

·理论探讨·

本文引用: 张煜珩, 刘建和. 从“气食少火”理论探析糖尿病心肌病病机演变与能量代谢特点[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1879-1885.

从“气食少火”理论探析糖尿病心肌病病机演变与能量代谢特点

张煜珩¹, 刘建和^{1,2*}

1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;2.国家中医心血管临床医学研究中心分中心,湖南长沙 410007

[摘要] 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)作为糖尿病患者心血管严重并发症之一,具有较高的发病率和病死率。心脏能量代谢紊乱被认为是 DCM 病变的关键因素,这与中医“气食少火”理论密切相关。少火的消长贯穿本病病程始终,机体内壮火与少火相争的动态过程构成了 DCM 的 3 个发展阶段:代偿期的壮火渐盛与少火耗损,失代偿期的壮火燔灼与痰瘀形成,衰竭期的少火衰微与神机涣散。本文基于“气食少火”理论,分析 DCM 的能量代谢变化,阐明其中医证候特点,并探讨通过纠正心肌异常能量代谢中断 DCM 疾病链条,延缓其临床进展,为临床治疗提供思路。

[关键词] 糖尿病心肌病;气食少火;能量代谢;中医证候本质;代偿期;失代偿期;衰竭期

[中图分类号]R255.4

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.10.022

Pathogenesis evolution and energy metabolism characteristics of diabetic cardiomyopathy from the theory of "qi is generated by moderate fire"

ZHANG Yuheng¹, LIU Jianhe^{1,2*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy (DCM), as one of the severe cardiovascular complications in diabetic patients, exhibits high incidence and mortality rates. Disturbed cardiac energy metabolism is considered a key factor in the pathogenesis of DCM, closely related to the theory of "qi is generated by moderate fire" in Chinese medicine. The waxing and waning of moderate fire permeates the entire course of the disease, and the dynamic interplay between hyperactive fire and moderate fire within the body constitutes the three stages of DCM, namely, the compensatory stage with the gradual rise of hyperactive fire and depletion of moderate fire, the decompensatory stage with exuberant hyperactive fire and the formation of phlegm and blood stasis, and the failure stage with declining moderate fire and dissipation of vital functions. Based on the theory of "qi is generated by moderate fire", this paper analyzes the changes in energy metabolism in DCM, elucidates its TCM pattern characteristics, and explores the interruption of the disease chain of DCM by correcting abnormal myocardial energy metabolism, aiming to delay its clinical progression, and provide insights for clinical treatment.

[Keywords] diabetic cardiomyopathy; qi is generated by moderate fire; energy metabolism; essence of Chinese medicine pattern; compensatory stage; decompensatory stage; failure stage

[收稿日期]2024-07-17

[基金项目]湖南省中医药管理局科研计划重点项目(D2023005,2021011);湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0234);湖南省“十四五”第二批中医药领军人才和学科带头人培养项目(湘中医药发[2024]3号);中医学湖南省世界一流培育学科(湘教发[2022]57号);省级财政中医药项目(rsk-010-05-006-01);长沙市自然科学基金项目(kq2202450)。

[通信作者]*刘建和,男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:ljhtem1@163.com。

糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种由糖尿病引起的,独立于冠状动脉病变、高血压和心脏瓣膜病等的心血管疾病,由于心肌代谢异常引起心脏结构和舒缩功能障碍的特异性心肌病,最终可发展为心力衰竭^[1-2]。DCM作为糖尿病的一种心血管并发症,是导致糖尿病患者死亡的主要原因^[3],对患者健康产生威胁并对医疗资源造成负担。现有研究表明,底物代谢利用紊乱、氧化应激、炎症、线粒体功能障碍以及心肌细胞死亡等是DCM的重要病理因素^[4],但DCM的发病机制仍不明确。目前,未发现针对DCM预防或治疗的有效措施,糖尿病患者的血糖控制并不能阻止心肌重塑及心力衰竭进展^[5]。因此,寻找DCM的防治方法迫在眉睫。中医学认为,DCM的病理因素包含气阴两虚、热毒痰瘀等,这些因素相互影响,共同推动疾病进展。根据病因、病机的不同,中医药通过辨证论治能够改善DCM患者的症状,提高其生活质量。同时,基于中医药多靶点、多通路、多角度的治疗特点,其在治疗DCM方面彰显着独特优势^[6-7]。

心脏能量代谢包括能量的生成和利用两个过程,前者涉及底物利用、氧化磷酸化和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的转运,后者指心肌细胞利用ATP进行能量供给^[8]。心脏通过调整底物的类型和比例,适应工作强度、底物可用性和激素环境的变化,从而实现产能最大化^[9]。脂肪酸是心肌的首选燃料底物,但由于其高耗氧性,反而降低了心脏机械能的效率^[10]。糖尿病患者的心脏代谢灵活性丧失,几乎完全依赖脂肪酸氧化作为能量来源,这种以底物代谢转移为特征的能量代谢紊乱是心功能恶化的始发因素^[11]。

心为“火脏”,以阳气为用,人的生理之火称为“少火”,是生命的源动力。《素问·阴阳应象大论篇》云:“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。”“气”代表人体正气,维持生理功能,“气食少火”可理解为少火对人体生理功能的温养与固护^[12]。少火相当于人体内的生物能量,通过气的运动和转化为人体提供能量,维持其生理功能,这与现代生物学中的能量代谢过程极为相似,各种生化反应使人体能量需求得到满足。DCM是在糖尿病肺脾肾阴虚、燥热不解的基础上渐及于心,影响心神、心脉、心体而出现虚、痰、瘀、水饮等多种病理表现的结果^[13]。病机演变看似复杂,实则能从壮火、

少火之间的动态演变及对人体功能影响的角度驭繁执简。中医诊治疾病的基本原则是辨证论治,其核心在于把握“证”,即对病机本质的概括。病证与病机演变相呼应,两者有共同的演变过程,张仲景所言“观其脉证,知犯何逆,随证治之”充分表明了其动态变化的特征。在DCM中,两者以能量代谢为桥梁相互对应,有助于理解DCM的中医本质,指导中医治疗,并有助于中药的机制研究。故本文基于“气食少火”理论,从能量代谢角度分析DCM的中医证候特点,探讨通过调节心肌能量代谢以延缓疾病进展的可能性,从而为DCM的临床治疗提供新思路。

1 “气食少火”的动态演变贯穿DCM病程始终

1.1 “气食少火”代偿期:壮火渐盛,耗伤少火

中医学认为,DCM的病因主要责于壮火。DCM由消渴病发展而来,消渴之为病,或饮食失节,《素问·气病论篇》载“此肥美之所发也……肥者令人内热……转为消渴”;或情志失调,《临证指南医案·三消》载“心境愁郁,内火自燃,乃消症大病”;亦或劳欲失度,《外台秘要·消渴·消中》载“房劳过度,致令肾气虚耗,下焦生热,热则肾燥,肾燥则渴”。以上病因概而统之,皆与壮火密不可分^[14]。壮火为邪气,少火为正气。张景岳在《质疑录·论气有余即是火》中阐明:“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……气为生人少火,立命之本也。”少火为平和生理之火,所生之元气是防御外邪、维持人体正常生命活动的根本;而壮火为亢盛病理之火,耗损人体元气,元气衰败无以抗衡外邪并可内生五邪,各种病理因素交织缠绵促进病情进展^[15]。消渴经久不愈,壮火之势未予遏制逐渐昌盛,销铄气阴,耗伤少火,延及于心,尽管此时“气食少火”尚可代偿,但已开启DCM发病之肇始。《丹溪心法·消渴证治》中言“心虚受之,心火散漫,不能收敛,胸中烦躁,舌赤唇红”,临床表现上仍以消渴病症状为主,DCM症状多不显著,仅于劳累或剧烈活动后出现心悸气短等表现^[13]。

在本病代偿期,心脏主要病理变化为代谢底物的转移。为了满足持续收缩的极高代谢需求,心肌细胞需要不断工作提供ATP,其产生通过对多种底物分解代谢进行,其中脂肪酸的 β -氧化占60%~80%,其余部分主要由糖类(葡萄糖和乳酸)以及酮体的氧

化产生^[16-18]。脂肪酸和葡萄糖的摄取分别由脂肪酸转运酶(cluster of differentiation 36, CD36)和葡萄糖转运蛋白4型(glucose transporter 4, GLUT4)介导,胰岛素与心肌细胞的胰岛素受体结合,促进 GLUT4 和 CD36 向肌膜移位,为心肌细胞供能;而糖尿病状态下,由于缺乏胰岛素或胰岛素抵抗引起的高血糖会导致胰岛素信号依赖性葡萄糖代谢缺陷,具体表现为 CD36 优先定位于肌膜,而 GLUT4 被内化并返回其细胞内,葡萄糖摄取减少,脂肪酸氧化增加,细胞代谢底物发生转移,心脏工作效率降低,对心脏能量代谢产生负面影响^[18-19]。且暴露于高糖环境中的蛋白质和脂质产生的晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)会交联细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,损害基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)对ECM的降解,并增加心脏硬度,导致心脏顺应性降低,出现心肌僵硬、心脏舒张功能受损和舒张功能障碍^[19-20]。

本期证候为壮火渐盛、耗伤少火。血糖乃“火源”,糖尿病患者高血糖的病理状态使其逐渐发展壮大为“壮火”^[21]。壮火灼耗阴精、克伐元气,扰乱人体正常代谢,耗伤之少火无法正常腐熟水谷化生精微,元气化生来源缺乏。机体生理阳气不足,无法推动 GLUT4 向肌膜移位,被内化回细胞,减少葡萄糖氧化;病理火气有余,推动 CD36 移位之肌膜,增加脂肪酸氧化。供能效率较高的葡萄糖摄取和代谢减少,供能效率低下的脂肪酸的摄入和 β -氧化反而增加,为保持足够的 ATP 生产水平供应能量,心肌细胞转变其代谢途径,机体以一种病态的代偿方式勉强维持“气食少火”,心肌结构和收缩功能的无实质性变化,但用超声心动图和磁共振成像可以检测到心肌舒张功能受损^[22]。

1.2 “气食少火”失代偿期:壮火燔灼,炼生痰瘀

随着病情发展,壮火积微成著,《温热经纬·余师愚疫病篇》所言“火之为病其害甚大,土遇之而焦,金遇之而镕,木遇之而焚,水不能胜则涸”,火可胜四行、败正气,对机体健康造成威胁。在 DCM 进展过程中,一方面壮火燔灼煎熬阴津,阴不制阳致壮火更亢,且壮火灼津为痰,熬血为瘀,炼生之痰瘀阻碍气血正常循行,郁积化火,助长壮火熊熊之势,形成恶性循环;另一方面少火渐衰,元气生成匮乏,加之壮火灼伤气阴、蚕食津液,继使阴液枯耗,致使心气不足、心体失养,此时“气食少火”失代偿,供能已无法

满足机体需求,临床上已出现轻、中度 DCM 症状,可见明显的消渴心悸、消渴胸痹甚至可出现消渴心力衰竭等表现^[13]。

心脏在失代偿期内的主要病理特征是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增多。多数研究表明,糖尿病患者通过增加 S6 激酶 1(S6 kinase 1, S6K1)的磷酸化信号通路促进胰岛素抵抗,磷酸化的 S6K1 使胰岛素受体底物 1 的丝氨酸磷酸化加剧,原本心肌细胞经磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路刺激 GLUT4 募集到肌膜摄取葡萄糖的过程受阻,反而降解或抑制其与 PI3K 的结合,进而阻碍 Akt 激活和下游胰岛素信号传导,下调胰岛素作用,致使心肌葡萄糖摄取、心肌糖原合成酶活性和 ATP 生成减少^[23-24]。随着时间推移,CD36 表达上调,心脏利用更多的脂肪酸满足其能量需求,一些脂质代谢物如二酰甘油和神经酰胺的升高,通过激活蛋白激酶 C 亚型损害葡萄糖代谢并抑制 Akt 信号传导,进一步减弱 GLUT4 易位和葡萄糖摄取,并可以直接或通过细胞色素 C 释放触发心肌细胞凋亡,加剧 DCM 的进展^[25]。由于脂肪酸氧化需要更高水平的氧气消耗,而心脏供能却在降低,这意味着糖尿病心脏相对缺氧,心肌细胞进行无氧糖酵解,导致乳酸和酸代谢产物的积累,这些来自糖酵解和脂肪酸氧化的有毒产物会损害 Ca^{2+} 稳态和肌细胞收缩功能^[20]。且过多的脂肪酸无法进行充分的 β -氧化,线粒体过载,细胞内脂质及其代谢产物逐渐积累形成脂毒性,加重代谢紊乱和心脏功能障碍,最终使心肌形态和结构发生改变^[19,24]。此外,由于脂肪酸过度氧化,输送到电子传输链的大量电子泄漏造成了 ROS 的增多,ROS 水平升高与心肌肥大、兴奋-收缩偶联缺陷和线粒体解偶联导致的心脏低效有关^[10]。心肌细胞中 ROS 的产生会形成恶性循环,导致 ROS 进一步产生、线粒体 DNA 损伤、脂质过氧化、蛋白质的翻译后异常修饰及炎症,心脏进行性肥大和纤维化,最终导致细胞死亡和心脏功能障碍^[26]。

本期证候为壮火燔灼、炼生痰瘀。随着心肌底物的利用转变,糖分的利用减少使血糖进一步增高,而病理之壮火并不能充分氧化利用不断增长的脂肪酸,血糖和脂质的堆积助长了壮火之势,火热氤氲不解,煎熬人体津液,打破机体正常信号传导,CD36 移位进一步增多,炼生痰瘀等病理产物,二酰甘油和

神经酰胺等脂质代谢物堆积形成脂毒性。过量且失衡的底物使得壮火发展由盛至极,少火渐衰,无以制衡燔灼之壮火,导致线粒体功能障碍和氧化应激等反应,由此产生的 ROS 等一系列病理代谢产物又会加剧壮火,扰乱机体正常代谢。此时心脏产能进一步降低,心气不充、心阳不振,加之血脉不通,心血难生,ATP 产生绝对不足,“气食少火”失代偿,水谷精微化生不足,心体失养。由此,病起于无形而发于有形,心脏结构开始改变,心肌细胞显著肥大并出现心肌纤维化和微血管损害,心功能也开始紊乱,出现早搏、房颤、传导阻滞甚至病态窦房结综合征等病理状态,最终导致收缩性心力衰竭^[13]。

1.3 “气食少火”衰竭期:少火衰微,神机涣散

壮火久羁,少火由虚转衰,“气食少火”功能衰竭,五脏功能随之衰败。心之阳气失用,心气不足运血无力致瘀,心阳不振无法充分“奉心化赤”致虚;肺失治节,通调水道失司,宗气虚弱运血乏力;脾失健运,气血生化乏源,津液输布障碍致痰饮水湿;肝失疏泄,气血津液运行不畅,滋生水湿痰瘀等病理产物;肾气羸弱,水液代谢失职,输布排泄障碍,且津液耗损使肾之虚火独亢于下,心肾不交,肾之虚火易从化于心中之火,燔灼心脉。五脏失司,精气血津液输布障碍,痰湿瘀毒相互交结蓄积为害,加之少火衰微心体失养,心功能受损,且产生的病理产物又形成新的病机加速 DCM 进展,心脏结构显著改变,DCM 进入衰竭期^[13,27]。心为君主之官,主神明,《灵枢·营卫生会》曰“血者,神气也”,心血不足、心失濡养、心气亏虚变生痰瘀,痹阻心脉,且壮火日久入络灼伤心脉,心体进行性损伤,终致心之体用俱衰,神机涣散^[28-29]。临床表现为阴阳两虚甚至阴竭阳脱的重度 DCM 症状,可见喘促不宁、气短乏力、烦躁不安或表情淡漠、肢体浮肿,甚则张口抬肩、汗出如油、四肢厥逆或昏厥谵语等症^[13]。

心脏在衰竭期的主要病理表现为心肌纤维化,这也是 DCM 发病和死亡的重要原因之一。DCM 晚期过度的脂肪酸氧化将进一步加剧呼吸链中电子的干扰,加之电子和质子通量间的低效耦合和质子穿过线粒体内膜泄漏,终将导致大量 ROS 产生和线粒体损伤,不仅如此,增加的细胞氧化应激还可使脂肪酸摄取和利用减少,心脏能量供应进一步降低,促使底物反向转移,心脏再次将能量成本较低的葡萄糖作为首选底物^[23,30]。糖尿病底物供应和代谢能力间

不平衡以及代谢毒副产物产生糖脂毒性,导致心肌损伤加剧^[31]。能量代谢紊乱及线粒体功能障碍形成的过量 ROS 和异常传导的钙信号,会导致氧化应激和心肌细胞死亡,引发炎症,炎症会进一步增加氧化应激和死亡,发生代偿性心肌肥大的同时也会引发某些细胞因子和炎症,刺激间质中的成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,产生过量的 ECM 积累,加上持续存在的高血糖会诱导 AGE,共同加剧心肌纤维化,这些异常的钙信号传导和心脏结构重塑导致心脏收缩性功能障碍,病情进一步恶化^[20]。由于 DCM 持续的代谢紊乱和内环境中长期存在的纤维化刺激物,使心脏成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)增殖增强、胶原合成增加、MMP 合成紊乱,破坏 DCM 中 ECM 合成与降解的平衡的同时激活多种力学途径,成纤维细胞增生和活化增加,引起心脏纤维化,使心脏舒张功能受阻。DCM 发展到晚期,心肌细胞损伤和凋亡加剧,坏死的心肌细胞被以胶原为基础的瘢痕所取代,替代性纤维化更加明显,最终导致心脏收缩功能障碍^[32]。

本期证候为少火衰微、神机涣散。久病正气亏虚,少火虚衰,脏腑之气衰弱,无法正常推动和调控脏腑功能,代谢紊乱,滋长痰、瘀、水饮等病理产物,导致糖脂毒性和 AGE 累积,所产生的细胞毒性之间的相互作用促使 CF 表型转化,造成 CF 分泌功能障碍,引发心脏纤维化。痰、瘀、水饮等病理产物也会阻碍全身精微营养物质的吸收布散,少火更衰,心之本体失于濡养,与此同时,病理产物又进一步恶化脏腑正常功能,两者循环往复,致使病情逐渐加重,线粒体损伤导致功能障碍,加之痰、瘀、水饮等郁久化火,氧化应激和炎症反应加剧,心肌细胞濒临死亡,由于病程进展中正气几乎耗损殆尽,精微不达心脉,难以挽救濒死的心肌细胞,最终出现替代性纤维化。心脏纤维化代表心肌功能的彻底丧失,并随病情进展逐渐加重,最终导致 DCM 不良结局的发生。该期心脏结构和功能变化更加显著,心脏彩超可见心脏扩大,射血分数明显降低(<40%),呈扩张型心肌病样改变^[13]。

2 通过固护少火实现 DCM 的防治

DCM 的演变经历了“气食少火”功能由代偿期到失代偿期,最终发展为衰竭的过程。具体而言,从代偿期开始,壮火渐盛,少火渐衰,形成痰、湿、瘀等

一系列病理产物,这些病理产物又能作为致病因素进一步干扰心脏正常功能,在加重原有病情的同时引发新的病变。在病理演变过程中,以心脏能量代谢受损为主导,加上肾素-血管紧张素-醛固酮系统的不当激活、氧化应激、炎症和免疫调节功能失调等驱动因素,导致内皮功能和心肌细胞顺应性的变化,共同促进了心脏组织间质纤维化、心脏僵硬及舒缩功能障碍,引发了临床心力衰竭综合征,发展为DCM^[24,33-34]。其防治上可以通过调节心肌能量代谢,以巩固维护“气食少火”的正常状态为宗旨。该病三期虚实夹杂,究其根源在于少火不足,故中医以扶正培本、固护少火治法为主,辅以活血化瘀、清热化痰等治法,改善心肌紊乱的能量代谢,纠正其病态代偿、失代偿和衰竭状态,从而延缓病程发展。

病变初始的代偿期中,壮火渐盛,耗伤少火,心肌代谢发生转变,治疗关键在于遏制住壮火渐盛之势,同时益气养阴,保护少火,减少脂肪酸氧化,抑制细胞代谢底物转移。例如,复方贞术调脂胶囊(Fufang Zhenzhu Tiaozhi Capsule, FTZ)通过补肾调肝健脾、化浊祛瘀,帮助维护心脏的正常代谢。FTZ由女贞子、陈皮、杜仲、白术、丹参、三七、黄连、大蓟8种药材组成,临床上常用于治疗糖尿病、高脂血症等糖脂代谢性疾病^[35-36]。通过调补脾肾,加之调畅肝之疏泄,使气阴得保,少火得救,而通过化浊祛瘀撤离壮火依赖之燃料,壮火亦难独存,从而减缓壮火对心脏的损害,维护其正常代谢。YAN等^[36]研究表明,FTZ能通过降低细胞脂肪酸摄取相关蛋白CD36和脂肪酸结合蛋白3的表达水平,调节DCM小鼠心脏的脂质代谢途径,抑制心肌细胞对脂肪酸的摄取、转运及 β -氧化,减轻心脏脂肪积聚,逆转心肌细胞的线粒体能量代谢异常。此外,人参的功效在《神农本草经·上经·人参》记载为“主补五脏……除邪气”,《本草备要·草部·人参》载其“大补元气”,能益养少火、扶助正气的同时又不留邪、压制壮火增长之势。人参皂苷中Rg3具有抗糖尿病、抗氧化、抗癌、抗炎等药理作用被广泛研究^[37]。ZHANG等^[38]根据实验数据指出,人参皂苷Rg3通过直接与过氧化物酶体增殖激活受体结合,促进其在脂肪细胞中的表达,改善脂联素分泌并促进脂联素信号传导,增强脂肪细胞的褐变并促进能量利用,调节葡萄糖和脂质代谢,缓解糖尿病心脏中的脂质蓄积和线粒体功能障碍并减轻胰岛素抵抗,对DCM具有显著的治疗潜力。

在失代偿期,壮火燔灼,炼生痰瘀,ROS增多进一步扰乱心脏代谢,治疗上需祛痰瘀、退邪热,从而减少ROS的产生。姜黄有破血行气通经的功效,能祛痰化瘀,痰瘀去则瘀积之邪热亦去,不必额外清泄壮火而火热自退。姜黄素是姜黄根茎中的提取物,能通过减轻细胞内的氧化应激反应、增加超氧化物歧化酶的表达、抑制炎症反应和减少细胞凋亡等多种途径来保护细胞免受氧化损伤^[39]。ZHAO等^[40]通过研究表明,姜黄素可以激活核因子红细胞2相关因子2/血红素氧化酶-1信号通路,抑制高水平葡萄糖(high-level glucose, HG)诱导的心肌细胞ROS产生,防止心肌氧化损伤的同时逆转心肌细胞凋亡,对DCM的保护中提供有效支持。壮火加上痰瘀积聚之郁火会燔灼正气,进一步消耗少火,因此可以补益正气,顾护少火,改善DCM终末期预后。人参作为经典的补气之品,有研究表明,其提取物人参皂苷Rb1可降低线粒体ROS生成、保护心脏功能并限制心脏纤维化^[41]。亓秉超等^[42]研究发现,人参皂苷Rb1不仅能抑制心肌凋亡相关蛋白裂解型半胱天冬酶-3的表达,而且可以增加抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2的表达,减少糖尿病小鼠心肌细胞线粒体ROS的产生,从而减少细胞凋亡,为其预防和治疗糖尿病心病提供实验证据。

在衰竭期,少火衰微,神机涣散,心脏功能严重受损,治疗上要注意益养少火、救阴回阳,延缓心肌纤维化进程,挽救濒危的心脏功能。《本草纲目·草部第十八卷·草之七·五味子》载五味子有“养五脏”之功,五脏正气得复,少火得以留存增长,遏制机体紊乱的代谢并促使其往正轨发展,延缓心肌纤维化进程,改善心脏功能。LUO等^[43]研究揭示,五味子最主要的活性成分的五味子乙素(schisandrin B, Sch B)可保护心肌细胞免受HG诱导的肥大和纤维化反应,在大鼠原代心肌细胞中Sch B能阻止HG诱导 β -肌球蛋白重链,并在心脏成纤维细胞中阻止纤维化蛋白胶原蛋白1和转化生长因子- β 1的生成。铁皮石斛(dendrobium officinale, DOE)具有益胃生津、滋阴清热之效,与糖尿病阴虚燥热的病机不谋而合,药理研究发现,其具有平衡机体糖脂代谢、改善线粒体能量代谢、减轻炎症反应和氧化应激等作用,并能一定程度上治疗糖尿病并发症^[44]。ZENG等^[45]研究发现,DOE干燥茎水溶性提取物对DCM患者具有心脏保护作用,可逆转上皮间质转化、减缓心肌

纤维化进程,其可能的机制主要与DOE加速脂质转运、抑制胰岛素抵抗、抑制上皮间质转化诱导的纤维化有关,能明显改善心脏损伤和纤维化。另外,由红参和制附子组成的参附注射液,能通过益气养阴回阳改善心肌纤维化,减轻心肌损伤并促使心肌修复。在衰竭期,心肌纤维化的长期激活会导致不良的心肌组织重构,最终影响心脏的结构和功能而致心力衰竭。郭瑾等^[46]实验表明,参附注射液能有效改善慢性心力衰竭大鼠的心功能,减轻心肌纤维化程度,降低心肌组织中的纤维化相关蛋白的表达。

3 讨论

“气食少火”理论在长期的临床实践中表现出较高的实用价值,少火温养固护人体的生理功能,疾病的治疗皆在于恢复“气食少火”的平衡状态。DCM作为一个发病机制尚未完全阐明、治疗效果不尽人意、发病率和病死率居高不下的一种疾病,抓住其普遍认可且经研究得以确定的病因病机,结合博大精深的中医经典理论对本病进行研究探讨十分重要。但如何在这一复杂病理背景下应用“气食少火”理论仍是一个重大挑战。本文尝试从DCM的中医证候着手,以能量代谢为突破口,深入探讨“气食少火”在不同阶段的动态演变及其在病程中的具体作用,并根据病程不同阶段主要病机采取相应的治法并找出相关治疗药物。针对代偿期,重点在于抑制壮火、保护少火,减少脂肪酸氧化,保持心肌代谢平衡;失代偿期则着重祛痰瘀、退邪热,减少ROS产生,防止心肌功能进一步恶化;在衰竭期应侧重于益养少火、救阴回阳,延缓心肌纤维化进程,挽救心脏功能。通过固护少火,结合中西医的多种治疗方法,可以有效延缓DCM病情的发展,改善心脏功能,提高患者的生活质量。通过具体化的分期有助于中药的精准应用,进而可以指导中医的现代科学研究,通过研究其作用机制有助于中医药的临床转化。

然而,现有研究多集中于基础理论,缺乏足够的临床证据验证该理论在DCM中的有效性,未来研究应加强中西医结合治疗方法的临床验证,从多角度揭示该理论对本病的病因病机以及理法方药的具体运用,探索更有效的治疗方案。这不仅将为DCM的中医治疗提供新的科学依据,也有望为其整体病机的研究开辟新方向。

参考文献

- [1] MURTAZA G, VIRK H U H, KHALID M, et al. Diabetic cardiomyopathy—A comprehensive updated review[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2019, 62(4): 315–326.
- [2] DILLMANN W H. Diabetic cardiomyopathy[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(8): 1160–1162.
- [3] WANG M R, LI Y S, LI S, et al. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 851941.
- [4] RITCHIE R H, ABEL E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease[J]. *Circulation Research*, 2020, 126(11): 1501–1525.
- [5] LI N, ZHOU H. SGLT2 inhibitors: A novel player in the treatment and prevention of diabetic cardiomyopathy[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14: 4775–4788.
- [6] 孙 榕, 李瑞丰, 赵泉霖. 中医药治疗糖尿病心脏病相关研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(8): 915–919.
- [7] 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脏病研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 242–250.
- [8] 苏 莎, 王 蕾, 陆梓雯, 等. 从“心脾相关”理论探讨心力衰竭心脏能量代谢障碍[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(3): 562–566.
- [9] WASYLUK W, NOWICKA-STKA P, ZWOLAK A. Heart metabolism in sepsis-induced cardiomyopathy—unusual metabolic dysfunction of the heart[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(14): 7598.
- [10] AMARAL N, OKONKO D O. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2015, 12(4): 239–248.
- [11] BAYEVA M, SAWICKI K T, ARDEHALI H. Taking diabetes to heart: Deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2013, 2(6): e000433.
- [12] 李书芳. 学习内经对“壮火散气 少火生气”一节经文的一点体会[J]. *中医杂志*, 1960(5): 62–63.
- [13] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病心脏病病证结合诊疗指南(2021–12–31)[J]. *世界中医药*, 2022, 17(12): 1641–1653.
- [14] 艾思南, 王 珍, 郑慧娟, 等. 基于“低氧”机制探讨糖尿病肾脏病“壮火食气”的科学内涵[J]. *环球中医药*, 2021, 14(4): 602–605.
- [15] 晁若瑜, 魏永彬, 孙德禹, 等. 《黄帝内经》少火壮火解析及医案举隅[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(5): 564–568.
- [16] JASWAL J S, KEUNG W, WANG W, et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation: A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 1813(7): 1333–1350.
- [17] WENDE A R, BRAHMA M K, MCGINNIS G R, et al. Metabolic

- origins of heart failure[J]. *JACC Basic to Translational Science*, 2017, 2(3): 297-310.
- [18] 陈艳艳, 周洁, 卢作维, 等. 糖尿病心肌病发病机制及治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8): 957-964.
- [19] TAN Y, ZHANG Z G, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Pre-clinical and clinical evidence[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, 17(9): 585-607.
- [20] HU X Y, BAI T, XU Z, et al. Pathophysiological fundamentals of diabetic cardiomyopathy[J]. *Comprehensive Physiology*, 2017, 7(2): 693-711.
- [21] 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.
- [22] JIA G H, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016, 12: 144-153.
- [23] MANDAVIA C H, PULAKAT L, DEMARCO V, et al. Over-nutrition and metabolic cardiomyopathy[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2012, 61(9): 1205-1210.
- [24] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [25] DIRKX E, SCHWENK R W, GLATZ J F C, et al. High fat diet induced diabetic cardiomyopathy[J]. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 2011, 85(5): 219-225.
- [26] PENG M L, FU Y, WU C W, et al. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 907757.
- [27] 杨洛琦, 谢连娣, 周莉君. 从藏象理论探析糖尿病心肌病[J]. *陕西中医*, 2022, 43(10): 1423-1426.
- [28] 黄旭文, 严志鹏, 施琦, 等. “血-脉-心-神”一体观辨治糖尿病心肌病思路探析[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 831-835.
- [29] 唐雨, 王卫, 王丽娜, 等. 从象思维论生脉散防治糖尿病心肌病[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(6): 130-134.
- [30] HUE L, TAEGTMEYER H. The Randle cycle revisited: A new head for an old hat[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2009, 297(3): E578-E591.
- [31] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: Impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(124): 121-141.
- [32] CHENG Y N, WANG Y, YIN R L, et al. Central role of cardiac fibroblasts in myocardial fibrosis of diabetic cardiomyopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1162754.
- [33] MURARKA S, MOVAHED M R. Diabetic cardiomyopathy[J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2010, 16(12): 971-979.
- [34] 葛淑瑜, 杨文娟, 孙萍萍, 等. 心肌底物能量代谢在糖尿病心肌病中的研究进展[J]. *心电与循环*, 2021, 40(4): 450-452.
- [35] 谭海波, 张小雨, 任宇晴, 等. 复方贞术调脂胶囊干预糖尿病肾病的网络药理学分析及实验验证研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(8): 3127-3136.
- [36] YAN M L, LIU S P, ZENG W R, et al. The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating cardiac abnormal lipid metabolism and mitochondrial dynamics in diabetic mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2023, 164: 114919.
- [37] LEE H, KONG G, TRAN Q, et al. Relationship between ginsenoside Rg3 and metabolic syndrome[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 130.
- [38] ZHANG C Y, YU H F, YE J X, et al. Ginsenoside Rg3 protects against diabetic cardiomyopathy and promotes adiponectin signaling via activation of PPAR-γ[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(23): 16736.
- [39] 贺莹, 张夏夏, 黄聪, 等. 姜黄素对小鼠小肠上皮细胞氧化应激损伤的保护作用及机制研究[J]. *动物营养学报*, 2024, 36(7): 4654-4664.
- [40] ZHAO Y T, PAN B J, LV X Y, et al. Ferroptosis: Roles and molecular mechanisms in diabetic cardiomyopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1140644.
- [41] JIANG L J, YIN X J, CHEN Y H, et al. Proteomic analysis reveals ginsenoside Rb1 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS production from mitochondrial complex I[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1703-1720.
- [42] 亓秉超, 胡朗, 邱继欢, 等. 人参皂苷 Rb1 通过上调 PGC-1α 缓解糖尿病心肌病[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(1): 19-23, 29.
- [43] LUO W, LIN K, HUA J Y, et al. Schisandrin B attenuates diabetic cardiomyopathy by targeting MyD88 and inhibiting MyD88-dependent inflammation[J]. *Advanced Science*, 2022, 9(31): e2202590.
- [44] 胡学芳, 彭川, 秦灵灵, 等. 铁皮石斛治疗糖尿病的药理机制研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(4): 852-860.
- [45] ZENG J, LI D N, LI Z B, et al. Dendrobium officinale attenuates myocardial fibrosis via inhibiting EMT signaling pathway in HFD/STZ-induced diabetic mice[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2020, 43(5): 864-872.
- [46] 郭瑾, 王梓仪, 张倩, 等. 基于 miR-139/Wnt/β-catenin 信号通路探讨参附注射液对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(2): 197-205.