

· 综述 ·

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

夏冉¹, 王荃^{1*}, 戴小华², 曾永蕾³, 李庆玲¹, 马强¹, 高兵¹, 王伟¹, 王意¹

(1. 安徽中医药大学 研究生院, 新安医学教育部实验室, 合肥 230038;

2. 安徽中医药大学 第一附属医院, 合肥 230031;

3. 安徽中医药大学 第二附属医院, 合肥 230061)

[摘要] 心力衰竭(简称心衰)是一种复杂的临床综合征,是由各种原因导致的心脏损伤代偿失败的最终结果。长期持续心脏应激导致线粒体功能障碍,线粒体功能障碍反过来会进一步损害心肌细胞,导致病情进展。及时清除心肌细胞内受损的线粒体,维持存活线粒体良好的生存环境是保护心肌细胞的有效手段,也是防治心衰及心室重构的新途径。线粒体质量控制是线粒体维持自身结构和功能稳定的一系列细胞活动,包括氧化应激反应、调节线粒体动力学、线粒体自噬、细胞内钙调节等。中医药在治疗慢性心衰时大多采用益气活血类药物,气与线粒体在功能上具有相似性,中医学认为,气虚时机体表现为“静止的、下降的、抑制的”与线粒体能量缺损亦可类比,中医经典补气活血治法可应用于此。近年来中医药以线粒体为靶点,从心肌能量供应角度出发,开展许多相关实验研究,发现益气活血类中药可以多靶点、多环节参与调控细胞内线粒体质量控制相关机制,并用实验证实了益气活血类中药可以通过此机制发挥心肌保护效应。

[关键词] 益气活血类中药; 心力衰竭; 线粒体; 干预作用

[中图分类号] R541.6;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0206-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210312

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201218.1300.002.html>

[网络出版日期] 2020-12-18 13:05

Experimental Research Progress of Replenishing Qi and Activating Blood Circulation Traditional Chinese Medicine on Mitochondrial Quality Control in Treatment of Chronic Heart Failure

XIA Ran¹, WANG Jing^{1*}, DAI Xiao-hua², ZENG Yong-lei³, LI Qing-ling¹, MA Qiang¹, GAO Bing¹,
WANG Wei¹, WANG Yi¹

(1. Graduate School, Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education,
Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

3. The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

[Abstract] Heart failure is a complex clinical syndrome, which is the final result of compensatory failure of heart injury caused by various reasons. Long-term persistent cardiac stress leads to mitochondrial dysfunction, which in turn further damages cardiomyocytes and leads to disease progression. Timely removal of damaged

[收稿日期] 20200416(013)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81273856, 81574084);安徽省自然科学基金面上项目(1608085 MH 230);安徽省重点研究与开发计划项目(202004j07020045)

[第一作者] 夏冉,博士,从事针灸经络腧穴基础与应用研究,E-mail:ranranxia2020@163.com

[通信作者] *王荃,博士,博士生导师,从事针灸免疫研究,E-mail:wangjing2161@126.com

mitochondria in cardiomyocytes and maintaining a good living environment of viable mitochondria is not only an effective means to protect cardiomyocytes, but also a new way to prevent and treat heart failure and ventricular remodeling. Mitochondrial quality control is a series of cellular activities for mitochondria to maintain their structural and functional stability, including oxidative stress response, regulation of mitochondrial dynamics, mitochondrial autophagy, intracellular calcium regulation and so on. Traditional Chinese medicine (TCM) mostly uses drugs of replenishing Qi and activating blood circulation in the treatment of chronic heart failure, and Qi and mitochondria are similar in function. According to TCM, the performance of the body as "static, descending and inhibitory" in the case of Qi deficiency can also be compared with the energy defect of mitochondria. The classical method of tonifying qi and activating blood circulation in TCM can be applied here. In recent years, TCM takes mitochondria as the target and carries out many related experimental studies from the point of view of myocardial energy supply. It is found that Chinese herbs for replenishing Qi and activating blood circulation can participate in regulating the quality control mechanism of intracellular mitochondria with multiple targets and links. It is proved by experiments that Chinese herbs for replenishing Qi and activating blood circulation can exert myocardial protective effect through this mechanism.

[Key words] replenishing Qi and activating blood circulation; heart failure; mitochondrial; intervention

心力衰竭(简称心衰)是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变,使心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征^[1]。《中国心血管病报告2018》显示,目前心力衰竭患病人数已近500万,且患病率还在逐年上升^[2]。因此,防治心衰成为科研与临床急需解决的问题。现临床上通过抑制神经内分泌系统的激活,降低交感兴奋,来缓解心肌能量需求,延缓病程进展。但此方案无法从心肌细胞分子水平来逆转心室重构局面,也无法从根源上解决心肌细胞能量匮乏的问题^[3]。心肌细胞含有大量的线粒体,这些线粒体通过合成三磷酸腺苷(ATP)为心肌细胞提供能量^[4]。ATP消耗速率与ATP合成速率相匹配对心肌细胞存活是至关重要的^[5]。线粒体的数量及功能的减退,会导致心脏功能持续损害,因此有效保护线粒体,控制线粒体质量,可能会成为未来治疗心衰、防治心室重构的新途径^[6]。

线粒体质量控制是指线粒体在细胞内进行不断的融合、分裂、生物合成和自噬来维持线粒体数量与质量的稳定,以维持线粒体结构与功能的正常,是细胞内动态平衡的重要防御机制^[7]。在长期的研究中发现,线粒体在缺血、缺氧的环境下会发生病理生理机制的恶性循环,如氧化应激反应,受损的线粒体会产生大量的活性氧(ROS),导致线粒体及细胞的死亡。此外,受损的线粒体还会影响心肌细胞内钙离子浓度,影响心脏的收缩与舒张功能^[8]。在心衰的发展中,线粒体会发生肿胀变形、线粒体嵴断裂及数量减少,导致能量代谢失衡,此时,

线粒体自身会通过动力学的改变(融合与分裂)和自噬等一系列反应,以应对线粒体的病理性改变,减少心肌细胞的死亡。因此,线粒体的质量控制对于保护心肌细胞、延缓心衰发展至关重要^[9]。中医药对于心衰的治疗有近千年的探索与总结,从临床应用可以看出,复方的组成大多为益气活血类药物或其提取物,在动物实验中发现,益气活血类中药可以通过干预线粒体相关机制,来控制线粒体质量,以维持心肌细胞内线粒体的动态平衡,发挥治疗心衰的作用。据此,本文将围绕线粒体的氧化应激反应、线粒体动力学、线粒体自噬及细胞内钙稳态调节4个方面,阐述益气活血类中药通过干预线粒体质量控制发挥心肌细胞保护效应机制。

1 益气活血类中药干预线粒体氧化应激反应

心脏在逐步走向衰竭时,长期血流动力学应激会引起体内产生大量ROS攻击心肌细胞及线粒体,损伤的线粒体作为副产物又可产生ROS^[10],并可激活参与心衰及心室重构的信号通路,直接影响心肌细胞的功能和活性^[11]。因此,ROS生成增多、线粒体功能障碍和心衰的发展之间存在密切联系,这些机制的恶性循环最终将线粒体从产生能量的细胞器变为启动死亡的细胞器^[12]。尽管低水平的线粒体产生的ROS可能通过促进自噬信号进行清除,但高水平 and 持续的ROS积累必然会导致线粒体损坏和细胞毒性^[13-14]。

在线粒体基质中,含锰超氧化物歧化酶(MnSOD, SOD2),含铜锌超氧化物歧化酶(CuZnSOD, SOD1)可将超氧根离子(O₂⁻)转化为过

氧化氢(H₂O₂),再被谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)进一步解毒为O₂和H₂O^[15]。既往实验证实,SOD和GSH-Px是一种抗氧自由基损害的活性酶,能使细胞免受氧化应激损伤^[16]。丙二醛(MDA)是细胞脂质过氧化产物,能明确反映细胞的结构与功能的损害程度。实验证实,在心衰大鼠模型中,心肌组织内MDA含量上升,SOD,GSH-Px含量明显下降,提示心衰时心肌细胞发生脂质过氧化^[17]。于彦^[18]使用益气泻肺汤治疗心衰大鼠后,大鼠症状及心功能明显改善,SOD,GSH-Px含量均有不同程度的上

升,MDA含量降低,表明益气泻肺汤可以平衡体内氧化/抗氧化失衡,避免更多的线粒体死亡。赵齐飞等^[19]用在体与离体两种实验证明了成药芪苈强心胶囊作用机制与延缓心肌细胞氧化应激反应有关。还有一些益气活血类中药或其提取物,如心复康口服液^[20]、参附注射液^[21]、红景天苷^[22]、四逆汤^[23]、复方双参宁心颗粒^[24]均可以通过对抗缺血心肌细胞的氧化应激损伤,控制线粒体质量,发挥细胞保护效应,具体方药详情及对线粒体氧化应激反应调节见表1。

表1 益气活血类中药对心力衰竭中线粒体氧化应激反应的调节作用

Table 1 Regulatory effect of Chinese herbs for replenishing Qi and activating blood circulation on mitochondrial oxidative stress in patients with heart failure

中药复方及活性成分	药方组成(活性来源)	心力衰竭模型	药物对线粒体氧化应激反应的靶指标作用
益气泻肺汤	丹参、葶苈子、猪苓、桑白皮、黄芪、党参、泽兰、车前子、茯苓、泽兰	阿霉素(ADR)诱导大鼠心衰	GSH-Px ↑, SOD ↑, MDA ↓
参附注射液	去甲乌头碱(源自乌头),人参皂苷(源自人参)	ADR诱导大鼠心衰	SOD ↑, MDA ↓
红景天苷	红景天	心肌缺血再灌注损伤	SOD ↑, MDA ↓
心复康口服液	黄芪、人参、丹参、灵芝、红花等	ADR诱导大鼠心衰	GSH-Px ↑, MDA ↓
复方双参宁心颗粒	延胡索总生物碱(源自延胡索),丹参总酚酸(源自丹参),人参总皂苷(源自人参)	心肌缺血再灌注损伤	GSH-Px ↑, MDA ↓
四逆汤	附子、干姜、甘草	ADR诱导大鼠心衰	GSH-Px ↑, MDA ↓
芪苈强心胶囊	人参、桂枝、陈皮、黄芪、玉竹、泽泻、附子、葶苈子、香加皮、红花、丹参	心梗后心衰大鼠,H9c2心肌细胞缺氧再复氧	SOD ↑

注: ↑,上调; ↓,下调(表2~4同)。

2 益气活血类中药干预线粒体动力学

线粒体动力学指线粒体是作为一种动态细胞器,在不同的细胞环境的变化进行分裂或融合,以适应线粒体对体内能量需求及环境变化。视神经萎缩症蛋白1(Opa1)和融合蛋白(Mfn)1,Mfn2参与调节线粒体融合,线粒体裂解因子(Mff)裂解蛋白1(Fis1)和动力相关性蛋白1(Drp1)调节分裂^[25]。在应激条件下,线粒体可以依靠这2种方式,保证心肌高能量需求^[26]。在心肌细胞能量匮乏阶段,通过激活线粒体融合以维持ATP的产生^[27]。然而,线粒体融合并不总是具有保护性效应的,BHANDARI等^[28]研究发现,线粒体融合不具有选择性,如果重新融合受损线粒体片段,则会导致心肌细胞死亡。相反,有丝分裂可能是线粒体自我保护效应的先决条件,有丝分裂使得受损的线粒体得以分离,并进行下一步的自噬清除^[29]。因此,线粒体动力学对于维持线粒体质量控制及保证心肌细胞的能量代谢是极其重要的^[30]。当线粒体裂解和融合蛋白发生异常,必然会导致细胞的死亡^[31]。在

心衰发病过程中,心肌能量的缺乏,会使线粒体内膜融合蛋白Opa1与线粒体外膜融合蛋白Mfn1/Mfn2共同协作,使得线粒体融合成更大的线粒体以保证心肌细胞ATP供应^[32]。Opa1可以使线粒体嵴维持紧密连接的作用,嵴是呼吸作用的主要场所,对于维持心肌细胞活性至关重要^[33]。Mfn1,Mfn2的缺失也会导致线粒体膜电位的降低及呼吸作用的减弱^[34]。朱云仙^[35]发现养心2号方能改善慢性心力衰竭大鼠线粒体嵴形态,升高心肌组织中Mfn2,Opa1的含量,达到保护心肌细胞目的。此外,在心衰大鼠实验中,王臻等^[36]也发现补阳还五汤抑制线粒体分裂蛋白Drp1,减少线粒体的分裂。另有实验发现,益气活血类复方如心复康口服液^[37]、参芪通脉颗粒^[38]、芪苈强心胶囊^[39]均可以通过促进线粒体融合、抑制线粒体分裂发挥心肌保护效应机制,具体方药详情及线粒体动力学指标反映见表2。

3 益气活血类中药干预线粒体自噬

线粒体自噬是指在各种应激条件下线粒体发生受损,再通过“自我清除”的方式选择性包裹和降

表2 益气活血类中药对心力衰竭中线粒体动力学的调节作用

Table 2 Regulatory effects of Chinese herbs for replenishing qi and activating blood circulation on mitochondrial dynamics in patients with heart failure

中药复方	药方组成	心力衰竭模型	药物对线粒体动力学的靶指标作用
养心2号方	太子参、麦冬、益母草、黄芪、丹参、醋五味子、酒黄精、猪苓、党参、土鳖虫	盐酸异丙肾上腺素注射液(ISO)诱导大鼠心衰	Opa1 ↑, Mfn2 ↑
心复康口服液	川芎、淫羊藿、灵芝、丹参、人参、当归、黄芪	心肌梗后心衰大鼠	Opa1 ↑, Mfn1 ↑, Mfn2 ↑, DRP1 ↓, Fis1 ↓, Mff1 ↓
补阳还五汤	桃仁、当归、赤芍、黄芪、川芎、地龙、红花	腹主动脉缺血诱导大鼠心衰	Drp1 ↓
参葵通脉颗粒	黄蜀葵花、桂枝、茯苓、灵芝、黄芪、丹参、陈皮、淫羊藿	腹主动脉缺血诱导大鼠心衰	Opa1 ↑, Mfn2 ↑, DRP1 ↓, Fis1 ↓
芪蒯强心胶囊	人参、红花、黄芪、陈皮、玉竹、陈皮、附子	心肌缺血再灌注损伤	Mfn2 ↓, DRP1 mRNA ↓

解细胞内受损的线粒体^[40]。心肌线粒体自噬是一种突出的细胞稳态途径,在适应心肌能量匮乏方面具有重要意义^[41]。通过早期数据表明,衰竭心脏中自噬上调是一种适应性反应,可以保护心脏免受血流动力学或神经激素应激的影响,但是,过度的自噬犹如“免疫风暴”,会累及大量正常心肌细胞受损,加重心衰进程^[42]。LC3是线粒体自噬的接头蛋白,可以通过泛素依赖机制识别泛素化线粒体蛋白诱导线粒体自噬,如人第10号染色体缺失的磷酸酶(PTEN)诱导的假定激酶1(PINK1)/Parkin途径依赖的线粒体自噬;或与自噬受体通过泛素非依赖机制,如与Nip3样蛋白X(NIX)/Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3-like(BNIP3L), FUNDC1结合诱导线粒体自噬^[43]。丹参作为治疗心衰常用药,具有活血化瘀的作用,有研究表明其提取物丹酚酸B能够通过NIX介导的线粒体自噬保护心肌缺血再灌注时心肌细胞^[44]。在低氧环境下,心肌细胞线粒体蛋白NIX表达上调,通过其N端LIR基序与LC3和GABARAP相互作用,靶向清除细胞内受损的线粒体^[45]。自噬水平可通过自噬体或自噬相关蛋白LC3, Beclin-1, P62表达判断,LC3被称为自噬启动的开关,与Beclin-1的表达都和自噬水平呈正相关,p62作为线粒体自噬的底物蛋白的传递载体,其表达会因自噬水平升高而降低^[46]。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一种细胞能量感受器,在低能量水平时被激活,进而调控下游自噬机制^[47]。PINK1在心肌细胞内表达尤为突出,在正常情况下,PINK1从线粒体外膜转移至线粒体内膜并发生酶促降解^[48]。当线粒体功能紊乱时,PINK1进入线粒体内膜受阻,停留在外膜上,并磷酸化E3泛素连接酶Parkin,从而启动线粒体自噬^[49]。临床常用于患者强心治疗的温阳益气方具

有回阳救逆功能^[50],实验发现,其可通过调节AMPK信号通路,抑制下游PINK1, Parkin及自噬蛋白的表达,达到延缓大鼠心室重构和提高心功能的效果。此外,有实验表明,临床常用的益气活血类中成药如心复康口服液、温阳振衰颗粒均可通过抑制线粒体过度自噬发挥心肌保护作用,其作用机制可能与PINK1/Parkin信号通路相关^[51]。

当心肌细胞处于低能量水平时,作为上游的能量感受器AMPK发生活化,进而会激活下游有丝分裂转录因子A(mtTFA)的表达。mtTFA可以与线粒体DNA D-环内的启动子区域结合,进入线粒体基质,激活线粒体转录,刺激线粒体DNA复制和线粒体基因表达,对线粒体功能起到重要作用^[52]。实验发现,具有益气温阳活血功效的参葵通脉颗粒^[53]可以上调心衰大鼠细胞内AMPK磷酸化表达,mtTFA的表达及下游线粒体自噬蛋白PINK的表达,因此,其可以通过促进线粒体自噬,达到保护心肌线粒体的效果,具体方药及指标见表3。

4 益气活血类中药干预线粒体钙稳态调节

钙稳态失调是心力衰竭的一个重要标志。线粒体具有活跃的钙转运系统,氧化代谢途径中的多种酶被钙激活^[54]。因此,钙是连接心脏收缩功能和线粒体代谢的重要第二信使^[55]。线粒体是参与调节细胞内Ca²⁺平衡的重要细胞器,反过来Ca²⁺也会刺激线粒体代谢。病理条件下,Ca²⁺超载会触发线粒体通透性转换孔(MPTP)的开放、膜电位的丧失及线粒体内容物(如细胞色素C)的释放,最终导致ATP的剥夺和细胞的坏死^[56]。这些作用使Ca²⁺成为线粒体功能的重要调节器,也是心力衰竭发展的潜在参与者^[57]。因此,保护线粒体、维护钙稳态是防治心衰的重要途径。Ca²⁺ ATP酶是细胞内调节Ca²⁺关键酶之一,可有效防止Ca²⁺超载^[58]。在心衰大鼠

表3 益气活血类中药对心力衰竭中线粒体自噬的调节作用

Table 3 Regulatory effect of Chinese herbs for replenishing Qi and activating blood circulation on mitochondrial autophagy in heart failure

中药复方及活性成分	药方组成/活性来源	心力衰竭模型	功效	线粒体自噬信号通路	药物对线粒体姿势蛋白靶指标作用
丹酚酸B	丹参	H9c2细胞缺氧复氧损伤	抑制	NIX	NIX ↓, LC3- II /LC3- I ↓
温阳益气方	肉桂、红参、黄芪、附子	心梗后心衰大鼠	抑制	AMPK/PINK1/ Parkin	PINK1 ↓, Parkin ↓, LC3- II /LC3- I ↓
心复康口服液	川芎、淫羊藿、灵芝、丹参、人参、当归、黄芪	心梗后心衰大鼠	抑制	PINK1/Parkin	PINK1 ↑, Parkin ↑, LC3- II /LC3- I ↓, Beclin1 ↓, p62 ↑
温阳振衰颗粒	干姜、红参、附片、五味子、甘草	阿霉素(ADR)诱导大鼠心衰	抑制	PINK1/Parkin	PINK1 ↓, Parkin ↓, LC3 ↓
参葵通脉颗粒	黄蜀葵花、桂枝、茯苓、灵芝、黄芪、丹参、陈皮、淫羊藿	腹主动脉缺血诱导大鼠心衰	促进	AMPK/mtTA/ PINK1	p-AMPKα/AMPKα ↑, PINK1 ↑, p-Parkin/Parkin ↑

模型中发现,心肌细胞中Ca²⁺ ATP酶活性均较低,使Ca²⁺转入及转出功能受限,导致Ca²⁺超负荷,引发心肌细胞的坏死^[59]。四逆汤^[60]作为《伤寒论》中经典方剂,具有温中祛寒,回阳救逆的作用,临床常用于阳气亏虚型心衰患者的治疗,实验发现,心衰大鼠心肌线粒体肿胀变形,体内Na⁺-K⁺ ATP酶,Ca²⁺ ATP酶活力明显下降,使用四逆汤组大鼠检测Na⁺-K⁺ ATP酶,Ca²⁺ ATP酶活性均有所上升,且线粒体肿胀程度变轻,说明四逆汤可能通过保护线粒体、调节

钙代谢来保护心肌细胞。临床经验方抗心衰颗粒^[61]具有益气活血,温化痰湿的作用,通过实验也证实其可以降低Ca²⁺浓度,调节Na⁺-K⁺ ATP酶,Ca²⁺ ATP酶,发挥心肌线粒体保护效应机制。另有一些文献中报道了心衰大鼠的实验研究,发现参葵通脉颗粒^[53]、加味参附颗粒^[62]、心复康口服液^[20]、补心方^[63]也能够通过调节Ca²⁺ ATP酶活力,发挥心肌内细胞线粒体的保护功能。方药详情及指标情况见表4。

表4 益气活血类中药对心力衰竭中线粒体钙稳态的调节作用

Table 4 Regulatory effects of Chinese herbs for replenishing qi and activating blood circulation on mitochondrial calcium homeostasis in patients with heart failure

中药复方	药方组成	心力衰竭模型	药物对线粒体钙稳态的靶指标作用
四逆汤	附子、干姜、甘草	ADR诱导大鼠心衰	Na ⁺ -K ⁺ ATP酶 ↑, Ca ²⁺ ATP酶 ↑
抗心衰颗粒	黄芪、山萸肉、蒲黄、海藻	腹主动脉缺血诱导大鼠心衰	Na ⁺ -K ⁺ ATP酶 ↑, Ca ²⁺ ATP酶 ↑
参葵通脉颗粒	黄蜀葵花、桂枝、茯苓、灵芝、黄芪、丹参、陈皮、淫羊藿	腹主动脉缺血诱导大鼠心衰	Na ⁺ -K ⁺ ATP酶 ↑, Ca ²⁺ ATP酶 ↑
加味参附颗粒	红参、制附子、车前子、三七	腹主动脉缺血诱导大鼠心衰	Na ⁺ -K ⁺ ATP酶 ↑, Ca ²⁺ ATP酶 ↑
心复康口服液	川芎、淫羊藿、灵芝、丹参、人参、当归、黄芪	ADR诱导大鼠心衰	Ca ²⁺ ATP酶 ↑
补心方	黄芪、干姜、桂枝	心梗后心衰大鼠	Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶 ↑, Ca ²⁺ ATP酶 ↑

5 讨论

线粒体质量控制依赖于线粒体抗氧化应激反应、线粒体的融合、分裂、自噬及细胞内钙稳态等相关机制,从而保证线粒体功能、形态及质量的稳定。不及时清除损坏的线粒体易激活相关凋亡信号通路,导致心肌细胞不可逆的损害。从既往研究可看出中医药可以通过干预线粒氧化应激反应、线粒体动力学、线粒体自噬及线粒体钙稳态等相关机制减少对细胞凋亡通路的激活,对抗心肌细胞的死亡。

心力衰竭在中医文献中虽无明确病名记载,但其相关病证及病名却屡有提到,古籍中将现代的心

衰疾病称为“心胀”“心水”“心痹”等。《素问·痹论篇》中是最早对心衰病症进行描述:“心痹者,脉不通……上气而喘。”张仲景在《金匮要略》再次提到:“心水者……身重而少气……其人阴肿。”可见心衰患者常见胸闷气喘、体乏身肿。心衰属本虚标实之证,加之心衰疾病病程较长,久则耗损心阳,痰湿水运不化。因此,心衰的整体治则是益气温阳。气的生成依赖于脾的运化功能,可补脾胃之气,以濡养心君,如《灵枢·决气》言“中焦受气取汁……是谓血”。且心为脾之母,气血相依,脾主运化,可以化生水谷精微和津液以补充五脏之气,《千金要方》载

“心劳病者,补脾……则感于心矣”^[64]。经过总结也发现临床上治疗心衰的药物大多为益气活血类,在实验中也证实其可以作用于线粒体相关机制。

从理论上来看,中医上的“气”与现代医学中“线粒体”具有一定的相关性,“气”包括元气、宗气、营气和卫气。元气是人体生命活动的原动力,为先天之气;宗气为后天生命活动的宗始之气,可以贯注心脉,助心行血;营气是由运化的水谷精微的精华所化生,有营养机体之用,营气与宗气的生成均依赖于脾的运化功能,三者与现代医学中的线粒体功能相似,线粒体既是细胞动力工厂又是能量供应所。在生命早期,线粒体通过细胞分化以及调控细胞生长,促进人体的发育,与元气相似;在后天的生命活动中,线粒体通过不断合成ATP为人体细胞提供能量,相当于中医的宗气与营气。在既往线粒体的实验中也证实,线粒体的生成与脾气相关,脾失健运,心肌线粒体形态会发生改变,表现为线粒体大小不均,基质电子密度增高,ATP生成减少^[65]。

维护心肌能量机制是未来心衰治疗的核心^[66]。中医的补气温阳法与现代医学中线粒体质量控制法,像是宏观及微观两个方面对“能量”概念的理解。中医治病的整体观念具有多角度、多靶点的优势,与线粒体网络机制的紧密与复杂性相似。近几年,中医药以线粒体为靶点开展许多相关研究,证实了很多益气活血类中药复方或其提取物可通过干预线粒体质量控制机制恢复心肌能量稳态,以延缓心肌细胞死亡导致心力衰竭的恶性循环。但目前的研究仍处在探索阶段,未达到能多维度及更细致的研究,如益气活血类中药是否可以调整线粒体动力学因子中更微妙的改变、对线粒体自噬通路靶点作用及益气活血类中药干预线粒体自噬是否具有双向调节性等都将作为未来新的研究方向。

[参考文献]

[1] 王华. 中国心力衰竭的防控回顾[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 397-398.
[2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
[3] TAEGTMEYER H, LUBRANO G. Rethinking cardiac metabolism: metabolic cycles to refuel and rebuild the failing heart[J]. F1000 Prime Rep, 2014, 6: 90.
[4] SHIRES S E, GUSTAFSSON A B. Mitophagy and heart failure [J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93 (3) : 253-262.
[5] KOLWICZ S C J R, PUROHIT S, TIAN R. Cardiac

metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes[J]. Circ Res, 2013, 113(5): 603-616.
[6] WANG W, KARAMANLIDIS G, TIAN R. Novel targets for mitochondrial medicine[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(326): 1-9.
[7] 陶元, 彭凯歌, 但国蓉, 等. 线粒体融合/分裂对线粒体的质量控制作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(23): 4588-4590.
[8] LIU M, LIU H, DUDLEY JR S C. Reactive oxygen species originating from mitochondria regulate the cardiac sodium channel [J]. Circ Res, 2010, 107(8) : 967-974.
[9] 陈俞翰, 吴飞翔, 王举, 等. 线粒体质量控制与血管衰老[J]. 心血管病学进展, 2019, 4(4): 586-590.
[10] RAIMUNDO N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(5): 282-292.
[11] SPINALE F G, COKER M L, THOMAS C V, et al. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure: relation to ventricular and myocyte function [J]. Circ Res, 1998, 82(4): 482-495.
[12] TOCCHI A, QUARLES E K, BASISTY N, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac aging [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1847(11): 1424-1433.
[13] EMANUELE M, MARIA L, MANUELA A, et al. Shorter telomeres in peripheral blood mononuclear cells from older persons with sarcopenia: results from an exploratory study [J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6(233): 1-8.
[14] WU H, WEI H, SEHGAL S A, et al. Mitophagy receptors sense stress signals and couple mitochondrial dynamic machinery for mitochondrial quality control [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 100(3): 199-209.
[15] SENA L A, CHANDEL N S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species [J]. Mol Cell, 2012, 48(2): 158-167.
[16] 姜金奇, 周忠光, 贾博宇. 何首乌水提物对大鼠心肌缺血模型血清中SOD、MDA和GSH-Px的影响[J]. 中医药信息杂志, 2013, 30(6): 28-29.
[17] 张国顺, 白义萍, 王小兰, 等. 葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 118-125.
[18] 于彦. 益气泻肺汤抑制慢性心力衰竭保护心肌作用机制的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
[19] 赵齐飞, 刘焕, 王晓雅, 等. 芪苈强心胶囊通过PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路延缓氧化应激损伤心肌细胞线

- 粒体途径凋亡[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9):681-686.
- [20] 胡元会, 曹雪滨, 曹贵民, 等. 心复康口服液对实验心衰模型大鼠心肌细胞自由基代谢和膜通透性的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000(2):19-22.
- [21] 张志刚, 孙国栋, 常文华, 等. 参附注射液对阿霉素所致心衰大鼠氧化应激水平及血管紧张素 II 的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1):21-24.
- [22] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷心脏保护药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(1):125-132.
- [23] 韩晴晴, 沈晓旭, 赵静, 等. 四逆汤对心肌梗死后慢性心衰大鼠心功能和氧化应激反应的作用研究[J]. 环球中医药, 2019, 12(6):819-824.
- [24] 李雪丽. 中药复方双参宁心抗心肌缺血/再灌注损伤作用及线粒体保护机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [25] CHAN D C. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health[J]. *Annu Rev Genet*, 2012, 46:265-287.
- [26] SONG M, MIHARA K, CHEN Y, et al. Mitochondrial fission and fusion factors reciprocally orchestrate mitophagic culling in mouse hearts and cultured fibroblasts[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2):273-285.
- [27] GOMES L C, BENEDETTO G D, SCORRANO L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(5):589-598.
- [28] BHANDARI P, SONG M, CHEN Y, et al. Mitochondrial contagion induced by Parkin deficiency in drosophila hearts and its containment by suppressing mitofusin[J]. *Circ Res*, 2014, 114(2):257-265.
- [29] CHAN D C. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health[J]. *Annu Rev Genet*, 2012, 46:265-287.
- [30] ONG S B, HAUSENLOY D J. Mitochondrial dynamics as a therapeutic target for treating cardiac diseases [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240:251-279.
- [31] BRAVO-SAN P J M, KROEMER G, GALLUZZI L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120(11):1812-1824.
- [32] 别王旭. 优化心肌能量代谢治疗心衰是主角还是配角?[D]. 长春:吉林大学, 2014.
- [33] FREZZA C, CIPOLAT S, MARTINS D B O, et al. Opa1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion [J]. *Cell*, 2006, 126(1):177-189.
- [34] ZOUEIN F A, BOOZ G W. Targeting mitochondria to protect the heart: a matter of balance? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7):885-888.
- [35] 朱云仙. 养心2号方对慢性心衰大鼠心肌组织 Mfn2、OPA1 及 MMP 的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [36] 王臻, 李洁白, 董昕, 等. 补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌 α -MHC, β -MHC, Drp1 mRNA 及线粒体超微结构的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(12):1002-1006.
- [37] 邱志凌. 心复康口服液干预心力衰竭大鼠心肌线粒体质量控制的机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [38] 严士海, 田磊, 周仲瑛, 等. 参葵通脉颗粒对慢性心力衰竭模型大鼠心肌超微结构及线粒体动力学的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(22):1959-1964.
- [39] 张军芳. 芪苈强心胶囊对心力衰竭微血管损伤、心室重构及代谢重构的影响[D]. 石家庄:河北医科大学, 2013.
- [40] DRAKE L E, SPRINGER M Z, POOLE L P, et al. Expanding perspectives on the significance of mitophagy in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47:110-124.
- [41] 毕晗, 于远望. 益气活血法通过自噬-线粒体-细胞凋亡途径对心力衰竭的调控作用[J]. 中医学报, 2019, 34(11):2308-2314.
- [42] CHEN Y Q, KLIONSKY D J. The regulation of autophagy: unanswered questions[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(2):161-170.
- [43] KADANDALE P, KIGER A A. Role of selective autophagy in cellular remodeling: "self-eating" into shape[J]. *Autophagy*, 2010, 6(8):1194-1195.
- [44] 辛高杰, 付建华, 韩笑, 等. 丹酚酸 B 调控 NIX 介导的线粒体自噬保护 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12):2960-2965.
- 辛高杰, 付建华, 韩笑, 等. 丹酚酸 B 调控 NIX 介导的线粒体自噬保护 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12):2960-2965.
- [45] 郑艳榕, 张翔南, 陈忠. NIX 介导的线粒体自噬机制的研究进展[J]. 浙江大学学报:医学版, 2017, 10(2):92-95.
- [46] 朱琪, 林芳. 自噬的分子标志物[J]. 药学学报, 2016, 51(1):33-38.
- [47] 王培, 付宇, 郑桓, 等. 线粒体自噬与疾病[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(7):853-857.
- [48] BONORA M, WIECKOWSKI MR, SINCLAIR DA, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1):33-55.

- [49] SACK M N, FYHRQUIST F Y, SAIJONMAA O J, et al. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system: part 1 of a 3-part series [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 196-211.
- [50] 曹程浩, 韩丽华, 张会超. 基于 AMPK 介导的线粒体自噬分析温阳益气方改善大鼠梗死后心衰的药理机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(12): 39-44.
- [51] 陈广, 吴晓霞, 蔡虎志, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心衰大鼠模型心肌细胞线粒体自噬关键蛋白的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 31(1): 16-18.
- [52] 张强, 胡晓虹, 张艳, 等. 益气活血复方对慢性心力衰竭大鼠 NRF-1、mtTFA 表达的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1541-1544.
- [53] 严士海, 方慧华, 田磊, 等. 基于 AMPK-mtTFA-PINK1 信号探讨参葵通脉颗粒改善慢性心衰心肌线粒体损伤的机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(6): 738-743.
- [54] GLANCY B, WILLIS W T, CHESS D J, et al. Effect of calcium on the oxidative phosphorylation cascade in skeletal muscle mitochondria [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(16): 2793-2809.
- [55] RIZZUTO R, DE STEFANI D, RAFFAELLO A, et al. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(9): 566-578.
- [56] BERNARDI P, LISA F D. The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 100-106.
- [57] NAKAYAMA H, CHEN X, BAINES C P, et al. Ca²⁺ and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2431-2444.
- [58] GORSKI P A, CEHOLSKI D K, HAJJAR R J. Altered myo-cardial calcium cycling and energetics in heart failure—a rational approach for disease treatment [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 183-194.
- [59] VON LUEDER T G, KOTECHEA D, ATAR D, et al. Neurohormonal blockade in heart failure [J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1): 19-24.
- [60] 赵明奇, 吴伟康, 段新芬, 等. 四逆汤对阿霉素性心衰大鼠心肌线粒体功能的影响 [J]. *中药材*, 2005, 28(6): 486-489.
- [61] 苗梦露, 李七一, 严士海, 等. 抗心衰颗粒对舒张性心衰大鼠模型心肌细胞内钙离子、ATP 酶及心肌线粒体超微结构的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 36(7): 468-471.
- [62] 史振羽, 靳利利, 袁丁, 等. 加味参附颗粒对慢性心力衰竭大鼠血流动力学及心肌能量代谢的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 125(2): 172-176.
- [63] 苑春元, 周华, 戎靖枫, 等. 补心方对慢性心衰大鼠心肌 Na⁺-K⁺ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺ATP 酶及琥珀酸脱氢酶的作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 214(6): 1374-1376.
- [64] 李雪萍, 雷鸣, 张宝成, 等. 慢性心力衰竭从脾论治研究进展 [J]. *河北中医*, 2019, 41(11): 1748-1755.
- [65] 杨晔, 刘悦, 张帆, 等. 基于线粒体研究论脾虚与脏腑疾病的相关性 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1742-1746.
- [66] EIRIN A, EBRAHIMI B, ZHANG X, et al. Mitochondrial protection restores renal function in swine atherosclerotic renovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(4): 461-472.

[责任编辑 顾雪竹]