

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.13.008

基于线粒体功能探讨从“玄府-络脉-脏腑”论治心力衰竭

李宇轩¹, 汪吴娇², 李鹏¹, 张园园¹, 李星星³, 夏君彦², 冯汝丽², 李冬⁴, 林谦², 李岩⁴✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 陕西中医药大学附属医院; 4. 北京中医药大学东方医院

[摘要] 线粒体是心肌细胞能量代谢的主要场所, 同时介导细胞凋亡及免疫反应, 线粒体功能障碍与心力衰竭的发生发展密切相关。结合线粒体功能障碍在心力衰竭发病中的作用机制, 提出线粒体功能与“玄府-络脉-脏腑”类似, 据此从“玄府-络脉-脏腑”论治心力衰竭, 认为心力衰竭的核心病机为气虚, 气虚则玄府开阖无力, 甚至玄府闭塞, 致气虚血瘀, 络脉瘀滞不荣, 气血津液则无法渗灌充养脏腑, 心失所养, 发为本病。治疗应以益气开玄、辛以通络、活血利水为法, 用药以益气、活血、利水类药物为主。

[关键词] 心力衰竭; 线粒体; 玄府; 络脉; 脏腑

心力衰竭(简称“心衰”)是由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, 主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等^[1]。随着人口老龄化和慢性疾病发病率的增加, 心衰的患病率不断上升^[2], 如何有效防治心衰成为心血管领域的重点与难点。近年来钠-葡萄糖协同转运体(sodium-glucose cotransporter2, SGLT-2)抑制剂成为心衰治疗指南中的标准治疗方案^[3], 其作用机制与心肌细胞能量代谢改善、自噬相关, 有别于传统药物作用于神经体液调节机制为心衰患者提供临床获益^[4]。

线粒体能量代谢异常可引起心肌细胞供能障碍, 而线粒体质量控制异常可致线粒体数量减少或结构异常导致介导的心肌细胞凋亡发生, 均与心衰密切相关^[5]。研究发现, 益气活血类中药可调控细胞内线粒体质量控制相关机制, 恢复心肌能量稳态, 延缓心肌细胞死亡以防治心衰^[6]。中医药在改善慢性心衰患者临床症状、提高生活质量、增加活动耐量等方面具有一定优势^[7]。玄府理论是中医经

典理论的重要组成部分, 可指导中医药治疗心衰。本文基于线粒体功能障碍在心衰发病中的作用机制, 探讨“玄府-络脉-脏腑”对心衰的中医病机认识、治法用药, 以期丰富玄府理论治疗心衰的科学内涵, 并为后续新药研究提供理论支持。

1 从“玄府-络脉-脏腑”探析心衰病机

1.1 “玄府”“络脉”的概念及关系

“玄府”一词首见于《素问·水热穴论篇》, 后世医家将其概念延伸, 尤以刘完素阐述细致, 受古今医家认可。《素问玄机原病式》中提出“然玄府者, 无物不有, 人之脏腑皮毛、肌肉筋膜、骨髓爪牙, 至于世之万物, 尽皆有之, 乃气出入升降之门户也”, 说明玄府构造独特, 为细小的孔隙结构, 其在体内分布广泛, 使机体脏腑之间相互贯通, 是气机升降出入的道路。《素问玄机原病式》中谓玄府为“精神荣卫、气血津液出入流行之纹理”, 将玄府中通行成分加以延伸, 认为气血、津液、精神皆借助玄府的有序开阖完成正常的升降出入, 因此玄府具有畅达气机、输布津液、渗灌精血、运转神机的功能^[8]。

《医门法律》言: “十二经生十二络, 十二络生一百八十系络, 系络生一百八十缠络, 缠络生三万四千孙络”, 可见络脉由经脉别出, 逐层细分, 内

基金项目: 国家自然科学基金(81973622); 北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项(首发2020-2-4201)

✉ 通讯作者: erzitaba@163.com

连脏腑,外络肢节。气血津液在脉中运行,最终经络脉渗灌脏腑,荣养经脉、外达腠理。同时络脉渗灌气血津液具有满溢灌注和双向流动的特性^[9],散布于脏腑肌腠的气血也可渗入络脉而灌注于经脉。因此,络脉在结构上是气血津液运行的通道。

玄府与络脉的关系在学界存在不同的看法。有学者^[10]认为,玄府为络脉的进一步分化,应归属于络脉体系。另有学者^[11]认为,玄府为络脉之门户,能够调节气血津液的流通,可参照《素问玄机原病式》中所言玄府“谓泄气液之孔窍也。一名气门,谓泄气之门也”,直接指出玄府为门户状的结构。《读医随笔·升降出入论》记载:“凡横窍者,皆有出入去来之气,竖窍者,皆有阴阳升降之气往复于中”,此类出入功能依托于“窍”结构而实现与络脉有别,不应归属于络脉的进一步分化^[12]。综上认为,玄府为络脉之门户,能够调节络脉中气血津液的运行,气血、津液、精神则借助玄府的有序开阖完成正常的升降出入。

1.2 基于“玄府-络脉-脏腑”对心衰的病机认识

心气与心脏搏动相联系,正如《医学入门》曰:“人心动,则血行诸经,是心主血也”,《血证论》曰:“心中有痰者,痰入心中,阻其心气,是以跳动不安”。心气虚可见心动不利,可表现为心脏舒张功能下降,循环障碍,进而导致血瘀,血不利则为水,血瘀日久加重水邪为患,发为水肿,因此气虚为心衰的核心病机^[13],并常兼有血瘀水停等^[14],正如《诸病源候论》中记载:“心藏神而主血脉,心气不足则虚,虚则血乱,血乱则气并瘀血”。

《素问玄机原病式·六气为病》云:“玄府闭塞而致气液、血脉、荣卫、精神不能升降出入故也。”心衰的核心病机为气虚,年迈体衰、肾精亏损,或饮食不节、脾胃受损,或久病损耗、失血亡津,均可导致气血虚弱。气虚无力推动玄府开阖,玄府闭塞是心衰的直接病因。玄府闭塞可见气虚血瘀、津停神废,气液留滞为瘀为饮,即痰浊、水饮、瘀血等邪气停滞^[15]。气血津液皆赖络脉流通出入,玄府为络脉门户,玄府闭塞后首先影响络脉。络脉结构细小,具有易瘀滞、难出入的特点,更易受痰浊、瘀血、水饮等影响^[16]。虚则络脉不荣,实则络脉瘀滞,玄府闭塞后气血津液无法荣养络脉,络脉失于充养,痰浊、瘀血等外邪瘀滞络脉,则见络脉瘀阻绌急。“玄府-络脉”是气血津液共同的通道,同时也是气血津液运行交换的场所^[17]。当玄府闭塞、络脉瘀滞不荣,气血津液则无法渗灌充养

脏腑,心失所养,则发为心衰。

水饮为有形之邪,表里内外,无处不到,如《医学三字经》记载:“凡五脏有偏虚之处,则饮乘之”。若气虚致肺之玄府开阖不利,气液失于宣通,聚而成饮,饮停胸膈,出现呼吸困难,咳逆气促,喘息不得卧;心主神明,若水饮凌心,玄府闭塞,则“精神不能升降”(《素问玄机原病式》),表现为心悸、烦躁、胸闷痞满;若中焦脾胃气机无力运转,水饮停于胃肠之玄府易出现纳呆、腹胀;若饮停于四肢之玄府,则见四肢浮肿、畏冷乏力。

综上,心衰的基本病机是以气虚为本,气虚致玄府闭塞而见气虚血瘀、津停神废,痰浊、水饮、瘀血等病理产物瘀滞络脉,致气血津液无法渗灌濡养脏腑,心失所养;同时瘀血日久致津液输布不利,津停为水,影响脏腑功能,最终导致心衰的发生。

2 线粒体功能障碍参与心衰的发生发展

2.1 线粒体能量代谢障碍

心肌细胞有赖于线粒体通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(ATP)以满足心肌细胞的能量需求。正常情况下,线粒体以脂肪酸、葡萄糖和乳酸为底物氧化磷酸化供给心肌细胞95%的能量,剩余5%由糖酵解产生^[18]。心衰时由于线粒体代谢过程重塑,能量代谢由脂肪酸氧化为主转为糖酵解为主,供能水平下降。过量的底物堆积导致线粒体无法有效切换代谢底物^[19-20],持续的糖酵解产生大量乳酸、氢离子、活性氧(ROS)等有毒的代谢中间体。当ROS浓度过高时,抗氧化机制发生过度的氧化应激,使线粒体DNA受损,膜脂质过氧化,诱发炎症反应,细胞凋亡,最终导致心衰^[21]。细胞质氢离子积累可导致线粒体Ca²⁺过载,损害兴奋-收缩耦合并导致心肌细胞凋亡^[22]。钙稳态紊乱后,线粒体膜通透性转换孔的病理性开放也会破坏线粒体功能和完整性,导致细胞功能障碍,促进心衰的发生发展^[23]。

2.2 线粒体质量控制障碍

线粒体质量控制是指通过平衡线粒体融合、分裂和线粒体自噬以调节线粒体在细胞内的分布,保证线粒体结构及功能正常^[24]。线粒体质量控制方式有线粒体分裂、融合、自噬,线粒体蛋白降解以及线粒体衍生囊泡等^[25]。

线粒体分裂可使线粒体断裂生成两个子代线粒体^[26],将受损线粒体与健康线粒体分离。同时健康线粒体可融合保证心肌细胞ATP供应^[27]。受损线粒体则由线粒体自噬清除,缓解心衰进程;线粒

体融合障碍会使受损线粒体片段融合,促使心肌细胞死亡^[28]。当线粒体分裂/融合功能障碍或线粒体异常自噬可导致线粒体数量减少及功能障碍,如动力相关蛋白 1 过度表达会损害线粒体膜电位^[29]使心肌细胞功能障碍或死亡,引发心衰^[30-31]。

线粒体自噬可消除受损线粒体以控制线粒体质量,同时回收功能失调的细胞成分,以维持细胞内环境和正常细胞功能^[32]。在心衰动物模型中,PTEN 诱导激酶 1 (PINK1) 介导自噬受体蛋白 P62 聚集于线粒体基质,调控线粒体自噬。在心衰早期 PINK1 过表达会加速心衰,抑制 PINK1 过表达可延缓心衰进展^[33]。自噬的动态平衡对于维持线粒体稳态极为重要,过度自噬会消耗细胞成分并使心肌细胞活力下降,若缺乏自噬则可能导致线粒体功能障碍而促进心衰发展^[29, 34]。

线粒体蛋白降解是线粒体质量控制的重要方式。在线粒体外膜上的泛素蛋白酶体系统可降解未折叠多肽^[35],清除未折叠蛋白或错误折叠蛋白,有助于维持线粒体功能稳定。线粒体基质中 Lon 蛋白酶可清除线粒体氧化蛋白防止过度氧化应激^[36]。若心脏 Lon 蛋白酶 1 缺乏会加重蛋白质、脂质氧化,诱发心衰^[37]。

线粒体衍生囊泡可以将心肌细胞中受损线粒体以囊泡为媒介转移至溶酶体降解,抑制线粒体凋亡而减少心肌损伤^[38-39]。在使用多柔比星致心肌细胞线粒体功能障碍的研究中发现,线粒体衍生囊泡数量与线粒体自噬水平一同上调,提示线粒体衍生囊泡与心衰发展密切相关^[40]。

综上,线粒体质量控制机制障碍可破坏线粒体分裂、融合、自噬的动态平衡,影响线粒体蛋白稳态,干扰线粒体衍生囊泡降解,降低线粒体数量和心肌细胞活力等,最终导致心衰的发生发展。

2.3 线粒体相关的心肌细胞死亡

线粒体相关的程序性细胞死亡包括细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡等,可导致心肌细胞丢失,是心衰发病机制的重要组成部分^[41]。在心衰发展过程中线粒体外膜通透化 (MOMP) 可释放细胞色素 c 到细胞质中引起细胞凋亡^[42-43]。线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道 (VDAC) 激活后形成通道将促凋亡蛋白释放至细胞质中,而稳定 VDAC 则可防止 MOMP 和细胞凋亡^[44-45],若抑制电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1) 降解可致细胞过度凋亡,加重心脏重构^[46]。

细胞焦亡及伴随的炎症反应会导致心衰中心肌

细胞大量死亡^[47]。当线粒体凋亡时可启动 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体,激活下游半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1,促进炎症因子释放,细胞焦亡蛋白 GSDMD 发挥成孔作用,使心肌细胞焦亡^[48]。若抑制 NLRP3 炎症小体及下游细胞焦亡通路可防止心肌细胞过度死亡^[49]。

坏死性凋亡过程中细胞膜被破坏,引发炎症反应。受体相互作用蛋白激酶 3 则可激活丙酮酸脱氢酶复合物,导致有氧呼吸增强并使线粒体 ROS 水平升高,可启动坏死性凋亡^[50-51],使线粒体功能障碍,增加细胞坏死性凋亡倾向。在阿霉素诱导的心衰模型中敲除受体相互作用蛋白 3 基因可以减轻阿霉素所致心脏损伤^[52]。

总体而言,线粒体结构或数量异常及功能障碍会导致能量代谢紊乱,使心肌细胞供能不足,甚至介导发生各种类型的细胞死亡,从而加速心衰进展。

3 玄府开阖有度保障线粒体功能正常运行

3.1 玄府功能与线粒体功能

《素问·阴阳应象大论篇》言:“味归形,形归气,气归精,精归化,精食气,形食味,化生精,气生形……精化为气。”气为人体精气血津液的生成、转化、利用和排泄的生命活动提供能量,推动了物质交换、信息交流与能量传递的过程^[17]。从现代生物医学角度看,ATP 为人体各项生理活动提供能量,如氨基酸、脂类、核苷酸和血红素的合成以及细胞内外及细胞间的物质、信息的流通与交换 ATP 均有参与。因此气与 ATP 都是生命活动的基础物质,在生理功能上相似,都参与精微物质的生成与代谢。

“玄府-络脉”是气升降出入的通路,玄府是气血津液运行通达的门户,为气的升降出入运动提供了基本场所和通道,并可调节气的功能活动。玄府开阖通利,络脉畅行无阻,络脉中的气血津液得以渗灌濡养脏腑以保证身体机能正常。线粒体是产生 ATP 维持机体新陈代谢的主要场所,线粒体所进行的生物氧化反应是物质分解代谢生成 ATP 的主要生物化学过程。线粒体通过能量代谢,为机体提供热量保持体温,产生 ATP 满足器官系统的各种生理活动,正如气发挥推动、温煦、防御、气化等作用,维系人体生命活动。ATP 也为线粒体质量控制提供能量,以维持线粒体功能和数量正常。因此,玄府与线粒体分别对气与 ATP 的调控中存在部分功能相似性。

3.2 “玄府-络脉”畅通保障线粒体功能正常、脏腑得养

心气虚贯穿心衰的发病过程,这与心肌细胞能量代谢障碍贯穿于慢性心衰的全过程相似^[53]。现代研究发现,中医药治疗可干预线粒体能量代谢调整 ATP 的生成和利用以改善心功能,如使用心衰宁合剂治疗心衰大鼠,结果发现该合剂可降低线粒体能量代谢底物游离脂肪酸含量以延缓心衰^[54];使用人参皂苷 Rb1 通过调控心肌细胞线粒体脂肪酸氧化,可改善心脏代谢重构,发挥心肌保护作用^[55],而心肌能量代谢与线粒体功能及线粒体质量控制密切相关。

“玄府-络脉”作为气血津液运行的通道枢纽,气循“玄府-络脉”通道升降出入,推动玄府的开阖。玄府作为开阖枢纽调节气的生理功能,只有当玄府开阖有度,“玄府-络脉”畅通,线粒体才能产生 ATP 发挥类似“气”的生理功能,同时 ATP 维持线粒体能量代谢与线粒体质量控制的正常进行,线粒体参与的新陈代谢等各项生命活动方能顺利进行。当心衰时,心气虚贯穿始终,致玄府开阖失司,气血津液升降出入失调,线粒体“气”的功能受限,能量代谢障碍,水液代谢异常,久病入络,络脉失于充养,瘀阻绌急,气血津液难以充养脏腑,线粒体功能障碍愈甚,直至心失所养,发为心衰。可见,线粒体功能发挥有赖于“玄府-络脉”畅通。

线粒体是各系统器官细胞呼吸的“引擎”,心衰发生时,线粒体功能障碍,能量代谢异常,可影响各脏腑,使各脏腑气液失于宣通,如《金匱要略浅注》言“凡五脏有偏虚之处,则饮乘之”。有研究^[56]发现,平胃散可通过参与能量代谢和水液代谢的调控干预湿阻中焦模型,改善水液代谢紊乱障碍;另有研究^[57]使用心阴片益气养阴活血利水,修复线粒体功能,提高底物利用能力,从而改善慢性心衰心肌重构。

综上,脏腑的功能正常与否与线粒体功能直接相关,“玄府-络脉-脏腑”与线粒体之间联系及其科学内涵值得进一步研究。

4 从“玄府-络脉-脏腑”论治心衰

4.1 益气开玄

从玄府理论论治心衰可总结为通补兼施,开玄通络,畅利水液。《素问·六微旨大论篇》言:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”,心气虚贯

穿心衰的始终,而玄府闭塞,络脉瘀滞是心衰的直接病因。《素问·至真要大论篇》言:“伏其所主而先其所因”,故开通玄府、畅通络脉是心衰治疗的首要任务。究其病因为气虚,加之心衰患者多年老久病、元气愈亏,治疗宜通补兼施、扶正祛邪、以补为本、以通为用。临床用药以扶正固本为先,常用大剂量黄芪、党参、人参为君药补益心气,扶正固本^[58]。心气充足则推动玄府开阖有度,帅血运行,气血津液得以循络脉升降出入。现代研究发现,人参、黄芪等可改善线粒体功能^[59];党参、黄芪可维持心肌能量物质含量及能量调控机制的稳定,抑制心肌能量代谢重构,改善心衰症状^[60]。

4.2 辛散通络

“玄府-络脉”受痰浊、瘀血、水饮等病理产物影响,致玄府闭塞,络脉瘀滞,阻碍气血运行更甚。临床当以辛散结,辛药具有辛散、升发、宣通之性,配伍不同组方可发挥发散、行气、活血之功,能祛留滞之邪。因此在补益心气的同时,佐以辛味药开通玄府。辛味药中的芳香开窍药,其气芳香,善于走窜,皆入心经,善于通关开窍,通畅玄府,如麝香、远志、郁金等可开心窍、解郁滞。研究发现,麝香^[61]、远志^[62]的主要成分化合物可以通过抑制线粒体通透性转换孔或促进线粒体自噬等方式以保护心肌细胞;郁金^[63]则是通过抑制 ROS 介导的线粒体凋亡途径以保护心肌细胞。辛散药善于发散、行气、活血,临床使用可通关开窍,解郁活血,通畅玄府,如当归、川芎、麝香、郁金等。

4.3 活血利水

玄府闭塞,络脉壅滞,瘀血停滞日久,血不利则为水。心衰为本虚标实之证,其中瘀血、水饮为标,临床表现为肝脾肿大及肋下痞块、颈静脉怒张等,水邪泛溢肌肤可见浮肿,犯肺可致咳嗽、气短或喘促不得卧,水气凌心致心动不安。因此应用活血化瘀、利水渗湿之药以活血利水、宣通气液,祛除痰浊、瘀血、水饮等有形之邪,间接帮助开通玄府^[15]。临床常用桃仁、红花、泽兰、水蛭、鸡血藤活血化瘀,泽泻、茯苓、猪苓利水逐饮,葶苈子、桑白皮泻肺平喘。现代研究发现,红花可以改善线粒体呼吸功能损伤,维持线粒体膜势能稳定、抑制线粒体途径凋亡^[64];桃仁可调控线粒体自噬水平、恢复线粒体膜电位以减轻氧化应激损伤^[65];泽兰可改善大鼠心肌细胞线粒体结构从而减少心肌梗死面积,发挥心肌细胞的保护作用^[66];葶苈子可改善线粒体结构变化、调控心衰大鼠线粒体融

合、分裂而发挥抗心衰^[67], 故活血利水法治疗心衰的作用机制可能与其调控线粒体功能有关。

综上, 基于玄府理论论治心衰总以通补兼施, 开玄通络, 畅利水液, 临床用药以益气、活血、利水为主。临证时以开玄通络为先, 注重通补兼施, 补益心气的同时佐以辛味药通窍开玄, 恢复玄府开阖、保持络脉通畅。同时需要结合患者临床症状, 以活血化瘀、畅利水液之法清除有形之邪, 以改善患者水肿、喘促、心悸等症状, 使邪去正安。本课题组研究显示, 根据益气活血、泻肺利水法创制的芪参桃红颗粒可提高心衰患者生存质量、改善预后, 具有良好的临床疗效^[68], 全方益气培元固本, 兼顾血瘀、水饮之标, 共奏益气活血利水之效。

5 小结

心衰的基本病机是气虚所致玄府闭塞, 络脉瘀阻失养, 津停神废, 日久致水饮停聚, 心失所养, 最终导致心衰的发生。基础研究发现诸多药物通过调控线粒体功能、改善能量代谢参与心衰治疗, 而玄府与线粒体功能相似, 脏腑功能亦与线粒体功能密切相关, 故心衰临床治疗可从“玄府-络脉-脏腑”角度进行辨治, 其科学内涵有待进一步阐明。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王华, 刘宇佳, 杨杰孚. 心力衰竭流行病学 [J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(4): 243-247.
- [3] MCMURRAY JJV, PACKER M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine [J]. Circulation, 2021, 143(9): 875-877.
- [4] CORREALE M, TRICARICO L, CROELLA F, et al. Novelties in the pharmacological approaches for chronic heart failure: new drugs and cardiovascular targets [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1157472. doi: 10.3389/fcvm.2023.
- [5] MARÍN-GARCÍA J, AKHMEDOV AT. Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(2): 123-136.
- [6] 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.
- [7] 朱明军. 中医药治疗慢性心力衰竭临床疗效评价与思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 902-907.
- [8] 江玉, 江花, 王倩, 等. 玄府理论研究现状 [J]. 中医杂志, 2016, 57(20): 1790-1794.
- [9] 周水平, 仝小林, 徐远. 络病的基本概念与病理特点探析 [J]. 中医药学刊, 2002, 20(6): 724-726.
- [10] 郑国庆, 王艳, 王小同. 玄府理论的建立与发展 [J]. 中华医史杂志, 2005, 35(4): 19-23.
- [11] 陆鹏, 胡幼平. 从“开玄充络”谈热证用灸法 [J]. 针灸临床杂志, 2012, 28(9): 7-9.
- [12] 杨帆, 张伟. 基于玄府-肺络新视点探讨干燥综合征相关性间质性肺疾病的中医病机演变 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2935-2938.
- [13] 邹旭, 潘光明, 盛小刚, 等. 慢性心力衰竭中医证候规律的临床流行病学调查研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 903-908.
- [14] 罗良涛, 赵慧辉, 王娟, 等. 中医医院冠心病慢性心力衰竭患者中医证候要素分布特点分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 130-134.
- [15] 郑玲玲, 杜武勋, 朱明丹, 等. 刘完素“玄府气液说”浅析: 津液代谢之微观探索 [J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1971-1973.
- [16] 连妍洁, 李明轩, 刘红旭, 等. 基于“玄府-气液-络脉”探讨心力衰竭的中医证治 [J]. 中医杂志, 2023, 64(6): 641-645.
- [17] 向圣锦, 段俊国. 基于玄府和络脉学说探讨气血津液运行交换的结构体系 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(17): 57-61.
- [18] 王硕, 赵云罡. 心衰进程中非编码 RNA 对线粒体功能的调控作用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(7): 1538-1552.
- [19] SMITH RL, SOETERS MR, WUST RCI, et al. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease [J]. Endocr Rev, 2018, 39(4): 489-517.
- [20] MUOIO DM. Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock [J]. Cell, 2014, 159(6): 1253-1262.
- [21] LOZHKIN A, VENDROV AE, RAMOS-MONDRAGÓN R, et al. Mitochondrial oxidative stress contributes to diastolic dysfunction through impaired mitochondrial dynamics [J]. Redox Biol, 2022, 57: 102474. doi: 10.1016/j.redox.2022.102474.
- [22] VERVLIT T, PARYS JB, BULTYNCK G. Bcl-2 proteins and calcium signaling: complexity beneath the surface [J]. Oncogene, 2016, 35(39): 5079-5092.
- [23] 王丽艳, 徐哲龙. 线粒体功能障碍在心血管疾病中作用机制的研究进展 [J]. 天津医药, 2020, 48(2):

- 146-151.
- [24]CHEN W, ZHAO H, LI Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 333.
- [25]方文熙, 谢赛阳, 邓伟. 线粒体质量控制在心力衰竭中的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(6): 655-657.
- [26]ISHIHARA N, MIZUSHIMA N. A receptor for eating mitochondria [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 1-2.
- [27]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.
- [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]HUANG CY, LAI CH, KUO CH, et al. Inhibition of ERK-Drp1 signaling and mitochondria fragmentation alleviates IGF-IIR-induced mitochondria dysfunction during heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 122: 58-68. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.006.
- [30]TANG Y, XU W, LIU Y, et al. Autophagy protects mitochondrial health in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2024, 29(1): 113-123.
- [31]BRAVO-SAN PEDRO JM, KROEMER G, GALLUZZI L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1812-1824.
- [32]DORN GW, KITSIS RN. The mitochondrial dynamism-mitophagy-cell death interactome: multiple roles performed by members of a mitochondrial molecular ensemble [J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 167-182.
- [33]WANG B, NIE J, WU L, et al. AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 712-729.
- [34]ZHAN H, HUANG F, NIU Q, et al. Downregulation of miR-128 ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling via SIRT1/PIK3R1 multiple targets [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8889195. doi:10.1155/2021/8889195.
- [35]SONG J, HERRMANN JM, BECKER T. Quality control of the mitochondrial proteome [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(1): 54-70.
- [36]JADIYA P, TOMAR D. Mitochondrial protein quality control mechanisms [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(5):563.
- [37]VENKATESH S, LI M, SAITO T, et al. Mitochondrial LonP1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury in vivo [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 38-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.12.017.
- [38]MONDAL P, TOWERS C. Beyond mitophagy: mitochondrial-derived vesicles can get the job done! [J]. *Autophagy*, 2022, 18(2): 449-451.
- [39]LI B, ZHAO H, WU Y, et al. Mitochondrial-derived vesicles protect cardiomyocytes against hypoxic damage [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 214. doi:10.3389/fcell.2020.00214.
- [40]CADETE VJ, DESCHENES S, CUIILLERIER A, et al. Formation of mitochondrial-derived vesicles is an active and physiologically relevant mitochondrial quality control process in the cardiac system [J]. *J Physiol*, 2016, 594(18): 5343-5362.
- [41]DEL RE DP, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1765-1817.
- [42]MCARTHUR K, WHITEHEAD LW, HEDDLESTON JM, et al. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis [J]. *Science*, 2018, 359(6378): eaa06047.
- [43]ROGERS C, ERKES DA, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689.
- [44]SHOSHAN-BARMATZ V, DE PINTO V, ZWECKSTETTER M, et al. VDAC, a multi-functional mitochondrial protein regulating cell life and death [J]. *Mol Aspects Med*, 2010, 31(3): 227-285.
- [45]PAZARENTZOS E. Cell demise inhibited: unexpected liaisons between mitochondria and IkB α [J]. *Mol Cell Oncol*, 2021, 8(6): 995020.
- [46]WU NN, BI Y, AJOOBABADY A, et al. Parkin insufficiency accentuates high-fat diet-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through VDAC1-mediated mitochondrial Ca²⁺ overload [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(8): 779-796.
- [47]WANG Q, WU J, ZENG Y, et al. Pyroptosis: a pro-inflammatory type of cell death in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 62-72. doi:org/10.1016/j.cca.2020.06.044.
- [48]BOCK FJ, TAIT SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [49]郭冰, 贺璇, 余意, 等. 心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞焦亡的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 108-112, 280-282.
- [50]SCHENK B, FULDA S. Reactive oxygen species regu-

- late Smac mimetic/TNF α -induced necroptotic signaling and cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (47): 5796–5806.
- [51] ZHANG Y, SU SS, ZHAO S, et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14329. doi:10. 1038/ncomms14329.
- [52] 李唯嘉, 荣书玲, 李保. 坏死性凋亡经典通路在心血管疾病中的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(19): 3562–3566.
- [53] 吴昱杰, 刘建勋. 益气活血中药改善慢性心衰心气虚证作用机制研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37 (1): 234–239.
- [54] 何远利, 安祯祥, 杨蕊琳, 等. 心衰宁合剂对慢性心力衰竭大鼠心肌 AMPK 和 PPAR α 的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(3): 287–293.
- [55] KONG HL, HOU AJ, LIU NN, et al. The effects of ginsenoside Rb1 on fatty acid β -oxidation, mediated by AMPK, in the failing heart [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(7): 731–737.
- [56] 杨旭, 王琦越, 黄秀深, 等. 基于水协同转运蛋白 KCC1、KCC3、KCC4、NKCC1 含量及 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性变化研究湿阻中焦证的水液代谢机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(3): 627–630, 673.
- [57] 刘惠, 王陵军, 王俊岩, 等. 心阴片对慢性心力衰竭模型小鼠线粒体能量代谢的影响 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(12): 1073–1079.
- [58] 廖家桢, 王硕仁, 吕希莹, 等. 参芪治疗心气虚证临床疗效和作用原理 [J]. *中医杂志*, 1990, 31(2): 51–54.
- [59] 郝怿隆, 汪引芳, 黄亦童, 等. 中药提取物对细胞线粒体功能的影响及研究进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25 (9): 1672–1676.
- [60] 李岩. 益气药对慢性心力衰竭心气虚证模型大鼠心肌能量代谢重构的干预作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [61] 黄平, 袁美玲, 王磊, 等. 麝香酮抑制 mPTP 开放减轻 OGD/R 所致 HT22 细胞损伤的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(22): 6154–6163.
- [62] 潘美崧, 王知斌, 孙延平, 等. 双苯吡酮类化合物抗心肌缺血作用机制的研究进展 [J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 3049–3053.
- [63] 阎晓悦, 刘炜. 中药对线粒体能量代谢的影响 [J]. *中国实用医药*, 2019, 14(9): 192–193.
- [64] 胡志伟. 红花提取物对大鼠肝硬化的抑制作用及其机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [65] 易永丽, 雷娅, 王坤, 等. 大黄-桃仁药对调控子宫腺肌病在位内膜线粒体稳态的机制研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4709–4718.
- [66] 陈智华. 朝药泽兰对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 延吉: 延边大学, 2019.
- [67] 李焱, 刘阳, 石霄宇, 等. 药对黄芪葶苈子对心力衰竭大鼠心肌组织线粒体动力学的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(3): 520–523.
- [68] 高群, 蔡芸, 李岩, 等. 林谦教授益气活血利水法治慢性心功能衰竭的思路与实践探索 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(23): 4395–4397.

Discussion on the Treatment of Heart Failure from the Theory of "Sweat Pore-Collaterals-Zang and Fu Organs" Based on Mitochondrial Function

LI Yuxuan¹, WANG Wujiao², LI Peng¹, ZHANG Yuanyuan¹, LI Xingxing³, XIA Junyan², FENG Ruli², LI Dong⁴, LIN Qian², LI Yan⁴

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine; 4. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Mitochondria are the main site of energy metabolism in cardiomyocytes, and at the same time mediate apoptosis and immune response, so mitochondrial dysfunction is closely related to the development of heart failure. Combined with the pathogenesis of mitochondrial dysfunction and heart failure, it is proposed that the mitochondrial function is similar to "sweat pore - collaterals - zang and fu organs", according to which the treatment of heart failure is based on the theory of "sweat pore - collaterals - zang and fu organs". It is believed that the core mechanism of heart failure is *qi* deficiency, and *qi* deficiency leads to the weakness of the sweat pore opening and closing, or even the sweat pore closure, then resulting in *qi* deficiency and blood stasis, collaterals stagnation fail to flourish, and *qi*, blood, and body fluids can not infiltrate and nourish zang-fu organs, so that the heart fail to be nourished, and the disease will develop. The treatment should be based on the method of boosting *qi* and opening sweat pore, using acidity to unblock the collaterals, and invigorating blood and draining water, with medicinal of boosting *qi*, invigorating blood, and draining water as treatment.

Keywords heart failure; mitochondrial; sweat pore; collaterals; zang-fu organs

(收稿日期: 2023-12-18; 修回日期: 2024-01-27)

[编辑: 贾维娜]