

引用:王雪薇,张艳,王雅琴.基于铁稳态失衡探析“肾藏精生血”理论与慢性心力衰竭[J].中医药导报,2024,30(11):115-120.

基于铁稳态失衡探析“肾藏精生血”理论与慢性心力衰竭*

王雪薇¹,张艳²,王雅琴¹

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;

2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 慢性心力衰竭(CHF)的基本病机是本虚标实,其中“肾藏精生血”理论在CHF的治疗中尤为重要。从“肾藏精-根元气-气生血成血”“肾藏精-主骨-生髓-化血”“肾藏精-主水-生津-化血”“肾藏精-生肾阴肾阳-助生血”4个方面探讨了肾藏精生血的生理过程,并结合现代医学的铁稳态失衡(铁缺乏/铁过载)探讨了“肾藏精”与CHF的关系。铁缺乏是CHF中最常见的贫血原因,与铁稳态失衡密切相关,铁缺乏及贫血既是CHF常见伴症,亦是促进CHF发生、发展的重要因素,而铁过载则可能导致氧化应激和细胞损伤,加重CHF进程。“肾藏精生血”的生理过程可缓解贫血及铁缺乏;小肠受盛化物、泌别清浊及肝藏血与肝之疏泄等参与铁稳态的生理活动又受“肾藏精”功能的精密调控,进而系统调控铁稳态,影响CHF发生、发展。中医药治疗CHF具有一定优势,强调了“肾藏精生血”理论体系在中、西医治疗CHF中的重要性:肾藏精为生血之源,肾藏精参与调控铁稳态,二者皆可影响CHF进程,丰富了中医药治疗CHF的研究方向。

[关键词] 慢性心力衰竭;铁稳态;铁缺乏;铁过载;肾藏精;肾生血

[中图分类号] R259 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2024)11-0115-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2024.11.022

Analysis of the "Kidney Storing Essence and Producing Blood" Theory and Chronic Heart Failure Based on Iron Homeostasis Imbalance

WANG Xuewei¹, ZHANG Yan², WANG Yaqin¹

(1.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110847, China; 2.The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110032, China)

[Abstract] The basic pathogenesis of chronic heart failure (CHF) is deficiency of the essence and excess of the substance, among which the theory of "kidney storing essence and producing blood" is particularly important in the treatment of CHF. The article discussed the physiological process of "kidney storing essence and producing blood" from four aspects: "kidney storing essence-rooting original Qi-Qi generating blood", "kidney storing essence-governing bones-producing marrow-transforming blood", "kidney storing essence-governing water-generating fluids-transforming blood", and "kidney storing essence-producing kidney Yin and Yang-assisting in blood production". It also explored the relationship between "kidney storing essence" and CHF in conjunction with modern medicine's concept of iron homeostasis imbalance (iron deficiency/iron overload). Research indicated that iron deficiency is the most common cause of anemia in CHF and is closely related to the imbalance of iron homeostasis. Both iron deficiency and anemia are not only common comorbidities of CHF but also important factors that promote the occurrence and progression of CHF. Iron overload, on the other hand, can lead to oxidative stress and cell damage, exacerbating the progression of CHF. The physiological process of "kidney storing essence and producing blood" can alleviate anemia and iron deficiency. The physiological activities of the small intestine in receiving and transforming substances, separating clear from turbid, and the

*基金项目:国家自然科学基金项目(81774157,82174241);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2022-304)

通信作者:张艳,女,教授,主任医师,研究方向为中西医结合治疗心血管疾病

liver in storing blood and its dispersing and descending functions, which are involved in iron homeostasis, are precisely regulated by the function of "kidney storing essence", thus systematically regulating iron homeostasis and affecting the occurrence and progression of CHF. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain advantages in the treatment of CHF. The article emphasized the importance of the "kidney stores essence and generates blood" theoretical system in both Chinese and Western medicine for treating CHF: kidney essence storage is the source of blood generation, and it participates in regulating iron homeostasis. Both can affect the process of CHF and enrich the research direction of TCM in treating CHF.

[Keywords] chronic heart failure; iron homeostasis; iron deficiency; iron overload; kidney storing essence; kidney generating blood

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种复杂的多器官综合征,也是严重威胁人类健康的全球性流行病^[1],不断升高的发病率和高患病率的合并症增加了患者和医疗保健系统的沉重负担^[2-3]。中医在CHF的治疗中有心肾同治、心脑同治、肝心同治、心肺同治、从脾论治或数脏同治等,其中尤以从肾论治最为多见。宋代《太平圣惠方·治心背彻痛诸方》云“脏腑虚弱,肾气不足,积冷之气,上攻于心”,表明CHF与肾紧密相关。加强对CHF早期出现肾功能损害的研究,有助于准确把握慢性心力衰竭的疾病演变规律^[4-6],肾功能受损(GFR_c)比心功能受损[左室射血分数(LVEF)与纽约心脏病协会分级]对晚期CHF患者的死亡率有更强的预测作用,比心脏参数(如LVEF)更能区分有风险的CHF患者^[7]。中医学认为,肾的生理功能的正常发挥均赖于肾藏精,肾主生长发育、生殖、主水及纳气皆是肾藏精的生理效应,肾气、肾阴、肾阳均为肾精所化,为一身之气、一身之阴、一身之阳、一身之本。现有文献大多以心肾相关理论,如医易同源、水火互济、精血互资、经络互关、君相安位、精神互用等来探析心力衰竭从肾论治的中医辨证思路。笔者专从“肾藏精生血”理论出发,从中、西两个角度探析肾藏精与慢性心力衰竭的内涵与外延,旨在丰富中医治疗心衰的脏腑辨证体系,发掘中西医结合优势,为临床诊疗提供更多思路。

1 生血充足于CHF的重要性

心主血脉,肾藏精生血途径通畅,血液充盛有源则心有主,气有所依,心有所搏,心脉得养,血能载气,能养气,血虚则气无所倚,搏动无源,《张氏医通·诸血门》言“气不得血,则散而无统”,血足气充,才能维持正常的心力、心率和心律,使血液在脉道中环流不息,内至五脏六腑,外达四肢百骸,营养心肌,荣达周身。若血液生化无源,则心气亏虚,心气虚患者不仅收缩功能下降,舒张功能也会减退^[8],继而引起心功能不全、肺瘀血及腔静脉瘀血及各组织器官灌注不足等,产生一系列慢性心衰临床常见症状如不同程度的呼吸困难、运动耐力下降和水肿等。众人皆熟知脾胃为气血生化之源,却鲜少人知肾为营血之母。明代李中梓的《病机沙篆》中提到“血之源头在于肾”“肾藏精生血”。生血充足对于CHF发生、发展与预后有着重要的积极作用。

2 肾藏精生血的4个方面

2.1 肾藏精—根元气—气生血行血

元气由肾中精气所化生,

精可化气,气可化精,气亏精少,精亏气弱。而气能生血行血。其一,血液的生成需要气推动脏腑的功能和气化而完成。其二,营气属于气,根于肾中元气,行于脉中,是血液的重要组成部分。其三,心气亦根于元气,心气充沛是确保血液环周不休的最基本的条件,是维持心输出量的根本动力。众多医家皆认为,心气不足为心衰起点,清代医家陈梦雷所著的《医学三字经·脏腑》有云“人心动,则血行于诸经”,气的推动和固摄作用之间的平衡协调是保证血液循脉畅行的重要条件。《张氏医通·诸血门》云:“血不得气,则凝而不流。”故瘀阻心脉,瘀停又加重气机阻滞。临床上,年老体弱、房劳过度或先天不足等致肾精亏虚的慢性心衰病人,可兼见心悸气短,神疲乏力等气虚证候,甚至胸闷胸痛、唇甲紫暗,舌下瘀斑,肋下积块等气虚兼瘀表现。其四,《类证治裁·喘证》亦云:“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和。”元气之根——肾精不足,出纳升降失常则作喘,可见心衰之气短喘促、不能平卧、动则尤甚之症。综上可见肾藏精作为元气之根对于慢性心衰的重要性。

2.2 肾藏精—主骨—生髓—化血轴

2.2.1 精生血肾之精 奉心化赤、肾精输于肝而化清血。

《张氏医通·诸血门》云:“气不耗,归精于肾而为精;精不泻,归精于肝而化清血;血不泻,归精于心,得离火之化而为真血。”精血同源,肾精充盛则肝有所养,血有所充,终则归于心,心火化赤而为血。这种化血方式类似于肾脏通过产生促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)而生血的生理环节。另外,肾小管也可直接重吸收精微物质进入血液循环。固精足血旺,精耗血亏则心脉不得养,发为心悸、失眠,加重CHF进展。

2.2.2 髓化血 髓化血有二。其一,骨生髓,髓化血。

《素问·阴阳应象大论篇》有“肾主骨髓”之说,现代医学从骨与骨髓的胚胎发育角度看,是先有骨,后成骨髓^[9]。目前相关实验研究也证实了干细胞是成骨在先而后成骨髓,正如中医学所认为:骨生髓。髓居骨中,骨为髓府,骨荣髓满,骨枯髓减,骨与骨髓均由肾中精气所生所主,《素问·六节藏象论篇》亦云“肾气强,则骨髓充满”,《普济方·骨痹》曰“肾不生,则髓不能满”。其二,精生髓,髓化血。《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”先天之精化髓。《中西汇通医经精义·脏腑之官》曰:“肾者,作强之官,伎巧出焉……盖髓者,肾精所生,精足则髓足。”《灵枢·经脉》亦云:“精成而脑髓生……血气乃行。”

可见精是髓化生的物质基础,正如《素问·生气通天论篇》所言“骨髓坚固,气血皆从”。

2.2.3 肾脏产生的EPO与髓的相关性 以现代医学来谈此轴,髓化血类似于骨髓间充质干细胞参与诱导、调节骨髓造血干细胞辅助造血的过程,EPO、肾上腺皮质激素等具有促进骨髓生成红细胞的功能,肾脏是生成EPO的重要场所,EPO可促进原始红细胞的增生分化成熟,促进骨髓内网织红细胞的释放,促进骨髓对铁的吸收,EPO的分泌和合成不足,可能导致慢性肾病贫血,从而诱发慢性肾病患者出现心血管事件^[10],同时,长期肾缺血和慢性肾脏病也可直接减少EPO的分泌。

EPO相当于髓,是一种成血的精华物质^[11]。此外,干细胞具有先天之精属性,是先天之精在细胞层次的存在形式^[9]。先天之精与干细胞直接相关,从来源分析,肾精中的先天之精即父母之精、生殖之精,相当于受精卵,此即全能干细胞。化血功能由全能干细胞中的造血干细胞执行。此外,元气由肾中精气化生,肾精足则元气足,气能摄血,且正气相当于人体的免疫系统。免疫系统中的淋巴细胞和粒细胞等亦由造血干细胞产生,从这一角度我们也可以理解到肾精与造血干细胞的密切联系。综上,肾精可通过影响骨髓的造血功能及其化气后的摄血功能从而影响血液的生成,肾精充盛,骨髓充足,则造血干细胞与间充质干细胞功能正常,故骨强髓充血足。肾-精-骨-髓-血,肾-精-髓-血,协调有序,层层递进,互相依赖,其中,肾藏精主骨是关键,骨生髓和精生髓是过程,精生血和髓化血为结局。骨、髓、血功能发挥的物质基础皆为肾所藏之精^[12]。

2.3 肾藏精-主水-生津-化血 肾主水,“主”即“主宰、掌控”之意。一方面,水液由胃而入,经脾、肺等代谢转输,肾司膀胱开阖以调摄,而机体整个水液代谢过程是由肾所主,肾对体内参与水液代谢的脏腑有着主宰、调控和促进作用;另一方面,进入到体内的水液须在肾阳的蒸化下化生津液输布周身,胃游溢精气、脾气散精、肺通调水道、小肠泌别清浊,都依赖于肾的蒸腾气化功能,肾中阳气的蒸腾气化作用主宰并调节着整个津液代谢^[13]。此外,肾脏蒸化之津液,浊中有清,清中有浊,肾藏精主水功能健全则清升浊降,浊中之清亦可升而化赤为血,反之,清者不升反降,则血随浊流失^[14]。正如清代医家林佩琴所著《类证治裁》卷五所说“肾水既亏,血液未有能充足者”。津液不断渗入脉中合营化血,血中水液释出脉外化津,二者同盛同衰同源,互资互化。肾所主之水,可为液、为痰、为唾、为血。肾藏精是肾主水这一生理功能的基础,肾主水是肾藏精的生理效应,即肾藏精-主水-生津-化血,濡养心脉,涵养心神。

2.4 肾藏精-生肾阴肾阳-助生血 (1)助肾阳:水谷之精和肾精为成血物质基础,脾胃运化水谷精微所化生的营气和津液,由脾上输心肺,与肺吸入的清气相结合,贯注心脉,奉心化赤而成为血液。以上过程离不开肾中元气元阳的温煦推动,脾之气阳、心气、心阳及肺气助心行血,肺朝百脉均根于肾中元阳,肾阳充盛,温煦脾阳,使脾得健运,以行其生血统血之职,若火不暖土,脾虚失健则精微不化,血液乏源,脾虚失运水饮内停又可致凌心摄肺,形成恶性循环。若心失肾阳之鼓

动,心阳不振,无力化赤,则心输出量降低,各组织器官灌注减少,临床可见心力衰竭伴证为面白形寒肢冷,喘咳怔忡,尿少肢肿,脉沉弱或沉迟等。气旺火足可助血长阴生。(2)助肾阴:《医方论》释义云“五脏之阴气,非此不能滋”,其所滋当然包括心阴,心阴禀受肾阴滋润涵养,且肾水有赖于肾阳的蒸腾而上济,肾阳亏虚或肾水不足,加重心脉病变,致脉道空虚或涩结,进而加重慢性心衰所伴胸闷胸痛等症。《外经微言》载“心无水养,则心君不安”。心阴不足,心阳失制,心火独亢,灼扰心神^[15]。清代温病大家吴鞠通曰:“少阴藏精,厥阴必待少阴足而能生血之说。”《景岳全书》亦有记载:“肾水之阴,即营血之母。”故肾阴不化,营血难成。

3 贫血、慢性肾脏病和CHF之间的关系

众所周知,贫血在心力衰竭患者中极其普遍,是心血管疾病(cardiovascular diseases,CVD)的高危因素,贫血也是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者最常见并发症之一,我国约有一半的CKD患者伴有贫血^[16]。贫血已经成为CVD和CKD发生和发展的独立危险因素。贫血、CHF、CKD常常同时存在,并相互影响,进行性恶化,最后可进展为心肾贫血综合征(cardiorenal anemia syndrome,CRAS)^[17-18],任何阶段的CKD都会增加心力衰竭患者的死亡风险^[19-20]。贫血时,一方面组织缺氧,外周血管扩张,引起血压降低,导致交感神经反应增强,进而导致心动过速和每搏输出量增加,最终致使心室扩张和肥大,使心衰进行性加重^[21]。另外,肾功能损害、肾血流量减少以及盐和水排泄紊乱导致心脏前负荷和后负荷增加,从而加重CHF,低心输出量也会减少肾脏灌注并导致肾功能衰竭^[22],大约一半(49%)的心力衰竭患者患有CKD^[23]。及时纠正贫血及积极干预CKD对CHF的发展和预后至关重要,进一步说明了肾脏疾病和贫血对CHF发展的重要性。

4 贫血、铁缺乏与CHF三者之间的联系

CHF最常见的贫血原因是铁缺乏(iron deficiency,ID),研究表明,60%的冠心病患者甚至更高比例的心力衰竭患者存在ID^[24-25],且ID的患病率和心、肾功能损害的严重程度呈正相关,其已被确定为心力衰竭的合并症以及改善心力衰竭临床症状和生活质量的重要治疗目标^[26]。且人们逐渐认识到,ID是一种独立于贫血的临床相关合并症^[27]。而ID与体内铁稳态平衡密切相关。铁可以很容易地从各种底物中提供和接受电子,具有其独特的氧化还原性能,使其成为生物过程中重要的辅因子,许多细胞酶和蛋白质需要铁才能正常发挥作用,调节细胞和全身生理的几乎所有方面,包括线粒体呼吸和能量产生^[28]、DNA复制和修复^[29]、蛋白质和脂质生物合成^[30-31]、抗氧化和解毒外来化合物^[32]等。铁储存不足可能会破坏这些过程,特别是在富含铁的组织中,如大脑、心脏等^[33],从而影响心肌能量代谢、细胞生成等,加重CHF发生发展。(见图1)简而言之,铁缺乏和贫血既是CHF的主要伴症,同时也会加重CHF发展进程,三者相互影响。静脉注射去异麦精铁缓解铁缺乏症,能降低心衰患者的住院率和病死率^[34],来自临床试验的数据表明,静脉注射铁剂疗法(羧基麦芽糖铁)是有效可行的治疗选择,对ID和收缩性心力衰竭患者的生活质量和运动能力具有有益影响。但过量的铁也会导致氧化应激和细胞损伤,其

毒性机理在于铁可以通过芬顿反应(Fenton)向含氧分子提供电子生成羟基自由基^[35],损伤细胞成分中的脂质、DNA和蛋白质等。其与中医理论的“太过”“不及”“阴阳平衡”有异曲同工之妙。

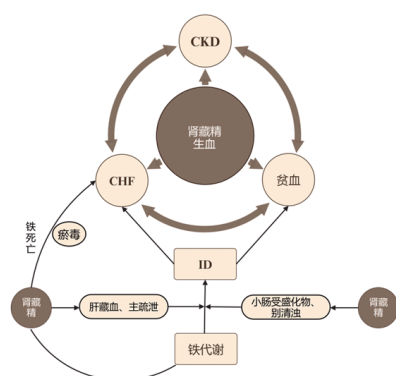


图1 肾藏精生血与贫血、ID、CKD 和铁代谢的关系图

5 “肾藏精”参与调节铁稳态而影响CHF

5.1 人体内铁代谢过程简述 肠细胞对铁的摄取是由转铁蛋白(transferrin,TF)与转铁蛋白受体1(TFR1)结合介导的,Fe³⁺与TF结合形成TF-Fe³⁺,TF-Fe³⁺与质膜上的TFR1结合形成复合物,通过内存作用被内化,由于H⁺的输入,体内的pH值降低,使得Fe³⁺从TF中解离,随后通过金属还原酶STEAP3(前列腺六次跨膜上皮抗原)家族将Fe³⁺还原为Fe²⁺,亚铁离子通过二价金属转运体1(DMT1/SLC11A2,溶质载体家族11,成员2)释放到细胞质中^[36]。在细胞质中,亚铁被铁蛋白氧化成Fe³⁺,它可以通过与铁蛋白(FTN)结合储存,以防止铁毒性,或进入到线粒体中用于形成血红素和Fe-S簇,或用于酶促反应等^[37],细胞质中的铁会根据需要通过膜铁转运蛋白-1(FPN1)进入血液循环,当机体铁水平较低时,铁被FPN1输出到循环中,在血液中,Fe³⁺与转铁蛋白(Transferrin,TF)有很高的亲和力,新生成的Fe³⁺迅速与无铁形式的Tf(apo Tf)结合^[38],随后Tf-Fe被运送到发育中的组织和红细胞中。

5.2 “肾藏精”对铁代谢过程的调控及与中医理论的相关性 上述铁进入组织循环中的过程类似于小肠化物后的“清者”即精微营养周身,存留于肠黏膜细胞中的铁随肠黏膜细胞的更新脱落而排出体外,相当于“浊者”,即泌别后的糟粕下降到大肠形成粪便和尿液排出体外,整个过程与小肠受盛、化物、别清浊的生理功能极为相似。在此过程中,肾精助之使“清、浊”各走其道,肾阳、肾气的温煦、推动有助于小肠生理功能的正常发挥,此过程亦有赖于肾阴之滋养。铁即精微,从铁的摄入来看,小肠泌别之清者经中央脾土灌四傍,经心化赤为血养心脉,膳食铁的吸收与中焦脾土运化转输布全身密不可分,火不暖土则脾胃虚寒,运化失职,脾土得肾阳温煦而精微益成,心脉得养,从而缓解心力衰竭。

5.3 “肾藏精”通过调控肝藏血及肝之疏泄,调节全身铁稳态,进而影响CHF 肝细胞在全身铁代谢中起着双重作用:既是铁储存的主要场所,又分泌Hepcidin,当机体铁水平较高时,肝脏分泌更多的铁调素,铁调素与FPN1结合,在肠道和脾脏中通过泛素化作用抑制膜铁转运蛋白,诱导FPN1内化和降解^[39-40],阻止了细胞铁的输出,降低循环铁水平,铁调素水平

升高则会导致铁吸收减少,阻碍肠道铁的吸收和储存铁的释放^[38,41]。反之,Hepcidin缺失会导致膜铁转运蛋白的增加和血液循环铁的增加,若持续这种状态则可导致铁超载。肝细胞分泌的Hepcidin调控铁在血浆、红细胞、巨噬细胞、肝脏和脾脏等之间的循环流通,决定血浆铁浓度和机体总铁含量,调节全身铁稳态。

此过程与肝主疏泄、调畅气机以及肝藏血的生理功能不谋而合,当组织器官血液需求量增加时,肝脏即将贮藏的血液及时的排放到相应部位,某一部位血液需求量减少时,一部分血液又流回肝脏贮藏,以此来调节全身血量。这一生理功能活动有赖肾精涵养和肾气、肾阳推动,方能维持有序协调的状态。肝者,体阴用阳为刚脏,需肾水滋润方能更好谋其职,肾精充足方能维持肝阴肝阳的动态平衡及其双向调节机制。若肾精不足,水不涵木,肝阳亢无制,则可导致铁调素分泌亢进,铁稳态失衡,铁调素可结合FPN,使心肌细胞内Fe²⁺蓄积,过多游离铁的增加,可以直接影响心肌细胞的兴奋-收缩耦联,从而影响心肌的舒张^[42],铁过载还可以通过氧化应激和线粒体损伤促使心肌纤维化^[43],促进心室重塑,加重CHF。心肌细胞中过量的铁可以通过磷脂氢过氧化物在细胞膜中的积累直接诱导铁死亡^[44],细胞内铁过载会通过Fenton反应产生大量活性氧(reactive oxygen species,ROS),从而促进膜内磷脂氢过氧化物(hydroperoxy-phospholipids,PLOOHs)的快速扩增,破坏细胞膜,当超过抗氧化剂如谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)的承载能力时,就会发生细胞铁死亡^[45-46]。铁也可以以立体特异性的方式催化多不饱和脂肪酸(PUFA)脱氧生成PUFA氢过氧化物^[47]。此外,铁过载会影响线粒体动力学、破坏心肌细胞线粒体分裂和融合的平衡,进而影响心脏正常功能^[48],过载的铁为中医“毒邪”的具象物质,《金匱要略心典·百合狐惑阴阳毒病证治》记载:“毒,邪气蕴结不解之谓也。”毒邪是CHF的关键病机之一,毒邪顽固,具有从化性,可相兼,易夹杂痰毒、热毒、水毒、湿毒、湿热毒等病理因素^[49],加重内损,使病机更加复发。CHF是多种心血管疾病的终末事件,常兼有虚、瘀,毒瘀既成,百证丛化,缓积骤发,变生诸病。“毒瘀”不断侵蚀心脉,致心脏结构和功能异常,发生心肌纤维化和心室重塑等,使CHF病情加重;“毒瘀”日久,水谷精微转输和气血生化不利,心脏失于濡养,脉道阻塞,心主血脉功能失司;心阴不足,心阳无制,协“毒瘀”变生阳邪,虚实夹杂,持续耗伤气血^[50],促使CHF病情向恶。近年众多关于铁死亡的研究表明,铁死亡会通过多种途径影响心力衰竭^[51-52],已被证实心肌梗死和心肌病等多种情况下CHF的发生和发展中发挥重要的病理生理作用^[53],全面了解铁死亡的作用机制是探索改善CHF预后的潜在靶点的先决条件,减少心肌细胞的死亡是改善CHF患者心脏功能的关键。铁死亡的具体调控通路非常复杂,此处不做过多赘述。铁稳态失衡既会导致铁缺乏,也会引起铁过载,无论是铁过载还是缺乏,都会影响CHF的发生、发展,而肾藏精在调控机体铁稳态中发挥着重要作用,精准调控细胞内铁含量对于维持心脏的正常功能极其重要。

6 小 结

肾藏精对于铁稳态的调控与CHF发生、发展息息相关。因此,改善CHF可以从“肾藏精生血”理论出发,填精益髓以资血,补益肾气以养血,滋肾阴、温肾阳以助生血^[54],有助于CHF患者病情向愈,提高生活质量。肾中精乃生气之源、阴阳之根,为生血之始、行血之初、清血之根^[55],对于心血管疾病的发展极其为重要。总之,“肾藏精生血”是心肾相关之要道,也是关系心衰发展与预后的重要因素。

参考文献

- MASCOLO A, DI MAURO G, CAPPETTA D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106035.
- HUNDERTMARK M J, ADLER A, ANTONIADES C, et al. Assessment of cardiac energy metabolism, function, and physiology in patients with heart failure taking empagliflozin: The randomized, controlled EMPA-VI-SION trial[J]. *Circulation*, 2023, 147(22): 1654-1669.
- KITTLESON M M. Management of heart failure in hospitalized patients[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(12): ITC177-ITC192.
- 邢来敬, 刘艳存, 王宇, 等. 慢性心力衰竭患者合并肾功能不全的2种列线图风险预测模型比较研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(10): 91-96, 101.
- ROSSIGNOL P, PITT B. Heart failure and chronic kidney disease patients: First it is necessary to act[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(4): 344-347.
- MAYNE K J, SHEMILT R, KEANE D F, et al. Bioimpedance indices of fluid overload and cardiorenal outcomes in heart failure and chronic kidney disease: A systematic review[J]. *J Card Fail*, 2022, 28(11): 1628-1641.
- HILLEGE H L, GIBBS A R, DE KAM P J, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 102(2): 203-210.
- 李静, 钟森杰, 匡慧芳, 等. 基于“虚气留滞”理论探析心肌能量底物代谢重构的病机与中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(17): 195-202.
- 张进, 徐志伟. “肾藏精、主骨、生髓”理论内涵辨析[J]. *中医基础医学杂志*, 2009, 15(11): 805-806, 809.
- 肖梦娟, 史洁冉, 徐浩航, 等. 慢性肾病贫血及药学服务建议[J]. *食品与药品*, 2024, 26(1): 82-87.
- 杨惠. 刍议肾主骨生髓与肾性贫血的关系[J]. *光明中医*, 2022, 37(15): 2712-2714.
- 张静娴, 陈信义, 田劭丹. 益血生胶囊基于肾主骨生髓化血理论治疗贫血的临床实践[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(5): 731-735.
- 成西, 马淑然, 张和韡, 等. 肾主水季节性变化规律的理论探讨[J]. *中医导报*, 2017, 23(16): 6-9.
- 王刚佐, 邓吉华. 论肾为血之母[J]. *河南中医*, 1998, 18(2): 12-13, 64.
- 崔健昆, 黄喜春, 邵彦祺, 等. 肾与心力衰竭相关性的研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(15): 2256-2259.
- ZHANG L X, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- HAYASHI T, JOKI N, TANAKA Y, et al. Anaemia and early phase cardiovascular events on haemodialysis[J]. *Nephrology*, 2015, 20(Suppl 4): 1-6.
- MANLA Y, KHOLOKI O, BADER F, et al. The prevalence of cardiorenal Anemia syndrome among patients with heart failure and its association with all-cause hospitalizations: A retrospective single-center study from the middle east[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1244275.
- MEMBERS W G, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38-360.
- MCCULLOUGH P A, AMIN A, PANTALONE K M, et al. Cardiorenal nexus: A review with focus on combined chronic heart and kidney failure, and insights from recent clinical trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(11): e024139.
- SILVERBERG D S, WEXLER D, IAINA A, et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure: The cardio renal Anemia syndrome: The need for cooperation between cardiologists and nephrologists[J]. *Int Urol Nephrol*, 2006, 38(2): 295-310.
- SZLAGOR M, DYBIEC J, MZYNSKA E, et al. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2988.
- DAMMAN K, VALENTE M A, VOORS A A, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 455-469.
- SAVARESE G, VON HAEHLING S, BUTLER J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(1): 14-27.
- JANKOWSKA E A, KASZTURA M, SOKOLSKI M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36): 2468-2476.
- PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2016, 69(12): 1167.

- [27] BEAVERS C J, AMBROSY A P, BUTLER J, et al. Iron deficiency in heart failure: A scientific statement from the heart failure society of America[J]. *J Card Fail*, 2023,29(7):1059-1077.
- [28] WILSON M T, REEDER B J. Oxygen-binding haem proteins[J]. *Exp Physiol*, 2008,93(1):128-132.
- [29] GARI K, LEÓN ORTIZ A M, BOREL V, et al. MMS19 links cytoplasmic iron-sulfur cluster assembly to DNA metabolism[J]. *Science*, 2012,337(6091):243-245.
- [30] KISPAL G, SIPOS K, LANGE, et al. Biogenesis of cytosolic ribosomes requires the essential iron-sulphur protein Rli1p and mitochondria[J]. *EMBO J*, 2005,24(3):589-598.
- [31] SHAKOURY-ELIZEH M, PROTCHENKO O, BERGER A, et al. Metabolic response to iron deficiency in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *J Biol Chem*, 2010,285(19):14823-14833.
- [32] DE MATTEIS F, MARKS G S. Cytochrome P450 and its interactions with the heme biosynthetic pathway[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1996,74(1):1-8.
- [33] BAYEVA M, CHANG H C, WU R X, et al. When less is more: Novel mechanisms of iron conservation[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013,24(11):569-577.
- [34] KALRA P R, CLELAND J G F, PETRIE M C, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): An investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet*, 2022,400(10369):2199-2209.
- [35] WINTERBOURN C C. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: The Fenton reaction[J]. *Toxicol Lett*, 1995, 82-83:969-974.
- [36] GUNSHIN H, MACKENZIE B, BERGER U V, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter[J]. *Nature*, 1997,388(6641):482-488.
- [37] SUKHBAATAR N, WEICHHART T. Iron regulation: Macrophages in control[J]. *Pharmaceuticals*, 2018,11(4):137.
- [38] KAPLAN J, WARD D M. The essential nature of iron usage and regulation[J]. *Curr Biol*, 2013,23(15):R642-R646.
- [39] NEMETH E, TUTTLE M S, POWELSON J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. *Science*, 2004,306(5704):2090-2093.
- [40] NEMETH E, GANZ T. Heparin and iron in health and disease[J]. *Annu Rev Med*, 2023,74:261-277.
- [41] GUTIÉRREZ O M. Treatment of iron deficiency Anemia in CKD and end-stage kidney disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2021,6(9):2261-2269.
- [42] OUDIT G Y, TRIVIERI M G, KHAPER N, et al. Role of L-type Ca^{2+} channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy[J]. *J Mol Med*, 2006,84(5):349-364.
- [43] PATEREK A, MACKIEWICZ U, MAŁCZEWSKI M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(12):21613-21629.
- [44] FANG X X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019,116(7):2672-2680.
- [45] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021,22(4):266-282.
- [46] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021,31(2):107-125.
- [47] HAEGGSTRÖM J Z, FUNK C D. Lipoygenase and leukotriene pathways: Biochemistry, biology, and roles in disease[J]. *Chem Rev*, 2011,111(10):5866-5898.
- [48] SUMNEANG N, SIRI-ANGKUL N, KUMFU S, et al. The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020,680:108241.
- [49] 侯宁.“虚、痰、瘀、毒”与心脏重构发病的理论探索[J]. *亚太传统医药*, 2022,18(10):209-213.
- [50] 魏小棋,李帅,于江,等.慢性心力衰竭“虚-瘀-毒”病机探析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023,21(12):2309-2313.
- [51] CHEN X Q, XU S D, ZHAO C X, et al. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,516(1):37-43.
- [52] FANG X X, ARDEHALI H, MIN J X, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023,20(1):7-23.
- [53] PACKER M. How can sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors stimulate erythrocytosis in patients who are iron-deficient? Implications for understanding iron homeostasis in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(12):2287-2296.
- [54] 付秋月,王小平.“肾生血”及肾血虚证理论探讨[J]. *江苏中医药*, 2021,53(8):31-34.
- [55] 郑在根,郑洪新.肾主血的理论探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2014,29(11):3553-3554.

(收稿日期:2024-03-15 编辑:刘国华)