

• XXXX •

从中性粒细胞胞外诱捕网探讨慢性心力衰竭“虚瘀毒” 病机及治疗

李伟军¹, 李乐诗², 刘东林³, 张宁⁴, 沈思涵¹, 张君宇¹, 赵震宇¹, 方格⁵, 胡志希^{1*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 安徽中医药大学, 合肥 230013;

3. 重庆医科大学, 重庆 400016; 4. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 兰州 730000;

5. 湖南中医药高等专科学校, 湖南 株洲 412000)

[摘要] 慢性心力衰竭(CHF)作为心血管系统的终末期阶段,病理机制复杂,涉及心肌细胞结构与功能改变,同时伴随体内炎症反应加剧、氧化应激水平升高及血管功能异常等多重病理环节。中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)是中性粒细胞在特定刺激下释放的网状结构复合物,具备杀菌防御功能。最新研究揭示,NETs失衡可引发心肌组织损伤、触发炎症免疫反应及导致血液高凝状态,在CHF的发生发展进程中起着重要作用,故调控NETs状态有望成为CHF治疗的新靶点。中医理论认为“虚瘀毒”是CHF发生发展过程中的核心病机,其中“虚”为根本病因,前期多见,贯穿疾病始终,“瘀”是局部病理表现,为CHF中期主要病机,“毒”为标象,是CHF后期主要致病因素。NETs失衡的病理效应与中医“虚瘀毒”病机理论高度契合。将CHF中的NETs失衡现象与中医“虚瘀毒”病机理论相结合,心脏功能下降对应“虚”、炎症免疫反应对应“毒”、血液高凝状态对应“瘀”,从这一视角剖析NETs与CHF发病之间的内在联系。结合中医特点,辨证论治,审证求因,总结临床治疗方法并以分列列举代表方,补虚法(暖心康)、化瘀法(清心解瘀颗粒)以及祛毒法(痰瘀同治优化方),为CHF的中西医结合治疗提供全新的思路。

[关键词] 慢性心力衰竭; 虚瘀毒; 中性粒细胞胞外诱捕网; 中医药; 中医理论

[中图分类号] R541;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260216

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX



Pathogenesis and Treatment of Chronic Heart Failure with "Deficiency, Stasis, and Toxin" from Neutrophil Extracellular Traps

LI Weijun¹, LI Leshi², LIU Donglin³, ZHANG Ning⁴, SHEN Sihan¹, ZHANG Junyu¹, ZHAO Zhenyu¹,
FANG Ge⁵, HU Zhixi^{1*}

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

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230013, China;

3. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

4. School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

5. Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412000, China)

[Abstract] Chronic heart failure (CHF), representing the terminal stage of the cardiovascular system, involves complex pathological mechanisms. These encompass structural and functional alterations in cardiomyocytes, alongside multiple pathological processes such as heightened systemic inflammation, elevated oxidative stress levels, and vascular dysfunction. Neutrophil extracellular traps (NETs) are reticular structural complexes released by neutrophils in response to specific stimuli, serving a bactericidal defense function. Recent studies reveal that NET dysregulation can induce myocardial tissue damage, trigger

[收稿日期] 2025-11-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274412,82574922);湖南省教育厅科学研究项目(24B1113)

[第一作者] 李伟军,在读硕士,从事心脑血管病诊治规律及证本质研究,E-mail:10105143344@163.com

[通信作者] * 胡志希,博士,教授,博士研究生导师,从事心脑血管病诊治规律及证本质研究,E-mail:515800272@qq.com

inflammatory immune responses, and promote a hypercoagulable blood state, playing a significant role in the initiation and progression of CHF. Therefore, modulating NET status holds promise as a novel therapeutic target for CHF. Traditional Chinese medicine theory posits that "deficiency, stasis, and toxin" constitute the core pathogenesis in the initiation and development of CHF. Among these, "deficiency" represents the fundamental cause, predominantly observed in the early stage and persisting throughout the disease course. "Stasis" manifests as a localized pathological presentation, serving as the primary pathogenesis during the middle stage of CHF. "Toxin" signifies the manifestation and emerges as the principal pathogenic factor in the late stage of CHF. The pathological effects of NET imbalance align closely with the "deficiency, stasis, and toxin" pathogenesis theory in traditional Chinese medicine. The NET imbalance phenomenon observed in CHF was integrated with the "deficiency, stasis, and toxin" pathogenesis theory in traditional Chinese medicine. Declining cardiac function corresponds to "deficiency". Inflammatory immune responses correspond to "toxin". Hypercoagulable blood state corresponds to "stasis". The intrinsic connection between NETs and CHF pathogenesis was elucidated from this perspective. In line with traditional Chinese medicine characteristics, this paper emphasized treatment based on syndrome identification and etiology identification through syndrome analysis. Clinical therapeutic methods were summarized with representative formulas: Tonifying deficiency (Nuanxin Kang), resolving stasis (Qingxin Jieyu Granules), and eliminating toxins (optimized formula for phlegm-stasis concurrent treatment). This will provide a novel perspective for the integrated Chinese and Western medicine treatment of CHF.

[Keywords] chronic heart failure; deficiency, stasis, and toxin; neutrophil extracellular trap; traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine theory

慢性心力衰竭(CHF)是一种临床常见心血管疾病发展终末期阶段的综合征,其症状和体征主要是由心室结构或功能异常所引起,发病机制复杂,目前尚未阐述清楚,被认为主要和炎症反应、心肌纤维化及血管功能异常有关^[1]。流行病学调查发现,心力衰竭(HF)仍然是一个主要的临床和公共卫生问题,仍具有较高的死亡率及发病率,尤其是在65岁及以上的人群中,其发病率和患病率随着年龄的增长而增加^[2]。目前,CHF的治疗仍以正性肌力药物为核心,旨在改善血流动力学、缓解瘀血、提升心输出量并改善外周灌注^[3-4]。然而,这类药物固有的毒性反应可能加速终末器官功能衰竭,并推动临床病程向恶化方向发展,故需要深入研究CHF的发病机制,寻找潜在的治疗方法和药物。

中性粒细胞(NEU)是先天免疫系统的关键参与者,在CHF中起着重要作用^[5]。中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)是NEU在受到刺激对抗感染等过程中释放的一种网状复合物,NETs包括瓜氨酸化组蛋白3(CitH3)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)等^[6-8]。近年来,NETs的研究一直处于NEU研究的前沿,能够捕获并杀死微生物,具有良好的杀菌防御作用^[9]。高水平的NETs与CHF的严重程度呈正相关,且与全身炎症风暴和肠道微生物多样性等同步出现,这提示NETs不只是炎症标志物,还能够驱动心衰从代偿走向失代偿^[10]。最新研究发现,NETs在CHF中发挥着重要作用,通过调控NETs有望成为干预CHF的新途径^[11]。因此,探讨CHF与NETs之间的联系具有重要意义。

在中医学中,CHF属于“心悸”“喘证”“胸痹”“心水”,中医对心衰的认识可追溯至《黄帝内经》,“夫心胀者,烦心短气,卧不安”(《灵枢·胀论》)^[12]。现代中医各家也从不同的方面阐述CHF的病因病机,其中心气亏虚是CHF的发病基础,而痰浊毒邪是关键因素,血瘀贯穿整个疾病的始终^[13-14]。中医药辨证论治具有独特优势,在调节炎症和治疗CHF等方面具有不错效果。因此,本文从“虚瘀毒”病机理论出发,以NETs为切入点,旨在探讨CHF与“虚瘀毒”、NETs之间的内

在联系,以期为中西医结合治疗CHF提供新思路。

2 “虚瘀毒”是CHF发病的关键病机

CHF的特征是本虚标实、虚实夹杂,临床表现为胸闷乏力、呼吸困难、体力活动受限及体液滞留等^[15]。本虚为气、血、阴、阳亏虚,常以气虚为主,兼有阴虚、阳虚,标实以血瘀为主,常兼痰、饮、火邪等,与气血阴阳虚损相互影响,促进CHF病情急慢性转化^[16]。“虚瘀毒”是本病的病理生理学基础,三者相互作用,共同参与CHF的发生发展^[17]。

虚,即正气不足或正气虚损。指机体的正气虚弱,防御和调节能力低下,如《素问·通评虚实论》云:“精气夺则虚”^[18]。本课题组认为,心气亏虚是CHF的发病之本,贯穿疾病始终,随疾病进展而损及阴阳,标实为痰浊、水饮、血瘀等病理产物,由本虚进一步发展而来^[19-20]。心气虚易感外邪,邪毒乘虚犯心,与瘀血、水饮互结,进一步耗伤心气,形成“虚瘀毒”的慢性心衰病机循环

瘀,指血液的运行迟缓、不畅,甚则停滞的病理状态^[21]。CHF病程中的诸多因素皆可导致血瘀,心气虚气血生化不足,气虚则血瘀;心气虚则鼓动无力,血行缓滞,瘀阻脉络。《医林改错·半身不遂本源》云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”指明由虚致瘀的病机^[22]。

毒,指能对机体产生不利影响的病理因素,包括“内毒”与“外毒”,如《金匱要略心典·百合狐惑阴阳毒病证治》云:“毒,邪气蕴结不解之谓。”毒为邪之渐,当病邪亢盛到一定程度,导致机体出现较严重的失衡,则称之为“毒”^[23]。现代医家,认为“内毒”包括各种异常细胞因子的产生,以及生理物质的易位等,而“外毒”除了包含外感六淫邪气过盛所致的“毒”,还指化学毒素、物理毒素、生物毒素等^[24]。外来与内生之邪蕴结日久,化而为毒,损伤心络,CHF中的毒邪主要涉及痰浊、水饮和火毒。心气虚弱令肺失肃降,水饮内停,痰浊内生,蕴而化火。因此,心气虚伴有痰浊、水饮、火毒蕴结是CHF的重要病机。

现代医家多从“虚瘀毒”的角度论治CHF,丰富了中医的

病机理论。美国心脏病学会/美国心脏协会 HF 指南中将 HF 分为 A、B、C、D 四个阶段,杨梦等^[25]认为 A、B 阶段表现以心气虚为主,兼见血瘀;C 阶段表现以心气虚、阴虚为主,兼具血瘀;D 阶段表现以心肾阳虚为主,伴见痰饮、水湿及瘀血。黄淑敏等^[23]基于中医“毒邪学说”理论梳理炎症在 CHF 发展中的作用,提出在病因病机上,以心气虚为本,痰浊、瘀血、水饮等毒邪为标,坏死心肌细胞产生的炎症因子则是痰浊、瘀血、水饮等毒邪痹阻心脉的微观体现。袁天慧等^[24]总结

CHF 各基础疾病与“毒”邪的关系,将发病病机分为“热毒”“浊毒”“水毒”“痰毒”等,为 CHF 与“毒”邪的关系提供理论依据。廖晓倩等^[26]基于美国纽约心脏协会将 CHF 发生发展分为 4 个阶段,结合中医证素辨证诊断,认为病位主要在心,病性为“虚”“瘀”“痰”“湿”“水”等。结合上述观点,认为“虚瘀毒”是 CHF 发生发展的关键病机,三者相互影响,使病情反复发作,其中“毒”涵盖痰浊、水湿、火热毒邪。据此总结出慢性心衰分期与“虚瘀毒”病机关系对应表见表 1。

表 1 慢性心衰分期与“虚瘀毒”病机关系对应

Table 1 Correspondence table of chronic heart failure stages and pathogenesis of "Deficiency, Stasis and Toxicity"

分期	定义	NYHA 心功能分级	主要致病因素
A 期(前心衰阶段)	CHF 的高危人群,无心脏功能和(或)结构的异常,无 CHF 的症状和(或)体征	无	“虚”
B 期(前临床心衰阶段)	患者心脏出现器质性改变,但无明显症状和(或)体征	I	“虚”为主,伴见“瘀”
C 期(临床心衰阶段)	患者心脏具有器质性改变,且出现 CHF 症状和(或)体征	I ~ IV	“瘀”为主,伴见“虚、毒”
D 期(难治性终末期心衰阶段)	患者心脏器质性病变不断发展,经治疗后仍有症状,需特殊干预	IV	“虚瘀毒”并见,以“毒”为主

注:从 A 期到 D 期,CHF 的病机呈现“由虚致瘀、由瘀化毒”的动态演变。A 期以心气虚为主,气虚无以行血,血行迟缓,此为“因虚致瘀”之始;B 期气虚渐甚,血瘀渐显,心脉不畅,从“虚”致“瘀”;C 期瘀血内停,阻滞气机,津液代谢失常,开始出现从“瘀”化“毒”,痰浊内生,郁而化热的转化;D 期毒瘀互结,耗气伤阴,心阳衰微,终至“虚瘀毒”交织、本虚标实的难治阶段。这一演变过程与 NETs 的激活、炎症级联反应及高凝状态的逐步加重高度同步。NYHA(New York Heart Association)心功能分级是纽约心脏病协会 1982 年提出,沿用至今

3 CHF 中 NETs 失衡与“虚瘀毒”的中医病机密切相关

CHF 患者的免疫炎症因子出现异常,NEU 是血液中最丰富的白细胞,是先天免疫系统的关键参与者,除了吞噬和趋化等基本的效应机制外,还通过释放 NETs 来对抗感染,在抵抗病原体入侵中发挥关键作用^[27]。NETs 主要通过捕获病原体和释放炎症介质来促进炎症反应的发生,NEU 在 HF 的病理过程中被激活,释放 NETs,从而增加局部炎症反应,导致心脏功能及结构的进一步损伤^[28]。此外,NETs 引起的血液高凝状态还增加了血栓形成风险,造成局部血运障碍,加剧 CHF 的进展^[29]。在 CHF 中,NETs 对心肌组织损伤、炎症免疫反应及血液高凝状态的影响具有交互性,三者相互影响,形成恶性循环。中医将“虚瘀毒”视为 CHF 的关键病机,其中“虚”是疾病发生的根本原因,“瘀”则对应局部微循环障碍,“毒”为病理产物的外在表现,三者相互影响,导致病情迁延难愈。NETs 在 CHF 病理过程中的作用与“虚瘀毒”的病机高度对应:“虚”对应心脏功能下降,“瘀”对应血液高凝状态,“毒”对应炎症免疫反应。因此,可依据 NETs 在 CHF 中的三重病理效应,从心脏功能下降、炎症免疫反应、血液高凝状态 3 个维度系统阐释“虚瘀毒”的中医病机内涵。

3.1 “虚”与心脏功能下降 《素问·灵兰秘典论篇》有云:“心者,君主之官也,神明出焉……主不明则十二官危”。《素问·五脏生成论篇》云“诸血者,皆属于心”。从中医角度看,心主宰全身血脉的流通、思维精神意识活动及主持五脏六腑的正常运行^[30]。从现代医学角度,中医的心是以循环系统的泵血功能为核心,同时整合中枢神经系统(尤其大脑皮层、脑干)对意识-情绪-自主神经的调控,并涵盖神经-内分泌-免疫

网络的一个多器官、多系统的综合功能单位^[31]。“虚”包含为气、血、阴、阳的亏虚,是这些系统功能降低的综合表现。CHF 中 NETs 与“虚”的病机关系密切,“虚”常以气虚为主,兼有阴虚、阳虚及血虚。一方面,心气亏虚,机体易受外邪,是 NETs 生成的重要基础,反映机体免疫系统的功能状态。心气充足,卫气充盛,抵御外邪功能正常,则外周血中性粒细胞比例及组织浸润多维持在参考或轻度升高水平,呈适度而非过度激活^[32]。若心气亏虚,邪气侵袭,稽留脉中,导致中性粒细胞/淋巴细胞比值异常及 NETs 异常沉积,造成持续心肌组织损伤、炎症免疫反应与微循环障碍,心脏功能下降,促进 CHF 的发生发展^[33-34]。心脏功能下降是 CHF 的重要病理特征之一。研究发现,分泌过量的 NETs 会诱导心肌细胞发生自噬性凋亡,引起线粒体损伤,而使用脱氧核糖核酸酶 I 降解 NETs 后,心肌细胞凋亡显著减少,进一步验证 NETs 的直接毒性效应^[35]。同理,NETs 通过释放 NE,激活 Toll 样受体 4/p38 丝裂原活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α 通路,抑制心肌细胞线粒体生物发生,导致线粒体肿胀、膜电位去极化及活性氧过量生成,最终触发心肌细胞凋亡^[36]。线粒体是“阳气”在细胞层面的生物学基础,腺嘌呤核苷三磷酸生成减少、氧化磷酸化障碍正是“阳气不足”的微观体现^[37]。而线粒体凋亡通路的持续激活导致心肌细胞大量丧失,进一步加重心脏收缩功能障碍,表现为“心阳虚”证候的恶化,如气短、乏力、四肢不温等^[38]。由此可见,CHF 中 NETs 可能通过影响免疫功能、心肌组织损伤、心肌细胞凋亡等多种途径导致心脏功能下降,从而与“虚”产生密切的联系。

3.2 “瘀”与血液高凝状态 《医学入门·血》云“血随气行，气行则行，气止则止，气温则滑，气寒则凝。”言明气血二者之间的关系，气虚无力，血凝脉内，加重疾病。《圣济总录·卷十九》云“脉痹不已，复感不邪，内舍于心，是为心痹。”心在体合脉，血行脉内，心气亏虚，脉行无力，凝聚为瘀。现代医学认为，“血瘀”的根本物质基础在于内皮损伤，使凝血和纤溶系统的平衡失调^[39]。最新研究表明，NETs在动脉血栓形成中起重要作用^[40]。NEU释放出NETs，诱导血小板聚集以及纤维蛋白沉积，促进血栓的形成、稳定和生长^[41]。NETs中的CitH3与游离脱氧核糖(DNA)也能促进血栓形成^[42]。由此，NETs导致的血液高凝状态及血栓的形成体现了中医学“血瘀”的病机特征，二者均既是病理产物又是新的致病因素^[43]。研究表明，相较于对照组，血瘀证CHF大鼠血液中性粒细胞介导的炎症反应显著增加，存在血液高凝状态，并发血栓的风险明显增加^[44]。故《素问·痹论》有云：“心痹者，脉不通，烦则心下鼓，暴上气而喘。”“瘀”耗伤人体正气，又易与“毒”相结，共同致病，使虚者益虚。

3.3 “毒”与炎症免疫反应 从中医角度看，“毒”分为“内毒”和“外毒”^[45]。“外毒”指直接源于外部环境、侵入机体并引发病理损害的致病因素，涵盖传统病因学中外感六淫过盛所化之毒、疫疠之毒，也包括化学性致病因素(如药物、毒品)、物理性致病因素(如噪声、电磁波、超声波、射线)及生物性致病因素(如病毒、细菌、支原体、衣原体及寄生虫)等现代致病因素^[24]。“内毒”指因脏腑功能减退或障碍、机体代谢调控失序过程中产生的致病因素或病理变化，涵盖饮食代谢异常所生之毒、水液代谢障碍所生之毒、气机失调所生之毒、痰瘀互结所生之毒、内郁化热所生之毒等，且各类过氧化物、免疫复合物及异常炎症细胞因子的生成，电解质、细胞因子与体液因子的异常增高，以及生理物质的异位分布等都属“内毒”范畴^[46]。“毒”在一定程度上包含了“瘀”的致病特点，但由于“瘀”尤为常见，故在此论述的“毒”以痰浊、水饮、热毒为主。NETs具有细胞增殖抑制作用，导致炎症细胞浸润和炎症介质水平的升高，主要体现中医“内毒”的致病特点^[47-48]。NETs的病理过程与“毒”邪生成密切相关，释放的内容物循行于脉管，久则阻滞津液运行，致使津液输布功能失调，湿聚成痰，痰蕴化毒，痰湿浊毒沉积阻滞气机，久则致瘀化热而致病^[49]。此外，微血管炎症及心肌组织损伤所引发的心肌异常炎症免疫反应是CHF中“内毒”病机的生物学基础^[23]。研究发现，NETs通过NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体诱导心肌成纤维细胞焦亡，释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18等促炎因子，加剧心肌间质纤维化与功能障碍^[9]。NETs释放的IL-1 β 、IL-18等促炎因子，可视为“热毒”或“火毒”的微观体现。这些因子不仅直接损伤心肌，还可激活NLRP3炎症小体，诱导心肌成纤维细胞焦亡，进一步释放炎症介质。此外，NETs中CitH3与DNA复合物，可视为“痰瘀互结”之毒，既能促进血栓形成，又能激活免疫系统，符合中医“痰毒致瘀、瘀毒互结”的病机特点^[50]。因此，在心肌微环境稳态状态下，NETs通过清除病原微生物发挥抑制病理进展的作用，即阻断“毒邪”侵袭机体^[51]。当稳态失衡时，防御功能失代偿，

NETs由保护性成分转化为致病性因素，导致组织损伤，此即“正气亦可化毒邪”。不仅如此，“外毒”(如细菌、病毒感染)可直接激活中性粒细胞释放NETs，导致“外毒”引动“内毒”，但在CHF中，内源性NETs激活尤为显著，与心气虚、痰瘀内蕴的病机高度契合。

综上，CHF的发生发展中，“虚”为根本病因，“毒”为标象，“瘀”则是局部病理表现。“虚”为发病之本，气虚则推动无力，血行迟缓，水津不布，聚湿生痰；心阳虚衰则胸阳不振，阴寒内盛，痰浊内生。痰浊为病理产物，亦为致病因素。心衰日久，痰浊壅滞，郁而化热，蕴结成毒，形成痰毒邪，停于局部，化为血瘀，“瘀”“毒”为标实，既是心气虚损之果，又进一步耗伤正气，加重本虚，三者互为因果，形成恶性循环，见图1。NETs通过CHF的病理特征对应“虚瘀毒”的病机：心脏功能下降对应“虚”，体现为心气亏虚、心阳不足；血液高凝状态对应“瘀”，体现为血行不畅、瘀阻心脉；炎症免疫反应对应“毒”，体现为热毒、痰毒内蕴。三者之间互为因果，形成恶性循环，为从NETs角度阐释CHF中医病机提供可视化逻辑框架而NETs失衡导致的心肌组织损伤、炎症免疫反应以及血液高凝状态可能是CHF中“虚瘀毒”病机的重要微观表现。

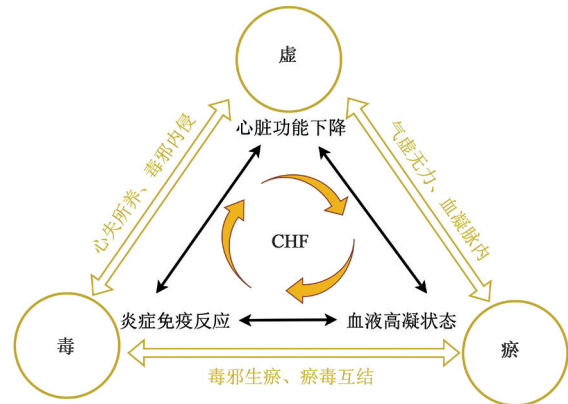


图1 CHF中NETs失衡与“虚瘀毒”病机内在联系

Fig. 1 Schematic diagram of intrinsic connection between imbalance of CHF and NETs and the pathogenesis of "Deficiency, Stasis and Toxicity"

4 基于“虚瘀毒”理论探讨中医药调控NETs治疗CHF的作用机制

4.1 补虚法 “虚”为CHF发病之本，贯穿疾病始终，心气旺盛则脉道充盈，血行流利，邪气难以侵袭机体。若“虚”则邪恋难祛，治疗当以补虚法，养心安神，恢复正气，祛除邪气。人参作为益气养心的代表药物，可以通过多组分、多靶点、多途径的方法减轻CHF的进展^[52]。研究发现，在异丙肾上腺素诱导的心脏损伤大鼠模型中，人参预处理能够通过增强心肌抗氧化防御系统和抑制中性粒细胞在心脏组织中的浸润，对抗病理性心电图异常和左心室收缩压的变化^[53]。此外，人参皂苷Rb₁通过抑制M1巨噬细胞胰岛素样生长因子结合蛋白2介导的内皮细胞内皮间质转化、中性粒细胞浸润来缓解CHF小鼠的心肌纤维化^[54]。人参皂苷Rb₂也通过下调miR-216a-5p促进自噬并抑制细胞死亡、氧化应激及中性粒

细胞浸润来改善CHF^[55]。中成药暖心康可以改善缺血性HF小鼠心功能,其作用机制可能是通过干预NETs形成,抑制炎症反应,改善心肌细胞内环境稳态,减少心肌细胞损伤,进而改善缺血性HF小鼠心室重塑^[56]。方中重用红参为君药,补益元气、温养心阳,阳气充足则病邪难以侵犯。毛冬青清热解毒、活血通脉、利水消肿为臣药,祛除外邪。红参甘温补元气,毛冬青苦寒清瘀毒,两药一温一寒、一升一降,温阳不助热,解毒不伤正,共奏“补而兼通、温而能利”之效。全方以“虚瘀毒”的病机为核心,以“补虚”为主,红参益气扶元固本以“补虚”,毛冬青活血以治“瘀”、清热以治“毒”,实现“虚得补、瘀得化、毒得祛”。此外,益气养心的中药单体与复方能降低心脏NETs水平,抑制炎症因子的表达,从而缓解CHF。临床中可考虑以暖心康为基础益气养心,灵活搭配温阳及安神之品,以温阳益气、养心安神,心有所养,则中性粒细胞浸润与NETs恢复平衡,心肌炎症得以缓解,CHF病情得以控制。

4.2 化痰法 “瘀”是CHF发生发展的重要因素,既是病理产物,又是致病因素^[57]。中医学认为,血小板聚集所致血栓的形成属于“瘀”之病因范畴,在CHF的基础上,血栓进一步加重管腔阻塞,血液不通,加重疾病。往往发展到“瘀”的阶段,会兼见“虚”,故治疗当以化痰法为要,活血化痰,辅以益气养心,临床多运用清心解瘀颗粒。清心解瘀颗粒通过激活膜联蛋白A1/甲酰肽受体2轴抑制NETs,增强大鼠心功能,减少心脏组织病理损伤,缓解左前降支结扎导致的大鼠心肌损伤^[58]。方中黄芪为君药,大补元气,气旺以促血行,体现“气为血之帅”的治则,“气行则血行”通过补气推动血行,使瘀滞得通,且补气扶正,防祛瘀伤正,为全方作用基础。丹参活血化瘀、清心除烦,助君药推动血行,兼能清心养血,安神定志,针对瘀毒化热、心神不宁之病机;川芎为“血中之气药”,活血行气、祛风止痛,上行头目,下行血海,既可增强黄芪补气活血之力,又能加强丹参化痰之效,辅治胸痹心痛,二者合用为臣。黄连清热燥湿、泻火解毒,一则清心泻火、化解瘀毒,二则制约黄芪、川芎等温性药物,防其辛温燥烈伤阴,使全方温而不燥;广藿香芳香化湿、和中化浊,一则助黄连调和药性,使补而不滞,二则芳香化浊,祛除痰湿毒邪,三则健脾和胃,促进气血生化与药物吸收。全方紧扣“虚瘀毒”的病机,以“化痰”为主,通过黄芪补气以治“虚”,丹参、川芎活血行气以“化痰”,黄连清热以治“毒”,实现“虚瘀毒”三者同治。清心解瘀颗粒广泛运用于心血管疾病,调节心肌炎症反应^[59]、脂质代谢^[60]、线粒体自噬^[61]、蛋白激酶B/核转录因子-κB信号通路^[62]等,保护心肌免受“邪气”侵袭。因此,活血祛瘀的中药能够有效调控NETs导致的血栓,抑制炎症反应,减少局部“瘀”的形成,有效缓解CHF。

4.3 祛毒法 “毒”是CHF发病的关键因素,毒邪内盛,壅塞气机,损伤脉道,若痰浊毒邪得以祛除,则心有所养,正气渐复,病情渐愈,防止变生他邪、病情加剧^[63]。治疗当以祛毒法为主,清热化痰,祛除痰浊、水湿、火热毒邪,兼以扶正补虚,顾护正气,临床痰瘀同治方及优化方的运用比较常见。研究结果表明,痰瘀同治优化方可通过抑制NETs生成、减轻炎症

反应,对心肌组织发挥保护作用,进而改善心肌微循环及心功能,从而缓解冠脉左前降支原位结扎所致大鼠心肌损伤^[64]。该方以栝楼薤白半夏汤、血府逐瘀汤两方为基础进行化裁。方中薤白通阳散结、行气导滞,针对胸阳不振、痰浊痹阻之病机;瓜蒌涤痰散结、宽胸理气,与薤白相伍为《金匱要略》瓜蒌薤白白酒汤核心结构,二者共奏通阳化痰之功,使痰浊得化、胸阳得展,二者共为君药。法半夏燥湿化痰、降逆止呕,助君药增强化痰之力,针对中焦痰浊上犯;川芎活血行气、祛风止痛,为“血中气药”,可破血滞、通血脉,助痰瘀并治,且能引诸药上行,二者合奏为臣药。赤芍清热凉血、散瘀止痛,与川芎协同增强活血祛瘀之效,并防痰瘀化热之弊,为佐药。人参大补元气、复脉固脱,针对慢性心衰本虚之核心病机,益气以助痰瘀之邪的运化,且防诸通散之品耗伤正气,为使药。全方始终围绕“虚瘀毒”的病机,以“祛毒”为主,运用人参顾护元气以治“虚”,川芎、赤芍活血以治“瘀”,瓜蒌、法半夏等理气化痰以“祛毒”,实现标本兼治、虚实同调。此外,痰瘀同治方可通过降低血脂、改善血液流变及降低炎症因子含量,发挥干预心肌炎症反应的作用^[65]。痰瘀同治方及优化方广泛运用心血管疾病的治法,调控炎症反应^[66]、胆固醇代谢^[67]、腺嘌呤核糖核苷酸依赖性蛋白激酶/雷帕霉素机制靶点蛋白的自噬信号通路^[68]等,祛除“毒邪”,兼以扶正。因此,清热化痰的中药能够调控NETs的生成,抑制心肌炎症反应,减少“毒”的形成,有效缓解CHF。作用机制见图2。

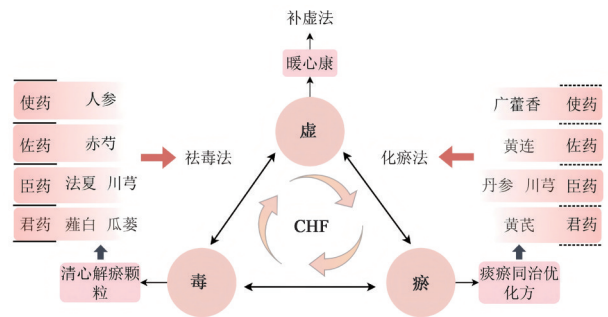


图2 基于“虚瘀毒”理论治疗CHF

Fig. 2 Treatment of CHF Based on theory of "Deficiency, Stasis and Toxicity"

5 小结

NETs在CHF病理进程中的作用日益受到关注,深入阐明其机制并探索干预策略具有重要的研究价值。本文立足于中医整体观,将NETs失衡现象与“虚瘀毒”病机理论相结合,从“虚瘀毒”的视角认识CHF中医病机,结合现代医学从微观层面梳理NETs在CHF中的作用,从心肌组织损伤、炎症免疫反应、血液高凝状态3个维度系统解析CHF发病机制,阐释“虚瘀毒”与NETs的潜在联系,并据此提出益气养心、清热化痰、活血祛瘀的中医治疗路径。中医药具有多靶点、多通路、毒副作用小的独特优势,现有研究已初步证实其可通过调控NETs改善CHF。

目前研究存在以下局限:①NETs与“虚瘀毒”的关联多源于动物实验与理论推演,缺乏在CHF患者群体中直接、动

态的临床证据链,特异性与普适性存疑,应开展CHF患者NETs动态监测与中医证型的关联研究,构建“NETs表型-证候群”预测模型。②相关中医药复方(如暖心康、痰瘀同治优化方等)的研究仍停留在“现象观察”层面,即证实其“能调控NETs”,但具体如何通过多成分体系精确干预NETs的形成、降解及免疫后果,其药效物质基础与核心作用靶点大多仍是“黑箱”。正是这些挑战指明了未来的临床转化方向,应当深入解析暖心康、清心解瘀颗粒等复方中活性成分对NETs形成与降解的关键靶点。在诊断上,应探索将NETs标志物与中医辨证分型相结合,构建“微观NETs表型-宏观证候”的关联模型,为实现客观化、精准化的“病证结合”诊断提供新工具,探索NETs作为中西医结合治疗CHF的生物标志物,推动个体化精准治疗策略的临床转化。因此,NETs为中西医结合防治CHF提供了富有潜力的生物学桥梁,但必须通过更严谨的临床研究“去伪存真”,推动从“理论自洽”走向“临床有效”,最终形成能被现代医学理解并采纳的、基于证据的个体化治疗新策略。

总之,在今后的临床与科研中应该聚焦于NETs这一热点,结合证素辨证、微观辨证等多种辨证方法,提高CHF的中西医诊断准确性。将现代医学中NETs的研究与中医“虚瘀毒”病机理论相结合,阐明二者内在关联,不仅深化了对CHF发病机制的认识,也为中西医结合防治CHF提供了新的理论依据和临床思路。未来应进一步开展高质量实验与临床研究,明确中医药调控NETs的具体靶点与通路,推动其在CHF治疗中的精准应用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/ American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145 (18) : e895-e1032.
- [2] ROGER V L. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1421-1434.
- [3] MAACK C, ESCHENHAGEN T, HAMDANI N, et al. Treatments targeting inotropy[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(44): 3626-3644.
- [4] AHMAD T, MILLER P E, MCCULLOUGH M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(9): 1064-1078.
- [5] SILVESTRE-ROIG C, BRASTER Q, ORTEGA-GOMEZ A, et al. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6):327-340.
- [6] TANG Y, JIAO Y, AN X, et al. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular disease: Associations and potential therapeutic approaches[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117476.

- [7] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532-1535.
- [8] HUANG J, HONG W, WAN M, et al. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases [J]. *Med Comm*, 2022, 3(3):e162.
- [9] WANG H, KIM S J, LEI Y, et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):235.
- [10] BRATSETH V, NENDL A, RAJU S C, et al. Gut dysbiosis and neutrophil extracellular traps in chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2025, 419: 132689.
- [11] JIANG P, HUANG F, CHEN L, et al. Intercellular NETWORK-facilitated sarcoplasmic reticulum targeting for myocardial ischemia-reperfusion injury treatment[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(7):eadr4333.
- [12] 蓝宇,罗富锟,于悦,等.心力衰竭的中医认识与经方治疗策略[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(23):6521-6532.
- LAN Y, LUO F K, YU Y, et al. Traditional Chinese medicine understanding and classic formula treatment strategies for heart failure[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(23):6521-6532.
- [13] 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.
- WEI X Q, LI S, YU J, et al. Analysis of the Pathogenesis of "Deficiency-Stasis-Toxin" in Chronic Heart Failure[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(12):2309-2313.
- [14] 王栋,李琳,魏小棋,等.心力衰竭“毒”邪理论与中医药解毒治疗的研究进展[J]. *生物医学转化*, 2022, 3(3):15-21.
- WANG D, LI L, WEI X Q, et al. Research progress on the theory of "Toxic Pathogenic Factors" in heart failure and detoxification treatment with traditional Chinese medicine[J]. *Biomed Transl*, 2022, 3(3):15-21.
- [15] 李伟军,甘子杰,林雪峰,等.中医药调控Wnt/ β -catenin通路治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(7):1378-1385.
- LI W J, GAN Z J, LIN X F, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine regulation of the Wnt/ β -Catenin pathway in treating chronic heart failure [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2025, 45(7):1378-1385.
- [16] 慢性心力衰竭中医诊疗指南制定协作组.慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)[J]. *中医杂志*, 2023, 64(7):743-756.
- Project Group of TCM Guideline for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure in traditional Chinese medicine (2022) [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(7):743-756.
- [17] 朱明军,张健,毛静远.射血分数保留的心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. *中医杂志*, 2025, 66(8):860-872.
- ZHU M J, ZHANG J, MAO J Y. Expert consensus on

- integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 66(8): 860-872.
- [18] 袁林杰, 陈涛, 宋海祯, 等. “邪气盛则实, 精气夺则虚”释疑 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(12): 3748-3749.
YUAN L J, CHEN T, SONG H Z, et al. Explanation of "Excess of pathogenic Qi leads to excess syndrome, depletion of essential Qi leads to deficiency syndrome" [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2013, 28(12): 3748-3749.
- [19] 廉坤, 孟骊冲, 易曼婷, 等. 基于“五辨”思维探讨慢性心衰的诊疗思路 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251418.
LIAN K, MENG L C, YI M T, et al. Exploring diagnostic and therapeutic approaches for chronic heart failure based on the "Five Discernments" Framework [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251418.
- [20] 钟森杰, 杨梦, 黄淑敏, 等. 胡志希辨治慢性心衰经验集萃 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(12): 21-23.
ZHONG S J, YANG M, HUANG S M, et al. HU Zhixi's clinical experience in diagnosing and treating chronic heart failure [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2021, 48(12): 21-23.
- [21] 张伟, 邹孟龙, 周耀, 等. 从“虚、毒、瘀”理论与中性粒细胞胞外诱捕网辨治溃疡性结肠炎 [J]. *中药药理与临床*, 2025, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20250401.001.
ZHANG W, ZOU M L, ZHOU Y, et al. Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis Based on the theory of "Deficiency, Toxin, and Stasis" and neutrophil extracellular traps [J/OL]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20250401.001.
- [22] 彭涵, 李兰兰, 赵京京, 等. 基于“气血交互于脉”探讨冠心病的病机演变及分期干预 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(19): 105-114.
PENG H, LI L L, ZHAO J J, et al. Pathogenesis progression and staged intervention of coronary heart disease based on the concept of "Qi and Blood Interacting in the Meridians" [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(19): 105-114.
- [23] 黄淑敏, 王梓仪, 张倩, 等. 基于“毒邪学说”探讨炎症在慢性心力衰竭发展中的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 198-204.
HUANG S M, WANG Z Y, ZHANG Q, et al. The role of inflammation in the development of chronic heart failure based on the theory of toxic pathogenic factors [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(18): 198-204.
- [24] 袁天慧, 洗绍祥, 杨忠奇, 等. “毒”邪致慢性心力衰竭理论依据初探 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6): 1785-1790.
YUAN T H, XIAN S X, YANG Z Q, et al. Preliminary exploration of the theoretical basis for "Toxic" pathogenic factors leading to chronic heart failure [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2014, 29(6): 1785-1790.
- [25] 杨梦, 胡思远, 胡志希, 等. 基于“虚气留滞”理论探讨慢性心力衰竭的发病机理 [J]. *环球中医药*, 2019, 12(12): 1779-1782.
YANG M, HU S Y, HU Z X, et al. Exploring the pathogenesis of chronic heart failure based on the theory of "Retained Qi and Stagnation" [J]. *Glob Chin Med*, 2019, 12(12): 1779-1782.
- [26] 廖晓倩, 范星宇, 黄淑敏, 等. 基于证素辨证的心力衰竭精准辨证模式探析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7): 1119-1123.
LIAO X Q, FAN X Y, HUANG S M, et al. An exploration of a precision pattern differentiation model for heart failure based on syndrome differentiation of pathogenic factors [J]. *J Basic Chin Med*, 2023, 29(7): 1119-1123.
- [27] ZHOU Z, YANG W, YU T, et al. GPR120 promotes neutrophil control of intestinal bacterial infection [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2190311.
- [28] RADA B. Neutrophil Extracellular Traps [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1982: 517-528.
- [29] XU X, WU Y, XU S, et al. Clinical significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis [J]. *Thromb J*, 2022, 20(1): 63.
- [30] 韩景献. “三焦系统”构成的中西医内涵及其在脏腑气血和精神情志中的作用 [J]. *中医杂志*, 2025, 66(21): 2292-2296.
HAN J X. The Chinese and Western medical implications of the "Triple Burner System" and Its role in Zang-Fu organs, Qi and blood, and mental-emotional states [J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 66(21): 2292-2296.
- [31] 金雨静, 翟昊剑文, 黄世敬. 从“脑-心-三焦”关联探讨抑郁症病机 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(4): 219-226.
JIN Y J, ZHAI W J W, HUANG S J. Exploring the pathogenesis of depression through the "Brain-heart-triple burner" connection [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(4): 219-226.
- [32] GU L, XIA Z, QING B, et al. The core role of neutrophil-lymphocyte ratio to predict all-cause and cardiovascular mortality: A research of the 2005-2014 national health and nutrition examination survey [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 847998.
- [33] ZHANG X L, WANG T Y, CHEN Z, et al. HMGB1-promoted neutrophil extracellular traps contribute to cardiac diastolic dysfunction in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(4): e023800.
- [34] 张琦, 陈芸儿, 祝欣欣, 等. 炎症在射血分数保留型心力衰竭中的作用研究进展 [J]. *生理学报*, 2023, 75(3): 390-402.
ZHANG Q, CHEN Y E, ZHU X X, et al. Advances in research on the role of inflammation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Acta Physiol Sin*, 2023, 75(3): 390-402.
- [35] HE L, LIU R, YUE H, et al. Interaction between neutrophil extracellular traps and cardiomyocytes contributes to atrial fibrillation progression [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 279.
- [36] MANG G, CHEN J, SUN P, et al. Von Willebrand factor

- exacerbates heart failure through formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37):3853-3867.
- [37] LUO J, SHEN S, XIA J, et al. Mitochondria as the essence of Yang Qi in the Human body [J]. *Phenomics*, 2022, 2(5): 336-348.
- [38] KNOWLTON A A, CHEN L, MALIK Z A. Heart failure and mitochondrial dysfunction: The role of mitochondrial fission/fusion abnormalities and new therapeutic strategies [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(3): 196-206.
- [39] 姚舒宁, 孙婉婷, 陈珍雨, 等. 恶性肿瘤所致高凝状态的病理机制与中西医防治研究[J]. *中草药*, 2025, 56(21): 8005-8014.
- YAO S N, SUN W T, CHEN Z Y, et al. Pathological mechanisms of hypercoagulable state induced by malignant tumors and research on prevention and treatment by Chinese and Western medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(21):8005-8014.
- [40] DÖRING Y, LIBBY P, SOEHNLEIN O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: Recent experimental and clinical insights [J]. *Circ Res*, 2020, 126(9):1228-1241.
- [41] DÖRING Y, SOEHNLEIN O, WEBER C. Neutrophil extracellular traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis [J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 736-743.
- [42] PERDOMO J, LEUNG H. Immune thrombosis: Exploring the significance of immune complexes and NETosis [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(10):1332.
- [43] 屈培荣, 彭煜暄, 刘鑫, 等. 从虚瘀毒并治探讨急性冠状动脉综合征血栓及抗血栓药物相关出血防治[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(9): 1127-1131.
- QU P R, PENG Y X, LIU X, et al. Prevention and treatment of thrombosis and antithrombotic drug-related bleeding in acute coronary syndrome based on the combined treatment of deficiency, stasis, and toxin patterns [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 45(9):1127-1131.
- [44] 叶嘉豪, 吴子政, 张焱, 等. 基于 AMPK/Drp1 通路探讨丹红注射液对慢性心力衰竭大鼠线粒体动力学的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(16):126-135.
- YE J H, WU Z Z, ZHANG Y, et al. Mechanism of action of Danhong injection on mitochondrial dynamics in rats with chronic heart failure via the AMPK/Drp1 pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(16): 126-135.
- [45] 王小玲, 张军平, 许颖智. 论毒邪理论在心系疾病中的运用 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(8):2090-2093.
- WANG X L, ZHANG J P, XU Y Z. Application of the theory of toxic pathogens in diseases of the heart system [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2012, 27(8):2090-2093.
- [46] 陈明达. 从毒论治在中风病中的价值和运用[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(3):667-669.
- CHEN M D. The value and application of toxicology-based treatment in stroke management [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2015, 30(3):667-669.
- [47] PIGNATARO G, GEMMA S, PETRUCCI M, et al. Unraveling NETs in sepsis: From cellular mechanisms to clinical relevance [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7464.
- [48] ZHANG J, SHAO Y, WU J, et al. Dysregulation of neutrophil in sepsis: Recent insights and advances [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1):87.
- [49] 张赛, 樊明媛, 袁久术, 等. 中医药调控中性粒细胞胞外诱捕网机制防治代谢性疾病的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(1):78-93.
- ZHANG S, FAN M Y, YUAN J S, et al. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in regulating neutrophil extracellular traps for the prevention and treatment of metabolic diseases [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2025, 50(1):78-93.
- [50] 刘武超男, 李定祥, 杨乐, 等. 化瘀解毒方调控 NETosis 防治瘀毒互结型急性脑梗死后脑缺血损伤的机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252301.
- LIU W C N, LI D X, YANG L, et al. Mechanistic study on the regulation of NETosis by blood-stasis-resolving and toxin-clearing formula for preventing and treating cerebral ischemic injury in acute cerebral infarction with combined blood-stasis and toxin patterns [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20252301.
- [51] 张翌蕾, 崔应麟. 毒邪学说研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10):5074-5076.
- ZHANG Y L, CUI Y L. Advances in research on the theory of toxic pathogens [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(10):5074-5076.
- [52] XIE C, ZHANG Y, ZHU B, et al. Exploring the pathways of drug repurposing and *Panax ginseng* treatment mechanisms in chronic heart failure: A disease module analysis perspective [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12109.
- [53] CARRESI C, SCICCHITANO M, SCARANO F, et al. The potential properties of natural compounds in cardiac stem cell activation: Their role in myocardial regeneration [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1):275.
- [54] JIANG Y, ZHAO Q, ZHANG T, et al. Ginsenoside Rb₁ inhibits M1 macrophages-induced IGFBP2-mediated endothelial-mesenchymal transition to alleviate myocardial fibrosis in mice with chronic heart failure [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2025, 61(7):848-861.
- [55] PENG Y, LIAO B, ZHOU Y, et al. Ginsenoside Rb₂ improves heart failure by down-regulating miR-216a-5p to promote autophagy and inhibit apoptosis and oxidative stress [J]. *J Appl Biomed*, 2023, 21(4): 180-192.
- [56] 李玄, 林祉均, 陈梓欣, 等. 基于中性粒细胞胞外诱捕网探讨暖心康改善缺血性心力衰竭小鼠心功能的机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2): 175-178, 285-287.
- LI X, LIN Z J, CHEN Z X, et al. Mechanism of Warm Heart Kang in improving cardiac function in ischemic heart failure mice based on neutrophil extracellular traps [J]. *Chin Arch*

- Tradit Chin Med, 2024, 42(2): 175-178, 285-287.
- [57] 闫思彤, 杨莺. 阴阳维脉视角下心衰创新病机及防治模式探讨[J]. 中华中医药学刊, 2025, doi: 21.1546. R. 20251106. 1048. 010.
- YAN S T, YANG Y. Discussion on innovative pathogenesis and prevention and treatment models of heart failure from the perspective of Yin-Yang and meridian theory[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, doi: 21.1546. R. 20251106. 1048. 010.
- [58] QI M, HUANG H, LI Z, et al. Qingxin Jieyu granule alleviates myocardial infarction through inhibiting neutrophil extracellular traps via activating ANXA1/FPR2 axis [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156147.
- [59] QI J, GAO X, HAN Y, et al. Qing-Xin-Jie-Yu granule attenuates myocardial infarction-induced inflammatory response by regulating the MK2/TTP pathway [J]. Pharm Biol, 2025, 63(1): 128-140.
- [60] ZHANG S, CAI Q, QI J, et al. Pharmacodynamics of Qingxin Jieyu Granules for treatment of atherosclerosis and its regulatory mechanism for lipid metabolism [J]. J South Med Univ, 2024, 44(8): 1518-1528.
- [61] 陈一帆, 褚剑锋, 姜众会, 等. 清心解瘀颗粒调控线粒体自噬对C57BL/6小鼠心肌梗死后心室重构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(6): 70-78.
- CHEN Y F, CHU J F, JIANG Z H, et al. Effects of Qingxin Jieyu granules on mitochondrial autophagy regulation and its influence on ventricular remodeling after myocardial infarction in C57BL/6 mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(6): 70-78.
- [62] 何晨晨, 韦琛谊, 吕正豪, 等. 清心解瘀颗粒抗动脉血栓形成及对TNF- α 诱导的EA.hy926细胞中Akt/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3): 89-97.
- HE C C, WEI C Y, LYU Z H, et al. Qingxin Jieyu granules inhibit arterial thrombosis formation and modulate the Akt/NF- κ B signaling pathway in TNF- α -induced EA.hy926 cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(3): 89-97.
- [63] 杜天依, 鞠建庆, 杨琳, 等. 基于“瘀毒”理论探讨中性粒细胞外诱捕网在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(4): 503-506.
- DU T Y, JU J Q, YANG L, et al. The Role of neutrophil extracellular traps in atherosclerosis based on the theory of "Stagnant Blood Toxin" [J]. Chin J Integr Med, 2023, 43(4): 503-506.
- [64] 吴斯佳, 吴浩南, 李盈盈, 等. 痰瘀同治优化方抑制NETs生成对心肌缺血再灌注无复流大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(23): 30-39.
- WU S J, WU H N, LI Y Y, et al. Protective effects of an optimized formula targeting both phlegm and blood stasis on no-reflow in myocardial ischemia-reperfusion rats by inhibiting NETs generation [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(23): 30-39.
- [65] 唐丹丽, 佟琳, 张华敏, 等. 痰瘀同治方对高脂血症心肌缺血再灌注损伤大鼠血脂、血液流变及炎症因子的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 249-252.
- TANG D L, TONG L, ZHANG H M, et al. Effects of a formula for simultaneous treatment of phlegm and blood stasis on lipid profile, hemorheology, and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia and myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Chin Mater Med, 2013, 38(2): 249-252.
- [66] 吴斯佳, 李盈盈, 吴浩南, 等. 痰瘀同治优化方调节cGAS/STING通路抑制炎症改善心肌缺血再灌注无复流[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251639.
- WU S J, LI Y Y, WU H N, et al. Optimized formula for simultaneous treatment of phlegm and blood stasis regulates cGAS/STING pathway to inhibit inflammation and improve No-reflow in myocardial ischemia-reperfusion [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251639.
- [67] 杨莹, 李想, 唐丹丽, 等. 基于转录组学和蛋白组学探讨痰瘀同治优化方抗高脂血症作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20251011.701.
- YANG Y, LI X, TANG D L, et al. Mechanism of action of an optimized formula for treating hyperlipidemia by simultaneously addressing phlegm and blood stasis based on transcriptomics and proteomics [J]. Chin J Chin Mater Med, 2025, doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20251011.701.
- [68] 唐丹丽, 石晓雯, 周明眉, 等. 痰瘀同治方对缺氧复氧诱导心肌细胞AMPK-mTOR自噬信号通路的影响及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 435-440.
- TANG D L, SHI X W, ZHOU M M, et al. Effects and mechanisms of a formula for simultaneously treating phlegm and blood stasis on the AMPK-mTOR autophagy signaling pathway in hypoxia-reoxygenation-induced myocardial cells [J]. Chin J Integr Med, 2018, 38(4): 435-440.

[责任编辑 顾雪竹]