

王欣,翟紫薇,王智洋,等. HIF-1 α 与心脏能量代谢关系的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(4): 128-134.

Wang X, Zhai ZW, Wang ZY, et al. Relationship between hypoxia-inducible factor-1 α and cardiac energy metabolism [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(4): 128-134.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.04.013

HIF-1 α 与心脏能量代谢关系的研究

王 欣[#], 翟紫薇[#], 王智洋, 吴云红^{*}, 朱 亮^{*}

(大连医科大学基础医学院, 辽宁 大连 116000)

【摘要】 心脏,作为人体的“能量工厂”,担负着维持全身血液循环和氧气供应的关键任务,因此,其功能的正常发挥依赖于大量 ATP 生成以支持其机械活动。然而,在心肌梗死、冠状动脉硬化以及肺动脉高压等病理状态下,由于血流供应不足,导致氧气供应的减少,进而激活了一系列代偿性保护机制。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)作为一种在缺氧环境下稳定表达的核转录因子,已被证实能够通过促进血管生成、调节血管舒张来调控氧气的输送,并通过调节糖代谢和脂代谢的平衡来优化氧气的利用,参与多种心脏疾病的调节。HIF-1 α 在心脏能量代谢和氧化应激的调控中,发挥了至关重要的作用。本文系统地总结了 HIF-1 α 在心脏能量代谢重编程中的多种作用机制,结合最新的研究成果,深入探讨了其在心血管疾病中的潜在临床应用价值,并提出了未来的研究方向和可能的治疗策略。通过全面总结 HIF-1 α 在缺血性心脏病中的作用机制,本文旨在为心血管疾病的防治提供新的思路和治疗靶点。

【关键词】 HIF-1 α ; 缺氧; 脂代谢; 糖酵解; 氧化应激

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 04-0128-07

Relationship between hypoxia-inducible factor-1 α and cardiac energy metabolism

WANG Xin[#], ZHAI Ziwei[#], WANG Zhiyang, WU Yunhong^{*}, ZHU Liang^{*}

(College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116000, China)

【Abstract】 The heart serves as the “energy factory” of the human body and is responsible for maintaining blood circulation and oxygen supplies. Its normal functioning thus relies on the generation of substantial amounts of ATP to support its mechanical activities. Under pathological conditions such as myocardial infarction, coronary artery sclerosis, and pulmonary hypertension, however, an insufficient blood supply leads to a reduced oxygen supply, subsequently activating a series of compensatory protective mechanisms. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), as a nuclear transcription factor stably expressed under hypoxic conditions, has been shown to regulate oxygen transport by

【基金项目】 辽宁省应用基础研究计划 (2023JH2/101300071); “兴辽英才计划”教学名师 (203843)。

【作者简介】 王欣 (1999—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病。E-mail: wangxin199974@ sina. com

翟紫薇 (2000—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 器官移植与功能重建。E-mail: ziweizhai1006@ 163. com

[#] 共同第一作者

【通信作者】 朱亮 (1974—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 器官移植与功能重建。E-mail: zhuliang0210@ sina. com

吴云红 (1978—), 女, 硕士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 医学人工智能。E-mail: yhwu0106@ dm. edu. cn

^{*} 共同通信作者

promoting angiogenesis and vasodilation, and to optimize oxygen utilization by regulating the balance of glucose and lipid metabolisms, thus participating in the regulation of various cardiac diseases. HIF-1 α plays a crucial role in regulating cardiac energy metabolism and oxidative stress. This review systematically summarizes recent research regarding the various mechanisms of action of HIF-1 α in reprogramming cardiac energy metabolism, explores its potential clinical applications in cardiovascular diseases, and proposes future research directions and possible treatment strategies. By comprehensively summarizing the mechanism of HIF-1 α in ischemic heart disease, this article aims to provide new ideas and therapeutic targets for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

【Keywords】 HIF-1 α ; hypoxia; lipid metabolism; glycolysis; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

心脏作为生物体的核心动力器官,对能量的需求极为巨大,主要通过氧化磷酸化过程来产生大量的 ATP,以支持其持续的机械收缩和舒张活动,确保全身血液循环和氧气供应^[1]。在全球范围内,心血管疾病已经成为威胁人类健康的重要病因之一^[2]。众多心脏疾病,包括心肌梗死和动脉粥样硬化等,其发展与恶化通常与心肌的缺血缺氧状态密切相关。在心肌缺氧的情况下,能量代谢的重编程成为心脏维持功能和生存的关键机制。

缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α) 是一种在缺氧条件下稳定表达的核转录因子,在心脏能量代谢和氧化应激调控中起着至关重要的作用^[3]。HIF-1 α 能够通过调控糖类和脂肪代谢的平衡^[4],促进血管生成^[5]和血管舒张^[6],改善心脏功能。本文旨在系统综述 HIF-1 α 在心脏能量代谢重编程中的分子机制及其在心血管疾病中的作用,并探讨 HIF-1 α 作为潜在治疗靶点的应用前景。通过总结现有研究的进展与挑战,本文还将展望未来的研究方向,以期对心血管疾病的防治提供新的策略和研究思路。

1 HIF-1 α 的结构特点与生物学功能

HIF 是由对氧敏感的 α 亚基 (HIF α) 和组成性表达的 β 亚基 (HIF β) 组成的异二聚体。HIF-1 α 的水平严格地受到 O₂ 水平的调节,在常氧条件下,其高度保守的脯氨酸残基 (Pro405 和 Pro531) 被脯氨酸羟化酶结构域 (prolyl hydroxylase domain, PHD) 蛋白羟基化后,与肿瘤抑制蛋白 (von hippel-lindau, VHL) 结合发生泛素化,形成 E3 泛素连接酶复合体后标记为蛋白酶体降解^[7]。脯氨酸羟化酶是氧依赖型的,在缺氧

条件下被抑制,不能与 VHL 结合靶向 α 亚基的降解, HIF-1 α 进入细胞核与 HIF-1 β 结合形成二聚体并稳定,招募转录共激活因子 p300/CBP (CREB 结合蛋白) 应答元件结合蛋白结合,激活基因转录。

HIF-1 α 在机体多种细胞中表达,在缺氧反应中调节数百个靶基因^[8]。HIF-1 α 能够通过上调促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 增加红细胞生成、调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、血管生成素 1 (angiopoietin1, ANGPT1)、血管生成素 2 (angiopoietin 2, ANGPT2) 等^[4] 促进血管生成从而恢复氧稳态。同时参与代谢重编程,使心脏能量代谢向糖酵解转变,以优化损伤心脏的代谢供能,维持心脏正常工作。HIF-1 α 也可以通过促进线粒体自噬^[9],抵抗氧化应激^[10] 减轻心脏损伤。HIF-1 α 在缺氧环境中的多种功能使其在多种缺血性心脏疾病治疗中成为不可忽视的临床靶点。

2 健康心脏的能量代谢

心脏具有很高的 ATP 水解率,其无休止的机械工作很大程度上依赖于 ATP 的产生。健康心脏中,几乎所有 (95%) 的 ATP 都来源于线粒体氧化磷酸化,其余来源于糖酵解和柠檬酸循环。70%~90% 的心脏 ATP 是由脂肪酸氧化产生,剩下的来自于葡萄糖和乳糖的氧化,以及少量的酮体和氨基酸^[11]。在健康心脏的工作状态下,葡萄糖代谢和脂肪酸代谢相互协调,共同维持心肌细胞的能量需求。

3 缺血缺氧心脏的能量代谢

在心脏遭受缺血缺氧刺激,如心肌梗死或压

力超负荷时,血流供应不足,可用氧气量受限,心脏的能量代谢将经历重塑以维持必要的 ATP 供应来支持机械功能。尽管脂肪酸代谢产生的 ATP 量超过糖代谢,但在同等氧气消耗条件下,葡萄糖的完全代谢相较于脂肪酸代谢能够多产生 50% 的能量^[12]。因此,在几乎所有的缺血性心脏疾病中,脂肪酸氧化的减少通常伴随着糖酵解的增强。在此代谢重塑过程中,HIF-1 α 作为一种快速响应损伤的因子,通过调节多种酶的活性来调控代谢重塑的进程。

3.1 脂代谢

3.1.1 脂质分解代谢

在慢性缺氧模型^[12]以及围产期心脏发育^[13]中,心肌 HIF-1 α 积累的小鼠脂肪酸的摄取明显降低,过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)、过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 和 β 氧化相关酶的表达水平显著降低,涉及中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase, MCAD)、长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase, LCAD) 和肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)。PPAR α 转录调控复合物由 PPAR α 、类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 和 PGC-1 α 组成,与 PPAR 反应元件结合能够调控包括脂肪酸转运蛋白 (fatty acid transporter, FAT)、CPT1、MCAD、LCAD 的心脏脂肪酸摄入和代谢相关基因^[14]。在大鼠心肌细胞中,HIF-1 α 通过降低 PPAR α /RXR 的 DNA 结合活性参与了缺氧诱导的心肌细胞脂肪酸代谢抑制^[15]。基于此,可以推测 HIF-1 α 协同 PPAR α /PGC-1 α 参与到缺血性心脏病的脂质代谢重塑进程。

3.1.2 脂质合成代谢

在缺氧心脏中,甘油三酯 (triglyceride, TAG) 异常积累^[16]。脂肪酸代谢转向糖酵解可以在一定程度解释损伤心脏的脂质积累,但 HIF-1 α 对脂质代谢相关酶的直接作用不可忽视。HIF-1 α 的敲低抑制白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 的表达,减少脂肪酸的转运^[17]。同时 PERMAN 等^[18]研究表明,HL-1 细胞

(小鼠心肌细胞) 中脂质积累的增加是由于 HIF-1 α 介导极低密度脂蛋白受体 (very low density lipoprotein receptor, VLDLR) 表达, VLDLR 通过内吞作用介导富含 TAG 的脂蛋白的摄取。在肥厚动物模型^[19]和血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 处理细胞^[20]的研究中,HIF-1 α 的激活能够刺激 3-磷酸甘油脱氢酶 1 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1, GPD1) 和甘油-3-磷酸酰基转移酶 (glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT) 增强甘油脂生物合成通路。HIF-1 α 与 VLDLR^[21]和 GPD1^[22]的直接调节作用已在其他组织中被证明,其在心脏中直接作用还需进一步探究。同时,在糖代谢障碍的糖尿病^[23]以及慢性心房颤动犬模型^[24]中,HIF-1 α 表达升高伴随心脏脂肪酸氧化率和脂质代谢蛋白表达降低,以及脂质合成的增加。

在缺氧心脏环境中,HIF-1 α 的稳定表达在脂肪酸代谢的氧化和酯化过程中扮演着关键角色。具体而言,该稳定表达有效地抑制了脂肪酸的氧化过程,并促进了脂质合成的进行。然而,针对特定疾病的特定情况,必须进行更为细致和深入地分析。总体而言,在以糖酵解为主导的能量代谢模式下,缺血性心脏病中基因表达的这些变化将进一步加强脂质合成代谢的趋势,而非促进脂质分解代谢的过程。

3.2 糖代谢

3.2.1 心肌细胞

心脏在缺血缺氧的环境中,糖酵解成为获取 ATP 的主要途径。缺血条件下,糖酵解速率随之增加^[25]。葡萄糖转运蛋白 1 (facilitative glucose transporter, GLUT1)、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)、己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK-2)、磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, PFK)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GADPH) 和乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase, LDHA) 已被证明是 HIF-1 α 的靶基因^[8],在多种心脏疾病中,随着 HIF-1 α 的表达水平改变。

在慢性缺氧模型中,HIF-1 α 稳定表达,明显增加小鼠心肌葡萄糖摄取, GLUT1 和糖酵解酶表达水平始终显著升高,涉及 HK2、PFK1、丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 和 LDHA^[12,26]。

此外,HIF-1 α 敲除小鼠的 PDK4 表达和丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase,PDH)磷酸化显著更高,PDH 活性显著降低^[12]。在一项主动脉瓣狭窄模型的研究中,随着 HIF-1 α 表达水平逐渐升高,GLUT1 和 GLUT4、HK-2、PFKF2、LDH 和 PK 以及乳酸浓度的表达也升高,糖原含量和 PDH 的表达降低^[27],此外,在缺血再灌注^[28]、心脏肥大模型^[29-30]以及低氧环境中发育的胚胎心跳启动过程中,都表现出伴随着 HIF-1 α 的升高,相关糖酵解酶的表达增加^[31]。

3.2.2 非心肌细胞

上述讨论的为整体心脏或心肌细胞的 HIF-1 α ,但是心房和心室区域中心肌细胞占比为 30.0%、49.2%^[32],此外还有大量的内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等。在缺血性心脏疾病中,这些细胞中的 HIF-1 α 表达量也会增加。

紊乱诱导内皮的代谢重编程过程由 HIF-1 α 介导,增加了糖酵解酶和 PDK1 的表达,从而降低了线粒体的呼吸能力^[33]。但是在成纤维细胞中,HIF-1 α 促进糖酵解通量的增加会加速成纤维细胞的活化^[34-35]。在肌成纤维细胞分化过程中,PFKFB3 的沉默降低了 HIF-1 α 的表达^[36],这提示了 HIF-1 α 与 PFKFB3 的复杂调节关系。但无论如何,成纤维细胞中 HIF-1 α 激活的途径促进代谢向异常有氧糖酵解转变^[37-38],促进肌成纤维细胞的活化,加重纤维化进程。

此外,在平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)中,HIF-1 α 的稳定促进 LDHA、PFKFB3 和 HK2 的活性^[39]。同时,有研究显示 HIF-1 α 通过 PDK1 诱导的糖酵解增加,积极抑制线粒体氧化磷酸化,参与巨噬细胞迁移和分化^[40-41]。

在缺氧心脏的葡萄糖代谢过程中,HIF-1 α 上调葡萄糖转运蛋白和糖酵解相关酶(如葡萄糖激酶、PFK 和 LDH),从而增强葡萄糖的摄取与糖酵解速率,促进丙酮酸和乳酸的生成,增加无氧酵解对能量供应的贡献。与此同时,HIF-1 α 下调 PDH 的活性,减少丙酮酸向线粒体氧化的流入,以降低氧消耗。总之,在多种缺血性心脏病的多个细胞类型中,伴随着 HIF-1 α 的上调,通常存在葡萄糖摄取和糖酵解活性的增强。

3.3 氧化应激活性氧(reactive oxygen species, ROS)

线粒体是氧化应激的主要来源,ROS 是在氧化磷酸化过程中由于抗氧化酶和缓冲系统的降解不平衡产生的^[10]。HIF-1 α 直接靶向线粒体来防止氧化应激^[42]。在心梗引起的 ROS 迅速积累的过程中,激活的 HIF-1 α 可以通过抑制 ROS 的生成减轻缺血后成纤维细胞激活和增殖^[43]。同时,HIF-1 α 在转录水平调节丝氨酸棕榈酰基转移酶长链碱基亚基 3(serine palmitoyl transferase long chain base subunit 1,SPTLC3),SPTLC3 的耗尽改变了复合物 I 的组成并降低了其功能,通过氧化磷酸化减少了 ROS 的产生^[25]。HIF-1 α 还能够通过 PGC-1 α 信号通路上调解偶联蛋白 3(uncoupling protein 3,UCP3)^[44]或增加还原谷胱甘肽的产生^[31]来启动氧化保护。

但是也有研究报道了 HIF-1 α 的激活在氧化应激的负向作用。HIF-1 α 诱导的 miR-210 减少线粒体呼吸并增加炎症性巨噬细胞中 ROS 的产生,有利于动脉粥样硬化中的坏死核心形成^[45]。此外也有研究显示,ROS 的产生促进了 HIF-1 α 的表达,表明其双向的作用^[46-47]。总之,HIF-1 α 在对氧化应激的调控根据具体病理进程有不同作用机制,提示 HIF-1 α 能够在多种疾病中发挥不同的作用,在临床应用中,应结合具体情况判断 HIF-1 α 相关药品使用。

4 小结与展望

本文综述了 HIF-1 α 在心脏能量代谢中的核心作用,并探讨了其在缺血性心脏病中的潜在临床应用价值。通过系统性总结 HIF-1 α 在糖代谢、脂代谢以及氧化应激中的调控机制,本文阐明了 HIF-1 α 在心脏病理生理过程中的多重作用。首先,HIF-1 α 在糖代谢中通过调控一系列糖酵解相关基因^[12,27](如 GLUT1、HK2、PFK1、LDHA),促进心肌在缺氧条件下的糖酵解代谢,提高心肌对缺氧环境的适应能力。其次,HIF-1 α 在脂代谢中通过下调脂肪酸氧化相关基因^[12](如 PPAR α 、LCAD、MCAD、CPT1),减少脂肪酸氧化代谢,增强脂质合成通路蛋白活性^[18-20](GPD1, VLDLR, GAPT),优化心肌能量代谢途径,以适应低氧环境。此外,在不同病理进程中,HIF-1 α 通过调控

线粒体功能,适度增加/减少 ROS 的产生^[43,45],保护心肌细胞免受氧化应激的损伤,增强心肌细胞的抗氧化能力,改善心肌在缺氧条件下的生存环境。

未来的研究应进一步探索 HIF-1 α 在不同类型心脏疾病中的具体作用机制,特别是在急性心肌梗死和慢性心力衰竭中的不同调控途径。同时,还应探讨 HIF-1 α 与其他代谢调控因子(如 AMPK、mTOR)的相互作用,揭示其在心脏代谢网络中的关键节点作用。临床转化研究方面,应开展 HIF-1 α 相关药物的临床试验,评估其在心血管疾病治疗中的安全性和有效性,并利用基因编辑技术,开发基于 HIF-1 α 调控的基因治疗方案,验证其在动物模型中的疗效和可行性。此外,通过系统生物学和多组学技术,整合基因、蛋白质和代谢物数据,构建 HIF-1 α 调控网络模型,为心血管疾病的精准治疗提供理论基础。应用单细胞测序技术,研究 HIF-1 α 在心肌细胞和其他心脏细胞类型中的表达特征和功能差异,有望揭示其在心脏代谢调控中的复杂网络。

综上所述,HIF-1 α 在缺血性心脏病中的调控作用和临床应用潜力,为心血管疾病的治疗提供了新的思路 and 方向。通过深入研究其在能量代谢中的具体机制,开发针对性的治疗手段,有望显著改善心脏疾病患者的预后。未来的研究应继续致力于揭示 HIF-1 α 在心脏代谢调控中的复杂网络,并推动其在临床治疗中的转化应用。

参考文献:

- [1] BUGGER H, BYRNE N J, DALE ABEL E. Animal models of dysregulated cardiac metabolism [J]. *Circ Res*, 2022, 130(12): 1965–1993.
- [2] RALEIGH V, COLOMBO F. Cardiovascular disease should be a priority for health systems globally [J]. *BMJ*, 2023, 382: e076576.
- [3] MAGAR A G, MORYA V K, KWAK M K, et al. A molecular perspective on HIF-1 α and angiogenic stimulator networks and their role in solid tumors: an update [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3313.
- [4] LI X, ZHANG Q, NASSER M I, et al. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: a role for HIF? [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110338.
- [5] YAO H, LI J, LIU Z, et al. Ablation of endothelial *Atg7* inhibits ischemia-induced angiogenesis by upregulating *Stat1* that suppresses *Hif1a* expression [J]. *Autophagy*, 2023, 19(5): 1491–1511.
- [6] GONZÁLEZ-CANDIA A, CANDIA A A, ARIAS P V, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia induces cardiovascular dysfunction in a high-altitude working shift model [J]. *Life Sci*, 2023, 326: 121800.
- [7] MISSIAEN R, LESNER N P, CELESTE SIMON M. HIF: a master regulator of nutrient availability and metabolic cross-talk in the tumor microenvironment [J]. *EMBO J*, 2023, 42(6): e112067.
- [8] SU Z, LIU Y, ZHANG H. Adaptive cardiac metabolism under chronic hypoxia: mechanism and clinical implications [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 625524.
- [9] MARZOOK H, GUPTA A, JAYAKUMAR M N, et al. GSK-3 α -BNIP3 axis promotes mitophagy in human cardiomyocytes under hypoxia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 221: 235–244.
- [10] MIALET-PEREZ J, BELAIDI E. Interplay between hypoxia inducible Factor-1 and mitochondria in cardiac diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 221: 13–22.
- [11] RITTERHOFF J, TIAN R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(12): 812–829.
- [12] LIU Y, LUO Q, SU Z, et al. Suppression of myocardial hypoxia-inducible factor-1 α compromises metabolic adaptation and impairs cardiac function in patients with cyanotic congenital heart disease during puberty [J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2254–2272.
- [13] ZOU J, WANG W, LU Y, et al. Neddylation is required for perinatal cardiac development through stimulation of metabolic maturation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 112018.
- [14] WANG S, ZHANG X, HOU Y, et al. SIRT6 activates PPAR α to improve doxorubicin-induced myocardial cell aging and damage [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 392: 110920.
- [15] BELANGER A J, LUO Z, VINCENT K A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates hypoxia-induced cardiomyocyte lipid accumulation by reducing the DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor α /retinoid X receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364(3): 567–572.
- [16] WYANT G A, JIANG Q, SINGH M, et al. Induction of DEPP1 by HIF mediates multiple hallmarks of ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2024, 150(10): 770–786.
- [17] CHEN C, QIN S, SONG X, et al. PI3K p85 α /HIF-1 α accelerates the development of pulmonary arterial

- hypertension by regulating fatty acid uptake and mitophagy [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 208.
- [18] PERMAN J C, BOSTRÖM P, LINDBOM M, et al. The VLDL receptor promotes lipotoxicity and increases mortality in mice following an acute myocardial infarction [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2625–2640.
- [19] KRISHNAN J, SUTER M, WINDAK R, et al. Activation of a HIF1 α -PPAR γ axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(6): 512–524.
- [20] ZHU Z Y, WANG F, JIA C H, et al. Apigenin-induced HIF-1 α inhibitory effect improves abnormal glucolipid metabolism in Ang II/hypoxia-stimulated or HIF-1 α -overexpressed H9c2 cells [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152713.
- [21] PEYMAN M, BABIN-EBELL A, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ R, et al. SIRT1 regulates hepatic vldl levels [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 297.
- [22] LIU R, FENG Y, DENG Y, et al. A HIF1 α -GPD1 feedforward loop inhibits the progression of renal clear cell carcinoma *via* mitochondrial function and lipid metabolism [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 188.
- [23] SOUSA FIALHO M D L, PURNAMA U, DENNIS K M J H, et al. Activation of HIF1 α rescues the hypoxic response and reverses metabolic dysfunction in the diabetic heart [J]. *Diabetes*, 2021, 70(11): 2518–2531.
- [24] LIU Y, BAI F, LIU N, et al. Metformin improves lipid metabolism and reverses the Warburg effect in a canine model of chronic atrial fibrillation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 50.
- [25] KOVILAKATH A, MAURO A G, VALENTINE Y A, et al. SPTLC3 is essential for complex I activity and contributes to ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2024, 150(8): 622–641.
- [26] ZHOU B, CAUDAL A, TANG X, et al. Upregulation of mitochondrial ATPase inhibitory factor 1 (ATPIF1) mediates increased glycolysis in mouse hearts [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e155333.
- [27] SANT'ANA P G, TOMASI L C, MURATA G M, et al. Hypoxia-inducible factor 1- α and glucose metabolism during cardiac remodeling progression from hypertrophy to heart failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6201.
- [28] YU W, KONG Q, JIANG S, et al. HSPA12A maintains aerobic glycolytic homeostasis and Histone3 lactylation in cardiomyocytes to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(7): e169125.
- [29] KASHIHARA T, MUKAI R, OKA S I, et al. YAP mediates compensatory cardiac hypertrophy through aerobic glycolysis in response to pressure overload [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(6): e150595.
- [30] HE X, CANTRELL A C, WILLIAMS Q A, et al. p53 acetylation exerts critical roles in pressure overload-induced coronary microvascular dysfunction and heart failure in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(4): 826–842.
- [31] SATO T, ICHISE N, KOBAYASHI T, et al. Enhanced glucose metabolism through activation of HIF-1 α covers the energy demand in a rat embryonic heart primordium after heartbeat initiation [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 74.
- [32] LITVINUKOVÁ M, TALAVERA-LÓPEZ C, MAATZ H, et al. Cells of the adult human heart [J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 466–472.
- [33] WU D, HUANG R T, HAMANAKA R B, et al. HIF-1 α is required for disturbed flow-induced metabolic reprogramming in human and porcine vascular endothelium [J]. *eLife*, 2017, 6: e25217.
- [34] ZHANG Y, ZHANG H, YANG Z, et al. miR-155 down-regulation protects the heart from hypoxic damage by activating fructose metabolism in cardiac fibroblasts [J]. *J Adv Res*, 2022, 39: 103–117.
- [35] ZOU X, OUYANG H, LIN F, et al. MYBPC3 deficiency in cardiac fibroblasts drives their activation and contributes to fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 948.
- [36] WANG F, YIN X, FAN Y M, et al. Upregulation of glycolytic enzyme PFKFB3 by deubiquitinase OTUD4 promotes cardiac fibrosis post myocardial infarction [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(6): 743–756.
- [37] HAILIWU R, ZENG H, ZHAN M, et al. Salvianolic acid A diminishes LDHA-driven aerobic glycolysis to restrain myofibroblasts activation and cardiac fibrosis *via* blocking Akt/GSK-3 β /HIF-1 α axis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4540–4556.
- [38] ZHOU Y, SONG K, TU B, et al. METTL3 boosts glycolysis and cardiac fibroblast proliferation by increasing AR methylation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 223(Pt A): 899–915.
- [39] XIAO W, SHRIMALI N, VIGDER N, et al. Branched-chain α -ketoacids aerobically activate HIF1 α signalling in vascular cells [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(11): 2138–2156.
- [40] LIN Z J, DONG X, HE H, et al. A simplified herbal decoction attenuates myocardial infarction by regulating macrophage metabolic reprogramming and phenotypic differentiation *via* modulation of the HIF-1 α /PDK1 axis [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 75.
- [41] SUN H J, ZHENG G L, WANG Z C, et al. Chicoric acid ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy *via* regulating macrophage metabolism reprogramming [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155175.

- [42] CHUNG Y J, HOARE Z, BAARK F, et al. Elevated Na is a dynamic and reversible modulator of mitochondrial metabolism in the heart [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 4277.
- [43] JANBANDHU V, TALLAPRAGADA V, PATRICK R, et al. Hif-1a suppresses ROS-induced proliferation of cardiac fibroblasts following myocardial infarction [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(2): 281–297.
- [44] ZHANG Q, GUO D, WANG Y, et al. Danqi pill protects against heart failure post-acute myocardial infarction *via* HIF-1 α /PGC-1 α mediated glucose metabolism pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 458.
- [45] KARSHOVSKA E, WEI Y, SUBRAMANIAN P, et al. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) promotes macrophage necroptosis by regulating miR-210 and miR-383 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(3): 583–596.
- [46] LIU R, XU C, ZHANG W, et al. FUNDC1-mediated mitophagy and HIF1 α activation drives pulmonary hypertension during hypoxia [J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (7): 634.
- [47] YEGAMBARAM M, SUN X, FLORES A G, et al. Novel relationship between mitofusin 2-mediated mitochondrial hyperfusion, metabolic remodeling, and glycolysis in pulmonary arterial endothelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17533.
- [收稿日期]2024–10–17

(上接第 113 页)

- [76] LIU Z, YIN M, LI J, et al. Buyang Huanwu Decoction restores the balance of mitochondrial dynamics after cerebral ischemia-reperfusion through calcium overload reduction by the PKC ϵ -Namp1-Sirt5 axis [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 338 (Pt 3): 119003.
- [77] XU Y J, MEI Y, QU Z L, et al. Ligustilide ameliorates memory deficiency in APP/PS1 transgenic mice *via* restoring mitochondrial dysfunction [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4606752.
- [78] XU Y J, MEI Y, SHI X Q, et al. Albiflorin ameliorates memory deficits in APP/PS1 transgenic mice *via* ameliorating mitochondrial dysfunction [J]. Brain Res, 2019, 1719: 113–123.
- [79] QIN Y R, MA C Q, JIANG J H, et al. Artesunate restores mitochondrial fusion-fission dynamics and alleviates neuronal injury in Alzheimer's disease models [J]. J Neurochem, 2022, 162(3): 290–304.
- [80] ZHANG Y, LIU S, CAO D, et al. Rgl improves Alzheimer's disease by regulating mitochondrial dynamics mediated by the AMPK/Drp1 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119285.
- [81] TAO L, LIU Z, LI X, et al. Oleanonic acid ameliorates mutant A β precursor protein-induced oxidative stress, autophagy deficits, ferroptosis, mitochondrial damage, and ER stress *in vitro* [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(8): 167459.
- [82] 焦阳, 郑月, 宋成洁. 依达拉奉对 MPP⁺处理的 PC12 细胞线粒体融合和分裂平衡的保护作用 [J]. 生理学报, 2020, 72 (2): 249–254.
- JIAO Y, ZHENG Y, SONG C J. Protective effect of edaravone on balance of mitochondrial fusion and fission in MPP⁺-treated PC12 cells [J]. Acta Physiol Sin, 2020, 72(2): 249–254.
- [83] GAI C, FENG W D, QIANG T Y, et al. Da-bu-Yin-Wan and Qian-Zheng-San ameliorate mitochondrial dynamics in the Parkinson's disease cell model induced by MPP [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 372.
- [收稿日期]2025–01–06