

· 中西医结合研究 ·

基于线粒体功能障碍 – 铁死亡路径探讨“脾病干心”理论在慢性心力衰竭中的科学内涵



扫描二维码
查看更多

刘泳君¹, 魏佳明¹, 林瑞芳¹, 朱贇¹, 李雅², 郭志华^{3, 4}

作者单位: 1.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医学院 2.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学药学院
3.410007湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院心血管内科 4.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学慢病中
医智能诊断与治未病湖南省普通高等学校重点实验室

通信作者: 郭志华, E-mail: guozhihua112@163.com

【摘要】 慢性心力衰竭 (CHF) 是多种病理因素导致的各种心血管疾病的终末阶段, 其发病机制复杂。线粒体形态改变是铁死亡发生的标志, 线粒体功能障碍介导铁死亡是心力衰竭发生发展的重要病理机制。在中医学中, “脾病干心”理论是从病理角度概括了脾病对心系疾病的影响, 但基于“脾病干心”理论论治CHF尚缺乏科学依据。本文从CHF已知西医机制 (线粒体功能障碍–铁死亡–CHF) 论述“脾病干心”理论及其中药治疗, 并指出中医“脾”与线粒体功能高度相似, “脾病干心”理论类似线粒体功能障碍–铁死亡–CHF, 基于“脾病干心”理论采用中药治疗CHF可发挥良好疗效。

【关键词】 心力衰竭; 线粒体功能障碍; 铁死亡; “脾病干心”理论

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A

Scientific Connotation of the "Pi Disorder Affecting the Heart" Theory in Chronic Heart Failure Based on Mitochondrial Dysfunction–Ferroptosis Path

LIU Yongjun¹, WEI Jiaming¹, LIN Ruifang¹, ZHU Yun¹, LI Ya², GUO Zhihua^{3, 4}

1.College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2.The School of Pharmacy of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3.Department of Cardiovascular Medicine, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

4.Key Laboratory of Chinese Medicine Intelligent Diagnosis and Treatment of Chronic Diseases in General Universities of Hunan Province, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: GUO Zhihua, E-mail: guozhihua112@163.com

【Abstract】 Chronic heart failure (CHF) is the terminal stage of various cardiovascular diseases which caused by multiple pathological factors, and its pathogenesis is complex. Mitochondrial morphological changes are the hallmark of ferroptosis, and mitochondrial dysfunction mediates the occurrence of ferroptosis is an important pathological mechanism in the occurrence and development of heart failure. In the traditional Chinese medicine, the "Pi disorder affecting the heart" theory summarizes the impact of spleen diseases on heart-related diseases from pathological perspective. However, there is still a lack of scientific basis for treating CHF based on "Pi disorder affecting the heart" theory. This article discusses the "Pi disorder affecting the heart" theory and the treatment with traditional Chinese medicine based on the known western medical mechanism of CHF (mitochondrial dysfunction–ferroptosis–CHF). It also points out that the "Pi" in traditional Chinese medicine is highly similar to mitochondrial function, and the "Pi disorder affecting the heart" theory is similar to mitochondrial dysfunction–ferroptosis–CHF. Based on the "Pi disorder affecting the heart" theory, using traditional Chinese medicine for treatment can achieve good therapeutic effects.

【Key words】 Heart failure; Mitochondrial dysfunction; Ferroptosis; "Pi disorder affecting the heart" theory

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是以呼吸困难、活动耐量受限为主要临床表现的一组综合征, 是各种心血管疾病的终末阶段和最主要死因^[1], 具有高患病率、高死亡率和高再入院率的特点^[2]。《中国心血管健康与疾病报告

2023》显示, 我国心血管疾病患病率处于持续上升阶段, 其中心力衰竭患病人数约有890万, 给患者家庭、社会及医疗卫生资源造成了沉重负担^[3]。线粒体是细胞内的关键细胞器, 是物质代谢枢纽与能量代谢中心。铁死亡是一种伴有脂质过氧化物 (lipid peroxides, LPO) 代谢异常的具有铁依赖性的新型调节性细胞死亡^[4]。研究表明, 线粒体功能障碍可导致活

性氧 (reactive oxygen species, ROS)、LPO及铁离子等病理产物蓄积,可通过介导心肌细胞铁死亡导致心脏炎症、心肌毒性损伤、心肌纤维化及心肌肥厚等病理性改变,继而促进心力衰竭的发生发展^[4-5]。

在中医学中,CHF属“心悸”“水肿”“喘证”等范畴,为本虚标实之证,心气亏虚是其根本病机。《黄帝内经》中记载的“心受气于脾”指出,母病及子,脾受邪可累及心矣。脾病可致气血化生不足而无以濡养心脉,导致心气亏虚,进而引发心悸。此外,脾与心脉相连,脾病则其散精无力,致使气血精液输布障碍,机体聚痰生湿化瘀而阻于心脉,进而引发心悸、喘证。故中医认为,脾病干心是CHF发生发展的重要病机之一,临床可从脾论治。但基于“脾病干心”理论论治CHF尚缺乏科学依据,本文从CHF已知的西医机制(线粒体功能障碍介导铁死亡)论述“脾病干心”理论及其中药治疗,以期为现代中医理论的科学解释提供新视角,为临床防治CHF提供辨证诊疗思路。

1 线粒体功能障碍-铁死亡-CHF的西医机制

线粒体占据心肌细胞体积的30%,是维持心脏基本能量代谢和泵血功能的能量来源^[6]。线粒体功能障碍是CHF发生的标志之一,线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)复合酶缺陷^[7]、分裂、融合、自噬等线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)机制紊乱是导致心肌细胞能量代谢障碍、氧化还原失衡等病理改变的重要原因^[8]。铁死亡是一种由铁依赖的LPO蓄积引起细胞程序性死亡方式。研究表明,铁超载、LPO及ROS蓄积、谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平异常等均可导致心肌细胞铁死亡^[9]。此外,线粒体功能障碍与铁死亡关系密切,如线粒体形态改变是铁死亡的主要标志之一^[10]。ROS是铁死亡的最初信号来源之一,其主要产生于线粒体ETC^[11],而线粒体ETC- O_2^{2-} - OH^- 轴是氧化应激的核心通路,其动态平衡对细胞生存至关重要,如线粒体ETC复合物I、II在传递电子时,部分电子可直接与 O_2 结合生成 O_2^{2-} , O_2^{2-} 可在超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)催化作用下转化为 H_2O_2 , H_2O_2 与 Fe^{2+} 反应生成 OH^- ,并从多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)中获得双烯丙基生成LPO,而LPO过度产生将会持续消耗PUFAs,从而影响细胞膜的正常结构和功能,导致细胞铁死亡^[12]。研究发现,在缺血/再灌注的心肌细胞模型中,有针对性地抑制线粒体ROS蓄积可抑制氧化应激诱导的心肌细胞铁死亡^[13]。故靶向抑制线粒体ROS的产生可能通过抑制心肌细胞铁死亡而延缓CHF的发生发展。此外,线粒体复合物的合成、分裂、融合及自噬等功能失调也是线粒体ROS的主要来源^[14],如线粒体过度分裂会使其细长网络结构裂变为短杆,从而引发线粒体去极化,促使ROS生成增多,导致氧化应激损伤,进而引发细胞铁死亡^[15-16]。研究表明,在结扎冠状动脉左前降支诱导的心肌梗死模型中,促进线粒体融合、抑制线粒体过度分裂可减少心肌梗死导致的铁死亡^[17]。线粒体自噬对铁死亡具有双向调节作用,线粒体适度自噬可以通过降解受损的线粒体而减少ROS的产生,抑制细胞铁死亡,且持续、广泛的线粒体自噬可释

放过量铁,从而加速“芬顿反应”,加重脂质过氧化和铁死亡^[18]。研究发现,线粒体自噬可以清除损伤的线粒体,减少ROS沉积,进而抑制心肌细胞铁死亡,改善心功能,缓解CHF病情^[19]。因此,靶向改善线粒体动力学、线粒体自噬以减少ROS的产生,从而抑制心肌细胞铁死亡是防治CHF的手段。

2 基于“脾病干心”理论探讨CHF的病因病机

“脾病干心”理论出自《针灸甲乙经·上下不宁论第九》中的“脾病则上母不宁”。《说文解字》中记载的“干,犯也”精确地概括了脾病上犯心君之传变的特征。《黄帝内经·灵枢》中记载的“脾足太阴之脉,其支者……注心中”及《杂病源流犀烛》中记载的“脾也者,心君储精待用之府也,为胃行精液……与心紧切相承”均明确指出,脾与心脉相通,位置毗邻。《素问·玉机真藏论》中记载的“五脏受气于其所生,传之于其所胜”阐述了五脏自身脏气的传变,心与脾为母子相依,子病传母,“脾病干心”理论是从病理角度概括了脾病对心系疾病的影响,主要包括脾失健运、心失所养,脾散精无力、痰瘀阻滞致心脉痹阻,具体如下。

2.1 脾失健运、心失所养为CHF之本

《医宗必读·肾为先天本脾为后天本论》曰:“后天之本在脾,脾为中宫之上,上为万物之母。”脾为后天之本,乃五脏气血生化之源,而心受脾胃所化生的气血所濡养,故CHF病位虽在心,但与脾脏密切相关。年老体虚、忧愁思虑、饮食劳倦等均可导致脾气亏虚,脾之健运功能减弱,其化生气血不足,致心失濡养,则发为心悸,正如《脾胃论·清暑益气汤》中所言“脾胃既虚……荣血大亏……血减则心无所养”。因此,CHF患者常表现为四肢萎软、气促、纳差、恶心、呕吐等脾胃虚弱之象。

2.2 脾气散精无力、痰瘀阻滞致心脉痹阻为CHF之标

CHF是以痰、瘀等内生实邪为标,痰、瘀的生成与脾气的散精功能失调密切相关。脾气散精是人体内气、血、津、液等物质代谢的基础环节,可使体内气、血、津、液等物质以雾露弥散的状态通过气道、水道、脉道等输送至全身^[20]。若脾病致脾气散精功能失调,气、血、津、液停留于内而聚成痰、成瘀,正如《医宗必读·痰饮》中所言“脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈,淤而成痰”。因此,CHF患者可表现为水肿、气短喘促、端坐不得卧、尿少等症状。痰浊日久,机体内气机运行不畅愈重,阻碍血行,瘀血加重,则心脉痹阻,此时患者可见唇甲青紫,甚者颈脉青筋暴露,或胸部闷痛等。痰瘀痹阻日久,两邪难去,恶性循环,疾病渐进。

3 “脾病干心”理论与线粒体功能障碍介导铁死亡的联系

3.1 脾病与线粒体功能障碍

线粒体是集能量代谢、物质代谢及遗传变异于一体的细胞器,是人体生命活动的枢纽,与中医中脾的功能(脾为后天之本,可化生气血)类似。线粒体(类似脾)可将糖、脂肪、氨基酸三大营养物质(类似水谷精微)通过三羧酸循环代谢生成ATP(类似气),以维持人体各种生命活动^[21]。同时,线粒体合成的血红素是维持氧气运输与储存的重要

物质,这类中医中“血能载气”。因此,线粒体与中医“脾”均是人体的原动力及能量、血液调控中心,共同维护心脏功能活动。

线粒体功能障碍,如代谢活动异常或线粒体酶活性降低等,可导致能量生成不足,从而导致心肌细胞受损,进而引发心脏疾病。而中医脾病则散精功能失常,气血生化不足,无以上输气血精微濡养心脉,甚者导致心脉痹阻。动物实验表明,脾虚证模型大鼠随着病程发展,其心肌组织能量代谢发生障碍,ATP生成减少,三羧酸循环发生障碍,线粒体ETC相关酶活性降低,COXIV、Cyt-C等重要蛋白和基因表达发生改变^[22]。另有研究发现,脾虚证模型大鼠的线粒体自噬PINK1-Parkin信号通路受到抑制^[23],线粒体融合相关蛋白Mfn1、Mfn2表达下降^[24],线粒体生物合成相关通路过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 α , PGC-1 α)-沉默信息调节因子3(silent information regulator 3, SIRT3)表达降低^[25],进一步证实了中医“脾病”与线粒体功能障碍同时存在,且二者在CHF进展过程中的作用相似。

3.2 痰瘀阻滞与铁死亡

《证治准绳·杂病》曰:“气与血犹水也,盛则流畅,少则壅滞。”气为血之帅,血为气之母,气行则血行,血充则气充。随着CHF病情进展,脾虚愈重,其气血化生不足则使气无力推动血行,血滞而成瘀,痹阻心脉,加重病情。依据《金匱要略》中记载的“血不利则为水”,瘀血阻络可使津液散布失常,则化生为痰浊、水饮,加重血瘀,二者相互影响,因虚致实,使病情加重。

脂质过氧化损伤和铁超载是铁死亡的重要诱因,其中脂质过氧化损伤与中医“痰浊”关系密切。现代研究表明,脾虚痰浊证患者的LPO、氧自由基含量均较高^[26],而过多的LPO会影响机体脂质代谢,导致心血管内膜损伤、血流动力学异常,引发铁死亡,进而加重CHF病情^[27]。同时,铁超载与中医“血瘀”相似。研究发现,铁超载患者常表现为肢体麻木、面色晦涩甚至黧黑、肌肤甲错、舌下络脉迂曲、舌质紫黯等血瘀证^[27]。此外,铁超载与中医“血瘀”患者均伴有血小板聚集、微循环障碍、血液流变学变化等病理特点^[28-29]。随着CHF病情进展,痰浊、血瘀阻滞心脉的同时导致脾病加重;同样,LPO会破坏线粒体的完整性,在ATP产生、抗氧化防御及应激方面产生不利影响^[30],而铁超载可导致心肌细胞线粒体动力学受损,加速心肌细胞线粒体退化,破坏心肌细胞内线粒体分裂与融合稳态^[31]。因此,根据中医“取象比类”思想,CHF铁死亡发生过程中的病理产物与中医“浊邪”性质相同,如铁死亡在CHF中的作用机制类似中医“痰瘀阻滞”在心悸中的作用机制。

综上,线粒体是中医“脾主运化”“脾胃气血生化之源”的现代生物学基础,而线粒体功能障碍是中医“脾病”的微观表现,铁死亡过程中的铁质、过氧化物、ROS等病理产物蓄积是中医“内生浊邪”的微观实质,故线粒体功能障碍-铁死亡-CHF路径与中医“脾病干心”理论相似。因此,在CHF病情发展过程中,脾病是酿毒袭心的前提条件,痰浊

血瘀是病情恶化的重要因素,二者相互影响并促进CHF病情进展。

4 基于“脾病干心”理论采用中药治疗CHF

4.1 健脾助运养心以治本

《素问·至真要大论篇》曰:“谨守病机,各司其属……盛者责之,虚者责之。”提示治病必求于本,由脾失健运所致心失所养、心气不足者,临床治疗当以益气健脾为主,以助脾散精,濡养心脉,防止CHF病情加重。人参归心、脾、肺经,可大补元气,培补脾肺,是临床治疗CHF之要药,其主要活性成分人参皂苷Rb1可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号改善阿霉素诱导的CHF模型大鼠的三羧酸循环^[32],亦可通过抑制WNT5A/ Ca^{2+} 信号促进线粒体复合物合成^[33],改善心肌细胞能量代谢。黄芪是补益脾气之要药,其活性成分黄芪甲苷可通过抑制线粒体 Ca^{2+} 单向转运体的活性降低线粒体 Ca^{2+} 浓度,促进ATP合成^[34]。真武汤由茯苓、白术等中药组成,其可激活线粒体自噬功能,调节心肌能量代谢,进而改善CHF模型大鼠的心功能^[35]。芪参益气滴丸由黄芪、丹参等中药组成,具有益气通脉的作用,现代药理学研究表明其可通过调节脂肪酸与碳水化合物平衡,维持线粒体能量代谢处于稳定状态^[36]。

4.2 化痰散瘀祛浊以治标

随着CHF病情进展,气血津液输布障碍致使痰浊、瘀血等浊邪内生,铁死亡是其微观病机,治疗当以化痰散瘀为主,并予以祛痰散结、活血化瘀药。红花中含有的红花黄色素可降低ROS及 Fe^{2+} 含量,调控血清SOD、GSH、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平,改善铁死亡^[37]。枳实、丹参、姜黄等可通过核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等信号通路,减少LPO堆积及铁蓄积,从而提高心肌细胞抗氧化能力,抑制铁死亡^[38-40]。何信用等^[41]研究发现,二陈汤合桃红四物汤可有效提高GSH、铁蛋白重链多肽1(ferritin heavy chain polypeptide 1, FTH1)等蛋白表达,通过调控p53/SALC7A11信号通路减轻氧化损伤,进而抑制心肌细胞铁死亡。

综上,健脾助运养心类药物可缓解线粒体功能障碍,改善心功能,同时化痰散瘀祛浊类药物亦可抑制心肌细胞铁死亡。故而在CHF进程中,可采用健脾助运、化痰散瘀类药物阻断脾病致实邪、实邪致虚甚的循环往复,进而发挥治疗效果。

5 小结与展望

线粒体功能障碍-铁死亡-CHF路径与“脾病干心”理论具有相似性。基于中医“脾”与线粒体之间的关系,可以健脾助运之法调节线粒体能量代谢,化痰散瘀之法抑制心肌细胞铁死亡,从而达到防治CHF的目的。

线粒体在铁死亡调控中发挥着诸多作用,与各种疾病的发生发展和靶向治疗密切相关,中药可通过减轻线粒体功能障碍提高心肌细胞能量供应,增强心肌细胞抗氧化能力,减少铁蓄积及LPO、ROS积累,从而抑制铁死亡。但目前线粒体

功能障碍-铁死亡导致CHF的确切机制尚不清楚,仍需继续探索线粒体功能障碍、铁死亡参与CHF发展过程中的精准医疗靶点,进一步明确线粒体在铁死亡中的作用。同时,可从线粒体功能障碍-铁死亡路径对中药单体或复方进行纵向研究,以充分发挥中医药多途径、多靶点的治疗优势。此外,应深入探究中医“脾”与线粒体的关系,以丰富中医“从脾论治”的科学内涵,为中医基础理论提供现代科学依据,推动中医药事业的不断发展。

作者贡献:刘泳君、魏佳明进行文章的构思与设计;林瑞芳进行文章的可行性分析;朱赞进行文献/资料收集、整理;刘泳君撰写论文、英文的修订;魏佳明进行论文的修订;李雅负责文章的质量控制及审校;郭志华对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

© Editorial Office of Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

参考文献

- [1] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al.Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association [J].Circulation, 2017, 135 (10): e146-603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [2] MACDONALD M R, TAY W T, TENG T K, et al.Regional variation of mortality in heart failure with reduced and preserved ejection fraction across Asia: outcomes in the ASIAN-HF registry [J].J Am Heart Assoc, 2020, 9 (1): e012199.DOI: 10.1161/JAHA.119.012199.
- [3] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J].中国心血管杂志,2024,29(4): 305-324.DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2024.04.002.
- [4] 彭可玲,贾晓艳,王华,等.铁死亡与心力衰竭的研究进展[J].心血管病学进展,2022,43(5): 432-434,449.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.012.
- [5] WANG H, LIU C, ZHAO Y X, et al.Mitochondria regulation in ferroptosis [J].Eur J Cell Biol, 2020, 99 (1): 151058.DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.151058.
- [6] 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. DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0385.
- [7] 黄凯,高佳明,贺爽,等.线粒体作为中药治疗心力衰竭靶点的研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(9): 2082-2090. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200313.401.
- [8] CHEN L, QIN Y, LIU B L, et al.PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure [J].Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 871357.DOI: 10.3389/fcell.2022.871357.
- [9] ZHANG K, TIAN X M, LI W, et al.Ferroptosis in cardiac hypertrophy and heart failure [J].Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115765.DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115765.
- [10] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al.Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J].Cell Res, 2021, 31 (2): 107-125.DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [11] LIU J, KANG R, TANG D L.Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J].FEBS J, 2022, 289 (22): 7038-7050.DOI: 10.1111/febs.16059.
- [12] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al.Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J].Cell, 2012, 149 (5): 1060-1072.DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [13] CHEN Y, GUO X Y, ZENG Y C, et al.Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death [J].Sci Rep, 2023, 13 (1): 15515.DOI: 10.1038/s41598-023-42760-4.
- [14] LIU D D, QIN H W, GAO Y, et al.Cardiovascular disease: Mitochondrial dynamics and mitophagy crosstalk mechanisms with novel programmed cell death and macrophage polarisation [J].Pharmacol Res, 2024, 206: 107258.DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107258.
- [15] ZHOU Q Y, REN C, LI J Y, et al.The crosstalk between mitochondrial quality control and metal-dependent cell death [J].Cell Death Dis, 2024, 15 (4): 299.DOI: 10.1038/s41419-024-06691-w.
- [16] 顾昌宇,张丽红,张建云,等.线粒体动力学在缺血性脑卒中的作用及中药干预研究进展[J].沈阳药科大学学报,2025,42(3): 199-206.DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0787.
- [17] WU L L, FAN Z Y, GU L F, et al.QiShenYiQi dripping pill alleviates myocardial ischemia-induced ferroptosis via improving mitochondrial dynamical homeostasis and biogenesis [J].J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116282.DOI: 10.1016/j.jep.2023.116282.
- [18] 刘畅,李晓梅.铁死亡与心血管疾病关系研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2024,32(3): 112-117.DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.055.
- [19] 谢抗.芪参颗粒调控PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬抑制铁死亡防治心力衰竭作用机制研究[D].广州:广州中医药大学,2024.DOI: 10.27044/d.cnki.ggz.2024.000148.
- [20] 李巧,周舒雯,任益锋,等.从“脾气散精”论治肺结节[J].中医杂志,2022,63(22): 2183-2186.DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.22.016.
- [21] 侯丽颖,刘友章,贺松其,等.中医脾与线粒体功能的相关性探讨[J].上海中医药杂志,2008,42(7): 3-4.DOI: 10.16305/j.1007-1334.2008.07.004.
- [22] 屈小虎,陈慧,黄玲,等.大鼠脾虚证发展进程与心肌能量代谢变化的关系[J].温州医科大学学报,2018,48(4): 251-256.DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2018.04.004.
- [23] 刘璐蕊,刘文俊,许欣竹,等.脾气虚大鼠胃黏膜细胞线粒体自噬相关蛋白表达的研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(9): 3089-3093.DOI: 10.11842/wst.20191107002.
- [24] 勇入琳.电针足三里调控脾气虚模型大鼠骨骼肌线粒体动力学作用机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [25] 刘路,曲怡,董佳梓,等.电针“足三里”穴对脾气虚大鼠骨骼肌PGC-1 α /SIRT3信号通路的影响[J].辽宁

- 中医杂志, 2019, 46 (3): 635-639.DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.03.057.
- [26] 孔德昭, 张泽, 姜钧文, 等.基于“调和脾胃, 心无凝滞”理论探讨“健脾祛痰化瘀”法治疗冠心病的疗效机制[J].辽宁中医杂志, 2022, 49 (3): 54-56.DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2022.03.015.
- [27] 袁子阳, 张艳, 张伟, 等.基于“虚气留滞”探讨铁死亡对慢性心力衰竭的调控机制及中医药防治进展[J].中国实验方剂学杂志, 2025, 31 (2): 248-255.DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20242495.
- [28] 曾嘉旭, 何琪, 陈柏豪, 等.以“血瘀”理论指导治疗: 解读膝关节关节炎“铁超载”的相关机制[J].中国组织工程研究, 2024, 28 (11): 1743-1748.DOI: 10.12307/2024.237.
- [29] 吴迪炯, 洪耀南, 孙泽星, 等.再生障碍性贫血“瘀证”与铁过载的相关性探讨[J].浙江中医杂志, 2024, 59 (2): 100-102.DOI: 10.13633/j.cnki.zjtc.2024.02.020.
- [30] BARRERA G, GENTILE F, PIZZIMENTI S, et al.Mitochondrial dysfunction in cancer and neurodegenerative diseases: spotlight on fatty acid oxidation and lipoperoxidation products[J].Antioxidants, 2016, 5 (1): 7.DOI: 10.3390/antiox5010007.
- [31] SUMNEANG N, SIRI-ANGKUL N, KUMFU S, et al.The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes[J].Arch Biochem Biophys, 2020, 680: 108241.DOI: 10.1016/j.abb.2019.108241.
- [32] 葛倩文.人参皂苷Rb1对心力衰竭大鼠线粒体能量代谢的作用及机制研究[D].沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2020.000267.
- [33] WAN S Y, CUI Z K, WU L L, et al.Ginsenoside Rd promotes omentin secretion in adipose through TBK1-AMPK to improve mitochondrial biogenesis via WNT5A/Ca²⁺ pathways in heart failure[J].Redox Biol, 2023, 60: 102610.DOI: 10.1016/j.redox.2023.102610.
- [34] DONG Z W, ZHANG C, CHEN Y J, et al.Astragaloside-IV protects against heat-induced apoptosis by inhibiting excessive activation of mitochondrial Ca²⁺ uniporter[J].Cell Physiol Biochem, 2017, 42 (2): 480-494.DOI: 10.1159/000477595.
- [35] 廖金花.真武汤经PINK1/parkin调控线粒体自噬治疗慢性心力衰竭大鼠的研究[D].南昌: 江西中医药大学, 2022.DOI: 10.27180/d.cnki.gjxzc.2022.000449.
- [36] 蒋沈华, 虞坚尔, 冯其茂.中药保护线粒体功能在慢性心力衰竭治疗中的应用进展[J].陕西中医, 2024, 45 (7): 1006-1009.DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2024.07.033.
- [37] GUO H H, ZHU L L, TANG P P, et al.Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats[J].Int J Mol Med, 2021, 47 (4): 52.DOI: 10.3892/ijmm.2021.4885.
- [38] LI H, SONG F, DUAN L R, et al.Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress: roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway[J].Sci Rep, 2016, 6: 23693.DOI: 10.1038/srep23693.
- [39] ZHANG W, QIAN S H, KANG P F, et al.Curcumin attenuates ferroptosis-induced myocardial injury in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway[J].Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 3159717.DOI: 10.1155/2022/3159717.
- [40] XU S J, WU B X, ZHONG B Y, et al.Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2)/system xc-/glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis[J].Bioengineered, 2021, 12 (2): 10924-10934.DOI: 10.1080/21655979.2021.1995994.
- [41] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等.二陈汤合桃红四物汤调控p53/SLC7A11介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[C]//第十一届全国中医药博士学术论坛论文集, 2020: 2344-2348.

(收稿日期: 2025-02-06; 修回日期: 2025-05-27)

(本文编辑: 李越娜)