

· 综 述 ·

中药干预慢性心力衰竭心肌能量代谢研究进展

徐才桓¹, 吴威², 陈智慧¹, 于莉³

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 珠海科技学院, 广东 珠海 519041;
3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)简称心衰,是一种复杂的临床证候群,具有显著的发病率和病死率。CHF的发病机制尚未完全确定,但其与一些特定的危险因素息息相关。研究显示CHF会引起长时间的缺血、缺氧的病理状态,导致一系列的心肌能量代谢紊乱,进而加重心肌损伤,推进CHF病程进展。临床上广泛使用利尿剂等西药治疗CHF,但临床效果欠佳且不良反应较多,而中药具有多靶点、多成分、不良反应小的特点,因其对心肌能量代谢的潜在影响,可能对CHF的治疗具有长远的效益。通过总结生理状态下心脏心肌能量代谢的过程、CHF发病过程中心肌能量代谢障碍的主要机制以及相关中药靶向干预心肌能量代谢的研究进展,旨在从心肌能量代谢的角度为中医药防治CHF提供新的思路和方法。

关键词:慢性心力衰竭;心肌能量代谢;中药;线粒体结构和功能;能量代谢底物;能量储存和利用
中图分类号: R285.6; R541 文献标志码: A 文章编号: 2097-5031(2025)02-0073-11

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervening Myocardial Energy Metabolism in Chronic Heart Failure

XU Caihuan¹, WU Wei², CHEN Zhihui¹, YU Li³

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81603504);辽宁省教育厅高校基本科研项目(LJ222410162015)

作者简介:徐才桓(1999-),男,湖北黄石人,硕士在读,研究方向:心血管疾病,经典方剂的临床与实验研究。

通讯作者:于莉(1983-),女,辽宁抚顺人,副主任中医师,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:经典方剂的临床与实验研究。

E-mail: yulicatherine@163.com.

引用格式:徐才桓,吴威,陈智慧,等.中药干预慢性心力衰竭心肌能量代谢研究进展[J].中西医结合慢性病杂志,2025,2(2):73-83.

- [7] 陈滨海,张雅丽,姚成,等.庞德湘教授肿瘤临证学术思想钩玄[J].中华中医药杂志,2015,30(1):115-117.
- [8] SI C, JIN Y, WANG H, et al. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6800-6806.
- [9] HU H, LIU Q, XU L, et al. Clinicopathological features of luminal b-like breast cancer [J]. Chinese Medical Journal, 2015, 95(4): 248-251.
- [10] ORDING A G, HEIDE-JORGENSEN U, CHRISTIANSEN C F, et al. Site of metastasis and breast cancer mortality: a danish nationwide registry-based cohort study [J]. Clin Exp Metastasis, 2017, 34(1): 93-101.
- [11] AWOLARAN O, BROOKS S A, LAVENDER V. Breast cancer osteomimicry and its role in bone specific metastasis: an integrative, systematic review of preclinical evidence [J]. BREAST, 2016, 30(9): 156-171.
- [12] 马然,张立清,鲁海燕.乳腺癌患者体质与证型分布情况及相关性研究[J].中医药导报,2017,23(19):99-101.
- [13] 马瑞.乳腺癌初诊患者体质类型与临床证型的相关性研究[D].南京:南京中医药大学,2012.
- [14] 邹彩婷,张梦霞,王诗韵,等.中医体质类型与乳腺癌相关性Meta分析[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(12):157-162.
- [15] 王宗玉,何晞辰,陈一贞,等.乳腺癌术后内分泌治疗后类更年期综合征中医证型列线图预测模型的建立和评估[J].上海中医药杂志,2023,57(4):29-35.
- [16] 张琼,裴晓华,楚爱景,等.裴晓华教授基于五脏相关理论治疗乳腺癌类更年期综合征[J].吉林中医药,2020,40(7):896-899.
- [17] 李秀英,刘爽.辨证治疗围绝经期综合征浅识[J].实用中医内科杂志,2008,22(2):43.
- [18] 张孟哲,杜如辛,徐鑫,等.蒋士卿辨治乳腺癌内分泌药物治疗后不良反应经验[J].中医学报,2018,33(1):15-17.
- [19] 谢宛君,黎俊鸿,文灼彬,等.基于数据挖掘研究林毅教授乳腺癌围化疗期治疗经验[J].现代中西医结合杂志,2022,31(20):2851-2854,2866.
- [20] 顾笑颜,林昭伶,钟悦,等.三阴型乳腺癌中医体质分布的Meta分析[J].西部中医药,2023,36(2):48-52.
- [21] 杨天地,王琦,冯淬灵.中医药治疗肿瘤靶向及化疗药物相关皮疹探析[J].北京中医药,2022,41(2):168-170.
- [22] 朱华宇,司徒红林.“从六郁治乳”学术思想在乳腺癌治疗中的运用策略[J].中医肿瘤学杂志,2022,4(5):6-8,5.
- [23] 张一鸣,田辛晨,王宇飞,等.基于分子分型的乳腺癌中医精准辨治思路探讨[J].北京中医药大学学报,2023,46(7):1025-1031.
- [24] 柳雪,李慧杰,李秀荣.乳腺癌相关性抑郁中医认识及研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(4):2219-2221.
- [25] 李明瑞.肝脾肾同治在乳腺癌治疗中的应用浅析[J].陕西中医,2006,27(2):191-192.

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, Guangdong, China; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Chronic heart failure (CHF) is a complex clinical syndrome with significant incidence rate and mortality. The pathogenesis of heart failure is not yet fully determined, but it is closely related to certain specific risk factors. Studies have shown that heart failure can cause a long-term pathological state of ischemia and hypoxia, leading to a series of myocardial energy metabolism disorders, which in turn aggravate myocardial damage and promote the progression of heart failure. Diuretics and other Western medicines are widely used in clinical practice to treat heart failure, but their clinical efficacy is unsatisfactory and there are many adverse reactions. And traditional Chinese medicine has the characteristics of multi-target, multi-component and minimal toxic side effects. Due to its potential impact on myocardial energy metabolism, it may have long-term benefits in the treatment of heart failure. The article aims to provide new ideas and methods for the prevention and treatment of heart failure with traditional Chinese medicine from the perspective of myocardial energy metabolism by summarizing the process of myocardial energy metabolism under physiological conditions, the main mechanisms of myocardial energy metabolism disorders in the pathogenesis of heart failure, and the research progress of related traditional Chinese medicine targeting myocardial energy metabolism.

Keywords: chronic heart failure; myocardial energy metabolism; traditional chinese medicine; mitochondrial structure and function; energy metabolism substrate; energy storage and utilization

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)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的临床综合征,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]。根据流行病学资料显示CHF是65岁以上患者住院的首要原因,随着年龄增长,70岁以上人群CHF的患病率可达10%,而患病4年病死率则达50%。CHF的发病机制尚未完全确定,但其与一些特定的危险因素息息相关,如高血压病、肥胖、2型糖尿病、冠状动脉疾病等^[3]。研究显示CHF会引起长时间的缺血缺氧病理状态,导致产生一系列自代谢底物改变、代谢模式转换及线粒体结构、数量、功能异常的心肌能量代谢紊乱,进而加重心肌损伤,推进CHF病程进展^[4]。临床上广泛使用利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、正性肌力药等西药治疗CHF^[1]。但临床效果欠佳且不良反应较多,而中药具有多靶点、多成分、不良反应小的特点,因其对心肌能量代谢的潜在影响,可能对CHF的治疗具有长远的效益^[5]。本文通过系统梳理国内外相关文献,综述了正常心脏心肌能量代谢的过程,以及CHF发病过程中心肌能量代谢障碍的主要机制,同时总结中药靶向调节心肌能量代谢的干预作用,旨在从心肌能量代谢的角度为中医药防治CHF提供新的思路和方法。

1 正常心脏心肌能量代谢的过程

在生理氧合条件下,成人心脏中95%的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)来自线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS),剩余的5%则来自糖酵解^[6]。健康的心脏能选择性利用脂

肪酸、葡萄糖等能量代谢底物,并调整其能量代谢模式以维持ATP的供应^[7]。此外,由于心脏对于这些能量底物的储存能力很低,因此必须不断从血液中获得^[7]。其中,脂肪酸 β 氧化是线粒体氧化代谢的最大贡献因素,提供了总能量的40%~60%;葡萄糖氧化可提供20%~40%;剩余的则由酮体和支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)的氧化提供^[6]。

2 CHF心肌能量代谢障碍的机制概述

在CHF的发展过程中,其能量代谢的灵活性下降,使其产生ATP的能力下降,出现心脏供能不足等现象^[7]。目前对于CHF心肌能量代谢机制的研究已取得了显著的进展,研究认为心肌能量代谢障碍与线粒体结构和功能障碍、代谢底物偏好改变、代谢关键酶和转运体改变以及能量储存和利用系统紊乱等机制相关^[8]。

2.1 线粒体结构和功能障碍

线粒体过度氧化应激、线粒体动力学失衡(融合/裂变失调)、线粒体钙稳态失衡、线粒体蛋白过度修饰及线粒体自噬异常等机制相互作用,共同造成CHF线粒体结构和功能障碍^[9]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累是线粒体氧化应激的重要因素^[10]。在CHF的发展过程中,心肌细胞内ROS生成的增加和清除能力的下降都会导致线粒体ROS(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)的净排放增加^[11]。而mtROS引起的损伤被认为是CHF的主要致病机制之一^[12]。大量的临床和动物模型实验研究表明CHF中线粒体动力学平衡向裂变过程偏离,导致线粒体结构和功能损害^[13]。此外,在CHF的发展过程中,心肌肌浆网(sarcoplasmic

reticulum, SR) Ca^{2+} 含量减少, 从而引起兴奋期间 Ca^{2+} 瞬态和收缩功能下降^[14]。而在静息期胞质 Ca^{2+} 增加, 过量的 Ca^{2+} 直接或间接参与 OXPHOS、ROS 清除或线粒体孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 打开, 导致线粒体功能障碍^[12]。同时也可能会导致细胞色素 C 的释放和半胱天冬酶的激活, 从而诱导细胞凋亡^[9]。研究表明在 CHF 中存在大量超乙酰化的蛋白质, 会降低琥珀酸脱氢酶等多种 OXPHOS 代谢酶的活性^[12]。此外, 蛋白质超乙酰化还会进一步刺激线粒体代谢, 如增加 Ca^{2+} 超载风险等, 加重线粒体功能障碍^[9]。除此之外, 在 CHF 发展过程中, 早期线粒体自噬增加, 然而持续的线粒体自噬又会导致线粒体的数量减少, 使心脏供能不足; 而晚期线粒体自噬存在明显受损, 功能失调的线粒体又不能充分降解, 将会进一步恶化心脏能量代谢障碍^[9]。

2.2 代谢底物偏好改变

在 CHF 的发展过程中, 心肌细胞对能量底物的利用模式发生了变化, 这些异常变化的原因和病理意义目前尚未完全明确。但有证据支持, CHF 的能量代谢变化是以脂肪酸、葡萄糖、BCAAs 氧化下降, 糖酵解升高, 乳酸和酮体氧化增加为特征^[6]。心肌细胞能量代谢变化与 CHF 的分期 (早期、中期、晚期) 密切相关。在 CHF 的前中期能量代谢无显著差异, 而 CHF 晚期能量代谢途径从脂肪酸代谢转变为葡萄糖代谢, 发生了类似胎儿代谢模式的转变^[6]。尽管 CHF 中脂肪酸氧化水平虽有所下降, 但仍是主要的能量代谢底物^[15]。这种模式的转变具有双向性, 虽然有利于短期的能量供应, 但也会使血浆中游离脂肪酸的浓度增加, 可能进一步加重能量代谢紊乱和心肌损伤^[15]。此外, 这种糖酵解与葡萄糖的解耦会导致细胞质中 H^+ 的产生增加, 从而激活 Na^+/H^+ 交换器和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换器, 导致胞质 Ca^{2+} 超载, 加重心脏收缩功能恶化^[7]。

2.3 关键酶和转运体改变

心肌细胞能量代谢关键酶和转运体的变化与底物代谢从脂肪酸氧化转向葡萄糖氧化是一致的。有证据支持在 CHF 患者和动物模型中, 脂肪酸 β 氧化酶长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (long chain acyl-CoA dehydrogenase, LCAD) 和中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD) mRNA 表达水平均出现了下调^[16]。另有研究发现在 CHF 的进展过程中, 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 表达降低, 导致关键酶脂肪酸转运蛋白如

肉碱棕榈酰转移酶 I (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1) 或肉碱棕榈酰转移酶 II (carnitine palmitoyltransferase 2, CPT-2) 的表达和活性降低^[17]。这都表明在 CHF 发展过程中存在脂肪酸氧化功能明显受损。有证据支持在 CHF 进展中, 心脏中葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 1 和 GLUT4 mRNA 的表达以及 GLUT4 蛋白表达均下调, 而 GLUT1 蛋白表达没有变化或增加^[8]。因此, CHF 糖酵解和葡萄糖利用的增加都是继发于脂肪酸氧化抑制途径调节的改变而发生的。然而, 这种过渡不能完全弥补 CHF 终末期中脂肪酸氧化的缺陷, 将会进一步降低心脏能量代谢效率, 加重心肌损伤^[18]。

2.4 能量储存和利用改变

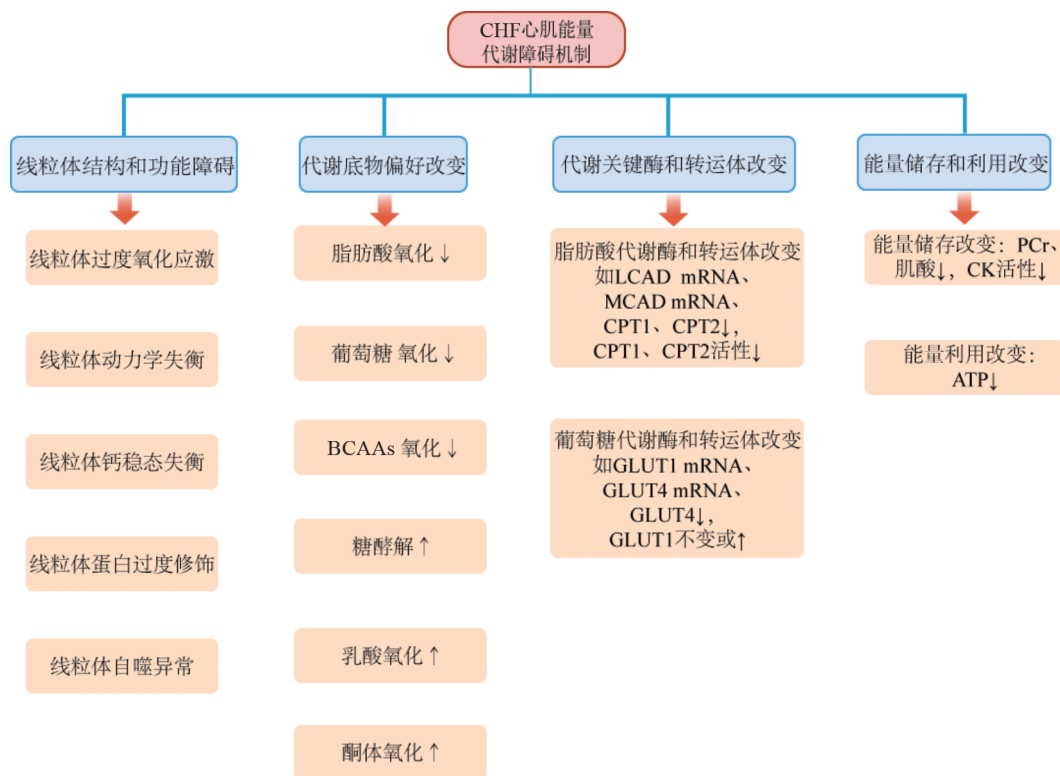
心肌细胞的主要能量物质是 ATP 和磷酸肌酸 (creatine phosphate, PCr)。在 CHF 早期, 心肌 ATP 维持在正常水平, 可以满足心肌收缩、舒张和离子平衡的需要, 但 PCr 水平及 PCr/ATP 比值下降, 其与心肌肥厚程度呈负相关^[8]。在 CHF 晚期, 心肌 ATP 含量下降不低于 30%~40%, PCr 水平大幅度下降, 且 PCr/ATP 比值下降更为明显^[8]。由此可见, 在 CHF 的发展过程中, PCr 的消耗被用来防止或延迟 ATP 的下降。此外, 在 CHF 发展过程中普遍发现肌酸水平和肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 活性下降, 导致心肌能量储存减少, 从而限制了心脏收缩储备, 加速病情的进展^[19]。见图 1。

3 中药复方在干预 CHF 心肌能量代谢中的治疗作用

CHF 的病理性总属本虚标实, 多见虚实夹杂之证。本虚为气、血、阴、阳亏虚, 常以气虚为主, 兼有阴虚、阳虚; 标实以血瘀为主, 常兼痰、饮等, 与气血阴阳虚损相互影响, 促进了 CHF 病情急慢转化^[20]。临床上将 CHF 分为慢性稳定期 (前期、中期、晚期) 和急性发作期; 其中, 慢性稳定期前期以益气活血为主, 中晚期以益气养阴、活血化瘀或温阳利水、活血通脉为主^[21]。

3.1 益气活血类 (或兼利水)

补阳还五汤是益气活血的经典代表方剂之一, 具有清除氧自由基、阻断炎症途径和促进新生血管生成等作用, 能够有效改善心肌缺血缺氧微环境, 保护受损心肌^[22]。王臻等^[23]研究发现补阳还五汤可改善 CHF 模型大鼠线粒体结构和功能, 激活 AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (amp)-activated protein kinase, AMPK] 并上调 AMPK/PPAR α 信号通路的表达, 提示补阳还五汤可改善 CHF 心肌能量代谢, 缓解 CHF 进展。升陷汤具有益气举陷的功效, 能通过抑制心肌细胞凋亡、降低细胞 Ca^{2+} 浓度



注: ↑表示上调; ↓表示下调。

图1 CHF心肌能量代谢障碍机制概述

等过程干预CHF心肌能量代谢^[24]。YANG Z Q等^[25]研究表明升陷汤可抑制CHF模型大鼠细胞凋亡,减轻氧化应激水平,改善糖脂氧化,保护线粒体结构和功能,从而起到改善CHF心功能和抑制心室重构的作用,其机制与AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α , PGC-1 α)信号通路相关。此外,一些临床经验方被用于中药复方制剂的研发,在治疗CHF上具有确切的临床效果。养心氏片为“养心理论”的中成药代表制剂,具有扶正固本、益气活血、行脉止痛之功,能调节氧化应激、脂肪酸和氨基酸代谢,线粒体生物合成等多种能量代谢途径^[26]。WU R M等^[27]研究发现养心氏片可通过PI3K/Akt/mTOR/rpS6/HIF-1 α 等信号通路增加心肌氧输送,通过上调葡萄糖转运蛋白4和激活AMPK/PGC1 α 信号通路提高葡萄糖利用、抑制细胞凋亡,并改善线粒体结构和功能,从而减少模型大鼠心肌梗死面积,改善心功能,提高运动耐量。暖心康是洗绍祥教授团队用于治疗CHF的经验方,具有益气、活血、利水的功效,GO富集分析显示,暖心康可通过钙流、OXPHOS、氧化应激、凋亡等生物过程干预CHF心肌细胞能量代谢^[28]。在基础实验研究中发现暖心康可通过保护心肌细胞线粒体结构,缓解线粒体膜电位下降,促进线粒体生物发生,优化能

量代谢底物转换;并抑制线粒体裂变,减轻线粒体氧化应激,提高OXPHOS水平,达到改善CHF心肌损伤的目的^[29-30]。心复康口服液是胡元会课题组临床治疗气虚血瘀型CHF的经验方,目前对于心复康口服液干预CHF心肌能量代谢的研究较为深入,近期的研究显示心复康口服液可通过PINK1/Parkin途径抑制线粒体过度自噬,改善线粒体结构损害,从而减少CHF模型左心室重构,改善其心功能^[31]。张雪松^[32]研究表明心复康口服液可改善氧化应激状态,减轻钙超载,恢复钙稳态,维持线粒体结构,提高OXPHOS水平,从而改善模型大鼠心功能,降低心肌损伤。以上研究表明在前期CHF的治疗中,因益气活血类中药复方对心肌能量代谢的潜在影响,可能会改善CHF患者的长期预后。

3.2 益气养阴类

生脉饮为治疗气阴两虚型CHF的代表方,具有益气养津、敛阴止汗的功效,能通过扩张冠状动脉、改善线粒体功能、减轻炎症反应等机制改善心肌缺血缺氧微环境,抑制心肌纤维化,从而达到治疗CHF的目的^[33]。YANG Y等^[34]研究发现生脉饮提取物可调节Ca²⁺-钙调磷酸酶介导的Drp1信号通路,维持细胞内Ca²⁺稳态,抑制线粒体介导的细胞凋亡,起到改善心肌梗死后CHF心肌能量代谢的作用。益气复脉注射液(冻干)是由生脉饮衍生而

来,能通过抑制ROS的生成和钙调蛋白依赖性蛋白激酶II信号通路等多种途径改善CHF小鼠线粒体功能^[35]。XIAO Y H等^[36]研究发现益气复脉注射液(冻干)可通过优化OXPHOS通路、调节PGC-1 α 及其相关蛋白,增强线粒体功能,并抑制细胞凋亡,从而改善心肌细胞能量代谢。最近的研究表明益气复脉注射液(冻干)可提高心肌组织抗氧化能力,改善糖脂氧化;通过BRD4/AMPK途径改善线粒体功能,并减少细胞凋亡,从而起到改善心功能的作用^[37-38]。参麦方属于口服剂型,具有益气养阴之效,能通过激活PI3K/AKT通路,对糖尿病引起的心肌损伤起到保护作用^[39]。WANG Y等^[40]研究发现参麦方可通过调节OXPHOS过程和呼吸功能,维持线粒体功能和细胞能量代谢,从而保护心肌细胞。参麦注射液是由红参、麦冬的提取液所组成,代谢组学分析显示,参麦注射液可通过改善氨基酸、酮体等代谢底物紊乱,调控多种能量代谢相关途径,从而使衰竭心脏获得更多能量,缓解CHF进展^[41]。YU J H等^[42]研究发现参麦注射液可保护线粒体结构,减轻线粒体呼吸损伤,增加线粒体自噬,抑制线粒体过度裂变和促进线粒体融合,从而改善心肌缺血导致的心肌损伤,发挥保护心脏的作用。综上所述,在中晚期CHF的治疗中,益气养阴类中药复方能通过干预心肌能量代谢,明显改善CHF心功能,延缓心肌重构进展。

3.3 温阳利水、活血通脉类

参附益心方为名老中医孙建芝先生治疗CHF的经验方,具有益气温阳、活血利水的功效,目前对于参附益心方干预CHF心肌能量代谢的研究较为深入。研究发现参附益心方可通过改善线粒体结构和功能、能量底物利用与代谢以及能量储存和利用等

多种途径调节CHF心肌能量代谢^[43-47]。其中,王新陆等^[43]研究发现参附益心方可改善线粒体结构和功能,增加高能磷酸化合物生成,从而提高CHF模型射血分数,改善心功能。宋玉莹等^[44]研究发现参附益心颗粒可通过上调线粒体融合蛋白表达和下调线粒体分裂蛋白表达,维持线粒体动力学动态平衡,从而改善CHF模型心室重构,提高心功能。研究表明在缺氧原代心肌细胞模型中,参附益心方可降低心肌细胞氧化应激,改善能量储存和利用;抑制脂肪酸利用;增强葡萄糖转运合成,减少酸性物质堆积,从而减轻缺氧心肌细胞损伤^[45-47]。芪苈强心胶囊是治疗CHF的代表中成药,可通过多途径、多通路抑制心肌纤维化,延缓心室重构,从而治疗CHF。在心肌能量代谢方面,芪苈强心胶囊可增强代谢灵活性,调节脂肪酸、葡萄糖和酮体等底物利用,提高心肌能量利用效率,发挥保护心肌细胞的作用^[48]。KUANG Y L等^[49]研究表明芪苈强心胶囊可提高能量储存,并通过激活AMPK/PGC-1通路调节糖脂底物氧化代谢、减少游离脂肪酸和乳酸积累,从而起到延缓心室重构的作用。汪菁峰等^[50]研究发现芪苈强心提取物可通过调节葡萄糖代谢相关酶表达改善葡萄糖代谢,从而保护缺氧状态下的心肌细胞。以上研究表明在CHF中晚期的治疗中,温阳利水、活血通脉类中药复方可多组分、多靶点、多通路发挥干预CHF心肌能量代谢的作用,可以给CHF患者带来较多的益处。

目前仍有许多临床证实有效的中药复方在心肌能量代谢方面具有干预作用,如益气活血方、心衰宁合剂、益气温阳逐水方等,但其在心肌能量代谢方面的作用机制仍需进一步探讨。中药复方在干预CHF心肌能量代谢中的治疗作用详见表1。

表1 中药复方在干预CHF心肌能量代谢中的治疗作用

中医治法	复方和/或复方制剂	组成	实验对象及给药剂量	作用机制和/或药物对与能量代谢相关指标的调节(以最佳剂量为准)	涉及信号通路/靶点	文献
益气活血(或兼利水)	补阳还五汤	黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花	腹主动脉缩窄法(AAC)致CHF大鼠(12.72 g·kg ⁻¹)	改善能量利用,改善线粒体结构和功能:AMP、ADP \downarrow , ATP \uparrow , PPAR α 、PGC-1 α \uparrow	AMPK/PPAR α	[23]
	升陷汤	黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻	主动脉缩窄(TAC)致CHF大鼠(5.1、10.2、20.4 g·kg ⁻¹)	抑制细胞凋亡,减轻氧化应激水平,改善能量利用,改善糖脂氧化,改善线粒体结构和功能:TUNEL阳性细胞 \downarrow , MDA \downarrow , SOD \uparrow , ATP \uparrow , ATP5D \uparrow , LA、FFA \downarrow , CPT-1、GLUT4 \uparrow , p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 、NRF1、mtTFA \uparrow	AMPK/PGC-1 α	[25]
	养心氏片	黄芪、党参、丹参、人参、葛根、淫羊藿、山楂、灵芝、甘草、地黄、黄连、当归、延胡索	左冠状动脉前降支(LAD)结扎致CHF大鼠(500、1000 mg·kg ⁻¹)	增加心肌氧输送,增加葡萄糖代谢转运体,抑制细胞凋亡,改善线粒体结构和功能,改善能量利用:PI3K、Akt、rpS6/HIF-1 α 、mTOR、rpS6磷酸化 \uparrow , HIF-1 α mRNA \uparrow , AMPK磷酸化 \uparrow , GLUT4 mRNA \uparrow , PGC1 α \uparrow , TUNEL阳性细胞 \downarrow , MMP \uparrow , 呼吸链复合体I活性 \uparrow , 血清CK、FFA、LD \downarrow , ATP \uparrow	PI3K/Akt/mTOR/AMPK/PGC-1 α	[27]
	暖心康	人参、毛冬青	冠状动脉结(CAL)再灌注致CHF小鼠(1.65 g·kg ⁻¹)	改善线粒体结构和功能,改善糖脂氧化:MMP \uparrow , PGC1 α mRNA \uparrow , CPT-1 mRNA \downarrow , GLUT4、MPC1 mRNA \uparrow		[29]
			CAL再灌注致CHF小鼠(1.65 g·kg ⁻¹); 线粒体功能: Drp1 mRNA \downarrow , mtROS \downarrow , 线粒体基础呼吸H9C2细胞(含药血清)速率、最大呼吸速率 \uparrow	维持线粒体动力学动态平衡,减轻线粒体氧化应激,改善		[30]

续表1 中药复方在干预CHF心肌能量代谢中的治疗作用

中医治法	复方和/或复方制剂	组成	实验对象及给药剂量	作用机制和/或药物对与能量代谢相关指标的调节(以最佳剂量为准)	涉及信号通路/靶点	文献	
	心复康口服液	黄芪、人参、丹参、灵芝、淫羊藿、当归、川芎等	LAD结扎致CHF大鼠(2.7、5.4、10.8 g·kg ⁻¹) TAC致CHF大鼠(3.9、7.8、15.6 g·kg ⁻¹)	抑制线粒体过度自噬,改善线粒体结构;抑制Parkin、p62、LC3与COX IV共定位, PINK1 mRNA ↑, Parkin、p62、LC3 mRNA ↓, PINK1、Parkin、p62 ↑, LC3 II/LC3 I ↓ 降低氧化应激,调节Ca ²⁺ 稳态,改善线粒体结构和功能,改善能量利用: ROS ↓, 线粒体MitoSOX ↓, SOD、GSH-PX活性 ↑, MDA ↓, 钙瞬变幅度 ↑, 钙瞬变消除常数、50%恢复时间 ↓, SR Ca ²⁺ leak、SR Ca ²⁺ leak/load ↓, MMP ↑, 最大呼吸速率、备用呼吸能力 ↑, 呼吸复合物 I、II、III、IV、V活性 ↑, PHB1、PHB2 ↑, PHB1、PHB2 mRNA ↑, mPTP开放 ↓, ATP ↑	PINK/Parkin	[31] [32]	
益气养阴	生脉散/益气复脉注射液(冻干)	人参乙醇提取物、五味子水提取物、麦冬水提取物	LAD结扎致CHF小鼠(45.5、182、728 mg·kg ⁻¹); 氧糖剥夺H9C2细胞(25、100、400 μg·mL ⁻¹) 人参、麦冬、五味子	AAC致CHF大鼠(20、40、80 mg·kg ⁻¹); H ₂ O ₂ 诱导H9C2细胞(45、90、180 μg·mL ⁻¹) LAD结扎致CHF大鼠(464.3、928.6 mg·kg ⁻¹) LAD结扎致CHF小鼠(0.669 g·kg ⁻¹); 氧糖剥夺H9C2细胞(0.5、1、2.5 mg·L ⁻¹)	调节Ca ²⁺ 稳态,改善线粒体功能,改善能量利用,抑制细胞凋亡,维持线粒体动力学动态平衡: Na ⁺ -k ⁺ -ATPase、Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATPase、Ca ²⁺ -ATPase活性 ↑, 细胞Ca ²⁺ ↓, CnA ↓, MMP ↑, ATP ↑, Bcl-2/Bax ↑, caspase-3 ↓, Drp1 Ser616磷酸化 ↓, Drp1 Ser637磷酸化 ↑, Drp1 ↓ 改善线粒体结构和功能,抑制细胞凋亡: OCR ↑, PGC-1α、PPAR-α/RXR-α、NRF-1、TFAM ↑, Bax ↓, Bcl-2 ↑	Ca ²⁺ -钙调磷酸酶介导Drp1	[34] [36]
	参麦方/参麦注射液	红参、麦冬	LAD结扎致心肌缺血大鼠(10 mL·kg ⁻¹); 缺氧新生原代大鼠心肌细胞(1、20 μL·mL ⁻¹) LAD结扎致心肌缺血大鼠(0.38 mL·kg ⁻¹); 缺氧/复氧诱导H9C2细胞(1、2.5、5 μL·mL ⁻¹)	改善线粒体结构和功能,改善能量利用: SOD活性 ↑, p-AMPK、AMPK、GLUT4、CPT-1 ↑, ATP ↑ 改善线粒体功能,减少细胞凋亡,改善能量利用: BRD4 mRNA ↓, BRD4 ↓, p-AMPK/AMPK ↑, MMP ↑, TUNEL阳性细胞 ↓, ATP ↑		[37] [38]	
	参附益心方/参附益心颗粒	人参、附子、桂枝、丹参、赤芍、益母草、泽泻、猪苓、车前子、葶苈子、大腹皮、砂仁、大枣	LAD结扎致CHF大鼠(1.76、5.28 g·kg ⁻¹) LAD结扎致CHF大鼠(3.011、15.055 g·kg ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.25、0.5 mg·mL ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.25、0.5 mg·mL ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.25、0.5 mg·mL ⁻¹)	改善线粒体结构和功能,改善能量利用: ATP5D、NDUFB10、MDH1 ↑, TNNC1 ↑, MMP ↑, ATP ↑, 基线OCR ↑, 最大呼吸 ↑, ATP相关OCR ↑, 质子泄漏 ↑ 改善线粒体结构和功能,增加线粒体自噬,维持线粒体动力学动态平衡: MMP ↑, 线粒体质量 ↓, 胞质Ca ²⁺ ↓, mPTP开放 ↓, 基线OCR ↑, 最大呼吸 ↑, ATP相关OCR ↑, 质子泄漏 ↑, LC3、Beclin1、Parkin、PINK ↑, MFN1、MFN2、OPA ↑, DRP、FIS ↓		[40] [42]	
温阳活血通脉	参附益心方/参附益心颗粒	人参、附子、桂枝、丹参、赤芍、益母草、泽泻、猪苓、车前子、葶苈子、大腹皮、砂仁、大枣	LAD结扎致CHF大鼠(1.76、5.28 g·kg ⁻¹) LAD结扎致CHF大鼠(3.011、15.055 g·kg ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.25、0.5 mg·mL ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.25、0.5 mg·mL ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.25、0.5 mg·mL ⁻¹)	改善线粒体结构和功能,改善能量储存: MMP ↑, COX、Tfam、ND-1、ND-2 mRNA ↑, CK、ANT ↑ 维持线粒体动力学动态平衡: Mfn1、Mfn2、Opa1 mRNA ↑, Drp1、Fis1 mRNA ↓, Mfn1、Mfn2、Opa1 ↑, Drp1、Fis1 ↓ 降低氧化应激,改善能量利用和储存: 细胞ROS、线粒体ROS ↓, ATP ↑, CK ↑ 改善能量利用,抑制脂肪酸利用: ATP ↑, FAT/CD36、PPARα、PPARβ/δ ↓		[43] [44] [45] [46]	
	芪苈强心胶囊/芪苈强心提取物	人参、黄芪、附子、丹参、葶苈子、香加皮、泽泻、红花、玉竹、陈皮、桂枝	TAC致CHF大鼠(0.25、0.5、1 g·kg ⁻¹) 缺氧原代心肌细胞(0.5 mg·mL ⁻¹)	改善糖脂氧化,减少游离脂肪酸和乳酸堆积,改善线粒体功能,改善能量储存: AMPK、PGC-1α、CPT-1、GLUT4 mRNA ↑, PGC-1α、CPT-1、GLUT4、p-AMPK ↑, 血清LA、FFA ↓, MMP ↑, RCR ↑, 总腺苷酸(ATP+ADP+AMP)、EC ↑ 减少细胞凋亡,改善葡萄糖氧化,改善能量利用: TUNEL阳性细胞、Caspase3 ↓, 葡萄糖摄取率 ↑, LDH ↓, Glut-4、PDH、CS ↑, LDH-A ↓, ATP ↑	AMPK/PGC-1α	[47] [49] [50]	

4 中药有效成分在干预CHF心肌能量代谢中的作用

4.1 苷类与糖类

人参皂苷Rb1主要存在于人参、三七、西洋参等植物中,是人参皂苷中主要的活性成分之一。人参皂苷Rb1可通过抑制细胞凋亡、调节钙离子浓度、促进线粒体自噬、改善脂肪酸 β 氧化等多种途径干预CHF心肌细胞能量代谢^[51]。ZHENG X等^[52]研究发现人参皂苷Rb1可通过Akt途径促进葡萄糖转运蛋白4易位而增加葡萄糖摄取。KONG H L等^[53]研究表明人参皂苷Rb1能通过激活AMPK信号通路改善脂肪酸 β 氧化,并提高心肌细胞能量储存和利用。DU L等^[54]研究发现人参皂苷Rb1纳米颗粒能明显减轻缺氧再复氧诱导的氧化应激,抑制其细胞凋亡,且作用效果明显优于人参皂苷Rb1。人参皂苷Rb3也被广泛用于治疗心血管疾病,能通过抑制ROS的生成和维持钙稳态等多种途径改善线粒体功能^[55]。CHEN X等^[56]研究表明人参皂苷Rb3可改善脂肪酸氧化,抑制细胞凋亡,保护线粒体膜电位,发挥保护心脏的作用,其机制与PPAR α /RXR α 通路相关。黄芪多糖和黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分。研究表明黄芪多糖可通过促进游离脂肪酸的利用、保护线粒体结构和功能等途径干预CHF心肌细胞能量代谢^[57-58]。LUAN A N等^[59]研究发现黄芪多糖能改善异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚,减轻能量代谢障碍,其机制与TNF- α /PGC-1 α 信号通路相关。而黄芪甲苷也可多靶点、多通路发挥作用,研究表明黄芪甲苷可抑制糖酵解;通过上调PPAR α 增强脂肪酸氧化、改善线粒体功能;并通过上调脂肪酸代谢酶和转运体提高游离脂肪酸利用,从而起到改善心功能的作用^[60-62]。此外,黄芪甲苷能减弱ROS生成和Ca²⁺超载,稳定线粒体膜电位,抑制细胞凋亡,从而改善H₂O₂诱导的心肌细胞损伤,其机制与mitoK ATP激活相关^[63]。红景天苷广泛应用于心脑血管疾病的防治,最近的研究表明红景天苷可通过抗炎、抗氧化、抗纤维化、调节钙离子通道等多途径,发挥保护心脏的作用^[64]。HAO W等^[65]研究发现红景天苷可通过调节mTOR/AMPK信号通路抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡,从而调节糖尿病代谢,减轻糖尿病心肌病症状。此外,LIAO W T等^[66]研究表明红景天苷能维持三羧酸循环,调节脂肪酸 β 氧化和心肌细胞氧化还原状态,从而改善缺氧诱导的心肌细胞损伤。

4.2 生物碱与黄酮

附子水溶性生物碱具有显著的强心作用,且毒性较低^[67]。去甲猪毛菜碱(SAL)是附子中水溶

性活性成分,目前有研究表明SAL可减轻阿霉素(DOX)诱导的线粒体能量代谢紊乱和呼吸功能损伤,其作用机制可能与抑制线粒体钙单向转运体通路有关^[68]。川芎嗪是从中药川芎中提取的生物碱,临床上丹参川芎嗪注射液在常规西医基础上治疗可进一步提高临床疗效,且不良反应较少^[69]。在基础实验中川芎嗪的心血管保护作用与其抗氧化、抗炎或钙稳态作用等相关^[70]。目前研究表明川芎嗪能改善线粒体结构损伤,提高线粒体膜上Ca²⁺依赖的ATP酶活性,减轻心肌Ca²⁺超载;并通过JAK2/STAT3信号通路的激活抑制心肌细胞凋亡,从而起到改善心肌损伤的作用^[71-72]。葛根素是从中药葛根中分离的黄酮类化合物,最近的研究表明葛根素可通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等多途径,发挥保护心脏的作用^[73]。HE L等^[74]研究发现葛根素可通过PPAR α 途径抑制心肌细胞凋亡和炎症反应,从而增加CHF大鼠体质量,改善其心功能,提高其存活率。CHENG W L等^[75]研究表明葛根素可通过增加GLUT4的表达和易位、降低CD36的表达和易位,调节葡萄糖和脂肪酸的摄取,发挥改善心肌能量代谢的作用,其机制与调节PI3K/Akt和PPAR α 通路有关。

4.3 有效成分组合物的协同作用

丹参具有保护心脏的作用,在临床上常与降香联合使用,如芪参益气滴丸等在治疗CHF上具有显著的临床疗效,且安全性良好^[76]。研究表明,丹参提取物(SM)与降香挥发油(DOO)联合使用可减少脂肪酸 β 氧化,增加糖代谢,干预三羧酸循环,从而改善心肌细胞能量代谢,发挥保护心脏的作用。去甲乌头碱(HG)是从中药附子中分离提取的生物碱,6-姜辣素(6-GR)是干姜中的主要活性成分之一,研究发现附子、干姜药对在DOX诱导的CHF模型大鼠中表现出一定程度的配伍增效关系,在正常生理状态下表现出一定程度的配伍减毒关系^[78]。研究表明在心肌能量代谢方面,HG和6-GR联合使用可通过PPAR α /PGC-1 α /Sirt3信号通路改善线粒体能量代谢、保护线粒体呼吸功能;也可通过LKB1/AMPK α /Sirt1信号通路调节线粒体能量代谢相关通路,从而减轻DOX诱导的心肌细胞损伤,起到治疗CHF的作用;此后,进一步验证了HG和6-GR联合使用可减少细胞凋亡,调节乙酰磷酸、辅酶A、棕榈酸等能量物质^[79-81]。

综上所述,苷类、糖类、生物碱类、黄酮类等多种中药活性成分,可以通过改善线粒体结构和功能、调节能量底物利用与代谢、提高能量储存和利用、抗细

胞凋亡等关键环节改善心肌细胞能量代谢,发挥保护心肌细胞、改善心功能的作用,提示中药成分在治疗CHF方面具有广阔前景和巨大潜力。中药有效成分在干预CHF心肌能量代谢中的治疗作用详见表2。

表2 中药有效成分在干预CHF心肌能量代谢中的治疗作用

类型	成分	实验对象及给药剂量	作用机制和/或药物对与能量代谢相关指标的调节 (以最佳剂量为准)	涉及心肌能量代谢的信号通路/靶点	文献
苷类与糖类	人参皂苷Rb1	AAC致CHF大鼠(35、70 mg·kg ⁻¹)	改善线粒体功能,增加葡萄糖代谢转运体:MMP ↓, 质膜 GLUT4 ↑, 细胞质 GLUT4 ↓, p-Akt/Akt ↑	Akt	[52]
		DOX致CHF大鼠(100 mg·kg ⁻¹)	改善脂肪酸氧化,改善能量储存和利用:游离 CPT ↑, 丙二酰辅酶A ↑, CPT1b、CPT2 mRNA ↑, CPT1b、CPT2活性 ↑, MCAD、ACSL活性 ↑, Pcr、ADP、ATP、Pcr/ATP ↑, ADP/ATP ↓	AMPK	[53]
	人参皂苷Rb3	LAD结扎致CHF小鼠(0.63 mg·kg ⁻¹); 氧糖剥夺/再灌注诱导H9C2细胞(40 μmol·L ⁻¹)	改善脂肪酸氧化,抑制细胞凋亡,改善能量利用,改善线粒体功能:SIRT3、CPT-1α、ACADL ↑, PPARα、RXRα ↑, Bax ↓, Bcl2 ↑, TUNEL阳性细胞 ↓, ATP ↑, MMP ↑	PPARα/RXRα	[56]
	黄芪多糖	ISO致心肌肥厚大鼠(80 mg·kg ⁻¹); ISO诱导新生原代大鼠心肌细胞(100 μg·mL ⁻¹)	改善能量利用,减少游离脂肪酸,改善糖脂氧化:ATP/ADP、ATP/AMP ↑, FFA ↓, ATP5D、PGC-1α、PDK4 ↑, TNF-α ↓	TNF-α/PGC-1α	[59]
	黄芪甲苷	AAC致CHF大鼠(30 mg·kg ⁻¹)	改善脂肪酸氧化,抑制糖酵解:LCAD mRNA ↑, PFK1 mRNA ↓, LCAD ↑, PFK1 ↓, 心肌FFA ↓, 心肌葡萄糖 ↑		[60]
		TAC致CHF小鼠(0.3、1 mg·kg ⁻¹)	改善脂肪酸氧化,改善线粒体功能,调节Ca ²⁺ 稳态,改善能量利用,抑制细胞凋亡:PPARα、Acaca、Acacb、Cpt1b、Acadm、Acac1 mRNA ↑, PPARα ↑, OCR ↑, ETC复合物 I、II、III、IV活性 ↑, 线粒体Ca ²⁺ 摄取 ↑, SERCA2a ↑, SUMO1 ↑, PLB磷酸化 ↑, RyR2磷酸化 ↑, ATP ↑, Bax、PARP、Caspase-3 ↓, Bcl-2 ↑	PPARα	[61]
		AAC致CHF大鼠(30、60 mg·kg ⁻¹)	提高游离脂肪酸利用,改善脂肪酸代谢酶和转运体:血清FFA ↓, 心肌FFA ↓, PPARα、MCAD、MCPT-1 ↑, PPARα、MCAD、MCPT-1 mRNA ↑		[62]
		H ₂ O ₂ 诱导新生原代大鼠心肌细胞(30 mg·L ⁻¹)	降低氧化应激,调节Ca ²⁺ 稳态,改善线粒体功能,抑制细胞凋亡:ROS ↓, 胞质Ca ²⁺ 浓度 ↓, MMP ↑, Annexin V阳性细胞 ↓	mitoKATP	[63]
	红景天苷	STZ诱导致糖尿病性心脏病大鼠(40 mg·kg ⁻¹); 高糖诱导H9C2细胞(10 μmol·L ⁻¹)	降低氧化应激,抑制细胞凋亡:P67 ↓, SOD2 ↑, NADPH氧化酶 ↓, SOD ↑, TUNEL阳性细胞 ↓, Bax ↓, Bcl-2 ↑, AMPK、ACC、TSC2、RAPTOR磷酸化 ↑, mTOR、p70S6K、p4EBP1磷酸化 ↓	AMPK、mTOR	[65]
		缺氧H9C2细胞(25 μmol·L ⁻¹)	抑制细胞凋亡,改善线粒体功能,改善脂肪酸氧化,降低氧化应激:Annexin V阳性细胞 ↓, 柠檬酸、琥珀酸、苹果酸 ↑, LCAC ↓, SCAC ↑, GSH、NAD+/NADH、GSH/GSSG ↑, NADH ↓		[66]
生物碱与黄酮	去甲猪毛菜碱	DOX致CHF大鼠(5、10 mg·kg ⁻¹); DOX诱导H9C2细胞(20 μmol·L ⁻¹)	抑制细胞凋亡,改善线粒体功能,改善能量利用:TUNEL阳性细胞 ↓, PDH、MDH、NNT mRNA ↑, MMP ↑, 基线OCR、ECAR ↑, 应激OCR、ECAR ↑, ATP ↑, MCU、MICU1、MICU2 mRNA ↓, MCU、MICU1、MICU2 ↓	MCU	[68]
	川芎嗪	AAC致CHF大鼠(10、20、40 mg·kg ⁻¹)	改善线粒体结构,调节Ca ²⁺ 稳态:胞质Ca ²⁺ 浓度 ↓, Ca ²⁺ -ATPase活性 ↑		[71]
		LAD结扎致心肌缺血大鼠(3 mg·L ⁻¹)	改善线粒体功能,降低氧化应激,抑制细胞凋亡:MMP ↑, SOD ↑, GSH/GSSG ↑, MDA、H ₂ O ₂ ↓, 细胞凋亡率 ↓, JAK2、STAT3、Bcl-2 ↑, Bax ↓	JAK2/STAT3	[72]
	葛根素	TAC致CHF大鼠(60 mg·kg ⁻¹); PPARα敲低心肌细胞(2 mmol·L ⁻¹)	抑制细胞凋亡,改善糖脂氧化:TUNEL阳性细胞 ↓, GLUT4 ↑, CD36 ↓, PPARα、Nrf1、Fos、Yy1、ACC1、FAS、L-PK、MCAD mRNA ↑, PPARα、Nrf1、Fos、Yy1、ACC1、FAS、L-PK、MCAD ↑	PPARα	[74]
		STZ、NA诱导和LAD结扎后致糖尿病合并心梗后CHF小鼠(100 mg·kg ⁻¹)	改善糖脂氧化:GLUT4表达、易位 ↑, CD36表达、易位 ↓, Akt磷酸化 ↑, PPARα ↓	PI3K/Akt、PPARα	[75]
有效成分组合	丹参提取物、降香挥发油	LAD结扎致CHF小鼠(5 g·kg ⁻¹ , 0.5 mL·kg ⁻¹)	改善线粒体功能,改善能量利用,改善糖脂氧化:LD、NEFA、AcCoA/CoA ↓, 柠檬酸 ↑, 3-羟基丁酸、棕榈油酸、十七烷酸、花生四烯酸 ↓, CS ↑, ATP ↑, Na ⁺ -k ⁺ -ATPase、Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATPase、Ca ²⁺ -ATPase ↑, AMPK、ACC磷酸化 ↑, CPT-1 ↓, PDK、PDC磷酸化 ↓		[77]

续表2 中药有效成分在干预CHF心肌能量代谢中的治疗作用

类型	成分	实验对象及给药剂量	作用机制和/或药物对与能量代谢相关指标的调节 (以最佳剂量为准)	涉及心肌能量代谢的信号通路/靶点	文献
	去甲乌头碱、6-姜辣素	DOX诱导H9C2细胞(20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	改善线粒体功能: MMP \uparrow , 基础呼吸 \uparrow , 最大呼吸 \uparrow , 质子泄漏 \uparrow , ATP相关OCR \uparrow , PPAR α 、PGC-1 α 、Sirt3、ANT1、P300 mRNA \uparrow , PPAR α 、PGC-1 α 、Sirt3、ANT1、P300 \uparrow	PPAR α /PGC-1 α /Sirt3	[79]
		DOX致CHF大鼠(5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); DOX诱导H9C2细胞(20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	改善线粒体功能, 改善脂肪酸氧化: 基线OCR、ECAR \uparrow , 应激OCR、ECAR \uparrow , CPT-1 mRNA \uparrow , FAS mRNA \downarrow , LKB1、AMPK α 1、Sirt1、PGC-1 α mRNA \uparrow , LKB1、AMPK α 1、Sirt1、PGC-1 α \uparrow	LKB1/AMPK α /Sirt1	[80]
		DOX致CHF大鼠(5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	抑制细胞凋亡, 改善能量利用, 改善线粒体功能, 改善脂肪酸氧化: TUNEL阳性细胞 \downarrow , ATP、ATPase、NAD、NADH \uparrow , 乙酰磷酸、辅酶A \uparrow , 棕榈酸 \downarrow		[81]

5 总结

综上,心脏能量代谢是一个复杂的调控过程,在CHF的发展过程中,心肌细胞表现出明显的线粒体结构和功能障碍、脂肪酸氧化减少、糖酵解与葡萄糖氧化的解耦以及能量储存和利用改变等病理变化,出现了能量不足等特征。中药具有多靶点、多成分、不良反应小的特点,可通过多途径调节CHF心肌能量代谢,在CHF的治疗上表现出巨大的潜力。中药复方因其对心脏能量代谢的潜在影响,在临床上进行合理的应用,可能会改善CHF患者的长期预后,在未来会给CHF患者带来较多好处,而中药有效成分经适当的纳米载体进行递送,或进行合理配伍后也可发挥较好的临床疗效^[26,82-87]。但是仍存在一些问题亟需解决,如中药有效成分对心肌能量代谢干预多以动物实验和细胞实验为主,这些化学物质在临床上缺乏大规模随机对照试验,其安全性和有效性必须进行进一步评估。此外,中药复方及中药有效成分的作用靶点尚未完全明确,仍需结合系统生物学和网络药理学等多种现代科技手段对药物及其靶标的相互作用进行识别。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3): 235-275.
- [2] 张霄潇,路遥,侯炜,等.中药新药研发用临床需求清单(第一批)[J].中医杂志,2024,65(1): 17-25.
- [3] TRIPOSKIADS F, XANTHOPOULOS A, RARISSIS J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers[J]. Heart failure reviews, 2022, 27(1): 337-344.
- [4] 陈易珠,李彩霞,刘梦君,等.中医药益气温阳、活血利水法治疗慢性心力衰竭作用机制的研究进展[J].上海中医药杂志, 2024, 58(7): 89-94.
- [5] LI J, GUAN X K, LIU R X. Role of Chinese herbal medicines in regulation of energy metabolism in treating cardiovascular diseases[J]. Chinese journal of integrative medicine, 2019, 25(4): 307-315.
- [6] LI Q Y, ZHANG S Z, YANG G Q, et al. Energy metabolism: a critical target of cardiovascular injury[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2023, 165(10): 115271.
- [7] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure[J]. Circulation Research, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [8] 左的于,王铭,沈鹏,等.中药防治血管内皮功能障碍的研究进展[J].中草药,2025,56(1): 340-348.
- [9] 王绩群.联合使用萝卜硫素和锌通过抗氧化应激通路保护糖尿病心肌病和间歇性缺氧性心肌病的机制研究[D].长春:吉林大学,2024.
- [10] LI K, WAN B, LI S, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: Towards exercise regulation of mitochondrial function[J]. Frontiers in Physiology, 2023, 14: 1063556.
- [11] MÜNDEL T, CAMICI G G, MAACK C, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(2): 212-229.
- [12] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure[J]. Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(9): 3716-3726.
- [13] TOKUYAMA T, YANAGI S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases[J]. Genes (Basel), 2023, 14(10): 1876.
- [14] ROE A T, FRISK M, LOUCH W E. Targeting cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis in heart failure[J]. Current Pharmaceutical Design, 2015, 21(4): 431-448.
- [15] HE Y N, HUANG W, ZHANG C, et al. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(5): 1098-1116.
- [16] KARWI Q G, UDDIN G M, HO K L, et al. Loss of metabolic flexibility in the failing heart[J]. Frontiers in cardiovascular medicine, 2018, 5: 68.
- [17] ACTIS D V, LANGE S, CHO Y. Metabolic flexibility of the heart: the role of fatty acid metabolism in health, heart failure, and cardiometabolic diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(2): 1211.
- [18] WEN J P, CHEN C. From energy metabolic change to precision therapy: a holistic view of energy metabolism in heart failure[J]. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2024, 17(1): 56-70.
- [19] CHANDRA Y V, CHANDRASHEKHAR Y, KAUL N, et al. Creatine kinase-MB release during pacing-induced transient myocardial ischemia: do oxygen free radicals mediate cardiac myocyte damage? [J]. Coronary Artery Disease, 1992, 3(1): 61-66.

- [20] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组.慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)[J].中医杂志,2023,64(7):743-756.
- [21] 董国菊,刘思雨.射血分数保留心力衰竭中西医结合的分期诊断专家共识[J].中华中医药学刊,2023,41(5):254-258.
- [22] 梁艳,张志明.补阳还五汤防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(11):2715-2717.
- [23] 王臻,李洁白,董昕,等.补阳还五汤对舒张性CHF大鼠心肌线粒体能量代谢及AMPK/PPAR α 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(9):12-17.
- [24] 周浩明,乐世俊,刘文娟,等.经典名方升陷汤的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中国现代中药,2024,26(3):550-565.
- [25] YANG Z Q, HAN Y Y, GAO F, et al. Shengxian decoction protects against chronic heart failure in a rat model via energy regulation mechanisms [J]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2023, 23(1): 200.
- [26] 王慧,曹月娟,赵振营.养心氏片治疗心血管疾病的临床及作用机制研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(17):3188-3192.
- [27] WU R M, JIANG B, LI H, et al. A network pharmacology approach to discover action mechanisms of Yangxinshi Tablet for improving energy metabolism in chronic ischemic heart failure [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 246(1): 112227.
- [28] 康锦花,宁怡乐,龙文杰,等.基于单细胞数据挖掘、转录组学及网络药理学探讨暖心康防治慢性心力衰竭的机制[J].中华中医药学刊,2022,40(5):108-112,270-275.
- [29] 江佳林,陈梓欣,董鑫,等.益气活血法通过改善线粒体能量途径减轻缺血再灌注致CHF小鼠心肌纤维化[J].中华中医药杂志,2021,36(7):3967-3971.
- [30] 江佳林,董鑫,林祉均,等.暖心康抑制线粒体分裂对心肌缺血再灌注小鼠的保护作用[J].中药新药与临床药理,2023,34(8):1069-1074.
- [31] QIU Z, HU Y, GENG Y, et al. XinFuKang oral liquid inhibits excessive myocardial mitophagy in a rat model of advanced heart failure [J]. American journal of translational research, 2018, 10(10): 3198-3210.
- [32] 张雪松.心复康口服液调控CHF小鼠线粒体能量代谢稳态的机制研究[D].北京:中国中医科学院,2023.
- [33] 王萍,赵姿雯,王丁丁,等.生脉饮的化学成分、药理作用和临床应用进展[J].天津中医药大学学报,2024,43(6):565-570.
- [34] YANG Y, TIAN Y, HU S, et al. Extract of ShengMaiSan ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating Ca²⁺-calcineurin-mediated Drp1 signaling pathways [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(9): E1825.
- [35] 杜韩,孟昭平,原景,等.注射用益气复脉(冻干)对心血管系统的药理及临床研究进展[J].药物评价研究,2021,44(11):2300-2307.
- [36] XIAO Y H, YI Z, OU Q, et al. Proteomic analysis reveals the protective effects of Yiqi Fumai lyophilized injection on chronic heart failure by improving myocardial energy metabolism [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 719532.
- [37] 翟优,吴明明,邓林华,等.注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭大鼠的药效和作用机制研究[J].中草药,2023,54(17):5649-5656.
- [38] 李湘玲,李益萍,高俊杰.注射用益气复脉(冻干)对心肌梗死后慢性心力衰竭的改善作用[J].中成药,2024,46(5):1483-1491.
- [39] 李丽静,刘峻玮,周凯旋,等.参麦方通过PI3K/AKT通路改善糖尿病心肌损伤的作用研究[J].时珍国医国药,2023,34(4):790-792.
- [40] WANG Y, ZHAO Y, JIANG W, et al. TRAQ-Based proteomic analysis reveals recovery of impaired mitochondrial function in ischemic myocardium by Shenmai formula [J]. Journal of Proteome Research, 2018, 17(2): 794-803.
- [41] 钟森杰,李静,胡思远,等.基于代谢组学探讨参麦注射液干预高血压CHF大鼠的生物学机制[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(1):80-84,90.
- [42] YU J H, LI Y H, LIU X Y, et al. Mitochondrial dynamics modulation as a critical contribution for Shenmai injection in attenuating hypoxia/reoxygenation injury [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 237: 9-19.
- [43] 王新陆,李彬,谢世阳,等.参附益心方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能及能量代谢相关因子的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(5):2521-2525.
- [44] 宋玉莹,崔琳,何玉凤,等.参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠线粒体动力学的影响[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(11):87-94.
- [45] 李彬,王新陆,谢世阳,等.参附益心方对缺氧原代心肌细胞活性氧和能量代谢的影响[J].中国药房,2019,30(8):1018-1024.
- [46] 乔利杰,李彬,王新陆,等.参附益心方对缺氧原代心肌细胞脂肪酸利用的影响[J].中国药房,2020,31(2):149-153.
- [47] 卫靖靖,李彬,王新陆,等.参附益心方对缺氧条件下原代心肌细胞葡萄糖利用的作用研究[J].时珍国医国药,2020,31(5):1069-1072.
- [48] 王树臣,齐芳,陈会君.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机制研究进展[J].中国中医急症,2022,31(11):2061-2064.
- [49] KUANG Y L, YAN T X, YING L F, et al. Research on the mechanism of the anti-myocardial infarction effect of the Qiliqiangxin capsule on heart failure rats via nontargeted metabolomics and lipidomics [J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2024, 24(12): 762.
- [50] 汪菁峰,李福海,沈冬丽,等.芪苈强心提取物对缺氧诱导的大鼠心肌细胞葡萄糖代谢异常的改善作用[J].上海医学,2022,45(6):387-393.
- [51] 王超,孙浩栋,魏凤凤,等.人参皂苷Rb1改善心力衰竭的研究进展[J].现代药物与临床,2023,38(3):731-737.
- [52] ZHENG X, WANG S, ZOU X, et al. Ginsenoside Rb1 improves cardiac function and remodeling in heart failure [J]. Experimental Animals, 2017, 66(3): 217-228.
- [53] KONG H L, HOU A J, LIU N N, et al. The effects of ginsenoside Rb1 on fatty acid β -oxidation, mediated by AMPK, in the failing heart [J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2018, 21(7): 731-737.
- [54] DU L, LU H, WANG Z, et al. Therapeutic potential of ginsenoside Rb1-PLGA nanoparticles for heart failure treatment

- via the ROS/PPAR α /PGC1 α pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(24): 8118.
- [55] 杨春昆,潘清泉,吉奎,等.人参皂苷对心肌缺血/再灌注损伤的保护机制[J].*世界中西医结合杂志*, 2023, 18(3): 631-636.
- [56] CHEN X, WANG Q, SHAO M, et al. Ginsenoside Rb3 regulates energy metabolism and apoptosis in cardiomyocytes via activating PPAR α pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109487.
- [57] 于森,郭松霖,杨凯晶,等.黄芪及其制剂治疗心力衰竭的研究进展[J].*中医药学报*, 2021, 49(6): 94-99.
- [58] 范宗静,谢连娣,崔杰,等.黄芪多糖后处理通过抑制线粒体损伤介导的凋亡保护心肌缺血再灌注损伤[J].*辽宁中医杂志*, 2018, 45(7): 1357-1360.
- [59] LUAN A N, TANG F T, YANG Y H, et al. Astragalus polysaccharide attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating TNF- α /PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 39(3): 1081-1090.
- [60] 唐斌,张金国,谭洪勇,等.黄芪甲苷对慢性CHF大鼠心肌纤维化及能量代谢的影响[J].*中国病理生理杂志*, 2017, 33(3): 411-416.
- [61] DONG Z, ZHAO P, XU M, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR α to switch glycolysis to fatty acid β -oxidation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2691.
- [62] TANG B, ZHANG J G, TAN H Y, et al. Astragaloside IV inhibits ventricular remodeling and improves fatty acid utilization in rats with chronic heart failure [J]. *Bioscience reports*, 2018, 38(3): BSR20171036.
- [63] GUAN F Y, YANG S J, LIU J, et al. Effect of astragaloside IV against rat myocardial cell apoptosis induced by oxidative stress via mitochondrial ATP-sensitive potassium channels [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(1): 371-376.
- [64] 海振,李一鸣,王莉娟,等.红景天苷心肌保护作用机制的研究进展[J].*上海医药*, 2024, 45(07): 76-80.
- [65] HAO W, LI N, MI C, et al. Salidroside attenuates cardiac dysfunction in a rat model of diabetes [J]. *Diabet Med*, 2022, 39(3): e14683.
- [66] LIAO W T, LIU J, WANG S M, et al. Metabolic profiling reveals that salidroside antagonizes hypoxic injury via modulating energy and lipid metabolism in cardiomyocytes [J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2020, 122(10): 109700.
- [67] 许欣,李刚敏,孙晨,等.附子水溶性生物碱及其药理作用研究进展[J].*中药药理与临床*, 2021, 37(5): 213-219.
- [68] WEN J, ZHANG L, LIU H, et al. Salsolinol attenuates doxorubicin-induced chronic heart failure in rats and improves mitochondrial function in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1135.
- [69] 潘健略,李孟韩,郭伟健,等.中药注射剂治疗射血分数保留的心力衰竭疗效的网状Meta分析[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(18): 3281-3291, 3297.
- [70] 周鑫,孙晓莹,贾礼伊,等.中药单体川芎嗪在疾病治疗中的应用与机制研究进展[J].*陕西中医*, 2022, 43(4): 541-544.
- [71] 张晓丹,刘旺,周嘉辉,等.川芎嗪对DHF大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究[J].*中国中药杂志*, 2009, 34(21): 2808-2812.
- [72] 陈乘波,陈天宝,许友榜.川芎嗪通过JAK2/STAT3信号通路调节线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J].*中国免疫学杂志*, 2021, 37(7): 819-823.
- [73] 郑小宇,王威.葛根素治疗心肌缺血再灌注损伤的机制研究进展[J].*实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(7): 135-140.
- [74] HE L, WANG T, CHEN B W, et al. Puerarin inhibits apoptosis and inflammation in myocardial cells via PPAR α expression in rats with chronic heart failure [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2019, 18(5): 3347-3356.
- [75] CHENG W L, WU P, DU Y Q, et al. Puerarin improves cardiac function through regulation of energy metabolism in Streptozotocin-Nicotinamide induced diabetic mice after myocardial infarction [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 463(4): 1108-1114.
- [76] 王澳龙,卫靖靖,孙阳,等.不同中成药治疗冠心病心力衰竭的网状Meta分析[J].*中国中药杂志*, 2024, 49(2): 518-533.
- [77] WU F, DUAN J, BIAN H, et al. Metabonomic strategy for the evaluation of Chinese medicine *Salvia miltiorrhiza* and *Dalbergia odorifera* interfering with myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Rejuvenation research*, 2017, 20(4): 263-277.
- [78] 彭伟,刘冬梅,傅舒,等.基于代谢组学的四逆汤中附子-干姜药对配伍前后毒效变化规律分析[J].*中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18): 126-136.
- [79] WEN J, WANG J, LI P, et al. Protective effects of higenamine combined with [6]-gingerol against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity in H9c2 cells and potential mechanisms [J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2019, 115(9): 108881.
- [80] JIAN X W, LU Z, JIAN W, et al. Therapeutic effects of higenamine combined with [6]-gingerol on chronic heart failure induced by doxorubicin via ameliorating mitochondrial function [J]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2020, 24(7): 4036-4050.
- [81] WEN J, MA X, NIU M, et al. Metabolomics coupled with integrated approaches reveal the therapeutic effects of higenamine combined with [6]-gingerol on doxorubicin-induced chronic heart failure in rats [J]. *Chinese Medicine*, 2020, 15(1): 120.
- [82] 吴晓博,谭雨晴,田盼盼,等.补阳还五汤加减治疗慢性CHF临床疗效的系统评价及试验序贯分析[J].*中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 188-195.
- [83] 姚磊,柏永辉,陆文杰,等.升陷汤在慢性左CHF患者中的临床疗效评价和药物安全性研究[J].*中药材*, 2020, 43(2): 478-481.
- [84] 习涛,程泽君,邢新军,等.中西医结合在急诊治疗重症心力衰竭中的优势及对心脏射血能力的影响[J].*科技导报*, 2022, 40(23): 30-36.
- [85] 郭兴邦,赵雅琳,张少沛.注射用益气复脉(冻干)联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].*药物评价研究*, 2023, 46(8): 1753-1758.
- [86] 田晶,徐柏榕,邢作英,等.中成药治疗射血分数保留的心力衰竭的网状Meta分析[J].*中国中药杂志*, 2024, 49(3): 819-835.
- [87] 王越,何长国,戴小华,等.参附益心方治疗射血分数降低的心力衰竭(阳虚水泛型)的临床研究[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(12): 2207-2211.