

基于“中医脾 - 线粒体”探讨益气健脾法治疗慢性心力衰竭

董莹¹, 郑琼莉^{2*}

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属中西医结合医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年10月8日; 录用日期: 2022年11月17日; 发布日期: 2022年11月28日

摘要

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种心血管疾病的终末阶段, 随着社会老龄化趋势, 心衰的伤残调整生命年及医疗负担逐渐加重。在慢性心力衰竭病机中, 线粒体功能障碍的作用日渐凸显, 它不仅降低心肌细胞能量供应, 也能诱发氧化应激导致的心肌细胞凋亡。中医学认为, 脾气虚弱, 气血乏源, 心失所养可致慢性心衰; 脾失运化, 水湿内停, 上犯凌心, 亦可致心衰。总结发现“中医脾”与线粒体在概念、作用范围、功能特点方面有诸多联系。基于此, 本文以“中医脾 - 线粒体”理论为切入点, 分别从宏观、微观角度阐述脾虚在慢性心衰发展中的作用, 提出用益气健脾法治疗心衰之本, 以期为慢性心力衰竭的治疗提供理论支持, 并为中医理论阐释线粒体功能障碍促进慢性心衰进展机制的现代研究奠定基础。

关键词

“中医脾 - 线粒体”, 脾虚, 线粒体功能障碍, 益气健脾法, 慢性心力衰竭

Discussion on the Treatment of Chronic Heart Failure by Spleen-Strengthening and Qi-Invigorating Therapy Based on the “Spleen-Mitochondria in TCM”

Ying Dong¹, Qiongli Zhen^{2*}

¹The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Affiliated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

*通讯作者。

Abstract

Chronic heart failure is the terminal stage of various cardiovascular diseases. With the increase of aging population, the disability-adjusted life years and medical burden of heart failure are increasing. In the pathogenesis of chronic heart failure, mitochondrial dysfunction plays an increasingly prominent role, which not only reduced the energy supply of cardiomyocytes, but also induced oxidative stress, which led to apoptosis of cardiomyocytes. In Traditional Chinese Medicine (TCM), "spleen deficiency" can lead to deficiency of "qi" and "blood", which is the pathogenesis of chronic heart failure. It is found that the spleen of traditional Chinese medicine has many relations with mitochondria in concept, acting range, functional characteristics. So, in this paper, we will take the theory of "spleen-mitochondria in TCM" as the breakthrough point, elucidate the role of "spleen deficiency" in the development of chronic heart failure from the macro and micro angles, and put forward the treatment of heart failure by invigorating qi and invigorating spleen, in order to provide theoretical support for the treatment of chronic heart failure and lay the foundation for modern research on the mechanism of mitochondrial dysfunction promoting the progression of chronic heart failure by TCM theory.

Keywords

"Spleen-Mitochondria in TCM", Spleen Deficiency, Mitochondrial Dysfunction, Spleen-Strengthening and Qi-Invigorating Therapy, Chronic Heart Failure

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性心力衰竭指在多种病理因素作用下, 心肌收缩或舒张功能不全, 心脏泵血能力下降, 是多种心血管疾病的终末阶段[1]。据《2021年中国心血管病医疗质量报告》统计分析, 心力衰竭的住院率仅次于冠心病, 但其平均住院时长及院内死亡率位居第一, 造成了沉重的医疗负担[2]。除规范化西药治疗方案外, 中医药也可较好地缓解慢性心衰患者的症状, 有效降低住院率, 利于医疗资源的合理分配[3]。在中医病机方面, 脾虚与慢性心衰的发生发展密切相关[4] [5]。脾主运化, 为“气血生化之源”, 能将水谷精微转化为气、血、精、津液, 营养全身[6]。线粒体在真核细胞中广泛分布, 能将糖、脂、蛋白质的能量转化为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 为细胞各种功能活动提供能量支持[7]。由此可见, 两者在概念、作用范围、功能特点上有着许多相似之处。

2. “中医脾 - 线粒体”的理论内涵

在 20 世纪 80 年代有学者首次提出“中医脾 - 线粒体”相关假说, 认为中医理论中的“脾”并非现代医学中的脾脏, 中医“脾”为一个系统, 基本囊括了消化系统的功能, 并与免疫功能、能量代谢等息息相关[8]。线粒体是细胞中的能量转化工厂, 为机体各项生命活动提供能量[9] [10]。我们总结了相关研究发现中医“脾”与线粒体的相似之处如下:

2.1. 中医“脾”与线粒体概念对应

线粒体通过营养物质的糖酵解、氧化磷酸化产生 ATP, 促进各项生命活动的进行, 而中医脾为“后天之本”, 将水谷精微化生为气, 贯穿人体生长发育全过程。线粒体为全身代谢活动提供了必要的能量基础, 若线粒体功能障碍则表现为机体代谢功能低下。中医学认为, 线粒体功能障碍导致的能量产生不足、供应障碍、肌细胞收缩乏力等病理状态与中医的脾虚状态相对应。

2.2. 中医“脾”与线粒体作用范围对应

脾胃为后天之本, 脾虚失于运化, 则气血化生不足, 其产生的影响范围十分广泛, 内可至各个脏腑、外可达筋肉腠理, 《灵枢》曰: “其流溢之气, 内溉脏腑, 外濡腠理”。线粒体广泛分布于全身真核细胞内, 为各个系统、器官的功能活动供应能量, 这与中医脾脏功能范围广泛的特点相对应。

2.3. 中医“脾”与线粒体功能特点对应

2.3.1. “脾主运化”与线粒体

中医“气”的产生源于脾胃运化水谷, 若水谷摄入不足, 则“气”生成减少; 若脾运化失常, “气”生成亦减少; 两者最终均导致气虚, 气虚日久渐为阳虚。而且气虚也会导致中医脾的功能下降, 形成恶性循环。ATP 的产生源于营养物质经线粒体三羧酸循环、氧化磷酸化代谢, 若营养物质(水谷精微)供应不足, 则 ATP 生成减少, 若线粒体酶功能障碍(脾运化失常), 则 ATP 生成亦减少[11][12]。李振钰等[13]通过饥饱交替 + 游泳劳倦法建立脾虚大鼠模型, 与正常组相比, 脾虚组大鼠心肌细胞 ATP 水平降低, 心肌收缩力下降, 心脏射血百分数减少($P < 0.05$)。

2.3.2. “脾主生血、统血”与线粒体

《素问·脏象别论》曰: “血者水谷之精也, 源源而来, 而实生化于脾”《灵枢·决气篇》曰: “中焦受气取汁, 变化而赤是谓血”。脾生血依赖于其运化功能正常运行, 这也是“脾为气血生化之源”的生理基础。现代医学中, 血红素是血红蛋白的重要组分, 由线粒体内琥珀酸单酰辅酶 A 与甘氨酸结合在酶的催化下生成原卟啉 IX, 原卟啉 IX 再与亚铁离子结合而生成[14]。“脾统血”实则依赖于脾气固摄作用, 气能载血, 也能摄血。现代医学认为, 血液在脉管内的正常运行, 有赖于血管内膜的完整性, 若内膜缺损则可诱发一系列血小板聚集、纤维素形成等消耗 ATP 的过程来完成止血, 维持正常血运。

2.3.3. “脾在体合肉, 主四肢”与线粒体

“脾在体合肉, 主四肢”指四肢乃至全身肌肉在受到气血地充分滋养后才能强壮有力, 这与脾胃运化功能密不可分。现代生物学阐释, 骨骼肌细胞内含有丰富的线粒体, 因为肌肉收缩是靠肌丝滑行来实现, 而滑行过程需要水解 ATP 释放能量, 形成横桥-ADP-Pi 复合物, 如此横桥可继续与新的位点结合, 并通过钙离子的隔离、释放, 横桥不断结合、解离, 反复摆动, 肌节缩短, 发生肌肉收缩[15]。

3. 线粒体功能障碍促进心力衰竭的发展

3.1. 线粒体生物合成功能下降促进心衰的发展

心脏是一个能量需求旺盛的器官, 心肌 95% ATP 来自线粒体的氧化代谢。一项研究利用 ^{31}P 磁共振波谱评估心脏能量状态, 直接测量了正常人与心力衰竭患者心脏中肌酸激酶(creatine kinase, CK)反应的 ATP 通量, 对比发现在轻度至中度心力衰竭患者中, 通过 CK 反应的 ^{31}P 心脏 ATP 通量减少了 50%, 提示心力衰竭患者的心肌存在能量供应不足[16]。另一项研究用同样的方法, 发现射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者比正常人的心脏肌酸磷酸盐/ATP (Pcr/ATP)比值明显降低, 表明 HFpEF 患者心肌能量储备减少[17]。

3.2. 线粒体酶活性下降促进心力衰竭的发展

线粒体内的各种代谢过程依赖于线粒体内膜上的酶蛋白催化, 超过 60%的线粒体蛋白含有乙酰化位点, 线粒体蛋白的乙酰化/去乙酰化被认为是线粒体代谢和功能的关键调节因子, 其中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖性去乙酰化酶 3 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-3, SIRT3)是主要的线粒体去乙酰化酶, 参与调节脂肪酸氧化、三羧酸循环、电子传递链和氧化磷酸化的蛋白质活性[18]。在心衰患者的心肌中, 由于 SIRT3 缺乏引起两种线粒体代谢酶(丙酮酸脱氢酶和 ATP 合酶)的总体乙酰化以及特异性赖氨酸乙酰化增加, 降低两者活性, 并损害了线粒体三羧酸循环、电子传递链的功能[19]。

3.3. 线粒体活性氧促进心力衰竭的发展

在衰竭心脏中, 心肌细胞内的大部分活性氧(reactive oxygen species, ROS)是由线粒体的电子传递链产生[20], 过量 ROS 会破坏蛋白质和脂质, 触发细胞死亡级联反应, 并引起细胞能量网络的同步崩溃[21]。此外, 线粒体 ROS 可触发离子通道的打开, 如线粒体通透性过渡孔(mPTP)或内膜负离子通道(IMAC), 使 mPTP 瞬时或永久性崩溃, 进而导致线粒体膜破裂, 甚至细胞死亡[22]。线粒体靶向氧自由基清除已被证明在心力衰竭动物模型中有益[23]。

4. 中医脾虚与心力衰竭线粒体功能障碍状态

4.1. 中医脾虚为慢性心衰病机之本

心力衰竭是诸多心血管疾病的终末阶段, 也是一个动态发展的过程。心衰前期主要为气虚, 其不仅表现为心气不足, 胸中宗气运转无力, 也表现为正气亏虚, 全身机能活动衰弱。心衰后期, 气虚日久渐至阳虚, 心阳虚无力鼓动血行, 则络脉瘀滞, 心阳虚失于蒸腾温煦, 则水饮、痰浊内生。故心衰为本虚标实之病, 本虚为心气虚、心阳虚, 标实为水饮、痰浊、血瘀。

《素问·举痛论》曰: “百病皆生于气”, 脾胃为后天之本, 气血生化之源, 《灵枢·邪客》曰: “五谷入于胃, 其糟粕、津液、宗气分为三隧。”李东垣《脾胃论》曰: “夫饮食入胃, 阳气上行, 津液与气, 入于心, 贯于肺, 充实皮毛, 散于百脉。”说明脾胃运化水谷功能正常, 则气血化源充足, 则胸中宗气得以充实, 血脉运行得以顺畅。此外, 宗气居于胸中, 心亦居于胸中, 宗气可“贯心脉而行呼吸”, 故心气的化生离不开宗气的灌注, 心气的运行离不开宗气的推动。综上, 脾胃的运化功能, 与宗气、心气的生成密切相关, 若脾虚失于运化, 则气血生化乏源, 致胸中宗气下陷、心气亏虚, 出现心衰前期症候。

心衰后期, 阳虚水泛, 痰浊壅阻, 水饮内停, 瘀血内生。一方面因心气亏虚日久渐为阳虚, 《景岳全书》“凡人之气血犹源泉也, 盛则流畅, 少则壅滞, 故气血不虚则不滞, 虚者无有不滞者”, 心阳虚衰, 无力鼓动血液运行则生瘀血, 无力温煦水液蒸腾则生水饮, 水饮积聚胸中, 久而生为痰浊。另一方面, 脾居于中焦, 主运化水液, 为津液输布之枢纽, 若脾失运化, 则水湿内停。“湿为阴邪, 易袭阳位”, 且心与脾在解剖位置上相邻, 在五行上为母子之脏, 沈金鳌《杂病源流犀烛》曰: “脾也者, 心君储精待用之府也。瞻运用, 散精微, 为胃行津液, 故其位即在广明之下, 与心紧切相承”, 故脾胃停聚之水饮, 易上凌心胸, 痹阻阳气, 出现心阳不振, 血脉凝滞; 日久聚而为痰, 外阻筋肉, 内阻脏腑, 气血运行不畅乃生瘀血, 表现为心衰后期症候。

4.2. 线粒体功能障碍为脾虚的微观体现

现代医学发现, 在脾虚患者中线粒体结构破坏和功能障碍的现象普遍存在, 如刘友章等[8]通过透射

电镜观察人体胃黏膜组织细胞内部的结构、形态,与正常受试者相比,脾虚患者胃黏膜壁细胞及浆细胞中的线粒体数量减少、形态肿胀、基质变淡、嵴膜断裂。这是最早发现脾虚患者体内存在线粒体结构破坏的研究。屈小虎等[24]用游泳疲劳加饮食失节法构建脾气虚大鼠模型,检测大鼠心肌细胞线粒体内各种酶的活性以及产能效应,发现与正常组相比,脾气虚组大鼠心肌细胞线粒体呼吸链复合物(complex I, complex II, complex III, complex IV)活性、柠檬酸合酶活性均明显降低,心肌 ATP 含量降低($P < 0.05$)。柠檬酸合酶(citrate synthase, CS)为三羧酸循环第一步限速酶,线粒体呼吸链复合物为电子传递链中的关键蛋白。说明脾虚状态下线粒体三羧酸循环和氧化磷酸化过程受到抑制,ATP 产生量也随之减少。宋飞飞等[25]通过饮食不节加劳倦建立脾气虚模型大鼠,检测线粒体 ROS、线粒体膜电位及线粒体动力学相关蛋白表达,与正常组比较,脾气虚组大鼠线粒体膜电位、Mfn 及 Opa 蛋白表达下降,ROS 及 Drp1 蛋白均显著上升($P < 0.05$);ROS 是线粒体氧化磷酸化的副产物,其堆积可引起细胞内活性蛋白结构破坏,诱发氧化应激;Drp1 蛋白是调控线粒体分裂过程的关键蛋白,Mfn 及 Opa 蛋白是调控线粒体融合的关键蛋白,线粒体分裂增强、融合减少,会导致异常子代线粒体产生增多;说明脾虚状态下线粒体损伤与氧化应激增强、线粒体动力学异常相关。脾虚状态下出现的各种线粒体异常均可导致其功能障碍,发生于心肌细胞则可导致心衰的进展加重。

5. 从益气健脾法探索心力衰竭治疗

孙思邈提出“心劳甚者,补脾气以益之,脾旺则感之于心矣”,脾气虚可导致心气不足及痰浊、水饮、瘀血的病理状态,故心力衰竭的治疗当以健脾益气为主,辅以化痰、祛瘀、逐水之药。邓铁涛教授曾提出“五脏中皆有脾气,而脾胃中亦有五脏之气”,慢性心衰的治疗离不开脾胃功能调节[26]。王磊等[27]将慢性心衰患者随机分为两组,观察组用调脾护心方治疗,对照组用参益气颗粒治疗,对比发现观察组患者左室射血分数、心输出量、明尼苏达心衰生活质量评分、6 min 步行试验、血 BNP 等指标均较对照组改善($P < 0.05$)。其中,调脾护心方为实脾饮合保元汤加减,能益气健脾,化痰逐水,较单纯补气法而言,更适用于心衰虚实夹杂的病机特点。秦佳枫等[28]观察健脾活血方治疗慢性心衰患者,发现治疗组与对照组相比,患者中医证候积分、血 BNP 均改善($P < 0.05$),心脏射血分数、左室舒张末容积均有所提高($P < 0.05$),表明健脾活血方能有效改善慢性心衰患者的临床症状及心功能。勇入琳等[29]用饮食不节 + 劳倦过度法建立脾虚模型大鼠,并予电针刺激双侧“足三里”穴治疗,与模型组比较,足三里组大鼠精神状态好转,骨骼肌纤维排列有序,线粒体形态正常,且 ATP 含量明显上升($P < 0.05$),说明电针刺激双侧足三里可起到益气健脾的治疗效果,并能有效改善脾虚大鼠的线粒体结构与功能。以上研究均显示,益气健脾类方剂及针灸对心衰的治疗有积极作用。

6. 验案举隅

患者,女,84岁,2021年6月21日初诊。主诉:乏力、纳差半月余。心脏彩超示:左室舒张末期内径 56 mm、左室射血分数 52%;既往有高血压 3 级、冠心病病史,曾行冠状动脉支架植入术。刻诊:肢体倦怠,纳食不佳,活动后气促,早醒,大便溏,双下肢轻度水肿,舌淡红边有齿痕、苔白腻,脉沉细。血压 130/65 mmHg,心率 83 次/分,律齐。西医诊断:慢性充血性心力衰竭。中医诊断:心衰病,证属气虚痰凝证。中药处方:党参 15 g,炒白术 10 g,茯苓 12 g,炙甘草 6 g,桂枝 6 g,泽泻 10 g,陈皮 6 g,法半夏 9 g,焦山楂 10 g,丹参 10 g,酸枣仁 20 g,制远志 10 g,石菖蒲 10 g,川芎 6 g。水煎服,每日 2 剂,共 14 天。后患者定期复诊,诉乏力、纳差较前好转,仍有早醒,上方酸枣仁改为 30 g,加合欢皮 10 g,合欢花 10 g,继续口服 14 剂。随诊半年,患者精神状态可,食欲增进,活动耐量较前提升。

按:本案患者高龄,脾气不足,无力运化水谷,则纳食不佳;气虚,全身机能减退则肢倦乏力;脾

气虚弱, 气血生化乏源, 则心血不足, 加之有冠心病、心衰基础病史, 易出现血行瘀滞; 心神不宁, 则失眠; 脾失运化, 水液代谢功能失常, 水饮停聚, 阻碍胃肠蠕动, 出现便溏。故用四君子汤化裁, 共奏益气健脾之功。

7. 小结

本文基于“中医脾-线粒体”相关理论, 从多个角度阐述“中医脾”与线粒体之间的联系, 梳理了线粒体功能障碍在慢性心衰发展中的作用, 指出了在病因病机上: 脾虚为慢性心衰病机之本, 并贯穿其发生发展的全过程, 而线粒体产能下降、氧化应激等则是脾虚的微观体现; 在治疗上: 益气健脾中药对线粒体结构、功能有明显改善作用, 对慢性心衰患者症状有明显缓解。综上, 将“中医脾”与线粒体理论相联系, 有望为中西医结合治疗慢性心衰提供新思路。

参考文献

- [1] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 马文君, 马涵萍, 王运红, 等. 《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(11): 1041-1064.
- [3] Fu, S., Zhang, J., Gao, X., et al. (2010) Clinical Practice of Traditional Chinese Medicines for Chronic Heart Failure. *Heart Asia*, 2, 24-27. <https://doi.org/10.1136/ha.2009.001123>
- [4] 周颖, 江慧楠, 蒋卫民. 从“心受气于脾”防治心力衰竭探析[J]. 中国中医急症, 2021, 30(10): 1848-1850+1854.
- [5] 李雪萍, 雷鸣, 张宝成, 等. 慢性心力衰竭从脾论治研究进展[J]. 河北中医, 2019, 41(11): 1748-1755.
- [6] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [7] van der Blik, A.M., Sedensky, M.M. and Morgan, P.G. (2017) Cell Biology of the Mitochondrion. *Genetics*, 207, 843-871. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300262>
- [8] 刘友章, 宋雅芳, 劳绍贤, 等. 胃脘痛患者胃黏膜超微结构研究及中医“脾-线粒体相关”理论探讨[J]. 中华中医药学刊, 2007(12): 2439-2442.
- [9] 闫明静, 黎健, 沈涛. 心脏衰老过程中结构和功能的变化及其细胞和分子作用机制[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(11): 1437-1443.
- [10] Zhou, B. and Tian, R. (2018) Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure. *Journal of Clinical Investigation*, 128, 3716-3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
- [11] Lopaschuk, G.D., Karwi, Q.G., Tian, R., et al. (2021) Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circulation Research*, 128, 1487-1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
- [12] Sabbah, H.N. (2020) Targeting the Mitochondria in Heart Failure: A Translational Perspective. *JACC: Basic to Translational Science*, 5, 88-106. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.07.009>
- [13] 李振钰, 许欣竹, 刘文俊, 等. 脾气虚大鼠心肌细胞线粒体 Lon 蛋白酶和 ClpXP 复合物表达的研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3616-3619.
- [14] Swenson, S.A., Moore, C.M., Marcero, J.R., et al. (2020) From Synthesis to Utilization: The Ins and Outs of Mitochondrial Heme. *Cells*, 9, Article No. 579. <https://doi.org/10.3390/cells9030579>
- [15] Giorgi, C., Marchi, S. and Pinton, P. (2018) The Machineries, Regulation and Cellular Functions of Mitochondrial Calcium. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19, 713-730. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0052-8>
- [16] Weiss, R.G., Gerstenblith, G. and Bottomley, P.A. (2005) ATP Flux through Creatine Kinase in the Normal, Stressed, and Failing Human Heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 808-813. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408962102>
- [17] Phan, T.T., Abozguia, K., Nallur Shivu, G., et al. (2009) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated with Myocardial Energy Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.012>
- [18] Parodi-Rullán, R.M., Chapa-Dubocq, X.R. and Javadov, S. (2018) Acetylation of Mitochondrial Proteins in the Heart: The Role of SIRT3. *Frontiers in Physiology*, 9, Article No. 1094. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01094>
- [19] Zhang, X., Ji, R., Liao, X., et al. (2018) MicroRNA-195 Regulates Metabolism in Failing Myocardium via Alterations

- in Sirtuin 3 Expression and Mitochondrial Protein Acetylation. *Circulation*, **137**, 2052-2067. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030486>
- [20] Weissman, D. and Maack, C. (2021) Redox Signaling in Heart Failure and Therapeutic Implications. *Free Radical Biology & Medicine*, **171**, 345-364. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.013>
- [21] Brown, D.A., Perry, J.B., Allen, M.E., *et al.* (2017) Expert Consensus Document: Mitochondrial Function as a Therapeutic Target in Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 238-250. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.203>
- [22] Anderson, E.J., Rodriguez, E. anderson, C.A., *et al.* (2011) Increased Propensity for Cell Death in Diabetic Human Heart Is Mediated by Mitochondrial-Dependent Pathways. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **300**, H118-H124. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00932.2010>
- [23] Winterbourn, C.C. (2008) Reconciling the Chemistry and Biology of Reactive Oxygen Species. *Nature Chemical Biology*, **4**, 278-286. <https://doi.org/10.1038/nchembio.85>
- [24] 屈小虎, 陈慧, 黄玲, 等. 脾气虚证和脾不统血证模型大鼠脾脏能量代谢的比较研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1355-1358.
- [25] 宋飞飞, 范英丽, 刘慧慧, 等. 脾气虚大鼠股四头肌细胞线粒体动力学和自噬相关蛋白表达的研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 2046-2048.
- [26] 金政, 吴伟, 皮建彬, 等. 国医大师邓铁涛辨治心力衰竭的经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(6): 754-755.
- [27] 汪磊, 陈炜. 基于“心脾相关理论”的调脾护心方对慢性心力衰竭心室重构和预后的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 144-149.
- [28] 秦佳枫, 徐瑛. 健脾活血方治疗慢性充血性心力衰竭 C 期的临床研究[J]. 中医药导报, 2017, 23(24): 88-89+95.
- [29] 勇入琳, 董佳梓, 张立德, 等. 电针“足三里”对脾气虚大鼠骨骼肌组织超微结构及线粒体动力学的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(1): 15-20.