

真武汤在慢性心力衰竭治疗中的应用与机制研究进展

陈博航¹, 李文杰²

(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)作为心血管疾病的严重终末期表现,以其高患病率和病死率成为全球21世纪最受关注的心血管疾病之一。近年来,中药真武汤以其温阳利水的独特功效,在临床治疗中显示出显著效果,并逐渐成为多途径、多靶点治疗CHF的研究热点。通过系统回顾已发表的文献,文章发现真武汤在缓解CHF患者临床体征、改善患者心功能、提高生存质量及改善预后等方面表现出色,且具备较高的安全性和较少的不良反应。动物实验进一步揭示了真武汤治疗CHF的作用机制,包括调节交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统,缓解氧化应激,改善水钠潴留,调节外周血管神经激素水平,纠正心衰细胞电异常,抑制左心室重塑和心肌细胞凋亡,调节心肌细胞自噬,调节心脏固有免疫系统,以及改善心肌细胞能量代谢等。文章旨在对真武汤及其加减方治疗CHF的临床疗效和分子生物学机制进行全面归纳和总结,为后续的深入研究提供参考和借鉴,推动中医药在心血管疾病领域的更广泛应用。

关键词:慢性心力衰竭;真武汤;中医药治疗;研究现状;临床疗效;分子生物学机制

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0074-06

Application and Mechanism of Zhenwu Decoction (真武汤) in the Treatment of Chronic Heart Failure

CHEN Bohang¹, LI Wenjie²

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

Abstract: Chronic heart failure (CHF), as a severe terminal manifestation of cardiovascular disease, has become one of the most concerning cardiovascular diseases globally in the 21st century due to its high prevalence and mortality rate. In recent years, the traditional Chinese medicine Zhenwu Decoction (真武汤), with its unique efficacy of warming yang and promoting diuresis, has demonstrated significant effects in clinical treatment and gradually become a research hotspot for multi-pathway and multi-target treatment of CHF. Through a systematic review of published literature, this article finds that Zhenwu Decoction excels in alleviating clinical symptoms of CHF patients, improving cardiac function, enhancing quality of life, and improving prognosis, while possessing high safety and few adverse reactions. Animal experiments have further revealed the mechanism of action of Zhenwu Decoction in treating CHF, including regulating the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system, alleviating oxidative stress, improving water and sodium retention, modulating peripheral vascular neurohormonal levels, correcting electrical abnormalities in heart failure cells, inhibiting left ventricular remodeling and cardiomyocyte apoptosis, regulating cardiomyocyte autophagy, modulating the inherent immune system of the heart, and improving cardiomyocyte energy metabolism. This article aims to comprehensively summarize the clinical efficacy and molecular biological mechanisms of Zhenwu Decoction and its modified prescriptions in treating CHF, providing references and insights for subsequent in-depth research and promoting the wider application of traditional Chinese medicine in the field of cardiovascular diseases.

Keywords: chronic heart failure; Zhenwu Decoction (真武汤); traditional Chinese medicine treatment; research status; clinical efficacy; molecular biological mechanisms

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和(或)射血功能受损,心排量不足,肺循环和(或)体循环瘀血,器官组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征^[1]。是心血管疾病的严重和终末期表现,是21世纪最重要的心血管疾病之一。我国心衰流行病学调查的最新结果显示,35岁以上居民的患病率为1.3%,现有心衰患者约

890万^[2]。心衰具有患病率高、病死率高、再住院率高等特点,已经成为严重影响我国居民健康的重要公共卫生问题^[3]。目前临床上使用“新四联”治疗方案^[4],即血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)或血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)、 β 受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)联合

基金项目: 国家自然科学基金(81173184)

作者简介: 陈博航(1997-),男,辽宁朝阳人,硕士在读,研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。

通讯作者: 李文杰(1964-),男,辽宁丹东人,教授、主任医师,博士,研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。

应用。然而药物众多,其明显的不良反应不可忽视。与此同时,中医药的多途径、多靶点治疗,逐渐得到学者们的关注。

中医临床上治疗心力衰竭,从古至今积累了丰富的经验,形成了独特的理论体系,提出了“益气温阳,活血利水”指导思想。真武汤,以镇北水神为名,又名玄武汤、固阳汤,功效重在温阳利水,其方首出汉代医家张仲景所著《伤寒论》,药物组成:茯苓、白芍、生姜、白术、附子。临床研究显示,真武汤及其加减方可以有效改善临床症状,同时真武汤还体现了较高的安全优势。并且相较单纯应用西药治疗,真武汤和常规西药的联合应用,可进一步缩短住院时间,提高患者的生活质量。作者通过就运用真武汤及其加减方治疗心衰的临床疗效以及其相关的分子生物学机制加以归纳、总结,以期真武汤治疗心力衰竭的后续研究方向提供参考。

1 真武汤治疗心力衰竭作用机制

1.1 神经激素机制

1.1.1 调节交感神经系统

在心力衰竭的早期阶段,心脏排血功能的减退触发了一系列的代偿性反应,其中交感神经系统(SNS)的激活尤为关键。当交感神经受到刺激时,会导致去甲肾上腺素(NE)在循环中的水平显著上升。NE作为一种高效的肾上腺素能神经递质,其介导心肌损伤的主要机制包括心肌细胞肥大、坏死、凋亡、纤维化,以及血管收缩、钙调控失衡、炎症反应和氧化应激等。血浆中NE的升高程度直接反映了SNS的激活状态,并与心力衰竭的严重程度和患者的病死率紧密相关。董志勇等^[5]通过构建大鼠慢性心力衰竭模型,并测定其血浆NE浓度,发现经过真武汤治疗的大鼠心功能得到显著改善,同时伴随着血浆NE水平的明显降低。这一研究结果证实,真武汤对于改善CHF大鼠的心功能具有积极效果,并且能够有效抑制SNS的过度激活,这种作用可能与其对NE水平的调节有关。

1.1.2 调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统

RAAS(肾素-血管紧张素-醛固酮系统)的激活是引发心力衰竭一系列病理生理反应的关键步骤。当肾小球旁器的肾素分泌增多时,它会作用于血液中的血管紧张素原,将其转化为血管紧张素I。随后,在血管紧张素转化酶(ACE)的催化下,血管紧张素I进一步转化为血管紧张素II(Ang II)。作为RAAS的主要生物活性成分,Ang II的激活会引起血管收缩、炎症反应增强、水钠潴留、心肌细胞肥大和纤维化、心肌细胞凋亡以及氧化应激反应加剧等一系列生理病理变化。此外,Ang II还能通过增加交感神经释放NE的量,刺激肾小球产生醛固酮,进而恶化内皮细胞功能,抑制NE的再摄取,从而加速慢性心力衰竭的进展并导致不良预后。因此,抑制RAAS系统的过度激活是治疗心力衰竭、改善患者发病率和病死率的重要手段。洪莉丽^[6-7]实验研究显示,真武汤能够通过调节血浆中Ang II的浓度,降低AT1 mRNA的表达水平,从而有效抑制RAAS的激活。

2 缓解氧化应激

活性氧(ROS)作为有氧代谢的正常副产物,

在机体抗氧化系统的调控下通常维持在较低水平。然而,当ROS的生成超出抗氧化系统的处理能力时,便会引发氧化应激状态。ROS的过量积累能够刺激神经激素和炎症细胞因子的释放,进而导致心肌细胞肥大、凋亡或坏死,以及心脏结构和功能的异常改变。此外,ROS还能通过降低一氧化氮(NO)的生物利用度来影响外周血管的收缩和舒张功能。廖金花^[8]研究发现,真武汤能够显著降低ROS水平,从而有效抑制氧化应激反应。其作用机制可能与激活PINK1/parkin信号通路介导的线粒体自噬有关。

在评估机体氧化应激水平时,丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)是两项重要的指标。MDA作为细胞膜脂质过氧化反应的产物,其表达水平直接反映了细胞的氧化损伤程度。而SOD则是一种具有抗氧化作用的金属酶,能够减轻ROS对细胞的损伤并控制ROS的生成。因此,降低MDA水平、提高SOD活性在缓解氧化应激过程中起着关键作用。实验证实^[9]真武汤能够有效降低MDA水平、提高SOD活性,从而显著改善氧化应激状态。

3 纠正水钠潴留

水钠潴留作为心力衰竭的重要特征,其主要机制是有效循环血量的减少,这进一步导致了SNS和RAAS的持续激活。在这一过程中,肾交感神经的兴奋增强了血管收缩,进而增加了对水钠的重吸收,并促使精氨酸血管升压素(AVP)的释放。AVP通过减少水的排泄来维持体液平衡,其细胞效应主要通过3种受体(V1a、V2a、V2)的相互作用来实现。在肾脏中,水通道蛋白AQP1和AQP2在水分重吸收过程中发挥着关键作用。AQP1主要负责水分的再吸收,而AQP2则在对抗利尿激素的反应中起到重要作用。有研究表明^[10],真武汤能够提高大鼠肾组织中AQP1的表达水平,这提示我们真武汤可能通过调节AQP的表达来影响水液代谢。AVP与集合管细胞膜上的V2R结合后,能够增加质膜的水通透性,从而增加水钠的重吸收。因此,AVP-AVP受体-AQP系统在调节水液代谢和心脏负荷方面起着重要作用,并可以作为评估心力衰竭治疗效果的重要因素之一。真武汤能够显著降低血浆中的AVP含量,并下调AQP2的基因表达^[11-12]。这些变化明显改善了水钠潴留症状,纠正了水液代谢紊乱,并有效缓解了CHF患者的水肿症状。

4 改善外周血管系统的神经激素水平

在维持脑和心脏的血供过程中,外周血管调节系统发挥着复杂而精细的作用,它通过促使外周血管收缩来降低血流灌注。内皮素(ET)作为一种由血管内皮细胞和心肌细胞等分泌的生物活性多肽,在其中扮演了关键角色,它能够促进心脏血管的持续收缩。然而,这种血管收缩作用会被具有相反功能的血管舒张因子所平衡。一氧化氮(NO)便是由内皮细胞合成并分泌的一种具有负性肌力作用的舒张因子,它通过持续释放来对抗过度的血管收缩,从而保护心脏细胞。范倩^[13]在临床研究中发现,真武汤能够有效提高患者体内的NO水平,同时降低ET水平,显示出其在调节血管功能方面的潜在疗效。

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种强大的血管舒张剂,它能够拮抗ET的收缩血管效应,使血管舒张并改善心脏供血。朱奔奔^[14]在一项研究中采用盐酸阿霉素损伤大鼠心肌以模拟心力衰竭,并通过给药治疗后测定大鼠血清中的CGRP水平。结果显示,真武汤治疗后大鼠血清CGRP水平提升,这证实了真武汤能够调节心力衰竭大鼠过度激活的神经激素水平。

瘦素是一种重要的蛋白质激素,它通过对外周血管的直接作用和对中枢神经系统的继发作用来影响心肌功能。而脂联素则是一种由224个氨基酸组成的多肽,它通过反馈信号功能来调节能量底物代谢和机体组分水平。真武汤能够显著降低患者体内的瘦素和脂联素水平^[15]。

在CHF的发生发展过程中,炎症因子扮演着重要角色。它们的表达水平与CHF的严重程度和预后密切相关。其中,肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的释放增多会加重氧化应激反应,导致心肌细胞持续坏死、凋亡,影响内皮细胞功能并加重心肌肥大和纤维化。此外,炎症因子与RAAS之间存在相互作用,RAAS通过核转录因子- κ B(NF- κ B)上调炎症因子表达而炎症因子则进一步上调RAAS系统的活性从而形成恶性循环使病情不断恶化。实验研究证实了真武汤能够抑制炎症因子的释放明显降低CHF模型大鼠血清中的炎症细胞因子水平增加心肌收缩力保护心肌细胞从而达到治疗CHF的作用^[16]。

5 改善心衰细胞特征性电异常

心肌细胞的钙调控改变是心脏功能衰竭过程中的核心环节,它直接关联于CHF期间的心律失常、细胞死亡通路的激活以及心肌肥厚的发生。钙调控主要依赖于两个来源:L-型钙通道介导的Ca²⁺内流和肌质网介导的Ca²⁺释放。在CHF期间,L-型钙通道介导的Ca²⁺内流减少成为钙失调的关键因素。蛋白激酶A(PKA)在这一过程中扮演重要角色,它能够通过介导L-型钙通道的磷酸化来促进Ca²⁺的吸收。同时,肌质网的Ca²⁺释放降低与肌质网Ca²⁺ATP酶(SERCA2)介导的钙运输速度下降密切相关。受磷蛋白(PLN)作为与SERCA相关的肌质网蛋白,起着抑制SERCA的Ca²⁺转运速率的作用。然而,PKA介导的PLN16位丝氨酸的磷酸化能够使PLN从SERCA上脱离,从而解除其对SERCA的限制效应并提高转运速率。洪春兰^[17]发现,真武汤能够显著增加PKA的蛋白表达含量。

此外,蛋白激酶C(PKC)在CHF中也扮演着关键角色,它是引起Ca²⁺和心肌收缩力关系发生改变的重要因素。许多血管活性肽如Ang II、ET等的细胞活动也都是由PKC介导的信号过程所调控。临床研究提示真武汤能够通过抑制PKC来延缓CHF的进程,揭示了真武汤可能通过多种信号通路的调节来改善心肌细胞的钙调控和心脏功能^[18]。

6 抑制心室重塑

心血管系统在持续的应激或病理性刺激下,心肌结构会发生代偿性改变,这些改变显著地影响了心脏的结构和功能,并与CHF患者的高发病率和高

病死率密切相关。在这一过程中,多种细胞因子和信号通路被激活,共同调控心肌细胞的命运和心脏的重构过程。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是一种多功能细胞因子,它能够刺激成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,并促进这些细胞的增殖和活化。肌成纤维细胞合成和分泌大量的胶原纤维,导致心肌间质胶原纤维过度沉积,从而加重心力衰竭。研究表明,真武汤可以有效降低心衰大鼠血清中的TGF- β 1含量,减少心肌纤维化^[19]。此外,结缔组织生长因子(CTGF)作为一种含有较多半胱氨酸的分泌蛋白,与TGF- β 1具有相似的生物学效应。邓志鹏^[20]的研究进一步证实,真武汤能够降低CHF模型大鼠的血清CTGF水平,抑制心肌纤维化过程,延缓心室重塑。

基质金属蛋白酶(MMP)及其组织抑制因子(TIMP)在心肌细胞的分解和重构过程中发挥着调节作用。MMP-9能够降解整个细胞外基质的成分,引起心肌肥厚并加速心室重塑,而TIMP则主要抑制MMP的活性,是体内调节MMP的重要内源性系统^[21]。叶嘉豪^[22]观察了真武汤对心力衰竭大鼠血清MMP-9及TIMP-1的影响,发现真武汤能够降低血清MMP-9水平并提高血清TIMP-1水平,从而有效抑制心室重构。

PI3K/Akt通路是细胞对细胞外刺激反应的关键信号转导途径之一,参与细胞增殖、分化、代谢、细胞骨架重组和凋亡等过程。长期激活PI3K/Akt通路可引起心肌肥厚导致心力衰竭。动物模型实验表明^[23],真武汤可以延缓CHF大鼠的心肌纤维化并缓解甚至逆转心室重构,其作用机制可能与降低PI3K-AKT蛋白表达及磷酸化水平有关。

此外,促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路也是心脏发生肥厚和纤维化的一个重要机制。MAPK通路包括多种分支路线,其中细胞外信号调节激酶(ERK)通路具有肥厚作用,其上游激活信号是Ras/Raf蛋白(即小G蛋白)。真武汤有效治疗心衰的原因之一可能是抑制了小G蛋白的活化^[24]。而C-JNK氨基末端激酶(JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38)通路则调控细胞的凋亡和纤维化。李林等^[25]和赖俊等^[26]的研究分别明确了真武汤可以使C-JNK磷酸化水平明显降低并使心肌组织蛋白的p38显著下调。另外,真武汤可以上调心肌细胞ERK5表达水平^[27],ERK-5通路在维持正常心血管的内皮完整性、拮抗内皮细胞的凋亡并促进血管再生方面起着重要作用。

心肌细胞外基质主要由纤维状胶原蛋白I型(Col1a1)及纤维状胶原蛋白III型(Col3a1)组成,它们共同维持了心肌细胞内肌原纤维的正常排列^[28]。Col1a1和Col3a1基因表达增强是导致心肌纤维化原因之一^[29]。真武汤^[30-31]可以显著降低小鼠心肌组织中Col1a1和Col3a1的水平,从而抑制心肌间质纤维化并改善心室重构。

7 抑制心肌细胞凋亡

心肌细胞凋亡在正常成年人心脏中极为罕见,但在CHF的病理过程中,心肌细胞的凋亡率显著升高^[32]。细胞凋亡主要通过两个信号通路进行介导:外源性通路(细胞表面死亡受体通路)和内源性通

路(线粒体通路)。这两个通路的最终目标是激活半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族成员,进而执行细胞凋亡的程序。

在外源性通路中,特定的死亡配体与细胞膜上的死亡受体结合,形成死亡诱导信号复合物(DISC),进而激活Caspase-8,最终激活Caspase-3,触发细胞凋亡^[33]。内源性通路则是通过线粒体释放凋亡相关蛋白,形成凋亡复合体(apoptosome),从而激活Caspase-9,进而激活Caspase-3^[34]。Caspase-3的激活被视为细胞凋亡的标志性事件。因此,有效下调Caspase蛋白的表达对于控制心肌细胞凋亡、延缓CHF的进展具有重要意义。真武汤则能够通过调节Caspase-3蛋白的表达来抑制心肌细胞凋亡^[35]。

在外源性途径中,死亡信号的传递依赖于特定的死亡配体与受体的结合。其中,肿瘤坏死因子(TNF)和Fas配体(Fas-L)是两种重要的死亡配体。TNF通过与其受体结合,激活JAK-STAT通路,进而传递凋亡信号。而Fas则是一种跨膜蛋白,与Fas-L结合后启动凋亡信号的转导。李林等^[25]学者通过实验证实真武汤可以通过抑制JAK-STAT通路的磷酸化来对抗心衰过程中的细胞凋亡。此外,Fas和Fas-L的可溶性形式(sFas和sFas-L)存在于血液中,可能与心肌细胞凋亡的发生和发展有关^[36-37]。张华芳^[38]通过检测心衰大鼠血清sFas和sFas-L的表达水平,发现真武汤能够显著降低血清中sFas和sFas-L的水平,从而改善CHF大鼠心肌细胞的凋亡情况。

在内源性途径中,B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因蛋白家族发挥着关键的调控作用。Bcl-2蛋白具有抗凋亡作用,而Bcl-2相关X蛋白(Bax)则具有促凋亡作用。Bcl-2与Bax通过形成异源二聚体或同源二聚体来调节细胞凋亡的过程。实验证实^[39]真武汤能够显著上调Bcl-2蛋白的表达并下调Bax蛋白的表达,从而通过调节凋亡相关基因蛋白的途径来抑制心肌细胞凋亡。

p53基因是一种重要的抑癌基因,在细胞凋亡过程中也发挥着关键作用。过度表达的p53基因可以直接促进细胞凋亡的发生,同时还可以激活Caspase-3、Fas以及Bax基因,并解除Bcl-2基因的抑制作用,从而进一步促进凋亡的发生。杜丽等^[40]观察到真武汤对p53基因表达的影响,发现真武汤可能通过下调p53基因的表达来改善心肌细胞凋亡的情况。

8 调节心肌细胞自噬

自噬作为一种细胞内的分解代谢过程,具有多面性作用。一方面,持续高水平的自噬可能加剧CHF的病理进程;另一方面,自噬通过清除错误折叠的蛋白质和降解受损细胞器,成为防止心肌损伤的重要保护机制^[41]。这一过程涉及将细胞器、蛋白质和脂质运输到自噬体的双层囊泡中,随后进行分解代谢,为细胞提供所需的能量。

自噬的调控首先受到自噬相关基因(ATG)的严密控制^[42]。隋吉峰等^[43]研究表明,真武汤能够通过增加心肌组织中ATG5的含量来调节自噬,从而保护受损的心肌细胞。在自噬体形成的过程中,

Beclin-1基因也发挥着关键的调控作用。黄剑等^[44]研究报道表明真武汤可以提高Beclin-1的水平,其机制可能与激活PINK1/parkin信号通路介导的线粒体自噬有关,从而提高受损线粒体内物质的利用效率,改善CHF大鼠的心功能和心肌结构。

此外,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)也是自噬过程的关键调节因子。mTOR通过磷酸化和灭活ATG蛋白的活性来抑制自噬。陈琪等^[45]揭示了真武汤可以通过抑制AMPK-mTOR信号通路和PI3K/AKT/mTOR信号通路来增加细胞自噬,从而维持细胞内环境的稳定。

在自噬的监测方面,微管相关蛋白1轻链3(LC3)被广泛认可为自噬的标记物,其贯穿于整个自噬过程。通过对LC3的检测,可以准确评估细胞的自噬水平。同时,p62作为一种自噬蛋白底物,在自噬体形成过程中与LC3和聚泛素化蛋白相互作用,共同被包裹到自噬体中并最终被降解。刘佳^[46]发现真武汤能够显著升高心肌组织中LC3的含量并降低p62的含量,从而在CHF早期通过调节自噬来保护受损的心肌细胞。

9 调节心脏固有免疫系统

心脏功能完备的固有免疫系统能够以非特异性的方式响应各种形式的心肌损伤。心肌细胞自身也表达了与固有免疫紧密相关的识别受体,其中Toll样受体(TLR)尤为关键。特别是Toll样受体4(TLR4),在心肌受损后,它能够活化固有免疫细胞,并通过激活NF- κ B来触发炎症反应。这一过程促进了炎症因子的释放,进而加剧了心肌的炎症反应,导致心肌细胞损伤、凋亡以及左心室的重塑。黄静等^[47]指出,真武汤联合西药治疗心力衰竭时,可有效降低机体的炎性反应。具体机制可能涉及下调TLR4和NF- κ B的表达水平,从而改善患者的心功能。

10 改善心肌细胞能量代谢

心脏作为一个高能耗器官,其能量代谢异常是心力衰竭的显著特征。在正常情况下,心脏需要不断合成ATP以提供能量,从而维持其正常功能。然而,在CHF中,ATP的进行性损耗和ATP酶活性的降低导致心肌能量利用发生障碍,进而引发心肌功能和结构的异常。刘佳等^[46]从能量负荷的角度出发进行研究后发现,真武汤可以显著提高心肌组织中的ATP含量,从而为治疗CHF提供了新的思路。此外,龙新生等^[48]和李峥^[49]的研究也进一步证实了真武汤对心肌细胞膜Na⁺-K⁺-ATP酶、Mg²⁺-ATP酶以及心肌钙离子转运ATP酶活性的提升作用。

乳酸(LA)作为细胞无氧代谢糖酵解的终产物,其血液含量的降低反映了心肌细胞能量的下降和ATP生成的不足。而钙调神经磷酸酶(CaN)作为一种多功能信号酶,在细胞信号传递和调控中发挥着举足轻重的作用^[50]。CHF患者心肌组织中CaN活性的明显增高与心肌细胞肥大、纤维化和凋亡等病理过程密切相关^[51]。黄剑等^[44]和刘佳^[46]通过检测动物心肌组织中能量代谢相关指标LA和CaN的含量变化,提示真武汤可以提高心肌LA含量并降低CaN含量。

11 总结和展望

真武汤在治疗由多种心脏疾病引发的心力衰竭中,已经展现出了确切且显著的治疗效果。通过联合常规西药治疗,真武汤不仅能够缓解CHF患者的临床症状,更能有效改善患者的心功能,从而延缓疾病的进程。这一治疗方案不仅提高了患者的生存质量,降低了再入院和死亡的风险,同时也表现出良好的安全性和减少不良反应的特点。

在临床试验和动物模型的深入研究中,真武汤的作用机制被揭示为涉及多个关键生理系统的调节,包括交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的平衡、氧化应激的缓解、水钠潴留的改善、外周血管神经激素水平的调节、心衰细胞电异常的纠正、左心室重塑的抑制、细胞凋亡的减少、心肌细胞自噬的调控、心脏固有免疫系统的调节以及心肌细胞能量代谢的优化等。这些发现为真武汤在治疗HF中的广泛应用提供了坚实的理论基础。

然而,当前的研究仍存在一定的局限性。首先,现有的研究主要集中在临床观察和动物模型上,缺乏在人体细胞水平上的验证;其次,尽管真武汤的安全性得到了初步确认,但仍需要更详细的毒理学研究来进一步明确其可能的不良反应;此外,现有的临床观察虽然数量不少,但样本规模相对较小,未来需要开展更大规模、设计更严谨的临床试验来进一步验证其疗效和安全性;最后,关于真武汤的给药方法和用量,目前尚缺乏统一的标准和规范,这也需要未来的研究进一步探索和明确。

尽管如此,真武汤作为中医温阳利水的经典方剂,在治疗HF方面的潜力已经得到了充分的肯定。未来,随着研究的不断深入和临床应用的不断拓展,我们有理由相信,真武汤将在HF的治疗中将会发挥更加重要和广泛的作用,届时,真武汤的应用会更加科学、更加标准、更加系统、更加深入。◆

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:163.
- [2] 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2021概要[J].中国循环杂志,2022,37(1):54.
- [3] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组.2020中国心力衰竭医疗质量控制报告[J].中国循环杂志,2021,36(1):37.
- [4] 葛均波,霍勇,杨杰孚,等.慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J].中国循环杂志,2022,37(8):769-781.
- [5] 董志勇,方艳伟,贺东风,等.真武汤加味对慢性充血性心力衰竭大鼠心功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2013,22(17):1842-1844.
- [6] 洪莉丽,张盛,汪倩,等.基于RAAS/NF- κ B/炎症因子级联反应探究真武汤对慢性心力衰竭大鼠治疗作用[J].中草药,2020,51(5):1279-1286.
- [7] 洪莉丽.二参真武汤治疗心肾阳虚型慢性心衰大鼠潜在药效物质基础及多成分药代动力学研究[D].合肥:安徽中医药大学,2022.
- [8] 廖金花.真武汤经PINK1/parkin调控线粒体自噬治疗慢性心力衰竭大鼠的研究[D].南昌:江西中医药大学,2022.
- [9] 张圆圆,靳培培,宋婧雅,等.基于OS/NF- κ B/炎症因子探讨加味真武汤延缓慢性肾功能衰竭并发生心脏病变进展的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(16):100-113.
- [10] 刘芳.真武汤对肾阳虚肾衰模型大鼠肾组织AQP1表达影响研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2010.
- [11] 周小杰.真武汤对NRK-52E细胞“AVP-V2R-AQP2”通路的调控作用研究[D].杭州:浙江中医药大学,2015.

- [12] 周小杰,包玉婷,陈红淑,等.真武汤对NRK-52E细胞“AVP-V2R-AQP2”通路的调控作用研究[J].中国中药杂志,2018,43(3):603-608.
- [13] 范倩,吴彦.真武汤联合常规西药治疗重度心力衰竭临床研究[J].河南中医,2023,43(5):670-674.
- [14] 朱奔奔,郭维,黄亮,等.真武汤对慢性充血性心力衰竭模型大鼠ET、CGRP水平的影响[J].江苏中医药,2005,25(8):49-51.
- [15] 温旭,杨秀炜,林乐乙,等.真武汤治疗脾阳虚型肾衰竭及血清瘦素、脂联素影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(2):101-104.
- [16] 李杨,高晶,贾海波,等.加味真武汤对慢性心衰大鼠心肌结构及炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(6):1040-1043,1154.
- [17] 洪春兰.真武汤对肾阳虚大鼠“AVP-V2R-AQP2”通路的调控作用研究[D].杭州:浙江中医药大学,2015.
- [18] 沈丽娟,谢舜名,陆曙.真武汤对扩张型心肌病大鼠心功能及RAAS的干预研究[J].中医药导报,2018,24(22):21-24.
- [19] 刘中勇,李林,方家.真武汤对心力衰竭模型大鼠心室重构及心肌细胞凋亡、纤维化的影响[J].中医杂志,2017,58(14):1218-1223.
- [20] 邓志鹏,杨景峰,谭颖颖,等.芪蛭真武汤对慢性心力衰竭大鼠心肌组织TGF- β 、BNP、 α -SMA、IL-6表达的影响[J].四川中医,2022,40(3):42-46.
- [21] YANG Y J, ZHANG X, ZHU W L, et al. Involvement of matrix metalloproteinases in the regulation of myocardial extracellular matrix in patients with congestive heart failure [J]. National Medical Journal of China, 2006, 86 (24): 1693.
- [22] 叶嘉豪,李琳,钟森杰,等.真武汤对慢性心力衰竭大鼠心室重构的影响[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1419-1422.
- [23] 王兴,陈子琪,李林,等.真武汤对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及PI3K-AKT通路的影响[J].中国比较医学杂志,2022,32(7):27-33,57.
- [24] 陆宁,李文杰.真武汤对心力衰竭大鼠心肌中小G蛋白的影响[J].辽宁医学杂志,2017,31(4):1-3.
- [25] 李林,刘中勇,骆始华,等.真武汤抗心衰与TGF- β /JNK信号通路关系的相关性研究[J].时珍国医国药,2016,27(5):1041-1044.
- [26] 赖俊,吴英智,杭丽玮,等.真武汤可延缓尿毒症心肌病大鼠心室肥厚[J].南方医科大学学报,2019,39(1):113-119.
- [27] 别明珂,曾昭文,陈新宇.真武汤对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞ERK5及线粒体自噬关键蛋白的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(12):1840-1845.
- [28] 郝玉明,朱文玲.螺内酯对急性心肌梗死患者血浆Ⅲ型前胶原氨基末端肽含量的影响[J].临床心血管病杂志,2004,26(6):330-331.
- [29] 王国钦,李瑞满,金伟,等.麦冬抑制大鼠心肌纤维细胞胶原合成的作用及其机制[J].中国病理生理杂志,2013,29(4):615-618.
- [30] 李峥,李文杰,于凯洋.真武汤对转基因扩张型心肌病小鼠心肌Acta1、Col3a1基因及蛋白表达的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(3):642-646.
- [31] 李峥,李文杰,于凯洋.真武汤对转基因扩张型心肌病小鼠心肌Atp2a2、Col1a1基因及蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(9):3871-3874.
- [32] KONSTANTINIDIS K, WHELAN R S, KITSIS R N. Mechanisms of cell death in heart disease [J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2012, 32 (7): 1552.
- [33] CHIONG M, WANG Z V, PEDROZO Z, et al. Cardiomyocyte death: Mechanisms and translational implications [J]. Cell Death & Disease, 2018 (7): 11371.
- [34] ZHANG X, XU X, LU L, et al. A new mfn-2 related synthetic peptide promotes vascular smooth muscle cell apoptosis via regulating the mitochondrial apoptotic pathway by inhibiting akt signaling [J]. Journal Of Translational Medicine, 2021, 19 (1): 1-14.
- [35] 王宇宏,李文杰,李峥.真武汤抗大鼠心肌细胞凋亡机制的体外实验研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(7):1550-1553.
- [36] PATRICIA VERÓNICA JACOBO, MÓNICA FASS, CECILIA VALERIA PÉREZ, et al. Involvement of soluble fas ligand in germ cell apoptosis in testis of rats undergoing autoimmune orchitis [J]. Cytokine, 2012, 60 (2): 385-392.

基于“津血同源”理论治疗老年功能性便秘的临床应用探讨

吴东迪¹, 隋楠²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第三医院, 辽宁 沈阳 110003)

摘要:老年功能性便秘(FC)是老年人中一种常见的疾病,主要表现为排便困难,排便次数减少或排便不尽感,该病程较长,病势缠绵,且易反复发作。中医学认为,气血津液不足是老年人的生理常态,也是该病的重要病机。文章基于“津血同源”理论,分析津血在老年功能性便秘因机证治全过程的重要意义,阐述了津血与此病的密切相关性,认为该病之病机关键在于老年人脏腑虚衰,气血生化之源,肠道失于濡养。同时将“津血同源”理论作为治疗此病的切入点,对近年来相关文献进行梳理、分析,对老年功能性便秘的相关治疗方法及用药规律进行归纳总结,将治疗概括为“养血润肠通便”“增液滋阴通便”两法。在疾病诊治时重视补虚,根据辨证酌情采用补血、滋阴、益气、活血等药物,从而发挥疗效显著、不良反应少、依赖性小等优势,为临床治疗该病开拓新的诊疗思路。

关键词:津血同源;老年功能性便秘;中医药治疗

中图分类号: R256.35 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024)10-0079-05

Clinical Application of “Blood and Fluid Homology” Theory in the Treatment of Functional Constipation in the Elderly

WU Dongdi¹, SUI Nan²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110003, Liaoning, China)

Abstract: Functional constipation in the elderly is a common disease in the elderly. The main manifestations are difficult defecation, reduced frequency of defecation or incomplete defecation. According to the medical theory of traditional Chinese medicine, deficiency of Qi, blood and body fluid is the normal physiological condition of the elderly, which is also an important pathogenesis of this disease. Based on the theory of “homology of fluid and blood”, this paper analyzes the significance of body fluid and blood in the whole process of pathogenesis, syndrome and treatment of functional constipation in the elderly, and expounds the close correlation between body fluid and blood and this disease. It is believed that the key to

基金项目: 国家自然科学基金(82174370)

作者简介: 吴东迪(2000-),女,辽宁辽阳人,硕士在读,研究方向:中医外科学肛肠专业。

通讯作者: 隋楠(1978-),女,辽宁大连人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗肛肠疾病的临床与科研工作。

- [37] POONYACHOTI S, DEACHAPUNYA C. Modulatory effects of phytoestrogens on the expression of fas ligand and the release of cytochrome C in normal and cancerous endometrial cells [J]. J Med Assoc Thai, 2012, 12: 105-112.
- [38] 张华芳, 胡业彬, 何佳, 等. 真武汤对慢性心力衰竭大鼠血清 sFas、sFas-L 的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23 (3): 27.
- [39] 王丽丹, 李文杰. 真武汤对 cTnTR141W 转基因扩张型心肌病小鼠心肌组织 Bax 和 Bcl-2 mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29 (4): 829-831.
- [40] 杜丽, 熊曼琪, 梅国强, 等. 加味真武汤对充血性心力衰竭少阴病阳虚水停证兔心肌 P53、bcl-2 蛋白表达的影响 [C]// 全国中医药科研与教学改革研讨会论文集. 北京: 中国中医药学会, 2000: 419-423.
- [41] SCHULZE H, KOLTER T, SANDHOFF K. Principles of lysosomal membrane degradation: Cellular topology and biochemistry of lysosomal lipid degradation [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2009, 1793 (4): 674-683.
- [42] LI W W, LI J, BAO J K. Microautophagy: lesser-known self-eating [J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2012, 69 (7): 1125-1136.
- [43] 隋吉峰, 原艺, 李铮, 等. 真武汤通过 AMPK/mTOR 通路改善转基因扩张型心肌病小鼠心功能的作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (10): 41-47.
- [44] 黄剑, 马晓彤, 张亚杰, 等. 真武汤对心肾阳虚型心力衰竭大鼠心肌细胞保护的自噬机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30 (8): 49-56.
- [45] 陈琪, 李志樑, 刘北, 等. 真武汤对大部分肾切除所致尿毒症心肌病小鼠心脏的保护作用 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35 (12): 1725-1728.
- [46] 刘佳. 真武汤对心力衰竭大鼠心肌细胞能量保护作用及其机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- [47] 黄静, 庄光彤. 真武汤联合沙库巴曲缬沙坦钠对射血分数降低型心力衰竭阳虚水泛型 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路的影响 [J]. 河北中医, 2021, 43 (12): 1969-1973, 1978.
- [48] 龙新生, 熊曼琪, 朱章志, 等. 加味真武汤对充血性心力衰竭少阴病阳虚水停证兔 ATP 酶活性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998 (S1): 21-24, 354-355.
- [49] 李峥. 真武汤对 cTnTR141W 转基因扩张型心肌病小鼠的心肌保护作用及其机制的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [50] MOLKENTIN J D. Calcineurin and beyond cardiac hypertrophic signaling [J]. Circulation Research, 2000, 87 (9): 731.
- [51] IE E, BJRNERHEIM R, CLAUSEN O P F, et al. Cyclosporin a inhibits cardiac hypertrophy and enhances cardiac dysfunction during postinfarction failure in rats [J]. American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology, 2000, 278 (6): H2115.