

基于线粒体功能障碍探讨阳和汤治疗 射血分数保留心力衰竭机制*

曹玉,周永明,何梦铎,于雅馨,李苏丹,沈雁

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437

摘要:射血分数保留心力衰竭是心力衰竭的主要类型,目前缺少有效的干预手段,线粒体功能障碍介导的能量代谢异常是射血分数保留心力衰竭心肌重构发生发展的关键环节之一。阳和汤治疗射血分数保留心力衰竭以“温通并用”立法,切合心力衰竭“虚、瘀、痰”的病机,亦符合射血分数保留心力衰竭能量代谢障碍、心肌重构的病理特点。温通法以温补法为基石,温以通为用,温通法通过激发能量代谢与维持线粒体功能,对改善心肌重构发挥一定的治疗作用。探究中医经典名方阳和汤通过调控线粒体功能防治射血分数保留心力衰竭的理论基础,或可为射血分数保留心力衰竭的临床治疗和科学研究提供一定的借鉴。

关键词:射血分数保留心力衰竭;线粒体功能障碍;阳和汤;温通并用

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.10.336

中图分类号:R256.21 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)10-2060-04

Mechanism of Yanghe Decoction in Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Based on Mitochondrial Dysfunction

CAO Yu, ZHOU Yongming, HE Menghua, YU Yaxin, LI Sudan, SHEN Yan

Yueyang Hospital of Integrative Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 200437

Abstract: Heart failure with preserved ejection fraction is the main type of heart failure, and there is a lack of effective intervention methods, and the abnormal energy metabolism mediated by mitochondrial dysfunction is one of the key links in the development of myocardial remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. Yanghe Decoction, in which the method of "warming and dredging" is used, is in line with the pathogenesis of heart failure, which deficiency, stasis and Phlegm", and is also in line with the pathological characteristics of heart failure energy metabolism disorder and myocardial remodeling. The method of "warming and dredging", which is based on the warming and supplementing method with dredging being the purpose, plays a certain therapeutic role in improving myocardial remodeling by stimulating energy metabolism and maintaining mitochondrial function. Exploring the theoretical basis of Yanghe Decoction in prevention and treatment of heart failure with preserved ejection fraction by regulating mitochondrial function may provide some reference for the clinical treatment and scientific research of heart failure with preserved ejection fraction.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction; mitochondrial dysfunction; Yanghe Decoction; simultaneous application of warming and dredging method

射血分数保留心力衰竭(heart failure with pre-

served ejection fraction, HFpEF)已成为心力衰竭的主要类型,是指心脏舒张功能及顺应性降低而非收缩功能降低^[1-2],尽管左室射血分数 $\geq 50\%$,但同时具有典型的心力衰竭症状,包括运动不耐受、生活质量下降、呼吸困难、水肿和咳嗽等^[3]。2018年中国心力衰竭诊疗指南^[4]首次明确提出 HFpEF 的诊断

* **基金项目:**国家自然科学基金项目(82474458);上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2022QN045);上海朱南孙国医大师中医药基金会-青年中医创新人才项目(2023-7);岳阳医院“第十届青苗人才项目”;上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级课题项目(2024yyzh03)

标准,2019年欧洲心脏病学会共识首次提出 HFpEF 的诊断流程, HFpEF 受到国内外日益关注。临床流行病学数据显示,住院的心力衰竭人群中约半数患者为 HFpEF,射血分数降低心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)发病率在逐渐下降, HFpEF 发病率却在不断增长,且伴随死亡率明显上升^[5],目前缺少有效的干预手段,已成为严重的公共卫生问题。深入探索 HFpEF 发生过程中的机制和干预靶点,对进一步改善该病远期预后具有重要意义。

HFpEF 现阶段国内外指南并没有明确推荐治疗药物,临床上多采用 HFrEF 治疗方案却并不适用于 HFpEF,常用西药包括 RAAS 系统抑制剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂等,或者针对并发症进行降压、控糖、运动等治疗。用于治疗 HFrEF 的新药血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂不能有效改善 HFpEF 患者的心血管死亡事件^[6],因此临床迫切需要寻求新的干预方法以有效治疗 HFpEF,改善预后,并进一步降低患者的死亡率。中医药在防治心力衰竭方面具有丰厚的理论和实践经验,潜在优势明显,但是机制研究方面较为匮乏。

目前研究显示, HFpEF 是涉及心脏、肺、肾脏、骨骼肌、脂肪组织、血管以及免疫和炎症信号的多系统疾病,病理生理机制错综复杂。心肌重构是 HFpEF 的主要病理特征,主要表现为心肌质量、心室容量增加和心室形态改变,从而导致单位质量的心肌毛细血管数量减少,氧利用的弥散间距增大,导致并加重心肌缺氧。最新研究表明,能量代谢、炎症和氧化应激等异常可能诱导心肌重构,病理生理学涉及活性氧(reactive oxygen species, ROS)和线粒体氧化应激损伤的增加,导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)产生和需求之间的不匹配,同时激活下游信号通路,破坏了正常的心脏结构,从而引发全身炎症,导致冠状动脉血管内皮功能障碍和其他有害过程^[7-8]。由于上述机制的共同作用,从而导致心肌重构,具体的分子机制尚不明确。因此,线粒体功能障碍、线粒体能量代谢异常介导的心肌重构在 HFpEF 发生发展中具有重要作用。

1 线粒体功能障碍介导的能量代谢异常是 HFpEF 心肌重构发生发展的关键环节之一

线粒体是一种双膜细胞器,其主要功能是通过氧化磷酸化产生 ATP。正常情况下,线粒体自身不

断发生运动、融合和裂变,以平衡线粒体的能量合成和输出。心脏作为体内代谢最活跃的器官,具有人体组织中最高的线粒体含量,线粒体作为提供能量的细胞器,是心肌细胞内的主要能量来源,负责 ATP 生成和能量代谢,线粒体完整性和功能的丧失是改变心脏结构和功能的重要病理因素,是心肌细胞不断收缩和舒张的关键保障。线粒体形态和功能密切相关,通常线粒体伸长或膜电位的增加与改善的线粒体功能相一致^[9],相反,ROS 增加、线粒体钙水平升高或线粒体断裂可能表明功能障碍。当线粒体发生损伤时,其形态和结构也会发生相应改变,透射电子显微镜下观察可见线粒体肿胀、破裂,线粒体嵴型异常等^[10]。线粒体在产生能量的过程中会产生大量的 ROS,作为 ROS 来源的主要细胞器,线粒体也是氧化应激的首要损伤部位。ROS 过多的堆积,会破坏线粒体 DNA、蛋白质、脂质以及影响线粒体呼吸链的正常运转,线粒体动力学失衡等现象,造成线粒体功能障碍,多表现为 ATP 生成减少、线粒体膜电位下降、 Ca^{2+} 失衡、细胞凋亡等。线粒体功能障碍的各项发病机制往往相互影响,互为因果,共同作用,从而引发疾病。随着研究不断深入,线粒体功能障碍和能量代谢异常在 HFpEF 发生发展中的重要作用开始被得到认可。

心肌线粒体功能障碍导致的能量代谢异常会诱发心肌重构。生理状态下,运动将吸入的氧气输送到骨骼和心肌中的线粒体,继而线粒体可以使用这些氧气来产生 ATP,进而为运动、通气和心脏收缩和舒张提供能量^[11-12]。病理状态下,细胞内增加的游离脂肪酸会促进解偶联蛋白的合成,降低质子电化学梯度,使线粒体氧化解偶联,ATP 合成减少;增多的解偶联蛋白会促进 ROS 产生,过多蓄积的 ROS 会造成线粒体结构和功能的损伤,引起心肌细胞凋亡,由此导致线粒体氧化呼吸链的功能障碍,增加 ROS 的产生,从而形成恶性循环。HFpEF 中复合体合成酶表达下调,电子传递速度和二磷酸腺苷的磷酸化偶联程度降低,ATP 产生明显减少,会加重 HFpEF 进程,线粒体在心肌细胞上分布最多,心肌细胞线粒体中过氧化氢产生的增加导致线粒体 DNA 氧化损伤,促使线粒体功能障碍、线粒体动力学失调、心肌细胞凋亡增加,并诱导成纤维细胞活化和细胞外基质沉积,从而引起心肌纤维化和心肌肥厚等病理表现。Phan 等^[13]研究发现,心肌细胞线粒体功能障碍可导致能量合成能力下降,进而显著影响

HFpEF患者心脏收缩和舒张过程,从而导致运动不耐受等常见症状,也是患者生活质量下降的主要驱动因素。HFpEF患者心肌线粒体功能障碍引起活性氧簇生成增加,出现氧化应激,触发炎症反应及细胞凋亡,加重心肌重构。Andrey等^[14]通过线粒体NOX4过表达的转基因小鼠模型证实,过量的ROS会提高氧化应激水平,影响线粒体分裂及融合,使线粒体数量减少,并诱导成纤维细胞活化和细胞外基质过度沉积,促使心肌肥厚,从而发生心肌重构,导致心室壁变硬。上述研究结果表明,线粒体功能障碍介导的能量代谢异常可能是HFpEF心肌重构发生发展的关键环节之一。

2 “阳气虚弱、痰瘀互结”是HFpEF的重要病机

叶天士认为,心系疾病乃“中阳困顿,浊阴凝凛”,阳气不足,阴寒偏胜,痰浊内生,气血运行迟缓,则痰浊滞于血络。《沈氏尊生方》指出:“若心经络病者,动则喘干,心痛。”心络为心脏本身的络脉系统,是气血会聚之处,也是留邪、传病之所,因此痰浊之邪常滞于血络。国医大师严世芸认为, HFpEF多以心肾阳虚气弱为本,血瘀痰浊为标,病位在心,病本在肾,标本同治,主张“从肾治心,温通并用”。《景岳全书》记载:“心本乎肾,所以上宁者,未有不由乎下,心气虚者,未有不由乎肾。”肾中阳气虚衰,不能鼓动五脏之阳,在心则为心气亏虚,心阳不振,血脉失于温煦,而痹阻不畅。HFpEF患者阳气虚弱表现为动则易喘、运动不耐受;肾主水及脾主运化水液的功能失调,则痰浊阴邪内生,表现为咳痰、水肿;阳虚失于温煦、推动之职,则血络阻滞,符合心力衰竭久病入络的特点。

叶天士《临证指南医案》以“络以通为用”“络以辛为泄”为治疗原则,创立了辛温通络治疗大法,即“五味之中,惟辛通四气,复兼五味”。叶天士指出“温通阳气在所必施”,即“用阳治阴”。常以通阳化痰方加用辛温药物,以辛散温通之性达到温散痰浊阴邪、宣通血络的作用。但目前现代中医药治疗心力衰竭多以补肾益气、活血化瘀为主,而少见从“辛温通络”立论者。《素问·调经论》谓:“血气者,喜温而恶寒,寒则泣不能流,温则消而去之。”人体血脉可因寒温而变化,药用辛散温通还可助阳行阴,通经达络,散寒消痰。叶天士指出“温通阳气在所必施”,即“用阳治阴”。以阳和汤为代表方的助阳化

痰、辛温通络法不仅与人体血脉的生理病理相一致,又切中痰浊伏络的发病机理。

3 阳和汤治疗HFpEF以“温通并用”立法,稳定线粒体功能,改善运动耐受

阳和汤治疗HFpEF以“温通”立法,切合心力衰竭“虚、痰、瘀”的病机,亦符合HFpEF能量代谢障碍、心肌重构的病理特点,温通法以温补法为基石,温以通为用。温通法可能通过激发能量代谢与维持线粒体功能,对改善心肌重构发挥一定的治疗作用。研究团队发现,阳和汤能有效治疗HFpEF,可显著提高运动耐力、改善生活质量,能降低脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和N末端脑利钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)。本团队前期的研究显示,温阳活血化瘀法可以改善慢性心力衰竭及心脏毒性导致的心肌损伤模型大鼠运动、精神等症状,并抑制心肌细胞凋亡。机制研究显示,该作用部分通过改善线粒体功能而完成^[15-16]。最新基础研究也证实,中医温阳法能通过稳定线粒体功能,激发、维持相应的细胞活力和功能,提供心脏泵送活动所需的能量^[17]。由此提示,阳和汤可能通过调节线粒体功能相关机制改善HFpEF。

阳和汤出自清代医家王洪绪的《外科证治全生集》,组成包括熟地黄30g,鹿角胶9g,肉桂3g,炮姜炭2g,麻黄2g,白芥子6g,甘草3g,具有温肾助阳、补益精血、化痰通络、散寒通滞之功效。该方最早用于治疗阴疽,异病同治可用于治疗HFpEF,切合阳虚血弱、痰瘀阻络的病机特点。阳和汤能温肾益精助阳以治本,化痰通络以治标,改善HFpEF患者的运动耐受能力,提高生活质量。方中重用熟地黄温补营血,配伍血肉有情之品鹿角补阳养血以治本,共为君药。炮姜炭入血分,温经散寒;肉桂善补火助阳散寒,二药合用,温通经脉、破阴回阳,为臣药。麻黄散寒宣通阳气,白芥子辛温,能搜剔皮里膜外以化伏痰,二药助炮姜、肉桂以散寒凝,合为佐药。生甘草为使,调和诸药。方中鹿角胶、熟地黄得炮姜、肉桂、白芥子、麻黄之宣通,则补而不滞;麻黄、白芥子、炮姜、肉桂得熟地黄、鹿角胶之滋补,则温散而不伤正。阳和汤从肾治心,全方温阳与补血并用,化痰浊与通血络同行,可使得阳虚得补,营血得充,痰浊瘀血得除。因此,温通法能有效改善HFpEF患者的运动耐受能力,提高生活质量;稳定线粒体功能,

激发、维持相应的细胞活力和功能^[17],提供心脏泵送活动所需的能量。

4 结语

HFpEF 是重大的健康威胁,尚无特效的现代医学治疗手段。线粒体功能障碍介导的能量代谢异常可能是 HFpEF 心肌重构发生发展的关键环节之一。中医药干预有特色优势,温通法能有效改善 HFpEF 患者的运动耐受能力,提高生活质量,能稳定线粒体功能,激发、维持相应的细胞活力和功能,提供心脏泵送活动所需的能量。在“异病同治”和“络以通为用”理论指导下,以“从肾治心、温通并用”为治则,探析以中医经典名方阳和汤为代表方的温通法通过调控线粒体功能防治 HFpEF 的理论基础,可为 HFpEF 的治疗提供一定的借鉴。将来,需要更多的研究来阐明线粒体功能异常在 HFpEF 中的作用以及研究使用专门靶向线粒体功能的药物对 HFpEF 发病率和死亡率的影响。

参考文献:

- [1] BAMAN J R, AHMAD F S. Heart Failure[J]. JAMA, 2020, 324(10):1015.
- [2] BORLAUG B A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(9):559-573.
- [3] MISHRA S, KASS D A. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(6):400-423.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
- [5] RECH M, BARANDIARAN AIZPURUA A, VAN EMPEL V, et al. Pathophysiological understanding of HFpEF: microRNAs as part of the puzzle[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(6):782-793.
- [6] REDFIELD M M, BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction: a review [J]. JAMA, 2023, 329(10):827-838.
- [7] LI P X, ZHAO H L, ZHANG J Y, et al. Similarities and differences between HFmrEF and HFpEF[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:678614.
- [8] SIMMONDS S J, CUIJPERS I, HEYMANS S, et al. Cellular

and molecular differences between HFpEF and HFrEF; a step ahead in an improved pathological understanding[J]. Cells, 2020, 9(1):242.

- [9] LI Y, MA Y, DANG Q Y, et al. Assessment of mitochondrial dysfunction and implications in cardiovascular disorders[J]. Life Sci, 2022, 306:120834.
- [10] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. J Clin Invest, 2022, 132(13):e158447.
- [11] PANDEY A, SHAH S J, BUTLER J, et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(11):1166-1187.
- [12] SCHWARTZ B, GJINI P, GOPAL D M, et al. Inefficient batteries in heart failure: metabolic bottlenecks disrupting the mitochondrial ecosystem[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 7(11):1161-1179.
- [13] PHAN T T, ABOZGUIA K, NALLUR SHIVU G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(5):402-409.
- [14] LOZHKIN A, VENDROV A E, RAMOS-MONDRAGON R, et al. Mitochondrial oxidative stress contributes to diastolic dysfunction through impaired mitochondrial dynamics [J]. Redox Biol, 2022, 57:102474.
- [15] 王立玉,沈雁,曹玉,等.基于 AMPK/ULK1 信号通路探讨温阳活血化痰方对蒺藜类药物心脏毒性损伤的保护机制[J].中华中医药杂志, 2022, 37(9):5095-5099.
- [16] 王立玉,沈雁,刘睿斯,等.温阳活血化痰方对蒺藜类药物心脏损伤的保护机制[J].中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20):80-86.
- [17] 柯诗文,岳学普,朱伟,等.从肺间充质干细胞线粒体角度浅析全程温法治疗肺间质纤维化[J].中华中医药杂志, 2020, 35(5):2491-2494.

收稿日期:2024-04-27

作者简介:曹玉(1994-),女,湖南益阳人,博士研究生,主治医师,研究方向:中医药防治心血管疾病。

通信作者:沈雁(1971-),女,上海人,医学博士,研究员,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病。E-mail:sheny26@126.com

编辑:孙铮