

· 专题研究:线粒体 ·

基于线粒体自噬探讨扩张型心肌病 “虚气留滞”的生物学内涵*

高晓宇¹, 吉锋², 李星星^{1,2}, 陈学彬²

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要:线粒体主要通过选择性隔离和降解结构或功能不完整的线粒体的自噬方式参与维持细胞稳态,从而延缓扩张型心肌病损害。线粒体自噬是中医“气化”的微观体现,而线粒体自噬不足则更能阐释“虚气”的具体机制,线粒体自噬不足可生成诸多病理性产物,与“虚气”引起“留滞”而使体内蓄积大量痰浊、瘀血、水饮等实性病理要素的过程具有密切联系。故线粒体功能障碍诱发病理改变与中医“虚气留滞”的病理机制现象相仿。基于此,线粒体自噬程序可通过益气、养心、补脾、固肾等“补虚”之法与祛瘀、化痰、利湿、活络等“通滞”之法相结合,标本共治,以维持人体内环境稳态,增强心脏功能,延缓扩张型心肌病进程,提高生存质量,改善预后,预防并发症的出现。

关键词:扩张型心肌病;线粒体自噬;虚气留滞;补虚通滞法

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.10.332

中图分类号:R259.41 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)10-2035-07

Biological Connotation of "Qi Deficiency Induced Phlegm Stagnation" of Dilated Cardiomyopathy Based on Mitochondrial Autophagy

GAO Xiaoyu¹, JI Feng², LI Xingxing^{1,2}, CHEN Xuebin²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi China 712046; 2. The Affiliated Hospital to Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi China 712000

Abstract: Mitochondria are mainly involved in maintaining cellular homeostasis by selectively sequestering and degrading structural or functional mitochondria in an autophagic manner, thereby delaying the damage of dilated cardiomyopathy. Mitophagy is the microscopic embodiment of "Qihua" in traditional Chinese medicine, and insufficient mitochondrial autophagy can better explain the specific mechanism of "deficiency of Qi", which can produce many pathological products. It is closely related to the process of accumulation of solid pathological elements such as Phlegm and Turbidity, blood stasis, and Water Phlegm in the body caused by "Qi stagnation" due to "deficiency of Qi". Therefore, the pathological changes induced by mitochondrial dysfunction are like the pathological mechanism phenomenon of "deficiency Qi induced Phlegm retention" in traditional Chinese medicine. Based on this, the mitochondrial autophagy program can operate with the methods of "replenishing the deficiency" such as invigorating Qi, nourishing the Heart, tonifying the Spleen and strengthening the Kidney combined with the methods of "dredging the stagnation" such as removing stasis, dissolving Phlegm, relieving dampness, and activating the meridians, so as to maintain the homeostasis of the human body, enhance cardiac function, delay the process of dilated cardiomyopathy, improve the quality of life, improve prognosis, and prevent the occurrence of complications.

Key words: dilated cardiomyopathy; mitophagy; Qi Deficiency Induced Phlegm Stagnation; replenishing the deficiency and dredging the stagnation method

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种在无高血压等超负荷条件或慢性缺血性疾病的情况下,存在伴收缩功能下降的左心室/全心肥大或扩张的异质性心肌病^[1],是引起心力衰竭和猝死的常见病因之一^[2]。近年来 DCM 发病率逐步上升,甚至趋于年轻化,当前国内的流行病学调查研究发现,每年有 13~84 万的新增患者,5 年病死率约为 42.24%,疾病后期生活质量下降,10 年存活率低,死亡可发生于疾病的任何阶段,预后极差,为当前临床周知的难治性心肌病^[3]。然而,DCM 的发病机制迄今尚未完全阐明,亦无特效药物及治疗方案。有研究表明,当线粒体形态、功能和动力学等发生改变,线粒功能障碍使细胞凋亡超过正常限度,可致心肌组织损伤和功能缺陷,继而出现病理性心室重构诱发 DCM^[4]。

在传统中医典籍中,依据 DCM 呼吸急促困难、胸闷心慌、肢体肿胀等临床表现,将其归属为“心胀”“心痹”“心水”等范畴^[5]。《华佗神方》有云:“心胀则短气,夜卧不宁,时有懊憹,肿气来往。”《石室秘录》亦云:“心胀者,不治之症也,然而此浮非水气也,乃虚气作浮耳。”无论从表面症状还是内在病机,都体现了心胀与现代 DCM 的紧密关联,而其病位在心,涉及其他四脏,元气、元阳不足,实邪乘虚侵犯心肌等病因病机更与扩张型心肌病发病机制不谋而合^[6]。即该病与先天禀赋不足、气血阴阳亏虚,外感邪毒内舍于心,脏腑调养不及以致痰浊、水湿、瘀血等邪毒积聚,损耗心体紧密相关,总属本虚标实之证,基本病机乃“虚气留滞”。故本研究基于“虚气留滞”理论,探讨线粒体功能异常与中医经典病机的关系,进一步为 DCM 的防治提供新思路。

1 “虚气留滞”理论的生物学内涵

1.1 “虚气留滞”发微 “虚气留滞”首见于金代成无己《伤寒明理论·腹满》,“腹满时减复如故……当以温药合之,盖虚气留滞,亦为之胀,但比之实者,不至坚痛也^[7]。”说明“虚气留滞”以生水湿,湿浊泛溢,积聚中腹,酿生痰湿浊邪,发为腹满腹胀,治其当施以温燥之品补虚化湿。宋代杨士瀛所著《仁斋直指方·胀满方论》有云:“虚者,时胀时减,虚气留滞,按之则濡,法当以温药和之^[8]。”提示时胀时减为腹满虚证之表现,虚气留滞是其关键病机,应以药物辛温、甘温、缓和之性补虚化滞。清代医家汪昂则在《医方集解》中言:“气与血犹水也,盛则流畅,虚

则鲜有不滞者^[9]。”明确表示虚气留滞的内涵为气血亏虚,运行无力,通调不畅,停而留滞以生疾患。在古代医家深厚理论上,当代学者亦大力提倡“虚气留滞”学说。王永炎教授深谙传统中医经典理论并凭借自身临床实践经验,于 1996 年提出“虚气留滞”的观点,认为其以“虚”为本,以“滞”为标,因元气虚衰、气血失和使周身调摄疏行失常,渐致痰、气、瘀化生浊邪,成为病理性产物及继发性致病因素^[10]。

基于此,近年来已有大量医者基于“虚气留滞”理论辨治微血管性心绞痛^[11]、冠状动脉粥样硬化^[12]等心血管系统疾病,可见正气亏虚、脏腑功能失司、气血津液运行不畅渐生气滞、湿阻、痰凝、瘀积等病理要素,可影响机体正常生理功能,酿成心系疾患。

1.2 “虚气留滞”与 DCM 的病理联系 心胀病自古以来便属疑难病证,发病机制繁杂,其辨证分型目前尚未统一^[13],中医辨证施治扩张型心肌病仍以各家临证经验为主,当今学者大多认为其病位在心,兼伤脾肾,属本虚标实之证,针对其病因病机,现代中医学者众说纷纭,但中心旨意仍以正气虚损为本,标则不外乎痰饮、瘀血、水湿等,总体概括为“虚气留滞”。

1.2.1 “虚气”为本 “虚气”与中医学经典病机“精气夺则虚”有异曲同工之妙,“虚气”即为 DCM 的关键病机,同时又以心气亏虚为核心^[14]。然扩张型心肌病之气血阴阳亏虚不仅在心,且与诸脏紧密相关,心为阳脏,乃阳中之太阳,心阳心气充沛以温煦和养固摄全身,若心气亏耗,则血运难行积瘀,导致心血痹阻;肺主一身之气,气为血之帅,可助心行血,若肺气虚损或肺失宣降,则心脉灌注不足,气机阻滞心胸;脾居中州,津液精血皆依其顺势流注,若脾阳不振,则血溢脉外、水饮失运,上凌于心,损耗心气;肝主疏泄亦藏血,若肝气虚滞则气血不畅,壅滞心胸;坎离共济,心肾相交,肾者主水纳气,若肾失其职,则心火亢盛,心气虚衰。总之,脏腑功能受损,气血阴阳失和,推动 DCM 病情进展。

1.2.2 “留滞”为标 《医林改错》言:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀^[15]。”《血证论》曰:“瘀血化水,亦发水肿,是血病而兼水也……水病则累血,血病则累气^[16]。”说明正气不足所致气虚或气滞无力鼓动血行或津液输布障碍,使得脉道壅塞而血瘀水停,气、血、水三者相互累及发为水肿

亦贯穿 DCM 的全程,阐释了瘀血、水饮留滞是引起 DCM 发病的重要病机,也是其病情变化和转归预后的重要影响因素^[17]。由此可见,留滞体内的瘀血、痰饮、水湿不仅是 DCM 的病理性产物,也充当继发性致病要素,促进本病的病理进展^[18]。

2 线粒体自噬与“虚气留滞”病机相契合

2.1 线粒体自噬延缓 DCM 损伤 有研究表明,线粒体自噬与 DCM 的发生发展密切相关。在心肌细胞中,线粒体功能正常发挥对维持心脏能量代谢和收缩舒张泵血功能至关重要。如果线粒体自噬无法发挥作用,当心肌细胞线粒体功能障碍或者损伤时,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)供应缺乏,为了增加能量供应,线粒体会大量分裂并在细胞内积累,这会产生过量的活性氧,进一步引起心肌线粒体的结构损伤和功能改变,导致有害物质积累。过量的活性氧积累会引起细胞氧化应激,激活炎症信号通路,引起炎症因子释放^[19],进而导致心肌细胞凋亡,心肌功能减弱。心脏的代偿功能导致心肌肥大,心室重构,长期的心脏代偿会引发心脏结构和功能的进一步损害,最终可能导致心力衰竭^[20]。线粒体融合-分裂动态变化基因发生突变也会诱导 DCM 的发生,其机制是心肌细胞线粒体形态发生变化,线粒体分裂障碍,磷酸化水平降低,导致心肌细胞 ATP 生成减少,心肌收缩功能受损,逐步发展成 DCM,甚至慢性心力衰竭^[21-22]。线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,MPTP)在其中发挥关键作用。线粒体功能障碍募集的刺激因子会激活 MPTP 病理性开放,引起线粒体内膜涨破,释放出的细胞色素 C 会活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-9(Caspase-9),进一步激活 Caspase-3,引起细胞凋亡^[23-24]。过度的细胞凋亡会引发心肌损伤和功能下降,导致心室重构并引发心脏相关疾病。如果使用环孢素 A 抑制 MPTP 开放,抑制线粒体的分裂,会促使线粒体膜电位增加,减少心肌细胞凋亡相关因子释放,抑制心肌细胞的凋亡,从而改善心脏的收缩功能^[25]。所以心肌细胞线粒体自噬通过清除受损或功能障碍的线粒体,避免其释放凋亡因子,从而调节线粒体能量代谢,维持能量平衡,实现自我修复和更新以及防止下游级联炎症反应^[26],促进细胞存活应对损伤。

2.2 DCM“虚气留滞”病机与线粒体自噬 机体维持正常生命活动依赖的大量 ATP 来源于细胞内进

行有氧呼吸的场所——线粒体,其能够参与调控细胞的增殖、分化、衰老和凋亡。气,作为人体全部生命活动的原始动力,具有推动、温煦、防御、固摄、气化等作用,二者功用相近,故线粒体自噬被视作中医“气化”的生物学内涵之一^[27]。损伤、衰老或功能障碍的线粒体激活线粒体质量控制^[28],从而通过自噬小体-溶酶体途径,高度选择性且迅速地被吞噬清除,从而维持细胞内环境稳态^[29],这与中医经典观念“正气存内,邪不可干”^[30]所述正气祛除邪毒,维系人体阴阳平衡的机理极其相似。DCM 以“虚气留滞”为关键病机,其核心是本虚标实所致阴阳失衡,而针对 DCM 的治疗目的是实现“阴平阳秘”。

2.2.1 “虚气”与线粒体自噬不足机制相关 当人体气血充盛,阴阳平和时,心肌细胞中拥有独特动力学特征的线粒体,继续依循磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的激酶 1(PINK1)和 Parkin 蛋白受体途径等,正常功能网络的修复方式运行自噬程序^[31],通过清除受损、衰老或功能不全的线粒体,稳定线粒体质量控制,促进健全线粒体增殖及 ATP 正常供能,调节线粒体数量不超越合理范围,维持细胞内环境平稳,实现心肌能量代谢和泵血功能的正常运作,在预防 DCM 中处于关键地位^[32]。

线粒体自噬是气化的微观体现,而线粒体自噬不足则更能阐释“虚气”的具体机制,当邪气侵犯人体,“虚气”失守,阴阳失于调和,鼓舞正气奋起防御^[33],而线粒体作为一种不断裂变和融合的细胞器,对周围环境变化做出高效应答,动态调节细胞应激功能,故心肌细胞中的线粒体能够即刻启动自噬增强系统并迅速提升线粒体自噬水平,抑制活性氧过度产生,避免引起氧化应激和激活炎症信号通路,防止心肌细胞凋亡而诱发 DCM^[34]。但若外来邪毒过盛或正气虚极,抗邪之力不及往昔,心肌细胞的自噬能力也随之消退,已损伤或功能障碍的线粒体自身及其他有害物质遂堆积于心肌细胞内,引发心肌细胞的凋亡和坏死,使心功能逐渐减弱进一步推动 DCM 进程^[35]。

2.2.2 “留滞”是线粒体自噬不足后的病理反应 线粒体自噬是心肌实现自我革新、自我保护、自我修复的重要机制,而线粒体自噬不足可生成诸多病理性产物,与“虚气”引起“留滞”而使体内蓄积大量痰浊、瘀血、水饮等实性病理要素的过程具有密切联系。线粒体自噬不足不仅无法产生足量的 ATP,还会产生过量的活性氧,激活心肌细胞的程序性坏死,

导致大量异常代谢产物病理性聚积^[36]；线粒体衰老或损伤程度加剧导致线粒体质量下降，线粒体代偿性数量增多，反而使线粒体片段化增加，并作为病理产物堆积，线粒体功能障碍引起的氧化磷酸化不足和能量供应障碍，加剧了心肌的肥厚程度^[37]，即中医视角下心气虚损，肺、脾、肾失于健运调摄以致心脉瘀滞难通，瘀毒痰饮盘踞，逼迫血津外泄，阻碍津水回心，使心体扩增渐大，随后痰瘀浊邪交互灌注，“留滞”血脉，终至慢性心力衰竭终末期并继发其他系统疾病，这种“留滞”于心的邪毒可以通过线粒体自噬的方式被清除消解，维持细胞内环境的稳定，使人体阴阳重归平衡状态。同样在此情形下中医治疗以“补虚通滞”为法，及早施以益气养心、温阳利水、健脾化痰、活血化瘀之品补益正气，祛散浊邪，使正气复盛，邪毒难干，阴阳安稳平和^[38]。

3 中医药调控线粒体自噬治疗 DCM

目前已有诸多临床及基础研究证实中医药在恢复心肌收缩力、提升射血分数、降低血浆BNP水平、增强运动耐量、改善预后等方面具有不容忽视的作用，在防治DCM领域获得的关注度日益增多。线粒体自噬往往被视作一种生存机制，线粒体自噬功能在DCM病程发展中的作用至关重要，故笔者认为线粒体自噬可能是中医补虚通滞法益气温阳、祛瘀化痰除湿作用的微观表现，补益阳气、涤痰化瘀利水类中药可通过调控线粒体自噬相关通路干预DCM病程。

3.1 补“虚气”——益气温阳 研究表明，具有保护心肌细胞、降低心力衰竭风险的中药复方心舒宝片可通过DCN/PPAR α /PGC-1 α /P300通路促进线粒体能量代谢增加，通过补益“虚气”减缓心肌损伤，有效改善心力衰竭大鼠心功能^[39]。另一项实验以益气补血之当归补血汤含药血清，作用于SD大鼠受损的H9c2心肌细胞，结果显示该方可以显著上调Parkin表达水平，增加心肌细胞中自噬小体的数量，促进大鼠心肌细胞线粒体自噬；同时使半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶proCaspase-3/Caspase-3、B细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-2/B细胞淋巴瘤X相关蛋白(B-cell lymphoma associated X protein, Bax)表达增强，线粒体膜电位明显提高，通过线粒体凋亡途径上调Bcl-2表达，提高H9c2心肌细胞抗凋亡能力，改善心肌细胞损害^[40]，从而改善心肌损伤和心功能，其益气补血的作用机制类似

于增加线粒体自噬后的物质能量重新再利用，以提高细胞内能量运转，“虚气”得补则人体逐渐恢复阴阳平衡^[41]。线粒体主要依靠自身融合与分裂功能相互抗衡供给心肌能量，并维持线粒体质量控制，保证心肌能量代谢，而线粒体质量控制在维持健康线粒体的同时，亦可清除不可逆性损伤线粒体，促进线粒体新生，实现对线粒体质量与功能的双重调控^[42]。既往已有研究证实，益气活血类中成药能够通过磷酸酶基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)诱导假定激酶(PINK)1/E3泛素连接酶(Parkin)即PINK1/Parkin通路，抑制线粒体过度自噬，从而发挥保护心肌的作用^[43]。研究发现，抗纤益心方能够显著提升线粒体自噬水平，不良线粒体得以快速清除，改善心肌能量代谢，从而改善心功能^[44]，说明补益心气能够有效提高DCM患者的活动耐量和生活质量。另有学者发现暖心康可在线粒体组织、线粒体钙稳态等生物学过程中调控线粒体膜、线粒体合成酶等细胞组分，使衰竭心脏中线粒体生成增多，稳固线粒体超微结构，抑制线粒体氧耗，通过补虚之法助力心肌细胞能量代谢重构^[45]。而真武汤可有效抑制心肌Bax蛋白、Caspase-3蛋白表达，增强Bcl-2蛋白、去乙酰化酶1(Sirt-1)蛋白表达，通过参与线粒体氧化代谢，调控线粒体凋亡，抑制氧化应激等途径使心肌保护效应最优化，延缓心室重构，以益气温阳之法缓解DCM的临床表现并有效改善预后^[46]。

基于现有研究发现，传统中医药调控线粒体自噬治疗DCM仍以补益“虚气”为根本治法，既培补先天元气，又注重补养心气，兼以调护肺气、健运脾气、温藏肾气，通过体内存守的正气增强线粒体生物合成能力，减轻线粒体超微结构病理损伤，优化线粒体自噬程序，提高心肌能量代谢水平，恢复心肌细胞形态，从而发挥保护心肌的作用，故针对DCM患者正气亏虚的体质，同时预防日久虚极下陷，临床上施以扶正补虚，益气养心类中药显著缓解患者呼吸难续，神疲乏力等症状，改善患者心功能，促进心室射血分数、收缩/舒张末期内径及容积等相关指标好转，延缓心室重构，帮助患者逐步恢复并维系正常生活。

3.2 通“留滞”——祛瘀化痰利水 现代医学认为，DCM是以心肌纤维化为病理改变的心脏组织异常重构疾病^[47]，线粒体既是机体能量代谢的来源，同时也是内源性凋亡控制中心，线粒体损伤后凋亡

因子 Bax、Caspase-3 表达和病理性胶原纤维相应增加。研究显示,抗纤益心方可在上调抗凋亡因子 Bcl-2 表达的同时,下调凋亡因子蛋白表达以减少心肌细胞凋亡,并使心肌的病理损害及胶原纤维沉积等“留滞”之物明显减少,使心室内径缩小,射血分数提高,改善心肌能量代谢,保护心肌细胞,延缓心室重构及 DCM 损伤,其机制可能与方中活血化瘀、利水逐邪药物的药理作用有关^[48]。另有一项探讨抗纤益心方对大鼠心肌细胞肥大模型线粒体质量控制影响的研究显示,该方益气升陷、活血利水,能够对线粒体质量控制环节多种蛋白表达进行调控,发挥对 DCM 的保护作用,其机制可能与线粒体中去乙酰化修饰酶——沉默信息调节因子 3(silent information regulator 3, SIRT3)密切相关^[49],由此提示调节线粒体凋亡通路介导细胞凋亡实现线粒体动力学平衡,可加快“通行导滞”祛邪外出的进程,促进心功能改善,故笔者认为线粒体自噬途径干预 DCM 可能与活血行水类中药发挥“通滞”功效的治疗机制相仿^[50]。而益气活血方可通过上调心肌线粒体融合蛋白视神经萎缩相关蛋白 1 表达水平,促进线粒体融合,同时下调分裂蛋白线粒体动力相关蛋白 1 表达水平,抑制线粒体过度分裂,保证线粒体质量,提高线粒体为心肌细胞供能的效率,也减少了因线粒体数量过多,氧化磷酸化不足“留滞”体内的氧化应激病理产物,降低对心肌细胞的损害,从而缓解心室重构的进程^[51],该研究表明祛瘀化痰药可行祛除“留滞”之功,延缓 DCM 的不良预后。另有研究提示活血化瘀利水方益心泰的有效组分(effective components of Yixintai, ECYXT)可提高心肌组织肌浆网钙泵(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase 2a, SERCA2a)mRNA 及蛋白表达水平,降低心肌细胞(Ca^{2+})i 浓度,抑制心肌组织钙调神经磷酸酶(cal-cineurin, CaN) mRNA 及蛋白表达,提高心功能,改善扩张型心肌病心力衰竭^[52]。

若未能及时清除体内“留滞”的病理产物,导致细胞外基质过度沉聚、无效纤维蛋白增生、各类心肌胶原配比失衡,将引起心肌细胞舒缩功能障碍,随着病情进一步发展,DCM 患者出现难治性心力衰竭、恶性心律失常、心源性休克甚至猝死等的可能性急剧增加。目前医疗手段尚无法满足 DCM 患者的救治需求,施行新的医治方案对于延缓疾病进程及降低患者病死率意义重大。未来精准医疗将成为 DCM 治疗研究领域的新趋势。近期众多临床试验

报道了中医药治疗 DCM 的显著疗效,且安全性较高。根据 DCM 发病机制及治疗靶点的深入探究,传统中医药以其多靶点、多途径、多机制等优势,通过调控线粒体相关蛋白因子及信号通路的表达及时抑制心肌损害,而活血祛瘀、化痰利水消肿类中药不仅可以减轻心脏负荷,对缓解心悸水肿、胸闷憋喘等临床症状疗效确切,同时能够降低常规西药的不良反应,提高患者的生活质量及生存率,有效控制心律失常及心力衰竭,使临床用药安全得到有力保障。

总之,众多研究已明确针对 DCM“虚气留滞”这一基本病机,结合线粒体自噬程序,通过益气、养心、补脾、固肾等“补虚”之法与祛瘀、化痰、利湿、活络等“通滞”之法相结合,标本共治,维持人体内环境稳态,增强心脏功能,延缓 DCM 进程,提高生存质量,改善预后,预防并发症的出现。

4 结语

现已证实线粒体自噬与抑制 DCM 发展进程相关,其通过清除心肌细胞中衰老、受损或者功能障碍的线粒体,抑制活性氧的过度产生,减少炎症的发生,从而维持细胞内环境稳态,维持心肌正常功能^[53]。中医认为通过清除体内“留滞”痰瘀湿邪可使心脉通畅,恢复人体气血阴阳平衡,这与线粒体自噬的作用原理相通。“虚气”得存则脏腑温养运化固摄功能障碍,渐积血瘀生水,酿生痰湿,继生邪毒“留滞”于心,心脉痹阻终致心体胀大。基于“虚气留滞”理论论治 DCM,可从益气补虚、化痰消痰利湿通滞的角度出发,改善 DCM 的不良预后。通过对传统中医药治疗 DCM 的机制进行调研,发现补虚化滞类中药可通过调控线粒体动力学和质量控制等功能,干预 DCM 的病理进程。线粒体自噬抑制 DCM 的具体机制可能与中医补益正气、通行留滞之法相关。笔者对线粒体自噬的相关机制与“虚气留滞”相应的补虚化滞法治 DCM 进行探讨,希望对今后从“补虚化滞”论治 DCM 的研究提供新的思路。

参考文献:

[1] BONDUE A, ARBUSTINI E, BIANCO A, et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy:scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology[J]. Cardio-vasc Res,2018,114(10):1287-1303.

[2] MERLO M, CANNATA A, GOBBO M, et al. Evolving con-

• 2039 •

cepts in dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*,2018,20(2):228-239.

[3] YU H,ZHANG F,YAN P, et al. LARP7 protects against heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis[J]. *Circulation*,2021,143(20):2007-2022.

[4] 李珂娟,陈建淑,李勇男,等. Parkin 泛素化调节线粒体稳态在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国药理学通报*,2024,40(2):224-228.

[5] 祝珍珍,袁灿宇,袁智宇,等. 心力衰竭的古病名探究[J]. *中国中医基础医学杂志*,2017,23(11):1509-1511.

[6] 李靖,李荣. 扩张型心肌病与中医“心胀”关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2020,8(18):3010-3011.

[7] 成无己. 伤寒明理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:56.

[8] 杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 贵阳:贵州科学技术出版社,2016:89.

[9] 汪昂. 医方集解[M]. 北京:中国中医药出版社,1997.

[10] 黄世敬,尹颖辉. 论“虚气流滞”[J]. *北京中医药大学学报*,1996,19(6):22-24.

[11] 臧娟,李盼盼. 基于虚气流滞理论以健脾养心方治疗微血管性心绞痛气虚血瘀证35例[J]. *环球中医药*,2022,15(10):1950-1953.

[12] 郭凯航. 基于“虚气留滞”理论探究中药治疗动脉粥样硬化的用药规律与疗效机制[D]. 北京:北京中医药大学,2020.

[13] 孟超,谭雨晴,李军,等. 基于德尔菲法的《扩张型心肌病中医诊疗指南》的临床问题与结局指标的收集与确定[J]. *中国循证心血管医学杂志*,2023,15(6):641-645,656.

[14] 李静,钟森杰,匡慧芳,等. 基于“虚气留滞”理论探析心肌能量底物代谢重构的病机与中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*,2023,29(17):195-202.

[15] 王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社,1991.

[16] 唐容川. 血证论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:135.

[17] 原梦飞,沈晓旭,翁洁琼,等. 基于“虚气留滞”理论以“平治于权衡,去宛陈莖”法论治心力衰竭[J]. *江苏中医药*,2022,54(9):9-12.

[18] 吴怡茹,陈兴娟,胡木,等. 从“心胀”到“心水”动态辨治扩张型心肌病[J]. *环球中医药*,2023,16(11):2312-2315.

[19] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes[J]. *Aging*,2012,4(3):166-175.

[20] SHIRAKABE A, ZHAI P Y, IKEDA Y, et al. Drp1-dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure[J]. *Circulation*,2016,133(13):1249-1263.

[21] ASHRAFIAN H, DOCHERTY L, LEO V, et al. A mutation in the mitochondrial fission gene Dnm1l leads to cardiomyopathy[J]. *PLoS Genet*,2010,6(6):e1001000.

[22] DORN G W, CLARK C F, ESCHENBACHER W H, et al. MARF and Opa1 control mitochondrial and cardiac function in Drosophila[J]. *Circ Res*,2011,108(1):12-17.

[23] GOLDENTHAL M J. Mitochondrial involvement in myocyte death and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*,2016,21(2):137-155.

[24] CUI Y T, PAN M Y, MA J, et al. Recent progress in the use of mitochondrial membrane permeability transition pore in mitochondrial dysfunction-related disease therapies[J]. *Mol Cell Biochem*,2021,476(1):493-506.

[25] HARRIS J, DEEN N, ZAMANI S, et al. Mitophagy and the release of inflammatory cytokines[J]. *Mitochondrion*,2018,41:2-8.

[26] CHANG Y P, KA S M, HSU W H, et al. Resveratrol inhibits NLRP3 inflammasome activation by preserving mitochondrial integrity and augmenting autophagy[J]. *J Cell Physiol*,2015,230(7):1567-1579.

[27] 向阳,杨海燕,赵春生,等. 基于线粒体心肌能量代谢探讨从“气”治疗慢性心力衰竭[J]. *中国民族民间医药*,2021,30(2):5-8.

[28] LI A Q, GAO M, LIU B L, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death Dis*,2022,13(5):444.

[29] DOBLADO L, LUECK C, REY C, et al. Mitophagy in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(8):3903.

[30] 郭霭春. 黄帝内经素问校注[M]. 北京:人民卫生出版社,2013.

[31] MEISSNER C, LORENZ H, WEIHOFEN A, et al. The mitochondrial intramembrane protease PARL cleaves human Pink1 to regulate Pink1 trafficking[J]. *J Neurochem*,2011,117(5):856-867.

[32] 李渊芳,谢盈彧,徐士欣,等. 线粒体自噬与心脏能量代谢研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2019,21(3):320-323.

[33] 李斌,纪立金,闵寅,等. 从《黄帝内经》的思维方法探讨“气”和能量的相关性[J]. *中华中医药杂志*,2019,34(11):5033-5036.

[34] 宋元秀,崔鸣. 线粒体动力学异常与相关心血管疾病[J]. *心血管病学进展*,2021,42(2):162-166.

[35] 施敏,魏佳明,袁惠,等. 基于“虚气留滞”理论探讨心肌

细胞自噬在慢性心力衰竭中的调控机制[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(12):6-10.

[36] LI G Y, LI J L, SHAO R C, et al. FUNDC1: a promising mitophagy regulator at the mitochondria - associated membrane for cardiovascular diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9:788634.

[37] CHANG C R, BLACKSTONE C. Cyclic AMP - dependent protein kinase phosphorylation of Drp1 regulates its GTPase activity and mitochondrial morphology [J]. J Biol Chem, 2007,282(30):21583-21587.

[38] 张沪丹,王彬,王新陆,等. 中医药靶向调控线粒体质量控制系统防治慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(7):1017-1024.

[39] CAI Q Q, LI Y, ZHANG Y, et al. Xinshubao tablet ameliorates myocardial injury against heart failure via the DCN/PPAR α /PGC-1 α /P300 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2023,166:115285.

[40] 李亭亭,陈捷,吉恩生,等. 当归补血汤含药血清对间歇性低氧暴露 H9c2 心肌细胞损伤的作用及机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(21):5881-5887.

[41] 马金玲,冷锦红. 基于 NF- κ B 通路探讨中医药治疗糖尿病心肌病研究进展 [J]. 河南中医,2024,44(2):317-324

[42] NI H M, WILLIAMS J A, DING W X. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control [J]. Redox Biol, 2015,4:6-13.

[43] 夏冉,王荃,戴小华,等. 益气活血类中药干预线粒体质量控制治疗心力衰竭的实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(5):206-213.

[44] 王冰,刘舜禹,王振涛,等. 抗纤益心方对扩张型心肌病模型小鼠心肌组织线粒体质量控制的影响[J]. 中医杂志,2022,63(7):664-670.

[45] 陈梓欣. 益气活血利水法对慢性心力衰竭能量代谢重构的作用及机制研究 [D]. 广州:广州中医药大学, 2019.

[46] 李明阳. 基于网络药理学探讨真武汤对 cTnTR141W 转基因扩张型心肌病小鼠心肌细胞的凋亡影响 [D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2023.

[47] 王晓景,吕仕超,张军平,等. 以心肌纤维化为病理基础的高血压病伴左心室肥厚与扩张型心肌病证候学研究 [J]. 中医杂志,2016,57(15):1317-1321.

[48] 常红波,王振涛,吴鸿,等. 抗纤益心方通过调控线粒体动力学对扩张型心肌病小鼠心肌细胞凋亡的作用机制研究[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(10):1391-1399.

[49] 冯尧伟,刘舜禹,黑炫鼎,等. 抗纤益心方调控线粒体质量控制对大鼠心肌细胞肥大模型的影响[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(7):929-935.

[50] 王冰,李巧稚,任雪萍,等. 基于线粒体凋亡通路探讨抗纤益心方对转基因扩张型心肌病小鼠的影响[J]. 中药材,2022,45(4):954-958.

[51] 方子寒,谢盈彧,王铭扬,等. 益气活血方对慢性心力衰竭大鼠心室重构的干预作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(4):82-87.

[52] 李雅,魏佳明,李玉莹,等. 益心泰有效组分对扩张型心肌病心力衰竭兔心肌组织 CaN、SERCA2a mRNA 及蛋白表达水平的影响研究 [J]. 中国全科医学,2021,24(32):4086-4093.

[53] HARRINGTON J S, RYTER S W, PLATAKI M, et al. Mitochondria in health, disease, and aging [J]. Physiol Rev, 2023,103(4):2349-2422.

收稿日期:2024-04-20

作者简介:高晓宇(1998-),女,内蒙古呼和浩特人,硕士研究生,研究方向:中医心病基础及临床研究。

通信作者:陈学彬,男,主任医师,研究方向:心血管疾病基础及临床研究。E-mail:Drchen2007@163.com

编辑:纪彬