· 综述 ·

酮体氧化代谢在心血管疾病中的研究进展

尼鲁帕尔 · 谢甫开提[1,2],阿曼古丽 · 如则[1,2*],夏依旦 · 米吉提[1,2],赵帮豪[1,2],高晓明[1,2,3*]

([1] 新疆医科大学第一附属医院心血管内科,省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室,乌鲁木齐 830054;[2] 新疆医学动物模型研究重点实验室,乌鲁木齐 830054;[3] 新疆医科大学临床医学研究院,乌鲁木齐 830054)

【摘 要】 心血管疾病是全球主要的死亡原因,具有发病率高、死亡率高、致残率高、复发率高等特点。生理状态下的心脏主要依靠脂肪酸和葡萄糖的氧化代谢来提供能量,然而,在心肌梗死、心力衰竭等各种病理状态下,心肌细胞内的脂肪酸和葡萄糖的代谢路径出现障碍,酮体作为“超级燃料”为心脏供能。本文根据最新报道,对酮体代谢在心血管疾病中的作用及机制进行综述。

【关键词】 心肌缺血;心肌肥厚;β-羟丁酸;β-羟丁酸脱氢酶

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.02.030

Research progress on ketone oxidative metabolism in cardiovascular diseases

Nilupaer · Xiefukaiti[1,2], Amanguli · Ruze[1,2*], Xiayidan · Mijiti[1,2], Zhao Banghao[1,2], Gao Xiaoming[1,2,3*]

([1]Department of Cardiology, State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia Co-Founded by Province and Ministry, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; [2]Xinjiang Key Laboratory of Medical Animal Model Research, Urumqi 830054, China; [3]Clinical Medical Research Institute, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is a leading cause of death worldwide, characterized by high morbidity, high mortality, high disability rate, and high recurrence rates. In physiological condition, the heart primarily relies on the oxidative metabolism of fatty acids and glucose to generate energy. However, in various pathological conditions, such as myocardial infarction and heart failure, the metabolic pathways for fatty acids and glucose in cardiomyocytes become impaired. In these situations, ketone bodies emerge as an alternative ‘super-fuel’ for the heart's energy supply. In this article, we reviewed the role and mechanism of ketone body metabolism in cardiovascular diseases based on the latest reports.

【Key words】 myocardial ischemia; myocardial hypertrophy; β-hydroxybutyrate; β-hydroxybutyrate dehydrogenase

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82060073, 81870272), *Youth Science and Technology Elite Talent Program of Xinjiang Medical University* (XYD2024Q03) *and the Open Topic Project of Xinjiang Key Laboratory* (2020D04027, 2021D04020).

Corresponding author: *Gao Xiaoming*, *E-mail*: *xiaominggao2017@163.com*; *Amanguli · Ruze*, *E-mail*: *P4919627@xjmu.edu.cn*

酮体是肝脏脂肪酸氧化分解的中间产物 β-羟丁酸(β-hydroxybutyric acid,βOHB)、乙酰乙酸(Acetoacetale,AcAc)及丙酮三者统称,为真核生物、细菌和古细菌等多种生物重要的替代能量来源[1],其分子结构见图 1。酮体主要在肝细胞的线粒体中以脂肪酸 β-氧化产生的乙酰辅酶 A(Acyl-coenzyme A,Acyl-CoA)为原料合成,并在碳水化合物缺乏和脂肪酸过剩的生理状态下运输到肝外组织进行利用[2]。

收稿日期:2024-04-10;**接受日期**:2024-04-26

基金项目:国家自然科学基金(82060073,81870272);新疆医科大学青年科技拔尖人才培养项目(XYD2024Q03);新疆重点实验室开放课题项目(2020D04027, 2021D04020)

通信作者:高晓明,E-mail:xiaominggao2017@163.com;阿曼古丽 · 如则,E-mail:P4919627@xjmu.edu.cn

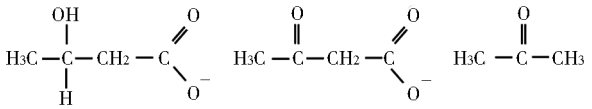


图 1 酮体的三种成分的分子式

Figure 1 Molecular formulas of three components of ketones

1 酮体的生成及利用

酮体主要在肝脏中合成，再被转运到肝外组织（脑、心肌、骨骼肌等）分解利用。脂肪酸在肝脏内经过 β-氧化生成大量的乙酰辅酶 A，2 分子的乙酰辅酶 A 在硫解酶的作用下缩合形成乙酰辅酶 A，并在羟甲基戊二酰辅酶 A 合成酶的催化下形成羟甲基戊二酰辅酶 A，通过裂解酶的作用形成 1 分子乙酰乙酸和 1 分子的乙酰辅酶 A。乙酰乙酸在 β-羟丁酸脱氢酶（D-β-hydroxybutyrate dehydrogenase，BDH1）的作用下形成 β-OHB，同时脱羧形成丙酮[3]。β-OHB 通过单羧酸反式转运蛋白（monocarboxylate transporter1，MCT1）和 MCT2 从细胞中释放[4]，经血液循环运送至心脏等肝外组织后，被组织细胞摄取进入线粒体内。随后在 BDH1 的催化下形成 AcAc，并在琥珀酸辅酶 A 转硫酶（succinyl-CoA：3-oxoacid CoA transferase，SCOT）催化下形成乙酰乙酸辅酶 A（acetoacetyl CoA，AcAc-CoA）[5]，可逆的 AcAc-CoA 硫酶反应产生 2 分子乙酰 CoA，进入三羧酸（tricarboxylic acid cycle，TCA）循环，为心肌提供三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）[6]。BDH1 在肝脏中活性最高，在肾脏、心脏、大脑和骨骼肌中也有活性[7]。这种活性的变化可能与 BDH1 在催化酮体生成的最后一步（主要是肝细胞）和酮体氧化的第一步（肝外组织）中的独特作用有关（图 2）[8]。

2 心脏正常生理状态下酮体代谢情况

心脏是人体内对代谢要求最高的器官[9]。心肌细胞通过代谢脂肪酸、葡萄糖、乳酸和氨基酸来满足能量需求[10]。其中，脂肪酸和葡萄糖是极其关键的能量来源，占心脏 ATP 生成的 90%[9]。脂肪酸和葡萄糖可分别以甘油酯或糖原的形式储存，与之不同，酮体在心肌细胞和骨骼肌细胞中的唯一命运是氧化或分泌[11]。乳酸盐也可以是一种重要的能量来源，特别是在心脏负荷增加的情况下[12]。氨基酸对心脏能量代谢的贡献较低，约 1%[13]，酮体氧化对心脏能量代谢的贡献为 10%～20%[14]。由于在正常条件下，酮体的血清浓度相对较低，因此酮体被认为是次要的能量来源[11]，在葡萄糖缺乏情况下，酮体在节省葡萄糖利用和减少蛋白水解方面起着关键作用[15]。

3 心脏病理状态下酮体代谢情况

众所周知，生理状态下的心脏主要依靠脂肪酸和葡萄糖的氧化代谢来提供能量[9,16]。然而，在心肌梗死、心力衰竭等各种病理状态下，心肌细胞内的脂肪酸和葡萄糖的代谢路径出现障碍[17]，心肌细胞能量供应不足，直接导致心肌不可逆坏死及心脏的病理性重构[18]，即脂肪酸和葡萄糖的氧化利用率明显下降，而其他能量底物来补充心脏做功时所需的能量[19]，包括酮体、乳酸及氨基酸等。2012 年 1 月～2015 年 9 月全国 132 家医院 13 687 例心力衰竭患者的病死率达到 4.1%[20]。美国心力衰竭的患病率接近 600 万，预计到 2030 年将达到 850 万[21]。

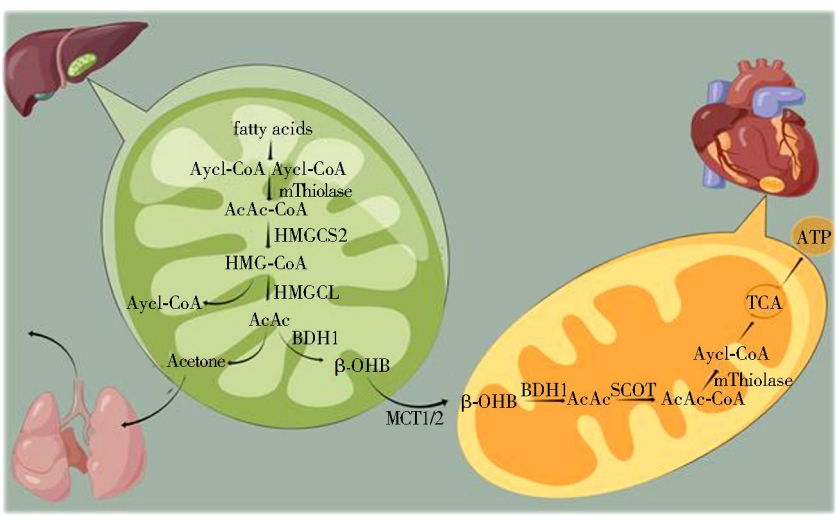


图 2 酮体的生成及利用过程

Figure 2 Generation and utilization process of ketones

Acyl-CoA：Acyl-coenzyme A；AcAc-CoA：acetoacetyl CoA；HHMGCS2：3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase 2；HMG-CoA：3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A；HMGCL：3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase；AcAc：acetoacetate；BDH1：D-β-hydroxybutyrate dehydrogenase 1；β-OHB：β-hydroxybutyric acid；MCT1/2：monocarboxylate transporter1/2；SCOT：succinyl-CoA-3oxoacid CoA transferase；mThiolase：acetyl-CoA acetyltransferase；TCA：tricarboxylic acid cycle；ATP：adenosine triphosphate.

3.1 酮体在缺血心肌中的作用

一项临床研究中,81 例因心脏病行心导管检测的患者中,合并糖尿病者 36 例,非糖尿病患者 45 例,同时在主动脉根和冠状动脉窦处采血,测定两组患者血浆中游离脂肪酸、葡萄糖、乳酸、丙酮酸、总酮体和 β-OHB 的水平,发现与非糖尿病患者相比,合并糖尿病患者心肌对碳水化合物(葡萄糖、乳酸和丙酮酸)的摄取量减少;而对总酮体和 β-OHB 的摄取量增加,证实酮体在合并糖尿病的心脏病患者中部分代替葡萄糖成为一定的能量来源[22]。2019 年 Arima 等[23]对 171 例既往有心绞痛症状并接受过乙酰胆碱激发试验的患者进行回顾性分析。分别测量患者外周血血清、主动脉根部及冠状动脉窦血清中的乳酸和 β-OHB 水平,比较体循环及冠脉循环中酮体的摄取率,结果显示,相比冠脉循环,体循环中 β-OHB 摄取率明显升高,差异具有统计学意义(P<0.05);单因素和多变量 logistic 回归分析显示,男性冠状动脉 β-OHB 提取率增加更显著,差异有统计学意义(P<0.05)。为明确急性心肌缺血对 β-OHB 摄取的影响,研究者将患者根据乙酰胆碱激发试验后是否产生乳酸分为激发(产生乳酸)组及非激发(未产生乳酸)组。两组临床特征(高血压、慢性肾病、血脂等)及在基础状态下(年龄、吸烟等)的冠状动脉 β-OHB 摄取率差异无统计学意义,说明两组有可比性。结果显示,与非激发组相比,激发组冠脉循环中 β-OHB 摄取率降低,差异有统计学意义(P<0.05),提示急性冠状动脉乳酸生成与心肌 β-OHB 消耗减少之间存在一定的关系[23]。

另外一项研究中,Al-Zaid 等[24]进行了一项动物实验,将 18 只大鼠随机分为 3 组,分别给予正常饮食、低碳水生酮饮食和高碳水生酮饮食,19 周后分离心脏进行离体灌流,建立 I/R 损伤模型。实验结果显示,与正常饮食组相比,高碳水生酮饮食组大鼠线粒体数量减少,低碳水生酮饮食组线粒体数量增加,差异均有统计学意义(P<0.05)。低碳水生酮饮食大鼠对缺血耐受性更高,再灌注后心功能恢复较快。初始再灌注时所有组小鼠左室发展压力恢复程度处于相似水平。然而,再灌注 15 min 后,相比高碳水生酮饮食组,低碳水生酮饮食组冠状动脉血流的再灌注恢复程度升高,差异有统计学意义(P<0.05)。实验组间左心室舒张末压、冠状动脉血管阻力和体质量变化无统计学意义[24]。以上数据表明,低碳水生酮饮食对缺血心肌有保护作用。

3.2 酮体在心肌肥厚及心力衰竭中的作用

心力衰竭是各类心血管疾病的严重或终末阶段[25]。在早期阶段,心脏组织中的 BDH1 表达显著升高。相应地,琥珀酸、乙酰肉碱及羟丁酸酰基肉碱等酮体代谢衍生产物含量也随之升高[6],提示在早期,心脏可能是借助酮体的分解代谢来代偿心肌收缩及舒张时所需的能量。晚期心力衰竭的一个标志性临床症状是疲劳增加和运动能力受损[26]。衰竭心肌表现出游离脂肪酸和葡萄糖代谢受损,此时酮体对能量平衡有一定的贡献。晚期心力衰竭,骨骼肌酮体利用受损,而心肌酮体利用率保持不变,初步发现心力衰竭与酮体代谢的组织特异性改变有关,骨骼肌酮体利用率的测量可作为心力衰竭患者骨骼肌疲劳的生物标志物。这些基础研究可以作为骨骼肌代谢治疗心力衰竭的相关靶点[11]。

Aubert 等[27]研究了心力衰竭发展过程中心脏能量代谢的变化。其中代偿性心肌肥厚模型是经主动脉缩窄术建立,心力衰竭模型是经主动脉缩窄术联合心肌梗死手术建立。经蛋白质组学数据分析,代偿性心肌肥厚及心力衰竭心脏中脂肪酸利用相关的蛋白显著下调,而酮体氧化代谢关键蛋白 BDH1 表达增加 2~3 倍,表明两种疾病模型中,心脏酮体代谢率升高。在另一项动物试验中,与假手术心脏相比,在主动脉缩窄心脏中酮体氧化率增加 18%,总能量生产增加了 23%,但未降低糖酵解、葡萄糖或棕榈酸氧化率。随着 β-OHB 水平的升高,葡萄糖氧化对能量产生的贡献也显著上调。衰竭心脏中酮体氧化率的增加不会损害葡萄糖或脂肪酸代谢,也无法增加心脏效率,但能增加心脏总能量的产生[14]。

临床上有许多检测心力衰竭的指标,目前最主要的方法包括超声心动图以及血浆 B 型利钠肽水平。特别是 B 型利钠肽被认为是临床实践中心力衰竭程度的最敏感和可靠的生物标志物[28]。为研究 B 型利钠肽与能量代谢的关系,一项临床研究募集 1 030 例连续接受心导管检测的患者,测量其左心室舒张末期压、左心室收缩末期容积指数、左心室舒张末期容积指数以及使用酶联免疫吸附试剂盒检测循环 B 型利钠钛和总酮体水平,结果发现总酮体水平与 B 型利钠肽水平呈正相关(P<0.05),而总酮体水平与左心室舒张末期压、左心室收缩末期容积指数和心室舒张末期容积指数等指标没有相关性[28]。此结果推测衰竭心脏分泌的 B 型利钠肽与酮体有密切关系,暗示酮体可能作为衰竭心脏中脂肪酸和葡萄糖的替补燃料[28]。有相关研究表明心房利钠肽和 B 型利钠肽通过环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶信号通路刺激人体脂肪细胞中的脂肪水解,增加游离脂肪酸,进一步刺激肝脏中酮体的产生[29]。

4 酮体作为心肌替代能量底物的潜在临床价值

钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter, SGLT2)抑制剂是一种新型降血糖药物,其通过抑制肾近曲小管钠-葡萄糖共转运蛋白活性,减少葡萄糖重吸收,从而起到降低血糖的作用[30]。SGLT2抑制剂还能降低胰岛素水平,刺激脂肪分解,促进肝脏酮体生成[31]。因此,SGLT2抑制剂在糖尿病和非糖尿病患者中均增加循环酮体水平,改善心脏能量供应[32]。SGLT2抑制剂可使β-OHB水平升高,增加血液中循环酮体水平,为心脏提供额外的能量来源,从而改善心肌细胞线粒体能量供应[33]。

生酮饮食已被证明对心血管疾病具有预防和治疗作用[34]。如通过摄入1,3-丁二醇[35]、中链甘油三酯、酮脂(R-3-羟基丁基R-3-羟基丁酸酮单酯)等酮类前体及酮盐(以β-OHB、钠、钙、钾或镁盐的形式存在)能够显著升高循环酮体水平[36],增加心肌细胞收缩力,从而降低心血管事件的发生[37]。在一项临床研究中,给射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者和对照组人群口服25 g酮酯饮料,80 min后测量循环酮体水平,发现HFrEF患者的β-OHB浓度增加了12.9倍($P<0.05$),说明在HFrEF中酮体利用的能力增强[38]。另外一项研究发现,在高胰岛素水平下给予外源性酮体提高循环酮体水平,可减少心肌的葡萄糖摄取,说明在持续高胰岛素水平下,酮体代替葡萄糖被心脏氧化利用。这是因为循环酮体水平的增加能够抑制葡萄糖代谢产物(丙酮酸)进入TCA循环,导致葡萄糖摄取减少[39]。此外,在运动员为对象的研究中,摄取外源性酮体会降低运动过程中的无氧糖酵解,并验证酮体作为丙酮酸的替代物,缓解对糖酵解的依赖,抑制糖异生,提高机体在运动过程中的代谢能力[40]。

5 小 结

目前,心血管疾病患病率处于持续上升阶段,已成为全社会最关心的公共卫生问题。酮体氧化代谢在心脏病理状态下的能量供给是近几年来心脏代谢重构的研究热点。生理状态下的能量主要来源于脂肪酸和葡萄糖的氧化代谢,然而出现心力衰竭、心肌缺血等疾病时[41],酮体作为超级燃料为心脏供能[42]。临床上,SGLT2抑制剂已被证明可通过增加循环酮体水平,提高心肌能量代谢效率。此外,生酮饮食也可以改善心功能,降低心血管事件的发生。酮体还有多项效应可提供额外的心血管获益,其潜在的临床应用价值还需进一步探索。

【参考文献】

[1] 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.

[2] Cahill GF, Jr. Fuel metabolism in starvation[J]. Annu Rev Nutr, 2006, 26: 1-22. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.

[3] Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(8): H1060-H1076. DOI: 10.1152/ajpheart.00646.2012.

[4] Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family-role and regulation[J]. IUBMB Life, 2012, 64(2): 109-119. DOI: 10.1002/iub.572.

[5] 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.

[6] Kolwicz SC, Jr. Ketone body metabolism in the ischemic heart[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 789458. DOI: 10.3389/fcvm.2021.789458.

[7] Otsuka H, Kimura T, Ago Y, *et al*. Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting[J]. J Inherit Metab Dis, 2020, 43(5): 960-968. DOI: 10.1002/jimd.12243.

[8] Stagg DB, Gillingham JR, Nelson AB, *et al*. Diminished ketone interconversion, hepatic TCA cycle flux, and glucose production in D-beta-hydroxybutyrate dehydrogenase hepatocyte-deficient mice[J]. Mol Metab, 2021, 53: 101269. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101269.

[9] Abdul Kadir A, Clarke K, Evans RD. Cardiac ketone body metabolism[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(6): 165739. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165739.

[10] 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. DOI: 10.1093/cvr/cvaa143.

[11] Janardhan A, Chen J, Crawford PA. Altered systemic ketone body metabolism in advanced heart failure[J]. Texas Heart Inst J, 2011, 38(5): 533-538.

[12] Goodwin GW, Taegtmeyer H. Improved energy homeostasis of the heart in the metabolic state of exercise[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279(4): H1490-H1501. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.279.4.H1490.

[13] Fillmore N, Wagg CS, Zhang L, *et al*. Cardiac branched-chain amino acid oxidation is reduced during insulin resistance in the heart[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(5): E1046-E1052. DOI: 10.1152/ajpendo.00097.2018.

[14] 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. DOI: 10.1093/cvr/cvz045.

[15] Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 1999, 15(6): 412-426. DOI: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412:aid-dmrr72>3.0.co;2-8.

[16] Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, *et al*. Myocardial metabolism of free fatty acids. Studies with 14C-labeled substrates in humans[J]. J Clin Invest, 1987, 79(2): 359-366. DOI: 10.1172/jci112820.

[17] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart[J]. Physiol Rev, 2005, 85(3): 1093-1129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.

[18] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 569-582. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.

[19] 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.

[20] *Anon*.《中国心血管健康与疾病报告》2020[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(9): 885-889. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.09.001.

[21] Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium[J]. Circ Res, 2013, 113(6): 633-645. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302254.

[22] Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, *et al*. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source[J]. Metabolism, 2017, 77: 65-72. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.005.

[23] Arima Y, Izumiya Y, Ishida T, *et al*. Myocardial ischemia suppresses ketone body utilization[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(2): 246-247. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.040.

[24] Al-Zaid NS, Dashti HM, Mathew TC, *et al*. Low carbohydrate ketogenic diet enhances cardiac tolerance to global ischaemia[J]. Acta Cardiol, 2007, 62(4): 381-389. DOI: 10.2143/ac.62.4.2022282.

[25] 许顶立. 应重视心力衰竭的临床新分类和药物治疗新策略[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(4): 335-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230110-00022.

[26] Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(4): 537-546. DOI: 10.1161/circheartfailure.109.903773.

[27] 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.

[28] Kashiwagi Y, Nagoshi T, Inoue Y, *et al*. Close linkage between blood total ketone body levels and B-type natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular disorders[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6498. DOI: 10.1038/s41598-021-86126-0.

[29] Lafontan M, Moro C, Berlan M, *et al*. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP[J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(4): 130-137. DOI: 10.1016/j.tem.2007.11.006.

[30] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. Diabetologia, 2017, 60(2): 215-225. DOI: 10.1007/s00125-016-4157-3.

[31] Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, *et al*. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 512-517. DOI: 10.1038/nm.3828.

[32] 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): 1190-1995. DOI: 10.2337/db15-1356.

[33] 张敏, 龙开超, 唐毅, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂使心力衰竭获益机制研究进展[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(12): 1096-1100. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.010.

[34] Dyńka D, Kowalcze K, Charuta A, *et al*. The ketogenic diet and cardiovascular diseases[J]. Nutrients, 2023, 15(15): 3368. DOI: 10.3390/nu15153368.

[35] Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, *et al*. The effect of 1,3-butanediol on cycling time-trial performance[J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2019, 29(5): 466-473. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0284.

[36] D C Harvey CJ, Schofield GM, Williden M, *et al*. The effect of medium chain triglycerides on time to nutritional ketosis and symptoms of keto-induction in healthy adults: a randomised controlled clinical trial[J]. J Nutr Metab, 2018, 2018: 2630565. DOI: 10.1155/2018/2630565.

[37] 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.

[38] 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. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154452.

[39] 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.

[40] 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.

[41] 尼鲁帕尔·谢甫开提, 阿曼古丽·如则, 唐婧,等. 基于蛋白质组学的缺血预适应心肌保护相关机理研究[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(2): 212-219. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2023.02.003.

[42] Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis[J]. Redox Biol, 2020, 29: 101395. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101395.

(编辑: 郑真真)