

基于“糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联”探究 中西医治疗心衰机制

周亚¹ 向阳¹ 张雨波¹ 赵艳² 金艳蓉^{3#}

(1 云南中医药大学 2020 级硕士研究生 昆明 650000; 2 安徽省阜南县中医院心血管内一科 阜南 236311;

3 云南中医药大学第三附属医院 昆明 650000)

关键词:心力衰竭;糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联;心肌能量代谢;中西医治疗;机制

中图分类号:R541.6

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.01.041

心力衰竭简称心衰,指任何原因引起心脏结构或功能异常,并最终引起心室收缩或舒张障碍的心血管疾病。据统计^[1],在我国引起心衰的主要疾病为冠心病、高血压,以射血分数保留型心衰(HFpEF)相对比例较高。2020 年全世界心衰患病人数已高达 6 430 万^[2]。心衰所导致地再住院率、高致残率和严重致死率不仅给患者带来沉重的身心负担,同时给患者家庭和社会带来极大的经济负担。目前,心衰的发病机制尚不明确。近年来,研究表明从心肌能量代谢方面出发将有望从根本上阐述心衰的病理生理机制。心衰时心肌代谢底物发生选择性转换,又被称为“代谢重塑”,尤其是糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联日渐成为临床研究的热点。2016 年欧洲心脏病学会(ESC)将心衰又进一步细分为射血分数减少型心衰(HFrEF)、HFpEF 和射血分数正常型心衰(HFneEF)三种射血分数不同类型。HFrEF、HFpEF 在脱耦联上存在明显的病理差异。本文从中医现代药理以及心衰的本虚标实基本病机出发,对中西医治疗心衰的机制作一综述。现报道如下:

1 心衰时糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联

1.1 心肌底物葡萄糖能量代谢 心肌代谢底物主要包括脂肪酸、碳水化合物(主要为葡萄糖)、酮体、乳酸等。安静时心肌需要的三磷酸腺苷(ATP)主要来自脂肪酸的氧化,占 60%~80%,而葡萄糖仅占 20%~40%。然而,脂肪酸产生相同的 ATP 较葡萄糖多消耗 10%的氧,从脂肪酸 β 氧化到糖酵解可以减少 11%~13%的氧耗。因此,当心肌处于缺血缺氧的

病理环境时,心肌会优先选择产能更高的葡萄糖作为第一代谢底物。Jiang 等^[3]研究发现,心肌梗死后心衰小鼠在强烈运动后,会明显增加对葡萄糖的摄入。葡萄糖在葡萄糖转运蛋白作用下转移至心肌细胞中,随后葡萄糖继续通过糖酵解途径产生丙酮酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原型辅酶 I (NADH) 和释放少量的 ATP。其中重要的限速酶包括己糖激酶(HK2)、磷酸果糖激酶 -1 (PFK1) 以及丙酮酸激酶。糖酵解产生的丙酮酸经过线粒体丙酮酸载体(MPC)作用,进入线粒体。丙酮酸在线粒体中由于丙酮酸脱氢酶(PDH)的作用,脱羧生成乙酰辅酶 A,接着乙酰辅酶 A 进入到三羧酸循环(TCA cycle),或者通过丙酮酸羧化酶(PC)羧化成为草酰乙酸同样进入 TCA cycle。总之,1 分子葡萄糖经过一系列过程彻底氧化后供应约 36 分子 ATP、4 分子 NADH 以及 1 分子黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH),转移的质子到电子传递链(ETC)产生足够的 ATP 来用于心肌活动。少部分葡萄糖经过磷酸戊糖途径(PPP),促进了核苷酸生物合成或者糖酵解中间产物的产生。少部分丙酮酸会通过乳酸脱氢酶(LDH)作用生成乳酸,运出或被进一步氧化。

1.2 糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联引起心衰的机制 人体安静时,糖酵解和葡萄糖有氧氧化是耦联的,糖酵解产生多少丙酮酸,相应的就有等数量丙酮酸在线粒体上进行氧化反应。当心脏负荷增加时,心肌发生代谢重塑,葡萄糖代谢增加,葡萄糖摄取和糖酵解增强,葡萄糖氧化由于缺氧受到抑制。同时存

通信作者:金艳蓉, E-mail: 1048851231@qq.com

在多种复杂机制引起 MPC 数量的减少,促使糖酵解的产物丙酮酸转移至线粒体上的数量相应减少^[4]。本应该在线粒体中被氧化的丙酮酸受到抑制,在细胞质中通过 LDH 作用下转化为乳酸,通过再生,维持糖酵解所需要的 NADH。结果促使细胞溶质内质子数量增多,引起细胞酸中毒。这种由于葡萄糖有氧氧化能力下降,糖酵解增加,或者单纯糖酵解增加所导致糖酵解和葡萄糖有氧氧化不匹配的过程叫作糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联。其结果就是产生过多的质子和乳酸在体内堆积,乳酸的积累导致 pH 值降低,清除质子的过程中会引起细胞内钙和钠的积累,并需要消耗 ATP 才能将细胞内离子水平维持在正常范围内。细胞内Ca²⁺过载,将会干扰心肌收缩功能。研究表明雷诺嗪可以抑制 Na⁺ 内流,降低细胞内 Ca²⁺ 浓度,提高射血分数,从而改善心功能^[5]。Agger 等^[6]对肺动脉结扎后的心衰猪模型进行相关指标检测,发现乳酸 / 碳酸氢盐比例升高,而丙酮酸 / 碳酸氢盐比例下降,N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 增加,说明糖酵解和葡萄糖有氧氧化出现不匹配,进而引起心功能下降。影响脱耦联都可能引起或导致心衰的加重。主要有以下几种:

1.2.1 葡萄糖摄取对糖酵解和葡萄糖氧化耦联影响 腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 可以增加葡萄糖的吸收和氧化^[7]。α₁- 肾上腺素受体可以通过 AMPK 途径作用于缺血的小鼠心脏,增加葡萄糖摄取^[8]。心脏线粒体解耦联蛋白 (UCP)-2 的表达在压力超负荷下小鼠向心衰转变过程中起重要作用^[9]。UCP-2 表达减少可以通过葡萄糖转运蛋白 (GLUT4) 改善小鼠心肌对葡萄糖摄取。研究发现钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂恩格列净可以减少压力超负荷心衰非糖尿病小鼠心肌的葡萄糖转运蛋白数量,抑制糖酵解,增加小鼠葡萄糖氧化和脂肪酸氧化,平衡糖酵解和氧化磷酸化之间的耦联,改善心功能^[10]。

1.2.2 PDH 是糖酵解和葡萄糖有氧氧化影响的关键因子 丙酮酸在 MPC 作用后,接着转移到了线粒体上,在 PDH 的作用下脱羧生成乙酰辅酶 A 参与 TCA cycle。因此,本研究认为 PDH 是可以促进丙酮酸进一步氧化脱羧的关键因子。Li 等^[11]研究表明,抑制丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PKD4) 可抑制 PDH

失活,能够增加心肌细胞对葡萄糖摄取以及线粒体中葡萄糖的氧化,改善心功能。曲美他嗪增强了丙酮酸脱氢酶 mRNA 的表达,激活了丙酮酸氧化磷酸化,调节了糖酵解和葡萄糖有氧氧化的脱耦联^[12]。

1.2.3 脂肪酸氧化对于葡萄糖氧化影响 抑制脂肪酸氧化可以提高葡萄糖氧化。丙二酰辅酶 A 可以抑制脂肪酸的氧化,促进葡萄糖氧化,减少乳酸的生成^[13]。曲美他嗪可以抑制脂肪酸氧化,减少糖脂代谢共同底物乙酰辅酶 A、还原型辅酶 II (NADPH),底物变构激活 PDH,在少量氧条件下增加葡萄糖氧化能力,改善心功能^[14]。

1.2.4 MPC 低表达对脱耦联影响 摄入的葡萄糖经过糖酵解产生的丙酮酸,这些糖酵解的产物只有通过 MPC 才可以运送到线粒体上进行氧化供能。否则,大量丙酮酸无法进入线粒体从而蓄积在细胞质中产生大量乳酸。单独降低 MPC 表达就足以引起代谢性心室重塑、肥大和心衰。McCommis 等^[15]研究表明,MPC 缺失的小鼠会出现进行性心室肥大和扩张性心力衰竭。Zhang 等^[16]学者的研究提示生酮饮食不但可以预防 MPC1 缺乏的小鼠心室肥大和心力衰竭,还可以使代偿性心室肥大后小鼠的肥大消退,维持心脏功能,并显著改善心脏结构和功能。

2 中西医结合治疗 HFpEF 和 HFrEF

中医古籍并无以“心衰”为病名的诊断,其可归于中医学“心水、心悸、痰饮”等范畴。《素问》曰:“夫不得卧,卧则喘者,是水气客也”,描述了水饮在心的症状。《普济方·水病门》:“心水者,其人身重而少气不得卧……以短气不得卧为心水”,认可了心水的观点。近代各医家在古人理论上,将心衰病机主要归纳为“本虚标实”,气虚为本,进而损及阴阳,出现痰浊、水饮、瘀血“标实”留在机体。依据《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[17],心衰的中医证型主要见于气虚血瘀、气阴两虚血瘀以及阳气亏虚血瘀,均可同时存在痰饮证。李和清等^[18]研究发现心衰患者的中医证型从气阴两虚、气滞血瘀到阳虚水泛,相应的心功能分级也随之增加。心衰心功能分级和射血分数又存在着相关性,尹海威等^[19]通过研究发现,左室射血分数 (LVEF) 随着心衰心功能分级增加而降低,呈负相关变化。因此,心衰的中医证型和射血

分数之间存在着相互联系。

HFpEF 和 HFrEF 是最为常见的 2 种类型心衰,两者线粒体的氧化能力均下降,但两者之间在糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联方面存在显著差异。Scherbakov 等^[20]研究发现,非糖尿病 HFrEF 患者胰岛素抵抗水平高于 HFpEF 型。HFrEF 患者不仅仅糖酵解的速率较 HFpEF 患者更快,而且伴随着耗氧量增加,葡萄糖有氧氧化代谢减弱。因为脱耦联上的差异性, HFpEF 和 HFrEF 在中医病机及中西医治疗上存在差异。

2.1 HFpEF 的机制 HFpEF 的病机、西医与中西医结合治疗。

2.1.1 HFpEF 的病机 中医认为 HFpEF 与 HFrEF 均呈现出气虚血瘀、水饮内停的表现。但 HFpEF 主要表现以气虚为主,兼有水停或瘀血或痰浊。彭菊琴等^[21]用中医证素分析说明了 HFpEF 病位主要在心(97.1%),其次在脾(31.8%),单个病性证素以气虚证(97.1%)为主,其次是水停和血瘀。证素相兼主要是气虚兼水停(18.2%)和气虚兼血瘀(14.7%) 2 种。

2.1.2 HFpEF 的西医治疗 在 HFpEF 早期,舒张功能减低时,糖酵解能力增加,而葡萄糖氧化和脂肪酸氧化却并未增加^[22],因此 HFpEF 早期主要原因可能是单纯糖酵解的增加引起脱耦联。这种高糖酵解脱耦联会促进心肌细胞生长,从而引起心肌梗大,加重心衰。因此, HFpEF 早期应促进葡萄糖氧化,使糖酵解和葡萄糖氧化耦合,预防和治疗心衰。目前,常规抗心衰药物如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等在改善 HFrEF 上得到了肯定,但是对于 HFpEF 的再住院率、致死率等方面改善并不是很理想。Solomon 等^[23] 研究发现沙库巴曲缬沙坦(Arni)对 HFpEF 患者总住院率和心血管原因死亡的主要复合结局无显著益处。Van 等^[24]学者尝试用阿那白滞素(anakinra)来治疗 HFpEF 患者,然而未取得预期的效果。Borlaug 等^[25]首次应用外科心包切开手术治疗 HFpEF 患者,部分取得了理想效果,但其安全性仍有待于进一步观察。Carbone 等^[26]学者研究表明增加不饱和脂肪酸的摄入会提高 HFpEF 患者的心肺功能。所以, HFpEF 西医治疗缺乏有效的药物和治疗手段,但是一些生活方式的干预,如饮食、

运动等在改善 HFpEF 方面得到了广泛的认可。

2.1.3 HFpEF 的中西医治疗 西医缺乏特效改善 HFpEF 的药物,生活方式的干预远远不能满足临床需要。应用益气中药和西药结合减轻 HFpEF 症状得到了广泛的肯定。方晓江等^[27]在西医治疗心衰的基础用药上,观察组加用防己黄芪汤,观察组 B 型利尿钠肽(BNP)、血清可溶性生长刺激表达因子 2(sST2)和半乳糖凝集素-3(gal-3)水平均明显低于对照组,6 分钟步行试验距离(6MWT)大于对照组,说明中西医结合治疗心肺气虚型 HFpEF 患者临床疗效显著。张志扬等^[28]对芪参益气滴丸联合常规西药治疗 HFpEF 患者临床疗效进行了观察,相对于单纯西医治疗,芪参益气滴丸可以明显降低气虚血瘀型 HFpEF 患者的 NT-proBNP 水平和美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级。杨林等^[29]在西药基础上运用管通汤治疗气虚血瘀、痰浊内阻型 HFpEF 患者,结果表明管通汤组可以明显改善中医症状,观察组 NT-proBNP、6MWT 等心功能指标改善效果均优于对照组。熊双等^[30]的药理研究表明,应用益气活血消饮之苓桂气化方可以改善 HFpEF 模型小鼠的心室舒张功能,调节糖脂代谢、改善内皮功能等。

2.2 HFrEF 的机制 HFrEF 的病机、西医与中西医结合治疗。

2.2.1 HFrEF 的病机 HFrEF 患者多以水饮、痰浊、瘀血为主,兼有气虚表现。赵卫华等^[31]研究表明患者心功能等级、射血分数(EF)、NT-proBNP 及中医证候分型呈现明显的相关性,心功能分级越高,射血分数越低;BNP 越高,瘀血、水饮的中医症状越重。王瑞^[32]的研究同样说明了心衰程度的加重,心室射血分数会明显下降。其中气虚血瘀和气虚血瘀兼痰浊组主要为心功能 II 级病例;而气虚血瘀兼水停和气虚兼痰水互结组则为心功能 III 级病例,说明收缩功能越低,心衰程度越重,痰浊、水饮症状越明显,尤其见于 HFrEF。李星星等^[33]指出 LVEF 偏低更容易出现阳虚水泛心衰证型。

2.2.2 HFrEF 的西医治疗 HFrEF 的代谢变化通常被认为包括脂肪酸、葡萄糖氧化能力的下降,糖酵解过程的增加以及酮体代谢的增加等^[34],这与 HFpEF 不同。目前,针对 HFrEF 的治疗,多采用神经激素抑

剂方法,如 β 受体阻滞剂、ACEI、伊伐布雷定、托伐布坦、利尿剂等。如新型心衰治疗药物沙库巴曲缬沙坦^[35],是血管紧张素受体阻断剂,同时具有中性溶酶抑制剂的双重作用,可以很好改善 HFrEF 的心功能水平。伊伐布雷定可以明显改善 HFrEF 患者的 LVEF、6MWT 水平,降低 BNP 水平,提高心功能^[36]。近年来,SGLT-2 抑制剂已经成为 HFrEF 治疗的第 4 个支柱。非糖尿病猪心衰模型中^[37],SGLT-2 抑制剂恩格列净诱导心肌代谢从葡萄糖转变为酮体(KB)、游离脂肪酸(FFA)和支链氨基酸(BCAA),结果提示心肌对葡萄糖的摄取率明显下降,无乳酸产生,增强了左心室收缩功能。

2.2.3 HFrEF 的中西医治疗 不论是血流动力学、神经内分泌系统或是近几年提及的心肌能量代谢等,在 HFrEF 治疗中的作用获得了充分肯定。为更好地满足个体化治疗需要及减少西医治疗中的耐药问题,运用中医理论中的辨证论治、整体思维,结合西医共同治疗 HFrEF 十分必要。Wang 等^[38]选取 LVEF<40%的心衰患者,在应用心衰药物标准治疗的基础上增加参麦注射液治疗,降低了丙酮酸、乳酸水平,这间接意味着糖酵解减弱,葡萄糖有氧氧化增强,调节了脱耦联,改善了心衰患者的心肌能量代谢,提高了心功能。李兆钰等^[39]治疗 LVEF $\leq$ 40%的 87 名辨证为寒痰阻肺证 HFrEF 患者,结果观察组和对照组 NT-proBNP、LVEF 均有所下降,但观察组下降差值优于对照组。李霞等^[40]应用真武汤合血府逐瘀汤治疗心功能 III~IV 级肾阳虚、瘀血证的心衰患者,结果表明真武汤合血府逐瘀汤能够显著提高患者 LVEF,降低 NT-proBNP 水平,改善患者心功能。Wang 等^[41]学者选取心肌梗死后心衰大鼠(EF 为 35%~45%)为研究对象,予以温阳利水、益气活血之芪蒡强心方治疗。结果显示芪蒡强心方提高了大鼠 HK2、PFK1、LDH 等糖酵解关键酶水平,增加了胰岛素依赖性的 GLUT4 水平,促进了 PDH 和柠檬酸合酶(CS)的表达(PDH 和 CS 是参与葡萄糖有氧氧化的关键酶)。表明 HFrEF 的治疗需要以活血利水为主,兼补气,说明 HFrEF 病机以痰浊、瘀血、水饮为主。李春燕等^[42]用益气、活血化瘀之黄芪保心汤结合西药治疗心梗后心衰患者,结果表明黄芪保心汤对

患者 LVEF 增加幅度、BNP 差值优于对照组,同时提高了焦虑自评评分。中西医结合治疗 HFrEF 患者不仅可以有效缓解临床症状,同时可以调节不良情绪,改善疾病预后的同时提高了生活质量。

3 讨论

心衰时心肌能量代谢较为复杂,葡萄糖心肌能量代谢越来越被人们重视,葡萄糖摄取、PDH 缺乏、MPC 表达减少、脂肪酸氧化等多种机制都能引起葡萄糖的糖酵解和有氧氧化脱耦联,进一步加重心衰。这种脱耦联现象在 HFrEF 和 HFpEF 中表现各异。普遍认为 HFpEF 早期糖酵解增加,而葡萄糖氧化、脂肪酸氧化未明显增加。HFrEF 则一开始普遍表现出糖酵解和葡萄糖有氧氧化的异常。因此,在治疗脱耦联的同时应当区分心衰分型,HFpEF 应增加葡萄糖有氧氧化来匹配糖酵解的增加,HFrEF 应同时协调糖酵解和葡萄糖有氧氧化。心衰早期往往以气虚为本,兼有标实,这与西医的 HFpEF 糖酵解增加阶段极为相似。而心衰中晚期以瘀血、水饮、痰浊等标实为主要表现,兼以气虚,类似于西医的糖酵解和葡萄糖氧化同时受累的 HFrEF 阶段。心主血脉,心气用于推动和维持血液循行于脉中,调控心脏搏动和脉道的通利。HFpEF 阶段,心气较少,但尚足以推动和维持血液正常运行,故而以乏力、气短、面色少华等表现为主。随着心气虚不断加重,推动无力,不能泵出足够的血液以供周身,血不循经,往往以周身水肿、口唇青紫、青筋暴露等表现更为明显。因此,在单纯糖酵解增加阶段,以气虚为主证,应予以补气为主,增加葡萄糖氧化能力。在 HFrEF 阶段可予以活血化瘀、化痰利水为主要治疗方法,兼以益气。由于缺乏对脱耦联糖代谢变化确切的检测指标,葡萄糖有氧氧化和气虚之间是否存在相关性,有待进一步研究。虽然西医已经研究出许多种针对 HFrEF 治疗的药物,但对于 HFpEF 治疗的研究在改善患者预后及心理、生活质量上有明显的不足。综上所述,在应用心衰基础治疗的同时,应结合传统中医辨证论治,从整体出发,个体化治疗,中西医治疗共同调节糖酵解和葡萄糖有氧氧化脱耦联,提高心衰的治疗效果。

参考文献

[1]王华,李莹莹,柴珂,等.中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J].中华心血管病杂志,2019,47(11):865-874.

- [2]Groenewegen A,Rutten FH,Mosterd A,et al.Epidemiology of heart failure[J].European Journal of Heart Failure,2020,22(8):1342-1356.
- [3]Jiang H,Jia D,Zhang B,et al.Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression[J].Basic Res Cardiol,2020,115(3):28.
- [4]Fernandez-Caggiano M,Eaton P.Heart failure-emerging roles for the mitochondrial pyruvate carrier [J].Cell Death Differ,2021,28 (4): 1149-1158.
- [5]Nie J,Duan Q,He M,et al.Ranolazine prevents pressure overload - induced cardiac hypertrophy and heart failure by restoring aberrant Na^+ and Ca^{2+} handling[J].J Cell Physiol,2019,234(7):11587-11601.
- [6]Agger P,Hyldebrandt JA,Hansen ESS,et al.Magnetic resonance hyperpolarization imaging detects early myocardial dysfunction in a porcine model of right ventricular heart failure [J].Eur Heart J Cardiovasc Imaging,2020,21(1):93-101.
- [7]Hu H,Li X,Ren D,et al.The cardioprotective effects of carvedilol on ischemia and reperfusion injury by AMPK signaling pathway [J].Biomed Pharmacother,2019,117:109106.
- [8]Papay RS,Perez DM. α 1-Adrenergic receptors increase glucose oxidation under normal and ischemic conditions in adult mouse cardiomyocytes[J].J Recept Signal Transduct,2021,41(2):138-144.
- [9]Kutsche HS,Schreckenberger R,Weber M,et al.Alterations in glucose metabolism during the transition to heart failure: the contribution of UCP-2[J].Cells,2020,9(3):552.
- [10]Li X,Lu Q,Qiu Y,et al.Direct cardiac actions of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improve myocardial oxidative phosphorylation and attenuate pressure-overload heart failure[J].J Am Heart Assoc,2021,10(6):e018298.
- [11]Li T,Xu J,Qin X,et al.Glucose oxidation positively regulates glucose uptake and improves cardiac function recovery after myocardial reperfusion [J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2017,313 (5): E577-E585.
- [12]霍红,王凤荣.曲美他嗪对心力衰竭犬氧化应激状态的影响[J].安徽医科大学学报,2018,53(6):908-912
- [13]Wang W,Zhang L,Battiprolu PK,et al.Malonyl CoA decarboxylase inhibition improves cardiac function post-myocardial infarction [J].JACC: Basic Transl Sci,2019,4(3):385-400.
- [14]周华.曲美他嗪在缺血性心脏病中的临床应用研究进展[J].医学理论与实践,2017,30(7):963-964
- [15]McCommis KS,Kovacs A,Weinheimer CJ,et al.Nutritional modulation of heart failure in mitochondrial pyruvate carrier-deficient mice[J].Nat Meta,2020,2(11):1232-1247.
- [16]Zhang Y,TaufalelePV,LinKD,et al.Abstract 18046: ketogenic diet rescues heart failure induced by loss of the mitochondrial pyruvate carrier 1[J].Circulation,2017,136:A18046.
- [17]中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病专业委员会.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].心脑血管病防治,2016,16(5):340-347.
- [18]李和清,毛春蕾.慢性心衰中医辨证分型及规范化治疗与预后相关性[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(12):32-33.
- [19]尹海威,黄琼.心脏彩超联合心电图对冠心病患者心力衰竭严重程度的评估价值[J].中国卫生工程学,2021,20(3):457-458,461.
- [20]Scherbakov N,Bauer M,Sandek A,et al.Insulin resistance in heart failure: differences between patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction [J].Eur J Heart Fail,2015,17 (10): 1015-1021.
- [21]彭菊琴,侯丕华,彭娟,等.射血分数保留心力衰竭中医证素分布规律研究[J].中华中医药杂志,2020,35(7):3660-3664.
- [22]Fillmore N,Levasseur JL,Fukushima A,et al.Uncoupling of glycolysis from glucose oxidation accompanies the development of heart failure with preserved ejection fraction[J].Mol Med,2018,24(1): 3.
- [23]Solomon SD,McMurray JJV,Anand IS,et al.Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J].N Engl J Med,2019,381(17):1609-1620.
- [24]Van Tassel BW,Trankle CR,Canada JM,et al.IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J].Circ Heart Fail,2018,11(8):e005036.
- [25]Borlaug BA,Schaff HV,Pochettino A,et al.Pericardiectomy enhances left ventricular diastolic reserve with volume loading in humans[J].Circulation,2018,138(20):2295-2297.
- [26]Carbone S,Billingsley HE,Canada JM,et al.Unsaturated fatty acids to improve cardiorespiratory fitness in patients with obesity and HFpEF: the UFA-preserved pilot study [J].JACC Basic Transl Sci,2019,4(4): 563-565.
- [27]方晓江,钱宝庆,魏丽萍,等.防己黄芪汤加减用于射血分数保留型心衰的临床研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(12):2591-2593.
- [28]张志扬,苏小清,马素香,等.芪参益气滴丸治疗射血分数保留心力衰竭临床观察与实践[J].中外医学研究,2021,19(18):130-133.
- [29]杨林,谢钢,吴超,等.管通汤治疗射血分数保留的心衰患者 40 例临床观察[J].湖南中医杂志,2021,37(5):5-8.
- [30]熊双,刘剑刚,董国菊,等.苓桂化方对射血分数保留性心力衰竭模型大鼠心脏功能及糖脂代谢的影响[J].天津中医药,2021,38(7): 909-916.
- [31]赵卫华,刘娜,宋娟,等.慢性心力衰竭的阴阳辨证与 NT-proBNP 及射血分数的相关性研究[J].光明中医,2021,36(4):497-499.
- [32]王瑞.冠心病心力衰竭中医证候与心功能分级及超声心动指标的相关性分析[J].新中医,2021,58(14):56-59.
- [33]李星星,吴旸,范宗静,等.慢性心力衰竭中医证型与左室射血分数相关性的 Meta 分析[J].中国医药导报,2019,16(21):143-146,150.
- [34]De Jong KA,Lopaschuk GD.Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction[J].Can J Cardiol,2017,33(7):860-871.
- [35]朱天哲,郑冠群,盛晓东,沙库巴曲缬沙坦钠片与盐酸贝那普利片治疗射血分数降低的慢性心力衰竭的有效性和安全性比较[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(6):694-697.
- [36]卢运专,封远峰,赵会必,等.伊伐布雷定治疗 HFrEF 患者的疗效及其对心脏结构功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2021,30(3):287-291.
- [37]Santos-Gallego CG,Requena-Ibanez JA,San Antonio R,et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics[J].J Am Coll Cardiol,2019,73(15):1931-1944.
- [38]Wang SM,Ye LF,Wang LH.Shenmai injection improves energy metabolism in patients with heart failure: A randomized controlled trial[J].Front Pharmacol,2020,11:459.
- [39]李兆钰,王永成,周国锋,等.小青龙汤治疗寒痰阻肺型慢性心力衰竭的临床疗效及作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):17-22.
- [40]李霞,张稳.真武汤合血府逐瘀汤治疗心肾阳虚、血瘀水停证心衰病的临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(2):68-71.
- [41]Wang Y,Fu M,Wang J,et al.Qiliqiangxin improves cardiac function through regulating energy metabolism via HIF-1 α -dependent and independent mechanisms in heart failure rats after acute myocardial infarction[J].BioMed Res Int,2020,2020:1276195.
- [42]李春燕,寇兰俊,王跃旗,等.黄芪保心汤治疗对心梗后心衰(气虚血瘀证)患者 LVEF、LVEDd、BNP 的影响[J].中国中医急症,2020,29 (12):2158-2161.

(收稿日期: 2021-08-13)