27] Satomi S, Morio A, Miyoshi H, et al. Branched-chain amino acids-induced cardiac protection against ischemia/reperfusion injury [J]. *Life Sci*, 2020, 245:117368.
- [28] Walejko JM, Christopher BA, Crown SB, et al. Branched-chain  $\alpha$ -ketoacids are preferentially reaminated and activate protein synthesis in the heart [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1680.
- [29] Jiang YJ, Sun SJ, Cao WX, et al. Excessive ROS production and enhanced autophagy contribute to myocardial injury induced by branched-chain amino acids: roles for the AMPK-ULK1 signaling pathway and  $\alpha$ 7nAChR [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(1):165980.
- [30] Dalle Pezze P, Ruf S, Sonntag AG, et al. A systems study reveals concurrent activation of AMPK and mTOR by amino acids [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13254.
- [31] Yang M, Linn BS, Zhang Y, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9):2293-2302.
- [32] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress [J]. *Nat Med*, 2007, 13(5):619-624.
- [33] Mitrega K, Zorniak M, Varghese B, et al. Beneficial effects of L-leucine and L-valine on arrhythmias, hemodynamics and myocardial morphology in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 64(3):218-225.
- [34] Portero V, Nicol T, Podliesna S, et al. Chronically elevated branched chain amino acid levels are pro-arrhythmic [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(7):1742-1757.
- [35] Wang XJ, Yang X, Wang RX, et al. Leucine alleviates dexamethasone-induced suppression of muscle protein synthesis via synergy involvement of mTOR and AMPK pathways [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3):e00346.
- [36] Harada M, Tadevosyan A, Qi X, et al. Atrial fibrillation activates AMP-dependent protein kinase and its regulation of cellular calcium handling: potential role in metabolic adaptation and prevention of progression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1):47-58.
- [37] Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):49-63.
- [38] Hart GW, Housley MP, Slawson C. Cycling of O-linked beta-N-acetylglucosamine on nucleocytoplasmic proteins [J]. *Nature*, 2007, 446(7139):1017-1022.
- [39] Zheng H, Zhu H, Liu X, et al. Mitophagy in diabetic cardiomyopathy: roles and mechanisms [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:750382.
- [40] Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:695792.
- [41] White PJ, McGarrah RW, Herman MA, et al. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: a two-way street [J]. *Mol Metab*, 2021, 52:101261.
- [42] Vanweert F, Neinast M, Tapia EE, et al. A randomized placebo-controlled

- clinical trial for pharmacological activation of BCAA catabolism in patients with type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3508.
- [43] White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6):1281-1293. e7.
- [44] Ye Z, Wang S, Zhang C, et al. Coordinated modulation of energy metabolism and inflammation by branched-chain amino acids and fatty acids [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:617.
- [45] D'Antona G, Ragni M, Cardile A, et al. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(4):362-372.
- [46] Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, et al. Hypertension genetics past, present and future applications[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(6):1130-1152.
- [47] Yang R, Dong J, Zhao H, et al. Association of branched-chain amino acids with carotid intima-media thickness and coronary artery disease risk factors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99598.
- [48] Siomkajlo M, Rybka J, Mierzczała-Pasierb M, et al. Specific plasma amino acid disturbances associated with metabolic syndrome[J]. *Endocrine*, 2017, 58(3):553-562.
- [49] Mahbub MH, Yamaguchi N, Hase R, et al. Plasma branched-chain and aromatic amino acids in relation to hypertension[J]. 2020, 12(12):3791.
- [50] Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M, et al. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104:165-177.
- [51] Zhenyukh O, González-Amor M, Rodrigues-Diez RR, et al. Branched-chain amino acids promote endothelial dysfunction through increased reactive oxygen species generation and inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10):4948-4962.

收稿日期:2022-08-09

## (上接第 325 页)

- [38] 吴双. MicroRNA-200a 在心脏纤维化的调控机制及血浆大内皮素-1 对心房颤动患者预后的影响[D]. 北京:协和医学院, 2019:1-107.
- [39] 施鹏. MicroRNA-200a 调控心肌成纤维细胞增殖活化的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2017:1-59.
- [40] 何艳. MicroRNA-101 在心房颤动心房重构中的作用研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2013:1-71.
- [41] Zhu J, Zhu N, Xu J. miR-101a-3p overexpression prevents acetylcholine-CaCl<sub>2</sub>-induced atrial fibrillation in rats via reduction of atrial tissue fibrosis, involving inhibition of EZH2[J]. *J Mol Med Rep*, 2021, 24(4):740.
- [42] 朱丹, 杨良瑞, 应佐华. MicroRNA-29a 调控心房颤动模型大鼠心房肌细胞凋亡的机制研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(3):302-305.
- [43] Lv X, Lu P, Hu Y, et al. Overexpression of miR-29b-3p inhibits atrial remodeling in rats by targeting PDGF-B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3763529.
- [44] Qiao G, Xia D, Cheng Z, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4143-4150.
- [45] Cheng WL, Kao YH, Chao TF, et al. MicroRNA-133 suppresses ZFH3-dependent atrial remodelling and arrhythmia[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(3):e13322.
- [46] Li H, Li S, Yu B, et al. Expression of miR-133 and miR-30 in chronic atrial fibrillation in canines[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(6):1457-1460.
- [47] Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3):465-472.

收稿日期:2022-07-19