

· 综 述 ·

支链氨基酸与心血管疾病的关系及干预措施研究进展

王文晓, 乐世俊, 付瑞嘉, 张 桥, 李佳佳, 周 静, 唐于平
(陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046)

摘要:大量研究证实支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)在心血管疾病如冠心病、动脉粥样硬化、高血压等的发生和发展中起着重要作用,且宿主 BCAAs 水平的升高与饮食、肠道菌群、疾病和遗传等因素均密切相关。从因果关系上看,肠道菌群紊乱促进了心血管疾病的发生发展,且部分肠道微生物参与 BCAAs 的生物合成,直接影响宿主外周 BCAAs 水平。近年来,从宿主和肠道菌群的角度干预 BCAA 代谢已成为国内外防治心血管疾病的研究热点。现就 BCAAs 与心血管疾病关系和肠道菌群-BCAAs 代谢途径干预方法的研究进展进行综述。

关键词:肠道菌群;支链氨基酸;冠心病;循环系统;干预方法

中图分类号: R563.9;R541.6 文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2022)06-0712-06

DOI: 10.12125/j.chj.202108095

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202108095>

Research advances in the relationship between branched-chain amino acids and cardiovascular diseases and related intervention

WANG Wen-xiao, YUE Shi-jun, FU Rui-jia, ZHANG Qiao, LI Jia-jia, ZHOU Jing, TANG Yu-ping

(Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, Shaanxi, China)

Abstract: Massive studies have demonstrated that branched chain amino acids (BCAAs) play a pivotal role in the occurrence and development of cardiovascular diseases including coronary heart disease, atherosclerosis and hypertension. The circulating level of BCAAs is closely related to diet, gut microbiota, illness and inheritance. From the perspective of causality, gut microbial dysbiosis promotes the occurrence and development of cardiovascular diseases, and some intestinal microorganisms participate in the biosynthesis of BCAAs, directly affecting the host peripheral BCAAs level. In past few years, it is becoming a research hotspot for prevention and treatment of cardiovascular diseases via intervening BCAA catabolism from the perspective of both host and gut microbiota. In this paper, the relationship between BCAAs and cardiovascular disease and the intervention methods of gut microbiota-BCAAs metabolic pathway were reviewed.

Key words: gut microbiota; branched-chain amino acids; coronary heart disease; circulatory system; intervention method

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81903786); 陕西省
自然科学基金(2021JQ-731); 陕西中医药大学学科
创新团队(2019-YL10)

通讯作者: 乐世俊, 副教授, 主要从事中医药防治心血管代谢性
疾病的机制研究 Email: shijun_yue@163.com

作者简介: 王文晓, 实验师, 硕士

Email: zwangwenxiao@163.com

随着我国人口老龄化加剧, 心血管疾病对人民
身体健康构成的危害在慢性非感染性疾病中已位居
第一。2020 年, 国家心血管病中心发布的《中国心
血管健康与疾病报告 2019》显示, 我国心血管疾病
现患人数超过 3.3 亿, 患病率和死亡率均处于持续上
升阶段, 并且发病率呈现年轻化趋势^[1]。而现有的以
降血脂和抗血小板为主要目标的临床治疗药物并没

能显著降低心血管疾病的发病率和死亡率,并且长期服用易发生不同程度的耐药和副作用^[2]。因此,寻找更为有效的药物或方法对预防和治疗心血管疾病至关重要。大量研究证实,除了传统的危险因素外,外周血中支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs, 即缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸)是多种心血管疾病如冠心病、心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压的新危险因素和潜在生物标志物^[3,4]。外周血中 BCAAs 水平的变化与饮食、肠道菌群、疾病和遗传等因素均密切相关,其升高的潜在机制包括:摄入 BCAAs 增加、宿主 BCAA 代谢酶表达水平降低、肌肉蛋白降解增加、肠道菌群 BCAA 生物合成增加和 BCAA 代谢下降等^[5]。近来,肠道菌群及其功能因子如分泌蛋白或者代谢产物与心血管疾病的发生发展有着密切关系^[6]。粪菌移植研究进一步证实肠道菌群中 BCAAs 生成能力以及心血管疾病易感性是可以传递的^[7]。因此,从宿主和肠道菌群的角度干预 BCAA 代谢已成为国内外防治心血管疾病的研究热点(见图1)。

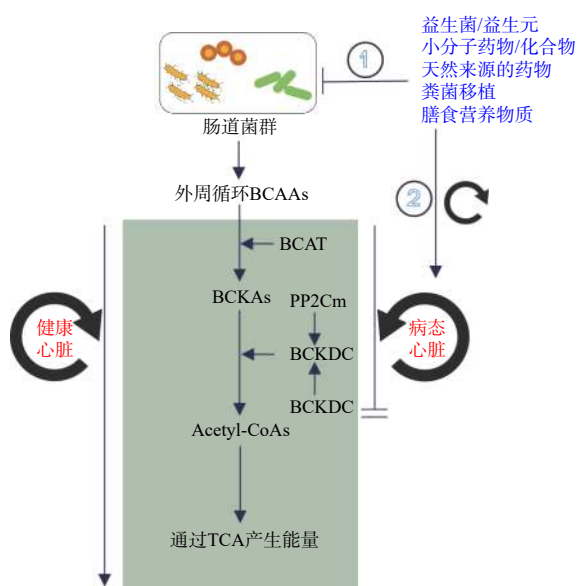


图1 BCAAs与心血管疾病的关系及干预措施示意图

1 BCAAs与心血管疾病关系

1.1 BCAAs与冠心病

血清 BCAAs 水平与冠心病及其传统的危险因素呈正相关,且与颈动脉内膜中层厚度增加独立相关^[8];我国中老年代谢综合征合并心血管病患者中血清 BCAAs 水平升高是独立危险因素,且水平升高患者的心血管疾病发展进程明显加速^[9];血清 BCAAs 水平与左心室舒张功能障碍密切相关^[10],而血浆 BCAAs 与冠状动脉疾病严重性

独立相关^[11];ST段抬高型心肌梗死患者中高水平血浆 BCAAs 与经皮冠状动脉介入治疗后的院内不良心血管事件发生风险增加相关^[12]。以上几个临床研究直接证明了外周血中 BCAAs 对冠心病的临床预测、诊断和预后价值。

大量基础研究结果表明, BCAAs 对心脏具有直接负面作用。在冠状动脉结扎诱导的心肌梗死模型小鼠心肌中 BCAA 分解代谢明显受损, BCAAs 水平升高。口服 BCAAs 进一步升高了模型小鼠心脏 BCAAs 水平,并激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,加剧心功能障碍和重构^[13]。在 BCAA 分解代谢受损的 PP2Cm-KO 小鼠模型中, BCAAs 的慢性积累抑制了心脏糖代谢并使心脏易受缺血/再灌注损伤。其潜在机制是高水平的 BCAAs 通过抑制丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性,选择性地破坏线粒体利用丙酮酸,同时下调己糖胺生物合成通路,降低了 O-连 N-乙酰氨基葡萄糖蛋白修饰和 PDH 活性,导致葡萄糖氧化显著降低^[14]。同样,高水平葡萄糖可以抑制环磷腺苷效应元件结合蛋白刺激的 Krüppel 样因子 15(Krüppel-like factor 15, KLF15)转录,导致 BCAA 分解代谢酶的表达水平下调。在野生型小鼠中, KLF15 的恢复可以防止压力过载引起的心肌肥大,但在 PP2Cm-KO 小鼠中则不能,提示葡萄糖-KLF15-BCAA 降解轴在心肌细胞肥厚生长过程中起到举足轻重的作用^[15]。此外, BCAAs 也是心肌脂肪酸代谢的重要营养调节剂,其通过 GCN2/ATF6/PPAR- α 通路加重脂质过氧化毒性,使心脏易受缺血/再灌注损伤^[16]。值得注意的是,正常小鼠摄入 BCAAs 同样可以通过触发过量活性氧自由基的产生和增强 AMPK-ULK1 通路依赖的自噬诱导心肌损伤^[17]。总而言之, BCAAs 可以通过激活 mTOR、诱导心肌糖脂代谢紊乱和线粒体功能障碍等促进冠心病病理进程。

1.2 BCAAs与心力衰竭

2型糖尿病患者空腹血清中 BCAAs 水平升高与新发心力衰竭独立相关^[18];在调整身体质量指数和糖尿病的变量后,血浆 BCAAs 仍然是急性心力衰竭患者不良心血管事件的独立预测因子^[19];充血性心力衰竭患者中血浆 BCAAs 水平显著增加,且与性别、高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density liprotein cholesterol, LDL-C)相关^[20];扩张型心肌病心力衰竭患者中心脏 TAK1/P38MAPK 轴信号通路被激活,抑制 KLF15 的表达,进而使 BCAA 分解代谢通路受损,心脏

BCAAs 水平升高^[21]。值得注意的是,严重慢性心力衰竭患者一旦营养不良,其血浆氨基酸则呈普遍下降趋势,尤以 BCAAs 为著^[22]。基础研究发现,血清中 BCAAs 水平对慢性心力衰竭模型大鼠和假手术大鼠具有较高的鉴别区分能力,原因是前者心脏中 BCAA 代谢通路明显受到抑制^[23]、PP2Cm 的表达水平显著降低^[24]。在 PP2Cm-KO 小鼠模型上,BCAAs 代谢产物支链 α -酮酸 (branched-chain α -ketoacid, BCKA) 水平升高,直接抑制离体线粒体呼吸并诱导产生超氧化物受损,进而促进了与诱导氧化应激和机械过载反应的代谢紊乱相关的心力衰竭^[25]。总之,BCAA 分解代谢酶表达抑制并伴随 BCAAs 及其代谢产物的组织积累已成为衰竭心脏中代谢重编程的一个重要标志。

1.3 BCAAs 与心律失常 心律失常与心力衰竭、中风和心源性猝死等疾病的发病率和死亡率密切相关。在德国的 KORA F4 队列研究中,血浆 BCAAs 水平与心电图传导和复极指数呈正相关^[26];充血性心力衰竭患者并发室性心律失常可加剧血浆 BCAAs 的累积水平^[20]。Bcat2^{p.Q300*/p.Q300*}小鼠由于 BCAA 分解代谢受损而使血浆 BCAAs 水平急剧升高,从而诱发心律失常以及心脏传导和再极化紊乱。从 Bcat2^{p.Q300*/p.Q300*}小鼠分离的心肌细胞显示动作电位延长,发生促心律失常(去极化后早期和晚期触发动作电位)和钙稳态失调。高浓度的 BCAAs 与人多能干细胞来源的心肌细胞共培养诱导了类似的钙失调和促心律失常^[26]。

1.4 BCAAs 与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是引发心血管疾病的最主要病理基础。近年临床研究发现,在美国女性群体中,血浆 BCAAs 水平升高与中重度动脉粥样硬化的发生发展呈显著正相关^[27];而在我国老年群体中,血清 BCAAs 水平升高是颈动脉内中膜增厚和颈动脉斑块的独立危险因素^[28,29]。近些年基础研究发现巨噬细胞线粒体自噬对动脉粥样硬化的斑块稳定性具有重要的影响,而 mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 激活对巨噬细胞自噬的负性调节作用主要是抑制线粒体自噬,进而导致线粒体功能紊乱、巨噬细胞凋亡和斑块复杂性增加^[30,31]。越来越多的证据表明 BCAAs (尤其是亮氨酸) 是十分强效的 mTORC1 激活剂,通过抑制巨噬细胞线粒体自噬参与了动脉粥样硬化的发病过程。最新研究发现,高蛋白饮食可急剧增加动脉粥样硬化模型小鼠主动脉斑块中的 BCAAs 的水平,激活巨噬细胞中 mTORC1,进而抑制线粒体自噬并加速硬化脂质诱导的巨噬细胞凋亡^[32]。

1.5 BCAAs 与高血压 高血压是心血管疾病中一个十分重要的危险因素。近来研究发现,健康人群增加 BCAAs 的摄入量会提高 3 年后患高血压的危险,在调整年龄、性别、身体质量指数和糖尿病等变量后,高血压发病率增加了 61%^[33]。同样,在一个前瞻性队列($n=4\ 169$) 研究中血浆 BCAAs 水平与高血压发生显著相关,且在调整年龄、性别、身体质量指数与血脂等变量后,该相关性仍然显著存在^[34]。近期,一种新开发的糖尿病风险指数 (diabetes risk index, DRI) 将 BCAAs 和脂蛋白胰岛素抵抗指数纳入评分,较高的 DRI 评分与新发高血压风险增加独立相关^[35]。此外,在一个相对较大的病例对照研究中,血浆 BCAAs 水平与高血压显著正相关^[36]。然而,BCAAs 在高血压发生发展中的作用机制有待进一步研究。

1.6 BCAAs 与其他心血管疾病 肥胖患者心脏手术后,心脏状况不佳和手术并发症与其心肌中 BCAA 分解代谢酶的表达水平及 BCAA/BCKA 比例失调有关^[37];血清 BCAAs 水平可以预测脓毒症休克患者心脏衰竭的持续时间^[38]。BCAA 代谢紊乱能够加重 2 型糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤,与其代谢产物 BCKA 直接相关^[39]。BCAAs 具有促进血小板活化的作用,可显著增强激动剂依赖的血小板活化能力,并增加动脉血栓形成的风险,其潜在机制是 BCAA 分解代谢通路驱动了原肌球蛋白 3 在 K255 位点的丙酰化^[40]。

2 BCAAs、肠道菌群与心血管疾病关系及干预方法

肠道菌群与宿主共生存,生理、病理上相互影响,构成一个有机的整体。肠道菌群的结构和组成影响着蛋白质及氨基酸的合成与代谢。一方面,肠道中主要的蛋白水解细菌包括拟杆菌属和梭菌属,能够促进 BCAAs 通过糖酵解途径代谢为短链脂肪酸,为机体提供能量^[41],并且 BCAAs 参与细菌代谢,被认为是肠道菌群物种和多样性的重要调控因子^[42]。另一方面,普雷沃氏菌 (*Prevotella copri*) 和普通拟杆菌 (*bacteroides vulgatus*) 是参与 BCAA 生物合成的主要肠道微生物,直接影响宿主外周 BCAAs 水平^[5]。因此,干预肠道菌群-BCAAs 代谢途径成为心血管疾病防治上新的突破口。

2.1 益生菌/益生元 临床研究证实,乳双歧杆菌 UBBLa-70 (*bifidobacterium lactis* UBBLa-70) 和低聚果糖合用可以降低肥胖女性血清 BCAAs 水平^[43]。饲喂卵形拟杆菌 (*bacteroides ovatus*) /多形拟杆菌 (*bacteroides thetaiotaomicron*) 可以降低小鼠粪便和

血清中 BCAAs 水平^[7,44]。近期研究发现,β-葡聚糖和阿拉伯半乳聚糖均可以抑制肠道菌群 BCAA 生物合成,且前者主要抑制普雷沃氏菌介导的 BCAA 生物合成^[45]。因此,单一或组合制剂的益生菌/益生元可用于心血管疾病的防治,具有很好的开发前景。

2.2 小分子药物/化合物 据报道,多种具有心脏保护作用的上市药物,包括钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂、噻唑烷二酮类和贝特类,可通过促进 BCAA 氧化代谢来降低循环 BCAAs 水平^[46]。譬如,恩格列净(SGLT2 抑制剂)可以增强 2 型糖尿病合并心血管疾病患者 BCAA 分解代谢^[47];吡斯的明(胆碱酯酶抑制剂)可以靶向调控肠道菌群 BCAA 生物合成和心脏 BCAA 分解代谢进而减轻糖尿病诱导的心肌损伤^[48];雷帕霉素(mTORC1 抑制剂)可以改善 BCAAs 对心脏的负面作用如心功能障碍和心律失常^[13,26]。上述小分子药物应用于心血管疾病治疗的前景不明,仍需更多的临床证据。此外,鉴于支链 α-酮酸脱氢酶激酶(branched chain ketoacid dehydrogenase kinase, BCKDK)是抑制 BCAA 代谢的关键酶,研究人员陆续开发了针对 BCKDK 的抑制剂,如 3,6-二氯苯并[b]噻吩-2-羧酸(3,6-dichlorobenzo[b]-thiophene-2-carboxylic acid, BT2)^[49]和(S)-α-chlorophenylpropionic acid^[50]。BT2 能增加心力衰竭和心肌梗死模型小鼠心脏 BCAA 氧化代谢,降低心肌 BCAAs 水平,改善心脏的功能和结构以及心肌收缩力和舒张力^[13,21]。因此,BCAA 代谢通路是十分有前景的药物靶点,靶向干预肠道菌群-BCAAs 代谢途径可能是治疗心血管疾病的新策略。

2.3 天然来源的药物 研究表明,羊栖菜醇提取物可以降低糖尿病小鼠结肠内容物中 BCAAs 水平,潜在机制与改变肠道菌群的结构和组成有关^[51]。本课题组近期研究发现经典药对丹参-三七可以改善急性心肌缺血引起的 BCAAs 水平异常升高,与促进急性心肌缺血模型大鼠心肌 BCAAs 代谢有关^[52]。更为重要的是,一些天然小分子化合物,如小檗碱^[53]和多甲氧基黄酮^[7]等可以作用于肠道菌群-BCAAs 代谢途径,从而降低外周 BCAAs 水平。本课题组研究证实黄连等中药含有的小檗碱降低肥胖小鼠外周血中 BCAAs 水平的作用,与抑制 BCAA 生物合成相关的链球菌属和普雷沃氏菌属的相对丰度以及肠道菌群 BCAA 生物合成功能有关,也与增加肝脏和脂肪组织中 BCAA 分解代谢酶的表达水平有关。单中心小样本临床试验进一步确证小檗碱具有降低糖尿病患者外周血中 BCAAs 水平的作用^[53]。柑橘多

甲氧基黄酮提取物可富集肠道菌群中的卵形拟杆菌进而降低血清和粪便中 BCAAs 水平^[7]。

2.4 粪菌移植 相较于单一或多种组合益生菌的干预方法,粪菌移植是以微生物群为基础的治疗方法,主要通过分离供体粪便中的功能菌群,再经一定的途径移植到受体肠道内,重建肠道菌群,实现肠道菌群的稳态以达到治病的目的^[54]。鉴于肠道菌群中 BCAAs 生成能力以及心血管疾病易感性是可以传递的^[7],粪菌移植是极具发展前景的调控肠道菌群-BCAAs 代谢途径治疗心血管疾病的新兴治疗方法。值得警惕的是,粪菌移植技术在非消化道系统疾病的应用还不成熟,风险尚存,在将其推广用于心血管疾病治疗前亟需积累更多可靠的临床数据。

2.5 膳食营养物质 越来越多的证据表明,膳食营养物质与肠道菌群和宿主健康息息相关。譬如,与安慰剂对照组相比,肥胖患者摄入 5 天核桃后的空腹 BCAAs 水平显著下降^[55];低血糖负荷的全谷物与富含精制谷物及添加糖的饮食相比,在 BCAA 降解、氧化三甲胺产生及脂肪酸 β 氧化通路方面具有更优的代谢谱^[56];素食者中血清 BCAAs 水平比杂食者显著降低,且素食者中肠道降解 BCAAs 的微生物代谢途径显著上调^[57]。这些临床研究可以促进针对肠道菌群-BCAAs 代谢途径的膳食治疗策略的开发。限制摄入 BCAAs 也是有效防治心血管疾病的方法。基础研究发现,主动脉缩窄小鼠摄入富含 BCAAs 的饲料,加速了不良心脏重塑和收缩功能障碍^[58]。另外,丝瓜可以调节肠道菌群 BCAA 的生物合成,降低循环 BCAAs 水平,并上调 BCAA 分解代谢酶的表达^[59]。因此,适当的膳食结构调整或许能成为肠道菌群-BCAAs 代谢途径的合理干预手段,但限制 BCAAs 摄入防治心血管疾病仍需长期研究证明其安全性和代谢功效。

3 小结与展望

临床研究证实外周血中 BCAAs 水平可作为心血管疾病如冠心病、心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压等的预测和诊断标志物,且一旦整合到现有的临床风险管控中,可以为心血管疾病带来新的防治方法。除外周血外,其他临床生物样本如尿液和粪便中 BCAAs 水平的预防、诊断和预后价值尚待研究。同时,在控制混杂因素的基础上,未来临床试验亟需综合评价心血管病患者外周血中 BCAAs 水平和肠道菌群结构、特征的关系,从而更加明确肠道菌群-BCAAs 代谢途径在心血管疾病中的角色和作用。对膳食营养物质摄入与肠道菌群介导的

BCAA 生物合成/代谢之间相互作用的更深入理解,可用于界定不同个体在心血管疾病发展过程中的风险,并提供降低疾病发展的潜在治疗靶标。基础研究表明益生菌/益生元、小分子药物/化合物、天然药物、粪菌移植和膳食营养物质等均可调控肠道菌群-BCAAs 代谢途径,但未来还需开展高质量的临床研究,为其在心血管病治疗中的应用提供依据。

参考文献:

- [1] 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2019概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833–854.
- [2] 张健美, 景永帅, 张丹参. 动脉粥样硬化的发病机制及治疗[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 472.
- [3] Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(4): 582–592.
- [4] Shah SH, Sun JL, Stevens RD, et al. Baseline metabolomic profiles predict cardiovascular events in patients at risk for coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(5): 844–850.e1.
- [5] 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.
- [6] Liu H, Chen X, Hu X, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 68.
- [7] Zeng SL, Li SZ, Xiao PT, et al. Citrus polymethoxyflavones attenuate metabolic syndrome by regulating gut microbiome and amino acid metabolism[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(1): eaax6208.
- [8] Yang RY, Wang SM, Sun L, et al. Association of branched-chain amino acids with coronary artery disease: a matched-pair case-control study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(10): 937–942.
- [9] Hu W, Sun L, Gong Y, et al. Relationship between branched-chain amino acids, metabolic syndrome, and cardiovascular risk profile in a Chinese population: a cross-sectional study[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 8173905.
- [10] Zhang ZY, Marrachelli VG, Yang WY, et al. Diastolic left ventricular function in relation to circulating metabolic biomarkers in a population study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(1): 22–32.
- [11] Bhattacharya S, Granger CB, Craig D, et al. Validation of the association between a branched chain amino acid metabolite profile and extremes of coronary artery disease in patients referred for cardiac catheterization[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 191–196.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Lim LL, Lau ESH, Fung E, et al. Circulating branched-chain amino acids and incident heart failure in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes register[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(3): e3253.
- [19] 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.
- [20] 韩鹏, 刘浩林, 汪钦, 等. 支链氨基酸水平与充血性心力衰竭患病风险的相关性[J]. 心脏杂志, 2019, 31(4): 417–421.
- [21] 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.
- [22] 裴力刚, 陈锐华, 李俭春, 等. 慢性心力衰竭病人的营养状况与血浆氨基酸谱分析[J]. 中国循环杂志, 1998, 13(3): 155–157.
- [23] Li R, He H, Fang S, et al. Time series characteristics of serum branched-chain amino acids for early diagnosis of chronic heart failure[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(5): 2121–2128.
- [24] Lu G, Sun H, She P, et al. Protein phosphatase 2Cm is a critical regulator of branched-chain amino acid catabolism in mice and cultured cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1678–1687.
- [25] 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.
- [26] Portero V, Nicol T, Podliesna S, et al. Pro-arrhythmic effects of elevated branched chain amino acid levels[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(7): 1742–1757.
- [27] 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]. *Cir Genom Precis Med*, 2018, 11(4): e002157.
- [28] 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.
- [29] 隋小芳, 杨睿悦, 郭金发, 等. 血清支链氨基酸水平升高与颈动脉斑块的关系[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(3): 181–184.
- [30] Martinet W, De Loof H, De Meyer GRY. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 601–607.
- [31] 崔梦竹, 姜晓峰, 梁红艳. 氨基酸通过mTORC1通路调节自噬的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6): 1094–1097.
- [32] Zhang X, Sergin I, Evans TD, et al. High-protein diets increase cardiovascular risk by activating macrophage mTOR to suppress mitophagy[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(1): 110–125.
- [33] Mirmiran P, Teymouri F, Asghari G, et al. Dietary intakes of branched chain amino acids and the incidence of hypertension: a population-based prospective cohort study[J]. *Arch Iran Med*, 2019, 22(4): 182–188.
- [34] 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.
- [35] Flores-Guerrero JL, Connelly MA, Shalaurava 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.
- [36] 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.
- [37] Biswas D, Tozer K, Dao KT, *et al*. Adverse outcomes in obese cardiac surgery patients correlates with altered branched-chain amino acid catabolism in adipose tissue and heart[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 534.
- [38] Puskarich MA, McHugh C, Flott TL, *et al*. Serum levels of branched chain amino acids predict duration of cardiovascular organ failure in septic shock[J]. *Shock*, 2021, 56(1): 65 – 72.
- [39] 杜朝升, 冯禹楠, 汪 钦, 等. 支链氨基酸代谢紊乱对2型糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响[J]. *心脏杂志*, 2019, 31(6): 627 – 632.
- [40] 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.
- [41] 张小芳, 王 欣, 汪惠琴, 等. 人体肠道菌群代谢氨基酸产生短链脂肪酸及对细胞通透性的影响[J]. *中国食品学报*, 2021, 7: 60 – 67.
- [42] Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2930 – 2946.
- [43] Crovesy L, El-Bacha T, Rosado EL. Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity[J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2161 – 2170.
- [44] Liu R, Hong J, Xu X, *et al*. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 859 – 868.
- [45] Nie Q, Hu J, Gao H, *et al*. Bioactive dietary fibers selectively promote gut microbiota to exert antidiabetic effects[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(25): 7000 – 7015.
- [46] Biswas D, Pulinkunnil T. Disrupted branched-chain amino acid catabolism impair cardiac insulin signaling and is associated with adverse cardiometabolic outcomes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 153: 93 – 94.
- [47] Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, *et al*. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969 – 972.
- [48] Yang Y, Zhao M, He X, *et al*. Pyridostigmine protects against diabetic cardiomyopathy by regulating vagal activity, gut microbiota, and branched-chain amino acid catabolism in diabetic mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 647481.
- [49] 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.
- [50] Tso SC, Qi X, Gui WJ, *et al*. Structure-based design and mechanisms of allosteric inhibitors for mitochondrial branched-chain α -ketoacid dehydrogenase kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(24): 9728 – 9733.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 陈 梦, 马红梅, 曾文莉, 等. 粪菌移植方法学现状[J]. *医学综述*, 2018, 24(23): 4673 – 4677.
- [55] Tuccinardi D, Perakais 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.
- [56] Navarro SL, Tarkhan A, Shojaie A, *et al*. Plasma metabolomics profiles suggest beneficial effects of a low-glycemic load dietary pattern on inflammation and energy metabolism[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(4): 984 – 992.
- [57] 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.
- [58] Latimer MN, Sonkar R, Mia S, *et al*. Branched chain amino acids selectively promote cardiac growth at the end of the awake period[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 157: 31 – 44.
- [59] Zhang L, Yue Y, Shi M, *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.

(收稿日期: 2021-08-21; 接受日期: 2022-02-11)