博士导师新论

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.001

基于“亢害承制”理论探讨心肌梗死后心衰线粒体自噬的发生机制

高铸烨[1],陈一帆[1],姜众会[1],王柳丁[1],马丹[2],彭菊琴[1]
(1.中国中医科学院西苑医院,北京 100091;2.中国中医科学院西苑医院苏州医院,江苏 苏州 215009)

摘要:线粒体自噬是心肌梗死后心力衰竭发生发展的关键环节,其特征在于清除受损线粒体与维持线粒体稳态。调控线粒体自噬对心肌梗死后的心肌细胞具有保护作用。“亢害承制”是阐释人体病理生理现象、指导临证施治的中医经典理论。心肌梗死后心力衰竭中线粒体自噬功能障碍的病理机制与“亢则害,承乃制”的理论内涵相契合。心肌梗死后,心气亏虚,承制不及,无力维持心肌细胞内稳态平衡,为线粒体自噬障碍的始动因素。五脏受累,气化不利,精血津液失于布散,痰浊、水饮、瘀毒痹阻心脉,亢害有余,表现为炎症因子、活性氧蓄积,是线粒体自噬障碍的加重因素。二者交互影响,恶性循环,是心肌梗死进展至心力衰竭的关键。以“承者制之,平其所亢”为治疗总则,谨守病机特点运用中医药干预,可以抑制线粒体受损,调控线粒体自噬,促进炎症因子、活性氧的清除,保护心肌细胞,改善心功能。

关键词:线粒体自噬;心肌梗死;心力衰竭;亢害承制;中药
中图分类号:R259.422 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0001-08

Mechanism of Mitophagy in Heart Failure after Myocardial Infarction Based on Theory of “Harmful Hyperactivity and Responding Inhibition”

GAO Zhuye[1], CHEN Yifan[1], JIANG Zhonghui[1], WANG Liuding[1], MA Dan[2], PENG Juqin[1]
(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
2. Xiyuan Hospital Suzhou Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Suzhou 215009, Jiangsu, China)

Abstract: Mitophagy acts as a crucial mediator in the progression of heart failure (HF) after myocardial infarction (MI), characterized by the clearance of the damaged mitochondria and the maintenance of mitochondrial homeostasis. The regulation of mitophagy exerts a protective effect on cardiomyocytes post-MI. The theory of “harmful hyperactivity and responding inhibition” in traditional Chinese medicine elucidates the physiological and pathological phenomena in the human body and guides the clinical practice. The pathological mechanism underlying mitophagy dysfunction in HF after MI aligns with the theoretical essence that “hyperactivity is harmful, and commitment is a control.” The involvement of the internal organs results in the impaired Qi transformation, leading to the failure of the dispersal of essence, blood and body fluids, as well as the obstruction of phlegm, water and stagnant toxins within the heart vessels. This presents an excess of harm, manifested by the accumulation of inflammatory factors and reactive oxygen species (ROS), which contributes to the aggravation of mitophagy dysfunction. The interaction between these two aspects creates a vicious cycle that is pivotal to the progression from MI to HF. Adhering to the treatment principle of “restraining excess and alleviating hyperactivity”, and applying traditional Chinese medicine interventions that respect the pathogenesis characteristics can inhibit the mitochondrial damage, regulate the mitophagy, promote the clearance of inflammatory factors and ROS, protect the cardiomyocytes, and improve the cardiac function.

Keywords: mitophagy; myocardial infarction; heart failure; harmful hyperactivity and responding inhibition; traditional Chinese medicine

心肌梗死(Myocardial infarction,MI)及其引发的心力衰竭(Heart failure,HF)仍是全球范围内主要死亡原因之一[1]。流行病学显示,我国急性ST段抬高型心肌梗死患者7 d内HF的发生率为19.3%[2]。尽管随着药物和非药物治疗手段的发展,MI后HF患者的结局有所改善,但其仍具有较高的全因死亡率、再住院率和心血管事件发生率[3]。深入了解MI后HF的发病机制、寻找潜在的治疗方法,将为MI后HF的防治提供更多途径。线粒体自噬作为一种特殊的自噬形式,可选择性清除细胞内低效、受损的线粒体,以保障线粒体质量[4]。研究表明,线粒体自噬的动态平衡是心肌细胞发挥正常生理功能的关键,线粒体自噬参与MI后HF的发生发展[5]。

“亢害承制”理论肇始于《黄帝内经》,认为自然界存在相互制约的自稳态调控机制是万物生化的客观规律。经过后世

基金项目:国家自然科学基金项目(82274508,82405168);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A00920)
作者简介:高铸烨(1978-),男,河南汝州人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治心血管疾病。

医家发展演变,已成为阐释人体病理生理现象、指导临证施治的重要法则。本文以“亢害承制”理论为视角,认为线粒体自噬稳态平衡机制恰与MI后HF病因病机的“亢害承制”过程相契合。以调控线粒体自噬功能为靶向,运用“亢害承制”理论指导MI后HF防治具有科学意义,可丰富临床诊疗思路。

1 “亢害承制”理论阐微

《素问·六微旨大论篇》首载:“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病”。揭示了自然界五运六气变化出现太过或不及的一种自我调节机制。《类经图翼》曰:“盖造化之机,不可无生,亦不可无制。无生则发育无由,无制则亢而为害。”张介宾注:“亢者,盛之极也。制者,因其极而抑之也。盖阴阳五行之道,亢极则乖,而强弱相残矣……所以亢而过甚,则害乎所胜,而承其下者,必从而制之,此天地自然之妙。”以上皆强调六气中若一方亢盛,则必然出现相反力量对其进行调控,如此二者相互抗衡,生克制化,以平为期。若一方亢盛无以承制,相互抗衡的关系被打破,则殃而为害。

在天人合一的哲学框架下,“亢害承制”理论深刻阐释了自然界生态的平衡之道,并精妙地映射到人体生理病理的层面。金代医家刘完素将“亢害承制”理论与五脏相联系:“皆备五行,递相济养,是谓和平;交互克伐,是谓衰盛,变乱失常,患害由行。”元代王履认为“亢害承制”乃造化之枢纽,是机体生命活动务必遵循的规律与常理。当邪气恣横时,可采取“汤液、针石、导引之法”制其亢而除其害,以助承制生化之机。经历代医家见解延伸,“亢害承制”理论广泛用于阐释人体内部的病理生理演变及指导临证遣方施治。当体内机能或物质过于亢进时,易打破机体的和谐与平衡,进而引发一系列病理变化。然而,人体具有自我调节机制,亢而自制可维持机体内环境的稳定,以恢复阴平阳秘的状态。由此可见,人体有赖于承制规律协调维稳,强弱抗衡,维持动态平衡,才能制后以生,交互传承。

2 线粒体自噬发生机制

线粒体自噬通过去除和降解长寿命、去极化、受损、多余的线粒体来调节线粒体的质量和数量,从而感知线粒体和细胞的稳态[6-7]。生理条件下,线粒体自噬有助于从健康网络中去除和回收受损的线粒体,并阻止线粒体凋亡,从而维持心肌细胞的能量供需[8]。当前,线粒体自噬主要通过泛素化和受体介导途径进行,在MI后HF发生、发展中发挥重要作用。

2.1 *泛素化途径* 在线粒体自噬的泛素化途径中,线粒体外膜上的蛋白广泛泛素化是关键机制。此过程受核心蛋白PTEN诱导的推定激酶蛋白1(Phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1,PINK1)和帕金森病相关基因(Parkinson disease related gene,Parkin)的调控[9]。PINK1是一种特异性的丝氨酸/苏氨酸激酶,位于线粒体外膜;而Parkin是细胞质内的E3泛素连接酶,可与线粒体转录因子A结合,增强线粒体活性[10-11]。正常情况下,PINK1由于线粒体外膜蛋白水解酶的快速降解而保持低水平。但在线粒体受损或去极化时,蛋白水解酶活性受抑制,导致PINK1在受损线粒体外膜中大量累积,PINK1通过升高自身磷酸化水平、磷酸化线粒体外膜上的泛素从而募集并激活Parkin[12]。随后,视神经病变诱导反应蛋白(Optineurin,OPTN)和核点蛋白52(Nuclear dot protein 52,NDP52)等通过其C端的泛素结构域与线粒体外膜上的泛素化蛋白结合。这些蛋白进一步与自噬体膜微管相关蛋白轻链3(Microtubule-associated protein 1 light chain 3,LC3)结合,并募集自噬起始因子如Unc-51样激酶1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1,ULK1)[13]。此过程促使受损线粒体被吞噬囊泡包裹,形成自噬小体。接着,自噬小体与溶酶体融合,释放其内容物,最终使受损线粒体被降解为小分子物质,以进行回收利用[14]。泛素化介导线粒体自噬途径机制如插页Ⅰ图1所示。

2.2 *受体介导途径* 除泛素化途径外,受体介导途径也可以直接激活线粒体自噬。线粒体外膜上有许多可以直接与LC3结合的自噬受体蛋白,主要有FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain-containing protein 1,FUNDC1)、NIP3样蛋白X(Nip-like protein X,NIX)、BCL2/腺病毒E1B相互作用蛋白3(BCL2 and adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3,BNIP3)等[15]。

FUNDC1作为线粒体自噬受体,可以与线粒体相互作用并将LC3募集到线粒体中,从而诱导线粒体自噬。在正常生理条件下,肉瘤病毒癌基因同源物(Sarcoma gene,Src)激酶通过磷酸化FUNDC1的LC3相互作用区域(LC3-interaction region,LIR)基序中的酪氨酸(Tyrosine,Tyr)18位点,抑制其介导的线粒体自噬[16]。然而,在缺血缺氧环境下,Src激酶活性丧失,导致FUNDC1去磷酸化。此变化使得去磷酸化的FUNDC1与LC3的结合增强,从而诱导线粒体自噬过程[17]。NIX蛋白通过其BH3结构域直接与LC3结合,从而诱导线粒体自噬[18]。与NIX蛋白类似,BNIP3也具有BH3结构域,可以与LC3结合。在缺血缺氧的环境中,NIX和BNIP3的表达量上升,它们通过C端跨膜结构域固定在线粒体外膜上,使得N端的LIR结构域面向细胞质。这种定位有助于它们与LC3相互作用,从而促进线粒体自噬的发生[19]。受体介导线粒体自噬途径机制如插页Ⅰ图2所示。

3 “亢害承制”理论与MI后HF线粒体自噬障碍的病机联系

MI后线粒体自噬障碍贯穿“心肌细胞缺血缺氧-线粒体功能障碍、活性氧累积-心肌细胞受损”整个病理过程,体现了因果相关的动态演变规律。基于“亢害承制”理论,可将MI后HF发生发展中线粒体自噬障碍的病机概括为“承制不及”“亢而为害”“交互影响”3个发展阶段,具体阐述如下。

3.1 *“心气亏虚,承制不及”乃发病之本* 心气亏虚,失于承制乃MI后HF发病之本。心主一身血脉,推动气血运行,乃血脉通利的关键。《素问·脉要精微论篇》曰:“心不受邪,受邪则死。”MI后初期心肌细胞大量凋亡甚至坏死,心肌能量不足导致心气亏虚,气血运行无力,机体承制不及,无力抗邪,加速HF进程,表现为心悸、气短、乏力等症状。研究发现,MI后病人中医证型中,气虚证位于前列[20]。《临证指南医案》载:“气馁不能充运,血衰不能滋荣。”心体损伤,气血耗伤,心脏舒缩无力,为MI后HF发生发展奠定基础。《黄帝内经·太素》载:“营卫血气循经脉而行,贯于五脏。”指出五脏皆与血脉充盈通畅相关。若心气亏虚,影响肺气宣发肃降,发为气短咳嗽;若心营过耗,子病及母,肝血不足,发为面色少华、皮肤干燥;若心气亏虚,脾不健运,发为食欲不振;若心病及肾,则蒸化无力,水湿泛滥,发为水肿。由此可见,MI后心气亏虚是始动因素,日久

累及他脏,导致精血津液代谢失常,进而变生浊瘀,痹阻经脉,形成亢害。MI后心气承制不及,无力抗邪反助其痹阻之势,导致HF发生发展。

与心气亏虚为MI后HF的发病之本相似,心肌细胞缺血缺氧是MI后线粒体自噬功能障碍发生的前提条件。生理状态下,心肌细胞通过PINK1/Parkin泛素化途径或FUNDC1受体介导途径启动线粒体自噬机制,识别并降解损伤的线粒体,防止有害代谢产物和氧化应激因子的积累(亢)。通过这一机制,心肌细胞维持正常能量代谢和抑制活性氧过度增加(有制),以达到改善组织微环境,防止心肌细胞损伤的目的,由此保障心脏功能的正常运行。这与"亢害承制"理论的"亢而有制"相契合。MI后,心肌细胞缺血缺氧,细胞稳态失衡,线粒体自噬功能障碍,能量代谢异常,三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate,ATP)生成不足,氧化应激加重,活性氧生成过多,表现出"承制不及,亢而无制"的状态,易加速HF进展。

3.2 "邪痹心脉,亢而为害"乃病进之根 邪痹心脉,亢而为害乃MI后HF病进之根。《医林改错》言:"元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。"气虚难以行血,血滞为瘀,多表现为心悸、唇色紫黯、舌有瘀点。《临证指南医案·痹》言:"气血皆伤,其化为败瘀凝痰,混处经络。"中医学认为"瘀"因血液凝滞而引发,可进一步加重血行与气机的滞涩,日久则导致血脉痹阻、三焦不通,是心血管疾病发生发展的关键病理因素[21]。《素问·调经论篇》载:"瘀血不去,其水乃成冶。"津液与血同行于脉管,同源互渗,血瘀生成,脉管不利,津液代谢失常,变生痰浊水饮。痰浊、瘀血、水饮相互搏结,日久化热酿毒。邪痹心脉,亢而为害,败坏心体形质,使心脏功能和结构严重受损,加速心室重构的进展,致HF病情加剧。研究表明[22],痰浊瘀血痹阻心脉在微观层面上体现为MI后心肌肥大、心肌纤维化,提出活血涤痰之法可改善心室重构,延缓HF进展。另有研究指出[23],痰浊瘀毒类似于微炎症状态,能反复刺激成纤维细胞增殖并分泌过量胶原,导致心肌纤维化,进而加重心脏功能障碍,使病情进展。可见,MI后痰瘀毒搏结,邪痹心脉,心肌肥大、纤维化、胶原沉积等病理因素亢而为害,引发心肌细胞凋亡与坏死是MI后HF病进之根本所在。

MI后,线粒体自噬障碍所产生的病理产物,如活性氧、炎症因子、游离脂肪酸(亢)在心肌细胞内过度累积,机体的清除能力往往不足以应对,最终导致心肌细胞功能障碍,甚至出现凋亡坏死(害),进入"亢而为害"的生化失常阶段。此外,这些活性氧又可攻击健康的线粒体,致使线粒体损伤,进而产生更多的活性氧及炎症因子,形成恶性循环。有学者认为[24],受损线粒体逐渐聚集停滞于心脏组织而不能被清除,造成心肌组织损伤的过程与"瘀血"理论密切相关,而活血化瘀法与清除体内损伤线粒体的自噬机制相一致。研究表明,活性氧的特征与中医学中"毒"邪的正损性、暴戾性类似,解毒法的应用可降低体内活性氧这种"毒"邪的产生[25-26]。游离脂肪酸的大量生成乃线粒体功能障碍致脂质代谢异常所致,脂质代谢异常正是痰浊形成的生物学基础,祛痰化浊法可抑制游离脂肪酸的生成,避免细胞损伤[27-28]。在MI后HF进展过程中,机体从早期的功能性损伤(如细胞缺血缺氧所致稳态失衡)逐步进展为器质性病变,即线粒体自噬障碍所致病理产物如活性氧、炎症因子、游离脂肪酸的堆积,导致心肌细胞毒性损伤,这与中医理论中"心气亏虚,承制不及",继而导致痰浊、瘀血、毒邪"亢而为害",进而侵袭心脏的病理过程一致,是病情恶化的重要体现。

3.3 交互影响,恶性循环 痰浊、水饮、瘀毒既作为MI后HF发展中的病理产物,亦为致病因素,可进一步参与HF进展。这些病理产物蓄积于心脉,败坏心体,耗伤心气,使心脏功能进一步恶化。邪毒痹阻心脉日久,心阳不振,累及肾阳,终致心阳虚脱,病深难治。因此,心气"承制不及"与病理产物"亢而为害"相互激化,交互作用,呈螺旋式进展,形成"亢而失制反受其害"的恶性循环。

MI后,线粒体自噬障碍过程中,过量的炎症因子、凋亡因子、活性氧堆积,与中医学中的瘀毒相应。气化失常堆积的病理产物进一步损坏细胞内环境,加重细胞损伤,使心功能持续衰退,推动MI后HF进展。这表明,心肌细胞内稳态失衡与线粒体自噬障碍病理产物堆积相互作用,形成恶性循环,加速HF进展。

4 "亢害承制"理论下调控线粒体自噬防治心肌梗死后心衰的治则

在MI后HF的发展过程中,线粒体自噬障碍是其核心病理机制。因此,如何调控线粒体自噬功能是当前研究热点。中医药在调控线粒体自噬方面展现出多成分、多靶点、安全性等优势。然而,现有研究仍缺乏中医理论及组方依据指导,制约了中医药调控线粒体自噬的深入研究,故以"承而制之,平其所亢"为治疗总则,以期为MI后HF防治提供思路参考。

4.1 补气养心,承而制之 《素问·玉机真藏论篇》载:"五脏相通,移皆有次。五脏有病,则传其所胜。"MI病位在心,多涉及五脏。MI后初期心气亏虚,承制不及,累及肺、肝、脾、肾。日久损伤五脏,败坏气血津液,促进HF的发生与发展。治疗时,应明辨脏腑虚实,辨别所涉及病位,扶正抗邪,补气养心,调和五脏。若心肺气虚,当采用人参、黄芪、桂枝、甘草等补气养心,助运化赤。若兼有脾气亏虚,加用白术、茯苓等健脾养心。兼有心肝血虚时,可选用当归、白芍、柏子仁等养心柔肝。若兼有肾气虚时,可选用枸杞子、肉桂、附子等调和心肾。总之,临证施治应辨五脏之偏颇,识气血之盛衰,随证论治。药理研究发现[29-31],上述"调和承制"的中药可提高线粒体自噬蛋白BNIP3、FUNDC1、LC3等活性,维持心肌细胞线粒体自噬动态平衡。

此外,各类补气复方及中药制剂亦能调控线粒体自噬,改善心肌细胞损伤。如温阳益气方,可通过激活LC3/重组人自噬效应蛋白Beclin1蛋白表达,调控线粒体自噬,延缓MI后HF进展[32]。真武汤通过上调p-Parkin、p-PINK1、B细胞淋巴瘤因子2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)、重组人自噬效应蛋白Beclin1蛋白表达,增加LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ水平,促进线粒体自噬[33]。具体作用机制见表1。

4.2 驱邪化浊,平其所亢 痰浊、水饮、瘀毒作为MI后的病理产物,其性质属于"标实",既可以单独致病,又常相兼为患。若痰浊久痹,气机阻滞,血行迟缓,形成血瘀;血瘀所致气滞可导致津液运行不畅,凝聚成痰饮。因此,痰饮与瘀血互为因果,相兼日久,化热酿毒,毒邪损伤正气,败坏心体,HF发生发展。

表1 “承而制之”中药调控线粒体自噬的作用机制

类别	功效	药物	成分/组成	作用机制
单味药	益气养心	人参	人参皂苷 Rg1	上调沉寂信息调节因子1(Sirtuin 1,SIRT1)/PINK1/Parkin 信号通路,提高细胞活力[29]
		黄芪	黄芪甲苷Ⅳ	激活 PINK1/Parkin 信号通路,降低 p62、LC3Ⅱ线粒体自噬蛋白的表达[30]
	强心补肾	淫羊藿	淫羊藿苷	调控 PINK1/Parkin 信号通路,升高 p62 蛋白表达,升高 ATP[31]
复方	益气温阳	温阳益气方	附子、肉桂、红参、黄芪	抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)信号通路,降低 LC3Ⅱ/LC3I、PINK1 及 Parkin 线粒体自噬蛋白表达水平[32]
		真武汤	茯苓、白芍、生姜、附子、白术	上调 p-Parkin、p-PINK1、Bcl-2、Beclin1 蛋白表达,增加 LC3Ⅱ/LC3Ⅰ水平,促进线粒体自噬,降低肥大细胞凋亡[33]
		参附注射液	红参、附片	上调低氧诱导因子1α(Hypoxia-inducible factor 1 alpha,HIF-1α)/BNIP3 通路,升高 LC3Ⅱ/LC3Ⅰ值,促进线粒体自噬[34]
	补益气血	当归补血汤	黄芪、当归	升高 Bcl-2/BCL2 关联 X 蛋白(BCL-2-associated X protein,Bax)和半胱天冬酶-3 酶原/胱天蛋白酶3、线粒体膜电位,促进线粒体自噬[35]
		心复康口服液	黄芪、人参、淫羊藿、灵芝、川芎、当归、丹参	升高线粒体融合蛋白(Mitofusin 2,Mfn2)、神经萎缩1(Optic atrophy 1,Opa1)表达水平,降低线粒体动力相关蛋白1(Dynamin-related protein 1,Drp1)、Fission 蛋白、线粒体分裂因子(Mitochondrial fission factor,Mff)蛋白表达,升高 PINK1、Parkin、p62 蛋白表达水平[36]

针对痰饮、瘀毒的治疗,应遵循驱化浊邪、平其亢厉的治疗原则。根据邪气偏重遣方用药进行针对性治疗:若痰浊内阻为甚,治疗宜燥湿化痰,常用药物包括半夏、陈皮、苍术等以燥湿化痰。若痰湿郁久化热,则加用竹茹、瓜蒌、黄连等以清热化痰。若痰瘀互结为甚,则加用活血化瘀药物,如丹参、川芎、三七、牡丹皮等活血化瘀、通络止痛。若顽痰与死血胶结酿毒,可考虑选用清热解毒类,如黄芩、连翘、栀子以清热解毒。MI 后 HF 患者体质虚弱,应适当增加扶正之品,以防止攻伐过度。现代研究表明[37-42],上述“驱邪平亢”诸药可通过 FUNDC1 等信号通路调控线粒体自噬抑制炎症因子、活性氧等过度累积,从而提高心肌细胞的活性。

目前已开展经方的相关研究。如血府逐瘀汤具有活血化瘀之用,可下调 p62、LC3Ⅱ、电压依赖性阴离子通道蛋白1(Voltage dependent anion channel protein 1,VDAC1)、线粒体外膜蛋白 Mirol、NBR1 自噬货物受体表达,促进线粒体自噬,减轻心肌细胞损伤[43]。这些中药的综合作用机制见表2。

4.3 承制平亢并重,协同治疗 痰饮、瘀毒痹阻心脉日久,耗伤正气,疾病进展至后期虚实夹杂阶段。心气亏虚,精血津液失于运化,体内代谢障碍,加重邪气生成。如此反复,形成循环,病深难解。此时应“承制平亢并重”,二者协同治疗。

目前已开展多种验方的相关研究,如具有补气养心、活血化瘀作用的双参宁心胶囊,可下调 PINK1、Parkin、胱天蛋白酶3、LC3Ⅱ mRNA 基因水平及蛋白表达,升高 ATP 含量及线粒体膜电位[44];降低 FUNDC1 蛋白表达,LC3Ⅰ/LC3Ⅱ比值[38],改善心肌损伤。具有益气活血、化瘀解毒作用的清心解瘀方,可激活 AMPK/mTOR 通路,上调 p-AMPK 蛋白表达,下调 p-mTOR 蛋白表达,促进心肌线粒体自噬[26]。益脉颗粒具有健脾益气、祛痰化瘀的功效,通过抑制 PINK1/Parkin 通路,上调 p62 蛋白表达,调控线粒体自噬[45]。抗纤益心方具有益气升陷、活血利水的功效,通过激活 SIRT1,上调线粒体自噬相关因子 BNIP3、FUNDC1、LC3 的表达,抑制 H9C2 心肌细胞肥大[46]。金欣康颗粒具有益气温阳、活血解毒的作用,通过提高线粒体自噬蛋白 LC3、LC3Ⅱ/LC3Ⅰ表达,改善心肌损伤[47]。具有益气温阳、活血利水、通脉解毒的多种复方,如参附益心颗粒[48]、

表2 “祛邪除亢”中药调控线粒体自噬的作用机制

类别	功效	药物	成分/组成	作用机制
单味药	行气活血	延胡索	延胡索乙素	抑制 FUNDC1 介导的线粒体自噬,升高线粒体膜电位,改善细胞能量代谢[37]
	活血化瘀	丹参	丹酚酸 B	抑制 FUNDC1 介导的线粒体自噬,升高线粒体膜电位,改善细胞能量代谢[38]
		丹参	丹参酮ⅡA	下调 LC3Ⅱ/LC3Ⅰ比值和重组人自噬效应蛋白 Beclin1 的表达水平,促进 p62 表达[39]
		牡丹皮、赤芍	丹皮酚	激活 Pink1/Parkin 信号通路促进线粒体自噬,进而减轻心肌细胞损伤[40]
	清热化痰、行气散瘀	桑叶、槐花、山楂	槲皮素	抑制 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬的激活,促进 ATP 生成及降低 ROS 活性[41]
	破血行气止痛	姜黄	姜黄素	激活 AMPK/FUNDC1 信号通路,抑制 ROS 生成与促进 ATP 合成[42]
复方	活血化瘀	血府逐瘀汤	桃仁、红花、当归、生地黄、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、甘草	下调心肌组织中 p62、LC3Ⅱ、VDAC1、Mirol、NBR1 的表达,促进线粒体自噬[43]

芪参颗粒[49]、芪苈强心方[50]、益气温阳活血利水方[51]、强心汤[52-54]、强心方[55]、养心通脉方[56]等均可通过不同的途径调控线粒体自噬,改善心肌损伤,延缓 HF 恶化。

因此,基于"亢害承制"理论进行辨证施治,能达到调控线粒体自噬防治 MI 后 HF 的根本目的。根据线粒体自噬"承者失制,亢者为害"的病机特点运用中药干预,可以恢复心肌细胞线粒体自噬稳态平衡,同时降低活性氧、炎症因子累积、促进活性氧的清除,进而改善心功能。运用中医药经典理论指导线粒体自噬调控防治 MI 后 HF,明确中药单体及复方的活性成分及其作用机制,推动中医药的科学化、现代化和国际化,有着极大的发展前景。

5 小结与展望

HF 是 MI 疾病终末阶段,线粒体自噬已被证明在 MI 后 HF 的发生发展中发挥重要作用。"亢害承制"是心肌细胞线粒体自噬机制的高度概括。心气亏虚,承制不及(心肌细胞缺血缺氧稳态失衡),五脏失和,气血津液代谢失常,痰饮、瘀血、热毒等病理因素亢而为害(炎症因子、游离脂肪酸、活性氧蓄积),相互胶结,致使心肌损伤;亢害作为致病因素,进一步加剧心气虚损、承制不及,痰、瘀、毒大量停蓄,如此形成恶性循环,导致心功能急转直下,HF 发生进展,见插页Ⅱ图 3。

基于 MI 后 HF 线粒体自噬的病机特点,治疗上应遵守"承而制之,平其所亢"的基本治则,同时根据 MI 后 HF 病机侧重不同,对证施治。若 MI 后早期,正气大量亏损,心气亏虚,治疗以"补益心气,承而制之"为主;MI 后 HF 发展阶段,痰饮、瘀血、毒邪内生,治疗以"驱邪化浊,平其所亢"为主,体质虚弱者适当佐以扶正之品,防攻伐过度;HF 进展后期,邪气难解,正气亏损,治疗应"承制平亢并重"。结合现代药理研究遣方施药,提高疗效。

研究证明[57-58],中药能有效调控心肌细胞线粒体自噬水平,降低炎症因子、游离脂肪酸蓄积,促进活性氧的清除,从而保障线粒体自噬稳态平衡。然而,目前仍缺乏高质量、大样本、有循证依据的临床研究。中药对线粒体自噬的调控具有多成分、多通路、多靶点的优势,前景广阔,但其具体作用通路及临床辨证应用仍有待更深入的研究。

参考文献

[1] SAMSKY M D, MORROW D A, PROUDFOOT A G, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review[J]. JAMA, 2021, 326(18): 1840-1850.

[2] Branch of Cardiovascular Physicians, Chinese Medical Doctor Association; China Cardiovascular Health Alliance; The Expert Consensus Working Group on the Prevention and Treatment of Heart Failure After Myocardial Infarction. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.

[3] TANIGUCHI T, SHIOMI H, MORIMOTO T, et al. Incidence and prognostic impact of heart failure hospitalization during follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(11): 1729-1739.

[4] 赵依婷,秦合伟,魏霞. 自噬在心血管疾病中的作用及中医药治疗进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(7):284-292.

[5] ZHU P J, WAN K, YIN M, et al. RIPK3 induces cardiomyocyte necroptosis *via* inhibition of AMPK-parkin-mitophagy in cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6635955.

[6] WU N N, ZHANG Y M, REN J. Mitophagy, mitochondrial dynamics, and homeostasis in cardiovascular aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9825061.

[7] AJOOLABADY A, ASLKHODAPASANDHOKMABAD H, AGHANEJAD A, et al. Mitophagy receptors and mediators: therapeutic targets in the management of cardiovascular ageing[J]. Ageing Res Rev, 2020, 62: 101129.

[8] MORALES P E, ARIAS-DURÁN C, ÁVALOS-GUAJARDO Y, et al. Emerging role of mitophagy in cardiovascular physiology and pathology[J]. Mol Aspects Med, 2020, 71: 100822.

[9] LOU G, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(1): 8-20.

[10] HAN R, LIU Y T, LI S H, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between *in vitro* and *in vivo* models[J]. Autophagy, 2023, 19(5): 1396-1405.

[11] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation[J]. Nature, 2018, 561(7722): 258-262.

[12] LU Y Y, LI Z J, ZHANG S Q, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 736-766.

[13] VARGAS J N S, WANG C X, BUNKER E, et al. Spatiotemporal control of ULK1 activation by NDP52 and TBK1 during selective autophagy[J]. Mol Cell, 2019, 74(2): 347-362.

[14] RILEY B E, LOUGHEED J C, CALLAWAY K, et al. Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1982.

[15] TURKIEH A, EL MASRI Y, PINET F, et al. Mitophagy regulation following myocardial infarction[J]. Cells, 2022, 11(2): 199.

[16] BAI X Z, ZHANG Z, LI X, et al. FUNDC1: an emerging mitochondrial and MAMs protein for mitochondrial quality control in heart diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9151.

[17] CHEN G, HAN Z, FENG D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy[J]. Mol Cell, 2014, 54(3): 362-377.

[18] LI Y, ZHENG W Q, LU Y Y, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy: molecular mechanisms and implications for human disease[J]. Cell Death Dis, 2021, 13: 14.

[19] WILHELM L P, ZAPATA-MUÑOZ J, VILLAREJO-ZORI B, et al. BNIP3L/NIX regulates both mitophagy and pexophagy[J]. EMBO J, 2022, 41(24): e111115.

[20] 高肇基, 宋一亭, 陈熊, 等. 急性心肌梗塞中医辨证分析[J]. 中西医结合杂志, 1983, 3(3): 153-155, 172.

[21] 胡力丹, 钱袁媛, 揭晓, 等. 基于中医时空医学探讨瘀、毒、郁所致动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 中医杂志, 2022, 63(7): 624-627.

[22] 魏本君, 袁蓉, 王阶. 心室重构与痰瘀热的关系[J]. 中西医结

合心脑血管病杂志, 2016, 14(15): 1811 - 1812.
[23] 柳金英, 张惠敏, 田蕾, 等. "瘀毒"致心力衰竭心肌纤维化理论依据初探[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4027 - 4030.
[24] 孙静, 梁雪娟. 基于中医瘀血理论探讨线粒体自噬与心力衰竭的关系[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2718 - 2720.
[25] 张允岭, 郭蓉娟, 常富业, 等. 论中医毒邪的特性[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(12): 800 - 801.
[26] 陈一帆,褚剑锋,姜众会,等. 清心解瘀颗粒调控线粒体自噬对 C57B/L6 小鼠心肌梗死后心室重构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(6):70 - 78.
[27] 杨芳明, 肖准, 陈晓琦, 等. 基于脂质代谢异常探讨"痰浊"理论在肝细胞癌微环境中的生物学内涵[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 432 - 438.
[28] 张傲, 李然, 刘立萍. 苓桂术甘汤干预 FXR 途径影响游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂质代谢[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(8): 1882 - 1885.
[29] GUAN S B, XIN Y F, DING Y G, et al. Ginsenoside Rg1 protects against cardiac remodeling in heart failure *via* SIRT1/PINK1/parkin - mediated mitophagy [J]. Chem Biodivers, 2023, 20(2): e202200730.
[30] 李旭阳, 张东伟, 赵宏月. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞及线粒体自噬的调节作用机制研究[J]. 中医药学报, 2020, 48(9): 27 - 32.
[31] 程相阁, 刘万周, 王东伟. 淫羊藿苷对心力衰竭大鼠线粒体自噬及能量代谢的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(4): 51 - 57.
[32] 曹程浩, 韩丽华, 张会超. 基于 AMPK 介导的线粒体自噬分析温阳益气方改善大鼠梗死后心衰的药理机制[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(12): 39 - 44.
[33] 唐伟, 郑美群, 王晓琳, 等. 真武汤含药血清对心肌肥大细胞凋亡和线粒体自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3): 11 - 21.
[34] 谌治安, 袁颢, 孙晗, 等. 参附注射液调控 HIF - 1α/BNIP3 通路介导线粒体自噬抗心肌缺血再灌注损伤作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1086 - 1093.
[35] 李亭亭, 陈捷, 吉恩生, 等. 当归补血汤含药血清对间歇性低氧暴露 H9c2 心肌细胞损伤的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5881 - 5887.
[36] 邱志凌. 心复康口服液干预心力衰竭大鼠心肌线粒体质量控制的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
[37] 辛高杰, 刘子馨, 陈原原, 等. 延胡索乙素通过 ULK1/FUNDC1 通路抑制线粒体自噬减轻 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5): 1286 - 1294.
[38] 辛高杰. 双参宁心胶囊调控 FUNDC1 介导的线粒体自噬保护心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
[39] 王佳南, 林建安, 杜苗苗. 丹参酮ⅡA 对急性心肌梗死大鼠心脏功能和心肌线粒体自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 418 - 423.
[40] 刘超, 王明娟, 范彦芳, 等. 丹皮酚对大鼠心肌梗死后心脏功能的改善及其对 Pink1/Parkin 的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2020, 22(5): 1428 - 1436.
[41] 郭红, 王少玮, 谢文静, 等. 槲皮素通过 Pink1/Parkin 信号通路减轻阿霉素心肌损伤的作用机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 1 - 9.
[42] 杨帆, 武菲菲, 苏洁, 等. 姜黄素通过 AMPK/FUNDC1 缓解 LPS 诱导的心肌细胞损伤[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(9): 30 - 36.
[43] 李蕾, 钟声, 苏畅, 等. 基于线粒体自噬探讨血府逐瘀汤抗心肌缺血损伤的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1797 - 1801.
[44] 贾飞凡. 双参宁心胶囊调控线粒体自噬抗小型猪心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
[45] 张东伟. 益脉颗粒调控线粒体自噬对高脂合并 MIRI 大鼠心肌损伤的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
[46] 禹笑阳, 王振涛, 强祎彤, 等. 抗纤益心方调控 SIRT1 介导的线粒体自噬抑制心肌细胞肥大的机制[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(9): 2108 - 2111.
[47] 赵新军, 黎燚华, 康亮, 等. 金欣康颗粒提高线粒体自噬蛋白 LC3/Beclin1 表达改善心力衰竭大鼠心肌纤维化的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 713 - 721.
[48] 曹亚选, 郑荣菲, 王贺, 等. 参附益心颗粒对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体自噬的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1183 - 1188.
[49] 谢抗, 李春, 王勇, 等. 芪参颗粒调控线粒体自噬干预炎症小体活化抗心肌细胞损伤的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(12): 35 - 39, 291 - 292.
[50] 周君阳. 芪苈强心通过线粒体自噬改善小鼠心肌梗死后心室重塑的机制研究[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2019.
[51] 王强, 杨静, 修成奎, 等. 益气温阳活血利水方对戊巴比妥钠诱导的 H9C2 心肌细胞线粒体自噬的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(12): 43 - 47.
[52] 庞延, 卢健棋, 陈佳永, 等. 强心汤通过 BNIP3/NIX/FUNDC1 途径介导心肌线粒体自噬对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 医学研究杂志, 2025, 54(1): 43 - 47.
[53] 庞延, 毛美玲, 卢健棋, 等. 强心汤对慢性心力衰竭大鼠心肌线粒体稳态和能量代谢的影响[J]. 中国药房, 2024, 35(15): 1831 - 1836.
[54] 庞延, 卢健棋, 唐梅玲, 等. 强心汤对慢性心力衰竭模型大鼠梗死心肌区组织活性氧及 PINK1/parkin 介导的线粒体自噬的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 722 - 728.
[55] 罗远林, 徐燕梅, 谭志强, 等. 强心方对慢性心力衰竭大鼠心肌线粒体能量代谢与自噬的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1622 - 1629.
[56] 黄俊丽, 廖琳洁, 郑景辉. 养心通脉方对心肌缺血再灌注损伤血瘀证大鼠心肌损伤的治疗作用及其机制[J]. 山东医药, 2023, 63(17): 21 - 25.
[57] 陈聪, 夏君彦, 林谦, 等. 中医药调控线粒体自噬防治心血管疾病研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6018 - 6021.
[58] 刘承鑫, 魏佳明, 王子焱, 等. 基于"阴阳理论"探讨线粒体稳态在心力衰竭中的作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(4): 10 - 15.