

改善心肌代谢药物临床应用中国专家共识(2021)

中国老年医学学会心电及心功能分会 中国医师协会心血管内科分会 中国心衰中心联盟专家委员会

通信作者:杨杰孚,北京医院心血管内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 100730, Email: yangjiefu2011@126.com

【摘要】 心肌代谢和能量供应障碍在心血管疾病病理、生理中起重要作用,心肌代谢和能量供应发生障碍的中间环节成为治疗和预防心力衰竭(心衰)的潜在靶点。用于改善心肌代谢和能量供应的药物,通过改变底物利用、改善线粒体电子传递链功能、增加能量从线粒体到细胞质运输,有望进一步优化心血管疾病治疗,改善患者症状和预后。为此,中国老年医学学会心电及心功能分会、中国医师协会心血管内科分会和中国心衰中心联盟专家委员会共同组织全国相关专家制定本共识,目的是规范改善心肌代谢和能量供应药物在心衰及相关疾病中的使用。

【关键词】 心肌; 能量代谢; 药物疗法

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.09.001

Chinese Expert Consensus on Clinical Application of Drugs to Improve Cardiac Metabolism(2021)

China Geriatrics Society Electrocardiograph and Cardiac Function Branch, Chinese Medical Doctor Association Cardiovascular Internal Medicine Branch, Expert Committee of Chinese Heart Failure Center Alliance
Corresponding author: Yang Jiefu, Department of Cardiology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China. Email: yangjiefu2011@126.com

【Key words】 Myocardium; Energy metabolism; Drug therapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.09.001

前 言

心脏是机体能量需求和消耗最多的器官。心肌代谢和能量供应障碍参与了多种心血管疾病的病理过程。用于改善心肌代谢和能量供应的药物(改变底物利用、改善线粒体电子传递链功能、增加能量从线粒体到细胞质运输)有望进一步优化心血管疾病治疗,改善患者症状和预后。为增进广大临床医生对此类药物的理解,促进合理、规范使用,中国老年医学学会心电及心功能分会、中国医师协会

心血管内科分会心力衰竭(心衰)学组和中国心衰中心联盟专家委员会组织专家组,根据国内外最新临床研究成果,参考相关指南,结合我国国情和临床实践,撰写本专家共识。

生理状态下心肌能量代谢的底物利用

心跳的维持需足够能量供应和对快速改变的代谢底物的适应。心脏能量储备仅可维持数秒,心脏正常工作依赖于能量的持续生成。心脏能量代谢的主要环节是底物利用、线粒体氧化磷酸化、三磷酸腺苷(ATP)运输及利用,这三个环节必须协调有序才能满足心脏的高耗能需求(图1)。为满足心脏的能量需求,线粒体系统根据底物利用率、激素水平、氧气和营养状态转换其对底物的利用。心脏产生乙酰辅酶A大部分来自脂肪酸(60%~90%)和碳水化合物(葡萄糖和乳酸占10%~30%),而少量来自酮体和氨基酸(5%~10%)。不同底物氧化磷酸化所消耗的氧气和产生ATP的能效不同。心脏能量95%以上来自线粒体氧化磷酸化,其余由葡萄糖糖酵解和三羧酸循环提供。心肌包含两种主要能量形式:ATP和磷酸肌酸,其中ATP用于水解供能,而磷酸肌酸则协同ATP运输和为ATP提供缓冲。

一、脂肪酸代谢

脂肪酸是健康心脏利用的底物,三酰甘油是心脏脂肪酸的主要来源。血液中脂肪酸被心肌细胞膜上的脂肪酸转运蛋白摄取,酯化成三酰甘油后存储,在需要时水解并形成脂肪酰辅酶A。线粒体是脂肪酸生成ATP的主要场所,脂肪酰辅酶A通过一系列氧化、水合、硫解反应,生成乙酰辅酶A和还原性氢载体供给电子传递链;乙酰辅酶A则进入三羧酸循环供能,并产生更多还原性氢载体。

二、葡萄糖代谢和处于应激下的心脏

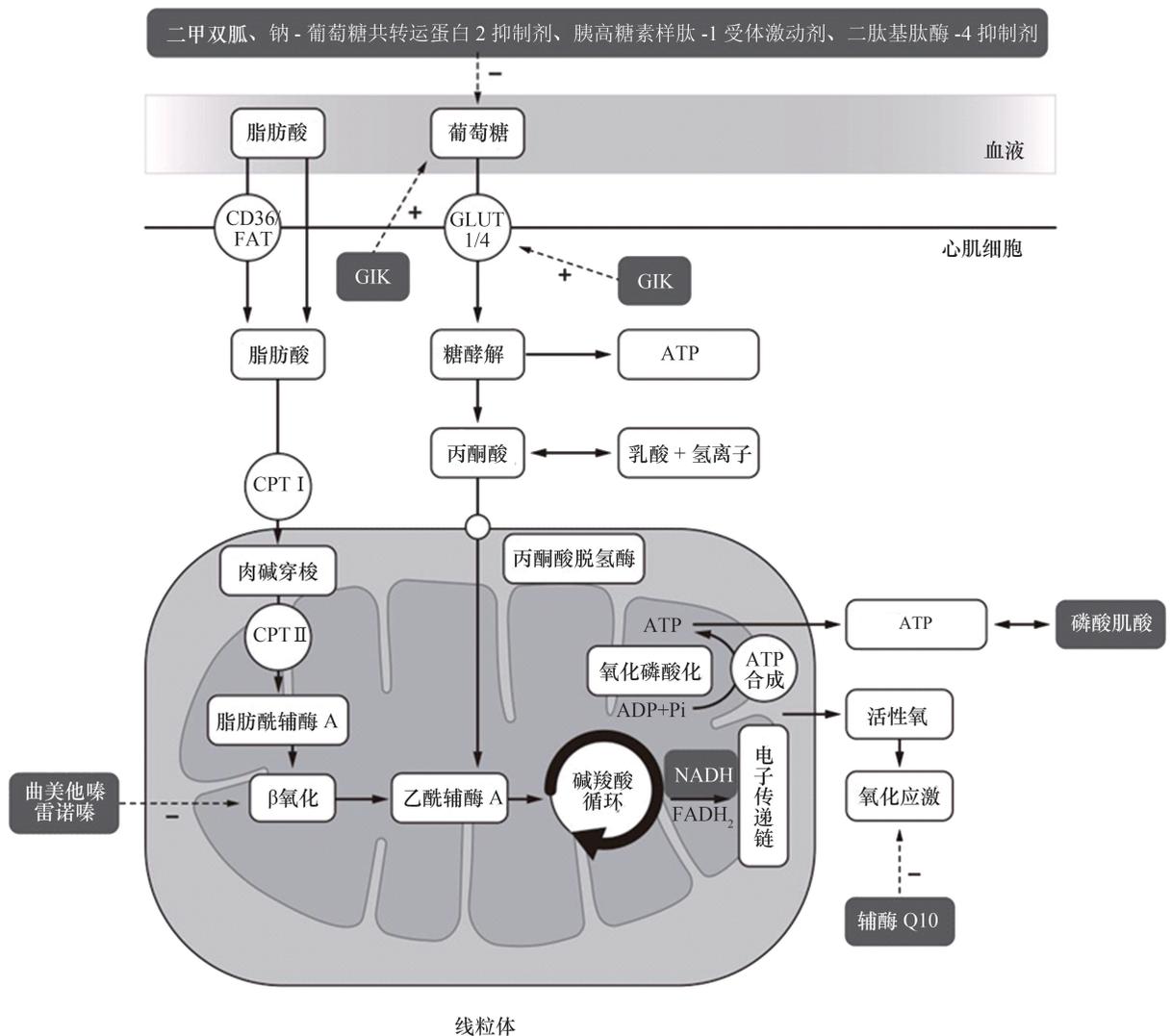
葡萄糖也是心肌细胞重要的能量供应底物。心肌葡萄糖摄取是由跨质膜葡萄糖梯度和质膜中葡萄糖转运体的数量决定,这一过程受胰岛素、运动和缺血的刺激,受脂肪酸抑制。进入心肌细胞的葡萄糖进行糖酵解,产生 2 个丙酮酸、2 个 ATP 和 2 个还原态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(还原态为 NADH,氧化态为 NAD^+) 分子。部分丙酮酸在胞浆中生成乳酸,而少量生成的 ATP 对调控肌质网钙回收和心肌舒张至关重要。进入线粒体的丙酮酸,通过丙酮酸脱氢酶氧化生成乙酰辅酶 A。在缺氧、增加心脏负荷和进食大量碳水化合物时,心肌代谢从利用脂肪转为利用碳水化合物。从脂肪酸氧化完全转变为碳水化合物氧化将使心肌氧效率提高 12%~14%,有益于处于应激状态的心脏。

三、其他物质代谢

代谢中间产物也可作为底物为心肌提供能量,如糖酵解中间产物乳酸、脂肪酸氧化的中间产物酮体。正常情况下,酮体氧化仅提供心脏所需能量的 5%。饥饿时脂肪分解和酮体的产生增加。酮体是饥饿状态下心肌代谢的重要底物。支链氨基酸是糖异生、能量产生及脂肪酸和胆固醇合成的重要前体,可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,影响组织生长和胰岛素敏感性。

病理状态下和特殊人群的心肌代谢变化

心肌代谢和收缩功能间存在复杂关系。代谢紊乱(糖尿病、代谢综合征)会导致心肌底物利用、能量产生或将能量传递给收缩蛋白的能力受损,从



注: FAT: 脂肪酸转移酶; GLUT: 葡萄糖转运体; GIK: 葡萄糖-胰岛素-钾; CPT: 肉碱脂酰转移酶; ATP: 三磷酸腺苷; ADP: 二磷酸腺苷; Pi: 无机磷酸盐; NADH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; FADH₂: 黄素腺嘌呤二核苷酸

图 1 心肌代谢和能量供应及相关药物作用靶点示意图

而诱发心衰和心肌病。严重心肌代谢障碍是遗传性心肌病的主要病因,如线粒体心肌病。后天获得的心血管疾病,如心衰、缺血性心肌病、心肌肥厚等,同样存在心脏能量代谢紊乱,发生底物利用转变、线粒体结构改变和功能障碍、ATP 合成运输障碍等,促使心脏结构和功能障碍进一步恶化。

一、心衰时心肌能量代谢的变化

随着心脏做功(压力-容积面积)增加,心肌耗氧量呈线性增加,与健康人群相比,心衰患者心肌耗氧量-压力-容积面积关系曲线斜率降低,难以将能量从脂肪酸、葡萄糖和其他底物传递到收缩做功,尤其是在压力和(或)容量超负荷状态下。

衰竭时心肌会发生底物利用的转变,早期心肌脂肪酸氧化代谢率基本保持正常或轻微增加,晚期心肌脂肪酸氧化下降,葡萄糖摄取和糖酵解增强及糖酵解和葡萄糖氧化间脱耦合。衰竭心脏酮体氧化增加,射血分数降低心衰(HFrEF)患者脂肪酸氧化从 85.9% 减少至 71.4%,主要被酮体取代^[1]。与脂肪酸相比,酮体氧化每摩尔氧产生更多的 ATP,这种底物变化是心脏的适应性机制,是左心室重构的生化标志,但持续的底物变化则可能成为促进心衰发展、恶化的关键因素,参与收缩/舒张功能障碍的发生和进展。因此,优化心肌代谢可改善心肌收缩功能,减缓病理性左心室重构进程。

衰竭时心肌还在线粒体功能和高能磷酸盐代谢受损。线粒体对钙离子摄取受损和活性氧簇(ROS)产生增加。线粒体电子传递链是 ROS 主要来源,心衰时线粒体产生大量 ROS。衰竭心脏心肌组织内 ATP 含量下降,同时总肌酸和磷酸肌酸的水平降低。扩张型心肌病患者心肌磷酸肌酸/ATP 比值下降是心血管死亡的预测因素^[2]。衰竭时心肌能量耗尽导致心肌细胞死亡和泵衰竭,提高 ATP 产生和改善高能磷酸盐代谢是改善衰竭心脏功能的潜在途径。

二、心肌缺血时心肌能量代谢的变化

缺血性心肌病约占我国住院 HFrEF 患者的 47.8%^[3]。缺血心肌的代谢改变与组织缺血程度密切相关,轻度缺血时能量代谢无明显变化;中度缺血时脂肪酸氧化增强,糖酵解加速,葡萄糖氧化磷酸化受抑制;严重缺血时糖酵解产生的 ATP 成为维持心肌细胞存活唯一能量来源,细胞内大量代谢产物堆积导致酸中毒。

缺血心肌代谢改变与缺血时间密切相关。缺血早期(数秒)细胞发生酸中毒,氧化磷酸化减弱,减少

了缺血心肌对氧的需求,发挥一定的保护作用,但缺血区域心肌收缩降低;缺血后期,酸中毒加重,肌质网对钙离子的摄取及对钙离子的亲和力减弱,心肌舒张功能受损,糖酵解酶活性受抑^[4],细胞内外离子浓度稳态破坏,线粒体功能障碍,最终导致心肌细胞坏死或凋亡。

三、糖尿病时心肌代谢和能量供应的变化

心肌能量代谢紊乱参与糖尿病心肌病发生、发展。糖尿病患者心肌脂肪酸氧化增加、葡萄糖氧化降低,未控制的糖尿病患者中脂肪酸氧化可高达心脏能量需求的 90%~100%。糖尿病患者心肌细胞膜葡萄糖受体减少、葡萄糖氧化限速酶活性下降,循环中脂肪酸水平增高,脂肪酸氧化速率增加,抑制葡萄糖氧化。脂肪酸氧化较葡萄糖氧化多消耗 10% 的氧才能产生等量 ATP。糖尿病患者还存在线粒体功能/肌酸激酶反应紊乱。无心脏病证据的 2 型糖尿病患者心肌磷酸肌酸/ATP 比值已明显降低^[5]。当糖尿病患者面临缺血、应激、心脏负荷增加时,代谢障碍损害心脏从脂肪酸利用转换为葡萄糖利用的能力,增加对缺氧损伤的易损性。研究结果显示,线粒体代谢关键酶(如线粒体乙醛脱氢酶 2)在调节糖尿病心脏代谢紊乱中起重要作用^[6]。

四、肥胖时心肌代谢和能量供应的变化

肥胖患者血中游离脂肪酸水平升高,导致心肌细胞中三酰甘油积聚,脂毒性代谢中间产物大量堆积,诱导胰岛素抵抗、葡萄糖利用降低,出现高葡萄糖和高胰岛素血症,激活炎症因子,影响代谢相关酶活性,使能量产生减少。异位脂肪沉积,包括肝脏和心外膜脂肪,可能增加动脉粥样硬化和心血管疾病风险。遗传性脂肪酸代谢异常可导致早发心肌病。心肌脂质中间代谢产物的积累,损害心肌葡萄糖摄取,促进心肌损伤和病理性左心室重构。

五、病理性心肌肥厚时心肌能量代谢的变化

病理性心肌肥厚时,肥大心肌细胞相对缺氧,对脂肪酸的摄取降低,糖酵解速率提升,葡萄糖逐渐取代脂肪酸成为心肌主要的能量物质。研究结果显示,在心肌肥厚发生过程中,需要增加消耗葡萄糖支持门冬氨酸合成,从而驱动生物合成,保持脂肪酸代谢可防止代谢流量转向合成代谢途径,并维持分解代谢产生能量,从而防止心肌肥厚并改善心肌能量代谢。

六、老年人心肌能量代谢的变化

衰老心脏能量仍主要来自脂肪酸氧化,但葡萄糖氧化率降低,ATP 产能和 ATP 酶活性均不同程度降低,且能量利用障碍,可能是衰老心脏舒张、收缩功能

障碍的重要原因。同时衰老心肌线粒体数量减少、体积变小、形态异常、氧化呼吸功能降低,均为衰老心肌细胞能量匮乏的亚细胞病理基础。

代谢评估方法

代谢评估用于检测患者心脏和(或)全身代谢水平,指导心肌代谢药物合理应用。心肌耗氧量是定量评估心肌能量消耗的指标,准确测量需通过有创方法获取冠状动脉和冠状静脉窦血,测定血红蛋白和氧含量后计算得出。有创的心肌活检可直接测量相关通路或分子的表达及活性。无创方法主要包括以下内容。

一、血液检查

血液检查是临床常用的代谢评估检查方法,血糖、血脂、尿酸、肌酐、甲状腺激素、儿茶酚胺水平检测,可间接反映心脏代谢情况。疑似遗传性心肌代谢异常的患者可进行血液全基因组技术检测。

二、影像学检查

心肌耗氧量是定量测量心肌能量消耗的指标,需通过有创方法测量。心肌耗氧量与左室内压力呈正比,在收缩期心室压力曲线下所包含的面积为张力时间指数,能评估心肌耗氧。超声心动图检查可测量左心室收缩末圆周室壁应力,以左心室收缩末圆周室壁应力乘以射血时间评估张力时间指数,可反映心肌耗氧。

代谢显像技术可评估心血管系统蛋白质、葡萄糖、脂肪等物质代谢及耗氧量、能量代谢等,包括:(1) ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(PET)评价心肌葡萄糖摄取;(2) ^{11}C -棕榈酸 PET 显像评价心肌脂肪酸代谢;(3) ^{15}O -氧 PET 显像联合测量动脉-冠状窦耗氧量计算心肌耗氧量;(4)心血管磁共振波谱成像(CMRS): ^{31}P -CMRS 检测磷酸单酯、磷酸二酯、磷酸肌酸、无机磷、ATP 的共振峰,通过磷酸肌酸/ATP 比值反映心肌细胞能量状态。

三、运动试验

运动试验,如 6 min 步行试验、心电图运动试验、心肺运动试验可间接反映患者在运动状态下心肌代谢的动态变化。

四、代谢评估量表

代谢评估量表泛指所有可通过数学模型分析代谢指标以反映心脏和(或)全身代谢的检测方法,如体质指数、腰臀指数、血脂异常心血管风险分层等,但目前此类量表对心肌代谢评估效力还需验证。

改善心肌代谢和能量供应的相关药物

改善心肌代谢和能量供应的药物主要通过调节底物利用、线粒体功能、ATP 合成及转运等方面发挥作用(表 1),是改善心脏功能和延缓心脏疾病进展的新策略。

一、调节底物利用

(一)调节脂肪酸代谢

1. 曲美他嗪:通过阻断长链 3-酮酯酰辅酶 A 硫解酶抑制脂肪酸的 β -氧化,促进葡萄糖氧化。在缺血细胞中,相比 β -氧化过程,通过葡萄糖氧化获得能量的耗氧量较低。细胞在缺氧或缺血情况下,曲美他嗪通过增强葡萄糖氧化优化能量代谢,阻止细胞内 ATP 水平下降,维持缺血过程中适当的能量代谢。其作用机制有别于传统抗心肌缺血药物,不影响冠状动脉血流、心率和血压,不减弱心肌收缩,较少引起血流动力学变化,因此可用于传统抗心肌缺血药物不耐受的患者,还被认为可用于冠状动脉微循环障碍导致的心绞痛。

曲美他嗪可减少心绞痛发作。一项最新随机对照研究中,在标准治疗基础上加用曲美他嗪,平均随访 47.5 个月,不减少主要复合终点事件(心源性死亡、因心脏原因住院、因心绞痛再发或持续需要增加、更换抗心绞痛药物或增加剂量、因心绞痛再发或持续需行冠状动脉造影),但长期服用安全^[7]。国内自身对照多中心研究结果显示,冠心病合并左心室射血分数(LVEF) $<40\%$ 的患者在常规治疗基础上加用曲美他嗪能明显提高 LVEF,减少心绞痛发作频率^[8]。纳入 17 项研究 955 例患者的荟萃分析结果表明,曲美他嗪可改善心衰患者的心功能分级和 LVEF^[9]。

(1)适应证:①冠心病患者改善缺血、减轻症状的辅助治疗;②作为冠心病患者治疗药物(β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物及钙通道阻滞剂)不能耐受时的替代治疗;③合并冠心病的 HFrEF 患者。

(2)禁忌证:①帕金森病、帕金森综合征、震颤和不宁腿综合征等运动障碍;②估算的肾小球滤过率(eGFR) $<30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 。

(3)使用方法:平片每次 20 mg、3 次/d,缓释片每次 35 mg、2 次/d;eGFR 为 30~60 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 时,平片 20 mg/次、2 次/d,缓释片 35 mg/次、1 次/d。

2. 雷诺嗪:雷诺嗪属于部分脂肪酸氧化抑制剂,抑制线粒体的脂肪酸 β 氧化,增加心肌葡萄糖

表 1 改善心肌代谢和能量供应的药物

药物名称	药物作用	临床应用
曲美他嗪	抑制脂肪酸氧化	缓解心绞痛
雷诺嗪	抑制脂肪酸氧化	冠心病合并射血分数降低心衰
	抑制晚钠电位	缓解心绞痛
左卡尼汀	促进脂肪酸氧化	终末期肾病血液透析继发左卡尼汀缺乏；原发性或继发性卡尼汀缺乏
二甲双胍	激活肝脏腺苷酸活化蛋白激酶，促进葡萄糖氧化	2 型糖尿病
钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂	抑制肾小管对葡萄糖吸收；增加血酮体和游离脂肪酸及其代谢过程中关键酶的表达和活性；降低有心血管疾病和(或)多种危险因素 2 型糖尿病患者的主要心血管事件；降低 2 型糖尿病患者心衰住院风险；降低射血分数下降的心衰患者因心衰住院风险	2 型糖尿病伴动脉粥样硬化性心血管疾病或动脉粥样硬化性心血管疾病高危因素患者；射血分数降低的心衰
胰高糖素样肽-1 受体激动剂	增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌，延缓胃排空，抑制食欲；降低有心血管疾病和(或)多种危险因素 2 型糖尿病患者的主要心血管事件	2 型糖尿病伴动脉粥样硬化性心血管疾病或动脉粥样硬化性心血管疾病高危因素患者
二肽基肽酶-4 抑制剂	降低内源性胰高糖素样肽-1 降解	2 型糖尿病；2 型糖尿病伴心衰避免使用沙格列汀
葡萄糖-胰岛素-钾辅酶 Q10	促进葡萄糖氧化 线粒体酶复合体的辅酶； 抗氧化； 清除线粒体活性氧簇	需静脉补液治疗的糖尿病、缺血性心脏病 病毒性心肌炎或慢性心衰的辅助治疗
烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	细胞氧化还原反应的重要辅酶； 参与氧化磷酸化产生三磷酸腺苷； 激活沉默调节蛋白	冠心病、心肌炎的治疗
静脉补铁	参与细胞代谢、氧气运输、氧气储存、底物利用、氧化磷酸化； 纠正铁缺乏导致的线粒体能量生产障碍	铁缺乏
磷酸肌酸	三磷酸腺苷的储存和转运形式	缺血状态下的心肌代谢异常

氧化。雷诺嗪还选择性抑制晚钠电流，减少缺血心肌细胞内钙超载，改善舒张期心室壁张力和冠状动脉血流，具有抗心律失常作用。

单独使用缓释雷诺嗪或与阿替洛尔、氨氯地平或地尔硫卓联合使用时能改善运动表现，延长运动时间，减少心绞痛发作^[10]。雷诺嗪与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂合用时，也能减少糖尿病患者心绞痛频率和硝酸甘油的使用^[11]。雷诺嗪尚缺乏减少主要心血管事件的证据。对冠状动脉介入治疗(不完全血运重建)术后患者，雷诺嗪对因缺血导致的血运重建或住院治疗均无明显影响^[12]。

(1)适应证：①冠心病患者缓解心绞痛的二线用药；②冠心病患者 β 受体阻滞剂禁忌、不耐受或不能完全缓解症状时，联用雷诺嗪治疗心绞痛。

(2)禁忌证：① eGFR < 30 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻²；②肝功能异常。

(3)使用方法：起始剂量每次 500 mg、2 次/d，最大剂量每次 1 000 mg、2 次/d。雷诺嗪主要通过细胞色素 P450 3A4 代谢，与细胞色素 P450 3A4 抑制剂(如地尔硫卓、酮康唑、大环内酯类抗生素)联合使用时，血浆浓度增加。雷诺嗪使辛伐他汀的血药浓度增加约两倍，应避免合用。

(4)不良反应：①恶心、全身无力和便秘；②延长 QTc 间期，与剂量相关，使用期间需注意监测 QTc 间期。

3. 左卡尼汀：左卡尼汀又名 L-肉碱或左旋肉碱，主要功能是作为载体，转运长链脂肪酸从胞浆到线粒体参与 β -氧化。另外左卡尼汀调节线粒体内乙酰辅酶 A/游离辅酶 A 比例，维持丙酮酸脱氢酶功能。在心肌缺血缺氧时，脂肪酰辅酶 A 堆积，游离卡尼汀因大量消耗而减低。外源性肉碱衍生物可增强线粒体功能，在脂肪酸和葡萄糖氧化中发

挥重要作用,改善胰岛素抵抗。乙酰左旋肉碱对脑组织和疼痛神经病变有益;丙酰左旋肉碱对外周动脉疾病、冠心病和卒中患者有益。

急性心肌梗死患者补充左卡尼汀(9 g/d 静脉滴注 5 d 后,改为 4 g/d 口服 6 个月),降低 5 d 病死率,但不改善 6 个月的病死率^[13]。急性心肌梗死患者给予左卡尼汀(9 g/d 静脉滴注 5 d 后,改为 6 g/d 口服 6 个月)减小左心室舒张末期容积,但不改善 LVEF^[14]。对 60 例心衰患者的随机对照研究中,左卡尼汀(1.5 g/d,3 个月)治疗改善心脏舒张功能^[15]。70 例扩张型心肌病患者接受长期左卡尼汀治疗组病死率低于安慰剂组^[16]。

(1)适应证:①慢性肾功能衰竭患者长期血液透析继发左卡尼汀缺乏;②原发性卡尼汀缺乏症;③先天性代谢异常导致继发性卡尼汀缺乏症。

(2)禁忌证:对左卡尼汀过敏者。

(3)使用方法:血浆左卡尼汀波谷浓度低于正常(40~50 μmol/L)开始治疗,起始剂量 10~20 mg/kg,治疗第 3 或第 4 周时调整剂量(5 mg/kg),每次血透后 2~3 min 静脉推注。口服为 1~3 g/d。

(4)不良反应:①恶心和呕吐;②癫痫发作,有癫痫病史患者可加重癫痫,使用前应测定血浆左卡尼汀浓度;③过敏。

(二)调节糖代谢

1. 二甲双胍:二甲双胍主要通过减少肝糖输出、改善胰岛素抵抗、减少小肠内葡萄糖吸收和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)而降低血糖,具有良好的单药/联合治疗疗效和安全性、卫生经济学效益、明确的预防心血管并发症等临床证据。二甲双胍通过 AMPK 和调节脂质及糖代谢改善心肌能量代谢状态。二甲双胍通过增加一氧化氮生物利用度,减少间质纤维化,减少晚期糖基化终末产物的沉积,抑制心肌细胞凋亡,延缓心脏重构。

肥胖 2 型糖尿病患者使用二甲双胍降低全因死亡和心肌梗死风险^[17],二甲双胍获益显著优于磺脲类和胰岛素^[18]。二甲双胍可能与降低糖尿病合并心衰患者病死率和再入院率相关。纳入 9 项观察性研究的荟萃分析结果显示,二甲双胍可能降低合并糖尿病心衰患者的死亡风险(对照组主要为磺脲类药物)^[19]。

(1)适应证:①如无禁忌证和不耐受,是治疗 2 型糖尿病的首选和全程药物;②超重或肥胖 2 型糖尿病患者的首选用药;③有效降低糖尿病前期人

群发生 2 型糖尿病风险。

(2)禁忌证:①eGFR<30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²;②组织缺氧疾病(如失代偿心衰、呼吸衰竭等);③严重感染和外伤;④过敏;⑤急性或慢性代谢性酸中毒;⑥酗酒;⑦维生素 B₁₂、叶酸缺乏。

(3)使用方法:起始剂量 500 mg/d,最佳有效剂量 2 000 mg/d,最大推荐剂量可达 2 550 mg/d,随 3 餐分次服用。稳定性心衰的 2 型糖尿病患者,如 eGFR>30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²,可继续使用二甲双胍,但不稳定或失代偿需住院治疗的心衰患者应避免使用。

(4)不良反应:①主要为消化道反应,通常可逐渐耐受或症状消失;②乳酸酸中毒,罕见但严重。

2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i):作用机制为:①抑制肾小管对原尿中葡萄糖吸收,增加尿糖排泄,从而降低血糖;②降低循环中葡萄糖水平,增加血酮体和游离脂肪酸;③增加酮体和脂肪酸代谢过程中关键酶的表达和活性,降低葡萄糖有氧氧化。

SGLT2i 治疗可降低糖尿病患者心血管事件风险,可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病或具有动脉粥样硬化性心血管疾病高危因素的 2 型糖尿病患者主要心血管事件(MACE)^[20]。亚组分析结果显示,在合并心肌梗死患者中 SGLT2i 亦显著降低上述风险^[21]。SGLT2i 治疗可改善 HFrEF 患者预后,在目前心衰指南推荐的心衰治疗基础上,达格列净降低 HFrEF 患者主要终点事件风险 26%、降低心血管死亡风险 18%^[22]。有研究结果证实,目前心衰指南推荐的心衰治疗基础上,加用恩格列净可降低 HFrEF 患者心血管死亡或心衰住院风险的 25%,降低心衰住院的风险 30%^[23]。亚组分析显示这一保护作用与有无糖尿病无关。索格列净可降低近期心衰恶化住院的 2 型糖尿病患者心血管死亡或心衰住院复合终点,亚组分析中 LVEF>50% 患者仍获益,提示 SGLT2i 可能改善射血分数保留的心衰(HFpEF)患者预后^[24]。

(1)适应证:①美国纽约心功能分级 II~IV 级 HFrEF 伴或不伴 2 型糖尿病患者,在目前指南推荐药物治疗的基础上,使用 SGLT2i 以降低心衰住院率和心血管死亡风险;② 2 型糖尿病伴动脉粥样硬化性心血管疾病或动脉粥样硬化性心血管疾病高危因素患者,推荐使用 SGLT2i 以降低心血管事件风险。

(2)禁忌证:①I 型糖尿病患者,因糖尿病酮症

酸中毒的风险增加;②过敏;③妊娠和哺乳期妇女;④肾功能不全, $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 禁用达格列净, $eGFR < 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 禁用恩格列净。

(3) 使用方法: 清晨口服, 1 次/d。轻中度肝功能异常无需调整剂量。轻度肾功能不全无需调整剂量, $eGFR < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 慎用。

(4) 不良反应: ①泌尿生殖道感染: 多为轻中度细菌或真菌感染, 常规抗感染治疗有效。建议注意外阴部卫生, 适量饮水, 保持排尿通畅。②酮症酸中毒: 少见。如出现可疑症状需立即检测血酮体和动脉血气, 如确诊立即停药, 按酮症酸中毒治疗; 使用该药前建议检测血胰岛素和 C 肽水平。③容量不足: 与利尿药合用时, 注意调整利尿药剂量。④在入量不足或体液丢失较多时暂停, 以避免发生急性肾损伤。⑤会阴坏死性筋膜炎: 罕见, 表现为生殖器或会阴部位疼痛、红斑或肿胀, 并伴发热。

3. 胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA): 通过模拟天然胰高糖素样肽-1 激活 GLP-1 受体, 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌, 并能延缓胃排空, 通过中枢性食欲抑制减少进食量, 从而达到降低血糖的作用。GLP-1RA 单独使用发生低血糖的风险小, 兼具减重、降压、改善血脂的作用。

对合并动脉粥样硬化性心血管疾病或心血管风险极高危的 2 型糖尿病患者, 在标准治疗基础上使用 GLP-1RA 显著减少 MACE 发生率或有减少 MACE 的趋势。在糖尿病患者中, 利拉鲁肽 (1.8 mg/d) 降低 MACE 风险 13%^[25]; 司美鲁肽 (0.5~1.0 mg/周 1 次) 降低 MACE 风险 26%^[26]; 度拉糖肽 (1.5 mg/周 1 次) 降低 MACE 风险 12%^[27]。同时, GLP-1RA 不降低也不增加心衰住院风险。在 2 型糖尿病或非糖尿病 HFrEF 患者中进行的短期、小样本随机对照研究结果显示, 利拉鲁肽不改善 HFrEF 患者的心功能和预后^[28]。

(1) 适应证: ① GLP-1RA 可单独使用, 也与除二肽基肽酶 4 抑制剂 (DPP-4i) 以外的其他降糖药物联合治疗血糖控制不达标的患者; ② 对合并动脉粥样硬化性心血管疾病或极高危心血管疾病风险患者, 无论基线糖化血红蛋白或个体化糖化血红蛋白目标值如何, 建议联合具有心血管获益证据的 GLP-1RA, 以降低心血管事件风险。

(2) 禁忌证: ① 甲状腺髓样癌病史或家族史患者; ② 多发性内分泌腺瘤病 2 型患者; ③ $eGFR < 15$

$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; ④ 过敏; ⑤ 妊娠或哺乳期妇女; ⑥ 合并严重胃肠道疾病 (如炎症性肠病、重度胃轻瘫); ⑦ 有胰腺炎病史或高风险的患者。

(3) 不良反应: ① 胃肠道反应: 常见, GLP-1RA 有延缓胃排空的作用, 剂量依赖性, 建议小剂量起用, 逐渐加量; ② 急性胰腺炎: 如怀疑发生胰腺炎, 应立即停药; ③ 低血糖: 在含有磺脲类或胰岛素在内的二联或三联降糖治疗方案中, 加用 GLP-1RA 时, 建议减少磺脲类或胰岛素的剂量或停用其中一个降糖药物, 以减少低血糖发生风险。

4. 二肽基肽酶-4 抑制剂: DPP-4i 通过抑制 DPP-4 活性, 降低 GLP-1 裂解, 从而促进胰岛素分泌。目前已完成 5 项 DPP-4i 的心血管结局研究, 主要纳入 2 型糖尿病伴动脉粥样硬化性心血管疾病或动脉粥样硬化性心血管疾病高危因素的患者, 对 MACE 的影响均为中性。沙格列汀可显著增加心衰住院率^[29], 西格列汀^[30] 和利格列汀^[31] 对心衰住院率影响为中性。

(1) 适应证: 2 型糖尿病的二线治疗药物。

(2) 禁忌证: ① 对该类药物过敏; ② 2 型糖尿病伴心衰避免使用沙格列汀; ③ 妊娠或哺乳期妇女。

(3) 使用方法: 清晨口服, 1 次/d。

(4) 不良反应: ① 胰腺炎; ② 关节疼痛。

5. 葡萄糖-胰岛素-钾 (GIK): GIK 可增加血浆和细胞葡萄糖摄取及利用, 抑制游离脂肪酸氧化; 改善冠状动脉血流和心肌灌注; 激活磷脂酰肌醇三激酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-内皮型一氧化氮合酶途径, 增加心肌一氧化氮。

再灌注治疗前进行的临床研究结果提示, GIK 可降低病死率, 在接受再灌注治疗试验中, GIK 并未显示临床获益。急性 ST 段抬高心肌梗死患者应用 GIK 不降低心源性休克发生或病死率^[32]。

适应证: 不推荐常规使用, 除非心血管疾病患者需静脉补液治疗。

二、影响线粒体功能的药物

1. 辅酶 Q10 (CoQ10): 是人体内自然存在的化合物, 是线粒体酶复合体的辅酶, 在细胞能量生产中起重要作用: (1) 通过调节电子传递链中的电子转移参与氧化磷酸化; (2) 抗氧化剂或自由基清除剂, 保持缺血心肌细胞线粒体的形态结构, 降低外周血管阻力, 增加心排量; (3) 提高室性心律失常阈值而抗心律失常; (4) 拮抗醛固酮继而抑制心肌重构。

中-重度慢性心衰患者 CoQ10 (100 mg/次, 3

次/d)治疗 2 年,能改善心衰症状,减少不良心血管事件(包括死亡、再住院及植入左心室辅助装置)发生^[33]。荟萃分析结果也证实,补充 CoQ10 可改善心衰患者心功能,降低再住院率和病死率^[34]。他汀类药物引起相关肌肉症状可能与血液和组织 CoQ10 缺乏有关。补充 CoQ10 显著改善他汀相关肌肉症状(肌肉疼痛、无力、痉挛和疲劳),但未观察到血浆肌酸激酶水平下降^[35],提示 CoQ10 可用于治疗他汀相关肌肉症状。

(1)适应证:病毒性心肌炎或慢性心衰的辅助治疗。

(2)禁忌证:对此类药物过敏者。

(3)使用方法:10~20 mg/次、3 次/d 口服。有研究中 CoQ10 用量达 300 mg/d。他汀类药物所致肌病患者,CoQ10 剂量 200~400 mg/d 开始,在启动 CoQ10 前几周内暂停他汀类药物,使肌肉症状缓解,然后再重新启动他汀类药物,如肌肉症状复发但较前减轻,可继续联合治疗,若无效,应停用他汀类药物和 CoQ10,考虑其他降胆固醇治疗。市场上有销售的保健品 CoQ10,因保健品不需要严格的质量控制标准,其效力和纯度可能会有很大变化。

(4)不良反应:胃部不适、食欲减退、恶心、腹泻、心悸,偶有皮疹。

2. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(氧化形式 NAD^+ , 还原形: NADH)也称为辅酶 I,是细胞氧化还原反应中的重要辅酶,也是沉默调节蛋白、二磷酸腺苷(ADP)核糖基转移酶或聚核糖基聚合酶、环 ADP 核糖合成酶的重要底物,参与调控细胞生长、细胞衰老、能量代谢、DNA 修复、线粒体生物合成、免疫细胞功能等过程。在心肌细胞代谢中, NAD^+ 被还原成 NADH ,随后在线粒体内膜参与氧化磷酸化产生 ATP。同时激活 Sirtuins 去乙酰化活性,通过调控各种线粒体蛋白的乙酰化修饰恢复线粒体功能,增加线粒体能量产生和降低氧化应激损伤。

心肌缺血再灌注动物模型中,补充 NAD^+ 或其前体物质可减小心肌梗死面积、减轻微血管损伤,提高小鼠存活率。小鼠心衰模型中,烟酰胺核糖可用于治疗心衰和扩张型心肌病。补充烟酰胺可改善动物模型(衰老、高血压及肥胖大鼠)的心脏舒张功能障碍,提示 NAD^+ 是治疗 HFpEF 的潜在药物。队列研究结果显示,摄入含天然 NAD^+ 前体食物可降低血压和降低心脏死亡风险。因失代

偿性心衰住院的 ≥ 75 岁老年患者的 NAD^+ 血药浓度降低,恢复 NAD^+ 储备和能量代谢的新疗法可能有助于老年心衰患者管理。外源性 NAD^+ 补充促进心脏能量代谢相关安全性、生物利用度和对心脏代谢功能影响的临床试验正在进行。

(1)适应证:冠心病、心肌炎的治疗。

(2)禁忌证:对本品过敏者禁用。

(3)使用方法:注射用辅酶 I:5 mg、1 次/d,肌肉或静脉注射,14 d 为一疗程。小型临床研究中前体物质烟酰胺核糖的剂量为 500 mg、2 次/d,6 周,成年人耐受性良好,且可提高体内 NAD^+ 含量。

(4)不良反应:偶见口干、恶心、头晕、心悸。

3. 静脉补铁:铁缺乏在心衰患者中很常见,直接影响心肌细胞线粒体代谢,与心衰患者生活质量下降和不良预后相关。铁缺乏时氧化代谢与细胞能量代谢受损,导致线粒体功能障碍,引起心肌结构和功能改变。铁缺乏还通过影响骨骼肌代谢降低心血管疾病患者运动耐力。

静脉补铁可改善心衰患者的心功能分级、运动耐量和生活质量,降低心衰再住院,安全性较好^[36]。急性心衰发作后稳定、 $\text{LVEF} < 50\%$ 伴铁缺乏的患者,接受羧基麦芽糖铁治疗安全,降低心衰再住院率^[37]。

(1)适应证:对心功能 II~III 级的 HFrEF 且合并铁缺乏(铁蛋白 $< 100 \mu\text{g/L}$ 或转铁蛋白饱和度 $< 20\%$ 时铁蛋白为 $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$)的患者,静脉补充铁剂有助于改善活动耐力和生活质量。

(2)使用方法:根据公式计算补铁剂量:体重(kg) \times (需达到的血红蛋白 - 实际血红蛋白)(g/L) $\times 0.24 +$ 体内储备铁量(mg)。所有铁剂在补铁治疗方面都同等有效。对肝功能不全的患者补充铁剂时要充分评估获益与风险比,如必须静脉补充铁剂应密切监测,避免出现铁过载。

(3)不良反应:①过敏反应:罕见,重度过敏反应者立即停止输注,使用肾上腺素 0.5 mg 肌肉注射或 0.1 mg 静脉注射;同时使用糖皮质激素、雾化吸入 β_2 兴奋剂、补液及面罩吸氧。②荨麻疹、心悸、头晕、肌痛、关节痛,低血压。

三、调节 ATP 利用

磷酸肌酸:磷酸肌酸是 ATP 的储存和转运形式,通过水解生成 ATP 释放能量。在病理情况下(如缺血、缺氧),磷酸肌酸迅速将其磷酸键转移至 ADP,防止或延缓 ATP 的耗竭。由急性或慢性缺

血引起的心脏病理改变与磷酸肌酸缺乏有关,磷酸肌酸通过激活酪氨酸激酶/信号转导子和转录 3 信号通路发挥抗氧化应激和抗凋亡作用,改善线粒体功能,发挥心脏保护作用。磷酸肌酸常被用于心脏手术中和围术期。

去甲肾上腺素联合磷酸肌酸可改善感染性休克患者早期心脏功能障碍和 28 d 生存期。随机对照研究结果显示,经皮冠状动脉介入治疗后接受 3 d 磷酸肌酸治疗,可降低术后心肌酶上升幅度^[38];急性心肌梗死患者在出现症状后 6 h 内应用磷酸肌酸(静脉注射 2 g,随后以 4 g/h 的速度输注 2 h),室性期前收缩和室性心动过速明显减少。一项纳入 13 例心衰患者的随机对照研究结果显示,住院心衰患者接受磷酸肌酸治疗后,LVEF 提高,全身血管阻力明显下降。心脏手术患者使用磷酸肌酸可减少术中正性肌力药使用和严重心律失常的发生,增加体外循环后窦性心律自发恢复率^[39]。但相关试验样本量小,研究人群异质性大,尚需要大规模的临床研究结果证实。

(1)适应证:①心脏手术时加入心脏停搏液中保护心肌;②缺血状态下的心肌代谢异常。

(2)禁忌证:①对肌酸或磷酸肌酸活性成分过敏;②肾功能不全者。

(3)使用方法:1 g/次,30~45 min 内静脉滴注,1~2 次/d。

(4)不良反应:①静脉快速输注 1 g 以上可能引发低血压;②大剂量(5~10 g/d)可能影响钙代谢、肾功能、嘌呤代谢。

四、中药

慢性心衰时中医证型多为“气阴两虚、气虚血瘀或阳气虚亏”,中医治法以补气为主。传统补气中药有许多成分具有改善心肌能量代谢的功能,其中的多糖成分(包括其皂苷成分)经机体代谢后可产生不同的单糖,可作为心肌能量代谢的底物,促进葡萄糖代谢、抑制脂肪酸代谢。

芪苈强心胶囊具有益气温阳、活血通络、利水消肿的药效,其成方含黄芪、人参、丹参、葶苈子等多种药材。随机对照研究结果显示,在标准治疗基础上联合应用中药芪苈强心胶囊,可显著降低慢性心衰患者的 N 末端 B 型利钠肽原水平,改善心功能分级、心血管复合终点事件、6 min 步行距离及生活质量^[40]。另有随机对照研究显示,2 型糖尿病合并高脂血症患者使用自拟方剂(含知母、苦瓜、黄连、丹参等 8 味药)可能通过改善糖脂代谢而影

响心肌代谢^[41]。

使用方法:芪苈强心胶囊每次 4 粒、3 次/d。对中药配方或主要成分过敏和肝肾功能受损者慎用,中西药并用应注意中西药间的相互作用。

五、其他药物

1. ω -3 多不饱和脂肪酸: ω -3 多不饱和脂肪酸包括 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。研究表结果明, ω -3 多不饱和脂肪酸除降低三酰甘油,还具有抑制炎症反应、抑制血小板聚集、改善内皮功能和抗氧化作用,EPA 和 DHA 能够改变心肌线粒体膜的结构和功能。

大剂量 ω -3 多不饱和脂肪酸可减少心血管事件^[42],而另一项研究未能证实大剂量 ω -3 多不饱和脂肪酸减少 MACE 发生^[43](前者使用 EPA,后者使用 ω -3 羧酸,即未酯化的 EPA 和 DHA,剂量均为 4 g/d)。 ω -3 多不饱和脂肪酸(1 g/d)补充可轻度降低慢性心衰患者死亡或因心血管原因再入院风险^[44]。同时, ω -3 多不饱和脂肪酸(4 g/d)补充改善急性心肌梗死患者的心室重构^[45]。

(1)适应证:①有症状慢性心衰患者可降低心源性住院和死亡风险;②HFrEF 患者。

(2)使用方法:0.5~1.0 g,3 次/d。

(3)不良反应:少见,包括消化道症状、转氨酶轻度升高、肌酸激酶轻度升高,偶见出血倾向。

2. 环磷腺苷:环磷腺苷是一种在人体内广泛存在具有生理活性的物质,由 ATP 在腺苷环化酶催化下生成,调节细胞的多种功能活动,作为激素的第 2 信使,在细胞内发挥激素调节生理机能和物质代谢作用,增强心肌收缩,改善心肌缺氧。

(1)适应证:可用于心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心源性休克的辅助治疗。

(2)使用方法:40 mg 溶于 5%葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注,1 次/d。

(3)不良反应:偶见发热和皮疹。大剂量静脉注射($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)可引起腹痛、头痛、肌痛、背痛、四肢无力、恶心、手脚麻木、高热等。

3. 维生素:维生素 B₁ 是细胞能量产生所必需的水溶性维生素。心衰患者因消化道淤血导致维生素 B₁ 吸收减少,而利尿剂使用增加维生素 B₁ 排泄,直接影响心肌的能量代谢。维生素 D 通过与钙三醇结合发挥作用,负责调节基因转录和蛋白质合成,对钙稳态和骨代谢有影响,还可能参与心肾综合症的病理过程。

仅小样本的观察性和随机对照研究结果提示,补充维生素 B₁ 可能提高心衰患者 LVEF。随机对照研究和荟萃分析结果均未证实补充维生素 D 的心血管获益^[46]。补充其他维生素如维生素 A、维生素 B₆、维生素 E 和 β 胡萝卜素及微量元素(如锌、铁、镁、硒)对心血管疾病和死亡无显著影响。

适应证:特定维生素不足者。

4. 别嘌醇:别嘌醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过竞争性抑制黄嘌呤氧化酶,减少尿酸在肝脏合成。心衰患者黄嘌呤氧化酶活性上调,导致 ROS 增加和尿酸合成过多。血清尿酸水平升高、氧化应激增加均与慢性心衰患者预后不良相关。别嘌醇可显著减少 ROS 产生,改善血管内皮功能,增加外周血流量,抑制心肌肥大和功能障碍。别嘌醇还可增加心脏高能磷酸盐浓度,其通过增加肌酸激酶活性提高 ATP 合成速率,从而增加心肌细胞能量储备。随机对照研究结果未能证实别嘌醇改善 HFrEF 患者 24 周内运动能力、生活质量和 LVEF^[47]。

总 结

改善心肌代谢和能量供应的药物是目前心血管药物药物治疗有利补充和优化治疗的有效选择,恰当合理使用可更好地缓解患者症状,有望改善患者预后。近期研究结果显示,降糖药物 GLP-1RA、SGLT2i 在糖尿病患者的心血管保护作用可能是通过改善心肌代谢。本共识对心肌代谢病理、生理机制和相关药物的药理作用及临床研究进展进行了总结,但部分药物尚缺乏随机对照研究证据,未来研究将进一步揭示现有药物的相关作用机制,提供循证医学证据,探索新的能量利用模式和干预手段。

(执笔:北京医院心血管内科 王华)

核心专家组成员(按姓氏汉语笔画排序):王华(北京医院心血管内科);王江(陆军军医大学第二附属医院心血管内科);毛威(浙江省中医院);艾力曼·马合木提(新疆医科大学第一附属医院心力衰竭科);白玲(西安交通大学医学院第一附属医院心血管内科);孙志军(中国医科大学附属盛京医院心血管内科);孙爱军(复旦大学附属中山医院心血管内科);李新立(南京医科大学第一附属医院心血管内科);杨杰孚(北京医院心血管内科);汪芳(北京医院心血管内科);张瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科);周京敏(复旦大学附属中山医院心血管内科);郑铭(北京大学医学部);徐东杰(南京医科大学第一附属医院心血管内科);高秀芳(复旦大学附属华山医院心血管内科);董吁钢(中山大学附属第一医院心血管医学部)

专家组成员(按姓氏汉语笔画排序):丁文惠(北京大学第一医院心血管内科);马学平(宁夏医科大学总医院心血管内科);井海云(郑州大学附属郑州中心医院心血管内科);孔洪(四川省人民医院心血管内科);卢永昕(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科);田庄(北京协和医院心内科/国际医疗部);邢艳秋(山东大学齐鲁医院老年医学科);吕湛(川北医学院附属医院心血管内科);任景怡(中日友好医院心内科);刘晨(中山大学附属第一医院心血管内科);刘莹(大连医科大学附属第一医院心血管内科);孙健(吉林大学第一医院心血管内科);严激(安徽省立医院心血管内科);李为民(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科);李萍(南昌大学第二附属医院心血管内科);杨萍(吉林大学中日联谊医院心血管内科);杨巍(哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科);吴镜(成都市第三人民医院老年科);邱蕾(北京医院国家老年医学中心);宋春莉(吉林大学第二医院心血管内科);张庆(四川大学华西医院心血管内科);张敏(上海交通大学附属胸科医院心血管内科);陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院心内科);陈宝霞(北京大学第三医院心血管内科);苑海涛(山东第一医科大学附属省立医院心血管内科);金玮(上海交通大学医学院附属瑞金医院心血管内科);周建中(重庆医科大学附属第一医院心血管内科);项美香(浙江大学医学院附属第二医院心血管内科);赵然尊(遵义医科大学附属医院心血管内科);信栓力(河北省邯郸市第一医院);侯平(辽宁中医药大学附属医院心血管内科);俞杉(贵州省人民医院心内科);姜萌(上海交通大学医学院附属仁济医院心血管内科);袁璟(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科);柴珂(北京医院心血管内科);徐验(中国医学科学院阜外医院深圳医院心力衰竭科);郭延松(福建省立医院);唐礼江(浙江医院);黄大海(北京医院老年心内科);董蔚(解放军总医院心血管病医学部);韩薇(同济大学附属东方医院心血管内科);傅向华(河北医科大学第二医院心血管内科);廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科);漆泓(中南大学湘雅医院心血管内科);黎励文(广东省人民医院心血管内科);戴翠莲(厦门大学附属心血管病医院心内科);魏毅东(同济大学附属第十人民医院心血管内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1126/science.abc8861.
- [2] Neubauer S, Horn M, Cramer M, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 1997, 96(7): 2190-2196. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2190.
- [3] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
Wang H, Li YY, Chai K, et al. Contemporary epidemiology and treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China[J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.

- [4] Jiang H, Jia D, Zhang B, et al. Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115 (3): 28. DOI: 10.1007/s00395-020-0787-1.
- [5] Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes [J]. *Circulation*, 2003, 107 (24): 3040-3046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072789.89096.10.
- [6] Wang C, Fan F, Cao Q, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 deficiency aggravates energy metabolism disturbance and diastolic dysfunction in diabetic mice [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94 (11): 1229-1240. DOI: 10.1007/s00109-016-1449-5.
- [7] Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10254): 830-838. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31790-6.
- [8] 曲美他嗪 IV 期临床试验协作组. 曲美他嗪治疗冠心病合并左心功能不全患者的疗效研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33 (9): 793-795. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2005.09.006. Multicentral Collaborative Group On Trimetazidine (Phase IV). Therapeutic value of trimetazidine in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction [J]. *Chin J Cardiol*, 2005, 33 (9): 793-795. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2005.09.006.
- [9] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a Meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure [J]. *Heart*, 2011, 97 (4): 278-286. DOI: 10.1136/hrt.2010.208751.
- [10] Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (17): 1510-1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.037.
- [11] Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (20): 2038-2045. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011.
- [12] Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10014): 136-145. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6.
- [13] Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial [J]. *Cardiology*, 2006, 106 (4): 215-223. DOI: 10.1159/000093131.
- [14] Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26 (2): 380-387. DOI: 10.1016/0735-1097(95)80010-e.
- [15] Serati AR, Motamed MR, Emami S, et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms [J]. *Cardiology*, 2010, 116 (3): 178-182. DOI: 10.1159/000318810.
- [16] Rizo I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration [J]. *Am Heart J*, 2000, 139 (2 Pt 3): S120-S123. DOI: 10.1067/mhj.2000.103917.
- [17] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 854-865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
- [18] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (15): 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [19] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (3): 395-402. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
- [20] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [21] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [22] McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [23] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [24] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (2): 117-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
- [25] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [26] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

- [27] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [28] Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1): 69-77. DOI:10.1002/ehfj.657.
- [29] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326. DOI:10.1056/NEJMoa1307684.
- [30] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242. DOI:10.1056/NEJMoa1501352.
- [31] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(12): 1155-1166. DOI:10.1001/jama.2019.13772.
- [32] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293(4): 437-446. DOI:10.1001/jama.293.4.437.
- [33] Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6): 641-649. DOI:10.1016/j.jchf.2014.06.008.
- [34] Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a Meta-analysis of clinical trials [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 196. DOI:10.1186/s12872-017-0628-9.
- [35] Qu H, Guo M, Chai H, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e9835. DOI:10.1161/JAHA.118.009835.
- [36] van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency[J]. *Circulation*, 2017, 136(15): 1374-1383. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- [37] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10266): 1895-1904. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- [38] Deng KW, Shi XB, Zhao YX, et al. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention [J]. *Angiology*, 2015, 66(2): 163-168. DOI:10.1177/0003319713515996.
- [39] Mingxing F, Landoni G, Zangrillo A, et al. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(2): 762-770. DOI:10.1053/j.jvca.2017.07.024.
- [40] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.035.
- [41] Tong X, Xu J, Lian F, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *mBio*, 2018, 9(3): e02392-02417. DOI:10.1128/mBio.02392-17.
- [42] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792.
- [43] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
- [44] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1223-1230. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
- [45] Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial [J]. *Circulation*, 2016, 134(5): 378-391. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949.
- [46] Jenkins D, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(22): 2570-2584. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.020.
- [47] Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: The xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study [J]. *Circulation*, 2015, 131(20): 1763-1771. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536.

(收稿日期:2021-06-04)

(本文编辑:段春波)