

从“血气不和”理论探讨“代谢灵活性”失衡在糖尿病心肌病的作用

王红芹, 徐凤芹, 周庆兵, 刘晓林, 刘蓁, 张颖*

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 糖尿病心肌病是独立于冠心病、高血压及其他危险因素情况下的心室功能障碍,可进展为心力衰竭。代谢灵活性失衡是导致糖尿病心肌病变的根本因素,其特点是营养感知扭曲、底物转换迟钝和能量平衡受损。糖尿病/胰岛素抵抗状态下,心脏脂肪酸氧化增加而葡萄糖氧化减少,使心脏代谢灵活性失衡,心脏不能根据条件变化(如进食/禁食、休息/运动)灵活转换底物,使心肌细胞能量生成减少,久之引起心脏功能障碍;另一方面,脂肪酸摄取过多超过了线粒体的 β 氧化能力,引起心脏脂质积聚,葡萄糖氧化减少使进入己糖胺生物合成途径及磷酸戊糖途径的葡萄糖增多,糖基化终产物生成增多,引起糖脂损伤作用,底物代谢异常的中间产物还会诱发氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍并进一步损伤心肌。气血是维持人体正常运行的主要功能物质,气血之间相互调和共同抵御邪气侵袭及其他应激事件,血气不和则会产生各种病理产物,导致疾病的发生。气血运行与物质代谢在功能及调控方面类似,气虚血瘀、气滞血瘀等“血气不和”贯穿整个糖尿病心肌病过程,“血气不和”会影响全身物质代谢进而导致机体能量代谢受损,通过系统阐释“血气不和”与“代谢灵活性”在糖尿病心肌病的关系,为益气活血中药通过靶向“代谢灵活性”防治糖尿病心肌病提供科学研究及临床组方思路。

[关键词] 血气不和; 代谢灵活性; 能量代谢; 糖尿病心肌病; 心力衰竭

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0194-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221729

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220705.1257.001.html>

[网络出版日期] 2022-07-05 13:23

Role of Imbalance of "Metabolic Flexibility" in Diabetic Cardiomyopathy: Based on Theory of "Blood-Qi Disharmony"

WANG Hongqin, XU Fengqin, ZHOU Qingbing, LIU Xiaolin, LIU Li, ZHANG Ying*

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy refers to dysfunction of cardiac muscle in patients with diabetes that cannot be directly ascribed to hypertension, coronary heart disease or other defined cardiac abnormalities. Imbalance in metabolic flexibility is the underlying cause of diabetic cardiomyopathy, which is manifested as distorted nutrient sensing, slow substrate switching, and impaired energy homeostasis. In the case of diabetes/insulin resistance, cardiac fatty acid oxidation increases while glucose oxidation decreases, resulting in the imbalance in cardiac metabolic flexibility. Thus, the heart fails to switch substrates depending on the changes (taking food/fasting, rest/exercise) and the energy production in cardiomyocytes reduced, causing cardiac dysfunction. Moreover, the excessive cardiac fatty acid fails to be degraded by the mitochondrial β oxidation, triggering cardiac lipid accumulation and reduction in glucose oxidation. Therefore, the glucose in the pentose phosphate (PPP) and the hexosamine biosynthetic pathway (HBP) increases and the production of advanced

[收稿日期] 2022-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774143);中国中医科学院科技创新工程重大攻关面上项目(CI2021A01407)

[第一作者] 王红芹,在读博士,从事中医药防治糖尿病合并心血管疾病的研究,E-mail:hongqin_wang@sina.com

[通信作者] *张颖,博士,主任医师,从事中医药防治糖尿病合并心血管疾病的研究,E-mail:doctoronline@126.com

glycation end products rises, inducing glycolipotoxicity. The intermediates of abnormal substrate metabolism cause oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction and further result in impaired myocardial function. Qi and blood are the main functional substances for the normal functioning of the body. Qi and blood harmonize and work together to defend against external pathogen, while disharmony of blood and Qi will induce the production of various pathological products that lead to the occurrence of diseases. The function and regulation of Qi-Blood movement are similar to those of metabolism. Qi deficiency and blood stasis, Qi stagnation and blood stasis, and other "blood-Qi disharmony" types run through the whole process of diabetic cardiomyopathy, and "blood-Qi disharmony" will affect systemic substrate metabolism and lead to impaired energy metabolism. By systematically explaining the relationship between "blood-Qi disharmony" and "metabolic flexibility" in diabetic cardiomyopathy, we provide scientific research and clinical formulation ideas for targeting "metabolic flexibility" in the prevention of diabetic cardiomyopathy with Qi-replenishing and Blood-activating medicinals.

[Keywords] "blood-Qi" disharmony; metabolic flexibility; energy metabolism; diabetic cardiomyopathy; heart failure

2型糖尿病(T2DM)是世界范围内流行的严重代谢紊乱性疾病,其可增加成人75%的死亡率^[1],其中与非糖尿病心脏病患者相比,T2DM患者发生心力衰竭的风险增加2~8倍,且风险增高与年龄、体质指数、高血压、高胆固醇血症和冠心病的存在无关^[2]。这种描述糖尿病患者若无冠状动脉疾病和高血压及其他危险因素情况下的心室功能障碍称为糖尿病性心肌病(DCM)^[3],糖尿病性心肌病在糖尿病的早期即可出现,舒张功能障碍是糖尿病性心肌病的早期表现,在超过50%的无症状糖尿病患者中普遍存在,随着病情进展,心脏组织间质纤维化,心脏僵硬,晚期出现收缩功能障碍,最终诱发临床心力衰竭^[4]。

研究发现,代谢灵活性失衡是引起糖尿病心肌病变的重要机制,代谢灵活性失衡主要由底物竞争和代谢不敏感引起,其特点是营养感知扭曲、底物转换迟钝和能量平衡受损^[5]。糖尿病状态下系统代谢紊乱改变了心脏的基质利用,使心脏供能几乎依赖于脂肪酸氧化,葡萄糖氧化减少^[5-6],引起心脏代谢灵活性失衡,导致心肌能量不足和/或心肌关键膜成分缺乏,最终引起心肌肥大和功能障碍^[7]。既往学者研究认为糖尿病糖脂代谢紊乱与肝脾相关^[8-11],而肝是调控气血津液运化的枢纽,脾是气血津液生化之源,肝郁气机阻滞血液运行不畅导致血瘀,脾气亏虚无力推动血液运行亦致血瘀,而血瘀是糖尿病心肌病变的重要病机^[12-13],依据取象比类思维,本文围绕代谢灵活性,将中医气血运行与之结合,系统阐释“血气不和”与糖尿病心肌病的关系,为调和气血方药治疗糖尿病心肌病提供科学

研究思路,也为中医药防治糖尿病心肌病提供组方思路。

1 代谢灵活性失衡与糖尿病心肌病

1.1 正常心脏的代谢灵活性 代谢灵活性是机体根据底物可用性(食物过剩/限制)、能量需求改变(休息/运动),为了实现最佳基质的储存和使用,维持能量平衡,通过调控底物的感应、运输、储存、利用有效适应新陈代谢的能力,代谢灵活性受代谢途径的调控^[14-15],后将代谢灵活性的概念扩大到特定系统(全身、器官、单细胞、细胞器)处理特定营养素的能力。心脏是能量需求最大的器官,其主要的燃料来源是脂肪酸和葡萄糖,脂肪酸是心脏优选的燃料底物,占心肌三磷酸腺苷(ATP)产生的60%~70%,葡萄糖氧化占心肌ATP产生20%^[16-17],生理条件下心脏会根据机体能量的需求及底物的可用性对不同燃料底物进行代谢的转换,这种代谢灵活性使心脏产生足够的ATP以供机体需要,并受底物浓度、激素、氧利用率及负荷的调节^[18]。进食时,胰岛素抑制脂肪组织脂质分解,促进肝脏脂肪合成,使心肌脂肪酸可用性减少,并促进心肌细胞对葡萄糖的摄取和利用,葡萄糖主要通过胰岛素依赖性葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)被心肌细胞摄取,在细胞质中经己糖激酶磷酸化为葡萄糖6磷酸(G6PC),G6PC既可经糖酵解氧化为丙酮酸,也可作为糖原储存或进入磷酸戊糖途径、己糖胺生物合成途径,丙酮酸可进入线粒体在丙酮酸脱氢酶(PDH)作用下氧化生成乙酰辅酶A,PDH是葡萄糖氧化的限速酶^[7,19-20],丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)可抑制PDH活性;禁食时,胰岛素水平的降低及胰高血糖素水平

的升高减少了葡萄糖的摄取和利用,同时促进了脂肪酸的利用,脂肪酸通过脂肪酸转位酶(FAT/CD36)、脂肪酸结合蛋白(FABP)、脂肪酸转运蛋白1(FATP1)进入心肌细胞,细胞质中的长链脂肪酸经酰基辅酶A合成酶(ACS)作用转化为酰基辅酶A,再通过肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1)转运至线粒体,或被并入细胞内脂质池,在线粒体内脂肪酸通过 β -氧化途径生成乙酰辅酶A,其中丙二酰辅酶A(Malonyl-CoA)是CPT1的内源性抑制剂,丙二酰辅酶A是由乙酰辅酶A(Acetyl-CoA)通过乙酰辅酶A羧化酶(ACACA)羧化生成,最后葡萄糖和脂肪酸氧化生成的乙酰辅酶A进入三羧酸循环,通过氧化磷酸化合成ATP^[21-24]。研究发现,心脏在 β 肾上腺素能刺激后可迅速氧化葡萄糖,以提供足够的ATP适应心输出量的增加^[25],这表明心脏的代谢灵活性即心脏动态转换基质的能力是健康心脏的主要特征。

1.2 代谢灵活性失衡在糖尿病心肌病中的作用

糖尿病心肌病发病机制主要包括心肌能量代谢异常、钙信号改变、氧化应激、线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡等^[26],糖尿病代谢紊乱诱发的代谢灵活性失衡是引起这些病理生理机制的根本驱动因素。由于糖尿病引起的胰岛素缺乏或抵抗,使胰岛素不能抑制脂肪组织中的激素敏感脂肪酶及肝脏极低密度脂蛋白的分泌,从而增加循环脂质水平,过多脂肪酸导致CD36表达增加,心肌细胞摄取脂肪酸增多^[27],胰岛素抵抗还可导致GLUT4表达减少,使葡萄糖摄取减少,导致心脏主要依赖于脂肪酸氧化供能,葡萄糖氧化减少,心脏代谢灵活性受损^[28],尽管脂肪酸生成的总ATP比葡萄糖多,但脂肪酸的总ATP生成量与耗氧量之比较低(2.33:2.58),即脂肪酸、葡萄糖代谢失衡会降低心脏效率,能量生成减少,增加心脏负担,最终导致心脏结构和功能的改变^[18,29-30]。临床前研究发现糖尿病db/db小鼠葡萄糖氧化减少,脂肪酸氧化增加,心脏收缩功能障碍明显,左室舒张末压升高,心输出量降低,且葡萄糖氧化减少、脂肪酸氧化增加与心脏GLUT4、PDH表达减少、CD36表达增加平行^[31-34],离体心脏灌流观察到过表达GLUT4基因的糖尿病db/db小鼠葡萄糖、脂肪酸代谢正常化,心脏功能正常^[33]。临床上使用正电子发射断层扫描发现糖尿病患者的脂肪酸摄取和氧化增加、葡萄糖摄取减少、心脏脂肪变性、PDH流量减少,磷酸肌酸/三磷酸腺苷(PCr/ATP)下降,心室耗氧量增加及左心室舒张功能障碍^[35-38]。研究发现代谢灵活性受损的GLUT4基因

敲除小鼠在非应激状态下心功能正常,而在左心室压力超负荷状态下出现心室肥厚及明显的收缩功能障碍,表明应激状态下心脏灵活转换底物的能力(即代谢灵活性)对于维持心脏正常结构和功能是必不可少的^[39]。有研究应用二氯乙酸恢复糖尿病心肌病大鼠的PDH水平进而恢复了糖尿病心肌底物选择的平衡,结果发现二氯乙酸改善了糖尿病心肌病大鼠的心脏功能并使血糖水平正常化,表明改善心脏代谢灵活性可有效治疗糖尿病心肌病^[40]。

另一方面,心肌脂质存储和过多脂肪酸引起的非氧化代谢途径的增加,造成脂质代谢中间产物如神经酰胺、二酰基甘油等物质的增多,会引起脂肪毒性,损害心肌细胞ATP的产生和细胞活力^[29],还可通过激活蛋白激酶C(PKC)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)、sirtuin1等信号分子抑制GLUT4的表达及易位而减少葡萄糖摄取、激活PDK导致PDH失活进而抑制葡萄糖氧化^[41-45],而心肌中葡萄糖氧化减少使葡萄糖其他去路如己糖胺途径或多元醇途径增加,使晚期糖基化终产物增加,引起心脏损伤、结构改变、功能紊乱^[46-47]。而脂质代谢中间产物及葡萄糖非氧化途径增加,还会引起线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应^[48-51],胰岛素抵抗还能引起内皮功能障碍及血小板活性增加^[52],血液处于高凝状态,进一步加剧心肌细胞的损伤。发病机制见图1。

2 “血气不和”理论与糖尿病心肌病

2.1 气血运行与代谢灵活性的关系

2.1.1 气血运行与代谢灵活性在功能基础、作用及调控方面具有高度相似性 中医理论认为气血是人体生命活动的根本,为人体生命活动提供能量,饮食入胃后,经胃的腐熟、脾的运化变为水谷精微,其中精粹部分为营气,营气与水谷精微中的津液进入脉中化为血液,血液沿脉管巡行全身,为脏腑组织器官提供营养,气血之间互相转化、相互影响。肝脏是调控气血的重要脏腑,肝主疏泄,调畅气机,并协同脾胃共同调节饮食物的消化、吸收、转化、传输,肝主藏血,根据人体生理需求调节血流量,若肝脏功能失常,气机郁滞,无法推动血液正常运行导致血液瘀滞,使血液中的营养物质无法布散到全身,引起机体组织器官功能失常。食物经胃肠的消化吸收转变为人体的能量基质,而葡萄糖和脂质是人的主要供能物质,葡萄糖经细胞质中的糖酵解转化为丙酮酸,丙酮酸进入线粒体后氧化生成

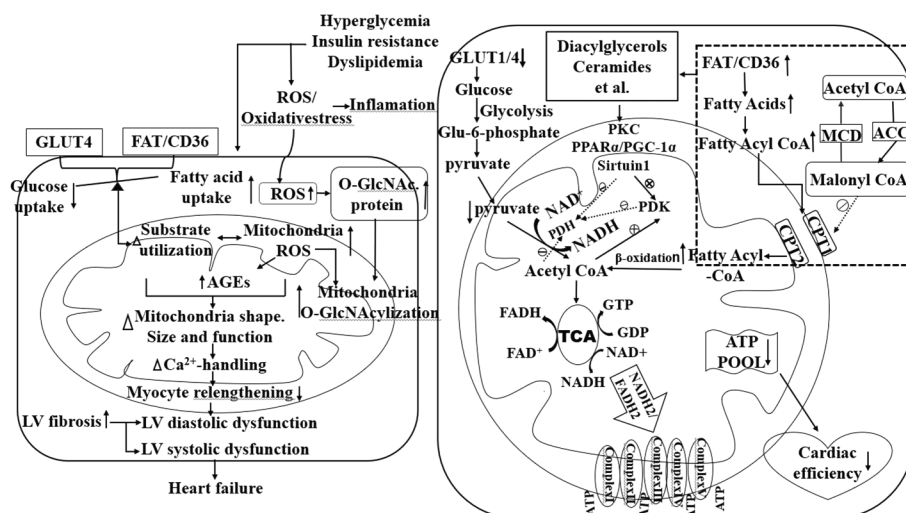


图 1 代谢灵活性失衡在糖尿病心肌病中的发病机制

Fig. 1 Pathomechanisms of impaired metabolic flexibility in diabetic cardiomyopathy

乙酰辅酶 A, 能量多余情况下乙酰辅酶 A 可被转移到细胞质中生成脂肪酸^[53]; 脂质经激素敏感脂肪酶水解为非酯化脂肪酸和甘油, 其中脂肪酸被氧化供能, 甘油可通过糖异生生成葡萄糖^[54], 葡萄糖与脂质在一定条件下互相转化, 彼此制约, 共同形成代谢灵活性的基础, 肝脏是调控糖脂代谢的枢纽, 肝脏是糖原分解、合成及糖异生的主要器官, 也是脂质储存、合成、分解、转运等代谢的重要器官, 研究发现肝细胞因子可以调节全身代谢的灵活性^[15]。

2.1.2 能量是气血运行与代谢灵活性的桥梁 中医“气”学说的研究从 20 世纪 50 年代开始, 有学者认为, “气”是能量^[55], 张永忠^[56]认为“气”既是物质也是能量, 是新陈代谢的底物也是代谢中释放或转化的能量, “气为血帅”即气可鼓动血液运行, 韩晶岩^[57]认为心气行血是指进入心肌线粒体的气, 产生 ATP, 将单个细胞骨架组装成肌动蛋白, 维持心肌收缩和舒张功能, 发挥行血作用, 总之“气”推动心脏收缩进而使血液周流全身, 气血互根互用, 相互统一最终为人体生命活动提供能量, 血气不和则机体能量低下, 最终导致机体脏腑功能失常, 故《黄帝内经·素问·调经论篇》云: “血气不和, 百病乃变化而生。”代谢灵活性是对体内新陈代谢的适应性反应, 是在细胞呼吸中调整其底物以产生能量的能力^[53], 代谢灵活性失衡使个体不能根据代谢需求在葡萄糖和脂肪酸之间灵活转换燃料底物, 从而导致营养超负荷和能量平衡失调^[54], 研究发现 PPAR α 基因过表达糖尿病小鼠中 ATP 合成效率降低, 这主要是由于持续激活 PPAR α /PGC-1 α 轴引起代谢灵活性失衡造成的^[58]。血气不和与代谢灵活性失衡的最终表

现都是机体的能量受损, 最终引发器官组织功能的失常。

2.2 血气不和是导致糖尿病心肌病的重要病机

糖尿病心肌病是糖尿病的并发症, 根据其后期临床表现可归属于祖国医学的“消渴”“胸痹”“心悸”等, 祖国医学关于糖尿病心脏病变的记录最早见于《黄帝内经》, 《黄帝内经·灵枢·邪气脏腑病形》云: “心脉微小为消瘵”, 后陆续被历代医家所认识, 张仲景在《伤寒论》中记载到“消渴, 气上撞心, 心中痛热”, 巢元方《诸病源候论》云: “消渴重, 心中痛”, 指出消渴发展到严重阶段会累及心脏^[59]。消渴病的病因主要包括素体虚弱、饮食失节、情志失调等, 素体虚弱、饮食不节、过食肥甘均会加重脾胃负担, 引起脾胃运化失司, 痰湿内生, 阻碍气机, 或情志失调, 引起气机郁滞, 阻碍血液运行导致血瘀, 若郁而化热, 热邪伤津耗气, 导致气阴两虚, 气虚无力推动血液运行引起血瘀, 阴虚津液凝滞会加重血瘀; 痰湿及瘀血等病理产物又会进一步阻碍全身精微营养物质的布散、吸收, 加重气虚, 导致心脉失于濡养、心脉阻塞, 最终引起胸痹气短、胸闷心痛等心脏病变^[60-61]。由此, 血气不和是引起糖尿病心肌病的重要病机, 贯穿整个疾病过程。相关病机见图 2。

3 调和气血对糖尿病心肌病的防治

《黄帝内经·灵枢·经脉》云: “手少阴气绝则脉不通, 脉不通则血不流”, 表明气血调和, 心脏才能发挥其正常的功能, 研究发现调和气血方药对治疗糖尿病心肌病疗效显著。临床研究研究发现参芪血府逐瘀汤^[62](人参、麦冬、黄芪、桃仁、红花、赤芍、川芎、当归、生地黄、柴胡、枳壳、桔梗、牛膝、甘草)、

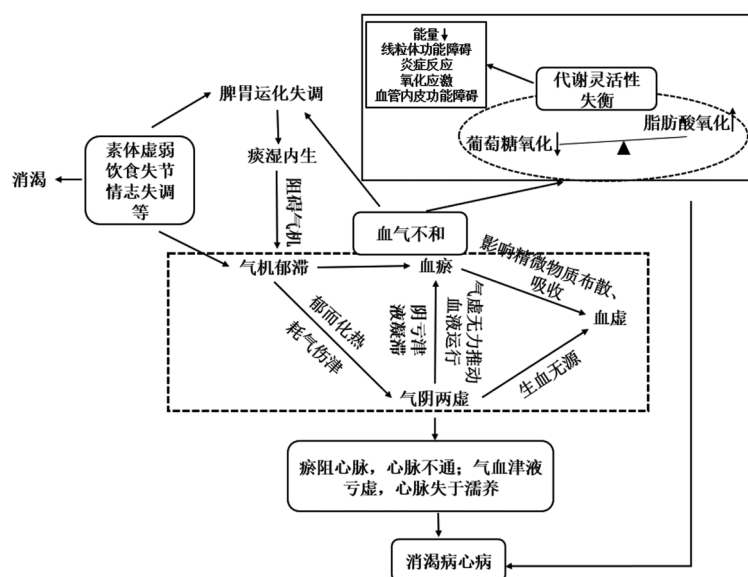


图 2 从“血气不和”探讨“代谢灵活性失衡”在糖尿病心肌病的病机

Fig. 2 Pathogenesis of diabetic cardiomyopathy mediated by "metabolic flexibility" imbalance based on theory of "blood-Qi disharmony"

黄芪保心汤^[63](黄芪、丹参、党参、鳖甲、当归、茯苓、连翘、麦冬、桂枝、五味子)、益气活血方^[64](人参、黄芪、丹参、当归、白术、桃仁、红花、茯苓、川芎、甘草)、益心煎剂^[65](黄芪、人参、麦冬、五味子、桃仁、红花、当归、生地黄、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、甘草)均可明显提高糖尿病心脏病患者的左心室射血分数(LVEF)、改善心脏功能。通过这些临床研究可粗略分析得到运用调和气血方法治疗糖尿病心脏病最常用的药对是黄芪-当归,黄芪味甘,擅补脾肺之气,以资生血之源,当归味甘、辛,补血活血,为阳中之阴,黄芪-当归配伍应用气旺血生共奏补气活血之功,研究发现芪归药对可通过调节糖脂代谢、调节细胞凋亡、改善氧化应激及炎症反应发挥抗糖尿病心脏病作用,主要靶点涉及白细胞介素-6、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子、TP53 基因、核转录因子等^[66]。

4 总结

糖尿病心肌病是一种在糖尿病特有的病理微环境下发生的一种进行性心功能障碍,糖尿病或胰岛素抵抗状态下,全身系统性的糖脂代谢紊乱会影响心肌细胞对底物选择的灵活性,脂肪酸氧化增多而葡萄糖氧化减少,最终导致心肌线粒体内能量生成减少,而在非糖尿病或胰岛素抵抗因素导致的心力衰竭,心脏脂肪酸氧化减少而葡萄糖利用率增加(特点是葡萄糖摄取和糖酵解增加而葡萄糖氧化无改变或减少)^[67],最终导致心脏能量供应减少,曲美他嗪可减少脂肪酸氧化、增加葡萄糖氧化,改善心肌能量代谢,是欧洲心脏病学会心衰指南中心衰

合并心绞痛的推荐药物^[68],二氯乙酸(DCA)是PDK抑制剂,可提高PDH活性进而增加葡萄糖氧化,研究发现其可有效改善胰岛素抵抗及心功能^[45],但尚未进行临床应用,由此推断,调整代谢灵活性且促进心肌能量生成是治疗心肌病变的关键,而非单纯调整某种异常代谢底物,而是恢复心脏根据能量需求灵活调整燃料底物的能力,目前临床针对靶向代谢灵活性失衡的西药种类单一,中医药因其成分多、靶点多、灵活性强、不良反应小而具有优势。传统医学认为糖尿病心脏病既有“消渴”表现、又有“心病”症状,故被很多学者称为“消渴心病”^[69],“血气不和”是疾病发生的根本因素,贯穿“消渴心病”的整个疾病过程,临床应用表明调和气血方药可有效改善糖尿病心脏病患者的心功能;基础研究方面,于永慧等^[70]研究发现气血并治方可通过增加心肌细胞对葡萄糖、脂肪酸的利用能力而提高心肌细胞的能量代谢;王臻等^[71]研究发现补阳还五汤可改善线粒体结构和功能、激活AMPK信号通路改善衰竭心脏的能量代谢,而AMPK信号通路是调控底物代谢的重要信号因子^[72]。综上,从“代谢灵活性失衡”角度探讨益气活血中药治疗糖尿病心肌病的机制及应用益气活血中药防治糖尿病心肌病是以后基础研究及临床应用的重要研究点。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] DAL CANTO E, CERIello A, RYDEN L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview

- of global trends of macro and micro vascular complications [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26 (2_suppl):25-32.
- [2] LEE W S, KIM J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3):404-421.
- [3] ARNOLD S V, ECHOUFFO-TCHEUGUI J B, LAM C S P, et al. Patterns of glucose-lowering medication use in patients with type 2 diabetes and heart failure. Insights from the diabetes collaborative registry (DCR) [J]. *Am Heart J*, 2018, doi: 10.1016/j.ahj.2018.05.016.
- [4] VARMA U, KOUTSIFELI P, BENSON V L, et al. Molecular mechanisms of cardiac pathology in diabetes - experimental insights [J]. *Bba-Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5):1949-1959.
- [5] MUOIO D M. Metabolic inflexibility: When mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock [J]. *Cell*, 2014, 159(6):1253-1262.
- [6] KARWI Q G, SUN Q, LOPASCHUK G D. The contribution of cardiac fatty acid oxidation to diabetic cardiomyopathy severity [J]. *Cells*, 2021, 10 (11): 3259.
- [7] PASCUAL F, COLEMAN R A. Fuel availability and fate in cardiac metabolism: A tale of two substrates [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861 (10): 1425-1433.
- [8] 刘姝璇. 从肝论治糖尿病研究进展[J]. *河南中医*, 2021, 41(12):1939-1944.
- [9] 袁卫玲, 苏玮莲, 马佐英. 论中医脾功能变化与糖脂代谢关系[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(10): 7-8.
- [10] 颜凯旋, 华爽, 吴小琴. 基于新型代谢激素解析“枢纽肝”调节糖脂代谢的物质基础[J]. *世界中医药*, 2019, 14(1):18-21.
- [11] 黄艳丽, 吕雄, 张杰文. 从气血不和理论探讨糖尿病糖脂代谢紊乱机理[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(34):157-158.
- [12] 陈丽超, 刘彤. 从虚、痰、瘀论治糖尿病心肌病[J]. *实用中医内科杂志*, 2010, 24(7):63-64.
- [13] 苏丽清, 喻嵘, 吴勇军. 糖尿病心肌病从“久病入络”论治探讨[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(8): 838-841.
- [14] GOODPASTER B H, SPARKS L M. Metabolic flexibility in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5):1027-1036.
- [15] SMITH R L, SOETERS M R, WUST R C I, et al. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(4):489-517.
- [16] TAN Y, ZHANG Z, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):585-607.
- [17] BERTRAND L, HORMAN S, BEAULOYE C, et al. Insulin signalling in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(2):238-248.
- [18] HEATHER L C, CLARKE K. Metabolism, hypoxia and the diabetic heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50 (4):598-605.
- [19] LOPASCHUK G D, USSHER J R, FOLMES C D, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(1): 207-258.
- [20] BIRKENFELD A L, JORDAN J, DWORAK M, et al. Myocardial metabolism in heart failure: Purinergic signalling and other metabolic concepts [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.015.
- [21] ZAMORA M, VILLENA J A. Contribution of impaired insulin signaling to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (11):2833.
- [22] PALOMER X, SALVADO L, BARROSO E, et al. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (4): 3160-3172.
- [23] COORT S L M, BONEN A, VAN DER VUSSE G J, et al. Cardiac substrate uptake and metabolism in obesity and type-2 diabetes: Role of sarcolemmal substrate transporters [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 299(1/2):5-18.
- [24] LOPASCHUK G D. Metabolic abnormalities in the diabetic heart [J]. *Heart Fail Rev*, 2002, 7 (2): 149-159.
- [25] GRIFFIN T M, HUMPHRIES K M, KINTER M, et al. Nutrient sensing and utilization: Getting to the heart of metabolic flexibility [J]. *Biochimie*, 2016, doi: 10.1016/j.biochi.2015.10.013.
- [26] LEHRKE M, MARX N. Diabetes mellitus and heart failure [J]. *Am J Med*, 2017, 130(6S):S40-S50.
- [27] SAOTOME M, IKOMA T, HASAN P, et al. Cardiac insulin resistance in heart failure: The role of mitochondrial dynamics [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (14):3552.
- [28] DESEROIS M, SIDELL R J, GAUGUIER D, et al.

- Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2):288-296.
- [29] AMARAL N, OKONKO D O. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes [J]. *Diabetes Vasc Dis Re*, 2015, 12(4):239-248.
- [30] BHATT K N, BUTLER J. Myocardial energetics and heart failure: A review of recent therapeutic trials[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(3):191-197.
- [31] LORENZO O, PICATOSTE B, ARES-CARRASCO S, et al. Potential role of nuclear factor kappaB in diabetic cardiomyopathy [J]. *Mediators Inflamm*, 2011, doi: 10.1155/2011/652097.
- [32] CIVIDINI F, SCOTT B T, SUAREZ J, et al. Ncor2/PPAR α -dependent upregulation of MCUB in the type 2 diabetic heart impacts cardiac metabolic flexibility and function[J]. *Diabetes*, 2021, 70(3):665-679.
- [33] BELKE D D, LARSEN T S, GIBBS E M, et al. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 279(5):1104-1113.
- [34] ABDURRACHIM D, NABBEN M, HOERER V, et al. Diabetic db/db mice do not develop heart failure upon pressure overload: a longitudinal *in vivo* PET, MRI, and MRS study on cardiac metabolic, structural, and functional adaptations[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(10):1148-1160.
- [35] HERRERO P, PETERSON L R, MCGILL J B, et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(3):598-604.
- [36] PETERSON L R, HERRERO P, MCGILL J, et al. Fatty acids and insulin modulate myocardial substrate metabolism in humans with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(1):32-40.
- [37] SEFEROVIC P M, PAULUS W J. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(27):1718-1727, 1727a-1727c.
- [38] TENENBAUM A, FISMAN E Z, SCHWAMMENTHAL E, et al. Increased prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2003, doi: 10.1186/1475-2840-2-14.
- [39] WENDE A R, KIM J, HOLLAND W L, et al. Glucose transporter 4-deficient hearts develop maladaptive hypertrophy in response to physiological or pathological stresses[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(6):H1098-H1108.
- [40] LE PAGE L M, RIDER O J, LEWIS A J, et al. Increasing pyruvate dehydrogenase flux as a treatment for diabetic cardiomyopathy: A combined ¹³C hyperpolarized magnetic resonance and echocardiography study [J]. *Diabetes*, 2015, 64(8):2735-2743.
- [41] CHONG C R, CLARKE K, LEVELT E. Metabolic remodeling in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4):422-430.
- [42] JIA G, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624-638.
- [43] RITCHIE R H, ABEL E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11):1501-1525.
- [44] PETERSON L R, GROPLER R J. Metabolic and molecular imaging of the diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11):1628-1645.
- [45] KARWI Q G, UDDIN G M, HO K L, et al. Loss of metabolic flexibility in the failing heart [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 6(5):68.
- [46] NIRENGI S, SILVA C P V D, STANFORD K I. Disruption of energy utilization in diabetic cardiomyopathy: A mini review [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.coph.2020.08.015.
- [47] NISHIKAWA T, EDELSTEIN D, DU X L, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage [J]. *Nature*, 2000, 404(6779):787-790.
- [48] RIEHLE C, ABEL E D. Insulin signaling and heart failure [J]. *Circ Res*. 2016, 118(7):1151-1169.
- [49] RITTE DOENST T, NGUYEN T D, ABEL E D. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond ATP production [J]. *Circ Res*, 2013, 113(6):709-724.
- [50] LORENZO-ALMOROS A, CEPEDA-RODRIGO J M, LORENZO Ó. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2022, 222(2):100-111.
- [51] 薛建军, 范强, 杨丽霞, 等. 糖尿病心肌病发病机制及中医药治疗概述 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(22):211-217.
- [52] KAUR R, KAUR M, SINGH J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):121.

- [53] TAREEN S H K, KUTMON M, ADRIAENS M E, et al. Exploring the cellular network of metabolic flexibility in the adipose tissue[J]. *Genes Nutr*, 2018, 5(13):17.
- [54] KALRA S, UNNIKRISHNAN A G, BARUAH M P, et al. Metabolic and energy imbalance in dysglycemia-based chronic disease [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 15(14):165-184.
- [55] 刘艳丽,王秀秀,韩金祥. 中医“气”学说研究60年[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(11):2299-2303.
- [56] 张永忠. 论中医学人体之气的实质是新陈代谢[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 6(5):8-11.
- [57] 韩晶岩. 心气虚血瘀的科学内涵和芪参益气滴丸补气活血的作用机理[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(2):139-147.
- [58] DUNCAN J G, FINCK B N. The PPARalpha-PGC-1alpha axis controls cardiac energy metabolism in healthy and diseased myocardium [J]. *PPAR Res*, 2008, doi: 10.1155/2008/253817.
- [59] 许德,杨洪娟,张娟. 从“瘀”论治糖尿病性心脏病[J]. *陕西中医学院学报*, 2013, 36(2):7-8.
- [60] 张惜燕,胡勇,邢玉瑞. 糖尿病现代中医创新病机辨析[J]. *世界中医药*, 2022, 17(4):512-515.
- [61] 张米簪,寇兰俊,李淑艳,等. 气血理论在心系疾病中的应用[J]. *现代中医临床*, 2021, 28(1):64-68.
- [62] 于晓原,王艳丽,孙烨,等. 参芪血府逐瘀汤对糖尿病心肌病的临床作用及机制[J]. *心脏杂志*, 2021, 31(6):619-623.
- [63] 陈志阳,林晓阳,金莹,等. 黄芪保心汤对糖尿病心肌病心功能不全患者心肌重塑的影响及作用机制研究[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(1):6-8.
- [64] 常晓,李惠林,王玲,等. 益气活血方治疗糖尿病心肌病合并心力衰竭的临床观察[J]. *中医药通报*, 2015, 14(3):53-55.
- [65] 曹长峰. 益心煎剂治疗糖尿病心肌病的临床研究[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(1):64-66.
- [66] 董又滋,赵泉霖,高丽君. 黄芪-当归药对治疗糖尿病心肌病的分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18):16-24.
- [67] RHOFF J, TIAN R. Metabolism in cardiomyopathy: Every substrate matters[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4):411-421.
- [68] 成文堃,赵明镜,王蕾,等. 心力衰竭底物代谢重构模式及其机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5):210-219.
- [69] 王丽君. 糖尿病性心肌病的中西医研究概况[J]. *甘肃医药*, 2021, 40(6):486-489.
- [70] 于永慧,张佩,刘剑刚,等. 气血并治方有效组分干预H/R损伤心肌细胞AMPK相关糖脂代谢通路的分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):89-95.
- [71] 王臻,李洁白,董昕,等. 补阳还五汤对舒张性心衰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.
- [72] PALM W, THOMPSON C B. Nutrient acquisition strategies of mammalian cells[J]. *Nature*, 2017, 546(7657):234-242.

[责任编辑 张丰丰]