

五法经典方辨治慢性心力衰竭的药理作用研究进展

楚心雨[#], 卫晓红[#], 吴雪芬, 陈洁, 夏欢, 夏桂阳, 林生^{*}, 商洪才^{*}

(北京中医药大学 东直门医院 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700)

[摘要] 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种原因导致心脏结构和(或)功能异常,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍的一组临床综合征,是多种心血管疾病的最后转归。研究表明,众多临床常用中药经典方可有效控制氧化应激反应,抑制炎症,减少心肌细胞凋亡,减轻心肌纤维化,延缓心室重构,发挥治疗慢性心力衰竭的作用。该文回顾了近年来临床慢性心力衰竭诊疗中常见的中医证型,在中医辨证思维指导下归纳出补气活血化瘀、益气养阴、温阳利水、化痰除湿、回阳固脱5种主要治法,并在此基础上总结对应经典方现代药理作用的研究进展,以期建立中医辨证理论指导下经典方治疗慢性心力衰竭的独特治疗体系,并为临床慢性心力衰竭诊疗提供策略。

[关键词] 慢性心力衰竭; 补气活血化瘀; 益气养阴; 温阳利水; 化痰除湿; 回阳固脱

Pharmacological research progress of five classical prescriptions in treatment of chronic heart failure

CHU Xin-yu[#], WEI Xiao-hong[#], WU Xue-fen, CHEN Jie, XIA Huan, XIA Gui-yang, LIN Sheng^{*}, SHANG Hong-cai^{*}

(Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital,
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] Chronic heart failure (CHF) is a comprehensive clinical syndrome caused by multiple factors that result in structural and/or functional abnormalities of the heart, leading to impaired ventricular contraction and/or relaxation functions. This medical condition represents the final stage of various cardiovascular diseases. In the treatment of CHF, multiple clinical studies have demonstrated the benefits of using traditional Chinese medicine (TCM) to control oxidative stress, inflammation, and apoptosis, thereby delaying ventricular remodeling and reducing myocardial fibrosis. In this study, common TCM syndromes in the diagnosis and treatment of CHF in recent years were reviewed and summarized. Five common treatment methods including benefiting Qi and activating blood circulation, enhancing Qi and nourishing Yin, warming Yang for diuresis, eliminating phlegm and dampness, rescuing from collapse by restoring Yang, and corresponding classic prescriptions in prevention and treatment of CHF were concluded under the guidance of TCM syndrome differentiation thinking. Meanwhile, research progress on the modern pharmacological effects of these classic prescriptions was systematically discussed, so as to establish a unique treatment system for CHF by classic prescriptions under the guidance of TCM syndrome differentiation theory and provide innovative diagnosis and treatment strategies for clinical CHF.

[Key words] chronic heart failure; benefiting Qi and activating blood circulation; enhancing Qi and nourishing Yin; warming Yang for diuresis; eliminating phlegm and dampness; rescuing from collapse by restoring Yang

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230719.201

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)简称慢性心衰,是指因心脏的结构和(或)功能异常导致的心室充盈或射血能

力降低的一种临床综合征,其主要临床表现体现在两方面:一为以乏力和呼吸困难为代表的活动耐量受限;二为以肺淤血

[收稿日期] 2023-04-10

[基金项目] 国家中医药管理局岐黄学者支持项目;国家重点研发计划项目(2017YFC1700400);国家自然科学基金项目(82073978, 82104441)

[通信作者] ^{*} 林生, Tel: (010) 84013404, E-mail: lszn@126.com; ^{*} 商洪才, E-mail: shanghongcai@126.com

[作者简介] [#] 楚心雨, E-mail: 17839984941@163.com; [#] 卫晓红, E-mail: wxh82@126.com

和外周水肿为代表的液体潴留。CHF 是各种心脏疾病的转归,往往意味着心脏疾病发展到了重症和终末阶段,预后不佳。目前西医针对 CHF 的常规疗法多为强心、利尿、扩血管等改善短期血流动力学,以及抑制神经内分泌系统以延缓心室重构。心衰终末期患者在西医治疗效果不佳的情况下,可通过中医治疗来改善预后情况。截至 2019 年,流行病学显示^[1],我国 CHF 患病率呈明显上升趋势,其发病率高、致死率高,是当今心血管疾病研究重点之一。因此,寻找缓解 CHF 的有效治疗药物具有重要科学意义。

长久以来,传统中医药治疗 CHF 具有独特优势,临床疗效显著。已有多篇报道基于系统的中医理论体系及丰富的 CHF 治疗经验对 CHF 的病因、病机、治法、方药等进行了总结和探讨^[2],以此提炼并归纳出 CHF 的 5 种代表性治法(补气活血化瘀、益气养阴、温阳利水、化痰除湿、回阳固脱)及相应经典方(简称五法经典方)。经典方是中医药的精华,“经典方”之名首载《汉书·艺文志》^[3-4],为历代医家公认及验证的临床实证实效之经典名方。运用现代生物学技术阐明经典方的药理机制有助于拓展经典方在临床的合理应用范围,并进一步推动中医药的传承和弘扬。本文以 5 种治法为基础汇总了相应经典方及其治疗 CHF 的最新研究进展,以期中医治疗 CHF 的特色治法和方药提供理论依据,并对探索 CHF 治疗的新靶点有所裨益,助力传统中医药在现代临床中的应用。

1 慢性心衰的中医认识

慢性心衰是现代医学的病名,在传统医学中并无对应病名,但是根据其临床特征属于“喘证”“水肿”“心胀”“心痹”“心水”等疾病范畴。关于 CHF 的病因病机,明代医家刘纯在《伤寒治例》中曾说“气虚停饮,阳气内弱,心下空虚,正气内动而悸也”,明确阐述了气(阳)虚是 CHF 病机中不可或缺的因素。早期表现为心气不足,进而阳气亏虚,气虚血瘀水停;本虚贯穿疾病的始终,标实为某一阶段的兼证^[5]。清代医家王清任说“元气既虚,不能达于血管,血管无气必停留而瘀”,明确提出了气虚血瘀的发病机制。即由于心脏泵血功能的低下,导致心气(阳)亏虚,推动和温煦的功能减退,进而产生血瘀的病理。慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识将 CHF 的基本病机总结为本虚标实之证,即正虚为本,瘀水为标,可概括为“虚”“瘀”“水”3 个方面。本虚以气虚为主,常兼阳虚、阴虚,阴阳并损;标实以血瘀为主,常兼水饮、痰浊,并可以累及他脏^[6-7]。临床上 CHF 的中医证型可表现为心肺气虚证、气阴两亏证、心肾阳虚证、气虚血瘀证、阳虚水泛证、痰饮阻肺证、阴竭阳脱证^[8]。基于此,本文将 CHF 中医治法归纳为补气活血化瘀、益气养阴、温阳利水、化痰除湿、回阳固脱 5 种代表性治法,并汇总不同治法常用经典方及其现代药理研究进展。

2 五法经典方治疗 CHF 的药理研究

2.1 补气活血化瘀类经典方

清代唐容川在《血证论》中说:“气为血之帅,血随之而

运行,血为气之守,气得之而静谧。”提示 CHF 的关键病机是气虚血瘀^[9]。有研究认为中医补气法和线粒体产生 ATP 为机体供能有异曲同工之妙,气是人体生命活动的原动力,而线粒体产生 ATP 是为机体提供能量的主要来源,二者在功能上具有共同性^[10]。此外,胡文娟等^[11]提出炎症因子可导致内皮损伤及血小板活化,活化的血小板促进血栓形成,即中医的血瘀证。而炎症又与氧化应激密切相关。因此,补气活血化瘀类经典方可能通过抗炎、减缓氧化应激反应延缓 CHF 病程。中医治疗气虚血瘀型 CHF 的主要原则为补气活血化瘀。临床常用经典方有保元汤、桂枝甘草汤和桃红四物汤等。

2.1.1 保元汤 保元汤见于明代魏直《博爱心鉴》,由黄芪、人参、甘草和肉桂组成,具有补气温阳的功效,为补气诸方之首。保元汤的药理活性成分复杂,可多靶点、多途径治疗 CHF。

晶状体蛋白 α B (CRYAB) 由 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联磷酸化,是心脏中表达最丰富的应激蛋白,可抑制心肌细胞的凋亡。总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 和丙二醛 (MDA) 是评估氧化应激的标志物。研究表明,保元汤能够升高 T-SOD 活性、降低 MDA 表达水平及抑制凋亡相关基因 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和裂解半胱天冬酶 (caspase)-3 和-9 的表达。此外,用 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 可逆转保元汤的保护作用,提示保元汤可通过激活 p38 MAPK-CRYAB 途径抑制氧化应激,减少心肌细胞凋亡,进而缓解 CHF^[12]。另有研究发现,保元汤在临床应用中常与其他药物发生相互作用。细胞色素酶 (CYP) 是一种以血红素为辅基的蛋白酶,是微粒体氧化酶系统中最重要的家族。大多数通过 CYP 酶代谢的药物可能干扰 CYP 活性,导致药物药理学疗效降低或毒性增加。研究发现,保元汤对 SD 大鼠 7 种 CYP 同工酶 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) 有潜在抑制或诱导作用。当保元汤与经 CYP2D6 代谢的抗冠心病药物美托洛尔联合使用时,美托洛尔的血浆浓度可能降低,代谢可能加快。相反,保元汤与经 CYP2C9 代谢的氟伐他汀、CYP3A4 代谢的硝苯地平 and 辛伐他汀联合使用时代谢可能会减慢,血浆浓度可能增加^[13]。此研究结果为临床医生安全有效地使用保元汤提供了实验依据。

2.1.2 桂枝甘草汤 桂枝甘草汤出自《伤寒论》,由桂枝和炙甘草组成。具有补心气、益心阳的功效。清代医家柯琴在《医宗金鉴》^[14]说:“桂枝本营分药,得甘草,则补中气而养血,从甘也。故此方补阳气生心液,甘温相得,斯气血和而悸自平。”临床多用桂枝甘草汤加减治疗气虚血瘀型 CHF。

周云洁等^[15]对 CHF 患者采用桂枝甘草汤联合曲美他嗪的方法干预治疗。结果显示桂枝甘草汤联合曲美他嗪可显著降低 CHF 患者 B 型利钠肽 (BNP)、血管性血友病因子 (vWF)、内皮素 (ET-1) 和一氧化氮 (NO) 水平,提示桂枝甘草汤联合曲美他嗪可能通过 NO 代谢调控氧化应激反应,进而

改善 CHF 患者心功能,延缓或逆转心室重构,保护血管内皮功能。另有研究发现,桂枝甘草汤可通过抑制组蛋白脱乙酰酶 6(HDAC6)增加微管蛋白乙酰化,同时也可以阻断脱酪氨酸微管的增加,从而动态调控微管的平衡以缓解 CHF^[16]。CHF 时心肌细胞在炎症因子、缺氧缺血、氧自由基作用下,可大量生成细胞间黏附分子-1(ICAM-1),并与中性粒细胞上配体结合,促成中性粒细胞与心肌细胞间黏附,从而发挥细胞毒性作用,导致心肌细胞坏死。有研究发现,桂枝甘草汤可显著抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和 ICAM-1 的表达,提示本方可能通过抗炎、抗脂质过氧化、清除氧自由基及下调 TGF- β 1、ICAM-1 表达以缓解 CHF 进展^[17]。此外,桂枝甘草汤还可以显著降低豚鼠心室肌细胞 Na^+ 电流平均电流密度水平,降低心肌细胞对 Na^+ 的通透性,减慢传导和心肌细胞自律性,从而提高 ATP 酶活性和 NO 含量,发挥 NO 保护心肌的作用,减轻缺血再灌注对心肌的损伤^[18]。

2.1.3 桃红四物汤 桃红四物汤记载于清代《妇科冰鉴》,由川芎、红花、当归、桃仁、白芍、生地黄组成,具有活血化瘀的功效。桃红四物汤中主要的活性成分是黄酮类化合物、芳香有机酸和苯醌类化合物(分别来自红花、川芎和当归)。

MA Q 等^[19]发现,桃红四物汤能够明显降低急性血瘀模型大鼠的全血黏度(WBV)和血浆黏度(PV)水平,主成分分析(PCA)、偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)结果显示,桃红四物汤化瘀的作用机制可能与组氨酸代谢、酪氨酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢和鞘糖脂代谢这 5 种代谢途径相关。另有报道显示,桃红四物汤可显著增加促血管生成因子胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,增加 CD31 阳性微血管和 α -SMA 阳性血管的数量,升高心肌组织中磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)的表达水平,降低线粒体分裂蛋白 Fis1 表达水平,提示桃红四物汤治疗可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,降低线粒体 ROS 产生和 Fis1 表达来延缓 CHF 病情进展^[20]。研究发现,经桃红四物汤治疗的 CHF 大鼠 TGF- β 1、TGFBR1、Smads 磷酸化水平显著降低,明确了本方抗心肌纤维化的药理作用机制与 TGF- β 1 信号通路密切相关^[21]。

综上,补气活血化瘀类经典方可能通过激活 p38 MAPK-CRYAB 及 PI3K/Akt 通路、抑制 TGF- β 通路,提高 ATP 酶活性,降低线粒体 ROS 等产生以及过氧化产物蓄积,有效控制炎症和氧化应激反应,改善能量代谢。

2.2 益气养阴类经典方

CHF 的临床表现不一,但临床上患者中期多以气阴两虚为主,本病发病机制始多因气虚、气不运血,心阴亏耗,阴虚血涩,表现为气阴两虚,心营失畅,进而气虚阳衰或阴损及阳,而发展为阴阳两虚,心脉瘀滞。治以益气养阴、化瘀通络法。常用经典方为生脉方,包括生脉散、益气复脉(YQFM)、生脉饮等。

生脉方为益气养阴的代表方,适用于气阴两虚型心力衰

竭。生脉散始见于《医学启源》,方中人参为君药,大补元气,益肺生津止渴;臣药麦冬甘寒养阴、清热生津,人参、麦冬配伍,发挥益气养阴之功效。佐以酸收、敛阴止汗之五味子,配伍人参、麦冬,起到补固正气与收敛阴津的作用。

ZHAO Y 等^[22]研究发现,在过氧叔丁醇(*t*-BHP)诱导的凋亡细胞模型中,YQFM 可显著提高细胞活力和 ATP 含量,增强蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化,初步揭示 YQFM 减轻 CHF 的潜在作用机制与能量代谢相关。有实验发现生脉饮可降低阿霉素诱发 CHF 大鼠模型血清中 IL-6 和 TNF- α 水平,抑制 MMPs 和人 IV 型胶原蛋白(COL-IV)的过表达,从而显著缓解与心肌损伤有关的病理变化,降低心肌纤维化的风险,抑制心脏重塑^[23]。

另有研究发现阴虚与心力衰竭炎症程度及炎症水平呈正相关,高阴虚评分的 CHF 患者免疫-炎症信号可被激活^[24]。综上,益气养阴类经典方可能通过降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,以及调控细胞外基质等,直接或间接改善心肌纤维化、凋亡等病理变化。

2.3 温阳利水类经典方

在 CHF 病人中,心肾阳虚是常见的证候类型,多伴有水肿,病情笃重。有研究认为 CHF 心肾阳虚时所见的心悸症状,可能是由于交感神经系统激活,血中儿茶酚胺、去甲肾上腺素浓度升高所致^[25],而温阳利水类经典方可通过调节神经内分泌及 RAAS 系统等延缓 CHF 心室重构。心阳虚衰推动无力则血脉不行,肾阳虚膀胱气化不利则水湿内停,肾阳亏虚则心阳失济,心肾互相影响,形成恶性循环。温肾阳利水法济心阳,心阳得助,则症状可得以改善。常用温阳利水类经典方有真武汤、苓桂术甘汤、木防己汤、五苓散、黄芪桂枝五物汤。

2.3.1 真武汤 真武汤源于《伤寒论》,具有温阳利水之功效,是治疗心衰阳虚水泛证的代表方剂。真武汤方由附子、白术、茯苓、生姜、芍药组成。附子大热温补少阴肾阳为君;白术苦温燥湿健脾、茯苓健脾宁心淡渗利水为臣;生姜宣散水气助阳、芍药利小便,兼制姜、附燥烈为佐。诸药合用,补中有宣,散中有敛,共同发挥温肾阳、利水湿、宁心悸等功效,恢复少阴之开合。

药理研究证明,采用冠脉结扎法制备的 CHF 模型大鼠经真武汤治疗后,Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9 表达显著下降,Bcl-2 表达水平提高,PI3K、p-Akt1、Akt1 蛋白表达量降低。结果提示真武汤可能通过调控 PI3K/Akt 通路抑制凋亡相关蛋白表达,进而改善心室重构,增强心肌收缩力,延缓 CHF 进程^[26]。李文杰研究团队采用异丙肾上腺素 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作用 6 h 建立体外心肌细胞损伤模型,结果显示 caspase-3 蛋白的表达降低,细胞凋亡情况减轻,提示真武汤可能通过调节 caspase-3 蛋白表达减轻心肌细胞损伤,抑制心肌细胞凋亡^[27]。李杨等^[28]研究发现,经真武汤治疗后的 CHF 大鼠心肌细胞变性、坏死的程度减轻,IL-1、IL-6 以及

BNP 水平显著降低。提示真武汤可能通过抑制炎症因子释放,减慢心室重构,达到保护心肌细胞结构的作用。醛固酮(ALD)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的关键分子,研究发现真武汤能够明显降低心力衰竭大鼠血清血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)水平,减缓血管收缩,抑制 ALD 分泌以及交感神经末梢释放儿茶酚胺,从而拮抗 RAAS 系统的激活,来逆转心室重构,以达到治疗 CHF 的目的^[29]。另有临床研究显示,真武汤联合西药治疗充血性心力衰竭患者血清及心功能指标的改善程度明显优于单独使用西药^[30]。

2.3.2 苓桂术甘汤 苓桂术甘汤源于《伤寒论》,具有健脾利水、温阳蠲饮之功效,是治疗 CHF 的代表性方剂,主要由茯苓、桂枝、白术、炙甘草组成。组方简单而经典,药性平和,治疗上既温心阳,又化水气、降逆气,适合慢性心衰患者长期服用。

汤同娟等^[31]为研究苓桂术甘汤保护心肌细胞的作用机制,采用 PI3K 抑制剂 LY294002 处理 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞。结果发现 PI3K 抑制剂 LY294002 可阻断 p-PI3K、p-Akt 磷酸化,增强 H9c2 细胞凋亡及氧化应激损伤,表明 PI3K 是苓桂术甘汤发挥心肌保护作用的主要靶点。李白雪等^[32]使用高剂量苓桂术甘汤治疗野百合碱所致的肺动脉高压合并右心衰大鼠,发现此方能抑制激活的 RAAS 系统并下调 BNP 水平,抑制 NF-κB 表达,从而抗炎、抗凋亡,延缓心衰病情进展。HUANG J 等^[33]在机制探索中亦发现本方可抑制 CHF 大鼠心肌 NF-κB mRNA 表达及血浆 NF-κB 含量,此外还可调节神经内分泌细胞因子网络,抑制 CHF 介导的心脏结构和功能的改变,从而提高生存率。

相比其他温阳利水类经典方,苓桂术甘汤更擅长温阳健脾,这减少了 CHF 患者的消化系统困难。有研究认为胃肠道既是心力衰竭过程中易损伤的靶器官,又是诱发心力衰竭进展的始动器官^[34]。在 CHF 患者中,尤其是老年人有胃肠道症状,常表现为胃动力受损所致的胃肠淤滞,如腹胀、嗝气、饱胀感、食欲不振等。临床研究发现,苓桂术甘汤除了降低 BNP 水平和改善 LVEF 外,还可降低胃肠道症状评定量表评分和缩短胃排空时间,患者的食欲和生活质量均得到改善。该研究表明温阳化饮、健脾利湿法在改善心功能及胃肠道功能方面疗效较好^[35]。此外,苓桂术甘汤对心血管危险因素也具有调节作用。对合并 2 型糖尿病的 CHF 患者,苓桂术甘汤能显著降低血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)。短期极低热量饮食(VLCDs)联合苓桂术甘汤可通过加速体脂动员、防止脂肪堆积、增加机体对胰岛素的敏感性等途径积极调节 2 型糖尿病合并 CHF 患者的血糖水平。苓桂术甘汤作为 CHF 伴糖尿病和肥胖症的疗法,对风险因素具有有利的消除作用^[36]。

2.3.3 木防己汤 木防己汤出自《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治》,主要由木防己、石膏、桂枝、人参组成。木防己汤有温阳利水之功效,对于肺心病、冠心病、高血压性心脏病、

扩张性心脏病等引起的 CHF 有较好的治疗效果。

为探究木防己汤改善 CHF 的作用机制,李白雪等^[37]采用野百合碱所致的肺动脉高压合并右心衰大鼠,探索木防己汤治疗心衰的具体机制,发现该方可降低血浆 BNP、肾素(rennin,REN)和 Ang Ⅱ水平,减轻心肌细胞凋亡及心肌纤维化程度,进一步研究发现该方可上调核受体 LXRα 表达,下调 NF-κB、TNF-α 蛋白表达。该结果提示木防己汤可通过调节核受体 LXRα,从而进一步调控 NF-κB 信号通路,降低神经内分泌因子水平,减少心肌细胞凋亡,改善心衰大鼠的心功能和心肌纤维化。

2.3.4 五苓散 五苓散来源于《伤寒论》,由茯苓、猪苓、泽泻、白术、桂枝组成,具有利水渗湿、温阳化气之功效。方中重用泽泻为君,以其甘淡,直达肾与膀胱,利水渗湿;臣以茯苓、猪苓之淡渗,增强其利水渗湿之力;白术、桂枝为佐药,健脾以运化水湿。

丹葛五苓散在五苓散的基础上添加丹参、黄芪补益气血,葛根、葶苈子升阳利水,与 CHF 温阳利水治法相契合。彭启龙等^[38]基于数据库进行网络互作分析,发现丹葛五苓散抑制心肌细胞凋亡、抗炎、抗氧化从而治疗心衰的药效物质基础可能是福莫尼汀、β-谷甾醇、槲皮素、赫达拉汀、山柰酚、二氢丹参内酯、4-甲基烯丙基酮、丹参酮等化合物。研究者进一步对化合物靶点进行蛋白匹配及 KEGG 富集分析,并进行实验验证后发现,细胞外调节蛋白激酶(ERK)、Akt/PKB、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的蛋白表达水平显著增加,提示五苓散治疗 CHF 的主要通路是 PI3K/Akt-ERK 信号通路。

2.3.5 黄芪桂枝五物汤 黄芪桂枝五物汤源于《金匮要略》,主要由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成,具有益气通阳行痹之功效。方中黄芪为君,甘温益气,补在表之卫气;桂枝散风寒而温经通痹,与黄芪配伍,益气温阳,和血通经;芍药养血和营而通血痹,生姜疏散风邪,养血益气。现代临床应用于 CHF 的治疗。

范晓艳等^[39]利用网络药理学及分子对接技术,发现黄芪桂枝五物汤治疗心衰通过槲皮素、刺芒柄花素、异鼠李素等多种成分作用于 EGFR、Akt1、MAPK1、TP53、MYC、MAPK14、ESR1 等多个基因靶点,从而影响“脂质和动脉粥样硬化”“MAPK 通路”“IL-17 信号通路”等多条相关通路发挥作用,为进一步研究中药治疗 CHF 的机制提供物质基础。

综上,温阳利水类经典方可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路减轻氧化应激损伤,降低神经内分泌因子水平,从而延缓心室重构;此外,还可通过 NF-κB 信号通路抑制心肌细胞炎症、以及凋亡等基因的表达,从而延缓 CHF 病程进展。

2.4 化痰除湿类经典方

《丹溪心法·咳嗽》“肺胀而嗽,或左或右,不得眠,此痰挟瘀血碍气而病”^[40]。有学者认为痰的主要成分可能是水肿、胶原、细胞内外脂质及泡沫细胞,脂质条纹与纤维斑块的

形成是中医“痰结”的主要病机变化^[41],化痰除湿类经典方可通过调控脂质代谢等途径延缓 CHF 病程。因此治疗 CHF 痰饮阻肺证常选用化痰除湿类经典方,包括瓜蒌薤白半夏汤、升陷汤和四君子汤。

2.4.1 瓜蒌薤白半夏汤 瓜蒌薤白半夏汤最早出现在汉代的《金匮要略》,主要由瓜蒌子、薤白、半夏组成,其治疗心脏疾病的有效性得到了大量证据的支持,可通过通阳散结、理气化痰来治疗 CHF。

在患有稳定型心绞痛的个体中,瓜蒌薤白半夏汤单独或与标准药物组合显著地减少心绞痛症状,改善脑电图和血脂状况^[42]。痰多证患者常受脂代谢紊乱的困扰。临床研究报道,经瓜蒌薤白半夏汤治疗的 CHF 患者,二十二碳五烯酸(DPA)、鞘磷脂(SM)(d34:1)、L-乳酸水平均有所改善,提示方证对应治疗中的化痰除湿类经典方能改善脂代谢、稳定细胞膜、改善缺氧,对冠心病痰瘀证患者有显著疗效^[43]。研究报道,瓜蒌薤白半夏汤可显著降低 TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,减轻高脂血症大鼠的心肌 I/R 损伤;并通过 RhoA/ROCK 信号通路,上调心肌 ATP 合成酶 ATP5D 的表达而增加心肌 ATP 含量,从而改善能量代谢、阻止心肌组织 F-actin 解聚、减轻心肌组织和血管内皮细胞损伤、改善细胞凋亡和心功能不全,提示改善能量代谢是瓜蒌薤白半夏汤抗 I/R 心肌损伤的机制之一^[44]。另外,在调节血管内皮功能方面,瓜蒌薤白药对还可降低动脉粥样硬化小鼠的 VEGFA 水平及 p-Akt、VCAM-1、ICAM-1 蛋白表达,升高血清 eNOS 水平、减少主动脉中 CD68 与 α -SMA 共定位,从而减少巨噬细胞对血管壁的黏附和浸润。以上研究结果表明,瓜蒌薤白药对可通过调节内皮生长相关靶点,改善内皮细胞功能和血脂水平,从而缓解动脉粥样硬化斑块形成^[45]。

2.4.2 升陷汤 升陷汤出自《医学衷中参西录》,由黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻组成,为治疗大气下陷证的代表方。方中黄芪为君,既善补气,又善升气;柴胡与升麻共为臣药,提升心肺之气,使心血得生,心脉得畅;知母凉润,清黄芪之温热;桔梗为药中之舟楫,载诸药上达于胸中。临床常用升陷汤加减治疗气虚血瘀型 CHF。

研究发现,经升陷汤治疗的 CHF 大鼠心肌损伤及纤维化明显减轻,基于心脏组织代谢组学测序结果检测到 CHF 大鼠血清中肉碱、长链脂肪酸和神经鞘氨醇等代谢产物发生了显著变化。此外,桔梗能够协同升陷汤中其他中药调节紊乱的代谢途径,进一步明确本方治疗 CHF 的药理作用及机制,证明了中药协同作用的科学性^[46]。

2.4.3 四君子汤 四君子汤源于宋代《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、炙甘草组成,具有补气,益气健脾之功效。临床常用四君子汤加减治疗痰浊兼脾虚型 CHF。

孙娜等^[47]发现,四君子汤能提高 SOD 活性,增强清除超氧自由基阴离子能力,阻断脂质过氧化反应,减少 MDA 产生

和 LDH 释放,从而明显减少心肌细胞凋亡数量,对 H_2O_2 诱导的缺血性心肌细胞损伤有一定保护作用。此外,该研究团队通过进一步的研究发现,四君子汤中用红参较生晒参对 H_2O_2 诱导心肌细胞损伤保护作用更好,为优选红参应用于四君子汤中治疗心血管疾病奠定了理论基础。

综上,化痰除湿类经典方可能通过 RhoA/ROCK 信号通路调控脂质代谢、改善能量代谢。此外,还可通过降低 ICAM-1 等黏附因子的表达,改善血管内皮细胞损伤和血脂水平,减缓心肌组织损伤。

2.5 回阳固脱类经典方

《素问·生气通天论》云“阳气者若天与日,失其所,则折寿而不彰”。若心气不足、心阳不振,甚至心阳暴脱,则气成死气,血成死血,生化化灭,阴阳离决,形成心衰的危重证候。心衰危重病证的基本病机可概括为心肾阳虚、失于固摄。治法为回阳固脱,常用回阳固脱类经典方包括参附汤和四逆汤。

2.5.1 参附汤 参附汤始载于《圣济总录》,主要由人参、附子 2 味中药组成。方中人参大补元气,益气固脱故为君药;附子回阳救逆、补火助阳、散寒止痛为臣药。参附配伍,能上助心阳,下补肾阳,中健脾气,气阳同救,起到温而兼润,补而能固的功效,为气衰微欲脱之要。

内质网氧化应激(ERS)会导致 ROS 和活性氮自由基(RNS)在体内或细胞内蓄积而引起氧化损伤。而内质网内 Ca^{2+} 的耗竭,会诱导内质网应激,应激持续时间过长、程度过重时,将诱导凋亡信号发出,激活细胞凋亡。周鑫等^[48]通过观察 CHF 大鼠在参附汤治疗前后 SERCA2a 的变化,证实了参附汤可以抑制内质网应激,平衡细胞内 Ca^{2+} 稳态环境,抑制 CHF 大鼠心肌损伤。YAN X 等^[49]证明了参附汤可以调节 CHF 大鼠血清中抗凋亡相关 microRNA 的表达,通过影响细胞凋亡途径中 Bcl-2 和 Bax 的平衡,抑制线粒体细胞凋亡途径,改善 CHF 进展。RAAS 的激活是 CHF 的特征之一,可引起强烈的血管收缩,增加心脏工作的后负荷。RAAS 激活后,血管紧张素转换酶(ACE)和 REN 升高,导致神经内分泌因子 ALD 和心钠素(ANP)升高,促进水和钠潴留,增加容量负荷,促进组织水肿和心室纤维化。XU Y W 等^[50]通过网络药理学与动物实验发现,参附汤可降低 ACE、REN 及神经内分泌因子 ALD、ANP 的水平。同时,结合网络药理学证实了参附汤治疗 CHF 的潜在靶点是 ACE2、REN、ACE、ICAM-1、表皮生长因子(EGF)、5-羟色胺 2B 受体(HTR2B)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP1)和利钠肽(NPPB)等蛋白。GUO N 等^[51]采用气相色谱-飞行时间质谱法(GC-TOF-MS)对 CHF 大鼠进行代谢组学研究,结果显示,参附汤治疗不仅能改善 CHF 大鼠的心功能,而且能显著逆转 CHF 后尿中代谢产物谱紊乱。参附汤治疗后,CHF 组的代谢谱与正常对照组和假手术组重叠。这些变化表明,参附汤可能通过干预能量代谢途径来延缓 CHF 的进展。另有代谢组学研究显示,在冠状动脉结扎的大鼠模型中,参附汤治疗后不同代谢途径中

氨基酸等潜在生物标志物恢复至假手术或对照水平,提示参附汤对 CHF 的治疗作用部分是通过恢复氨基酸代谢、能量代谢和炎症反应等途径实现的。这些发现为进一步研究这种多组分药物的作用机制和主要影响途径提供了基础^[52],为探索中药的药理作用机制提供了新的思路。

2.5.2 四逆汤 四逆汤来源于《伤寒论》,是治疗少阴阳虚寒盛之主方,回阳救逆第一品方。由生附子、干姜、炙甘草组成,方中生附子壮肾阳、祛寒救逆为君;干姜温中散寒,助附子壮肾阳为臣;佐以甘草和中益气,有补正安中,制约附、姜大辛大热之性,以防重劫阴液之弊,又有调和诸药的作用。现代临床多运用于 CHF 终末阶段。

CHEN S 等^[53]基于网络药理学和代谢组学数据探索四逆汤中有效成分对 CHF 的作用靶点。发现该方的活性成分可以通过 AGTR1、TNF- α 和血红素加氧酶 1(HMOX1)3 个靶点,防止细胞凋亡、骨骼肌萎缩,改善左心室功能障碍、肺水肿和左心室重塑。并首次在分子和细胞水平上证明本方中的次乌头碱、新乌头碱、去甲乌头碱和槲皮素能直接结合 TNF- α ,减轻 TNF- α 对 L929 细胞的杀伤作用,发挥抗心肌细

胞凋亡的作用。LIU J 等^[54]研究发现本方能显著降低 MI 大鼠血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 水平,以及血浆 ANP 水平,增加血管活性标志物 NO,从而抑制血管炎症。进一步证实了四逆汤通过降低心肌梗死后血浆 ET-1 以及炎症因子的表达,改善 MI 后心功能。另有研究报道 DOX 诱导的心力衰竭扰乱了 16 条代谢途径,而四逆汤治疗组能显著逆转这 16 条代谢途径中缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成。此外,还可下调心肌组织中磷脂酶 PLA2G4C、COX1、COX2 的 mRNA 表达水平,促进 CYP2J2 mRNA 表达。代谢途径和 RT-PCR 分析表明,四逆汤对 DOX 诱导的心力衰竭的保护作用主要是通过调节 PLA2-COX 和 PLA2-CYP 途径实现的^[55]。

综上,回阳固脱类经典方治疗 CHF 作用机制多样,包括:①抑制内质网应激及氧化应激;②抑制神经内分泌因子 ALD、ANP 等水平,调控 RAAS 系统;③降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 等炎症因子水平,抑制血管炎症;④调节 PLA2-COX 和 PLA2-CYP 途径,改善代谢。

五法经典方辨治慢性心力衰竭的药理作用机制见表 1。

表 1 五法经典方辨治慢性心力衰竭的药理作用机制

Table 1 Pharmacological mechanism of five classical prescriptions for treating chronic heart failure

治法	经典方	组成	体内模型	体外模型	作用机制	文献
补气活血化瘀	保元汤	黄芪、人参、甘草、肉桂	SD 大鼠,冠状动脉结扎术	H9c2 细胞	升高: LDH、CK-MB、T-SOD、Bcl-2、CRYAB、p38 MAPK 降低: MDA、Bax、caspase-3、caspase-9、ROS、NO	[12]
			SD 大鼠		升高: CYP1A2、CYP2B6 (高剂量)、CYP2D6 降低: CYP2B6 (低剂量)、CYP2C9、CYP2E1、CYP3A4	[13]
	桂枝甘草汤	桂枝、甘草	CHF 患者		降低: BNP、LVMI、MWS、vWF、ET-1、NO	[15]
			C57BL/6J 小鼠, TAC 手术 SD 大鼠,冠状动脉结扎手术		降低: α -tubulin、HDAC6 降低: TGF- β 1、ICAM-1	[16] [17]
桃红四物汤	桃红四物汤	川芎、红花、当归、桃仁、白芍、生地黄	Wistar 大鼠 (雌性),冰浴,急性血瘀模型	豚鼠心室肌细胞	降低: Na ⁺ 电流平均电流密度 升高: TT、PT、APTT、FIB 降低: WBV、PV、L-谷氨酸、L-苯丙氨酸、N-乙酰鞘氨醇、花生四烯酸和磷脂酸	[18] [19]
			SD 大鼠,冠状动脉左前降支结扎		升高: IGF-1、bFGF、 α -SMA 阳性血管的数量、p-Akt 降低: ROS、Fis1、CD31 阳性微血管的数量	[20]
	益气养阴生脉散	人参、麦冬、五味子	C57 BL/6J 雄性小鼠,冠状动脉左前降支结扎		降低: TGF- β 1、TGFBR1、Smad2、Smad3、CFs、EdU 阳性细胞、Cyclin D1 和 PCNA	[21]
			Wistar 大鼠 (雄性),冠状动脉左前降支结扎	Ang II 诱导的 H9c2 心肌细胞,随后 t-BHP 处理 1 h	升高: Bcl-2、Akt 磷酸化水平 降低: Bax、BNP、c-TnT、ANP	[22]

续表1

治法	经典方	组成	体内模型	体外模型	作用机制	文献
温阳利水 真武汤		茯苓、芍药、生姜、附子、白术	Wistar 大鼠, 盐酸阿霉素腹腔注射		降低: TNF- α 、IL-6、MMP-2、MMP-9、COL IV	[23]
			SD 大鼠, 冠状动脉结扎术		升高: Bcl-2	[26]
					降低: Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9、PI3K、p-Akt1、Akt1、BNP	
				Wistar 大鼠心肌细胞, 异丙肾上腺素 ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 作用 6 h, 建立体外心肌细胞损伤模型	降低: caspase-3	[27]
			SD 大鼠, 盐酸阿霉素腹腔注射		降低: IL-1、IL-6、BNP	[28]
苓桂术甘汤	茯苓、桂枝、白术、甘草		Wistar 大鼠, 冠脉结扎手术, 术后结合冷水力竭式游泳		降低: Ang II、BNP、ALD	[29]
				H9c2 细胞, H_2O_2 培养 6 h	降低: ROS、LDH、GSH-Px、p-PI3K、p-Akt	[31]
			SD 大鼠, 野百合碱腹腔注射		降低: BNP、REN、AVP、Ang II、NF- κB 、TNF- α	[32]
			CHF 患者		降低: BNP、胃排空时间、胃肠道症状评分	[35]
			肥胖脾功能减退型 IGT 患者		降低: HOMA-IR、TC、TG、LDL、WC、NGT、IGT	[36]
木防己汤	木防己、桂枝、人参、石膏		SD 大鼠, 野百合碱腹腔注射		升高: LXR α	[37]
五苓散	猪苓、茯苓、白术、泽泻、桂枝		C57BL/6J 雄性小鼠, 冠状动脉左前降支永久性结扎法		降低: BNP、REN、Ang II、NF- κB 、TNF- α 、心肌细胞凋亡百分比	[38]
黄芪桂枝五物汤	黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣			KEGG、GO、PPI 数据库	升高: ERK、AKT、RAGE	[39]
化痰除湿 瓜蒌薤白半夏汤	瓜蒌子、薤白、半夏		冠心病患者		MAPK 通路、IL-17 信号通路	[43]
升陷汤	黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻		SD 大鼠, 冠状动脉结扎术		升高: 磷脂酰胆碱、维生素 E、二十二碳五烯酸、鞘磷脂、鞘氨醇、溶血素、L-乳酸	[44]
					升高: ATP5D、ATP、HDL-C	[44]
					降低: TG、TC、LDL-C、IA/AAR、CK、CK-MB、LDH、cTnI、cTnT、IL-6、ADP/ATP、AMP/ATP、ROCK1、RhoA	
			C57BL/6J 小鼠, 高脂饮食, 冠状动脉粥样硬化模型		升高: eNOS	[45]
					降低: IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、ALOX5、PTGS2 水平及 p-p38 蛋白、VEGFA、p-Akt、VCAM-1、ICAM-1、TC、TG、HDL-C、CD 68 与 α -SMA 共定位	
四君子汤	人参、白术、茯苓、炙甘草		SD 大鼠, 冠脉结扎手术		升高: 棕榈油酸和花生四烯酸	[46]
回阳固脱 参附汤	人参、附子		SD 大鼠, 冠脉结扎手术, 术后结合冷水力竭式游泳	H9c2 细胞	降低: 乙酰-L-肉碱 (ALC)、C17 鞘氨醇、鞘氨醇-1-磷酸、鞘氨醇和硬脂酰-L-肉碱 (SLC)	[47]
					升高: SOD	[47]
					降低: MDA、LDH	
					升高: SOD、CAT	[48]
					降低: MDA、ROS、Ca V3.1、Ca V3.2、SERCA2a	

续表1

治法	经典方	组成	体内模型	体外模型	作用机制	文献
			SD 大鼠, 冠脉结扎手术		升高: Bcl-2 降低: BNP、caspase-3、Fas、Fas-L、Bax	[49]
			SD 大鼠, 冠脉结扎手术		降低: ANP、REN、ALD、ACE 网络药理学分析潜在靶点: ACE2、REN、ACE、ICAM-1、EGF、HTR 2B、PARP1 和 NPPB	[50]
			SD 大鼠, 冠脉结扎手术		升高: 甲硫氨酸、花生四烯酸、牛磺酸、精氨酸 降低: 组氨酸、缬氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和谷氨酰胺、棕榈酸、硬脂酸和壬酸、柠檬酸盐	[51]
			SD 大鼠, 冠脉结扎手术		降低: 肉豆蔻酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、胆固醇、乳酸、肌苷、腺苷、黄苷、尿素	[52]
四逆汤	生附子、干姜、炙甘草			L929 细胞	降低: TNF- α	[53]
			SD 大鼠, 冠脉结扎手术		升高: NO、NO/ET 降低: ET、ANP、hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α	[54]
			SD 大鼠, 盐酸阿霉素腹腔注射		降低: LDH、CK-MB、cTnI、PLA2G4C、COX1、COX2、CYP2J2	[55]

注: LVMI. 左室心肌质量指数; MWS. 平均室壁应力; vWF. 血管性血友病因子; ET-1. 内皮素; NO. 一氧化氮; PT. 凝血酶原时间; APTT. 活化部分凝血活酶时间; TT. 凝血酶时间; FIB. 纤维蛋白原; WBV. 全血黏度; PV. 血浆黏度; TC. 高脂血症; TG. 总胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; BNP. B 型利钠肽; ANP. 心房钠肽; CK-MB. 肌酸激酶同工酶; MMP-9. 基质金属蛋白酶-9; TIMP-1. 金属蛋白酶组织抑制剂-1; MDA. 丙二醛; Bax. 促凋亡蛋白; Bcl-2. 细胞凋亡抑制基因; caspase-3、caspase-9. 半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶; ROS. 活性氧; T-SOD. 总超氧化物歧化酶; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL-6. 白细胞介素-6; COL IV. IV 型胶原蛋白; P13K. 磷脂酰肌醇激酶; Ang II. 血管紧张素 II; ALD. 醛固酮; GSH-Px. 谷胱甘肽过氧化物酶; REN. 肾素; AVP. 精氨酸血管加压素; NF- κ B. 核转录因子; HOMA-IR. 胰岛素抵抗指数; LXR α . 肝核受体 α ; ERK. 细胞外调节蛋白激酶; RAGE. 糖基化终产物的受体; ATP5D. 重组蛋白; ATP. 三磷酸腺苷; CAT. 过氧化氢酶; IA/AAR. 心肌梗死面积; CK. 肌酸激酶; cTnI. 心肌肌钙蛋白; ROCK1. Rho 相关激酶; RhoA. Rho 家族蛋白; eNOS. 一氧化氮合酶; ALOX5. 花生四烯酸 5 脂加氧酶; PTGS2. 前列腺素内过氧化物合酶; VEGFA. 血管内皮生长因子 A; VCAM-1. 血管细胞黏附分子 1; SERCA2a. 心肌肌浆网钙-ATP 酶; Fas、Fas-L. TNF 家族蛋白; ACE. 血管紧张素转化酶; hs-CRP. 超敏 C-反应蛋白; PLA2G4C. 磷脂酶; COX1、COX2. 环氧化酶; CYP2J2. 细胞色素 P450 2J2; α -tubulin. 乙酰化微管蛋白; HDAC. 组蛋白去乙酰化; c-TnT. 心肌肌钙蛋白 T; LDH. 乳酸脱氢酶; CRYAB. α B-晶状体蛋白; p38 MAPK. p38 MAP 激酶抑制剂; CYP. 细胞色素酶; CFs. 心脏成纤维细胞; TGF- β 1. 转化生长因子- β 1; TGFBR1. TGF- β 受体 1; p-Smad 2,3. 磷酸化 Smad 2,3; ICAM-1. 细胞间黏附分子-1; IGF-1. 胰岛素样生长因子-1; bFGF. 碱性成纤维生长因子; p-Akt. 磷酸化蛋白激酶; Fis1. 重组人线粒体分裂蛋白 1; Cyclin D1. 细胞周期蛋白 D1; PCNA. 增殖细胞核抗原; Ca V3.1、Ca V3.2. 心肌细胞 L 型钙通道蛋白。

3 结语

目前西医治疗 CHF 的临床策略主要为去除诱发因素、监测液体潴留、限钠限水、心理和精神调节、氧气治疗等。但 CHF 为持续进展的病理过程, 西医常用药物难以防止和延缓心室重构, 且其代表药物如血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 长期使用会造成血肌酐和血钾的升高, 以及咳嗽等不良反应, 极大地影响了患者的生存质量。因此寻找和研发安全有效且不良反应小的 CHF 防治手段一直是亟待解决的医疗需求。回顾与总结近年来 CHF 的相关研究, 经典方具有疗效显著、靶点丰富及不良反应少等治疗优势。本文在 CHF 常见证候的基础上, 归纳出 5 种中医治法及对应经典方, 并总结了其治疗 CHF 的临床应用特点和药理学研究进展。

心主血脉, 重治气血应贯穿 CHF 的治疗始终, 故补气活血化痰为中医治疗 CHF 的核心治法。药理研究表明, 补气活血化痰类经典方可通过多个环节发挥防治 CHF 的作用,

不仅能够抑制心肌纤维化、减少心肌细胞凋亡, 同时还可以调控线粒体功能及 ATP 合成, 降低 ROS 等过氧化产物蓄积, 有效控制氧化应激反应, 延缓心室重构。近年来研究人员从分子生物学等多角度展开探索, 发现益气养阴类经典方可通过抑制炎症反应、调控细胞外基质重塑等途径减轻 CHF。温阳利水类经典方治疗 CHF 的作用机制主要与抑制内质网应激, 调控 RAAS 系统的激活有关, 其中神经内分泌因子与细胞凋亡机制尤为重要。化痰除湿类经典方临床适应症独特, 药理实验结果显示此类经典方能够调控脂质代谢、减缓心肌组织和血管内皮细胞损伤。回阳固脱类经典方力强峻猛, 有调控能量代谢、改善血管内皮炎症的作用, 多以治疗 CHF 病情恶化的危急重症。

五法经典方临床疗效显著, 对 CHF 的不同证型, 从多方面、多角度、多层次发挥防治 CHF 的作用。药理学研究提示经典方的作用机制维度广泛, 涉及炎症、氧化应激、能量代

谢、线粒体功能、内质网应激、自噬、细胞外重塑等多个环节。然而,由于经典方的成分复杂,针对其发挥作用的药效物质基础及具体作用靶点的研究还不够深入,未来需要应用多组学等系统生物学方法,借助化学生物学、分子生物学、高分辨核磁和质谱、类器官芯片、活细胞/活体可视化成像、靶点验证等新技术手段,进行中药经典方的药效物质基础及作用靶点和机制的多学科交叉研究。

本文依据中医药治疗 CHF 的临床经验,总结出中医治疗 CHF 的 5 种常用治法及对应经典方。然而,在临床防治 CHF 的应用中并不局限于本文提到的经典方,笔者在临床实践中依据五法理论的指导,应用以豨莶草为君药,佐以黄芪、香加皮等药组成的豨莶加系列方,在防治 CHF 中也取得了显著的疗效^[56]。五法经典方不仅可结合患者素体禀赋、不同致病因素及具体病证进行精准治疗,而且具有多靶点、多途径、多层次的治疗特点。因此,以解析五法经典方为突破口,探索中医药宝库中同类功用的其他经典方及其共有活性成分发挥心血管保护作用的效应机制,有助于构建更全面的个体化治疗系统及标准化诊疗步骤,从而为临床治疗心衰提供合理指导及科学支撑。

[参考文献]

- [1] 王宙,周琳,刘洋,等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022.
- [2] 毛静远,朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志,2014,55(14):1258.
- [3] 姚海强,高卫平,王琦. “经方”涵义考释[J]. 中医杂志,2015,56(18):1531.
- [4] 周登威,顾漫. 经方概念的形成与演变[J]. 中医药文化,2022,17(1):10.
- [5] 刘纯. 刘纯医学全书. 卷四[M]. 姜典华校注. 北京:中国中医药出版社,2015.
- [6] 王科军,张秀荣,苏德成. 古代医家对慢性心衰病因病机的认识[J]. 吉林中医药,2011,31(8):711.
- [7] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 心脑血管病防治,2016,16(5):340.
- [8] 王梦之,姚成增,贾美君,等. 慢性心衰中医证候演变研究进展[J]. 光明中医,2016,31(19):2894.
- [9] 唐宗海. 血证论. 卷二[M]. 魏武英整理. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [10] 向阳,杨海燕,赵春生,等. 基于线粒体心肌能量代谢探讨从“气”治疗慢性心力衰竭[J]. 中国民族民间医药,2021,30(2):5.
- [11] 胡文娟,张秉韬,吴锐. 炎症损伤、血小板活化与血瘀证的关系[J]. 南昌大学学报(医学版),2012,52(4):81.
- [12] ZHANG Y, LI C, MENG H, et al. BYD ameliorates oxidative stress-induced myocardial apoptosis in heart failure post-acute myocardial infarction via the p38 MAPK-CRYAB signaling pathway [J]. Front Physiol, 2018, 9: 505.
- [13] LU Y Y, DU Z Y, LI Y, et al. Effects of Baoyuan Decoction, a traditional Chinese medicine formula, on the activities and mRNA expression of seven CYP isozymes in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 225: 327.
- [14] 吴谦. 医宗金鉴. 卷三[M]. 郑金生整理. 北京:中国医药科技出版社,2017.
- [15] 周云洁,高原,宋歌. 桂枝甘草汤联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者的临床疗效[J]. 中成药,2020,42(5):1187.
- [16] CHEN H H, ZHAO P, TIAN J, et al. The effects of Guizhi Gancao Decoction on pressure overload-induced heart failure and posttranslational modifications of tubulin in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 2915247.
- [17] 申冬冬. 桂枝甘草汤对心力衰竭大鼠心肌凋亡及心肌细胞 TGF- β 1、ICAM-1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(4):932.
- [18] 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.
- [19] MA Q, LI P L, HUA Y L, et al. Effects of Tao-Hong-Si-Wu Decoction on acute blood stasis in rats based on a LC-Q/TOF-MS metabolomics and network approach [J]. Biomed Chromatogr, 2018, 32(4):e4144.
- [20] LUO Z R, LI H, XIAO Z X, et al. Taohong Siwu Decoction exerts a beneficial effect on cardiac function by possibly improving the microenvironment and decreasing mitochondrial fission after myocardial infarction [J]. Cardiol Res Pract, 2019, 2019: 5198278.
- [21] TAN Z, JIANG X, ZHOU W, et al. Taohong Siwu Decoction attenuates myocardial fibrosis by inhibiting fibrosis proliferation and collagen deposition via TGFBR1 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113838.
- [22] ZHAO Y, LI Y F, TONG L, et al. Analysis of microRNA expression profiles induced by Yiqifumai Injection in rats with chronic heart failure [J]. Front Physiol, 2018, 6(9): 48.
- [23] ZHANG K, ZHANG J Y, WANG X R, et al. Cardioprotection of Sheng Mai Yin a classic formula on adriamycin induced myocardial injury in Wistar rats [J]. Phytomedicine, 2018, 38(1): 1.
- [24] 倪世豪,刘晴晴,康锦花,等. 基于外周血免疫细胞转录组系统探索慢性心力衰竭阴虚证的炎症免疫环境[J]. 中华中医药杂志,2022,37(11):6742.
- [25] 莫秋兰,林琳,唐农. 基于“心肾阳虚”理论探讨慢性心力衰竭发病机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(5):186.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.

- [29] 刘聪,李文杰,谢静.真武汤对心力衰竭大鼠血清 Ang II 及 ALD 的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(6):1374.
- [30] 王远平,熊杰,严夏,等.真武汤加减治疗充血性心力衰竭的 Meta 分析[J].中国中药杂志,2016,41(19):3679.
- [31] 汤同娟,王翔,左梦雨,等.苓桂术甘汤含药血清通过 PI3K/Akt 信号通路保护 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞损伤[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(13):1.
- [32] 李白雪,黎桂玉,彭杨芷,等.苓桂术甘汤对肺动脉高压致右心衰大鼠心功能、神经内分泌因子水平及心脏组织 NF- κ B 蛋白表达的影响[J].成都中医药大学学报,2021,44(2):31.
- [33] HUANG J, WANG L, SHI H, et al. Effect of Lingguizhugan Decoction on myocardial nuclear factor kappa B protein expression in rats with chronic heart failure [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(3): 343.
- [34] KUBOTA Y, TAKENO S, MIYAZAKI Y, et al. Gastrointestinal: severe congestive heart failure and acute gastric mucosal necrosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32: 949.
- [35] HOU X, WANG C, LI Y. Clinical efficacy of Linggui Zhugan Decoction in the treatment of decreased gastric motility caused by chronic heart failure [J]. Minerva Med, 2021, 32(4): 2018.
- [36] KAWAKAMI H, KE B, SHI L, et al. Protective effects of modified Linggui Zhugan Decoction combined with short-term very low calorie diets on cardiovascular risk factors in obese patients with impaired glucose tolerance [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32: 193.
- [37] 李白雪,吴文军,黎桂玉,等.木防己汤对野百合碱诱导肺动脉高压致右心衰模型大鼠的改善作用及基于核受体 LXR 调控的作用机制研究[J].时珍国医国药,2021,32(6):1324.
- [38] 彭启龙,蒙晓冰,黄修解,等.基于数据挖掘丹葛五苓散治疗 CHF 作用机制及实验验证[J].世界科学技术(中医药现代化),2021,23(9):3315.
- [39] 范晓艳,王元耕,陈泽涛.黄芪桂枝五物汤治疗心衰的网络药理学机制[J].山东大学学报(医学版),2022,60(11):70.
- [40] 朱震亨.丹溪心法.卷三[M].王英整理.北京:人民卫生出版社,2005.
- [41] 刘继东,张哲,贾连群,等.从现代生物学角度探讨动脉粥样硬化“痰浊-痰结-痰瘀”病机演变规律[J].中华中医药学刊,2021,39(2):109.
- [42] CHEN M, MEN L, WU H, et al. A systematic review of the effectiveness and 1973 safety of Chinese herbal medicine formula Gualou Xiebai Banxia (GLXBBX) decoction for the 1974 treatment of stable angina pectoris [J]. Medicine, 2019, 98(51): e18375.
- [43] LU X Y, XU H, ZHAO T, et al. Study of serum metabolomics and formula-pattern correspondence in coronary heart disease patients diagnosed as phlegm or blood stasis pattern based on ultra performance liquid chromatography mass spectrometry [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(12): 905.
- [44] YAN L L, ZHANG W Y, WEI X H, et al. Gualou Xiebai Decoction, a traditional Chinese medicine, prevents cardiac reperfusion injury of hyperlipidemia rat via energy modulation [J]. Front Physiol, 2018, 9: 296.
- [45] LIU Y, ZHONG H, XU P, et al. Deciphering the combination mechanisms of Gualou-Xiebai herb pair against atherosclerosis by network pharmacology and HPLC-Q-TOF-MS technology [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 941400.
- [46] ZHANG F, ZHAN Q, DONG X, et al. Shengxian Decoction in chronic heart failure treatment and synergistic property of Platycodonis Radix: a metabolomic approach and its application [J]. Mol Biosyst, 2014, 10(8): 2055.
- [47] 孙娜,徐钢,张凡,等.四君子汤(生晒参/红参)对 H₂O₂ 诱导 H9c2 心肌细胞凋亡的保护作用研究[J].中国中药杂志,2015,40(10):1989.
- [48] 周鑫,于睿,林萍.参附汤通过 Ca²⁺ SERCA2a 调控心力衰竭大鼠内质网应激改善心肌损伤研究[J].中华中医药学刊,2021,39(9):36.
- [49] YAN X, WU H, REN J, et al. Shenfu Formula reduces cardiomyocyte apoptosis in heart failure rats by regulating microRNAs [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 227: 105.
- [50] XU Y W, XU Z D, AN R, et al. Revealing the synergistic mechanism of Shenfu Decoction for anti-heart failure through network pharmacology strategy [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(7): 536.
- [51] GUO N, YANG D, WANG X, et al. Metabonomic study of chronic heart failure and effects of Chinese herbal decoction in rats [J]. J Chromatogr A, 2014, 1362: 89.
- [52] YANG D, WANG X, WU Y, et al. Urinary metabolomic profiling reveals the effect of Shenfu Decoction on chronic heart failure in rats [J]. Molecules, 2015, 20(7): 11915.
- [53] CHEN S, JIANG H, CAO Y, et al. Drug target identification using network analysis: taking active components in Sini Decoction as an example [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24245.
- [54] LIU J, PETER K, SHI D, et al. Anti-inflammatory effects of the Chinese herbal formula Sini Tang in myocardial infarction rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 309378.
- [55] ZHOU Q, MENG P, ZHANG Y, et al. The compatibility effects of Sini Decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed by mass spectrometry-based serum metabolite profiling and computational analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112618.
- [56] 商洪才,林生,卫晓红,等.薤白组合物及在制备改善心肌梗死后心力衰竭药中的应用:202211217629.2 [P]. 2022-10-05.

[责任编辑 张宁宁]