

本文引用:陈丽娟,文颖娟,全武宁. 基于“线粒体动力学”机制探讨糖尿病心肌病“壮火食气”的科学内涵[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(5):820-824.

# 基于“线粒体动力学”机制探讨糖尿病心肌病 “壮火食气”的科学内涵

陈丽娟,文颖娟\*,全武宁

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

**〔摘要〕** 基于经典中医理论及现有科学研究发现,“壮火食气”不仅是糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)发病的原因,更是影响 DCM 病程发展的重要因素,贯穿 DCM 发展过程始终。作为影响 DCM 的“线粒体动力学”机制与“壮火食气”理论也存在广泛且深刻的联系。首先“心气”的推动调控与线粒体动力学的能量调控有异曲同工之妙。其次,饮食失宜、情志失常、劳欲失度等“壮火”,损耗心气,心气不足致浊邪凝滞,心脉痹阻,心搏无力的状态,与糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗造成线粒体动力学失衡,从而引起心肌损伤导致泵血功能障碍的现象如出一辙。还基于“壮火食气”提出“气火并治”对于治疗 DCM 的指导意义。有望为 DCM 临床的治疗提供新思路。同时,还提出以“壮火食气-代谢失衡-线粒体动力学”为理论框架,调控线粒体动力学以治疗 DCM,发挥心脏保护作用的猜想。为深入探究 DCM 的发病与治疗机制的研究提供了新方向。

**〔关键词〕** 糖尿病心肌病;壮火食气;线粒体动力学;气火并治;心气;心肌损伤;代谢失衡

**〔中图分类号〕**R259      **〔文献标志码〕**A      **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.05.021

## Discussion on the scientific connotation of “vigorous fire consumes Qi” in diabetic cardiomyopathy based on “mitochondrial dynamics” mechanism

CHEN Lijuan, WEN Yingjuan\*, TONG Wuning

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China)

**〔Abstract〕** Based on classical traditional Chinese medicine theory and existing scientific research, “vigorous fire consumes Qi” is not only the cause of diabetic cardiomyopathy (DCM), but also an important factor affecting the development of DCM, which runs through the advance of DCM. The mechanism of “mitochondrial dynamics” in DCM has a broad and profound relationship with the theory of “vigorous fire consumes Qi”. Firstly, the promotion of “heart Qi” is similar to the energy regulation of mitochondrial dynamics. Secondly, under the “vigorous fire” caused by eating inappropriately, emotional disorders, loss of labor, resulting in the deficiency of heart Qi, which leads to the state of turbid evil stagnation, obstruction of cardiovascular and weakness of heart function, which is similar to the phenomenon of disorders of glucose and lipid metabolism and insulin resistance, resulting in imbalances in mitochondrial dynamics, which cause myocardial damage and lead to blood pumping dysfunction. Based on “vigorous fire consumes Qi”, the essay also puts forward the guiding significance of “treating both Qi and fire”, so that can be propitious to provide a new idea for the clinical treatment of DCM. At the same time, a conjecture about protecting the heart is proposed based on the theoretical framework of “vigorous fire consumes Qi-metabolic imbalance-mitochondrial dynamics” to regulate mitochondrial dynamics

**〔收稿日期〕**2021-11-23

**〔基金项目〕**国家重点研发计划项目(2017YFC1703506);第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24号);陕西省科学技术厅资助项目(2017SF-323);陕西省中医药管理局资助项目(2021-ZZ-JC021)。

**〔第一作者〕**陈丽娟,女,硕士研究生,研究方向:脾胃病的方药研究与中药复方配伍规律研究。

**〔通信作者〕**\*文颖娟,女,教授,博士,硕士研究生导师,E-mail:wenyuyao2003@163.com。

for the treatment of DCM. It provides a new direction for further study on the pathogenesis and treatment mechanism of DCM.

[**Keywords**] diabetic cardiomyopathy; vigorous fire consumes Qi; mitochondrial dynamics; treating both Qi and fire; heart Qi; myocardium damage; metabolic imbalance

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)继发于糖尿病,且在没有其他心脏危险因素(如冠心病、高血压心脏病、心脏瓣膜病以及其他原发性心脏疾病等)的情况下出现异常心脏结构和功能的的心脏疾病。其典型的临床特征有心室顺应性降低、冠状动脉损伤以及舒张、收缩功能障碍等<sup>[1]</sup>。据报道,80%的糖尿病患者最终死于心血管并发症,但针对 DCM 目前却尚无有效的治疗措施<sup>[2]</sup>。“线粒体动力学”机制在 DCM 的发生发展中占据着重要位置。基于此,本文拟从“壮火食气”理论的物质基础、科学内涵与“线粒体动力学”机制角度探讨 DCM,以期探索一条有效防治 DCM 的新思路。

## 1 “壮火食气”与 DCM 的联系

### 1.1 “壮火食气”理论探源

“壮火食气”一词,首载于《素问·阴阳应象大论》:“壮火之气衰,少火之气壮;壮火食气,气食少火;壮火散气,少火生气”。对于“壮火食气”的理解大致分为 3 个层面:其一,药食气味层面。气味纯厚之品谓“壮火”,过服易损害正气,即“食气”。气味温和之品谓“少火”,食之能补益正气,故“生气”。如马蒔《黄帝内经素问注证发微·阴阳应象大论》注:“气味太厚者,火之壮也,用壮火之品,则吾人之气不能当之,而反衰矣,如用乌、附之类,而吾人之气不能胜之,故发热。气味之温者,火之少也,用少火之品,则吾人之气渐尔生旺而益壮矣,如用参、归之类,而气血渐旺者是也。”其二,生理状态下人体阳气层面。人体阳气亢盛为“壮火”,过犹气衰则“食气”,平和阳气为“少火”可使气壮大,即“生气”,如李中梓《内经知要·阴阳》曰:“火者,阳气也。天非此火不能发育万物,人非此火不能生养命根,是以物生必本于阳。但阳和之火则生物,亢烈之火则害物,故火太过则气反衰,火和平则气乃壮”。其三,病理状态下对机体的损益层面。对机体产生伤害的邪气,为“壮火”,会消耗人之元气,即谓“壮火食气”。抵抗邪气的正气,即“少火”,可充盈元气,即为“少火生气”,如张景岳《质疑录·论气有余即是火》言:“少火生人之元气,是火即为气,此气为正气。壮火食人之元气,是气即为火,此气是邪气。邪气有余即为火,若正气有余,便是人身之元气”。然病理之壮火可由外感、内伤而来,故亦可分为实火与虚火。如刘完素提出的“六气皆从火化”观点,认为“壮火”是外感六淫所化之实火。刘完素所持“五志过极皆能化火”的观点,认为“壮火”亦是过

极五志所化之实火。李东垣《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》云:“脾胃气衰,元气不足,而心火独盛。心火者,阴火也。起于下焦,其系系于心。心不主令,相火代之。相火,下焦胞络之火,元气之贼也。火与元气不两立,一胜则一负。”这里的“壮火”乃为元气受损,阴火内盛所化之内伤虚火。综上所述,不论是外源味厚的药食之壮火,还是人体亢盛的阳气之壮火,抑或是外感六淫所化之壮火,又或是过极五志所生之壮火,再或是元气受损,阴火内盛所成之壮火,均会消耗人体的正气,加重先天及后天的病理状态,导致恶性循环,从而影响疾病的发生发展。

### 1.2 “壮火食气”贯穿 DCM 发展过程始终

DCM 在古代医籍中并无独立的病名描述,根据其症状可归纳至“消渴”合并“心悸”“胸痹”“真心痛”范畴。古代医家多从内热的角度来论述消渴病的病因病机<sup>[3]</sup>。如《素问·奇病论》中所载:“此肥美之所发也……肥者令人内热……转为消渴。”此为饮食失宜致火热内生而发消渴。又如《灵枢·五变》曰:“刚则多怒,怒则气上逆,胸中蓄积。血气逆留,腠皮充肌,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘠。”此为情志失常致气机郁结而生内热发为消渴。再如《外台秘要·渴后小便多恐生诸疮方二首》云:“房室过度,肾气虚耗故也。下焦生热,热则肾燥,肾燥则渴。”此为劳欲失度而生内热发为消渴。消渴日久,可并发多种疾病。DCM 作为消渴病的并发症之一,是消渴病迁延日久,燥热不断耗伤各脏气阴,机体阴阳失衡,湿热、痰浊、血瘀之毒趁机侵犯人体,滞于心络,加之心气阴耗损,以致心体严重受损、心脉痹阻,故而发为 DCM<sup>[4]</sup>。由此可见,气阴两虚、痰瘀互结、心络痹阻是其基本病机<sup>[5]</sup>,而“壮火食气”是导致此病机的基础,亦是引起 DCM 发病的主要原因。现代学者对于 DCM 病机的认识也基本立足于“壮火”之上。如陈寒昱<sup>[6]</sup>提出瘀热病机贯穿 DCM 病程,瘀热内生,耗气伤阴是发病关键。消渴病日久,缠绵难愈,瘀血内生阻脉络,久而不消终化火,瘀热所生之实火损耗心之气阴,致心脏亏损,久致心脉痹阻,发为消渴心病。宋玲<sup>[7]</sup>总结出现代医家对 DCM 发病的认识,因心之气、血、阴、阳虚衰,各种病理产物凝滞成火,虚火灼伤心脉所致。消渴病病久入络,阴虚内热,久之耗气伤阴,病损及心,继而出现心气、血、阴、阳不足,以致气滞、血瘀、痰浊、寒凝等闭阻生热,侵害心脉。吴刚强<sup>[8]</sup>则认为 DCM 的病机可以概括为“虚”和“瘀”。因消渴病机多为阴虚燥热,病久,气阴被热所伤,故此“虚”

即为气虚和阴虚。气虚生痰化浊,阴虚气滞化痰,气阴两虚,津血不生,脉络不濡,气血不行,脉络瘀滞,血虚血瘀之虚实火热夹杂而致消渴胸痹。总之,当代学者普遍认为“热”是推动 DCM 进程的核心。

由上可见,饮食失宜、情志失常、劳欲失度等“壮火”之因,铸就实热之邪,损伤心之气阴,壮火食心气,是 DCM 早期发病的原因。心气亏虚,无力推动津液痰血运行,堆积于心脉而成浊邪,浊邪滞久化虚火,形成新的“壮火”,虚实“壮火”夹杂使心气亏损更甚,心搏无力,瘀滞更甚,加重 DCM 病情。综上所述,“壮火食气”不仅是 DCM 发病的原因,更是影响 DCM 病程发展的重要因素,“壮火食气”贯穿 DCM 发展过程始终。

## 2 线粒体动力学与 DCM 的联系

### 2.1 线粒体动力学

线粒体动力学主要由线粒体分裂和融合蛋白控制。哺乳动物中,介导线粒体融合分子包括线粒体融合蛋白 1(mitofusion 1, Mfn1)、线粒体融合蛋白 2 (mitofusion 2, Mfn2)、视神经萎缩因子 1(optic dominant atrophy 1, Opa1);介导分裂的主要因素包括动力素相关蛋白 (dynamin-related protein 1, Drp1)、分裂因子 1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)和线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)<sup>[9]</sup>。线粒体分裂-融合的动态平衡,是维持线粒体形态、数量、分布正常以及保持线粒体功能完整的基础。由于线粒体在能量代谢中处于核心地位<sup>[10]</sup>,而心脏作为高能量代谢的脏器之一,对线粒体质量的要求极高,因此,可知线粒体动力平衡对心脏至关重要。并且已有研究证实,线粒体动力学失衡是 DCM 的特征之一<sup>[11]</sup>。

### 2.2 线粒体动力学在 DCM 中的作用

2.2.1 线粒体动力学与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗状态是一种胰岛素信号代谢和生长效应不平衡的状态,在此状态下会引起血管舒张功能受损、心肌葡萄糖利用率降低、心脏舒张功能受损等病理变化<sup>[12]</sup>。研究表明,胰岛素与线粒体动力学,特别是线粒体融合相关,糖尿病患者胰岛素信号的缺陷伴随着 Mfn1、Mfn2 及 OPA1 的表达受损<sup>[13]</sup>。胰岛素信号的直接心脏损害所导致的线粒体功能障碍与有丝分裂融合蛋白 Mfn1 的表达降低有关<sup>[14]</sup>。Mfn2 缺乏会导致线粒体功能障碍、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加、c-Jun 氨基末端激酶活性增强,从而导致胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。然而胰岛素可通过激活 Akt-mTOR-NF-κB-OPA1 信号通路,导致线粒体融合,促进线粒体的氧化能力<sup>[16]</sup>。相反,Drp1 激活的降低可能伴随着线粒体膜电位的增加、线粒体群体内线粒体通

透性的降低、改善线粒体效率和降低胰岛素抵抗,研究发现运动训练可能通过抑制该途径提高胰岛素敏感性<sup>[17]</sup>。

2.2.2 线粒体动力学与心肌损伤 线粒体融合相关蛋白在 DCM 的心肌损伤中扮演着重要角色。在持续的高葡萄糖情况下,沉默的 OPA1 防止由胰岛素引发的所有代谢效应,并且通过激活 ERK1/2 和 ROCK1 来实现 Drp1 的磷酸化,并导致线粒体分裂、活性氧的生成和心肌细胞死亡<sup>[16]</sup>。相反,上调 Mfn2 可抑制糖尿病心肌线粒体分裂,抑制线粒体途径凋亡,减轻氧化应激,改善线粒体氧化呼吸功能,抑制 DCM 的发生发展<sup>[18]</sup>。除此之外,介导线粒体分裂的蛋白发生突变亦是诱发心肌损伤的重要因素。线粒体过度分裂会引起线粒体膜电位降低,细胞内氧化应激增加,激活细胞凋亡,从而导致线粒体功能障碍和胰岛素抵抗,进一步引起心肌损伤。研究证实,Drp1 激活可能通过线粒体通透性转换孔导致膜电位损失,线粒体膜电位的分散可能会导致呼吸加速且抑制三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生<sup>[17]</sup>。而抑制 Drp1 活性可以抑制线粒体分裂,同时阻碍线粒体凋亡途径。但敲除小鼠 Drp1 后,心肌会出现替代性纤维化、心室壁变薄和心室扩张等 DCM 表现<sup>[19]</sup>。然而,有学者发现<sup>[20]</sup>通过靶向干预 PGC-1α/p-Drp1 调节 miR-23a 的活性可明显抑制线粒体依赖性心肌细胞的凋亡,恢复细胞活力。并且,研究还发现 Fis1 的下调抑制细胞死亡的程度显著大于 Drp1 的下调,其主要原因是 Fis1 的下调通过多种途径强有力地抑制细胞死亡,而且处于与 Drp1 抑制诱导的细胞凋亡阶段不同的细胞凋亡阶段<sup>[21]</sup>。

## 3 DCM“线粒体动力学”机制与“壮火食气”的联系

线粒体在能量代谢中处于核心地位<sup>[9]</sup>,其占心肌细胞总体积的 30%,每天合成 6~7 kg ATP 为心脏供应所需能量,以支持心脏持续泵血功能。前已述及,线粒体分裂-融合的动态平衡,是保持线粒体功能完整的基础,故可认为线粒体动力学的平衡是保证心脏持续泵血功能的前提条件。中医学中有“心主身之血脉”一说,认为心气是重要的介质,心气由水谷精微化生,根于元气,充养于后天。心气充沛,心阴与心阳协调,心脏搏动有力,频率适中,节律均匀,血液正常输布全身。由此可见,心气的充沛不仅为心脏泵血提供不竭动力,还为人体循环系统的正常运转提供先决条件<sup>[22]</sup>。由此看来,“心气”与线粒体动力学的能量调控作用有异曲同工之妙。故“壮火食心气”可认为是各种因素所引起的线粒体动力学失衡。在持续的高血糖、高血脂等环境因素的影响下,超过心

脏代谢能力范围定会出现糖代谢失调、脂代谢异常,心脏局部的高血糖、高血脂化成“壮火”。长期的糖脂代谢紊乱会导致胰岛素抵抗,胰岛素抵抗又可助“壮火”<sup>[23-25]</sup>。在“壮火”的作用下,线粒体动力学的平衡状态被打破,致使线粒体形态结构与功能受损,使线粒体能量生成与运行受阻,加重胰岛素抵抗及糖脂代谢物的堆积,这无疑是在加重“壮火”的熊熊之势。线粒体功能受损进一步干扰线粒体融合与分裂,严重影响线粒体动力学功能的正常发挥,最终形成线粒体动力学失衡的局面,此为“食气”。“心气”虚弱,无以制衡病态之“壮火”,因此,线粒体动力学失衡会使 ROS 产生增加、细胞内氧化应激增加、细胞凋亡加重,进而形成一系列病理代谢产物,形成新的“壮火”。这些代谢产物与之前所成之热互结于体内,新旧“壮火”夹杂使得“壮火”更盛,所谓“火欲壮则气耗愈过”,此时“心气”更虚,线粒体动力学完全失衡,甚至影响机体其他正常代谢,导致心肌损伤、泵血功能障碍,最终影响 DCM 的发生发展。

#### 4 基于“壮火食气”理论和“线粒体动力学”机制治疗 DCM 的指导意义

##### 4.1 “壮火食气”理论对“气火并治”的指导意义

《素问·阴阳应象大论》提出,壮火能散气,少火能生气,气伤于壮火,气由少火而生,这不仅说明了火与气之间存在着生化、损伤的关系,还诠释了火是病因,气虚是结果的道理<sup>[26]</sup>。对于治疗“壮火”的方法,本用“苦寒”之品或可起效,但其有戕伐正气、助邪留滞之弊。然《素问·六元正纪大论》云:“木郁达之,火郁发之。”朱丹溪认为“壮火”是由“气有余”所致,主张用清宣凉开之品给邪以出路,达泻火目的并且不伤正气。而对于补气的方法,益“少火”以补正气。生“少火”宜使用气味温和、不具攻伐之性的药物,如人参、黄芪等,这类药物可以补充人体的阳气;不宜助“壮火”,慎用气味刚烈、具有攻伐之性的药物,如附子、细辛等,以规避“壮火”之弊。因此,针对“壮火食气”的特点,应既注重从源头上治疗“火”,又不忘补充人体之“气”,围绕“壮火”与“食气”状态的偏颇,采取“气火并治”的方法,治以寒温并用,二者兼顾,达清热不伤正、补气不壮火之效。

##### 4.2 基于“气火并治”治疗 DCM 的现代研究

在 DCM 的临床治疗中,众医家大多以益气为基础,结合清热等治疗手段。例如,武明珠<sup>[27]</sup>总结了 2000 至 2016 年中医药治疗 DCM 的文献研究提出,中医治疗 DCM 用药频次最高的是益气药,用药次数高达 449 次,清热药的用药次数亦有 212 次。夏中尚<sup>[28]</sup>基于 755 首中药处方治疗糖尿病及其并发症的用药规律的研究表明,糖尿病心血管并发症用药

以补虚药为主,兼用清热药。现代实验研究表明,益气为主的治疗方法改善了线粒体动力学融合来减少心肌损伤。如吕旻<sup>[29]</sup>发现,以益气养阴为主的活血降糖饮不仅能通过显著降低 DCM 大鼠肌酸激酶、乳酸脱氢酶、总胆固醇、甘油三酯水平,改善 DCM 大鼠心功能,并且可以通过上调 Mfn1、Mfn2 等表达,保护心肌细胞。网络药理学研究证实,补气药可以阻断 DCM 的发展,如黄芪<sup>[30]</sup>具有降糖、降压、保护心肌细胞、减轻心肌缺血-再灌注损伤、抗心律失常、强心等作用。而清热类药物不但可以调节糖脂代谢及胰岛素水平,而且可以抑制线粒体功能失调,如具有滋阴清热,生津止渴功效的方剂黄连地黄汤,常用于治疗 DCM 属阴虚火旺证者<sup>[31]</sup>。实验研究表明,黄连地黄汤可显著降低 DCM 模型大鼠空腹血糖值、LDL-C 及 TC 含量,同时提高心肌细胞中 CTGF、FN1 的表达,增加其抗氧化能力,最终产生抗心肌细胞损害及纤维化的作用<sup>[31]</sup>。又如有凉血、清热、解毒之效的黄芩,其中的黄芩素成分,可以降低血脂水平、改善胰岛素抵抗<sup>[32]</sup>;而黄芩苷成分,不仅具有降低血糖的作用,且能抑制炎症因子释放,改善心肌纤维化,从而保护心肌<sup>[33]</sup>。再如白羽<sup>[34]</sup>用实验证明了马齿苋多糖不仅能够减少 DCM 大鼠的糖脂代谢紊乱,同时能够通过作用于 NRG-1/ErbB 受体减少 ROS,进而抑制线粒体凋亡通路并以此来抑制心肌细胞凋亡。

##### 4.3 “气火并治”对治疗 DCM 的指导意义

中医学认为“气能生血、精、津”,“气能行血、精、津”,气充盛顺畅则津自行、痰自消、瘀自化,益气可通络祛浊邪,使脉道通畅,气血运行流通无阻,则心脉得以濡养,心脉通畅则病自缓解。DCM 的主要病机是气阴两虚、痰瘀互结、心络痹阻,而“壮火”是导致该病机的根源。因此,治“气”是关键,但亦不可忽略治“火”。从现代医学角度理解,清热法可能从源头上改善 DCM 的糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗,阻断了线粒体动力学失衡的病因;益气法可能改善线粒体动力学失衡状态,减少 ROS、氧化应激因子、凋亡细胞的蓄积,从而进一步阻断 DCM 的发展。综上所述,临床上治疗 DCM 时不仅要谨记治“气”,同时还要注意治“火”,不但要益气补虚,以达通络化痰祛毒邪及固本之效,还要清透内热,以达釜底抽薪之功,故益气清热才是真正的“气火并治”,如此方能使补气不壮火、清热不伤正。机体因此气血通畅、阴阳调和而病自愈。

#### 5 结语与展望

“壮火食气”理论在长期的临床实践中逐渐形成,具有符合实际、切合临床、有理有据、变通周到的特点,临床基于这一理论对于疾病的防治涉及心血

管、内分泌、消化等多个系统。DCM作为糖尿病患者致死的主要原因之一,发病率呈逐年增高趋势。但治疗成效却往往不尽如人意,究其原因是DCM的发病机制尚未完全明确,且比较复杂。因此,从“壮火食气”理论出发探讨DCM就显得十分必要。本文讨论了DCM中“壮火”“气”的中医物质基础,“壮火食气”与DCM、“线粒体动力学”机制内在联系,并且从DCM的“线粒体动力学”角度揭示了“壮火食气”的理论内涵,从而进一步探讨DCM发病机制。还基于“壮火食气”提出了“气火并治”对治疗DCM的指导意义。有望为DCM临床的治疗提供一条新思路。但本研究不足之处在于探索治疗方案上,未曾将DCM“线粒体动力学”作为研究“壮火食气”的切入点。以“壮火食气-代谢失衡-线粒体动力学”为理论框架,调控线粒体动力学以治疗DCM,发挥心脏保护作用,仍需大量临床研究及实验研究进行验证,这将成为深入探究DCM的发病与治疗机制研究的新方向。

## 参考文献

- [1] RUBLER S, DLUGASH J, YUCEOGLU Y Z, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *The American Journal of Cardiology*, 1972, 30(6): 595-602.
- [2] TAN Y, ZHANG Z G, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, 17(9): 585-607.
- [3] 蒋里,张耀夫,孟繁章,等.基于《黄帝内经》“壮火食气”思想探讨糖尿病火热伤气病机[J]. *天津中医药*, 2022, 39(1): 45-48.
- [4] 王丽君.糖尿病性心脏病的中西医研究概况[J]. *甘肃医药*, 2021, 40(6): 486-489.
- [5] 尤良震,潘海娥,代倩倩,等.糖尿病心脏病中医病机述要[J]. *中医杂志*, 2021, 62(12): 1013-1019.
- [6] 陈寒昱,李沁园,张浩文,等.从瘀热论治糖尿病心脏病的内涵及现代科学依据[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(7): 1683-1685.
- [7] 宋玲,赵泉霖.中医药防治糖尿病心脏病的探讨[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(3): 298-300.
- [8] 吴刚强,毛叶,温小凤,等.滋肾通脉饮对糖尿病心脏病大鼠心肌重构的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(2): 240-243.
- [9] HUANG P W, GALLOWAY C A, YOON Y. Control of mitochondrial morphology through differential interactions of mitochondrial fusion and fission proteins[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20655.
- [10] TAEGTMEYER H. Energy metabolism of the heart: From basic concepts to clinical applications applications[J]. *Current Problems in Cardiology*, 1994, 19(2): 61-113.
- [11] 宋元秀,崔鸣.线粒体动力学异常与相关心血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(2): 162-166.
- [12] 郭瑞,刘敏,陈丽红,等.胰岛素信号损伤对糖尿病心脏病的影 响[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(2): 123-127.
- [13] PARRA V, VERDEJO H E, IGLEWSKI M, et al. Insulin stimulates mitochondrial fusion and function in cardiomyocytes via the Akt-mTOR-NFκB-Opa-1 signaling pathway[J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 75-88.
- [14] MONTAIGNE D, MARECHAL X, COISNE A, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients[J]. *Circulation*, 2014, 130(7): 554-564.
- [15] SEBASTIÁN D, HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SEGALÉS J, et al. Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic Reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis[J]. *PNAS*, 2012, 109(14): 5523-5528.
- [16] 努尔巴哈尔·热木图拉,彭辉.线粒体动力学与心血管疾病的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 400-404.
- [17] FEALY C E, MULYA A, LAI N, et al. Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle[J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985)*, 2014, 117(3): 239-245.
- [18] 胡朗. Mfn2介导的线粒体动力学障碍在糖尿病心肌病中的作用及分子机制[D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学, 2019.
- [19] 徐佳,关越琪,于芷懿,等.基因敲除技术及其在研究线粒体动力学与胰岛素抵抗关系中的应用进展[J]. *生物工程学报*, 2019, 35(8): 1382-1390.
- [20] 陈莱,文颖娟,赵欢,等.中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病心肌病研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 242-250.
- [21] 俞瑾.调控线粒体形态与功能恢复高糖状态下七氟醚后处理心肌保护作用的机制研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2017.
- [22] 何贵新,肖婷,申永艳,等.基于中医“气”理论辨谈心病[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(5): 64-67.
- [23] 黄婷,王桂娟,黄凤怡,等.李赛美基于少火虚与壮火盛论治糖尿病[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(1): 184-188.
- [24] 彭高强,文颖娟,陈莱,等.基于“壮火食气”探讨痰-瘀-脾与高脂血症关系[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(6): 967-971.
- [25] 曹泽标,刘超男,王保华,等.基于“火热论”探讨“胰岛素抵抗-胰岛β细胞缺陷-高血糖-2型糖尿病”网[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3668-3671.
- [26] 杨巧丽,郑好飞,刘颖.“壮火食气,少火生气”对“火”病和“气”病的指导意义[J]. *中医学报*, 2020, 35(12): 2514-2517.
- [27] 武明珠,刘秀,喻嵘,等.中医药治疗糖尿病心脏病的用药规律研究[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(1): 136-137.
- [28] 夏中尚,杜正彩,侯小涛,等.基于755首中药处方治疗糖尿病用药规律的研究[J]. *中草药*, 2018, 49(3): 739-744.
- [29] 吕旻,常晓,林惠卿,等.活血降糖饮调控糖尿病心脏病线粒体自噬的作用研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(24): 3777-3781.
- [30] 孔祥琳,吕琴,李运伦,等.黄芪甲苷对心脑血管疾病的现代药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(2): 218-223.
- [31] 尹超,王朋宇,胡艳云,等.黄连地黄汤对糖尿病性心脏病大鼠心肌CTGF及FN1表达的影响[J]. *天津中医药*, 2020, 37(6): 698-703.
- [32] 陈芝燕,刘春红,王府存,等.中药有效成分治疗2型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(12): 127-129.
- [33] 徐秋玲,郑学芝,郭冉,等.黄芩苷抑制核因子κB信号通路对糖尿病鼠心肌保护机制研究[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(13): 2192-2195, 2200.
- [34] 白羽,王燕,张心雨,等.马齿苋多糖对糖尿病心脏病大鼠的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(10): 2858-2862.