

基于“四位一体”探析炙甘草汤治疗冠心病机制

夏明月¹, 崔向宁^{2*}, 司国民^{3*}, 彭敏³, 李雯雯¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250014;

2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100032;

3. 山东省立医院, 济南 250000)

[摘要] “四位一体”是基于“性、位、势、证”四维角度辨识经方的研究思路,可通过多维度、立体化地分析经方,探讨炙甘草汤治疗冠心病的机制,更好地领会仲景的辨证论治思想。冠心病发病以虚为本,炙甘草汤通过“性、位、势、证”四位发挥治疗冠心病的作用:方性为辛甘而温,甘可补虚,辛以宣阳化阴散余邪,温以行阳气、补血液、鼓动脉行;方位为脉,可恢复血液在脉道的正常运行,改善冠状动脉狭窄及缺血缺氧状态;方势为向内向上,润补与温散并行,大补脏腑之虚,增津液益营血,且散寒凝,合之以疗胸痹;方证为津枯血燥、阴阳气血虚损证,初为“脉结代、心动悸”而立,现已被广泛运用于十大系统,70多种中西医病种,尤以心血管疾病为多。炙甘草汤“一体”是由多药组成,又发挥着部分之和大于整体的作用;“一体”治疗冠心病的药理机制包括抗炎、保护缺血再灌注损伤、调节心肌细胞膜离子通道、参与心房结构重构、造血等,其治疗冠心病的机制与临床疗效得到了临床和实验的验证。使用“四位一体”思想分析经方,使方证结合,对临床应用及经方的现代化发展具有重要意义。

[关键词] 四位一体;炙甘草汤;冠心病;经典名方

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0218-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212396

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211022.1710.006.html>

[网络出版日期] 2021-10-25 8:39

Mechanism of Zhigancao Tang Against Coronary Heart Disease: An Exploration Based on Thought of "Four in One"

XIA Ming-yue¹, CUI Xiang-ning^{2*}, SI Guo-min^{3*}, PENG Min³, LI Wen-wen¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100032, China;

3. Shandong Provincial Hospital, Jinan 250000, China)

[Abstract] "Four in one" is a research idea of identifying the classic prescriptions from the following four dimensions: "nature, location, tendency, and syndrome". The multi-dimensional analysis of the mechanism of classic prescription Zhigancao Tang in treating coronary heart disease helps to understand the syndrome differentiation and treatment thoughts of ZHANG Zhong-jing. The coronary heart disease results from deficiency. The efficacy of Zhigancao Tang in treating coronary heart disease can be elucidated from the "nature, location, tendency, and syndrome". In terms of nature, Zhigancao Tang is pungent and sweet in flavor and warm in property, with the sweet responsible for tonifying deficiency, the pungent for dispersing Yang, resolving Yin, and eliminating surplus pathogen, and the warm for moving Yangqi, nourishing blood, and promoting blood circulation. In terms of location, Zhigancao Tang mainly acts on vessels for restoring the normal circulation of

[收稿日期] 20210813(009)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973842);山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH349)

[第一作者] 夏明月, 硕士, 从事中医心血管内科工作, E-mail: 1547110417@qq.com

[通信作者] * 崔向宁, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合心血管内科工作, E-mail: cuixiangning126@126.com;

* 司国民, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合脑病、肾病及伤寒论方证临床应用研究, E-mail: sgm977@126.com

blood in the vessels and improving coronary artery stenosis and the resulting ischemia and anoxia. In terms of tendency, Zhigancao Tang tends to affect the upper and inner parts of the body to tonify deficiency in Zangfu organs, promote fluid production, nourish nutrient blood, and dissipate cold simultaneously, thus alleviating chest impediment. In terms of syndrome, Zhigancao Tang is applicable to fluid exhaustion with blood dryness and Yin-yang-qi-blood deficiency syndrome, manifested as regularly or irregularly intermittent pulse and severe palpitation. Zhigancao Tang has been widely used for the treatment of over 70 diseases classified into 10 systems, especially the cardiovascular diseases, in traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine. As the "one" of "four in one", Zhigancao Tang is composed of multiple Chinese herbs and its therapeutic effect is superior to the sum of its parts. It ameliorates the coronary heart disease by resisting inflammation, protecting against ischemia-reperfusion injury, adjusting the ion channels of myocardial cells, and participating in atrial remodeling and hematopoiesis. Its mechanism and clinical efficacy in the treatment of coronary heart disease have been verified by clinical and experimental studies. The utilization of the thought of "four in one" to analyze classical prescriptions enables the combination of prescriptions with syndromes, which is of great significance to the clinical application and modern development of classical prescriptions.

[**Keywords**] four in one; Zhigancao Tang; coronary heart disease; famous classical formulas

冠心病现已成为威胁全人类身心健康的主要疾病之一^[1-3],国内外对冠心病的证治研究也愈加重视。中医对冠心病的研究至今仍多遵循《黄帝内经》与《伤寒论》的理论指导,经方以《黄帝内经》为依据,组方严谨,配伍精当,经千百年的临床实践验证,显示出很高的实用性。历代伤寒学家提出了不同的经方研究方法,然而,经方的现代化研究仍处于起步阶段^[4],如何将经方的应用与现代医学模式相联系成为经方发展的一大问题。基于此,司国民教授提出“四位一体”的经方研究思路,从“性、位、势、证”四维角度辨识经方,以指导临床治疗^[5]。本文基于“四位一体”经方理论,多维度、立体化地分析炙甘草汤治疗冠心病的机制,以期对经方学习提供新的思路。

1 四位一体概念阐释

“四位一体”是由司教授提出的一种经方研究方法,“四位”是指经方的“性、味、势、证”四要素,“方性”是指经方的四气(寒热温凉)及五味(酸苦甘辛咸);“方位”指方剂作用于人体的具体部位,如表里、脏腑、三焦、筋脉肉皮骨等;“方势”指方剂在人体中的作用趋向,如向内向外、向上向下、开阖补泻等;“方证”即方剂的功效、主治及适应证,既包括中医证候,也包括西医疾病。“一体”是指一张经方的四要素所构成的整体框架,是对一个经方的整体认识。从“四位一体”角度分析经方,可使每张经方从多维度辨识和应用。

“四位一体”研究思路借鉴了中药的药性理论。中药药性包括药物的性、味、归经、功效等属性,

中药治疗疾病是通过不同的药性纠正人体阴阳气血的偏颇。方剂是由药物组成的,通过药物加减、药量加减以及剂型更换,药物之间发挥不同的配伍作用,其组成方剂的功用主治也随之发生变化,如《医学源流论·方药离合论》云:“方之既成,能使药各全其性,亦能使药各失其性,操纵之法,有大权焉,此方之妙也。”因此,方剂的功效与中药的性能息息相关,通过中药之间“君臣佐使”的配伍组合,使方剂具有类似于中药四气、五味、归经、升降浮沉的特点。从“性、位、势、证”四要素辨识经方,可以帮助经方学习者更简、便、准地使用经方,推动经方的现代化应用。

2 炙甘草汤之四位一体辨析

2.1 炙甘草汤之性 伤寒者,寒邪入侵为病也,炙甘草汤为汗伤荣血,或病人素体内虚,又为寒邪作祟;且条文描述结代脉为“阴也”,因此病属寒证、虚证。“虚者补之,寒者温之”,故炙甘草汤为温热补剂。《圣济经》曰:“津耗散为枯,五脏痿弱,荣卫涸流,温剂所以润之。麻仁、阿胶、麦门冬、地黄之甘,润经益血,复脉通心也。”亦明言炙甘草汤为甘温之润剂。

药物之性决定方剂之性,根据《神农本草经》对药物性味描述,炙甘草汤组成药物皆为甘或辛味,故方味为甘、辛。甘能补虚,补可去弱。炙甘草、人参、大枣之甘补不足之气,麻仁、阿胶、麦门冬、地黄之甘,润经益血,复脉通心。阴无阳则不能化气,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》^[6]:“辛甘发散为阳”,“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰”,

故在大队滋阴药中加桂枝、生姜。生姜味辛，中焦阳明之宣品也；桂枝性温气辛色丹，枝性在上主行心气者也。郭姣教授提出运用辛味药治疗糖尿病冠心病，可升降气机，泻浊通脉，“量少而功著”^[7]。邱海丽^[8]通过对826例胸痹古今医案分析统计，发现在药味统计中，辛药和甘药的使用比例位居第二、三位，其中，桂枝、炙甘草出现的频率高达31.235%，28.935%，可见古今医家皆重视辛甘药在胸痹中的应用。

参、姜、桂、酒为补益卫气之阳药，皆为温性；地、胶、麦、麻、草、枣虽为补益营血之阴药，但多为平性或温性。甘草为本方君药，首载于《神农本草经》^[9]：“甘草，味甘平，生川谷。治五脏六腑寒热邪气，坚筋骨，长肌肉，倍力。”《本草备要》^[10]云：“甘草，味甘。生用气平……炙用气温，补三焦元气而散表寒……入润剂则养阴血。”可见炙甘草为甘温之品，存甘草之用而加气温之性，更有温补心阳，养益阴血之功。大枣重用三十枚之多，据药典载，大枣甘温，可补血复脉而缓于上。诸药之中唯地黄性寒，《医学衷中参西录》^[11]曰：“试观方中诸药，惟生地黄（即干地黄）重用一斤……多用又恐其失于寒凉，故煮之以酒七升……是酒性原热，而又复久煮，欲变生地黄之凉性为温性者，欲其温补肾脏也。”可见，地黄经清酒久煮后药性由寒转温，有温补肾气、水火既济以鼓动脉行之效。有研究指出，心气虚弱与冠状动脉病支数以及血运重建术有密切关系^[12]。丁邦晗等^[13]通过分析278例冠心病患者的心电图，发现陈旧性心肌梗死患者中阳虚证比其他证型的比例更高。现代药理实验发现，辛温通阳中药能改善冠心病急性心肌缺血，提高氧化应激水平，降低炎症反应^[14]。因此温热药在冠心病中的使用是重要且必要的。

2.2 炙甘草汤之位 《伤寒论》^[15]第177条描述炙甘草汤主病为“伤寒脉结代、心动悸，炙甘草汤主之”。后世又名复脉汤，故炙甘草汤之“位”当在脉。《灵枢经》^[16]曰：“壅遏营气，令无所避，是谓脉。”脉属“五体”之一，既指血脉，或脉道、脉管，是气血运行的通道；也指脉象、脉搏。血液在脉道中正常运行是以心气充沛、血液充盈、脉道通利为基础。

心气充沛是心主血脉的重要动力。心主通明，心脉以通畅为本。甘草，《大明本草》云其：“通九窍，利百脉”，又加桂枝色丹气温味辛，可行心气，通脉络，二药恰为仲景的桂枝甘草汤，可补助心阳，助心恢复烛照万物的通明之性”。张锡纯在《医学衷

中参西录》^[11]中论到：“脉之所以跳动有力者，实赖肾气上升与心气相济”，故方中重用地黄入肾经，恢复肾主脏腑气化之权，上济心阳。且地黄养阴生津，主络脉绝伤，可荣筋骸，润经脉，以复脉。

血液充盈是脉管正常搏动的物质基础。《血证论》^[17]言：“治血者必治脾为主。”观方中除生姜皆为甘药，甘可养脾健胃，故此方以健脾胃之气为本，开血之源。仲景常用人参甘草固脾胃充中气，在此方中亦如是，且甘草炙用，补力更著。又重用“脾之果”大枣三十枚之多以安中养脾。桂、甘草、姜、枣为桂枝汤去芍药，桂枝汤为和营之首功，但因芍药性敛，有滞阳之弊，故去之。麦冬、生地黄、阿胶、麻仁以滋阴润经，增其脂液。诸药调和，共奏补血之功，故唐宗海言“生血之方无过于复脉汤”。

脉道通利是血液运行的基本条件。津液入脉，津液枯则脉道燥结不通，故方中重用柔润之品以滋津液，通脉道。甘草“大小不齐傍多须络，有若络脉之行地中，资通经络者也”^[18]；地黄分数独甲，《神农本草经》言其主络脉绝伤，是用其脂液益水液，润泽经脉，荣养筋骸^[9]；麦冬“主治心腹结气、伤中、伤饱、胃络脉绝、羸瘦短气，亦系能补能润能通之品”^[19]；麻仁亦主续绝份，四味并能复脉，又加大枣“肉厚含津，津液紧帖于肉，不能挤泌而分”^[20]，可大补津液。诸药和之，不仅补津液以充血脉，且能疗络脉伤，通脉道。

现代医家将“脉”与现代医学相联系，认为脉即血管。如吴以岭院士指出，“脉”是容纳血液的组织器官和运行血液的通道，血脉又逐级细化出网络分支脉络，这与现代解剖学对血管的认识是一致的——从大血管、中小型血管至微血管逐级细化，由此构建脉络学说^[21-22]。《黄帝内经·灵枢·营卫生会》^[16]提出营卫循脉而行：“营在脉中，卫在脉外，营周不休。”《医宗金鉴》^[23]曰：“（卫荣）以其定位之体而言，则曰气血，以其流行之用而言，则曰营卫。”故营卫循行则是血液循环。综上所述，中医之营卫-脉-营卫循行与现代医学之血液-血管-血液循环相对应。因此，炙甘草汤通过益心气，充营血，通脉道，实则恢复了血液在血管中的正常循环，有利于改善冠状动脉狭窄及心肌缺血缺氧状态，恢复血液在脉道的正常运行，共奏复脉之功。临床及文献数据挖掘显示，以脉络学说为指导治疗冠心病心绞痛、心律失常、心衰等心血管疾病疗效确切，为中医治疗冠心病提供了新的思考方向^[24-25]。

2.3 炙甘草汤之势 在《伤寒论》中，炙甘草汤是每

日服用剂量最大的一张经方,且煎煮时间最长,非重剂无以起沉痾^[26]。《易简方论》云:“补药须封固,慢火久煎。”且炙甘草汤证为素体血气衰微,后感寒邪未解。从煎煮方法和证候特点可见炙甘草汤证气血大亏,已成危机之象。以证测方,该方之势向内向上,为补为润,兼以辛散外邪。如《医方论》言:“温散与清润并行,使外邪清,则正气醒,而血脉复也。”

炙甘草汤被誉为“千古补方之祖”,其润补之势作用有三,一者益心气,二者生化血,三者补津液,前文方位已有详论,故不赘述。然炙甘草汤虽为大补之剂,但方中重用清润药,使整方滋而不腻,刚柔相济。麻仁质润多脂,入大肠润肠通便,滋养肠胃,以免火燥血枯,又补津养血,宣阴津于阳分;麦冬为清润之品,滋阴生津,清心养血;阿胶阿胶质润,为血肉有情之品,可导血之流,如《伤寒溯源集》^[27]言:“济为十二经水中之阴水,犹人身之血脉也,故用以导血脉。”且重用地黄益水液,润经脉。诸药和之,润经血,补阴津,通血脉,治络伤。

温散之势作用有二,一者通阳化阴,二者散余邪。无阳无以化阴,故在润补的基础上,加桂枝、生姜,以辛甘之味通阳,有云蒸雨施之效。太阳与少阴相表里,太阳受邪,直达少阴,令手少阴心病。伤寒之表未罢,一味滋补,有闭门留寇之嫌,故加桂枝、生姜以辛温宣通祛邪,且枣姜之量远多于姜桂,动中有守,以免过散伤气。临床证实冠心病患者多在寒冷季节发病,有研究发现,寒凝患者的冠状造影有明显病变^[28]。可见,外寒内侵与冠心病有着密切联系,在空调冷饮普遍的现代,更应注重寒邪对人的影响。

方中诸药皆为甘味,大甘则缓于上。陈修园在《金匱要略浅注》^[29]中说:“阴邪乘于阳位,即胸痹而痛,所以然者,责其上焦阳气极虚也。”胸痹责之上焦阳气虚衰,寒邪趁机而入,寒凝心脉而血脉凝滞不通,发为胸痹。心脏位于上焦,冠心病为心脏缺血缺氧性病变,故炙甘草汤缓于上,补上焦阳气之虚,以治胸痹。

2.4 炙甘草汤之证

2.4.1 炙甘草汤的古代证治 炙甘草汤在《伤寒论》的177条中是太阳伤寒证,经汗下误治,汗伤荣血且损及心阴心阳,出现了脉结代,心动悸的症状,是大虚之象。“悸者,心忪是也。”宋代成无己在《伤寒明理论·悸》中如是言:“其气虚者,由阳气内弱,心下空虚,正气内动而为悸也。”炙甘草汤的“心动

悸”与“脉结代”同见,当属心之阴阳气血俱虚,心失所养,鼓动无力所致,后代医家亦遵循仲景思想,多用于治疗心系疾病之虚证。

古籍中医家对炙甘草汤的功效记载整理见表1,其功效包括复脉,通心,润经,生血,养阴,通阳,益气,生津,散寒,补中,尤以治疗阴虚、气虚、血虚证为多,这也是仲景“存津液”“保胃气”思想的体现。历代医家基于对病机的理解,对炙甘草汤灵活运用在其他不同的病症中。孙思邈在《千金翼方》将此方用于治“虚劳不足,汗出而闷,脉结悸”的危急病。《卫生宝鉴》用治阴虚津伤致胃不能顺降之呃逆;《外台秘要方》用其治肺中阴虚内热,津液亏耗所致的“肺痿之心中温温液液,涎唾多”;叶天士在《叶氏医效秘传》中提出炙甘草汤所主舌象:“舌淡红无色者,或干而色不荣者……当用炙甘草汤,不可用寒凉药”。舌淡红无色则心脾气血虚,干而色不荣是胃中津气亡之象;《类证治裁》载炙甘草汤加犀角汁治气津两伤而“舌焦而齿燥,唇血燥裂者,火织血涸”之“风痉”。吴鞠通在《温病条辨》中在炙甘草汤基础上加减化裁治疗温病之下焦亡阴病^[21],且将此方广泛运用在下焦津伤之内妇儿杂病中,收效显著;唐荣川在《血证论》中评价炙甘草汤“生血之源,导血之流,真补血之第一方”^[18],用以治疗血虚证。炙甘草汤的临床应用,体现了异病同治的思想,如张锡纯言:“而其人内亏实甚者,则《伤寒论》中炙甘草汤所主之证是也”^[11]。因此,临床上不必拘泥于脉结代,心动悸,凡病机为津枯血燥,阴阳气血虚损证,皆可运用炙甘草汤加减治疗。

2.4.2 炙甘草汤的现代临床证治 炙甘草汤现代临床应用极为广泛,以“炙甘草汤”为主题词检索近20年在中国知网中发表的文献,显示炙甘草汤证治涉及心血管系统、五官系统、神经系统、妇科系统等十余大系统,这与炙甘草汤病位在脉,以润补为势,补五脏之虚的四位一体观是统一的。其中,炙甘草汤在心血管疾病尤其是冠心病中的应用得到医家的重视,炙甘草汤对冠心病引起的心律失常、心绞痛、心肌梗死、缺血性心脏病具有确切的临床疗效,在中医证候、心电图、心肌酶谱、心功能指标、血液流变等方面均有显著改善。

熊兴江^[30]通过临床观察发现,炙甘草汤有复律、转窦、补虚作用,且能抗凝以预防血栓事件,又能止血治疗消化道出血;王永成等^[31]通过炙甘草汤可改善炎症因子水平,对心脏自主神经病变及炎症损伤有良好的修复作用;张志刚等^[32]、宋春雪^[33]研

表1 古籍中对炙甘草汤功效记载

Table 1 Records on efficacy of Zhigancao Tang in ancient books

著作	作者	功效
《圣济经》	赵佶	润经益血,复脉通心
《注解伤寒论》	成无己	益虚补血气而复脉
《丹溪手镜》	朱丹溪	润经而复脉,益阴血
《医宗金鉴》	吴谦	峻补其阴以生血,更通其阳以散寒
《临证指南医案》	叶天士	益肺气之虚,润肺金之燥
《温热经纬》	王孟英	养气血以通经脉;千古养阴之祖方
《医学衷中参西录》	张锡纯	提下陷之气,散中宫之滞,并以其心肾
《伤寒来苏集》	柯琴	滋阴以急和其里
《血证论》	唐宗海	大补中焦,受气取汁;补血第一方
《尚论篇》	喻嘉言	补胃、生津、润燥以复其脉;兼散邪
《金匱要略浅注补正》	唐宗海	生津润燥,养阴维阳
《伤寒经解》	姚球	生津液,润燥以安神;壮水以制阳光
《本草思辨录》	周岩	益营补中,通脉
《医学实在易》	陈修园	补经中之阴也
《金匱要略论注》	徐彬	虚劳中润燥复脉之神方也
《沈朗仲先生病机汇论》	沈朗仲	益虚而养神

研究报告炙甘草汤可改善老年慢性心衰病人心肌酶及血流动力学指标,对抑制心肌重塑及改善心功能疗效确切;王进等^[34]纳入64例冠心病不稳定型心绞痛患者发现,炙甘草汤加常规药物治心绞痛发作频率、心肌缺血次数及持续时间、心电图、血脂血流变的影响均优于对照组。张辰浩^[35]、申思^[36]观察发现,炙甘草汤可显著改善冠心病经皮冠脉介入术(PCI)术后平均心率水平,对于改善患者心肌微循环,减轻心肌再灌注损伤作用明显;应飞等^[37]、杜明远等^[38]通过对炙甘草汤治疗冠心病心律失常的临床文献进行Meta分析,显示炙甘草汤在提高心率、改善症状方面优于常规治疗,且不良反应小。炙甘草汤在治疗心律失常时并不限于功能性与器质性病变,且有双向调节心律作用^[39]。

2.5 炙甘草汤“一体”治疗冠心病的机制研究 经方的“性、位、势、证”四要素作为经方的核心要素,共同构成经方的“一体”,使每张经方得以立体化呈现。炙甘草汤作为一个整体,其药理作用的发挥应是基于“一体”性的,从而发挥各药物间“1+1>2”的作用。近年来,炙甘草汤治疗冠心病的疗效已赢得临床工作者的认可,对炙甘草汤治疗冠心病的机制研究也不断深入。根据近20年文献报道,对炙甘草汤“一体”治疗冠心病的药理机制进行总结。

2.5.1 抗炎作用 临床研究发现,炙甘草汤可降低

血清白细胞介素-6(IL-6)水平,减少C反应蛋白(CRP)合成,改善炎症状态,调控脂质代谢,从而降低冠心病患者斑块不稳定及高脂血症的发生率^[40]。IL-6,高敏超敏C-反应蛋白(hs-CRP),IL-2,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是冠状动脉粥样硬化形成的重要炎症因子,炎症因子水平可反应免疫功能强弱^[41]。陈兰英等^[42]复制气血两虚证心律失常大鼠模型,通过炙甘草汤喂药后发现,大鼠体内CRP, TNF- α , IL-2及IL-6水平均明显升高。可见炙甘草汤可能通过改善心肌细胞炎症反应及提高免疫力起到保护心肌的作用。核转录因子- κ B(NF- κ B)是一种核转录因子,可通过调控炎症因子、趋化因子的表达参与调控炎症、自身免疫等疾病,是联系炎症反应与凝血功能的桥梁^[43],参与动脉粥样硬化发生发展^[44-45]。研究表明,使用炙甘草汤治疗5d后,患者NF- κ B通路的相关蛋白NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α), p50, p65水平均明显升高^[46],说明该方可活化NF- κ B信号通路,发挥抗炎作用。

2.5.2 保护缺血再灌注损伤 炙甘草汤可通过多环节、多靶点保护缺血再灌注导致的心肌损伤。脱承德等^[47]、朱若凯等^[48]证明炙甘草汤及其部分提取物可抑制缺血再灌注造成的心肌组织丙二醛(MDA)及冠脉灌流液磷酸肌酸激酶(CPK),乳酸脱氢酶(LDH)升高,参与调节冠脉流量,超氧化物歧化酶(SOD)活性、心率及心肌细胞中Ca²⁺, K⁺含量,说明炙甘草汤可增强心肌抗氧化能力,降低心律失常发生率,保护心肌损伤。自噬现象在缺血再灌注中发挥重要作用^[49],哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是调节自噬最重要的一条通路,其表达与上游磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路有关^[50],启动PI3K/Akt/mTOR可抑制细胞过度自噬,保护心肌缺血再灌注损伤。通过检测PI3K, Akt, mTOR的表达,发现炙甘草汤可上调大鼠心肌内PI3K蛋白表达,进一步上调Akt, mTOR的磷酸化水平,且能提高其基因转录水平,从而抑制心肌细胞过度自噬,从而保护心肌细胞^[51]。在缺血性心脏病中,细胞凋亡是心肌细胞丢失的重要原因。促红细胞生成素(EPO)对心肌组织凋亡具有保护作用。研究发现, EPO通过PI3K/Akt通路,可抑制炎症因子的产生和释放,减少冠状动脉闭塞大鼠的缺氧心肌细胞凋亡,有助于预防心肌梗死^[52-53]。马鹏等^[54]的研究显示,炙甘草汤可上调促红细胞生成素受体(EPOR)水平,与EPO结合促进细胞增殖,这可能是炙甘草汤保护心肌的机制之一。

2.5.3 调节心肌细胞膜离子通道 张晓云等^[55]研究证实炙甘草汤对缺血缺氧导致的心肌电生理活动具有显著改善作用。炙甘草汤可引起心室肌细胞有效不应期及相对不应期延长,这一影响可能是通过膜离子通道电流发挥作用,但机制一直尚不明确。直至周承志等^[56]观察炙甘草汤对兔心肌细胞L-型Ca²⁺通道电流(ICa-L)的影响,将研究深入到细胞膜通道水平。ICa-L是钙通道阻滞剂的作用靶点,研究发现炙甘草汤可抑制ICa-L,其作用呈浓度依赖性增强^[56-57]。Ito是外向性钾电流,是治疗心律失常的重要靶点^[58];王清秀等^[59]研究表明,炙甘草汤含药血清可抑制Ito,延长动作电位时程(APD),发挥抗心律失常作用。INa是心肌细胞的内向电流,张道亮等^[60]实验发现,炙甘草汤含药血清对INa无明显作用。因此,炙甘草汤可通过调控ICa-L、Ito离子通道,发挥抗心律失常作用。

2.5.4 参与心房结构重构 国外一项实验通过观察新西兰兔快速起搏房颤模型中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,发现炙甘草汤能逆转房颤诱导的心肌纤维化,缩短房颤的发生时间。心房结构重构是房颤患者的显著改变,如纤维化、扩张、增厚等^[61]。其中,心肌间质纤维化是结构重构的突出表现,其主要特征是胶原在间质中沉积增加,MMP-9蛋白表达为衡量心肌纤维化的指标之一^[62-63]。马清华等实验发现,炙甘草汤可降低TNF-α水平,改善心房纤维化损伤^[64]。研究发现,血清TNF-α持续灌注可刺激心肌细胞凋亡、肥大,在心肌间质纤维化中有重要作用^[65-66]。

2.5.5 造血作用 马鹏等^[54]使用免疫组化检测炙甘草汤对脐静脉内皮细胞FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)表达的影响,发现炙甘草汤能显著下调FLT3的表达。FLT3是造血调控因子FL的受体,对树突细胞分化起重要作用。有研究发现,冠心病患者外周血树突细胞减少与血浆FLT3水平和树突细胞受损有关。因此,炙甘草汤能抑制FLT3的表达可能是炙甘草汤参与造血以及治疗冠心病的机制之一。

综上所述,炙甘草汤方性为辛甘而温,方位为脉,方势为润补与温散并行,方证为津枯血燥、阴阳气血虚损证,治疗冠心病的药理机制为抗炎、保护缺血再灌注损伤等。炙甘草汤之“四位一体”机制见图1。

3 结语

中医认为,冠心病的病机为本虚标实,病位在心脉。五脏虚衰是冠心病的发病基础,寒、痰、郁、

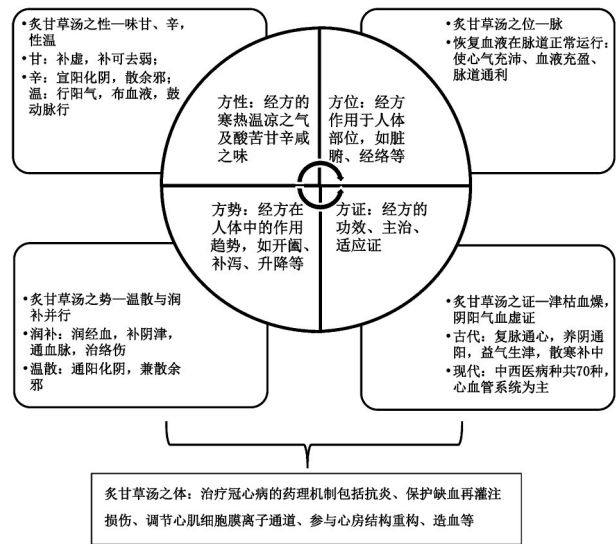


图1 炙甘草汤之“四位一体”机制

Fig. 1 "Four in one" mechanism of Zhigancao Tang

瘀、毒等邪实兼挟为病。本虚当补,通过益气养血,滋阴温阳,纠正脏腑之衰,且要尤其重视心气不足,加以温通、辛散之品。本文通过分析炙甘草汤组成药物的功效特点、煎煮方法,立足于《黄帝内经》《神农本草经》《伤寒论》等,结合后代伤寒医家的理论思想及临床应用,探讨了炙甘草汤的“性、位、势、证”四要素,得出炙甘草汤方性为辛甘而温,方位为脉,方势为向内,润补与温散并行,方证为津枯血燥、阴阳气血虚损证。其辛温之性可温通心脉,大甘缓于上使药性入上焦之心脉,其润补之势可大补脏腑之虚,增津液益营血,且能散寒凝,这与冠心病的病因病机特点是一致的。基于对炙甘草汤“一体”的药理分析,其治疗冠心病的药理机制包括抗炎、保护缺血再灌注损伤、调节心肌细胞膜离子通道、参与心房结构重构、造血等,其中,炙甘草汤通过NF-κB及PI3K/Akt/mTOR通路调控冠心病的机制或可成为重点研究方向之一。通过四位一体理论分析炙甘草汤的“性、位、势、证”及“体”,较全面地揭示了经方的内涵,炙甘草汤治疗冠心病机制有经典理论的支持,方证对应明确,应用炙甘草汤治疗冠心病的医案和药理研究亦不胜枚举,以期帮助学者更好地理解经方,将炙甘草汤应用于临床。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) key facts[EB/OL]. (2017-05-17) [2021-06-30]. <http://58.194.172.13:80/rwt/CNKI/https/P75YPLUYNBYT64LPPE/zh/news-room/fact-sheets/detail/>

- cardiovascular-diseases-(cvds).
- [2] GILLETTE M, MORNEAU K, HOANG V, et al. Antiplatelet management for coronary heart disease: advances and challenges[J]. *Cur Atheroscl Rep*, 2016, 18(6):35-39.
- [3] 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2019概要[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9):833-854.
- [4] 陈聪,付先军,王振国. 近20年张仲景经方研究的文献计量学分析[J]. *中医杂志*, 2017, 58(18):1594-1597.
- [5] 马宏博,彭敏,孟红艳,等. 基于桂枝汤谈“四位一体”经方研究思路[J]. *中医杂志*, 2020, 61(6):475-478.
- [6] 佚名. 黄帝内经·素问[M]. 田代华,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:5,9
- [7] 金英花,郭姣. 郭姣运用辛味药治疗糖尿病冠状动脉粥样硬化性心脏病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8):3562-3564.
- [8] 邱海丽. 基于古今医案数据分析的胸痹证治规律研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2008.
- [9] 佚名. 神农本草经[M]. 顾观光,辑. 北京:学苑出版社,2007:34,36.
- [10] 汪昂. 本草备要[M]. 北京:中国医药科技出版社,2019:6.
- [11] 张锡纯. 医学衷中参西录:下[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:947.
- [12] 王倩,羿雷,周亚楠,等. 心气虚与冠脉病变及心脏结构相关性研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(20):70-72.
- [13] 丁邦哈,杨敏,周珂,等. 胸痹心痛患者心电图改变与中医证型的关系[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(1):31-33.
- [14] 雷杰,段刚峰,郑琼莉. 辛温通阳中药对急性心肌梗死大鼠的保护作用及机制研究[J]. *中医药信息*, 2018, 35(6):11-16.
- [15] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:66.
- [16] 佚名. 灵枢经[M]. 田代华,刘更生,校注. 北京:人民卫生出版社,2005:54,75.
- [17] 唐宗海. 血证论[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:6,187.
- [18] 张志聪. 医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:931.
- [19] 吴塘. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:115,120-121.
- [20] 邹谢. 本经疏证[M]. 海口:海南出版社,2009:113.
- [21] 吴以岭,贾振华,常丽萍,等. 络病学说营卫理论指导血管病变防治研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1):1-10.
- [22] 吴以岭. 从络病学说论治冠心病心绞痛[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(4):71-74.
- [23] 吴谦. 医宗金鉴:上[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:6.
- [24] 李红蓉,贾振华,魏聪,等. 络病学说指导调和营卫气血治疗络络病变方药数据挖掘及用药规律分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(1):80-85.
- [25] 秘红英,魏聪,李红蓉,等. 以络病学说营卫理论为指导治疗冠心病心绞痛络气虚滞证辨治规律的数据挖掘[J]. *中医杂志*, 2018, 59(5):381-385.
- [26] 陈少芳. 《伤寒论》汤剂用量、煎法研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(7):73-76.
- [27] 钱潢. 伤寒溯源集[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:65.
- [28] 林侃,郑关毅,熊尚全,等. 冠状动脉病变程度及中医证型对冠心病患者左室重构的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(10):851-856.
- [29] 陈修园. 金匱要略浅注[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:91.
- [30] 熊兴江. 基于现代病理生理及CCU急危重症病例的炙甘草汤方证溯源及其复律、转竅、止血、升血小板、补虚临床运用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(18):3842-3860.
- [31] 王永成,马度芳,李晓. 炙甘草汤对心律失常气阴两虚证患者心率变异性及炎症因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(11):165-170.
- [32] 张志刚,芮素芳. 炙甘草汤与真武汤对老年慢性心衰患者血流动力学、血清MMP-9、TIMP-1及心肌酶谱影响的比较[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(10):61-64.
- [33] 宋春雪. 炙甘草汤联合西医常规治疗对老年慢性心力衰竭病人血流动力学及心肌酶的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(24):3981-3985.
- [34] 王进,杨晓艳,王晓东. 炙甘草汤治疗冠心病不稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2017, 19(6):67-69.
- [35] 张辰浩. 炙甘草汤治疗冠心病PCI术后缓慢性心律失常63例疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(20):2227-2229.
- [36] 申思. 炙甘草汤辅助治疗对急性心肌梗死PCI术后患者左心室功能及冠脉造影结果的影响[J]. *四川中医*, 2018, 36(1):86-89.
- [37] 应飞,尚菊菊,刘红旭. 炙甘草汤治疗缓慢性心律失常临床研究文献中的疗效分析[J]. *北京中医药*, 2018, 37(6):504-506.
- [38] 杜明远,宋志毅,朱婷婷. 炙甘草汤治疗冠心病室性早搏的Meta分析[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(5):

- 138-140.
- [39] 金津津,王凤荣. 炙甘草汤加减双向治疗心律失常认识[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(3):141-143.
- [40] WIRTZ P H, VON KÄNEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(11): 111-120.
- [41] 柯剑林. 炙甘草汤加减对脾肾阳虚型高脂血症患者微炎症状态的影响及干预机制[D]. 济南:山东中医药大学,2017.
- [42] 陈兰英,罗雄,罗颖颖,等. 炙甘草汤对气血两虚证心律失常大鼠血清炎症因子和心肌酶的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1631-1633.
- [43] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9):545-558.
- [44] HAO Y F, WANG X L, ZHANG F L, et al. Inhibition of notch enhances the anti-atherosclerotic effects of LXR agonists while reducing fatty liver development in Apo E-deficient mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 406:115211.
- [45] 唐利,高艳芳,李会龙. 炙甘草汤结合雷贝拉唑用药对上消化道出血患者凝血功能及NF- κ B信号通路的影响[J]. 新疆医科大学学报,2021,44(2):229-233.
- [46] 何培根,刘菁,冯协和,等. 炙甘草汤合血府逐瘀汤加减联合西药治疗慢性心衰(气阴两虚兼血瘀)的临床疗效及生活质量评价[J]. 中药药理与临床,2019,35(1):168-172.
- [47] 脱承德,李建省,刘野,等. 刘国安主任医师应用炙甘草汤治疗心悸经验[J]. 西部中医药,2012,25(4):33-35.
- [48] 朱若凯,陈奇,毕明. 炙甘草汤及有效成分配伍对猫缺血再灌注心脏触发活动及心肌损伤影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(6):27-29.
- [49] CAO D J, GILLETTE T G, HILL J A. Cardiomyocyte autophagy: remodeling, repairing, and reconstructing the heart [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2009, 11(6): 406-411.
- [50] 张升,吴友苹,顾利强,等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展[J]. 生命的化学,2018,38(2):213-223.
- [51] 郑旭颖,麻春杰,陈永真,等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨炙甘草汤抗大鼠MIR1致室速和室颤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(17):1-8.
- [52] REN R, XIAO X J. Erythropoietin pretreatment suppresses inflammation by activating the PI3K/Akt signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2):413-418.
- [53] TRAMONTANO A F, MUNIYAPPA R, BLACK A D, et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(4):990-994.
- [54] 马鹏,张泽渊,刘渊. 炙甘草汤与右归饮对脐静脉内皮细胞表面EPO受体及FLT3表达的影响研究[J]. 新中医,2014,46(11):203-204.
- [55] 张晓云,薛淑芳,陈立峰,等. 炙甘草汤干预缺氧对离体豚鼠心肌细胞跨膜电位的影响[J]. 中药药理与临床,2012,28(1):17-19.
- [56] 周承志,张道亮,王腾,等. 炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞钙电流的影响[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(7):468-471.
- [57] 蒋文平. 膜离子通道与心律失常[J]. 中华心血管病杂志,2002,30(4):198-199.
- [58] ELIZABETH P B, JOSEPH J L. Differential atrial versus ventricular activities of class III potassium channel blockers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 285(1):135-142.
- [59] 王清秀,杨淑红,王腾. 炙甘草汤含药血清对家兔心室肌细胞瞬时外向钾电流的抑制作用[J]. 微循环学杂志,2006,16(4):19-23,84,86.
- [60] 张道亮,周承志,王腾,等. 炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞钠电流的影响[J]. 湖北中医杂志,2006(7):5-7.
- [61] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:276-277.
- [62] DANIEIS A, VAN BIISEN M, GODSCHMEDING R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis [J]. *Acta physiologica*, 2009, 195(3):321-338.
- [63] MARTOS R, BAUGH J, LEDWIDGE M, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction [J]. *Circulation*, 2007, 115(7):888-895.
- [64] YOKOYAMA T, NAKANO M, BEDNARCZY J L, et al. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes [J]. *Circulation*, 1997, 95(7):1247-1252.
- [65] SUN M, DAWOOD F, WEN W H. et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction [J]. *Circulation*, 2004, 10(1):3221-3228.
- [66] 马清华,刘维琴. 炙甘草汤对房颤大鼠外周血TNF- α 表达的影响[J]. 中国中医急症,2012,21(1):68,74.

[责任编辑 王鑫]