

基于“虚气留滞”理论探讨 AMPK 介导的心肌能量代谢失衡在冠心病中的机制及中药干预思路

高翠 1, 张艳 2*

(1. 辽宁中医药大学第一临床学院, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院专家门诊, 辽宁 沈阳 110000)

[收稿日期]

中图分类号: R541.4

[第一作者] 高翠, 硕士在读, 从事中西医结合心血管疾病研究, Tel: 18741500617, E-mail: 18741500617@163.com

[通信作者] *张艳, 博士, 主任医师, 从事中西医结合心血管疾病研究, Tel: 024-82961295, E-mail: yanzhang1016@126.com

摘要: 冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是临床常见心血管疾病, 机制复杂, 病程迁延, 严重影响患者生活质量。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 是能量代谢调控的重要枢纽, 其功能失衡可致心肌供能不足、代谢重构紊乱及缺血损伤加重。“虚气留滞”理论强调虚为本, 滞为标, 认为心气、宗气不足可致痰、瘀、浊、毒等病理产物留滞心脉, 致胸痹心痛反复发作。该理论虽不能涵盖 CHD 全部病机, 但其揭示的由虚致滞、虚滞互结的病机演变, 与 AMPK 介导的心肌能量代谢障碍及损伤累积有一定一致性, 因此, 本文从“虚气留滞”理论出发, 探讨 AMPK 介导的心肌能量代谢失衡在 CHD 中的机制及与中医病机的内在关联, 进一步提出补益虚气、疏通留滞、虚滞并调的中医药干预思路, 以期 CHD 的分期辨治提供思路。

关键词: 冠心病; 虚气留滞; AMPK; 心肌能量代谢; 线粒体;

引言

CHD 是以冠状动脉粥样硬化及其所致心肌缺血、缺氧为主要病理基础的常见心血管疾病, 也是我国心血管疾病负担的重要组成部分。流行病学调查显示, 2020—2022 年我国居民 CHD 患病率为 758/10 万, 随年龄增长而明显升高^[1]。因此, 深入认识其发生发展机制, 对优化临床防治具有重要意义。

CHD 进展并非单纯由冠脉狭窄或灌注下降所决定, 还与脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍及心肌能量代谢失衡等有关。其中, 心肌能量代谢失衡可影响心肌供能状态, 并参与缺血性心肌损伤的持续演变。AMPK 作为细胞能量代谢调节的重要分子, 是连接能量代谢异常、线粒体功能损伤及缺血性心肌损伤的重要切入点。因此, 从 AMPK 介导的代谢调控异常切入, 有助于阐释 CHD 心肌能量代谢失衡及病程迁延的现代机制。

中医学将 CHD 归属于“胸痹”“心痛”等范畴, 其病机涉及心气、心阳不足、痰浊瘀血阻滞等多个方面。“虚气留滞”理论强调以虚为本, 以滞为标, 认为正气不足可致气血津液运行失常, 痰瘀浊毒等病理产物留滞心脉。该理论对解释本病“由虚致滞, 虚滞互结”的特点具有一定启发。本文在正视 CHD 病机复杂性前提下, 从“虚气留滞”理论出发, 结合 AMPK 介导的心肌能量代谢失衡, 探讨二者内在关联及中医药干预思路, 以期 CHD 的中医辨治与现代临床防治提供新思路。

1 CHD 心肌能量代谢失衡与 AMPK

1.1 心肌能量代谢是心脏功能的物质基础

心脏是高耗能器官, 其持续而规律的泵血活动依赖稳定的能量供应。正常情况下, 心肌细胞主要通过线粒体氧化磷酸化生成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 以维持收缩舒张、离子转运及细胞稳态。CHD 发生后, 冠脉供血不足可导致心肌供氧下降, 线粒体氧化磷酸化受限, ATP 生成减少, 进而影响心肌收缩功能及细胞稳态。故心肌能量代谢稳态是维持心脏正常功能的物质基础。

1.2 心肌能量代谢失衡参与 CHD 进展

冠状动脉粥样硬化所致心肌缺血、缺氧, 可较早引发心肌代谢状态改变。心肌细胞能量生成高度依赖线粒体, 因此缺血早期线粒体结构与功能的变化, 往往可直接影响心肌能量代谢稳态。He 等^[2]通过建立心肌缺血模型发现, 冠状动脉闭塞后 8min 即可观察到线粒体结构损伤, 并在心肌组织及线粒体中筛选出多种差异代谢物, 提示早期缺血阶段已出现心肌代谢重构, 且线粒体参与了这一过程。随着缺血持续, ATP 生成不足、线粒体功能障碍、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 蓄积及炎症反应可相互影响, 进一步加重缺血性心肌损伤。可见, 心肌能量代谢失衡参与 CHD 病程进展, 是缺血性心肌损伤持续发展的重要环节。

1.3 AMPK 是心肌能量代谢失衡的重要调控节点

AMPK 是细胞内重要的能量感受器, 参与机体能量平衡调节。当心肌缺血缺氧时, ATP 生成不足, 腺苷一磷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 和腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 水平相对升高, 促进 AMPK 激活。实验研究表明, AMPK 激动剂 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸 (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, AICAR) 可改善离体心脏缺血再灌注后的左心室功能, 降低心律失常发生率和心肌梗死面积, 并减轻线粒体损伤^[3]。因此, AMPK 不仅是心肌能量不足时的重要感受分子, 也是连接能量代谢、线粒体功能与缺血性损伤的重要调控节点。

2 “虚气留滞”理论与 CHD

“虚气留滞”是在中医长期认识“虚”与“滞”关系的基础上进一步凝练而成。其首见于杨士瀛《仁斋直指方论》“虚者, 时胀时减, 虚气留滞, 按之则濡, 法当以温药和之”^[4]。近代王永炎院士在古籍认识基础上进一步指出, “虚气留滞”是元气亏虚, 气血津液运行失调, 进而形成气滞、痰凝、血瘀等病理变化的过程。并认为在慢性疾病发展中, “虚气”为本, “留滞”为标, 二者互为因果, 加重病情^[5]。

CHD 在中医学中属“胸痹”“心痛”范畴, 其病机复杂, 常呈本虚标实、虚实夹杂之势。以“虚气留滞”理论观之, 心气、宗气亏虚可致胸阳不展、鼓动无力, 进而影响血行与津液输布; 气血津液运行失

通信作者: 张艳 E-mail: yanzhang1016@126.com

常，则痰浊、瘀血、浊毒等病理产物渐生，留滞心脉而发展为胸痹心痛。因此，“虚气留滞”可为解释CHD部分患者由虚致滞、虚滞互结的病机演变提供思路。

3 CHD“虚气留滞”病机与 AMPK 介导心肌能量代谢失衡的内在联系

CHD 发生发展中，心肌缺血缺氧可引起底物利用异常、ATP 生成不足、线粒体功能受损及氧化应激增强，进而造成能量供需失衡。AMPK 作为能量代谢调节分子，可在能量不足时启动代偿性调节；若缺血持续、代偿难以维持，则供能障碍与线粒体损伤相互加重，进一步影响心肌结构和功能。以“虚气留滞”理论观之，心肌供能不足可与“虚气”所指推动乏力、心脉失养相参；代谢紊乱、氧化损伤及病理产物蓄积，则可与“留滞”所指痰、瘀、浊、毒停留不去相互参照。由此，AMPK 介导的心肌能量代谢失衡可为阐释 CHD 由虚致滞、虚滞互结的部分病机提供现代机制切入点。

3.1 虚气为本

心气不足，心脉失养 CHD 病程迁延，临床常见胸闷、短气、乏力、心悸等表现，其病机多与心气宗气亏虚有关。心主血脉，血行有赖心气鼓动，胸中气机又赖宗气贯通。若心气不足，则鼓动无力，血行不畅；宗气亏虚，则胸中气机不展，心脉失于充养。心气、宗气既虚，心脉失于鼓动和濡养，正是“虚气为本”在 CHD 病机中的具体体现。

与“虚气”为本相对应，CHD 缺血缺氧状态下也常见心肌供能不足。心肌能量生成受限时，ATP 生成减少，线粒体功能受损，心肌收缩舒张及细胞稳态均可受到影响。故“虚气为本”所指心脉鼓动无力、失于充养，可与心肌供能不足及 AMPK 相关能量代谢失衡相互参照。

3.2 留滞为标

痰浊瘀毒渐生 CHD 进一步发展，病机不止于“虚”，而是由虚及滞，渐见痰、浊、瘀、毒等留滞之邪。心气、宗气亏虚，则推动无力，血行及津液输布失常；津液失布则痰浊内生，血行不畅则瘀血阻络，痰瘀互结日久，局部失养，则浊邪内结，毒邪内生。由此可见，CHD 虽以“虚气”为本，然病程深入后，痰、瘀、浊、毒等“留滞”病理产物逐渐成为影响病情转归的重要环节。

“气”的亏虚主要提示心肌产能下降及 AMPK 介导的能量代谢调节减弱。在此基础上，心肌对脂质摄取、转运与利用的调节失常，继而胆固醇代谢紊乱、脂质沉积及斑块负荷增加，此即“痰”渐生之机。Lee 等^[6]研究发现，AMPK 调控异常，可使动脉粥样硬化小鼠主动脉病变面积增加，并加重斑块内巨噬细胞浸润和脂质蓄积，提示 AMPK 相关胆固醇代谢调节异常可促进动脉粥样硬化进展。痰浊既成，脂质沉积、斑块炎症及内皮损伤进一步影响血脉通畅，冠脉狭窄与微循环障碍随之加重，这可理解为由“痰”向“瘀”的演变；瘀阻日久，局部组织长期处于供氧不足和代谢失衡状态，脂质过氧化物、异常代谢产物及炎症介质蓄积，则“浊”邪渐成；若氧化应激持续放大，线粒体功能受损，心肌细胞死亡增加，则可进一步表现为“毒”邪伤络损心。近年来，铁死亡作为一种与铁代谢紊乱和脂质过氧化密切相关的调控性细胞死亡方式，是参与缺血性心肌损伤过程。Wang 等^[7]研究发现，心肌缺血再灌注过程中环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase, cGAS）/干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes, STING）信号增强，并可通过促进谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）自噬降解，加重铁死亡依赖性心肌损伤。综上，痰瘀浊毒留滞心脉，可从脂质沉积、血流障碍、代谢失衡及心肌损伤加重等方面理解，并参与 CHD 进展。

3.3 因果关联 虚滞并重

CHD 病势迁延，“虚气”与“留滞”常相互影响。心气、宗气亏虚，鼓动无力，则气血津液运行失常，痰瘀浊毒渐生；痰浊壅滞、瘀血阻络，又可以进一步阻遏心脉，耗伤正气，使虚与滞相互牵连，形成虚实夹杂、虚滞并重之势。与之相应，缺血缺氧持续存在时，心肌供能不足、线粒体损伤、氧化应激及代谢紊乱亦相互加重。AMPK 虽可参与能量应激下的代偿调节，但当损伤持续进展时，单纯代偿难以恢复心肌能量稳态。由此可见，“虚气”与“留滞”反复交结的病机变化，与心肌能量代谢失衡及损伤累积有一定相通之处。

4 中医药干预思路

中医药治疗 CHD 具有一定优势。研究发现，中药单体与复方在调节 AMPK 相关信号通路、改善心肌能量代谢异常及减轻氧化应激损伤等方面具有一定作用。因此，本文试以“虚气留滞”理论为指导，从补益虚气、疏通留滞、虚滞并调方面，探讨中医药干预 AMPK 介导心肌能量代谢失衡的思路。

4.1 补益虚气

CHD 心肌能量代谢失衡多属本虚标实之变，治疗当重视补益心气、扶助正气。临床见胸闷、短气、乏力、心悸等表现者，多与心气、宗气不足有关，选药可取人参、黄芪等补益心气，助心行血；若兼见阴虚，可酌加麦冬、五味子等益气养阴复脉。除上述单味药外，生脉注射液等中成药也发挥重要作用。研究发现，上述药物及其活性成分可从调节 AMPK 相关信号、保护线粒体功能及改善能量代谢等方面发挥心肌保护作用。由此可见，补益心气、扶助正气之法可作为调节 AMPK 介导 CHD 心肌能量代谢失衡的重要思路。见表 1

表 1“补益心气”法干预心肌能量代谢及线粒体功能异常研究

单味药/复方	药物	成分/组方	作用机制	参考文献
单味药	人参	人参皂苷 Rb1	AMPK α 磷酸化 \uparrow 、线粒体自噬 \uparrow 、急性心肌缺血损伤 \downarrow	[8]

	黄芪	黄芪甲苷 IV	改善线粒体质量控制、心肌缺氧损伤↓	[9]
	麦冬	麦冬皂苷 D	线粒体损伤↓、线粒体动力学改善	[10]
中成药	生脉注射液	红参、麦冬、五味子	AMPK 信号通路激活、GLUT-4↑、CPT-1↑、PGC-1α↑	[11]

注：↑表示上调或促进；↓表示下调或抑制。

腺苷酸活化蛋白激酶 α (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase α, AMPKα)；葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT-4)；肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase-1, CPT-1)；过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α)

4.2 疏通留滞

痰浊、瘀血等实邪内生为 CHD 发展的重要环节。心气亏虚日久，气血津液输布失常，痰浊、瘀血痹阻心脉，故治疗以活血化瘀、祛痰泄浊为主。临证可选丹参、红花、黄连等，复方及中成药可选血府逐瘀汤、复方丹参片等。研究发现，上述药物可通过多种途径调节 AMPK 相关信号，改善心肌能量代谢异常，防治 CHD。见表 2

表 2 “疏通留滞”法干预 AMPK 相关心肌损伤的研究

单味药/复方	药物	成分/组方	作用机制	参考文献
	丹参	丹酚酸 B	SIRT1-AMPK-PGC-1α↑、NLRP3 炎症小体激活↓、心肌缺血损伤↓	[12]
单味药	红花	羟基红花黄色素 A	AMPK↑、mTOR↓、自噬异常改善、心肌缺血再灌注损伤↓	[13]
	黄连	小檗碱	p-AMPK↑、p-mTOR↓、心肌细胞自噬与凋亡↓、心肌损伤↓	[14]
复方	血府逐瘀汤	当归、生地黄、桃仁、红花、枳壳、赤芍、柴胡、川芎等	AMPK/mTOR 通路调节、过度自噬↓、缺氧/复氧损伤↓	[15]
中成药	复方丹参片	丹参、三七、冰片	AMPK/mTOR 通路调节、自噬改善、心室重构↓	[16]

注：沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)；核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)；

4.3 虚滞并调

CHD 久病不愈，常见正虚与痰瘀互结并存。心气、心阳不足，则胸阳不展、血行无力；痰浊、瘀血留滞日久，又可加重心脉痹阻，形成虚滞并重之势。此时治疗不宜单纯补虚或单纯祛邪，而应益气通阳、化痰祛瘀并举，以兼顾扶正与通滞。单味药上可选取薤白，复方则可用瓜蒌薤白半夏汤；研究发现，上述药物及方药可在减轻心肌损伤、改善线粒体功能及临床结局等方面发挥作用。见表 3

表 3 “补虚通滞”法干预 CHD 心肌损伤相关研究

单味药/复方	药物	成分/组方	作用机制	参考文献
单味药	薤白	薤白皂苷类成分	保护心肌、心肌损伤↓	[17]
复方	瓜蒌薤白半夏汤	瓜蒌、薤白、半夏等	ATP↑、线粒体膜电位↑、p-AMPK/AMPK↑、PGC-1α↑、NRF1↑、TFAM↑	[18]

注：核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1)；线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)；

综上，基于“虚气留滞”理论，具有补益心气、疏通留滞、虚滞并调作用的方药在 CHD 治疗中具有一定临床应用价值。脉通君安汤可改善气虚血瘀型 CHD 心绞痛患者症状，涉及 AMPK 信号通路及脂质代谢调节^[19]；芪参益气滴丸、通心络等亦在减轻心肌损伤、改善微循环及临床结局方面显示优势^[20,21]。

5 讨论

CHD 病机复杂，心肌能量代谢失衡是缺血性损伤持续发展的重要环节。AMPK 是能量代谢调节分子，其功能异常可加重心肌供能不足、线粒体功能障碍及缺血损伤。本文认为，“虚气留滞”理论所强调的正虚致滞、虚滞互结，可为理解 AMPK 介导的心肌能量代谢失衡提供一定中医病机阐释。

“虚气”为本，主要表现为心气、宗气亏虚，病久可累及心阳，可与 ATP 生成减少、能量调节失衡及线粒体功能减退相联系；“留滞”为标，主要体现为痰浊、瘀血、浊毒留滞心脉，可从脂质沉积、斑块炎症、氧化损伤及细胞死亡等方面理解。虚与滞相互影响，推动病情迁延。

临床应用时，可根据正虚、痰瘀留滞及虚滞并重的不同状态，分别采用补益心气、疏通留滞、虚滞并调等治法。该思路有助于衔接 AMPK 介导的心肌能量代谢失衡与中医辨证用药，但仍需结合证候、能量代谢指标及临床结局进一步验证。今后可围绕“证候—能量代谢指标—AMPK 相关通路—临床结局”开展研究，以提高该理论指导 CHD 中医药干预的证据水平。

参考文献

[1] 国家心血管病中心，中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.

[2] HE J, LIU Q, WANG J, et al. Identification of the metabolic remodeling profile in the early-stage of myocardial ischemia and the contributory role of mitochondrion[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 11106-11121.

[3] DU J, LI H, SONG J, et al. AMPK activation alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating Drp1-mediated mitochondrial dynamics[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862204.

[4] 杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006.

[5] 黄世敬, 王永炎. 缺血性脑白质病变“虚气留滞”病机探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(8): 513-516.

[6] LEE M K S, COONEY O D, LIN X, et al. Defective AMPK regulation of cholesterol metabolism accelerates atherosclerosis by promoting HSPC mobilization and myelopoiesis[J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101514.

[7] WANG X, CHEN T, CHEN S, et al. STING aggravates ferroptosis-dependent myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GPX4 for autophagic degradation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 136.

[8] HU J, ZHANG L, FU F, et al. Cardioprotective effect of ginsenoside Rb1 via regulating metabolomics profiling and AMP-activated protein kinase-dependent mitophagy[J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(2): 255-265.

[9] ZHANG W, ZHANG L, ZHOU H, et al. Astragaloside IV alleviates infarction-induced cardiomyocyte injury by improving mitochondrial morphology and function[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 810541.

[10] LI W, JI L, TIAN J, et al. Ophiopogonin D alleviates diabetic myocardial injuries by regulating mitochondrial dynamics[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113853.

[11] LI Y, RUAN X, XU X, et al. Shengmai injection suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via activation of the AMPK signaling pathway through energy-dependent mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1095.

[12] LI Q, ZUO Z, PAN Y, et al. Salvianolic acid B alleviates myocardial ischemia injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation via SIRT1-AMPK-PGC-1 α signaling pathway[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(9): 842-857.

- [13] YE J, LU S, WANG M, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppressing NLRP3 inflammasome and activating autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1170.
- [14] HU F, HU T, QIAO Y, et al. Berberine inhibits excessive autophagy and protects myocardium against ischemia/reperfusion injury via the RhoE/AMPK pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 53(5): 49.
- [15] SHI X, ZHU H, ZHANG Y, et al. XuefuZhuyu decoction protected cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 325.
- [16] LI Q, LUO Y, GUO H, et al. Compound Danshen Tablets ameliorate myocardial ischemia/reperfusion injury-induced ventricular remodeling by regulating autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(3): 548-554.
- [17] WU J, CUI Y, DING W, et al. The protective effect of macrostemonoside T from *Allium macrostemon* Bunge against isoproterenol-induced myocardial injury via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112086.
- [18] 谭颖颖, 王慧, 王琰冰, 等. 瓜蒌薤白半夏汤对缺血性心肌损伤大鼠的线粒体功能障碍和 AMPK/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(1): 9-17.
- [19] 王子杨, 刘美志, 胡晓贞, 等. 脉通君安汤治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的临床疗效及转录组学研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(4): 419-428.
- [20] HE G X, YU B B, MA K, et al. Effects of Qishen Yiqi Dripping Pills in reducing myocardial injury and preserving microvascular function in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: A pilot randomized study[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(5): 336-342.
- [21] YANG Y, LIU B, LI Y, et al. Traditional Chinese Medicine compound Tongxinluo and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1534-1545.