

黄芪活性成分治疗心力衰竭作用机制的研究进展

施敏^{1,2,3}, 魏佳明¹, 袁惠¹, 郭志华^{1,2,3*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;

2. 慢病中医智能诊断与治未病湖南省重点实验室, 长沙 410208;

3. 互联网+慢病中医诊治与养生智能化应用研究生联合培养基地, 长沙 410208)

[摘要] 心力衰竭是当前主要的心血管系统疾病之一,是一种因心脏结构及功能变化,导致射血功能受损或心室充盈的临床综合征,已成为21世纪最为重要的心血管病症,近年来,心力衰竭的发病率逐年上升,且心力衰竭患者的生存率极低。中医药在防治心力衰竭方面有着丰富经验,随着中医药现代化发展,中药有效活性成分的研究与开发应用得到越来越多的关注。中医药通过辨证论治多靶点多通路在改善心力衰竭患者的心功能方面有独特优势。中药黄芪作为一种益气活血类药物,有益气活血、扶正祛邪的功效,具有改善心肌能量代谢、改善血流动力学、保护心肌、促进血管生成等作用,临床中以黄芪治疗各类心力衰竭患者,常获良效。近年来研究发现黄芪主要活性成分黄芪甲苷、黄芪多糖、槲皮素、毛蕊异黄酮等可通过抑制炎症反应、抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化等多种途径改善心功能治疗心力衰竭。该文通过梳理相关文献,对黄芪活性成分在治疗心力衰竭的作用及机制进行了综述,以期为其在防治心力衰竭中的深入研究及开发应用提供参考。

[关键词] 黄芪; 黄芪甲苷IV; 黄芪多糖; 槲皮素; 毛蕊异黄酮; 心力衰竭

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)03-0208-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231102

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230530.1210.002>

[网络出版日期] 2023-05-31 11:42:57

Mechanism of Active Ingredients of Astragalus Membranaceus in Treating Heart Failure: A Review

SHI Min^{1,2,3}, WEI Jiaming¹, YUAN Hui¹, GUO Zhihua^{1,2,3*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Hunan Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Intelligent Diagnosis and Treatment of Chronic Diseases, Changsha 410208, China;

3. Postgraduate Joint Training Base of Internet + TCM Diagnosis and Treatment of Chronic Diseases and Intelligent Application of Health Care Preservation, Changsha 410208, China)

[Abstract] Heart failure is one of the main cardiovascular system diseases at present, and it is a clinical syndrome caused by changes in cardiac structure and function, resulting in impaired ejection function or ventricular filling. Therefore, heart failure has become the most important cardiovascular disease in the 21st century. In recent years, the incidence of heart failure is increasing, and the survival rate of patients with heart failure is very low. Traditional Chinese medicine has rich experience in preventing and treating heart failure. With the modernization of traditional Chinese medicine, more and more attention has been paid to the research, development, and application of active ingredients in traditional Chinese medicine. Traditional Chinese medicine

[收稿日期] 2023-03-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174343);湖南省重点研发项目(2022SK2012);湖南省研究生创新项目(QL20230917);中医学一流开放基金项目(2022ZYX12)

[第一作者] 施敏,在读博士,从事心脑血管病证本质及诊治研究,E-mail:1974693771@qq.com

[通信作者] * 郭志华,教授,博士生导师,从事心脑血管系统疾病防治研究,E-mail:guozhihua112@163.com

has unique advantages in improving the heart function of patients with heart failure by treating multiple targets and multiple pathways through syndrome differentiation. *Astragalus membranaceus*, a traditional Chinese medicine, is a kind of medicine that benefits Qi and blood circulation and removes evil spirits. It has the functions of improving myocardial energy metabolism and hemodynamics, protecting myocardial muscle, and promoting angiogenesis. *Astragalus membranaceus* is often used to treat patients with heart failure, yielding remarkable results. In recent years, it has been found that astragaloside, *Astragalus* polysaccharide, quercetin, calyx isoflavones, and other main active ingredients of *Astragalus membranaceus* can improve cardiac function and treat heart failure by inhibiting inflammatory response, myocardial apoptosis, and myocardial fibrosis. This paper reviewed the research progress of the action and mechanism of the active ingredients of *Astragalus membranaceus* in the treatment of heart failure by studying relevant literature, with a view to providing a reference for its further research, development, and application in the prevention and treatment of heart failure.

[Keywords] *Astragalus membranaceus*; astragaloside IV; *Astragalus* polysaccharide; quercetin, calyx isoflavones; heart failure

心力衰竭(HF)是心肌病、心脏瓣膜病、心肌炎、心肌梗死等多种心血管疾病发展的终末期,是一种因心脏结构及功能变化,导致射血功能受损或心室充盈的临床症候群,其发病主要与高血压、心肌梗死、缺血性心脏病等有关^[1],近年来发病率逐渐上升^[2]。目前对于HF的治疗和研究主要集中在血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、醛固酮受体拮抗剂、铁剂及他汀类药物方面^[3]。近年来,尽管现代医学在HF诊治方面具有一定进展,在改善心功能、缓解症状方面也取得一定疗效,却依然存在检查费用高、药物治疗不良反应多等问题^[4],因此,针对HF寻找更好的诊治思路和新药物的研发显得尤为重要。

中医在数千年的历史进程中,积累了丰富的治疗HF临床经验和理论基础,从整体观念、辨证论治出发,治疗HF具有独特优势。黄芪作为甘温滋补药的代,有补气活血之效,常用于气血不足、正虚不固之证。药理学研究发现,黄芪富含的皂苷类化合物、黄芪多糖、黄酮类化合物等活性成分在改善心功能、降低炎症反应,改善心肌能量代谢,加强心脏收缩舒张能力,保护心肌,抑制心室重构等方面效果显著^[5]。多项临床研究表明黄芪对HF患者的心功能有明显改善作用,可通过抗氧化应激、抑制心肌细胞凋亡、改善能量代谢障碍等多种途径缓解HF患者症状^[6-8]。随着我国中医药研究的不断发展,针对治疗HF的中药、组方及其活性成分的研究越发受到关注^[9]。因此,本文就目前黄芪治疗HF作用机制的研究查询国内外文献,对黄芪活性成分及

其治疗HF的分子机制进行系统归纳,以便为黄芪资源开发利用及在HF临床治疗方面提供参考。

1 中药黄芪治疗HF的机制

1.1 HF的基本内涵与病因病机认识 HF是由各种心脏疾病引起心脏结构发生病理性改变,导致心脏收缩或舒张功能发生障碍,心功能受损的临床综合征。根据冠心病、高血压等基础心血管病的病史,结合呼吸困难、乏力等临床症状,肺底湿罗音、心尖区舒张期奔马律等病理体征,B型利钠肽(BNP)和N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)等实验室指标增高和心脏超声左室射血分数降低等证据可诊断为HF,临床通常将其分为收缩性HF和舒张性HF^[10]。根据左心室射血分数(LVEF)值,可分为射血分数降低的HF(HErEF)、射血分数保留的HF(HEpEF)和射血分数中间值的HF(HEmEF)^[11]。针对HF的治疗从20世纪50年代的“强心、利尿、扩血管”等血流动力学措施,到20世纪80年代的缓解神经内分泌系统激活导致心肌重构的ACEI、ARB、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)“金三角”药物治疗,发展到现在的多机制多靶点治疗,如ARNI、SGLT2i、心肌肌球蛋白激活剂(OM)等长期的、修复性的策略^[3]。现代医学治疗HF仍然存在经济负担重、效果不理想、存在不良反应、预后不佳等问题^[4]。

HF属于祖国医学中“心胀”“心咳”“心水”等范畴,相关症状及病机最早记载于《黄帝内经》中。《黄帝内经·素问·举痛论》记载:“劳则喘息汗出……过劳耗气,心气不足,血不得运”。心主一身之血脉,若年老久衰、过劳少逸、内伤情志、外感病邪等病因导致心体亏虚,心气难以推动心血运行,久而瘀血内生,瘀血日久,血病累气,心气亏虚,最终导致气

虚血瘀相互胶结而发为HF^[12]。中医学从整体观念出发,立足于HF本虚标实的病机,根据不同临床症状给予益气活血、益气温阳、益气养阴等法治疗HF在改善患者症状及临床预后方面疗效确切且不良反应少^[10]。

1.2 黄芪的用药经验 黄芪,古代写作“黄耆”,又名“戴椹、戴椹、百本、百药绵、绵芪、王孙”等,取自豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪及同属近缘植物的干燥根。自明朝时期张自烈编纂的《正字通》中“芪,芪母,药草……肉中白色谓之绵黄芪”,将“黄耆”简写为“黄芪”,后世基本延续了“黄芪”这一名称,并一直沿用至今^[13]。

1.2.1 历代名医名家的运用 先秦时期《五十二病方》记载:“黄芪治疗疽病,肉疽则倍用”,有“疮痈圣药”之称^[14],《神农本草经》记载黄芪:“味甘微温,主痈疽久败创,排脓止痛,大风,痢疾,五痔,鼠瘻,补虚,小儿百病。”^[15]唐代时期对黄芪的应用增加了“治发背……主虚喘……耳聋”“补血……肠风”“血崩,带下……产前后一切病,月候不匀”“治头风,热毒赤目”等功效主治,并首提黄芪“补血”之说。宋、金、元时期提出黄芪治疗“脾胃虚弱……诸痛”“补三焦,实卫气”“治咯血”的观点,李东垣多重用黄芪为君,佐升麻、白术等益气健脾升阳,补中益气汤、当归补血汤均是典型代表。张元素言其能“活血生血”,是常用的益气活血类药,其性微温,气薄而味浓,可升可降,为阳中之阳也,专补气,为补气之要药。明、清时期提出了黄芪治疗“酒疸黄疾”“老人便秘”“阴汗湿痒”“生肌收口”“大能止汗,生用又能发汗”等^[14]。明代李时珍在《本草纲目》中释其名曰:“耆,长也。黄耆色黄,为补药之长,故名。”功能补气升阳,固表止汗,生津养血,用于气血不足诸证。清代名医王清任认为血瘀与气虚密切相关,“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,提出气虚血瘀的观点,提出补气活血、逐瘀活血两个治疗原则,其创立的补阳还五汤仍为现代医家所习用^[16]。

1.2.2 现代药理学研究 吕琴等^[17]总结发现黄芪能促进血流加速、扩充血容量、降低血小板黏附率、抑制血小板聚集、改善微循环,有强心降压利尿、抗组织纤维化及促进红细胞免疫等补血活血作用。另有研究发现,黄芪可通过调控水通道蛋白表达、调节水电解质平衡、调节肠道菌群、修复黏膜损伤等途径发挥其利尿消肿作用^[18]。现代药理学研究发现,黄芪也可通过调节免疫、诱导肿瘤细胞凋亡、

抑制肿瘤细胞侵袭与转移和血管生成、抑制肿瘤细胞增殖、调控肿瘤细胞自噬等发挥其扶正抗肿瘤的功​​效^[19]。

基于黄芪的药理学功效,其被广泛应用于肿瘤、肝肾疾病、代谢性疾病、心血管疾病等的治疗。如糖尿病肾病有微量白蛋白尿、24 h蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)升高、尿微量白蛋白与肌酐比值(UACR)间歇性升高等指征时,用黄芪治疗可保护肾脏组织,改善肾功能,延缓糖尿病肾病的发生发展^[20]。肿瘤患者结合临床症状、肿瘤标志物水平、计算机断层扫描(CT)、X射线、磁共振成像(MRI)等影像学检查和病理检查等指征,应用黄芪治疗可改善患者预后,提高患者生活质量,且在肿瘤早期,用量一般以12~30 g为宜,使得攻破并不伤正,中晚期多为30~60 g,有时可达80~100 g,以加大黄芪扶正的力度^[21]。针对以心脏收缩舒张功能降低、心肌炎症反应、心脏肥大、血管内皮损伤等病理性改变为主的动脉粥样硬化、高血压、HF等心血管疾病,用黄芪治疗可发挥其抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、促进血管生成等作用^[22]。

结合历代医家对黄芪的应用和现代药理学研究发现,黄芪有益气补虚、补血活血、利尿消肿、托毒排脓等功效,凡病见神疲体倦、少气懒言、气短、形体消瘦、面色淡白、舌淡白、脉虚无力等表现,肝肾功能异常、肿瘤标志物异常、心功能降低及心血管病理改变等指征,皆可应用黄芪治疗,其在改善血液流变学、保护心肌损伤、抑制心、肝、肺及肾脏纤维化作用、提高红细胞免疫功能、改善患者生存质量等方面可获良效^[14]。

1.3 黄芪在HF中的运用 HF患者,大多病程较长、病情重,已耗气动血,气血两伤,故以黄芪治疗,可大收益气活血化瘀功效的同时,摄敛耗动漂浮之气、镇守蠢动不安之血,使得气血平和、阴平阳秘,则病体渐安。HF常伴随心肌细胞凋亡坏死、心肌结构改变、心肌纤维化、心肌能量代谢障碍等病理性改变,多项研究证实黄芪在改善心肌能量代谢,加强心脏收缩舒张能力,保护心肌、利尿、抑制心室重构等方面效果显著^[23]。黄芪有多种形式可用于HF的治疗,如单味药黄芪水煎剂、黄芪注射液、黄芪颗粒剂等,可通过促进B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等多种因子表达,调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/过氧化物酶体增殖物激活的受体 α (PPAR α)信号通路、蛋白激酶B(Akt)/糖原合酶激

酶-3 β (GSK-3 β)/锌指转录因子(SNAIL)通路等途径发挥改善血流动力学、改善心肌能量代谢、抑制心肌组织重构、保护心肌、促进血管生成的作用,改善心功能,治疗HF^[23]。王晶等^[24]通过临床研究证明黄芪水煎剂能够抑制HF患者降钙素基因相关肽(CGRP)、神经肽Y(NPY)、心房利尿钠肽(ANP)、C型钠尿肽(CNP)等神经内分泌激素的分泌,减轻心脏负荷,改善心功能,缓解HF症状。孙东^[25]通过临床研究发现慢性心力衰竭(CHF)患者应用黄芪注射液可降低各项心室重构指标,从而缓解HF的进展情况。魏冬雪^[26]的研究表明黄芪颗粒剂治疗CHF可有效改善患者心功能,且未增加患者药物不良反应。

2 黄芪的主要活性成分

黄芪化学成分复杂,含有皂苷、多糖、黄酮、氨基酸、黄芪碱、微量元素等物质,其中皂苷类、多糖类和黄酮类化合物被认为是黄芪的主要药效成分^[27]。皂苷类成分主要有黄芪皂苷、异黄芪皂苷、大豆皂苷等。多糖类主要有葡聚糖、葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖等;黄酮类成分主要有槲皮素、山柰黄素、异鼠李素、芦丁、芒柄花素等。黄芪活性成分在缓解HF病理改变,改善心功能,治疗HF方面应用广泛且颇获良效^[22]。

2.1 黄芪皂苷类成分 黄芪中有40余种皂苷类化合物,主要包括黄芪皂苷I~VIII、异黄芪皂苷I、II、IV、乙酰基黄芪皂苷、大豆皂苷等^[28],有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗细胞凋亡、调节代谢、抗纤维化、抑制肿瘤等作用。研究发现黄芪总皂苷可降低体内脂质过氧化物水平、降低肌酸激酶(CK)活性并调节免疫功能,从而起到补气、延缓疲劳的作用^[29]。黄芪甲苷是黄芪皂苷类成分的主要部分,对HF有很好的防治作用,作用机制可能与其抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、代谢调节等有关^[30]。

2.2 黄芪多糖类成分 黄芪多糖是黄芪干燥根提取物中的主要活性成分,是黄芪的重要成分之一,有多种药理作用,如缓解炎症性动脉内皮细胞损伤、增强免疫能力、抗炎、抗氧化、降血糖、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤等,可以通过抑制氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、心室重构等,从而延缓HF的进展^[5]。

2.3 黄酮类成分 近年来许多研究证实黄芪中黄酮类成分能通过血脑屏障,具有保护血管、扩张毛细血管、疏通微循环的功能^[31],其中槲皮素、毛蕊异黄酮、山柰酚、芒柄花素是报道较多具有抗HF的黄芪活性成分。毛蕊异黄酮是从黄芪当中提取出来

的异黄酮类化合物,具有多种生物学效应,具有抗氧化、促进血管新生、抗过敏、抗肝损伤、抗肿瘤及保护内皮细胞等保护作用^[32-33],可通过多种途径参与细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等许多重要的生物学过程^[34]。槲皮素具有预防和治疗心血管多种疾病的作用,有抗氧化应激、抑制炎症反应、调节器官功能等药理活性^[35]。王单单等^[36]通过网络药理学方法预测发现黄芪的活性成分槲皮素、异黄酮、山柰酚等还可能通过参与细胞能量代谢、神经活性配受体作用、血管内环境变化等生物功能,以及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和MAPK/核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路发挥多靶点、协同作用抗HF的作用。

3 黄芪主要活性成分治疗HF的作用机制

3.1 抑制炎症反应 炎症反应与HF密切相关,对HF的发生、发展和预后有重大影响。许多实验研究都表明HF患者促炎细胞因子水平升高,比如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[37]。WANG等^[38]通过脂多糖(LPS)诱导的HEpEF模型大鼠和H9c2心肌细胞损伤模型研究发现,黄芪甲苷可下调热休克蛋白70(HSP70)、Toll样受体4(TLR4)、NF- κ B抑制蛋白(I κ B)激酶 β (IKK β)和NF- κ B的蛋白表达,并上调了I κ B α 的表达,且降低血清中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等炎症因子的水平,表明黄芪甲苷可通过抑制miR-1介导的炎症反应来减轻LPS引起的心功能不全。ZHANG等^[39]研究发现,黄芪甲苷可通过调控TLR4/NF- κ B/PPAR α 信号通路降低IL-6、IL-1和TNF- α 等炎症因子的水平,从而改善心功能、心肌细胞活力,减轻LPS诱导的HEmEF小鼠模型心肌损伤。陈添华等^[40]通过体外实验研究发现黄芪多糖可通过抑制TLR4表达,降低TNF- α 等炎症因子水平,发挥抵抗血管紧张素II(Ang II)刺激引起的心肌细胞肥大及炎症反应的保护作用。REN等^[41]研究发现黄芪多糖可以通过下调微小RNA-127(miR-127)、NF- κ B、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和调节PI3K/Akt信号通路,保护H9c2细胞免受LPS诱导的炎症损伤。槲皮素作为黄酮类化合物,其结构特征决定了可以与活性氧(ROS)结合并保持细胞活力,与大部分其他黄酮类化合物相比,槲皮素具有更高的抗氧化潜力^[42],可通过降低氧化自由基水平,抑制炎症和调控TLR4/NF- κ B信号通路、MAPK等分子途径来

改善缺血性/再灌注损伤,缓解缺血后HF的进展^[43]。张福宸等^[44]的研究发现槲皮素可降低HEpEF模型大鼠血清中TNF- α 水平,抑制TNF- α 介导的炎症反应而改善心脏功能。毛蕊异黄酮及其衍生物具有潜在的抗炎作用,研究表明抑制NF- κ B信号通路可能是毛蕊异黄酮抗炎作用的主要机制^[45]。DONG等^[30]的研究表明毛蕊异黄酮可通过抑制NF- κ B和MAPK信号通路相关蛋白的表达,减少LPS诱导的单核巨噬细胞(RAW264.7)细胞中促炎因子前列腺素E₂(PGE₂)、TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的产生,从而抑制炎症反应。

3.2 抑制心肌细胞凋亡 心肌细胞凋亡在HF的演变发展中起了关键性的作用,大量人体心肌细胞凋亡是HF时细胞功能异常的主要原因。在HF发生发展过程中心肌细胞供血不足、耗氧量增加、血管负荷加重等因素会加快心肌细胞凋亡,从而加重心室重构,因此抑制心肌细胞凋亡是目前HF研究的靶点之一^[46]。TLR4基因的激活可能触发心肌细胞中NF- κ B的表达,最终诱导心肌细胞凋亡,实验研究证实黄芪甲苷可以下调TLR4/NF- κ B信号通路相关蛋白的表达,抑制心肌细胞凋亡,保护心肌细胞^[47]。CAO等^[48]的体内外实验的研究结果表明,黄芪多糖可以通过调节AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)途径缓解阿霉素诱导的大鼠心肌细胞损伤模型和HEmEF模型小鼠的细胞过度凋亡,发挥治疗HF的作用。王忠庆等^[49]的研究表明黄芪多糖能够通过调控高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/TLR4/NF- κ B信号通路,抑制细胞凋亡和自噬活性,从而修复缺氧/复氧诱导H9c2心肌细胞的损伤。谭鑫等^[35]通过生物信息学分析推测槲皮素可能通过多种途径治疗HF,并通过实验研究验证了槲皮素可能通过调控Akt1/内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)/基质金属蛋白酶-9(MMP-9)信号通路抑制心肌细胞凋亡,进一步改善HF的病理生理改变,从而改善HF。一项体外研究证明毛蕊异黄酮可以抑制氧化应激诱导的H9c2心肌细胞凋亡,其对心脏的保护作用是通过雌激素受体 α (ER α)与ER β 结合并上调其表达,从而激活Akt信号通路^[50]。

3.3 抑制心肌细胞自噬 心脏中心肌细胞自噬与HF的发生和进展关系密切,维持心肌细胞的适度自噬对维持心脏正常功能有重要意义。ZHANG等^[39]和WANG等^[51]的实验研究结果表明在LPS诱导的HF模型大鼠和心肌细胞损伤模型中,黄芪甲苷能够降低自噬相关基因(Beclin1)和微管相关蛋白1轻

链3 II(LC3 II)、微管相关蛋白1轻链3 I(LC3 I)蛋白等与自噬相关的蛋白表达水平,而升高自噬标志蛋白p62蛋白表达水平,从而调节细胞自噬以防治HF。张斌等^[52]的实验结果表明黄芪甲苷可通过激活PI3K/Akt信号通路,抑制缺氧/复氧损伤后的心肌细胞自噬基因LC3 II和p62 mRNA和蛋白、UNC-51样激酶1(ULK1)蛋白的表达,从而降低心肌细胞自噬水平,保护心肌细胞免受缺氧/复氧损伤。陈广琴等^[53]通过腹主动脉缩窄术构建大鼠心肌梗厚模型,并用黄芪多糖干预后发现其可能通过激活AMPK过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)信号通路调控大鼠自噬水平,从而对心肌起保护作用。

3.4 改善心肌能量代谢 心脏是一个非常高能量消耗的器官,必须不断产生ATP来支持肌肉收缩和放松。大约有70%的ATP来自脂肪酸的 β -氧化,脂肪酸 β -氧化对整体ATP产生的贡献甚至可以达到心脏总能量需求的几乎100%。在HF的病理进展过程中,心肌细胞的能量代谢模式逐渐改变,葡萄糖的比例增加,脂肪酸 β -氧化的比例降低^[54]。ZHANG等^[39]的研究表明黄芪甲苷可通过调节TLR4/NF- κ B/PPAR α 信号介导的能量生物合成,改善心肌能量代谢来减轻脂多糖诱导的心肌损伤。DONG等^[55]和TANG等^[56]通过体内外研究发现黄芪甲苷可激活PPAR α 将糖酵解转换为脂肪酸 β 氧化,改善线粒体功能和HF中ATP酶的效率,增加心脏能量的产生,从而减轻HF症状。黄芪多糖可通过调节TNF- α /PGC-1 α 信号通路,增加ATP合酶的 σ 亚基(ATP5D)、PGC-1 α 和丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)在组织和新生大鼠心室心肌细胞中的蛋白表达,改善心肌能量生物合成来减弱异丙肾上腺素诱导的心脏肥大^[57]。刘莉莉等^[58]研究表明黄芪多糖可通过激活AMPK/PGC-1 α 信号通路改善HEmEF大鼠心功能及心肌细胞能量代谢,减轻心肌细胞线粒体结构破坏及心肌组织病理变化。张良等^[59]通过网络药理学结果推测槲皮素可通过多靶点-多途径-多通路治疗HF,并用体外实验验证了其可通过调节MMP-9、EGFR等关键基因,干预能量代谢调控等生理过程治疗HF。林安贵等^[60]的研究表明,槲皮素可通过抑制蛋白质分解、加强三羧酸循环和增加脂肪动员调节小鼠的能量代谢。

3.5 抑制心肌纤维化 心肌纤维化导致室壁僵硬增加,心肌细胞比例减少而降低心室的顺应性,导致收缩障碍,影响心肌正常的舒缩功能,从而引

发HF^[61]。CHENG等^[62]的研究发现黄芪甲苷有缓解急性心肌梗死诱导的HF大鼠心肌纤维化和改善心肌超微结构损伤的心脏保护作用,进而减轻心肌胶原沉积以改善心功能。魏澜等^[63]通过实验研究发现黄芪甲苷可通过调控Akt/GSK-3 β /SNAIL信号通路蛋白表达抑制心肌纤维化,进而改善HEmEF模型小鼠心功能。张石在等^[64]的研究表明黄芪多糖调控转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和NADPH氧化酶4(Nox4)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路抑制主动脉弓缩窄诱导的心肌细胞肥大和纤维化,从而发挥对心肌重构小鼠模型的心肌保护作用。朱晓雨等^[65]通过实验研究证明黄芪多糖可通过调控TGF- β_1 /Smads信号通路缓解异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化。焦美等^[66]的实验研究证实了槲皮素可通过调控TGF- β_1 /Smad3信号通路改善HEmEF模型大鼠心肌纤维化。李敏^[67]的研究表明槲皮素及其糖苷衍生物芦丁可以抑制异丙肾上腺

素(ISO)诱导的心肌纤维化,且槲皮素对心肌纤维化的抑制作用优于芦丁,其作用机制可能与调控ROS介导的MAPK信号通路有关。WANG等^[68]验证了槲皮素可通过抑制小鼠心脏I/III型胶原mRNA表达发挥对血管紧张素II诱导的纤维化的抑制作用。

3.6 抑制心脏肥大 闫磊^[69]的实验研究表明槲皮素能够显著抑制自发性高血压(SHR)心肌肥厚模型大鼠心肌细胞肥厚,其作用机制可能是通过激活PPAR γ ,下调转录调控蛋白AP-1家族原癌基因c-Fos、c-Jun蛋白及ANP、BNP mRNA的表达,从而达到减轻心肌肥厚的作用。包龙棠^[70]的实验研究证实了毛蕊异黄酮可通过抑制MAPKs和Akt信号通路的活化,减轻IOS诱导的小鼠心肌肥厚,从而改善心功能。

黄芪主要活性成分成分治疗HF的作用机制总结见表1。

表1 黄芪主要活性成分成分治疗HF的作用机制

Table 1 Action mechanism of active components of astragalus membranaceus in treating HF

功效	实验模型	HF类型	机制	成分	参考文献
抑制炎症反应	LPS诱导的心功能不全大鼠模型和H9c2心肌细胞损伤模型	HEpEF	抑制miR-1介导的炎症反应,上调IKB α 的表达,下调HPS70、TLR4、IKK β 和NF- κ B的蛋白表达。降低IL-6、IL- β 和TNF- α 等炎症因子水平	黄芪甲苷	[38]
	LPS诱导的心功能不全小鼠模型和H9c2心肌细胞损伤模型	HEmEF	调控TLR4/NF- κ B/PPAR α 信号通路,降低IL-6、IL-1和TNF- α 等炎症因子水平	黄芪甲苷	[39]
	Ang II诱导的大鼠心肌细胞肥大模型	—	抑制TLR4表达,降低TNF- α 炎症因子水平	黄芪多糖	[40]
	LPS诱导的H9c2心肌细胞损伤模型	—	调控PI3K/Akt信号通路,下调miR-127、NF- κ B、JNK表达	黄芪多糖	[41]
	左前降冠状动脉结扎诱导的CHF大鼠模型	HEpEF	下调TNF- α 表达	槲皮素	[44]
	LPS诱导的RAW 264.7巨噬细胞损伤模型	—	抑制NF- κ B和MAPK信号通路相关蛋白	毛蕊异黄酮	[30]
抑制心肌细胞凋亡	无血清培养诱导的心肌细胞凋亡模型	—	调控TLR4/NF- κ B信号通路,下调TLR4和NF- κ B的表达	黄芪甲苷	[47]
	阿霉素诱导的大鼠心肌细胞损伤模型和HF小鼠模型	HEmEF	调控AMPK/mTOR信号通路,抑制AMPK活化,促进mTOR激活	黄芪多糖	[48]
	缺氧/复氧诱导H9c2心肌细胞的损伤模型	—	抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路	黄芪多糖	[49]
	戊巴比妥钠诱导的H9c2心肌细胞损伤模型	—	调控Akt1/eNOS/MMP-9信号通路	槲皮素	[35]
	缺氧复氧诱导的H9c2心肌细胞凋亡模型	—	激活心肌细胞ERa/b,增强Akt磷酸化	毛蕊异黄酮	[50]
抑制心肌细胞自噬	LPS诱导的心功能不全大鼠模型和H9c2心肌细胞损伤模型	HErEF	调控TLR4/NF- κ B/PPAR α 信号通路	黄芪甲苷	[39]
	LPS诱导的心功能不全大鼠模型	HEpEF	下调Beclin1和LC3 II/LC3 I蛋白表达,上调p62蛋白表达	黄芪甲苷	[51]

续表 1

功效	实验模型	HF 类型	机制	成分	参考文献
改善心能量代谢	缺氧/复氧诱导的 H9c2 心肌细胞模型	-	激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制 LC3 II 和 p62 mRNA 和 ULK1 蛋白的表达	黄芪甲苷	[52]
	腹主动脉缩窄术构建大鼠心肌肥厚模型	-	激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路	黄芪多糖	[53]
	LPS 诱导的心功能不全小鼠模型和 H9c2 心肌细胞损伤模型	HEmEF	调控 TLR4/NF- κ B/PPAR α 信号通路	黄芪甲苷	[39]
	腹主动脉缩窄术诱导的 HF 大鼠模型	HErEF/ HEpEF	激活 PPAR α 受体,上调 MCAD、MCPT1 蛋白和 mRNA 表达	黄芪甲苷	[55-56]
	异丙肾上腺素诱导的心脏肥大大鼠模型和大鼠心室心肌细胞 (NRVMs) 肥大模型	-	调节 TNF- α /PGC-1 α 信号通路,上调 ATP5D、PDK4 蛋白表达	黄芪多糖	[57]
抑制心肌纤维化	复制动脉缩窄术诱导的 CHF 大鼠模型	HEmEF	激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路	黄芪多糖	[58]
	Ang II 和异丙肾上腺素诱导的 H9C2 心肌细胞和血管内皮细胞肥大模型	-	调控 MMP-9、EGFR 等蛋白表达	槲皮素	[59]
	负重游泳诱导的疲劳小鼠模型	-	抑制蛋白质分解、加强三羧酸循环,增加脂肪动员	槲皮素	[60]
	主动脉弓缩窄术建立的 HF 小鼠模型	HEmEF	调控 Akt/GSK-3 β /SNAIL 信号通路蛋白表达	黄芪甲苷	[63]
	主动脉弓缩窄建立的心肌重构小鼠模型	HEmEF	抑制 TGF- β_1 和 Nox4/Akt/mTOR 信号通路	黄芪多糖	[64]
	ISO 诱导的心肌纤维化大鼠模型	-	抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路	黄芪多糖	[65]
	腹主动脉缩窄术建立的 CHF 大鼠模型	HEmEF	调控 TGF- β_1 /Smad3 信号通路,下调 TGF- β_1 、Smad3、p-Smad3、Collagen I、Collagen III 表达	槲皮素	[66]
	ISO 诱导的大鼠心肌纤维化模型	-	调控 MAPK 信号通路,降低 ERK、JNK 的磷酸化	槲皮素	[67]
抑制心脏肥大	血管紧张素 II 诱导的心脏重构小鼠模型和成纤维细胞肥大模型	-	抑制小鼠心脏 I/III 型胶原 mRNA 表达	槲皮素	[68]
	SHR 高血压心肌肥厚大鼠模型	-	激活 PPAR- γ , 下调 AP-1 (c-Fos、c-Jun) 蛋白及 ANP、BNP mRNA 的表达	槲皮素	[69]
	异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚小鼠模型	-	抑制 MAPKs 和 Akt 信号通路的活化	毛蕊异黄酮	[70]

4 结语与展望

黄芪作为益气活血类中药,在 HF 的治疗上已经积累了丰富的临床经验。总结大量研究结果发现,其主要活性成分黄芪皂苷、黄芪多糖、黄酮类化合物可以有效改善心功能,治疗 HF。随着黄芪抗 HF 的作用机制研究越来越多,中药的多靶点、多环节和多层次的起效机制特点也逐渐显现。其中皂苷类成分黄芪甲苷、多糖类成分黄芪多糖、黄酮类成分槲皮素、毛蕊异黄酮等可通过抑制炎症反应、抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化、改善心肌能量代谢、抑制心肌肥厚等途径改善心功能、缓解 HF 的病理改变。随着中药现代化的推进,黄芪中许多活性成分已被证明可以通过多途径发挥抗 HF 作用,包括抑制炎症反应、抑制心肌细胞坏死、凋亡、抑制心肌细胞自噬、改善心肌能量代谢、抑制心肌

纤维化等。但目前关于黄芪活性成分治疗 HF 还存在许多有待研究的问题,①目前的研究大多停留在动物和细胞实验上,欠缺临床研究,关于其在体内代谢过程和安全性的报道较少;②关于黄芪活性成分的量-效-毒关系和成药性的研究较少,难以对其进行临床推广;③临床上黄芪多配伍成方使用,黄芪发挥其治疗 HF 作用的活性成分在复方中的含量及占比、药理作用及机制等需结合中医基础理论进一步探讨。

综上所述,黄芪的许多活性成分已被证明对 HF 及其并发症有重要作用,有丰富的前期基础和广阔的研究前景,因此继续深入开展黄芪及其活性成分治疗 HF 的相关研究对促进黄芪资源的开发利用、治疗 HF 新药的研发及临床用药具有重要的指导意义。

[参考文献]

- [1] METRA M, TEERLINK J R. Heart failure[J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1981-1995.
- [2] 武彩虹. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 健康之路, 2018, 17(1): 207.
- [3] 骆骏骞, 邓志文, 黎士娣, 等. 心力衰竭的治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(10): 1181-1186.
- [4] 何金龙. 慢性心力衰竭治疗策略研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(33): 171-176.
- [5] 郝轩轩, 崔琳, 王幼平, 等. 黄芪治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(12): 1666-1668.
- [6] 温志浩, 农一兵, 潘朝铤, 等. 黄芪注射液治疗慢性心衰临床随机对照研究的系统评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(12): 1356-1357.
- [7] 刘纯伟. 黄芪注射液治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2709-2710.
- [8] 赵扬, 严士海, 王海丹, 等. 黄芪注射液对慢性心力衰竭疗效及对MDA、HO-1、NO的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 2055-2057.
- [9] 彭娟, 范琳琳, 李然宜, 等. 心力衰竭药物治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 373-381.
- [10] 林姗姗. 慢性心力衰竭中医诊疗指南的制定研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021: 115-122.
- [11] 魏安华, 李娟. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》药物更新透视[J]. 医药导报, 2019, 38(5): 539-543.
- [12] 韩佩羽, 王东海. 益气活血法治疗慢性心力衰竭研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(12): 133-135.
- [13] 喻剑庚. 《正字通》为张自烈所辑考[J]. 中国典籍与文化, 2001(3): 51-54.
- [14] 顾志荣, 葛斌, 许爱霞, 等. 基于本草考证的黄芪功效主治及用药禁忌挖掘[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2524-2530.
- [15] 赵佳琛, 王艺涵, 金艳, 等. 经典名方中黄芪的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 337-346.
- [16] 薛娜, 陈云华. 浅谈名医名家用黄芪[J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 221-223.
- [17] 吕琴, 赵文晓, 王世军, 等. 黄芪活血功效及现代药理学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 215-224.
- [18] 吕琴, 赵文晓, 孔祥琳, 等. 黄芪利水功效药理机制研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(3): 729-732.
- [19] 徐世一, 刘秀波, 陆佳欣, 等. 黄芪活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(23): 7613-7623.
- [20] 白舒琳, 王振刚, 黄健华, 等. 中药黄芪防治糖尿病肾病作用机制和研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 199-204.
- [21] 叶懿祥, 陈冬梅, 贾立群, 等. 黄芪抗肿瘤药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1615-1620.
- [22] 张尚祖, 刘永琦, 李洋洋, 等. 黄芪防治心血管疾病的作用机制研究进展[J/OL]. 中药药理与临床[2023-12-04]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20221114.002>.
- [23] 于淼, 郭松霖, 杨凯晶, 等. 黄芪及其制剂治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 94-99.
- [24] 王晶, 高海旺, 李月萍. 中药黄芪水煎剂对慢性心衰患者内分泌激素及心功能影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(5): 101-104.
- [25] 孙东. 慢性心力衰竭患者应用黄芪注射液对患者心室重构的影响分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(34): 191, 195.
- [26] 魏冬雪. 黄芪颗粒剂在慢性心力衰竭治疗中的应用效果分析[J]. 江西中医药, 2018, 49(9): 47-49.
- [27] 张淑娟, 张育贵, 牛江涛, 等. 黄芪的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 151-155.
- [28] 徐锴, 吴晓俊. 黄芪皂苷对神经系统疾病的药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18): 4674-4682.
- [29] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.
- [30] DONG L, YIN L, CHEN R, et al. Anti-inflammatory effect of Calycosin glycoside on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 cells[J]. Gene, 2018, 675: 94-101.
- [31] 解娜, 王建发, 杨秀丽, 等. 黄杞总黄酮对慢性心力衰竭大鼠AT1/CARP信号通路及心肌自噬的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2752-2756.
- [32] DENG M, CHEN H, LONG J, et al. Calycosin: A review of its pharmacological effects and application prospects[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(7): 911-925.
- [33] PAN L, ZHANG X F, WEI W S, et al. The cardiovascular protective effect and mechanism of calycosin and its derivatives[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(12): 907-915.
- [34] 吴成林, 张国福, 许洋, 等. 毛蕊异黄酮对氧化损伤的星形胶质细胞增殖与调亡的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 151-154, 265-266.
- [35] 谭鑫, 鲜维, 陈永锋, 等. 槲皮素治疗心力衰竭的分子机制: 基于网络药理学与分子对接方法[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(8): 1198-1206.
- [36] 王单单, 郭丽娜, 田会东, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗心力衰竭作用机制研究[J]. 中国现代应用药

- 学,2020,37(1):19-24.
- [37] MURPHY S P, KAKKAR R, MCCARTHY C P, et al. Inflammation in heart failure; JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (11) : 1324-1340.
- [38] WANG Q, CHEN W, YANG X, et al. Inhibition of miRNA-1-mediated inflammation and autophagy by astragaloside IV improves lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in rats [J]. J Inflamm Res, 2022, 15:2617-2629.
- [39] ZHANG X, LI M, WANG H. Astragaloside IV alleviates the myocardial damage induced by lipopolysaccharide via the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF- κ B)/proliferator-activated receptor α (PPAR α) signaling pathway [J]. Med Sci Monit, 2019, 25:7158-7168.
- [40] 陈添华,周萍萍,李志樑. 黄芪多糖对血管紧张素 II 介导心肌细胞炎症因子的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(4):446-449.
- [41] REN Q, ZHAO S, REN C, et al. *Astragalus* polysaccharide alleviates LPS-induced inflammation injury by regulating miR-127 in H9c2 cardiomyoblasts [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2018, 32: 2058738418759180.
- [42] AHMAD A, KHAN M M, HODA M N, et al. Quercetin protects against oxidative stress associated damages in a rat model of transient focal cerebral ischemia and reperfusion[J]. Neurochem Res, 2011, 36 (8):1360-1371.
- [43] ASHRAFIZADEH M, SAMARGHANDIAN S, HUSHMANDI K, et al. Quercetin in attenuation of ischemic/reperfusion injury: A review [J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14(4):537-558.
- [44] 张福宸,刘婧,贾伟佳,等. 槲皮素改善慢性心力衰竭模型大鼠心功能的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(5):1089-1092.
- [45] ZHANG Y Y, TAN R Z, ZHANG X Q, et al. Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF- κ B pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Med Sci Monit, 2019, 25:1671-1678.
- [46] WU Q Q, YAO Q, HU T T, et al. TAX1 binding protein 1 exacerbates heart failure in mice by activating ITCH-P73-BNIP3-mediated cardiomyocyte apoptosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43 (10) : 2562-2572.
- [47] ZHAO Y, LIU Z, ZHANG H. Astragaloside protects myocardial cells from apoptosis through suppression of the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2):1505-1509.
- [48] CAO Y, SHEN T, HUANG X, et al. Astragalus polysaccharide restores autophagic flux and improves cardiomyocyte function in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Oncotarget, 2017, 8(3):4837-4848.
- [49] 王忠庆,蔡帆,诸波,等. 黄芪多糖对大鼠缺氧/复氧诱导的心肌细胞自噬及凋亡抑制作用的机制探讨 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(2):185-192.
- [50] LIU B, ZHANG J, LIU W, et al. Calycosin inhibits oxidative stress-induced cardiomyocyte apoptosis via activating estrogen receptor- α/β [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(1):181-185.
- [51] WANG Q, YANG X, SONG Y, et al. Astragaloside IV -targeting miRNA-1 attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in rats through inhibition of apoptosis and autophagy [J]. Life Sci, 2021, 275: 119414.
- [52] 张斌,马倩,马富珍,等. 黄芪甲苷对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用及其自噬机制研究[J]. 四川大学学报:医学版, 2021, 52(2):222-228.
- [53] 陈广琴,白法文,洪钰杰. 黄芪多糖对腹主动脉缩窄大鼠心肌肥厚及自噬的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(7):1369-1373.
- [54] LIU M, LV J, PAN Z, et al. Mitochondrial dysfunction in heart failure and its therapeutic implications [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:945142.
- [55] DONG Z, ZHAO P, XU M, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR α to switch glycolysis to fatty acid β -oxidation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2691.
- [56] TANG B, ZHANG J G, TAN H Y, et al. Astragaloside IV inhibits ventricular remodeling and improves fatty acid utilization in rats with chronic heart failure [J]. Biosci Rep, 2018, 38(3):BSR20171036.
- [57] LUAN A, TANG F, YANG Y, et al. *Astragalus* polysaccharide attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating TNF- α /PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39(3):1081-1090.
- [58] 刘莉莉,王国良. 黄芪多糖对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞能量代谢的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3):420-426.
- [59] 张良,杨双蓉,李淑莹,等. 基于网络药理学和实验验证探讨槲皮素治疗心力衰竭的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15):156-165.
- [60] 林安贵,杨灵灵. 植物提取物槲皮素调节小鼠的能量代谢和氧化应激[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(1):320-325.
- [61] GONZÁLEZ A, SCHELBERT E B, DÍEZ J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure:

- Biological and translational perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(15): 1696-1706.
- [62] CHENG S, YU P, YANG L, et al. Astragaloside IV enhances cardioprotection of remote ischemic conditioning after acute myocardial infarction in rats [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(11): 4657-4669.
- [63] 魏澜, 王陵军, 何嘉琪, 等. 基于 AKT/GSK3- β /SNAIL 通路探讨黄芪甲苷对心力衰竭心肌纤维化小鼠的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1231-1237.
- [64] 张石在, 王毅, 马瑞莲, 等. 黄芪多糖抑制 TGF- β_1 和 Nox4/Akt/m TOR 信号通路保护心肌重构的作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3108-3114.
- [65] 朱晓雨, 王洪新, 李佳莘, 等. 黄芪多糖对大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(8): 686-693.
- [66] 焦美, 钟涵宇, 陈克研, 等. 槲皮素通过 TGF- β_1 /Smad3 信号通路改善慢性心衰大鼠心肌纤维化[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(4): 391-395.
- [67] 李敏. 槲皮素及其糖苷衍生物芦丁对心肌纤维化的抑制作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [68] WANG L, TAN A, AN X, et al. Quercetin dihydrate inhibition of cardiac fibrosis induced by angiotensin II *in vivo* and *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110205.
- [69] 闫磊. 芩丹胶囊及其有效成分槲皮素逆转自发性高血压大鼠心室肥厚的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [70] 包龙棠. 毛蕊异黄酮对心肌肥厚影响的实验研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

温阳散结汤治疗阳虚痰湿型乳腺增生病的机制 ——评《王子瑜妇科临证精要》

乳腺增生是女性乳腺最常见的疾病。乳腺增生病又称为乳腺结构不良症, 表现为乳房肿块、乳房周期性疼痛、乳头溢液, 病理表现为乳腺导管和小叶在结构上的退行性和进行性病变。乳腺增生可能是痰湿体质的原因, 也可能是肝气郁结、冲任不调等原因导致的, 痰湿、血瘀凝滞日久, 痰瘀互结而成乳癖。痰湿体质是中医的一种病理体质, 是指人体内痰湿过盛, 导致气血津液运化失调, 脏腑功能紊乱的一种病证。可能与先天禀赋不足、外感湿邪、饮食不节等原因有关。患者会出现胸闷、痰多、月经不调、形体肥胖等症状, 同时会伴有舌苔白腻、脉滑等体征。临床应用温阳散结汤防治阳虚痰湿型乳腺增生病获得了良好的疗效, 中药疗法的论治是肝郁气滞、气滞痰凝血瘀。气机郁滞可致水液代谢障碍, 进而可聚湿生痰, 痰阻则气血运行不畅, 停积致瘀。因此在治疗上, 可从行气、祛痰、散结、化瘀着手进行。

《王子瑜妇科临证精要》由陈艳, 马秀丽主编, 科学技术出版社 2022 年 2 月出版。该书以王子瑜教授学术专长为核心, 记录其临床经验。全书分上篇、中篇、下篇三部分, 上篇介绍王子瑜教授从医经历、学术特色与成就; 中篇介绍王子瑜教授治疗妇科疾病的临证经验、用药原则; 下篇对月经病、妊娠病、产后病等临床常见妇科疾病进行深入论述, 理论与实践相结合。该书简单而直观地研究了温阳散结汤对治疗阳虚痰湿型乳腺增生病的临床优势, 临床上多采用疏肝解郁、理气活血、消肿散结治疗方法, 温阳散结汤防治阳虚痰湿型乳房乳腺增生病获得了良好的疗效。《诸病源候论》有云: “女子乳头属肝, 乳房属胃, 男子乳头属肝, 乳房属肾, 又足少阴肾经, 上贯肝隔而与乳相连。”解释了在经脉的联系下, 足少阴肾经与乳腺存在直接的联系, 肾可以直接亦能够间接地影响乳腺的生长发育, 对乳腺的功效及其疾病都起着至关重要的影响。若肾阳虚则内脏经脉得不到温煦, 致阳虚阴盛, 痰湿内生, 结于乳络, 将直接引起该病的出现, 肾脏通过经脉、五脏六腑的直接或间接地影响到了乳腺, 并由此引起了乳腺病变的产生, 而肾脏在乳腺病变产生中处于主导地位, 而肾阳不够, 天癸失充, 冲任失调, 阴虚不能温煦肝脾气血, 两脏运行和疏发功用失常, 痰湿凝滞于乳络乳腺, 故发为乳腺增生。所以阳虚痰湿是疾病产生的主要病机所在, 肾阳虚为本, 而痰湿也是疾病之本。温阳散结汤依据阳虚痰湿型乳腺增生的发病特征, 方中淫羊藿、巴戟天、鹿角霜、肉苁蓉以治疗元阳不足。对机体酸碱平衡进行调节及对性激素的水平有促进效果, 从而有助于内分泌恢复; 通过提高性腺受体功能, 有效预防乳腺增生, 并通过提高垂体和卵巢内部的反应来助阳补肾等药物发挥作用, 达到缓解和治疗乳腺增生的目的。方中瓜蒌、浙贝母化痰利气、散结宽胸; 夏枯草、海藻、昆布软坚散结, 有研究证实软坚散结药可以促使黄体生成素的增加, 起到提高黄体功能, 进而调整雌激素与黄体素比例, 进而控制乳腺腺体增生, 且含有碘成分的化痰药能够促使垂体前叶形成黄体酮和减少人体内的雌激素水平; 柴胡、佛手疏肝理气解郁, 能改善血液循环, 使过多的催乳素减少, 并可增强肝脏灭活卵巢性激素的功能; 王不留行和路路通活血散结, 可引诸药至患处, 促进乳房内肿块和纤维的吸收, 同时还能够提高血液循环, 降低乳房组织的充血程度, 减轻结缔组织增生; 诸药合用, 共奏温阳散结之功。根据阳虚痰湿型乳腺增生的发病机制及温阳散结汤的原则及现代药理作用, 通过调节下丘脑-垂体-性腺轴的功能, 符合本病的发病机制和诊断原理, 为中药防治该病奠定了理论依据。

《王子瑜妇科临证精要》收集了王子瑜医生的部分经验方及医学论著目录。他在长期的临床实践中, 不断思考, 通过多方面的探讨和分析, 总结出提升学术水平的有效方法, 丰富灵活的临床经验, 该书充分反映了王子瑜医生的临床经验, 对提高中医妇科临床医生水平有较大的指导价值, 是中医妇科临床医生不断学习, 提高临床水平的重要参考书籍。

(作者马红玉, 吕丽娟, 张宇涵, 邢台市中医院, 河北 邢台 054000)