

## 酮体代谢在心脏中的病理生理作用及相关治疗进展

王晓群 张瑞岩

(上海交通大学附属瑞金医院心内科, 上海 200025)

**【摘要】** 酮体在人体器官的能量供应中发挥着重要作用。由于心脏具有快速改变底物利用的代谢灵活性,在某些生理或病理状态下,心脏可适应性地增加酮体的摄取和利用以持续供能。此外,酮体还具有抑制氧化应激、减轻炎症、促进血管内皮细胞增殖和改善心脏重构等多种心血管保护作用。因此,适度升高血循环酮体水平可能具备治疗心脏疾病的临床应用前景。尤其是慢性、长期的升酮方式,可能为心力衰竭等心血管疾病患者提供临床获益。

**【关键词】** 酮体;代谢;心脏;治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.004

## Ketone Metabolism in Heart: Pathophysiological Mechanism and Ketone Therapy

WANG Xiaoqun, ZHANG Ruiyan

(Department of Cardiovascular Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**【Abstract】** Ketone bodies are endogenously synthesized metabolites that become significant contributors to energy metabolism in human organs. The heart is metabolically flexible and can readily shift between different energy substrates to maintain energy production. The consumption and utilization of myocardial ketone bodies is increased during pathological and physiological conditions. In addition, it was found that ketone bodies play multiple protective roles in cardiovascular system, such as inhibiting oxidative stress, alleviating inflammation, promoting vascular endothelial cell proliferation and improving cardiac remodeling. Therefore, there is potential clinical application prospect for increasing blood ketone body levels moderately in treatment of heart diseases. Especially chronic and long-term elevation of blood ketone body level may provide clinical benefits for patients with cardiovascular diseases such as heart failure.

**【Key words】** Ketone bodies; Metabolism; Heart; Treatment

酮体是肝脏产生的内源性代谢产物乙酰乙酸、 $\beta$ -羟丁酸( $\beta$ -hydroxybutyric acid,  $\beta$ -HB)及丙酮的统称。酮体生成后可通过血液输送到其他器官,如心脏、骨骼肌、肾脏和大脑等,并在某些生理或病理状态下发生氧化以提供能量。

正常情况下脂肪酸和葡萄糖是成人心脏中线粒体产生腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的主要能量来源。而心脏具有快速改变底物利用的代谢灵活性,如在心力衰竭(心衰)条件下可适应性地增加酮体的摄取和利用率以持续供能<sup>[1]</sup>。基于此,升高循环酮体水平或可成为一种新的治疗心脏疾病手段。目前已知的升酮策略包括生酮饮食、外源性酮补充和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)治疗等。现对酮体在心脏中的生理病理作用及相关治疗的研究进展进行综述,以期加深临床医生对心脏领域酮体代谢作用及

其治疗潜能的理解。

### 1 人体正常的酮体生成和代谢

正常人体肝脏线粒体中的脂肪酸,可经过 $\beta$ -氧化产生 ATP 和乙酰辅酶 A,乙酰辅酶 A 可进入生酮途径,首先在乙酰乙酰辅酶 A 硫解酶作用下转化为乙酰乙酰辅酶 A,后者在羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶作用下转化为羟甲基戊二酰辅酶 A,最终转化为乙酰乙酸;其中大部分乙酰乙酸被还原为 $\beta$ -HB,另一部分则自发脱羧为丙酮<sup>[2]</sup>。当到达远处器官线粒体后,在一定生理或病理状态下(如禁食、饥饿或心衰等疾病),线粒体 3-羟丁酸脱氢酶 1 可将 $\beta$ -HB 氧化回乙酰乙酸,而乙酰乙酸在琥珀酰辅酶 A 转移酶的作用下转化为乙酰乙酰辅酶 A,随后经过硫解反应最终进入三羧酸循环产生 ATP 供能。因此,羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶和琥珀酰辅酶 A 转移酶的酶反应分别是酮体合成和代谢的关键限速步骤<sup>[2]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金(81870179,82170423)

通信作者:张瑞岩, E-mail: zhangruiyan@263.net

## 2 酮体在心脏中的生理作用

心脏是成人耗能最大的器官,每天约消耗 400 kcal/kg 的能量。正常生理状态下,心脏代谢的主要能源为脂肪酸和碳水化合物(葡萄糖和乳酸)。而在不同生理条件下,心脏的能量底物也会产生适应性变化。正常心脏在运动后,心脏功率与葡萄糖代谢密切相关;而静息状态下,葡萄糖并不是心脏主要代谢底物。近年来研究<sup>[3]</sup>发现,在正常心脏 ATP 生成的能量中,85.0% 来自脂肪酸,6.4% 来自酮体,4.6% 来自氨基酸,2.8% 来自乳酸,余来自其他。而快速升酮可使酮体成为心脏的主要燃料来源,并且不会导致葡萄糖/脂肪酸氧化对三羧酸循环能量贡献降低(即不必担心其他能量来源会受到抑制),但不会提高心脏效率<sup>[4]</sup>。此外,在健康人体内输注  $\beta$ -HB,还可增加心率和心肌血供,其机制可能与  $\beta$ -HB 引起的血液 pH 值升高有关;可见酮体既是重要的心脏能量代谢底物,也可能具有一定的舒张血管作用<sup>[5]</sup>。

## 3 酮体代谢与心血管疾病

### 3.1 心衰

心衰时脂肪酸利用被抑制,氨基酸和乳酸的氧化利用率下降,而酮体氧化和糖酵解均增加。然而糖酵解的增加不足以完全代偿心衰时能量利用不足或维持心脏功能,因此近年来酮体供能在心衰领域愈受重视。

#### 3.1.1 能量代谢

对于射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者,在葡萄糖供给不足(禁食等)的情况下,其心脏 ATP 生成能量中的 71.0% 来自脂肪酸,16.4% 来自酮体,5.0% 来自乳酸,6.7% 来自氨基酸,余来自其他。其中酮体的消耗量比正常心脏增加了约 3 倍<sup>[3]</sup>。相较于非心衰患者,在终末期心衰、HFrEF 和主动脉狭窄的心衰患者中,心脏  $\beta$ -HB 摄取量、具有生酮作用的  $\beta$ -HB 辅酶 A 含量以及血清与心肌中酮体的比例均有显著升高<sup>[6-7]</sup>。这提示酮体是衰竭心脏的一种关键的替代底物,酮体代谢增加是心脏能量“饥饿”时的适应性反应。

#### 3.1.2 心脏重构

研究发现,不良室重塑可能与酮体生成不足有关,而补充酮体则可能改善心脏重构<sup>[8,9]</sup>,这提示酮体可能参与心肌对压力负荷的反应过程。心肌细胞特异性 SCOT 基因敲除的小鼠在主动脉缩窄术后,可发生心肌细胞线粒体和肌丝超微结构紊乱,左心室容积增加,射血分数降低<sup>[8]</sup>。而酮体补充可显著改善此类心肌梗死(myocardial infarction, MI)/心衰模型动物的左室射血分数,且可能降低心室肌质量、减少心肌细

胞横截面积和心房钠尿肽的蛋白表达<sup>[9]</sup>。

#### 3.1.3 氧化应激

氧化应激在心血管系统中可通过参与各种信号通路介导心脏肥大、心肌细胞凋亡等病理过程,而  $\beta$ -HB 水平升高则可能是衰竭心脏对氧化应激的代偿反应<sup>[10]</sup>。在心肌 H9c2 细胞中 3-羟丁酸脱氢酶 1 过表达可减少活性氧簇产生,提示酮体利用率增加可能降低氧化应激,改善心脏重构<sup>[11]</sup>。 $\beta$ -HB 还可能诱导氧化应激抵抗基因 *FOXO3a* 与过氧化氢酶表达,抑制活性氧簇产生并减少细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

#### 3.1.4 炎症反应

心脏中的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体的激活可促进心肌损伤。而在心衰模型小鼠中,长期升高循环酮体水平可减轻 NLRP3 炎症小体介导的心肌炎症并改善心脏功能<sup>[12]</sup>。升高  $\beta$ -HB 水平还可通过减少炎症小体的形成和炎症因子的释放,从而减缓心肌纤维化和射血分数正常的心衰进展<sup>[13]</sup>。

#### 3.1.5 血管新生

在心衰中,血管生成有利于减缓心肌损伤而保护心脏。酮体氧化可有效防止衰竭心脏中的血管网密度降低,尤其会导致心脏血管内皮细胞增殖、迁移和出芽式血管生成增加<sup>[14]</sup>。在健康小鼠中升高循环酮体水平仅短暂诱导心脏血管内皮细胞的增殖,并不影响心脏血管密度;而在心脏肥大和心衰模型中,长期升高酮体水平可使小鼠血管内皮细胞增殖率更高<sup>[14]</sup>。

## 3.2 急性 MI

缺血再灌注期间的心脏代谢特征与衰竭心脏相仿,循环酮体水平的反应性升高可能提示急性 MI 的疾病状态。在 Lindsay 等<sup>[15]</sup>的动物研究中,心脏缺血期间可发生  $\beta$ -HB 的积累,缺血 20 min 后其水平可升至 23.9 nmol/mg;此时  $\beta$ -HB 水平在经冠状动脉流出的灌流液中升高,而再灌注后恢复到较低水平,表明再灌注时  $\beta$ -HB 会被氧化。外源性持续输注  $\beta$ -HB 治疗缺血再灌注模型小鼠,可能具有减少梗死面积、促进自噬通量和减轻心肌氧化应激反应等多种保护作用<sup>[16]</sup>,这与 SGLT2i 治疗 MI 动物模型所获得的心脏保护作用相一致<sup>[17-18]</sup>。近年来的临床研究<sup>[19]</sup>也发现,酮体水平在 ST 段抬高型心肌梗死患者的循环中升高:再灌注 24 h 内心肌细胞可能处于氧化应激和缺氧状态,继而出现反应性的酮体水平快速升高,且这种急性酮体升高与 ST 段抬高型心肌梗死后的功能结局(如梗死面积等)可能相关。然而酮体在 MI 中的确切作用机制目前尚不清楚,仍需深入探索。

## 3.3 糖尿病心肌病

酮体氧化过程在糖尿病中为心肌能量代谢提供

了重要补充,具有降低心肌氧耗和提高心脏做功效率的优点<sup>[20]</sup>。在糖尿病及非糖尿病患者体内发现,冠状静脉窦相比主动脉弓中的血浆总酮体、 $\beta$ -HB 和乙酸水平均明显下降( $P$  均  $< 0.0001$ ),表明心脏酮体利用率均增加,且在糖尿病患者心脏中上述指标的摄取量要高于非糖尿病患者心脏<sup>[21]</sup>。此外, $\beta$ -HB 还可能具有减轻糖尿病患者心脏微血管纤维化等作用<sup>[22]</sup>。

## 4 酮体相关治疗策略

### 4.1 生酮饮食

生酮饮食的饮食结构主要由高脂肪、适量蛋白质和极低碳水化合物组成,通过降低葡萄糖摄入而增加生酮,以提供替代的能量来源。在临床上,生酮饮食常用于治疗癫痫和肥胖。目前能直接证明生酮饮食具有心血管获益的临床报道仍较少。临床前探索发现,严格限制小鼠碳水化合物摄入,可通过多种抗重构机制(如糖原合成酶激酶-3 $\beta$ 、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号等)抑制压力超负荷后的病理性心肌肥厚和心衰发生<sup>[23]</sup>。心衰模型小鼠进行隔日生酮饮食喂养,可保留肝脏生酮的能力,并具有显著的抗心衰作用<sup>[24]</sup>。此外,已有基于随机对照试验的荟萃分析<sup>[25]</sup>表明,低碳水化合物生酮饮食可有效改善肥胖/超重患者的心血管危险因素(如高血糖、肥胖和高血脂),尤其是合并 2 型糖尿病的患者。这在真实世界研究<sup>[26-27]</sup>中也得到了验证,极低碳水化合物生酮饮食被发现可显著改善营养富足/超重/肥胖人群的肝脏代谢标志物(如总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)。然而目前关于酮体相关治疗对糖尿病心脏的影响仍存在争议。例如生酮饮食可通过平衡小鼠心脏中的线粒体动力学和抑制心肌细胞凋亡来改善心脏功能障碍<sup>[28]</sup>;但生酮饮食或频繁的过度禁食也可能抑制模型大鼠的线粒体生物合成并诱导心肌纤维化<sup>[29-30]</sup>。需要注意的是生酮饮食并不适合所有人群,尤其在高胆固醇血症和高血压患者中缺乏获益证据,甚至可能对心血管产生不利影响,临床应用仍需谨慎。

### 4.2 外源性酮补充

外源性酮补充的方法主要包括补充 1,3-丁二醇、中链甘油三酯、酮盐和酮酸酯等。

一项交叉设计的随机对照试验<sup>[31]</sup>显示,使用  $\beta$ -HB(浓度 7.5%)治疗慢性心衰患者,可显著增加心输出量、每搏输出量、心率和左室射血分数,且在不改变心肌能量利用效率情况下增加耗氧量。HFrEF 患者口服酮酸酯,可使心脏  $\beta$ -HB 的摄取量增加 12.9 倍,且这种增加与心功能不全(左心室质量)和心脏重构的程度(左室内径、左室射血分数)相关<sup>[32]</sup>。因此,这种适应性的酮体利用率提高被认为可能出现在心

衰发生的早期,而并非由晚期或终末期心衰的系统性酮症造成<sup>[32]</sup>。

随着研究的进展,学者们对酮体如何影响心血管疾病进行了深入思考。Byrne 等<sup>[12]</sup>和 Deng 等<sup>[13]</sup>的研究结果提示升高  $\beta$ -HB 水平可能对心脏炎症具有拮抗作用。但这些研究是通过敲除特定基因的表达或持续升酮治疗/饮食来模拟长期血酮升高状态的。而 Ho 等<sup>[33]</sup>的研究则发现,心脏肥大/心衰小鼠在短时间(60 min)  $\beta$ -HB 水平升高过程中,虽然使心脏能量产生增加 18%,但能量利用效率并无明显变化。HFrEF 患者的急性升酮策略可能有利于患者血流动力学,但未必影响心肌能量效率(心脏做功与能量消耗的比率)<sup>[31]</sup>。

综上所述,急性和慢性升酮策略对于心血管疾病的影响可能有所不同。长期、慢性的外源性酮补充对心衰可能是有益的,而急性升酮对心肌能量效率的获益则不明显,但也不会使心肌能量效率恶化而导致心衰进展<sup>[31]</sup>。因此,慢性升酮策略或可能成为一种新的心衰治疗选择,未来仍需更多高质量的循证证据支持。

### 4.3 SGLT2i

SGLT2i 是一种新型降糖药物,可降低胰岛素水平并刺激脂肪分解,从而促进肝脏生酮。大型临床试验已充分证明该药治疗 2 型糖尿病可带来显著的心血管获益。

Ferrannini 等<sup>[34]</sup>是最早在人体内开展 SGLT2i 治疗的能量代谢研究的,该研究发现 SGLT2i 可使 2 型糖尿病和非糖尿病患者的空腹  $\beta$ -HB 水平显著上升。REFORM 研究<sup>[35]</sup>首次在心衰患者(伴有左心室收缩功能障碍)中报道了 SGLT2i 治疗可升高空腹  $\beta$ -HB 水平。Kim 等<sup>[36]</sup>在治疗伴有高心血管风险的 2 型糖尿病患者中证明,相比磺脲类降糖药,SGLT2i 不仅升高空腹  $\beta$ -HB 水平(较基线增加约 3.9 倍),还减弱 NLRP3 炎症小体的活性,部分解释 SGLT2i 的心脏保护作用机制。Pietschner 等<sup>[37]</sup>也观察到经恩格列净治疗的慢性稳定性心衰患者的  $\beta$ -HB 水平增加了 33.39%。EMPA-Response-AHF 研究<sup>[38]</sup>的事后分析还发现,急性失代偿性心衰发作期间的循环酮体水平相比稳定期升高,而恩格列净治疗似乎对急性心衰患者的酮体水平没有明显影响;可见 SGLT2i 升酮策略也需因人而异,个体化考量。

近年来有学者认为 SGLT2i 的心脏保护机制可能与底物能量代谢和心室重塑等过程密切相关。在非糖尿病大鼠 MI 模型和非糖尿病猪 MI 后心衰模型中,SGLT2i 治疗可显著升高循环酮体水平,提高心肌的酮体利用率,也可能具有改善左心室重塑和缓解

心肌僵硬的作用<sup>[17-18,39]</sup>。截至目前,EMPA-VISION 研究仍正在人体内探索 SGLT2i 治疗对心衰患者心脏能量代谢的影响;EMMY 研究也将在急性 MI 患者中评估 SGLT2i 是否可改善心脏重构、前后负荷和心脏能量代谢。这些研究有望提供更多 SGLT2i 改善心脏酮体代谢的研究证据。

## 5 总结与展望

现有的证据提示,酮体在心脏中可作为替代能量底物,为优化多种心脏疾病治疗方案提供可能性。在临床可用的升酮策略中,慢性、长期、适度的升酮治疗可能为心衰和糖尿病等患者带来一定的心脏获益,然而其确切疗效与安全性仍需更多的大型、高质量研究验证。

在心脏酮体代谢的探索过程中,有许多问题仍待进一步研究。例如酮体代谢在何种阶段、何种类型的心衰中更为关键?不同疾病中达到何种酮体水平可发挥最大的心脏保护作用?短期急性升酮治疗和长期慢性升酮治疗的影响差异如何?相信未来随着这些问题的进一步解决,心衰等心血管疾病的治疗方案将进一步优化,使更多患者获益。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):313.
- [3] Murashige D, Jang C, Neinst M, et al. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart [J]. *Science*, 2020, 370(6514):364-368.
- [4] Ho KL, Karwi QG, Wagg C, et al. Ketones can become the major fuel source for the heart but do not increase cardiac efficiency [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4):1178-1187.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Voros G, Ector J, Garweg C, et al. Increased cardiac uptake of ketone bodies and free fatty acids in human heart failure and hypertrophic left ventricular remodeling [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12):e004953.
- [8] Schugar RC, Moll AR, André d'Avignon D, et al. Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(7):754-769.
- [9] Yurista SR, Matsuura TR, Silljé HHW, et al. Ketone ester treatment improves cardiac function and reduces pathologic remodeling in preclinical models of heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(1):e007684.
- [10] Nagao M, Toh R, Irino Y, et al.  $\beta$ -Hydroxybutyrate elevation as a compensatory response against oxidative stress in cardiomyocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 475(4):322-328.
- [11] 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.
- [12] Byrne NJ, Soni S, Takahara S, et al. Chronically elevating circulating ketones can reduce cardiac inflammation and blunt the development of heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(6):e006573.
- [13] Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by  $\beta$ -hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2):232-245.
- [14] Weis EM, Puchalska P, Nelson AB, et al. Ketone body oxidation increases cardiac endothelial cell proliferation [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(4):e14753.
- [15] Lindsay RT, Dieckmann S, Krzyzanska D, et al.  $\beta$ -hydroxybutyrate accumulates in the rat heart during low-flow ischaemia with implications for functional recovery [J]. *Elife*, 2021, 10:e71270.
- [16] Yu Y, Yu Y, Zhang Y, et al. Treatment with D- $\beta$ -hydroxybutyrate protects heart from ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 829:121-128.
- [17] Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):862-873.
- [18] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15):1931-1944.
- [19] de Koning MLY, Westenbrink BD, Assa S, et al. Association of circulating ketone bodies with functional outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(14):1421-1432.
- [20] Qian N, Wang Y. Ketone body metabolism in diabetic and non-diabetic heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5):817-822.
- [21] Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source [J]. *Metabolism*, 2017, 77:65-72.
- [22] Qi H, Gu L, Xu D, et al.  $\beta$ -Hydroxybutyrate inhibits cardiac microvascular collagen 4 accumulation by attenuating oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats and high glucose treated cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899:174012.
- [23] Nakamura M, Odanovic N, Nakada Y, et al. Dietary carbohydrates restriction inhibits the development of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11):2365-2376.
- [24] Guo Y, Liu X, Li T, et al. Alternate-day ketogenic diet feeding protects against heart failure through preservation of ketogenesis in the liver [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4253651.
- [25] Luo W, Zhang J, Xu D, et al. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1092031.
- [26] Tragni E, Vigna L, Ruscica M, et al. Reduction of cardio-metabolic risk and body weight through a multiphasic very-low calorie ketogenic diet program in women with overweight/obesity: a study in a real-world setting [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6):1804.
- [27] Tzenios N, Lewis ED, Crowley DC, et al. Examining the efficacy of a very-low-carbohydrate ketogenic diet on cardiovascular health in adults with mildly elevated low-density lipoprotein cholesterol in an open-label pilot study [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2022, 20(2):94-103.
- [28] Guo Y, Zhang C, Shang FF, et al. Ketogenic diet ameliorates cardiac dysfunction via balancing mitochondrial dynamics and inhibiting apoptosis in type 2 diabetic mice [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2):229-240.
- [29] Xu S, Tao H, Cao W, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):54.

- [30] Tao J, Chen H, Wang YJ, et al. Ketogenic diet suppressed T-regulatory cells and promoted cardiac fibrosis via reducing mitochondria-associated membranes and inhibiting mitochondrial function [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5512322.
- [31] 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.
- [32] Monzo L, Sedlacek K, Hromanikova K, et al. Myocardial ketone body utilization in patients with heart failure; the impact of oral ketone ester [J]. *Metabolism*, 2021, 115:154452.
- [33] Ho KL, Zhang L, 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.
- [34] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1190-1195.
- [35] Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, et al. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure; the REFORM trial [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6):1356-1359.
- [36] Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2127.
- [37] Pietschner R, Kolwelter J, Bosch A, et al. Effect of empagliflozin on ketone bodies in patients with stable chronic heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):219.
- [38] Voorrips SN, Boersma EM, Beusekamp JC, et al. Longitudinal changes in circulating ketone body levels in patients with acute heart failure; a post hoc analysis of the EMPA-Response-AHF trial [J]. *J Card Fail*, 2023, 29(1):33-41.
- [39] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates diastolic dysfunction and left ventricular fibrosis/stiffness in nondiabetic heart failure; a multimodality study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(2):393-407.

收稿日期:2023-02-23

## (上接第 964 页)

- [23] Xue Y, Jian S, Zhou W, et al. Associations of lipoprotein (a) with coronary atherosclerotic burden and all-cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:638679.
- [24] Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Predicting cardiovascular outcomes by baseline lipoprotein(a) concentrations: a large cohort and long-term follow-up study on real-world patients receiving percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3):e14581.
- [25] Reiner Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(7):401-411.
- [26] Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3):330-343.
- [27] Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(24):3031-3041.
- [28] Zhu Y, Liu K, Chen M, et al. Triglyceride-glucose index is associated with in-stent restenosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):137.
- [29] Yamaji K, Inoue K, Nakahashi T, et al. Bare metal stent thrombosis and in-stent neoatherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(1):47-54.
- [30] Morton J, Bao S, Vanags LZ, et al. Strikingly different atheroprotective effects of apolipoprotein A-I in early- versus late-stage atherosclerosis [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2):187-199.
- [31] Vanags LZ, Tan J, Galougahi KK, et al. Apolipoprotein A-I reduces in-stent restenosis and platelet activation and alters neointimal cellular phenotype [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2):200-209.
- [32] Wu BJ, Li Y, Ong KL, et al. Reduction of in-stent restenosis by cholesteryl ester transfer protein inhibition [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(12):2333-2341.
- [33] Vanags LZ, Tan J, Santos M, et al. Plasma activated coating immobilizes apolipoprotein A-I to stainless steel surfaces in its bioactive form and enhances biocompatibility [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(7):2141-2150.
- [34] Chai D, Yang X, Wang A, et al. Usefulness of platelet distribution width and fibrinogen in predicting in-stent restenosis with stable angina and type 2 patients with diabetes mellitus [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:710804.
- [35] Yuan D, Jiang P, Zhu P, et al. Prognostic value of fibrinogen in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes following percutaneous coronary intervention; 5-year findings from a large cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):143.
- [36] Jayachandran M, Qu S. Harnessing hyperuricemia to atherosclerosis and understanding its mechanistic dependence [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1):616-629.
- [37] Wang JL, Qin Z, Wang ZJ, et al. New predictors of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2):137-145.
- [38] Tscharré M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270:173-179.

收稿日期:2023-06-02