

·理论探讨·

本文引用: 李欣春, 王菲, 李琳, 胡思远, 胡志希. 基于“动则生阳”理论探讨鸢尾素与慢性心力衰竭心阳虚证本质的联系[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 846-852.

基于“动则生阳”理论探讨鸢尾素与慢性心力衰竭 心阳虚证本质的联系

李欣春¹, 王菲¹, 李琳¹, 胡思远², 胡志希^{1*}

1. 湖南中医药大学中医诊断研究所, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学体育艺术学院, 湖南长沙 410208

[摘要] 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种原因导致的心脏疾病终末阶段,心阳不足是导致CHF恶化的关键病因。鸢尾素是一种肌动蛋白糖基化蛋白激素,是纤维连接蛋白Ⅲ型结构域5(fibronectin type III domain containing 5, FNDC5)的多肽切割产物,同时也是一种依赖于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活物-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的肌细胞因子。在肌肉运动时,PGC-1 α 通过刺激FNDC5表达,增加鸢尾素释放并介导运动相关的效应。在这一过程中产生的鸢尾素可以增加线粒体产能和脂肪褐变产热,促进葡萄糖代谢和脂肪酸氧化。“动则生阳”理论源于《易经》,其指出“动”是化生阴阳万物的起源。对于CHF心阳虚证患者,运动可振奋其心阳,促进人体气血通畅,改善CHF症状,促进疾病向愈。“动则生阳”的本质可能是运动改善了CHF心阳虚证患者的“气虚”和“寒象”状态,可能与机体运动时产生的鸢尾素调控了能量代谢及线粒体产能有关。因此,推测缺乏鸢尾素可能是CHF心阳虚证的生物学内涵。

[关键词] 动则生阳; 鸢尾素; 慢性心力衰竭; 心阳虚证; 能量代谢

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.018

The relationship between irisin and the essence of heart yang deficiency pattern of chronic heart failure based on the theory of "movement generating yang"

LI Xinchun¹, WANG Fei¹, LI Lin¹, HU Siyuan², HU Zhixi^{1*}

1. TCM Diagnostic Institute, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. School of Sports & Arts, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Chronic heart failure (CHF) is the end stage of heart disease caused by various factors, with heart yang deficiency being a key factor leading to its worsening. Irisin, an actin-glycosylated protein hormone, is a peptide cleavage product of fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) and is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α), which presents in myocytes. During muscular movement, PGC-1 α stimulates the expression of FNDC5, leading to increased release of irisin, which mediates the movement-related effects. The irisin produced in this process boosts mitochondrial capacity and promotes thermogenesis through adipose browning, thereby enhancing glucose metabolism and fatty acid oxidation. The theory of "movement generating yang" originates from the *Yi Jing (Book of Changes)*, suggesting that "movement" is the source of the generation of yin and yang and thus of all things. For patients with heart yang deficiency pattern of CHF, exercise can

[收稿日期] 2023-11-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274412); 湖南省教育厅项目(21A0230); 湖南省教育厅项目(21B0361); 湖南省学位与研究生教育教改项目(2020JGZX012); 广东省重点领域研发项目(2020B1111100001); 湖南中医药大学研究生创新课题项目(2023CX01)。

[通信作者] * 胡志希, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 515800272@qq.com.

revitalize their heart yang, promote the smooth circulation of qi and blood, alleviate CHF symptoms, and facilitate recovery. The essence of "movement generating yang" may be attributed to exercise mitigating the "qi deficiency" and "cold symptoms" in CHF patients with heart yang deficiency pattern, possibly through the regulation of energy metabolism and mitochondrial capacity by irisin produced during physical activity. Therefore, it is speculated that a deficiency of irisin may represent the biological essence of heart yang deficiency pattern of CHF.

[**Keywords**] movement generating yang; irisin; chronic heart failure; heart yang deficiency pattern; energy metabolism

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病的终末阶段,严重影响患者生活质量和生存时间,并且随着年龄的增长,CHF的患病率和发病率均显著增加^[1]。尽管21世纪的医疗条件有了显著提高,但诊断为CHF后的生存率仍然相对较低,甚至比癌症确诊患者同期生存率更低^[2]。因此,急需切实有效的手段防治CHF,以期提高患者生活质量及延长生存时间。

目前,对CHF病因病机的认识已基本达成共识,气虚血瘀是CHF最根本的病机,其中气虚是根本,尤以心、肺气虚为主;心阳虚衰则是促使CHF恶化的关键病因^[3]。随着医学的不断进步,现代医学对CHF发病机制的研究已逐步深化,从心肾学说和血流动力学说,到神经激素学说、心肌重塑理论、细胞因子学说,再到心肌能量代谢重塑学说,这些理论使我们对CHF的理解不断深入^[4],但是CHF心阳虚证的生物学内涵少有探索。鉴于心阳虚证在CHF中的重要地位,探索心阳虚证的生物学本质可能是防治CHF新的突破口。2013年美国心脏病学会基金会/美国心脏学会发布的心力衰竭相关指南首次将运动康复列为CHF的IA类推荐治疗,运动康复正式成为CHF的标准治疗措施^[5]。最近的心力衰竭相关指南仍然将运动视为CHF患者重要的康复环节,提示运动能显著改善CHF患者心功能、降低住院率和死亡率^[6]。同时,还有研究表明^[7],"动"是CHF心阳虚证患者养生保健的重要方法,能增强心脏舒缩能力,提高心功能,改善生活质量,有效降低住院率和死亡率。因此,我们基于"动则生阳"理论推测运动"生阳"的本质可能是运动后产生了某些物质有类似"阳气"的功能,对CHF心阳虚证患者产生了有益的作用。

本文发现,鸢尾素的分泌特点与中医理论"动则生阳"对于"阳气"生成的认知相符。鸢尾素不仅能够调控能量代谢、促进线粒体产热,还具有保护心肌细

胞的作用^[8],这些功能与"阳气"温煦和气化的特性相类似。因此,本文试图从理论上探讨鸢尾素与"阳气"之间的内在联系,以揭示心阳虚证的生物学内涵。这不仅有助于深化我们对中医理论的理解,还可为后期的实验研究提供坚实的理论依据。

1 "动则生阳"理论内涵

1.1 "动"是化生阴阳的起源

"动则生阳"理论起源于《易经》对阴阳理论的概括和解读,可以理解为当事物处于动态、活跃状态时,会呈现出阳性的属性。经后世学者不断丰富,周敦颐在《太极图说·上篇》中首次提到"太极动而生阳,动极而静,静而生阴,静极复动",主张顺应自然及人体自身的阴阳状态而起居。《素问·上古天真论篇》提出"法于阴阳,和于术数",将以"阳气为本"的思想贯彻全书,并论述了阴阳之气转化平衡的重要性。《素问·阴阳应象大论篇》提出:"阴静阳躁,阳生阴长,阳杀阴藏,阳化气,阴成形。"《素问·六节藏象论篇》提出:"气合而有形,因变以正名,天地之运,阴阳之化。"这些论述指出正是由于阳气的运动才化生阴阳、蕴生万物。《医易通说·两仪》印证到:"太极动而生阳,静而生阴,于是乎化生两仪。"可见"动"是阴阳的起源,助太极之气运转,阴阳万物化生。

1.2 "阳"是生命延续的根本

中医学理论认为,心阳的盛衰与寿命有密切的联系。《素问·生气通天论篇》:"阳气者若天与日,失其所则折寿而不彰,故天运当以日光明。"张景岳在《类经附翼·大宝论》中云:"天之大宝只此一丸红日;人之大宝只此一息真阳。"尤其强调阳气的重要性,说明阳气是维持人体生命的重要物质。《素问·金匱真言论篇》曰:"阳中之阳,心也。"《内经知要·藏象》解释道:"心为阳中之阳,独尊重之者,以阳为一身之主,不可不奉之,以为性命之根蒂也。"《金匱玉函要略辑义·血痹虚劳病脉证并治第六》提到:"静

则生阴,动则生阳,阴阳本气之动静所生,而动静能生气之阴阳,此二神两化之道也。”提示身体运动对阳气有生成、激发的作用,而心为阳中之阳,为一身阳气之主,理应最能被感应。已有研究表明^[9],在CHF患者中开展中医传统养生运动或有氧运动,可改善患者骨骼肌质量,增强心脏收缩能力,提高生活质量。可见“动则生阳”理论在CHF患者预后及康复过程中有实际指导意义。

2 鸢尾素对 CHF 的作用

鸢尾素是一种由 112 个氨基酸组成的肌动蛋白糖基化蛋白激素,是纤维连接蛋白 III 型结构域 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 的多肽切割产物,同时也是一种依赖于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活物-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的肌细胞因子。PGC-1 α 通过刺激 FNDC5 表达增加与鸢尾素释放、介导运动相关的效应,在这一过程中可以激活线粒体能量调节、葡萄糖代谢、脂肪酸氧化和脂肪褐变产热^[10]。

2.1 鸢尾素改善线粒体结构及功能

CHF 与线粒体结构紊乱、线粒体氧化能力下降相关^[11]。临床研究也表明,CHF 患者存在线粒体能量异常,包括能量储备减少、脂肪酸氧化受损和外周氧摄取降低;若线粒体能量产生紊乱,供需不平衡则会导致 CHF 加重^[10]。在心肌细胞中, FNDC5 的 mRNA 表达和鸢尾素蛋白含量丰富^[12],而在 CHF 大鼠模型中鸢尾素表达明显降低,这表明鸢尾素在心脏能量代谢中有着重要作用^[13]。因此,保护线粒体结构及功能可防治 CHF 的发展^[14]。CAO 等^[15]研究表明,鸢尾素通过核因子红细胞 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 轴降低缺氧心肌细胞的铁死亡并改善线粒体功能障碍;WANG 等^[16]研究表明,鸢尾素处理抑制了线粒体通透性过渡孔的开放,减轻了线粒体肿胀,并保护了线粒体功能;WANG 等^[17]研究表明,在心肌缺血再灌注模型中,鸢尾素介导的心肌保护作用 and 线粒体功能恢复有关。

2.2 鸢尾素保护心肌细胞

CHF 的发生发展与心脏的病理性重构关系密切,而心肌缺血及心肌细胞丢失导致线粒体能量供需不平衡通常是心脏病理性重构的关键病因。因此,

为有效防治心脏病理性重构,改善心肌缺血、防止心肌细胞受损以及提升线粒体功能同等重要^[14]。ZHUO 等^[18]研究表明,鸢尾素通过改善线粒体动力学并通过腺苷酸活化蛋白激酶/核转录因子红系 2 相关因子 2 轴依赖性方式增强内源性抗氧化系统,保护心脏免受多柔比星 (doxorubicin, DOX) 诱导的心脏毒性,从而减少 DOX 诱导的心肌细胞氧化应激损伤。WANG 等^[17]研究表明,鸢尾素可防止缺血再灌注心肌损伤,并可增加超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 活性,保护线粒体功能,减少心肌细胞凋亡。LIAO 等^[19]研究表明,鸢尾素可通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路显著增加梗死区域边界的血管新生,减少心肌细胞凋亡。PENG 等^[20]研究表明,鸢尾素能显著促进心肌细胞增殖,防止心肌细胞凋亡,并能抑制过氧化氢诱导的细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平,这些作用可能和 microRNA-19b/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路有关。LI 等^[21]研究表明,鸢尾素可诱导心肌细胞保护性自噬,减轻心肌细胞凋亡信号通路,从而减少血管紧张素 II 诱导的心肌损伤后心肌细胞凋亡。

3 CHF 心阳虚证病理特点

3.1 宏观特征

国家标准化管理委员会发布的中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语第 2 部分:证候》解释^[22]:心阳虚证是指以心悸怔忡,心胸憋闷或痛,气短,自汗,畏冷肢凉,神疲乏力,面色白,或面唇青紫,舌质淡胖或紫暗,苔白滑,脉弱或结或代为主要表现的证候,是兼有“气虚”和“寒象”的证候。

3.2 微观特征

童妍等^[23]用 DOX 模拟 CHF 心阳虚证大鼠,发现心阳虚证大鼠心肌 SOD 活性显著下降,丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量明显上升,参附汤能升高心肌 SOD 活性,降低 MDA 含量,抑制钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3 信号转导通路,维持心肌细胞内蛋白磷酸化与去磷酸化的动态平衡,改善心阳虚症状。姜泱^[24]对比临床 CHF 心阳虚证与非心阳虚证患者血清蛋白质组学差异特点,总结出 CHF 心阳虚证差异蛋白主要和甘油磷脂代谢等信号通路相关。刘蓉芳等^[25]通过比较 CHF 心肾阳虚证和心阳

虚证大鼠内皮素-1和血管性血友病因子,发现CHF心阳虚证主要以血管收缩功能障碍为主要表现特征。徐攀等^[20]通过腹主动脉缩窄术后寒冷刺激大鼠模拟CHF心阳虚证,发现该模型大鼠体质量、生存率、呼吸频率、耳温、心率和B型脑钠肽均与假手术组有较大差异;该研究制定了CHF心阳虚证大鼠的诊断指标。蔡虎志^[27]研究表明,CHF心阳虚证兔模型的超声心动图、血清N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血清细胞炎症因子、心肌细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)、心肌磷酸化ERK1/2、心肌细胞ERK1/2 mRNA、心肌细胞凋亡指数及心肌组织均与对照组有明显差异。WANG等^[28]利用核磁共振氢谱技术发现,心衰心阳虚证患者的糖蛋白、乳酸、丙酮酸、脂蛋白等代谢产物水平出现改变,提示患者的脂代谢、糖酵解等代谢功能受扰动。洪芳^[29]的回顾性研究发现,CHF心阳虚证患者血肌酐和尿酸明显增高。文阳等^[30]提出,射血分数、NT-proBNP、心功能分级、甲状腺激素、尿酸与CHF心阳虚证证候特点有明显相关性。

由此可看出,CHF心阳虚证生物学机制主要涉及心肌细胞Ca²⁺信号传导通路异常、心肌代谢底物利用失常、能量代谢紊乱、心肌细胞氧化应激水平升高、炎症因子升高,但目前仍无标志性心阳虚证诊断指标共识。因此,仍需不断探索新的生物因子以期对CHF心阳虚证有更全面的认识。

4 鸢尾素与CHF心阳虚证生物学内涵的联系

《格致余论·相火论》提到:“太极动而生阳,静而生阴。阳动而变,阴静而合。”《素灵·微蕴》提到:“静则阴生,动则阳化,阴生则降,阳化则升。”已有学者基于上述观点证实了有氧运动对CHF心阳虚证有较高的指导价值,并且通过实验验证了有氧运动能明显纠正CHF阳虚状态^[31]。同时,临床^[32]及基础^[33]研究均发现,有氧运动能明显拮抗心室重构、改善心功能,推测与改善血流动力学^[34]、增强骨骼肌肌力^[35]、改善心肌能量代谢^[36]、减少心肌细胞凋亡^[37]和调节自噬通量^[38]等相关。

从唯物观解释“动则生阳”,可以理解为运动可以使身体产生某类物质,而这种物质具有“阳”的功

能,如温煦作用可能指线粒体产热的能力,气化推动作用可能指物质转化效率、机体代谢能力等。前文已论述鸢尾素在CHF中的作用,其改善线粒体功能、恢复心肌能量供应和防止心肌细胞受损的作用在防治CHF中必不可少;心阳虚是CHF恶化的关键病因,也是CHF从代偿期转变为失代偿期的重要因素,CHF心阳虚证以线粒体功能紊乱和能量代谢异常为典型病理特征^[39]。因此,基于“动则生阳”理论,我们推测鸢尾素体现了CHF心阳虚证的生物学内涵。

4.1 鸢尾素的温煦作用

温煦作用主要体现在维持相对恒定的体温,保持人体精、血、津液的正常运行,使脏腑、经络、形体、官窍维持正常的生理功能。热量是能量的一种形式,而心脏为能量消耗极高的器官^[13]。心肌细胞必须不断合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以产生足够的能量维持心脏功能及体温恒定,而CHF患者心肌细胞则存在线粒体能量代谢异常,包括能量储备减少、脂肪酸氧化磷酸化受损和外周氧摄取减少^[10]。因此,保证心肌细胞线粒体功能正常是防止CHF恶化的前提条件,也是维持机体正常功能的重要环节。

鸢尾素在脂肪组织中通过激活p38/丝裂原活化蛋白激酶(p38/mitogen-activated protein kinase, p38/MAPK)和ERK通路刺激解耦连蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)表达,促使脂肪细胞褐变,增加线粒体产热;在心肌细胞中,鸢尾素通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)基因以及解耦联蛋白3(uncoupling protein 3, UCP3)的表达,使线粒体产能增强,产热增加,使全身能量平衡发生根本性的变化^[40-41]。XIE等^[42]研究进一步表明,鸢尾素处理的H9C2心肌细胞能激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B和Ca²⁺通路,促进线粒体产热。

4.2 鸢尾素的气化作用

气化作用指气的运动所产生的各种变化,其基本形式是生命物质的新陈代谢,而维持生命的基本物质包括蛋白质、脂类、矿物质、维生素和碳水化合物

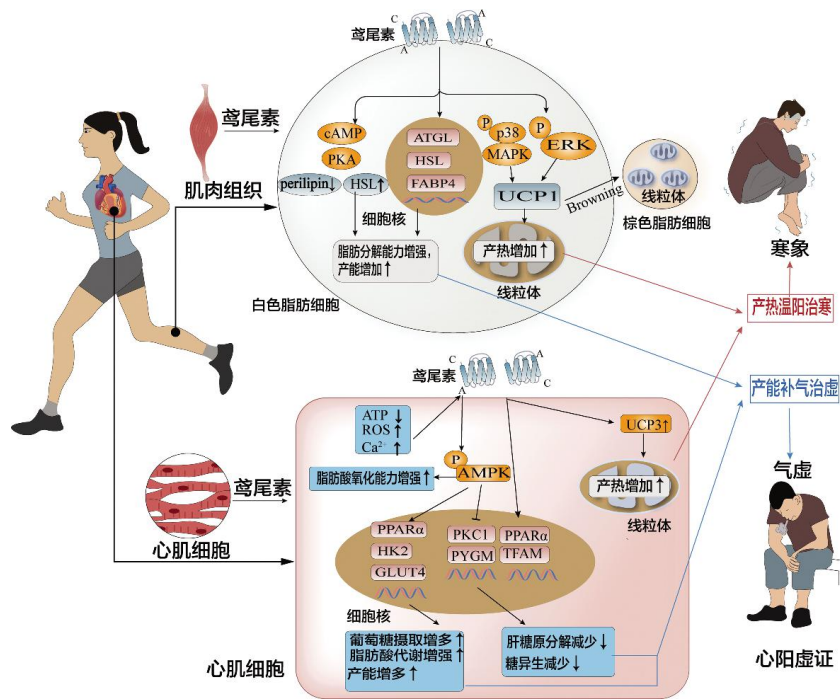


图1 鸢尾素类“阳气”作用图示

物。因此,鸢尾素的气化作用可以理解为鸢尾素改变了这些基本物质的相互转化,旨在满足机体不同的能量需求。

鸢尾素促进白色脂肪细胞褐变,使脂质分解增多;同时促进葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter type 4, GLUT4)在棕色脂肪细胞细胞膜上高表达,使线粒体数量增加,促进能量生成^[41]。鸢尾素还可通过环腺苷酸/蛋白激酶A/激素敏感性脂肪酶-脂滴包被蛋白(cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/hormone sensitive lipase-perilipin, cAMP/PKA/HSL-perilipin)途径和上调脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)、HSL、脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)改善脂代谢紊乱,增强脂肪降解作用^[43-44];在心肌细胞中,鸢尾素可因细胞内ATP含量降低和ROS或Ca²⁺浓度过高激活AMPK通路,从而使葡萄糖摄取相关基因GLUT4和己糖激酶(hexokinase 2, HK2)以及脂肪酸代谢相关基因PPAR α 表达增高,促使葡萄糖摄取增多和脂肪酸代谢增强。同时,AMPK还可通过抑制糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase, PYGM)和蛋白激酶C1(protein kinase C1, PKC1)表达减少肝糖原分解和糖异生^[45-46]。

由此可知,鸢尾素能改善葡萄糖和脂肪酸代谢,

提高能量生成,促进白色脂肪细胞和心肌细胞线粒体产热(见图1)。因此,我们推测鸢尾素缺乏可能是CHF心阳虚证“气虚”和“寒象”的内在机制。

5 总结

综上所述,“动则生阳”理论为探索“阳气”的本质提供了新的视角,揭示出运动改善心阳虚状态的根本机制在于机体在运动后产生的某种物质,这种物质能够有效改善“气虚”并缓解“寒象”的病理表现。本文分析了“气虚”主要与脂肪酸氧化磷酸化受阻和葡萄糖摄取障碍相关,而“寒象”主要与脂肪细胞和心肌细胞线粒体产热能力相关。鸢尾素因动而生,能促进心肌细胞内糖脂代谢、抑制糖原分解和糖异生、促进脂肪酸氧化磷酸化,还可增加线粒体产能、促进产热,并可调控心肌纤维化、逆转心室重塑、抑制心肌细胞凋亡。因此,我们推测CHF心阳虚证的生物学内涵可能与缺乏鸢尾素有关,也为后续实验研究奠定了理论基础。

参考文献

- [1] 张亚男, 斯日古楞, 杨宏昕, 等. 2023 欧洲心脏病学会心力衰竭协会《临床共识声明:慢性心力衰竭恶化的定义、流行病学、管理和预防》解读[J]. 世界临床药物, 2023, 44(10): 1017-1021.
- [2] TAYLOR C J, ORDÓÑEZ-MENA J M, ROALFE A K, et al. Trends

- in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: Population based cohort study[J]. *BMJ*, 2019, 364: 1223.
- [3] 陈莹, 刘悦, 张哲, 等. 从水湿论慢性心力衰竭不同分期的发病[J]. *中医杂志*, 2018, 59(12): 1021–1023.
- [4] 舒华, 陈新宇. 中药干预慢性心力衰竭心肌能量代谢治疗进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(3): 742–745.
- [5] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16): 1810–1852.
- [6] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895–e1032.
- [7] 舒华, 张世鹰, 王笑莹, 等. “动而生阳”理论对慢性心力衰竭患者运动康复影响分析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(11): 27–29.
- [8] HO M Y, WANG C Y. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2103.
- [9] PIEPOLI M F, CONRAADS V, CORRÀ U, et al. Exercise training in heart failure: From theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2011, 13(4): 347–357.
- [10] HO M Y, WANG C Y. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2103.
- [11] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(9): 3716–3726.
- [12] HO M Y, WEN M S, YEH J K, et al. Excessive irisin increases oxidative stress and apoptosis in murine heart[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(4): 2493–2498.
- [13] LI J M, XIE S S, GUO L, et al. Irisin: Linking metabolism with heart failure[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(10): 6003–6014.
- [14] ROSCA M G, HOPPEL C L. Mitochondrial dysfunction in heart failure[J]. *Heart Failure Reviews*, 2013, 18(5): 607–622.
- [15] CAO G Y, YANG C, JIN Z T, et al. FNDC5/irisin reduces ferroptosis and improves mitochondrial dysfunction in hypoxic cardiomyocytes by Nrf2/HO-1 axis[J]. *Cell Biology International*, 2022, 46(5): 723–736.
- [16] WANG H, ZHAO Y T, ZHANG S Y, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2017, 232(12): 3775–3785.
- [17] WANG Z, CHEN K, HAN Y, et al. Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2018, 72(6): 259–269.
- [18] ZHUO C L, XIN J J, HUANG W J, et al. Irisin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by improving AMPK-Nrf2 dependent mitochondrial fusion and strengthening endogenous anti-oxidant defense mechanisms[J]. *Toxicology*, 2023, 494: 153597.
- [19] LIAO Q, QU S, TANG L X, et al. Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2019, 40(10): 1314–1321.
- [20] PENG Q, WANG X J, WU K, et al. Irisin attenuates H2O2-induced apoptosis in cardiomyocytes via microRNA-19b/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 10(7): 7707–7717.
- [21] LI R L, WANG X X, WU S S, et al. Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(10): 17578–17588.
- [22] 国家市场监督管理总局, 中国国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第2部分: 证候: GB/T 16751.2—2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021
- [23] 董妍, 党万太, 苗维纳. 参附汤对心阳虚型慢性心力衰竭钙调神经磷酸酶-活化T细胞核因子3信号转导通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(8): 199–201.
- [24] 姜泱. 慢性心力衰竭心阳虚证蛋白质组学研究及潜在标志物的筛选[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [25] 刘蓉芳, 郑洪波, 黄火剑, 等. 慢性心衰肾阳虚证、心阳虚证大鼠vWF、ET-1表达差异研究[J]. *江西中医药*, 2019, 50(10): 37–40.
- [26] 徐攀, 许海顺, 陈京, 等. 慢性心力衰竭心阳虚证大鼠模型的建立与评价研究[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8): 1957–1960.
- [27] 蔡虎志. 温阳振衰颗粒对慢性心衰患者及其对慢性心衰模型兔心肌细胞外信号调节激酶1/2的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [28] WANG J, ZHAO H H, CHEN J X, et al. Plasma metabolomics combined with personalized diagnosis guided by Chinese medicine reveals subtypes of Chronic heart failure[J]. *Integrative*

- Medicine Research, 2015, 4(1): 108.
- [29] 洪 芳. 慢性心力衰竭中医证候要素、临床症状与理化指标的相关性研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [30] 文 阳, 胡志希, 李欣春, 等. 对慢性心衰心阳虚证及其微观指标关系的思考[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(2): 229–232.
- [31] 许禄华, 周 旭, 蒋 峰, 等. 基于“动则生阳”理论探讨有氧运动对阳虚证慢性心力衰竭模型大鼠的作用和机制[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(3): 561–569.
- [32] TUCKER W J, BEAUDRY R I, LIANG Y Y, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: A 10-year update[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2019, 62(2): 163–171.
- [33] MORADI F, IMANI A R, FAGHIHI M. Effects of regular exercise plus food restriction on left ventricular pathological remodeling in heart failure-induced rats[J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2019, 120(4): 243–248.
- [34] TUCKER W J, LIJAUCO C C, HEARON C M Jr, et al. Mechanisms of the improvement in peak VO₂ with exercise training in heart failure with reduced or preserved ejection fraction[J]. *Heart, Lung & Circulation*, 2018, 27(1): 9–21.
- [35] JIA D D, CAI M X, XI Y, et al. Interval exercise training increases LIF expression and prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle atrophy in rats[J]. *Life Sciences*, 2018, 193: 77–86.
- [36] WANG L, GAO K, WANG D. Exercise training has restorative potential on myocardial energy metabolism in rats with chronic heart failure[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2018, 21(8): 818–823.
- [37] SOUZA R W, FERNANDEZ G J, CUNHA J P, et al. Regulation of cardiac microRNAs induced by aerobic exercise training during heart failure[J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2015, 309(10): H1629–H1641.
- [38] CAMPOS J C, QUELICONI B B, BOZI L H M, et al. Exercise reestablishes autophagic flux and mitochondrial quality control in heart failure[J]. *Autophagy*, 2017, 13(8): 1304–1317.
- [39] 张晓嫣, 孙怡春, 徐 馨. 慢性心力衰竭心肾阳虚证的研究概况[J]. 河北中医, 2017, 39(9): 1422–1425.
- [40] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463–468.
- [41] PERAKAKIS N, TRIANTAFYLLOU G A, FERNÁNDEZ-REAL J M, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(6): 324–337.
- [42] XIE C, ZHANG Y, TRAN T D, et al. Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136816.
- [43] ROSEN E D, SPIEGELMAN B M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis[J]. *Nature*, 2006, 444: 847–853.
- [44] XIONG X Q, CHEN D, SUN H J, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 1852(9): 1867–1875.
- [45] HUH J Y, MOUGIOS V, KABASAKALIS A, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99(11): E2154–E2161.
- [46] LEE H J, LEE J O, KIM N, et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK[J]. *Molecular Endocrinology*, 2015, 29(6): 873–881.

(本文编辑 周 旦)