

桂枝汤治疗心血管疾病的研究进展^{*}

蔡宗余 石炜琦 张诗雨 黄敏 刘水花 卢健棋[△]

摘要: 心血管疾病依然是当今世界严重威胁人类生命安全的主要疾病,现代医学通过成熟完备的心脏介入技术及各类新型的藥物,极大地降低了心血管相关死亡事件,但尽管如此,新技术及新藥物依然伴随着众多不良反应的存在,同样影响着患者的生存率及生存质量。桂枝汤作为《伤寒论》的经典名方,经过前人的经验总结,不仅对于太阳表证相关疾病拥有着良好的疗效,尤其对于心血管疾病也同样拥有着良好的疗效。现代药理学研究也证实了这一观点。文章以期总结近 5 年国内外桂枝汤相关研究,对于桂枝汤在治疗心血管疾病方面的进展进行综述,旨在聚焦现代研究热点,把握研究方向,为进一步开展相关研究提供借鉴。

关键词: 胸痹; 心血管疾病; 桂枝汤; 类方

doi: 10.3969/j.issn.1003-8914.2024.05.058 文章编号: 1003-8914(2024)-05-1030-04

Research Progress of Guizhi Decoction in the Treatment of Cardiovascular Diseases

CAI Zongyu SHI Weiqi ZHANG Shiyu HUANG Min LIU Shuihua LU Jianqi[△]

(Grade 2020 Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530000, China)

Abstract: Cardiovascular disease is still the main disease that seriously threatens human life safety in today's world, modern medicine through mature and complete cardiac interventional technology, as well as a variety of new drugs and research, greatly reduce cardiovascular-related deaths, but despite this, new technologies and new drugs are still accompanied by the existence of many adverse reactions, also affect the survival rate and quality of life of patients. Guizhi decoction as a classic recipe of typhoid fever, after the experience of predecessors summarized, not only for taiyang manifestation related diseases has a good effect, especially for cardiovascular diseases, modern pharmacological research also confirms this. This paper aimed to summarize the research related to Guizhi decoction at home and abroad in the past 5 years, and reviewed the progress of Guizhi decoction in the treatment of cardiovascular diseases, in order to grasp the aim of focusing on modern research hotspots, grasping the research direction, and providing reference for further related research.

Key words: thoracic obstruction; cardiovascular disease; Guizhi decoction; associated prescriptions

中国心血管病死亡占国内城乡居民总死亡原因的首位,农村为 46.66%,城市为 43.81%,心血管病给社会带来的经济负担日渐加重^[1]。既往很多研究证明中医药心血管病治疗具有积极作用。而桂枝汤出自《伤寒论》的经典名方,大量研究表明桂枝汤及其类方治疗心血管疾病疗效确切。笔者就桂枝汤及其类方治疗心血管系统疾病的相关研究进行综述。

1 桂枝汤概述

桂枝汤是《伤寒论》中的经典名方,在《伤寒论·太阳病》记“太阳中风,阳浮而阴弱……桂枝汤主之”。桂枝汤由桂枝、芍药、甘草、大枣和生姜组成。君药桂枝,以芍药为臣,生姜、大枣、甘草为佐,起解肌发表、调和营卫之功,以治疗太阳中风之证。其中君药桂枝辛开温通,在《伤寒论》中使用众多,配伍灵活丰富,延伸

出众多桂枝汤及类方,极大地拓展了治疗范畴,如配伍黄芪等,为黄芪桂枝五物汤,可起举陷升阳、通阳行痹之效;配伍茯苓等,为桂枝茯苓丸,奏温阳化气、行气利水之功,直中病邪。而根据现代心血管疾病的特点,现代心血管疾病主要为中医“胸痹、心悸、水肿”等范畴,病机多以本虚标实,虚实夹杂,标实为寒、瘀、水饮、痰等,本虚为心阳虚,心气虚多见,桂枝汤及其类方多以温阳通脉、助阳化气、温经止痛之效,故能切中其要。现代药理学方面,桂枝汤不仅有着对体温、汗腺分泌、血压、免疫功能及胃肠运动有调节作用,而且在保护心血管方面也有着明显的作用,具有抑制炎症细胞及细胞因子,抑制动脉粥样硬化的形成与发展,减少动脉斑块的面积,改善心肌缺血,提高心脏射血分数等众多作用。

自《难经》提出“损其心者,调其营卫”,即心之气血阴阳受损,可以调其营卫,调其阴阳,进而纠正气血阴阳盛衰,以调整机体的动态平衡,维持心的生理功能。《丹溪心法·惊悸怔忡》所言“人之所主者心,心之所养者血,心血一虚,神气不守,此惊悸之所肇端

^{*} 基金项目: 广西自然科学基金项目(No. 2021GXNSFBA196018, 2021GXNSFAA220111); 中医药领军人才项目-岐黄学者培养(No. 2022015-003-02)

作者单位: 广西中医药大学硕士研究生 2020 级(广西 南宁 530000)

[△] 通信作者: E-mail: 1030268120@qq.com

也”即素质虚弱,心之气血阴阳匮乏,脏腑功能失调,致心神失养,发为心悸。所以心系疾病总属阴阳失衡,营卫不和。与桂枝汤之功效正向符合,调营卫,调阴阳应用于心系疾病,气血充足可灌注全身脏腑,濡养心脉,阴平阳秘,疾病乃去。

2 桂枝汤及其类方治疗心血管疾病研究

2.1 冠心病 冠心病是冠状动脉粥样硬化导致的血管狭窄或堵塞,不断进展则引起心肌缺血缺氧,出现心肌损伤,进而发生心肌梗死,危及生命。中医将其归属为“胸痹”,《金匱要略》指出,阳微阴弦为该病重要病机,以温通之法调和阴阳,使用桂枝汤及其类方治疗,收效甚佳。动物实验表明,枳实薤白桂枝汤对于心肌缺血大鼠,可以作用于心肌细胞,中、高剂量可使 NO 水平升高,同时可降低血清 BigET-1,其机制是通过血管内皮源性舒因子调节内环境平衡,减少自由基产生,改善血流变化,从而改善心肌功能^[2]。黄芪桂枝五物汤通过减少促凋亡蛋白 Bax 的表达抑制细胞凋亡;抗血小板聚集,改善血瘀状态,抗血栓形成。最新研究表明,君药桂枝通过桂枝与肉桂配方颗粒预处理,均能增强 MI/RI 大鼠的心肌收缩力,改善心功能,缩小心肌梗死面积,有效降低心肌损伤标志物的水平,减轻心脏微观结构的损伤改变,且在抑制心肌细胞凋亡具有成效,抑制细胞焦亡,减轻炎症,从而发挥心肌保护作用^[3]。赵国良等^[4]将 120 例稳定型心绞痛患者按照随机数字表法分为观察组和对照组。在西医治疗基础上加用黄芪桂枝五物汤,对照组给予西医常规治疗,2 组治疗后心绞痛积分表现均优于治疗前,且加用中药治疗后的积分均低于单纯西药治疗,证明黄芪桂枝五物汤对于稳定型心绞痛症状有明显改善。对于急性心肌梗死,刘玉霞等^[5]在 PCI 术后患者的常规治疗上,加用加味黄芪桂枝五物汤以及麝香保心丸,结果表明,观察组 NT-proBNP、D-二聚体、CRP 均低于对照组。同样,闫红等^[6]使用枳实薤白桂枝汤和理中汤加减治疗稳定型心绞痛患者,发现治疗后观察组心绞痛发作次数和硝酸甘油用量少于对照组,心绞痛发作持续时间短于对照组;观察组 Lp-PLA2、D-D 和 Hcy 水平均低于对照组;IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 均低于对照组;观察组 NO 水平高于对照组,ET-1 水平低于对照组;观察组心电图疗效优于对照组。此外,枳实薤白桂枝汤可降低 TNF- α 、sICAM-1 等促炎性因子水平,减轻炎症反应;还可调节血管内皮功能,改善心肌供血,促进疾病康复。桂枝类方在临床辨证使用治疗冠心病具备有一

定优势,且参考指标可靠性强,其作用机制值得进一步探讨。

2.2 心力衰竭 心力衰竭是心血管疾病的终末期,心脏排血功能明显减退,从而导致一系列功能障碍的综合征,中医认为心衰是本虚标实,以心气心阳虚衰为本,瘀血水湿壅塞为标。现代学者提倡加用调和营卫之法,其与桂枝汤改善心脏纤维化机制相关,有研究表明,不同桂枝芍药配伍的桂枝汤对于改善大鼠的心肌纤维化程度不同,其中桂芍 1:1 组减轻炎症反应,显著降低左心室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)水平,升高 LVFS 水平,其改善心肌纤维化效果最好^[7]。而机制之一认为是通过调节 TGF- β 1/Smads 信号通路及减轻炎症反应有关,以达到改善高血压病引起的心肌纤维化。不仅如此,桂枝汤具有一定的抗氧化应激作用,且桂枝与白芍配伍比例 1:1 时作用最强。推测桂枝汤的抗氧化应激作用可能通过增强抗氧化酶的表达实现。而且,桂枝汤同时具备一定的抑制心肌细胞凋亡的作用,可能是通过增加具有抑制作用的 Bcl-2 蛋白实现。该作用在桂枝白芍 1:1 配伍时最明显。除此之外,具有温阳利水之效的桂枝茯苓丸、苓桂术甘汤等方在治疗心衰后期应用广泛,初步研究表明,茯苓-桂枝高剂量组可以通过调节慢性心力衰竭大鼠血压,抑制心肌肥厚与心室重构,改善大鼠心肌纤维化,可能与控制炎症反应、抑制 RASS 系统、抑制神经内分泌过度激活有关^[8]。目前在分子细胞层面上,汤同娟等^[9]发现 Nrf2 是苓桂术甘汤发挥抗氧化应激作用的主要靶点,苓桂术甘汤可以通过调节 Nrf2/BNIP3 通路减轻线粒体氧化应激,发挥心肌保护作用。除此之外,在神经-内分泌方面,王永成等^[10]认为桂枝汤桂芍 1:1 或 2:1 配伍可抑制心脏交感神经胆碱能性转化,提高交感神经功能学支配,改善心功能,其机制可能与调节心脏 LIF 的表达有关。

闫红等^[6]将 120 例 CHF 患者以每组 60 例分为对照组和治疗组,对照组以西医治疗,治疗组在西医基础上加用桂枝汤加减,治疗组中医证候积分、NT-proBNP 水平下降、LVEF 升高、LVDd 和 LVDs 缩小程度均优于对照组,证明桂枝汤加减能显著减轻 HF 患者的临床症状,减缓心室重构,改善心功能,降低患者 MACE 的发生风险,且无不良反应发生。李孝君^[11]将 80 例 CHF 患者,随机分为对照组(40 例)与观察组(40 例),观察组治疗后的临床疗效总有效率为 92.50%,对照组为 72.50%。李洁^[12]将 150 例 CHF

患者分为 2 组,每组 75 例,治疗组予西药治疗基础上加用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减,对照组予西药治疗,结果显示经过桂枝甘草龙骨牡蛎汤联合西药能显著降低 CHF 患者 CRP、TNF- α 水平及各项生命体征效果优于单用西药治疗。由此可见,桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减联合西药治疗能够有效改善 HF 患者的心功能,维持各项生命体征,值得临床推广及应用。而任欣等^[13]将 152 例心衰患者分为观察组和对照组(每组 76 例),观察组总有效率 96.05%,对照组 85.53%,2 组疗效比较,差异有统计学意义。结果显示,苓桂术甘汤加减联合托拉塞米通过升高心力衰竭患者 IGF-I 水平,降低 Syndecan-4、Gal-3 水平,改善患者免疫、炎症反应,改善心室重构。

2.3 心律失常 心律失常是不自主出现节律异常及电活动异常,其临床表现大致与中医“心悸”相符,是心神失养,出现心中悸动不安甚至不能自主的一种病证。而桂枝汤及类方治疗心律失常的机制,认为可能与改变心脏电活动,参与离子通道有关。任欣等^[13]通过制备桂枝甘草汤含药血清以及电生理实验,发现不同组分的血清对于豚鼠心室细胞的钙离子通道有不同程度的抑制作用,其机制与钙离子阻滞剂的作用机制相同,而刘俊红等^[14]通过类似实验发现,各组不同体积分数均可显著抑制 Na^+ 电流平均电流密度,得出桂枝甘草汤及各组分含药血清也有对 Na^+ 通道有不同程度的抑制作用,与 I 类抗心律失常药物作用机制相同。陈志娟等^[15]运用网络药理学对桂枝甘草汤对于室性早搏的作用靶点进行分析,结果显示,以丹皮酚、柚皮苷、槲皮素为代表等药效成分作用于 AKT1 靶标基因为主要靶点,AKT1 蛋白主要以促进细胞增殖、代谢、存活的一种蛋白,其 AKT 通路通过调节细胞增殖和凋亡而发挥重要作用,其他关键靶点还包括 AKT1、IL6、MAPK3、VEGFA、CASP3 等。

在临床上,针对室性早搏,桂枝汤及其类方不仅改善心律情况,且对心肌等多种方面有效。张淑英等^[16]用桂枝甘草汤加味治疗室性早搏心肾阳虚证 58 例患者,其中治疗组总有效率为 89.7%,对照组总有效率为 68.9%,主要表明治疗组的患者心功能、心率变异性及生活质量改善状况均优于对照组。杨建巧等^[17]通过在对照组基础上加用桂枝龙骨牡蛎汤治疗,结果显示,观察组总有效率为 86.7%,高于对照组的 68.9%。观察组 24 h 动态心电图室性早搏总数少于对照组,且安全性好,说明桂枝龙骨牡蛎汤在治疗室性

早搏上具有独特的优势。除此之外,韦艳等^[18]通过观察风湿性心脏病瓣膜置换术后持续性房颤患者,在常规西药基础上加用生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤,发现可明显提高患者的窦律转复率以及窦律维持率,并且在一定程度上减轻了心肌纤维化,从而进一步改善心肌重构,达到预防房颤发生的目的,其机制可能是下调 TGF- β 1、MMP-2 和 MMP-9 水平,上调 TIMP-2 水平,从而促进 MMPs/TIMPs 系统网络的平衡^[18]。

3 其他

糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病(DM)的重要并发症,其引起心肌代谢紊乱、微血管病变、心肌纤维化/肥大,最终引起心功能损伤,导致心力衰竭,成为 DM 致死的主要原因。DM 作为影响血管及微循环,甚至神经功能的重要因素,在目前心血管病患者越来越常见,在治疗心血管疾病的同时,降低 DM 带来的心血管风险具有重要意义。研究表明黄芪桂枝五物汤在改善糖尿病周围神经病变有明显疗效^[19-20],韦玉娜等^[21]通过观察对比 96 例 DM 患者,在同样给予控制血糖、血脂、血压及抗心衰等综合措施下,加用黄芪桂枝五物汤合生脉饮加减治疗的 DCM 气阴两虚兼血瘀证患者,其 LVEF、E/A 均高于对照组;观察组 cTn-I、cTn-T、LDH 和 CK-MB 水平均低于对照组;观察组 TGF- β 1、MMP-2、IGF-1、IL-6、IL-1、TNF- α 、NT-proBNP、sST2 和 Gal-3 水平均低于对照组;观察组临床疗效高于对照组,表明黄芪桂枝五物汤可能通过抗炎、抗心肌纤维化,抑制心肌重塑作用,可起到减轻心肌组织损伤,提高心室舒张功能的效果,从而保护心脏功能。

高血压病是心血管疾病中最为常见的疾病,不仅影响人体血管内皮功能,长期可明显增加心脑血管事件的风险。现代研究发现,高血压病与人体睡眠质量具有明确相关性,其中,韩晓伟等^[22]发现桂枝汤中桂枝与白芍不同比例,可影响心脏交感神经系统过度激活。李建香^[23]则使用柴胡桂枝干姜汤治疗高血压病,发现不仅降低血压,还可以改善血管内皮条件,增加一氧化氮的水平。进而,多位医家在临床使用桂枝加龙骨牡蛎汤治疗高血压合并失眠症的患者,不仅安全性好,且明显改善患者血压情况和睡眠质量^[24-25]。

4 总结与讨论

桂枝汤作为《伤寒论》中应用最广,加减运用灵活的代表方,从古至今,众多医家积累了大量经验,特别是心血管疾病方面,在其基础上有丰富配伍,延伸出了

如桂枝甘草汤、黄芪桂枝五物汤、桂枝茯苓丸、桂枝龙骨牡蛎汤、枳实薤白桂枝汤、柴胡桂枝干姜汤等类方。桂枝汤以调和营卫为法,延伸出了温阳、利水、调和气、血等效用,在临床治疗心血管疾病中发挥了独特的优势,不仅在多种疾病中应用,而且对于改善患者症状及预后,具有较好的疗效,现代研究发现除了具有抗炎、抗心肌缺血、心血管保护、改善自主神经功能等作用,还有调节体温、改善汗腺分泌、抗病毒等作用,而且安全性及有效性得到了证实。其类方还具备有降低细胞凋亡、抗血小板聚集、影响心脏电活动、抗心肌纤维化等重要作用。

虽然桂枝汤及其类方临床应用表现突出,但仍面临许多不足。首先,古籍中桂枝汤及其类方治疗心血管疾病的文献并不集中,且基础理论尚不完善。其次,现代学者研究桂枝汤及其类方治疗心系疾病的基础研究不够完善,没有深入明确的病理及生理机制研究,而且对于中医辨证依据不够完备,缺乏了依据及理法方药的全面论述,同样欠缺大量系统综述及增加样本量,且进一步桂枝汤及类方治疗心血管疾病的随机对照研究不足以为治疗心系疾病的疗效提供量化的平均结果。并且随着现代生活环境的改变,尚未明确桂枝汤及其类方治疗心系疾病的古今用法是否一致。这也为学者对桂枝汤的进一步研究提供思路,以期挖掘桂枝汤及其类方在治疗心系疾病中更广泛的应用,为中医药治疗心系疾病的基础理论提供借鉴,从而为临床工作提供诊疗依据。

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 2020》正式出版[J].中国心血管杂志,2021,26(3):276.
- [2] 赵楠,贾洪涛,刘一畅,等.枳实薤白桂枝汤对心肌缺血模型兔血管内皮源性舒张因子的影响[J].中医药导报,2021,27(1):7-11.
- [3] 栾飞,雷紫琴,彭利霞,等.基于“温通心阳”功效的桂枝和肉桂配方颗粒对大鼠心肌缺血/再灌注损伤模型保护作用的实验研究[J].中国中药杂志,2023,48(3):725-735.
- [4] 赵国良,李达,冯振宇,等.黄芪桂枝五物汤加味治疗冠心病稳定型心绞痛(阳虚脉阻证)的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(21):3365-3368.
- [5] 刘玉霞,白彩云.加味黄芪桂枝五物汤联合麝香保心丸治疗急性心肌梗死的临床效果评估[J].检验医学与临床,2020,17(7):946-949.
- [6] 闫红,范良,刘利涛.桂枝汤加减对慢性心衰患者心功能及脑钠肽前体水平的影响[J].中医药导报,2019,25(7):74-76.
- [7] 陈纪烨,周国锋,王永成,等.桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍通过调节 TGF- β_1 /Smads 信号通路及慢性炎症改善盐敏感高血压大鼠心肌纤维化[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(1):50-58.
- [8] 迟辰昱,杨金龙,马度芳,等.桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍对盐敏感高血压大鼠氧化应激和心肌细胞凋亡的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(4):1901-1907.
- [9] 汤同娟,王翔,周鹏,等.基于 Nrf2/BNIP3 信号通路探讨苓桂术甘汤含药血清对心肌细胞线粒体氧化应激的影响[J].中国中药杂志,2022,47(12):3303-3311.
- [10] 王永成,张仪美,孟宪亮,等.桂枝汤调节 LIF 改善心脏交感神经胆碱能性质转化的作用机制[J].中华中医药杂志,2021,36(2):758-762.
- [11] 李孝君.桂枝汤加减联合西药治疗慢性心力衰竭的临床效果[J].慢性病学杂志,2020,21(1):135-136,139.
- [12] 李洁.桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减对心阳亏虚型慢性心力衰竭 BNP、CRP、TNF- α 水平的影响[J].中国处方药,2018,16(8):96-97.
- [13] 任欣,申思,易琼,等.苓桂术甘汤加减联合托拉塞米治疗心力衰竭临床研究[J].山东中医杂志,2022,41(3):270-275.
- [14] 刘俊红,邢作英,宋欢欢,等.桂枝甘草汤含药血清对豚鼠心肌细胞钠通道的影响[J].中医学报,2020,35(4):837-839.
- [15] 陈志娟,耿乃志.桂枝甘草汤治疗室性早搏的作用机制探讨[J].中医药临床杂志,2022,34(1):71-76.
- [16] 张淑英,赵桂欣,刘春妮,等.桂枝甘草汤加味对室性早搏心肾阳虚证患者心率变异性及生活质量的影响[J].中医药导报,2017,23(6):101-104.
- [17] 杨建巧,杨莹,张峻,等.桂枝甘草龙骨牡蛎汤加味汤治疗冠心病室性早搏临床研究[J].新中医,2021,53(20):11-13.
- [18] 韦艳,郑海军,晋辉,等.生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加味治疗风湿性心脏病瓣膜置换术后持续性房颤患者的疗效及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(14):164-169.
- [19] 方颖,王亚东,周雯,等.黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 ACEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(13):52-58.
- [20] 陈国铭,钟晓莹,赵金龙,等.黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变靶点预测与机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(8):214-222.
- [21] 韦玉娜,莫雪梅,王强,等.黄芪桂枝五物汤合生脉饮治疗糖尿病心病心脏功能的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(19):104-109.
- [22] 韩晓伟,王永成,马度芳,等.桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍对盐敏感高血压大鼠心脏交感神经过度激活的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):81-87.
- [23] 李建香.柴胡桂枝干姜汤对原发性高血压病中医证候积分及血管内皮功能的影响[J].湖南中医杂志,2021,37(7):46-47.
- [24] 李萌,臧虹百.桂枝加龙骨牡蛎汤加味治疗高血压伴失眠症的疗效观察[J].中国现代药物应用,2021,15(14):208-210.
- [25] 穆家伟.桂枝加龙骨牡蛎汤治疗高血压伴失眠症的临床效果分析[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2021,9(9):61-63.