

支链氨基酸与心血管疾病关系的研究进展

苏小伟¹ 周华²

(1. 山西医科大学研究生院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030000)

【摘要】 心血管疾病在全球的患病率不断上升, 成为主要的经济负担。以往的研究认为心血管疾病与脂质代谢紊乱相关, 然而越来越多的证据表明循环支链氨基酸水平升高与心血管疾病呈正相关, 并可作为心血管疾病的潜在诊断和预后标志物。现就支链氨基酸与心血管疾病研究进展进行简要综述。

【关键词】 支链氨基酸; 支链 α -酮酸脱氢酶复合体; 心血管疾病; 肠道微生态

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.002

The Relationship Between Branched Chain Amino Acid and Cardiovascular Disease

SU Xiaowei¹, ZHOU Hua²

(1. Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Cardiovascular Department, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

【Abstract】 The prevalence rate of cardiovascular disease is rising all over the world, which has become the main economic burden. Previous studies have suggested that cardiovascular disease is related to lipid metabolism disorder. However, more and more evidence shows that elevated levels of circulating branched chain amino acid (BCAA) are positively related to cardiovascular disease and can be used as a potential diagnostic and prognostic marker of cardiovascular disease. In this article, the research progress of BCAA and cardiovascular disease was reviewed.

【Key words】 Branched chain amino acid; Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex; Cardiovascular disease; Intestinal microecology

缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸是 3 种关键的蛋白质生成氨基酸, 也是哺乳动物生长所需的必需氨基酸, 具有重要的生理和生物学功能。由于其碳链中的支链结构, 它们被称为支链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA)^[1]。过去几十年的大量研究已确定了一系列心血管疾病公认的危险因素, 包括男性、高血压、高总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平、吸烟和 2 型糖尿病, 以及增加个人罹患心血管疾病风险的许多遗传因素^[2]。目前越来越多的证据表明循环 BCAA 水平升高与心血管疾病呈正相关, 并可作为心血管疾病的潜在诊断和预后标志物。本文就 BCAA 与心血管疾病研究进展进行简要综述。

1 BCAA 概述

1.1 BCAA 的来源与生物学作用

BCAA 属于必需氨基酸, 在细菌、植物和真菌中合成, 但不能在人体及动物体内合成^[3]。作为最丰富的

必需氨基酸, BCAA 不仅是合成含氮化合物的底物, 还通过特殊的信号网络作为调节葡萄糖、脂质和蛋白质合成代谢、肠道健康和免疫的信号分子, 尤其是哺乳动物 PI3K/PKB/mTOR 信号通路的靶点。BCAA 循环水平的升高与胰岛素抵抗、2 型糖尿病、心血管疾病有密切关系^[4]。目前的证据支持 BCAA 及其衍生物作为胰岛素抵抗、2 型糖尿病和心血管疾病等的潜在生物标志物^[5]。

1.2 BCAA 的代谢

BCAA 被高度可逆的酶分解代谢, 作用于这些氨基酸的酶可同时使用 3 种 BCAA 作为底物。因此, 1 种 BCAA 水平变化伴随着其他 2 种 BCAA 水平变化, 具有相同的方向性和幅度, 反映了这些氨基酸相似的化学性质和代谢^[6]。支链氨基转移酶催化 BCAA 分解代谢途径中第一个反应, 这是一种可逆的转氨作用, 可将 BCAA 转化为支链酮酸^[7]。BCAA 分解代谢

的前两个步骤由所有 3 种 BCAA 共享,后续步骤对每种 BCAA 都是独一无二的。后续由支链 α -酮酸脱氢酶复合体 (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex, BCKDH) 脱羧和脱氢, BCKDH 是 BCAA 分解代谢的限速酶。缬氨酸最终生成丙酰辅酶 A, 从而增强三羧酸循环, 而亮氨酸生成乙酰辅酶 A, 异亮氨酸同时生成丙酰辅酶 A 和乙酰辅酶 A。由于 BCKDH 位于线粒体内膜的内侧, 因此所有 BCAA 分解代谢都发生在线粒体基质中^[8]。

2 BCAA 与心血管疾病

2.1 BCAA 与高血压

一项前瞻性人群队列研究^[9]发现 BCAA 的血浆浓度与新发高血压的风险增加相关。其机制可能为 BCAA 能减少大脑色氨酸和酪氨酸摄取, 影响 5-羟色胺和儿茶酚胺合成, 从而影响中枢血压调节^[10]。另一方面, 循环 BCAA 水平升高也可通过促进氨基酸残基与血管紧张素转换酶结合而增强血管紧张素转换酶活性, 从而导致血压升高^[11]。有大量证据表明, 高浓度 BCAA 会导致活性氧产生和线粒体功能障碍, 其与高血压的发病机制有关。BCAA 还可通过转录因子核因子 κ B 诱导促炎反应, 导致细胞内黏附分子-1 和 E 选择素释放, 从而导致高血压^[12]。上述研究表明高浓度 BCAA 与高血压之间存在密切关系, 未来循环 BCAA 水平可作为新的生物标志物评估高血压发病风险。此外, 可研究降低 BCAA 水平的干预措施, 对预防和管理高血压提供新策略。

2.2 BCAA 与动脉粥样硬化

Wang 等^[13]通过测定个体血浆氨基酸水平并评估其与血脂成分的相关性, 发现血浆 BCAA 水平升高与动脉粥样硬化性脂质谱风险增加显著相关。其机制可能为高 BCAA 水平会通过 mTORC1 通路在内皮细胞中产生炎症和氧化应激, 从而促进炎症细胞黏附, 最终导致动脉粥样硬化^[14]。然而, 有研究证明外源性补充 BCAA 对动脉粥样硬化可能有改善作用。一项关于兔主动脉粥样硬化模型的研究^[15]报告了血浆 BCAA 可改善细胞代谢过程, 影响巨噬细胞并改变脂质代谢。在动脉粥样硬化载脂蛋白 E 缺陷的小鼠中, 补充亮氨酸可通过改善血浆脂质谱 (降低低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白, 增加高密度脂蛋白), 下调 ATP 结合盒转运蛋白 5 和 ATP 结合盒转运蛋白 8, 导致动脉粥样硬化病变面积减少^[16]。以上研究关于 BCAA 水平对动脉粥样硬化的影响有相互矛盾的报道, 目前关于 BCAA 水平如何影响动脉粥样硬化以及潜在分子机制有待更多循证医学证据进一步说明。

2.3 BCAA 与冠心病

有研究^[17]声称 BCAA 主要在肝外组织尤其在心肌中分解代谢, 并将其确定为冠心病风险的生物标志物。Xu 等^[18]发现摄入 BCAA 显著促进人血小板活化和小鼠动脉血栓形成。缬氨酸分解代谢产物 α -酮异戊酸和最终氧化产物丙酰辅酶 A 对血小板活化的促进作用最强, 表明缬氨酸/ α -酮异戊酸分解代谢途径在 BCAA 促进血小板活化中起主要作用。美国女性循环 BCAA 浓度与心血管疾病的前瞻性队列研究^[19]中通过测定女性的血浆 BCAA 代谢物, 并在随访中对心血管事件分析发现: 基线 BCAA 的单次随机血浆测定与心血管事件呈正相关, 并且独立于多个已确定的危险因素。上述研究表明 BCAA 及其分解代谢产物均可作为血小板活化的重要调节因子, 与动脉血栓形成风险及心血管事件的发生呈正相关。未来可通过降低 BCAA 水平与靶向其分解代谢途径来作为冠心病一级预防新策略。

2.4 BCAA 与心力衰竭

Zaric 等^[15]发现 BCAA 水平长期升高及其分解代谢失调可通过抑制 BCKDH 影响葡萄糖代谢, 导致心肌缺血损伤, 从而引起心力衰竭。Du 等^[20]通过对 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后入院时血浆代谢物浓度与院内不良心血管事件发生之间的相关性研究发现, ST 段抬高型心肌梗死患者入院时高循环 BCAA 浓度与经皮冠状动脉介入治疗后出现的心脏破裂、恶性心律失常和心力衰竭相关。在 BCAA 分解代谢缺陷心脏中, 葡萄糖摄取、氧化、糖原含量和蛋白质糖基化显著降低。通过激活 BCKDH 从而促进 BCAA 分解代谢或部分抑制脂肪酸氧化来增加葡萄糖代谢, 可减轻缺血再灌注损伤^[21]。Chen 等^[22]发现有明显心脏功能障碍的小鼠用化合物 3, 6-二氯苯并 [b] 噻吩-2-羧酸 (3, 6-dichlorobenzo [b] thiophene-2-carboxylic acid, BT2) 治疗后, 小鼠心脏收缩力和舒张力得到改善。因此可知, 高循环 BCAA 浓度与各种主要不良心血管事件发生相关并最终导致心脏泵功能衰竭, 通过研究 BCAA 分解代谢特点及导致心力衰竭机制, 未来可通过激活 BCKDH 从而加速 BCAA 代谢, 降低其浓度, 是治疗心力衰竭的一个新的潜在有效靶点。

2.5 BCAA 与心律失常

最近研究^[23]表明来自人类多能干细胞的心肌细胞暴露于高 BCAA 环境时, 会出现钙调节失调和心律失常。其机制为 mTOR 途径在 BCAA 水平升高时激活导致活性氧产生增加, 增加的活性氧驱动氧化应激可诱导心肌细胞中钙调节失调, 此外, mTOR 分子通路的

激活也与心脏肥大和结构重构有关^[24]。Yu 等^[25]也发现,由于 BCAA 分解代谢缺陷导致支链 α -酮酸代谢物的积累,直接抑制了线粒体复合物 I 的活性并促进了心脏线粒体中活性氧的过量产生,同时以 mTOR 途径加重心房重构,从而导致心房颤动的发生。综上所述可知,血浆 BCAA 水平升高与心律失常的发生有显著相关性,而 mTOR 途径在 BCAA 水平升高引发的电生理功能障碍中起着中心作用。降低 BCAA 水平或干预 mTOR 途径有望成为治疗心律失常的新方法。

3 BCAA 水平升高的原因讨论

临床上将 BCAA 作为生物标志物预测疾病风险时,应明确导致 BCAA 水平升高的原因并针对性制定降低 BCAA 水平的策略。BCAA 水平升高主要受其分解代谢、膳食摄入及肠道微生态影响。

3.1 分解代谢

脂肪组织和肝脏 BCAA 分解代谢抑制可能是血浆 BCAA 水平升高的主要驱动因素^[8]。BCKDH 活性在糖尿病状态下降低,其机制可能为肝脏中脂联素-AMP 活化蛋白激酶-线粒体基质丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶信号受损使 BCKDH 活性降低,从而导致 BCAA 水平升高^[26]。有证据^[27]表明,肥胖个体 BCAA 水平升高部分是由于肝脏和脂肪组织中分解代谢比率降低所致,此外还包括多种 BCAA 代谢酶协同下调。因此糖尿病、肥胖等代谢综合征患者 BCAA 分解代谢途径中 BCKDH 活性及代谢比率降低更容易使循环 BCAA 水平升高,临床上可通过对危险因素早期控制以减少 BCAA 水平升高带来的不利影响。

3.2 膳食摄入

在啮齿动物研究^[28]中,循环 BCAA 水平被证明与总蛋白摄入量呈正相关。膳食摄入 BCAA 通常来源于蛋白质,主要由短肽载体而不是单个氨基酸载体在肠道中吸收。富含蛋白质膳食摄入后,循环 BCAA 水平上升 2~3 倍^[3]。然而其他研究^[29]存在不同看法,饮食中 BCAA 摄入量与血浆中测定的 BCAA 水平之间相关性很低。荟萃分析^[30]表明,口服 BCAA 补充剂对循环异亮氨酸和缬氨酸水平无影响,对亮氨酸水平有适度影响。Rousseau 等^[31]表明,总蛋白质摄入量与血浆 BCAA 水平的差异无显著相关性。目前研究关于膳食摄入 BCAA 与循环 BCAA 水平的相关性尚有争议。仍需大量研究进一步证实富含蛋白质膳食摄入量与血浆 BCAA 水平的相关性。

3.3 肠道微生态

众所周知,氨基酸吸收是由蛋白质分解后在小肠内进行的。肠道微生物在肠道内的生物利用度非常重要。在小肠内,BCAA 的生物合成涉及普氏菌菌株,

普氏菌提高了肠道中 BCAA 的吸收,升高了循环 BCAA 水平^[32]。此外,肠道微生物群具有丰富的 BCAA 生物合成潜力。在小鼠中,铜绿普生菌已被证明可升高循环 BCAA 水平^[33]。Mesnage 等^[34]发现肠道微生物群中,糖化镰刀菌和果胶拉氏螺旋体丰度与 BCAA 水平呈负相关。相比之下,拟杆菌及变形杆菌丰度与 BCAA 水平呈正相关。这说明 BCAA 的吸收与肠道微生物群相关,临床可通过粪菌移植改变肠道微生态环境,进而调控 BCAA 水平的高低。

4 降低 BCAA 水平的策略

4.1 小分子抑制剂介导 BCAA 水平降低

支链 α -酮酸脱氢酶激酶 (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase kinase, BDK) 抑制剂 BT2 已被证明可通过增强 BCAA 分解代谢降低体内 BCAA 水平^[22]。它可在肝脏、肌肉、肾脏及心脏等组织或器官内减少 BDK 表达来实现此作用。其机制为 BT2 与 BDK 结合触发 N 末端结构域的螺旋运动,导致 BDK 与 BCKDH 分离,同时加速体内释放的激酶降解,从而使血浆 BCAA 水平降低^[35]。因此,BT2 作为 BDK 抑制剂有助于治疗由 BCAA 引起的代谢性疾病。此外,BCAA 摄入可加剧心脏组织脂质过氧化毒性并恶化心肌对缺血再灌注损伤的脆弱性,依托莫昔作为一种脂肪酸氧化途径的特异性抑制剂,可降低 BCAA 水平,从而减轻缺血再灌注损伤的有害影响^[36]。另一类小分子抑制剂 KLF15 属于 Cys2His2 锌指 DNA 结合蛋白亚类,可调节包括 BCAA 在内的多种营养素代谢,它能抑制脂肪生成,并增加 BCAA 分解代谢,为增强糖异生提供底物,从而降低 BCAA 水平^[37]。未来有待针对 BCAA 分解代谢途径关键酶为靶点,开发更多小分子抑制剂来干扰 BCAA 代谢过程,以期实现心血管系统保护作用。

4.2 膳食物质介导 BCAA 水平降低

代谢组学分析表明,素食者循环 BCAA 水平显著低于杂食者,其机制可能与肠道微生物群的调节显著相关^[38]。传统饲养的饮食诱导型小鼠喂养丝瓜,可降低循环 BCAA 水平,其机制可能为丝瓜上调 BCAA 分解代谢酶组织特异性表达,并且抑制肠道微生物 BCAA 的生物合成,从而减少 BCAA 补充^[39]。在一项随机双盲对照研究^[40]中,与安慰剂组相比,食用核桃 5 d 后,空腹缬氨酸和异亮氨酸水平降低。核桃可能通过改善胰岛素抵抗增强了 BCAA 的排泄。因此,膳食的调整可通过多种途径降低循环 BCAA 水平,适量增加植物蛋白摄入、减少动物蛋白摄入,从而降低心血管疾病风险。

4.3 天然药物介导 BCAA 水平降低

鼠尾草和三七中草药长期以来被广泛应用于中

医药防治冠心病, Tao 等^[41]发现高剂量鼠尾草和三七中草药可通过激活 BCKDH 促进急性心肌梗死大鼠心肌 BCAA 分解代谢, 显著降低急性心肌梗死后 BCAA 的水平。对糖尿病小鼠使用梭形链球菌乙醇提取物可降低脂肪和心脏组织的病理变化程度, 改变肠道微生物群的组成, 降低 BCAA 水平, 最终减轻高脂血症以及心脏组织损伤^[42]。Yue 等^[43]发现小檗碱可通过激活 BCKDH, 促进高脂饮食喂养小鼠的肝脏和附睾白色脂肪组织中 BCAA 分解代谢。实验进一步证实, 小檗碱可增加肝细胞和脂肪细胞中 BCAA 分解代谢。关于更多介导 BCAA 水平降低的天然药物有待通过更多的基础实验研究来证实其有效性。

5 小结

本文综述了 BCAA 水平升高与多种心血管疾病呈正相关, 并且 BCAA 主要通过调节神经激素合成、诱导炎症反应、改变糖脂代谢、促进血小板活化、引起心肌钙失调等多种原因导致心血管疾病的发生发展。讨论了引起 BCAA 水平升高的原因, 包括分解代谢过程中关键酶下调、过量动物蛋白摄入和肠道菌群失调。针对其原因制定了降低 BCAA 水平的策略, 包括分解代谢途径中酶的抑制剂的使用、膳食结构的调整和天然药物的使用。关于高循环 BCAA 水平引起心血管疾病的更多机制需通过大量基础及临床研究进一步探索, 未来通过干预循环中 BCAA 水平有望成为治疗心血管疾病的新策略。

参考文献

- [1] Liang YF, Long ZX, Zhang YJ, et al. The chemical mechanisms of the enzymes in the branched-chain amino acids biosynthetic pathway and their applications [J]. *Biochimie*, 2021, 184: 72-87.
- [2] Iliou A, Mikros E, Karaman I, et al. Metabolic phenotyping and cardiovascular disease: an overview of evidence from epidemiological settings [J]. *Heart*, 2021, 107(14): 1123-1129.
- [3] Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 139-164.
- [4] Nie C, He T, Zhang W, et al. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 954.
- [5] Tobias DK, Mora S, Verma S, et al. Altered branched chain amino acid metabolism: toward a unifying cardiometabolic hypothesis [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(5): 558-564.
- [6] Sivanand S, Vander Heiden MG. Emerging roles for branched-chain amino acid metabolism in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 147-156.
- [7] Adeva-Andany MM, López-Maside L, Donapetry-García C, et al. Enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism in humans [J]. *Amino Acids*, 2017, 49(6): 1005-1028.
- [8] Arany Z, Neinast M. Branched chain amino acids in metabolic disease [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(10): 76.
- [9] Flores-Guerrero JL, Groothof D, Connelly MA, et al. Concentration of branched-chain amino acids is a strong risk marker for incident hypertension [J]. *Hypertension*, 2019, 74(6): 1428-1435.
- [10] Poggiogalle E, Fontana M, Giusti AM, et al. Amino acids and hypertension in adults [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1459.
- [11] Mahbub MH, Yamaguchi N, Hase R, et al. Plasma branched-chain and aromatic amino acids in relation to hypertension [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3791.
- [12] Flores-Guerrero JL, Connelly MA, Shalurova I, et al. A metabolomic index based on lipoprotein subfractions and branched chain amino acids is associated with incident hypertension [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 94: 56-63.
- [13] Wang FH, Liu J, Deng QJ, et al. Association between plasma essential amino acids and atherogenic lipid profile in a Chinese population: a cross-sectional study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 286: 7-13.
- [14] 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.
- [15] Zanic BL, Radovanovic JN, Gluvic Z, et al. Atherosclerosis linked to aberrant amino acid metabolism and immunosuppressive amino acid catabolizing enzymes [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 551758.
- [16] Grajeda-Iglesias C, Rom O, Aviram M. Branched-chain amino acids and atherosclerosis: friends or foes? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(2): 166-169.
- [17] Grajeda-Iglesias C, Aviram M. Specific amino acids affect cardiovascular diseases and atherogenesis via protection against macrophage foam cell formation: review article [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2018, 9(3): e0022.
- [18] Xu Y, Jiang H, Li L, et al. Branched-chain amino acid catabolism promotes thrombosis risk by enhancing tropomodulin-3 propionylation in platelets [J]. *Circulation*, 2020, 142(1): 49-64.
- [19] Tobias DK, Lawler PR, Harada PH, et al. Circulating branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a prospective cohort of US women [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(4): e002157.
- [20] Du X, You H, Li Y, et al. Relationships between circulating branched chain amino acid concentrations and risk of adverse cardiovascular events in patients with STEMI treated with PCI [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15809.
- [21] Li T, Zhang Z, Kolwicz SC Jr, 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.
- [22] Chen M, Gao C, Yu J, et al. Therapeutic effect of targeting branched-chain amino acid catabolic flux in pressure-overload induced heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(11): e011625.
- [23] Xiong Y, Jiang L, Li T. Aberrant branched-chain amino acid catabolism in cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 965899.
- [24] 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.
- [25] Yu LM, Dong X, Zhao JK, et al. Activation of PKG-CREB-KLF15 by melatonin attenuates Angiotensin II-induced vulnerability to atrial fibrillation via enhancing branched-chain amino acids catabolism [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 178: 202-214.
- [26] Lian K, Du C, Liu Y, et al. Impaired adiponectin signaling contributes to disturbed catabolism of branched-chain amino acids in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 49-59.
- [27] 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.
- [28] Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, et al. Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(5): 532-545.

- E38-E45.
- [25] Li YF, Xie YM, Chen J, et al. Initial experiences with a novel biodegradable device for percutaneous closure of atrial septal defects: from preclinical study to first-in-human experience [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95 (2): 282-293.
- [26] Li Y, Xie Y, Li B, et al. Initial clinical experience with the biodegradable Absnow™ device for percutaneous closure of atrial septal defect: a 3-year follow-up [J]. *J Interv Cardiol*, 2021, 2021: 6369493.
- [27] Song L, Shi P, Zheng X, et al. Echocardiographic characteristics of transcatheter closure of patent foramen ovale with mallow biodegradable occluder: a single-center, phase III clinical study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 945275.
- [28] Du Y, Xie H, Shao H, et al. A prospective, single-center, phase I clinical trial to evaluate the value of transesophageal echocardiography in the closure of patent foramen ovale with a novel biodegradable occluder [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 849459.
- [29] Sigler M, Söderberg B, Schmitt B, et al. Carag bioresorbable septal occluder (CBSO): histopathology of experimental implants [J]. *EuroIntervention*, 2018, 13 (14): 1655-1661.
- [30] Sievert K, Bertog S, Söderberg B, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with Carag bioresorbable septal occluder: first-in-man experience with 24-month follow-up [J]. *EuroIntervention*, 2022, 17 (18): 1536-1537.
- [31] Mullen MJ, Hildick-Smith D, de Giovanni JV, et al. BioSTAR Evaluation Study (BEST): a prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts [J]. *Circulation*, 2006, 114 (18): 1962-1967.
- [32] van den Branden BJ, Post MC, Plokker HW, et al. Patent foramen ovale closure using a bioabsorbable closure device safety and efficacy at 6-month follow-up [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (9): 968-973.
- [33] Suligoi NC, Rojko M, Suligoi B, et al. Long-term transesophageal echocardiography after patent foramen ovale closure by BioSTAR and Amplatzer patent foramen ovale occluders [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95 (3): 349-354.
- [34] 潘湘斌. 中国原创心血管器械研发的新领域——室间隔缺损可降解封堵器获批上市的启示 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37 (8): 766-768.
- [35] Gaspardone A, de Marco F, Sgueglia GA, et al. Novel percutaneous suture-mediated patent foramen ovale closure technique: early results of the NobleStitch EL Italian Registry [J]. *EuroIntervention*, 2018, 14 (3): e272-e279.
- [36] Chaudhry-Waterman N, Shapiro S, Thompson J. Use of the NobleStitch™ EL for the treatment of patients with residual right-to-left shunt following device closure of PFO [J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9 (4): 1929-1932.
- [37] Aral M, Mullen M. The Flatstent versus the conventional umbrella devices in the percutaneous closure of patent foramen ovale [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85 (6): 1058-1065.
- [38] Onorato EM, Ambrosini V, Casilli F, et al. Very long-term follow-up after in-tunnel patent foramen ovale closure with FlatStent EF: still an attractive option? [J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2021, 17 (3): 319-321.
- [39] Sievert H, Wunderlich N, Reiffenstein I, et al. Initial clinical experience with the Coherex FlatStent™ and FlatStent™ EF PFO closure system for in-tunnel PFO closure: results of the Coherex-EU study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83 (7): 1135-1143.
- [40] Lang N, Pereira MJ, Lee Y, et al. A blood-resistant surgical glue for minimally invasive repair of vessels and heart defects [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (218): 218ra6.
- [41] Onorato EM, Grancini L, Monizzi G, et al. NobleStitch® system for PFO closure: a novel but judicious alternative to traditional devices—A case report [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1095661.

收稿日期: 2023-04-10

(上接第 776 页)

- [29] Tobias DK, Clish C, Mora S, et al. Dietary intakes and circulating concentrations of branched-chain amino acids in relation to incident type 2 diabetes risk among high-risk women with a history of gestational diabetes mellitus [J]. *Clin Chem*, 2018, 64 (8): 1203-1210.
- [30] Okekunle AP, Zhang M, Wang Z, et al. Dietary branched-chain amino acids intake exhibited a different relationship with type 2 diabetes and obesity risk: a meta-analysis [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56 (2): 187-195.
- [31] Rousseau M, Guénard F, Garneau V, et al. Associations between dietary protein sources, plasma BCAA and short-chain acylcarnitine levels in adults [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (1): 173.
- [32] de la O V, Zazpe I, Ruiz-Canela M. Effect of branched-chain amino acid supplementation, dietary intake and circulating levels in cardiometabolic diseases: an updated review [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2020, 23 (1): 35-50.
- [33] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535 (7612): 376-381.
- [34] Mesnage R, Grundler F, Schwietz A, et al. Changes in human gut microbiota composition are linked to the energy metabolic switch during 10 d of Buchinger fasting [J]. *J Nutr Sci*, 2019, 8: e36.
- [35] Tso SC, Gui WJ, Wu CY, et al. Benzothioephene carboxylate derivatives as novel allosteric inhibitors of branched-chain α -ketoacid dehydrogenase kinase [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (30): 20583-20593.
- [36] Li Y, Xiong Z, Yan W, et al. Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability via enhancing GCN2/ATF6/PPAR- α pathway-dependent fatty acid oxidation [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (12): 5623-5640.
- [37] Biswas D, Duffley L, Pulinilkunnil 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.
- [38] Wang F, Wan Y, Yin K, et al. Lower circulating branched-chain amino acid concentrations among vegetarians are associated with changes in gut microbial composition and function [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63 (24): e1900612.
- [39] Zhang L, Yue YS, Shi MX, et al. Dietary Luffa cylindrica (L.) Roem promotes branched-chain amino acid catabolism in the circulation system via gut microbiota in diet-induced obese mice [J]. *Food Chem*, 2020, 320: 126648.
- [40] Tuccinardi D, Perakakis N, Farr OM, et al. Branched-chain amino acids in relation to food preferences and insulin resistance in obese subjects consuming walnuts: a cross-over, randomized, double-blind, placebo-controlled inpatient physiology study [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (5): 3032-3036.
- [41] Tao H, Yang X, Wang W, et al. Regulation of serum lipidomics and amino acid profiles of rats with acute myocardial ischemia by *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* herb pair [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153162.
- [42] Wu S, Zuo J, Cheng Y, et al. Ethanol extract of *Sargassum fusiforme* alleviates HFD/STZ-induced hyperglycemia in association with modulation of gut microbiota and intestinal metabolites in type 2 diabetic mice [J]. *Food Res Int*, 2021, 147: 110550.
- [43] Yue SJ, Liu J, Wang AT, et al. Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316 (1): E73-E85.

收稿日期: 2022-10-21