

· 综述 ·

## 益气活血祛瘀类中药及其复方防治心力衰竭的作用和机制

陈佳萍<sup>1</sup>, 缪兴龙<sup>2</sup>, 丁苗苗<sup>1</sup>, 苏杨焱<sup>1</sup>, 刘昌孝<sup>1,3</sup>, 马江<sup>1\*</sup>, 何新<sup>1,2\*</sup>

(1. 广东药科大学, 广州 510006; 2. 天津中医药大学, 天津 300410;

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193)

**[摘要]** 心力衰竭是多种心血管疾病的终点,其患病率居高不下,患者一旦确诊通常需终生服药,严重影响患者生活质量。目前临床常用于治疗心力衰竭的药物主要包括血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和利尿剂,然而长期服用会导致低血压、体液耗竭、电解质紊乱等不良反应,甚至会导致患者死亡率增高。中医认为气虚血滞为心力衰竭之根本,“气不行则血不畅”,因此临床上多借助益气活血祛瘀类中药从内因外症两方面同时入手治疗心力衰竭。近期研究表明,黄芪、人参、三七、丹参、当归等益气活血祛瘀类中药及补阳还五汤、四妙勇安汤、芪苈强心胶囊、芪参益气滴丸等中药复方均具有良好的抗心衰作用,其机制主要包括抑制氧化应激和炎症反应、改善心肌纤维化和钙循环、保护线粒体功能等。该文基于心力衰竭的病理机制及信号通路,系统地阐述益气活血祛瘀类中药及其复方在防治心力衰竭中的药理作用、分子机制及临床应用研究进展,以期抗心力衰竭中药的开发和临床用药提供科学依据。

**[关键词]** 心力衰竭; 心肌纤维化; 钙循环; 益气活血祛瘀类中药; 纽约心脏协会功能(NYHA)分类

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)21-0221-14

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221203 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220419.0930.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-04-20 13:22

## Role and Mechanism of Chinese Medicinal Materials and Their Compound Formulas with Effects of Replenishing Qi, Activating Blood, and Dispelling Stasis in Prevention and Treatment of Heart Failure

CHEN Jiaping<sup>1</sup>, MIU Xinglong<sup>2</sup>, DING Miaomiao<sup>1</sup>, SU Yangyan<sup>1</sup>, LIU Changxiao<sup>1,3</sup>,

MA Jiang<sup>1\*</sup>, HE Xin<sup>1,2\*</sup>

(1. *Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;*

2. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300410, China;*

3. *State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)*

**[Abstract]** Heart failure with high prevalence is the endpoint of many cardiovascular diseases. Once diagnosed, patients usually need lifelong medication, which seriously affects their quality of life. The drugs commonly used to treat heart failure include angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, aldosterone receptor antagonists, and diuretics. However, the long-term use of those drugs can lead to side effects such as hypotension, depletion of body fluid, and electrolyte imbalance and even increase mortality. According to the theory of traditional Chinese medicine (TCM), Qi deficiency and blood stagnation is the major

**[收稿日期]** 2022-02-21

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82174209);广东省教育厅普通高校新冠肺炎疫情防控专项研究项目(2020KZDZX11240)

**[第一作者]** 陈佳萍,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:jiapingchan@163.com

**[通信作者]** \*马江,博士,讲师,从事中药药理学研究,E-mail:majorica@163.com;

\*何新,博士生导师,教授,从事中药药理学研究,E-mail:hexintn@163.com

cause of heart failure and when Qi is not moving, blood is not flowing. Therefore, the TCM clinical treatment of heart failure uses the Chinese medicinal materials which replenish Qi, activate blood, and dispell stasis to treat both internal cause and external symptoms. Recent studies have demonstrated that Chinese herbal medicines such as Astragali Radix, Ginseng Radix et Rhizoma, Notoginseng Radix et Rhizoma, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Angelicae Sinensis Radix, as well as the compound formulas such as Buyang Huanwutang, Simiao Yongantang, Qili Qiangxin capsules, and Qishen Yiqi drops, play a significant role in the prevention and treatment of heart failure via replenishing Qi, activating blood, and dispelling stasis. Inhibition of oxidative stress and inflammatory responses, mitigation of myocardial fibrosis, improvement of calcium cycling, and protection of mitochondrial function represent the key mechanisms for the treatment of heart failure with Chinese medicinal materials. Focusing on the pathogenic mechanisms and signaling pathways of heart failure, this paper systematically describes the pharmacological effects, molecular mechanisms, and research progress in the clinical application of Chinese medicinal herbs with effects of replenishing Qi, activating blood, and dispelling stasis and their compound formulas in the prevention and treatment of heart failure, aiming to provide scientific evidence for the development and clinical use of anti-heart failure Chinese medicinal materials.

**[Keywords]** heart failure; myocardial fibrosis; calcium cycling; Chinese medicinal materials with effects of replenishing Qi, activating blood, and dispelling stasis; New York Heart Association (NYHA) classification

心力衰竭(HF)是由心脏结构和功能缺陷导致的心室充盈和(或)射血功能受损引起的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。HF影响着全球2 600多万人,其患病率和发病率仍在逐年上涨<sup>[2]</sup>。据《2021年中国心血管病医疗质量报告》概要报道,2020年中国HF的平均总费用为17 388.8元, HF患者院内死亡率为1.6%<sup>[3]</sup>。据统计,平均每个HF患者需服用6种HF治疗相关的药物,78%的患者每年住院次数 $\geq 2$ 次<sup>[4-6]</sup>。HF患者会出现呼吸困难、外周水肿、恶心、食欲不振和疲劳等症状,生活质量极低。HF主要由高血压、糖尿病和缺血性心脏病引发;另外,心脏病、感染(如病毒性心肌炎)、心脏瓣膜缺陷、毒素(如酒精、细胞毒性药物)和长时间的心律失常等也会导致HF<sup>[4,7]</sup>。

现行治疗指南中HF的常规治疗药物是血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂和利尿剂。但是,长期使用上述药物会出现低血压、体液耗竭、电解质紊乱等不良反应<sup>[8]</sup>,因此临床上急需能够有效干预HF发展的疗法或药物。

中医理论中HF属于“心悸”“胸痹”“水肿”“喘证”等范畴,其病机为本虚标实、虚实夹杂<sup>[8]</sup>。本虚以气虚为主,常兼有阴虚或阳虚;标实为血瘀、痰浊、水肿<sup>[8]</sup>。因此中医多采用具有益气活血祛瘀作用的中药及中药复方改善HF相关症状。本文基于HF的病理机制及信号调节通路,系统阐述了益气活

血祛瘀类中药及其复方在防治HF上的药理作用、机制及临床应用研究进展,为抗HF中药的开发和临床用药提供参考。

## 1 HF的病理机制

HF的病理机制主要包括氧化应激、炎症、心肌纤维化、钙循环异常、线粒体功能障碍、细胞自噬和凋亡等(见增强出版附加材料)。

**1.1 氧化应激** 氧化应激,指活性氧(ROS)的生成与抗氧化防御机制间的失衡,其与HF的发生发展密切相关<sup>[9-10]</sup>。心肌梗死、血流动力学异常等心肌损伤导致氧化应激,使ROS严重积聚,可对心肌产生多种不利影响:①ROS严重影响心肌细胞的电生理,损伤心肌收缩功能<sup>[11]</sup>;②ROS还可提高兰尼碱受体2(RyR2)活性并抑制肌浆网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶(SERCA2a)活性,导致钙循环异常和肌丝钙敏感性降低,最终导致收缩功能障碍<sup>[12]</sup>;③ROS通过介导线粒体损伤和功能障碍,导致心肌细胞能量不足<sup>[10]</sup>;④ROS还具有促纤维化作用,他刺激心肌成纤维细胞(CFs)增殖,激活基质金属蛋白酶(MMP),导致细胞外基质(ECM)重塑<sup>[10]</sup>;⑤ROS通过激活多种肥大信号激酶和转录因子介导心肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

**1.2 炎症&纤维化** 大量研究证明,炎症反应和纤维化密切相关,相互促进<sup>[13]</sup>。HF常伴随着持续性的慢性炎症反应,这种慢性炎症在HF的发病机制中发挥着重要作用。缺血或血流动力学过载等原因导致的心肌损伤激活心脏的先天免疫反应,炎症

反应诱导白细胞浸润、募集中性粒细胞和单核细胞到心肌损伤部位并生成促炎因子和趋化因子,从而激活获得性免疫反应导致的慢性炎症,引发心肌细胞肥大、凋亡和心肌收缩功能障碍,最终导致HF<sup>[14]</sup>。此外,炎症反应诱导成纤维细胞分化为CFs,诱导胶原蛋白生成,最终形成心肌瘢痕,导致心肌纤维化和电信号传导受损<sup>[15]</sup>;并且通过CFs诱导内皮细胞粘附因子和单核细胞表达以激活基底外侧膜降解的基质金属蛋白酶[如基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)]活性及随后心脏中免疫细胞的浸润,并调节M1和M2型巨噬细胞间的平衡<sup>[16]</sup>。

**1.3 钙循环异常** HF是由兴奋-收缩耦合(EC)紊乱引起的病理生理状态,而EC本质上是钙循环引发的心肌收缩-舒张过程<sup>[17]</sup>。钙循环异常是指驱动肌肉收缩和舒张的细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放或再摄取功能异常,其中Ca<sup>2+</sup>释放过程主要涉及L型Ca<sup>2+</sup>通道(LTCC)和RyR2;Ca<sup>2+</sup>再摄取主要涉及SERCA2a和Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交换泵(NCX)<sup>[17]</sup>,其中,在HF的发展中发挥关键作用的钙循环蛋白主要是RyR2和SERCA2a<sup>[17]</sup>。心肌缺血等介导的心肌损伤致使细胞膜和线粒体膜损伤,线粒体三磷酸腺苷(ATP)生成减少,而线粒体ATP生成减少会损伤SERCA2a活性,导致肌浆网(SR)对Ca<sup>2+</sup>的再摄取不足,从而干扰收缩和舒张功能,导致HF的发生发展<sup>[18]</sup>。此外,在衰竭心脏中,RyR2通道被氧化、亚硝化和蛋白激酶A(PKA)等激酶过度磷酸化后异常开放,导致SR中Ca<sup>2+</sup>渗漏,从而减少随后激活过程中释放的Ca<sup>2+</sup>,导致收缩期钙瞬变幅度下降,最终导致心肌收缩力下降和心输出量减少<sup>[17]</sup>。此外,钙循环异常介导的细胞内Ca<sup>2+</sup>水平的增加也会引起心肌细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

**1.4 线粒体功能障碍** 线粒体功能障碍是HF发生和发展的标志之一。线粒体是细胞的“动力源”,心脏中约95%的能量都由线粒体提供,以维持心脏的生理功能<sup>[19]</sup>。线粒体不仅是ROS生成的重要场所,而且也是调节细胞死亡的关键细胞器。线粒体蛋白质、脂质和DNA由于氧化应激而丧失功能。心脏对ATP合成和耗氧量需求很高。心肌损伤诱发氧化应激,氧化应激影响ATP合成。一旦ATP的生成量不能满足心肌细胞的正常需要,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性就会受到影响,心肌细胞内的钠离子不能及时排出,导致细胞内钠超载,从而致使细胞内Ca<sup>2+</sup>超载<sup>[19]</sup>。ROS和Ca<sup>2+</sup>超载会心肌细胞线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,引发线粒体膜电位丧失、ATP合

成停止、线粒体肿胀破裂和心肌细胞死亡,进一步加剧HF的临床进程<sup>[20]</sup>。此外,线粒体DNA和蛋白被破坏会进一步激活炎症反应,使氧自由基生成增多,导致心肌细胞能量代谢异常、心肌损伤和心肌细胞死亡<sup>[21]</sup>。

**1.5 细胞自噬和凋亡** 正常生理条件下,自噬处于较低水平,研究表明较低水平的自噬是维持细胞形态和功能所必需的,细胞内自噬不足或过自噬过度激活都会影响细胞内有害蛋白和受损细胞器的清除并破坏细胞功能,引发自噬性损伤<sup>[22]</sup>。由氧化应激、代谢紊乱、线粒体膜通道开放失调等多种生理病理刺激触发自噬活性迅速升高,降解受损蛋白及细胞器以维持细胞的结构和功能。当心肌缺血时,自噬通过介导Beclin1信号通路、帕金森(Parkin)和哺乳动物雷帕霉素(mTOR)机制靶蛋白的表达来保护或损伤心肌细胞<sup>[23-24]</sup>。研究发现,衰竭心脏中自噬的上调是一种适应性反应(适度自噬),可以调节心肌细胞ATP代谢、有效消除氧化应激、避免线粒体功能障碍、延缓心室重构<sup>[25-26]</sup>。HF时,自噬通过介导单磷酸腺苷(AMP)/单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR信号通路或磷酸酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路上调激活自噬,发挥心脏保护作用<sup>[27]</sup>。但是,过度自噬会导致mPTP打开释放过量促凋亡因子,最终导致心肌细胞凋亡和坏死<sup>[28]</sup>。

## 2 HF相关的信号通路

与HF相关的主要通路包括PI3K/Akt、蛋白酪氨酸激酶/信号传导及转录活化因子3(JAK/STAT3)、Toll样受体/核转录因子- $\kappa$ B(TLR/NF- $\kappa$ B)、转化生长因子- $\beta_1$ /信号转导因子(TGF- $\beta_1$ /Smads)。这些信号通路与心肌细胞的增殖分化及凋亡等密切相关。心脏中的多条细胞通路协同作用,共同维持细胞形态、结构和功能。然而心肌梗死、缺氧或缺血等会导致心肌细胞损伤、内部炎症因子过度激活释放、细胞结构受损,最终致使心肌细胞能量失衡,心肌细胞凋亡。见增强出版附加材料。

**2.1 PI3K/Akt** PI3K/Akt通路广泛参与心脏功能的调控,包括心肌细胞生长、血管生成、葡萄糖代谢、心肌细胞凋亡与自噬的调节以及心脏中钙离子循环蛋白的活性调控。PI3K/Akt通过调控下游的信号分子[包括内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )、mTOR、叉头蛋白(FoxOs)等]保护心脏。

PI3K/Akt受上游效应子同源性磷酸酶-张力蛋

白(PTEN)调控,PTEN使3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)去磷酸化为4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2),从而抑制PI3K/Akt的激活;PTEN活性减弱可以激活PI3K/Akt通路,从而保护心肌<sup>[29]</sup>。

首先,PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路的激活促进一氧化氮(NO)的产生,减少ROS的生成,从而参与全身血压调节、血管扩张、血管重塑和血管生成并发挥抗凋亡作用<sup>[30-32]</sup>。PI3K/Akt还可通过上调抗氧反应元件(ARE)活性和随后的抗氧化酶的表达,促进心肌细胞生长增殖来发挥抗凋亡作用。除了抗凋亡作用外,PI3K/Akt磷酸化激活mTOR调控细胞凋亡和自噬,抑制FoxOs活性从而抑制线粒体自噬的启动以保护心脏<sup>[33]</sup>。其次,PI3K/Akt通路通过促进葡萄糖氧化和抑制脂肪酸氧化来保护心脏<sup>[34]</sup>。另外,PI3K/Akt信号通路的激活可能增加LTCC依赖的钙内流及上调SERCA2a水平以增强钙离子循环蛋白敏感性,从而增强心脏收缩和舒张功能<sup>[35-36]</sup>。最后,PI3K/Akt通路激活后通过上调血管内皮生长因子(VEGF)表达介导血管生成<sup>[37]</sup>。

**2.2 JAK/STAT3** JAK/STAT3通路与心肌纤维化和血管生成密切相关。研究证明STAT3的激活对心肌血管生成是必不可少的,而VEGF是心肌血管生成的关键靶点<sup>[38]</sup>。一方面,心衰的心脏释放大量的白细胞介素-6(IL-6),IL-6诱导JAK的亚基gp130二聚化,启动JAK/STAT3信号通路,激活VEGF,触发心脏的自我保护机制,抑制心肌细胞凋亡、促进血管生成<sup>[39]</sup>。另一方面JAK/STAT3通路的激活会促进原癌基因(c-JUN)的磷酸化,诱导转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )和金属蛋白酶抑制剂1(TIMPI)的基因和蛋白表达增加,抑制ECM的降解,导致ECM沉积,加速心肌纤维化进程<sup>[40]</sup>。

**2.3 TGF- $\beta_1$ /Smads** 众所周知,TGF- $\beta_1$ 是心肌纤维化的关键生长因子之一,他参与CFs的激活、增殖、迁移及心肌胶原蛋白的合成。HF后,AMPK作为TGF- $\beta_1$ 的上游效应子,被AMP变构激活并增强磷酸化,从而启动AMP/AMPK/TGF- $\beta_1$ /Smads信号通路,其中心肌梗死区Smad2、Smad3表达增加,而对纤维化有抑制作用的Smads7的磷酸化被抑制。该通路可以激活CFs并诱导其增殖迁移,引起胶原蛋白I(Col I)、胶原蛋白III(Col III)和 $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达增加,胶原蛋白过量沉积即形成瘢痕,致使心室重构<sup>[41]</sup>。此外,HF心脏中高水平的血管紧张素II(Ang II)也会促进TGF- $\beta_1$ 的合成,

引发左心室和外周血管纤维化<sup>[42]</sup>。

**2.4 TLR/NF- $\kappa$ B** TLR家族是机体免疫应答的重要因子,它能诱发炎症反应。炎症反应会募集并释放大量中性粒细胞及巨噬细胞,刺激促炎因子和趋化因子产生。促炎因子如白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是心脏功能的抑制因子,且这些促炎因子会进一步激活NF- $\kappa$ B<sup>[43]</sup>。TLR通过靶向髓样分化因子88(MyD88)介导的NF- $\kappa$ B通路反馈调节促炎因子的表达及释放,进而调节心脏功能<sup>[44]</sup>。TLR/NF- $\kappa$ B信号级联激活后,TNF- $\alpha$ 、Fas受体等蛋白的表达增加,这些蛋白的活性上调一方面会介导心肌细胞的凋亡,另一方面会增强eNOS的表达以加剧心肌损伤。总而言之,TLR/NF- $\kappa$ B信号通路的激活会加重HF进程。

**2.5 其他** Notch1调节心脏祖细胞的命运。研究发现,Notch1信号在心肌损伤期间被激活,从而刺激心脏祖细胞分化为心肌细胞,导致肝激酶B<sub>1</sub>(LKB<sub>1</sub>)/AMPK/Notch1信号级联反应,保护心功能、改善心肌细胞凋亡并优化心脏的能量代谢<sup>[45]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)通路参与心肌损伤修复、心脏发育、炎症和心室重构。Wnt/ $\beta$ -catenin通路激活诱导MMPs的表达, $\beta$ -catenin是CFs增殖和胶原蛋白沉积的关键蛋白<sup>[46]</sup>。此外,Wnt/ $\beta$ -catenin与Notch通路、TGF- $\beta$ 通路相互作用调控心脏反应。有关Wnt/ $\beta$ -catenin通路在心肌中的作用总结可见Habib Haybar等<sup>[47]</sup>的综述。

### 3 益气活血祛瘀类中药及相关中药复方在抗HF中的应用

中医理论中HF属于“心悸”“胸痹”“水肿”“喘证”等范畴,其病机为本虚标实、虚实夹杂<sup>[8]</sup>。《黄帝内经》提到:“邪之所凑,其气必虚”,而HF是本虚标实之证,因此须补其不足(即补虚),再佐以活血祛瘀药缓解其症。本文以中药防治HF作用机制为切入点,综述了近10年来具有抗HF作用的中药(包括益气活血祛瘀类中药及其复方)的作用机制的研究进展,以为抗HF中药的深入科学探索提供参考。

#### 3.1 益气类中药

**3.1.1 黄芪** 黄芪素有“补气之长”之称,是中医防治HF的常用药,其主要功效为补气升阳,固表止汗,利水消肿,生津养血,行滞通痹。研究发现,黄芪中的主要活性成分包括毛蕊异黄酮、芒柄花素、黄芪甲苷、黄芪多糖等,具有抗氧化、抗病毒、抗癌、降血糖、神经保护、骨骼保护、心血管保护等多种药理作用<sup>[48]</sup>。

毛蕊异黄酮可以通过激活增强内质网(ER) $\alpha/\beta$ 的表达并促进Akt磷酸化从而抑制氧化应激诱导的H9C2细胞凋亡<sup>[49]</sup>。LIU等<sup>[49]</sup>证明毛蕊异黄酮可以靶向作用于AGT7促进自噬体形成,参与心肌细胞的自噬并保护心脏。ZHAI等<sup>[50]</sup>的研究显示毛蕊异黄酮通过增加过氧化物酶[如胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)]的活性来抑制氧化应激,通过调节沉默信息调节因子1/NOD样受体蛋白3(SIRT1/NLRP3)信号通路的表达发挥心脏保护作用。

芒柄花素可以抑制PTEN的表达,激活PI3K/Akt/eNOS/NO通路、促进NO合成,从而扩张血管,抑制血小板的黏附、白细胞的激活和血管平滑肌细胞的增殖<sup>[51]</sup>。另外,研究发现芒柄花素通过激活PI3K/Akt和PKC信号通路,促进GSK-3 $\beta$ 磷酸化,抑制ROS的形成,从而减轻氧化应激造成的心肌损伤<sup>[52]</sup>。

黄芪甲苷是黄芪中用于治疗心衰的主要强心苷成分。黄芪甲苷治疗心衰的作用机制已被广泛研究,其对心脏的保护作用涉及改善心肌缺血、调节SF Ca<sup>2+</sup>泵、促进血管生成、抑制心肌肥大和心室重构、抗炎、抗心肌细胞凋亡和抑制氧化应激等<sup>[53]</sup>。研究发现,黄芪甲苷可以作用于PI3K/Akt、JAK/STAT3、TLR4/NF- $\kappa$ B和核因子E<sub>2</sub>相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路发挥其防治心肌衰竭的作用<sup>[54-58]</sup>。

另外,研究发现黄芪多糖也可以通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smads通路来防治异丙肾上腺素(ISO)诱发的心肌纤维化<sup>[59]</sup>。

**3.1.2 人参** 人参是补气之要药,在临床上被广泛用于治疗慢性心力衰竭(CHF)。《本草纲目》曾记载,人参能“补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目开心益智。久服可轻身延年,治男女一切虚症”。人参抗HF等药理特性主要归因于其含有丰富的人参皂苷<sup>[60-61]</sup>。

LIU等<sup>[62]</sup>研究发现人参皂苷Rg<sub>5</sub>具有优异的血管紧张素转换酶抑制活性,并且可能通过调节机体氨基酸代谢和脂肪代谢来改善心率、减轻外周静脉充血和心脏扩张、增大心输出量,从而抑制HF的临床进程。

LIU等<sup>[63]</sup>研究发现人参皂苷Rg<sub>3</sub>通过增强SERCA2a的糖基化来增强SERCA2a的活性从而纠正HF中的心功能不全。此外,NI等<sup>[64]</sup>的研究表明人参皂苷Rg<sub>3</sub>可以保护线粒体,通过激活AMPK通

路调节心肌的葡萄糖代谢并显著改善胰岛素抵抗;在横主动脉缩窄(TAC)诱导的心肌肥大大鼠模型中,人参皂苷Rg<sub>3</sub>通过调节SIRT1/NF- $\kappa$ B通路抑制NLRP3炎性蛋白的表达并减轻心肌细胞中氧化应激,从而减轻Ang II诱导的心肌肥大和纤维化<sup>[65]</sup>。综上,人参皂苷Rg<sub>3</sub>可能通过调节心肌能量代谢、抑制心肌肥大和纤维化,从而抑制HF进展。

ZUO等<sup>[66]</sup>研究发现人参多糖通过维持线粒体膜电位、阻断细胞色素C(Cyt C)的释放、增加心肌细胞的ATP生成和耗氧率来恢复线粒体功能,从而调节衰竭心脏的心肌代谢。同时,人参多糖诱导糖皮质激素受体和雌激素受体的表达,进一步激活再灌注损伤挽救激酶(RISK)通路[由PI3K/Akt和细胞外信号调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)组成]。最后,人参多糖通过增加eNOS的表达和降低缺氧/复氧(H/R)损伤中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达来增加NO的产生并调节内皮功能。总体而言,人参多糖可以通过调节心肌能量代谢及氧化应激发挥防治HF的作用。

**3.1.3 甘草** 甘草被称为“果老”,是补脾益气、调和诸药的补气药。甘草被用于CHF、冠心病等心血管疾病的治疗已有较长历史<sup>[67]</sup>。LI等<sup>[68]</sup>的研究表明甘草醇能够改善ISO致HF大鼠心肌梗死后的心脏的心功能,减少心肌细胞的间质纤维化程度及心肌细胞横截面积,下调剪切的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)mRNA和蛋白质水平、上调Bcl-2 mRNA和蛋白水平,从而有效抑制异丙肾上腺素诱导的HF大鼠的心肌细胞凋亡。MA等<sup>[69]</sup>发现异甘草酸镁能抑制Bax等促炎因子的释放及心肌纤维化,通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路抑制小鼠心肌肥大,而心肌肥大及心肌纤维化是HF的重要进程,因此甘草酸镁未来极有可能被进一步开发应用于HF的治疗。

**3.1.4 葛根** 葛根具有通经活络、温阳之功,多用于治疗心肾阳虚、阳虚水泛等证型的HF。HE等<sup>[70]</sup>发现葛根的主要活性成分之一的葛根素显著增加CHF大鼠心肌细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )及其下游靶点Nrf1、Fos、转录因子YIN-YANG 1(YY1)、乙酰辅酶A羧化酶1(ACC1)、Fas、L型丙酮酸激酶基因(L-PK)和中链酰基辅酶A脱氢酶(MCAD)的表达;同时,葛根素通过抑制TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等炎症标志物的表达从而抑制心肌细胞的凋亡和炎症。因此,葛根素可能是治疗

CHF的潜在药物。

**3.1.5 胡椒** 胡椒是一种药食同源的中药,能温中散寒、下气。近年来的研究发现胡椒具有抗炎和心脏保护作用<sup>[71]</sup>。VISWANADHA等<sup>[72]</sup>发现胡椒中的有效成分胡椒碱能通过增强线粒体功能来减轻ISO诱导的心脏缺血的功效:胡椒碱预处理可防止ISO诱导的线粒体抗氧化状态、三羧酸循环以及线粒体呼吸链酶活性的改变;在接受胡椒碱预处理后注射ISO的组中,ISO诱导的心脏线粒体超微结构变化显著减少。因此推断胡椒对心脏的保护作用主要是由于胡椒碱能维持线粒体钙稳态并抑制ISO诱导的心肌细胞凋亡。

**3.1.6 枸杞子** 枸杞子始载于《神农本草经》,具有滋补肝肾,益精明目之功。据报道,枸杞子中含量最高的活性成分枸杞多糖对能够显著减轻心室重构这一HF中典型进程。ZHANG等<sup>[73]</sup>发现枸杞多糖改善微小RNA-1(miR-1)过表达的转基因(Tg)小鼠的异常心率、心功能指标(包括左心室射血分数、心排出量等),逆转miR-1靶向的蛋白质靶蛋白钙调蛋白(CaM)和心肌肌球蛋白轻链激酶(cMLCK)的减少,降低肌球蛋白轻链2v(MLC 2v)的磷酸化以及Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMK II)和心肌肌球蛋白结合蛋白C(cMyBP-C)的总水平和磷酸化。总的来说,枸杞多糖减轻左心室重塑并改善心脏收缩功能障碍的机制可能是下调miR-1表达。

## 3.2 活血祛瘀类中药

**3.2.1 虎杖** 虎杖是为蓼科草本植物虎杖的干燥根茎和根,研究发现其具有心血管保护作用<sup>[74]</sup>。虎杖提取物通过改善体内的抗氧化防御系统来减轻ISO诱导的心脏损伤和心肌细胞凋亡;之后的研究证明虎杖提取物通过激活Nrf2/HO-1信号通路和减轻由Akt磷酸化介导的氧化应激损伤来避免缺血/再灌注(I/R)诱导的心肌损伤<sup>[75]</sup>,因此虎杖具有被开发为新一代抗HF等心血管疾病药物的潜力。

**3.2.2 三七** 三七能止血、散血、止痛,现代研究发现三七通过维持心肌细胞结构及功能、改善心室重构、保护心肌细胞,以抑制HF的临床进程、提高HF患者的生活质量。三七总皂苷(PNS)是三七的活血祛瘀的主要功效成分,其主要成分为人参皂苷Rb<sub>1</sub>、Rg<sub>1</sub>和三七皂苷R<sub>1</sub><sup>[76]</sup>。PNS可以抗炎、抗氧化、抗心肌细胞凋亡、抗凝和抗血小板形成、促血管生成、扩张血管、调节脂质代谢,通过增加心肌血流量、抑制心室重构、减轻心肌缺血来改善心功能<sup>[77]</sup>。PNS通过激活AMPK通路和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激

酶II(CaMK II)通路诱导自噬、上调VEGF的表达以促进血管生成、抗血小板聚集从而发挥对心肌梗死(MI)和CHF心脏的保护作用<sup>[78]</sup>。此外,研究发现PNS通过缺氧诱导因子1 $\alpha$ /Bcl-2-腺病毒E1B相互作用蛋白3(HIF1 $\alpha$ /BNIP3)通路增强心肌细胞线粒体的自噬、清除ROS、减轻氧化应激来减轻I/R损伤,从而发挥保护心脏的作用<sup>[79]</sup>。

**3.2.3 姜黄** 姜黄是破血行气、通经止痛的中药,具有抗炎、抗心肌纤维化、抑制心肌细胞自噬的作用。研究发现姜黄素可能通过介导Dickkopf相关蛋白3(DKK-3)上调,以细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)依赖性方式抑制p38和c-Jun N端激酶(JNK)信号通路发挥心脏保护作用<sup>[80]</sup>;通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smads信号通路,抑制MMP、TLR2和自噬标志物的表达,减少炎症反应,促进Akt的磷酸化等来发挥抗纤维化作用<sup>[81]</sup>。

**3.2.4 丹参** 丹参能扩张血管、抑制炎症反应和心肌细胞凋亡、保护线粒体功能以维持心肌细胞功能、抑制ECM生成及沉积以抑制心肌纤维化。丹酚酸B可以通过上调VEGF的表达促进新生血管形成;通过上调Bcl-2,下调Bax、剪切的天冬氨酸蛋白酶(cleaved Caspase-9)和剪切的聚ADP-核糖聚合酶(cleaved PARP)的表达抑制心肌细胞凋亡<sup>[82]</sup>。丹酚酸B具有抗炎活性,在I/R损伤的小鼠中,丹酚酸B通过抑制哺乳动物雷帕霉素复合物1(mTORC1)诱导的糖酵解来减少心脏中巨噬细胞的浸润及极化以减少心肌胶原沉积并改善心功能<sup>[83]</sup>;最近有学者发现丹酚酸B增加线粒体膜电位,调节线粒体相关蛋白的表达,抑制NLRP3炎症小体的激活发挥对缺血心肌的保护作用<sup>[84]</sup>。另外,NEVES等<sup>[85]</sup>通过计算机结构分析并结合实验验证发现丹酚酸B可以作为一种直接竞争性凝血酶抑制剂,降低人全血中的血凝块重量及细胞血浆中的纤维蛋白网络密度,从而抑制凝血和血小板聚集,因此可能是潜在的血管扩张剂。丹酚酸B还可以通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路和MMP-9的活性抑制心肌纤维化,从而减轻心室重构<sup>[86]</sup>。

**3.2.5 当归** 当归是补血活血的“圣药”,其主要成分包括挥发油、黄酮类、氨基酸、有机酸和多糖,研究表明,其中的挥发油及有机酸均对心血管疾病疗效显著<sup>[87]</sup>。此外,当归多糖通过下调微小RNA-22(miR-22)的表达抑制Bax、cleaved Caspase-3和cleaved Caspase-9的表达,从而减轻缺氧诱导的H9C2细胞损伤;通过下调miR-22表达激活PI3K/

Akt和JAK1/STAT3通路,从而调节心肌细胞的炎症反应和心肌细胞的凋亡,发挥心脏保护作用<sup>[88]</sup>。

**3.2.6 银杏叶** 银杏叶能抗心肌缺血和心肌纤维化,已被制成注射液、口服制剂广泛用于HF等心血管疾病的治疗。薛青等<sup>[89]</sup>通过结扎左冠动脉前降支(LAD)致大鼠急性心肌梗死(AMI),药物干预4周,结果显示相较于模型组,银杏叶提取物组心肌纤维化面积及炎症程度显著降低,提示银杏叶提取物可通过减少Col I和Col III的表达来抑制AMI引起的心室重构。BOGHADY等<sup>[90]</sup>研究证明经银杏叶提取物治疗后DOX大鼠体内的还原型谷胱甘肽(GSH)的消耗减少、心脏总抗氧化剂(TAO)、脂质过氧化产物丙二醛(MDA)、TNF- $\alpha$ 和Caspase-3水平显著降低,心肌细胞凋亡被抑制。LIU等<sup>[91]</sup>发现银杏叶提取物通过减弱NCX的异常来促进收缩功能的恢复,防止心肌缺血损伤。

**3.2.7 益母草** 益母草对HF等心血管疾病有良好的疗效。WANG等<sup>[92]</sup>成功建立AMI小鼠模型,随后灌胃给药益母草碱,4周后发现,益母草碱可以有效地改善心功能并减轻AMI后小鼠的纤维化和心脏重塑,其机制可能是通过上调微小RNA-29a-3p(miR-29a-3p)减轻MI后小鼠的心肌纤维化;PONDUGULA等<sup>[93]</sup>发现微小RNA-31(miR-31)和微小RNA-210(miR-210)可作为益母草的上游调节剂参与缺氧诱导的心肌细胞凋亡,靶向作用于微小RNAs(miRNAs)以防止缺氧引起的心肌损伤。

除上述中药,其他益气活血祛瘀类药诸如淫羊藿<sup>[94]</sup>、附子<sup>[95]</sup>、川芎<sup>[96]</sup>、红花<sup>[97]</sup>等也常用于HF等心血管疾病的治療,其作用机制可见增强出版附加材料。

**3.3 中药复方对HF的防治作用** 中药复方是在中医理论指导下将不同中药配伍,应用于治疗各类疾病的“组合”中药。中医讲究辨证论治,因此根据HF的不同证型(气虚血瘀证、气阴两亏证、痰饮阻肺证、阳虚水泛证等<sup>[98]</sup>)有不同的中药复方。本节总结了近几年以益气活血祛瘀中药为主的中药经典名方和临床常用中成药在治疗HF上的研究进展。

**3.3.1 经典名方对HF的防治作用** 生脉饮由生脉散衍生而来,源自《丹溪心法》,由人参、麦冬和五味子组成,具有益气复脉、养阴生津的功效,用于气阴两虚证型的HF的治疗。研究发现,生脉饮可以通过维持钙离子稳态及开放Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP通道减轻心肌损伤,增强心脏收缩功能<sup>[99-100]</sup>。同时,生脉饮可以减少炎症因子(IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ )、MMPs和胶原

蛋白IV(ColIV)过量产生,显著降低心肌纤维化心室重构,且其对心肌损伤的的疗效与卡托普利相当<sup>[101]</sup>。

保元汤由黄芪、甘草、肉桂和人参组成,应用于心血管疾病的治療已有数十年的历史。WANG等<sup>[102]</sup>实验证明保元汤通过血管紧张素II 1型受体/心肌锚定重复蛋白(AT1/CARP)通路中的关键蛋白抑制心肌细胞凋亡,发挥心脏保护作用。研究发现保元汤可以通过调节锚蛋白重复域1-细胞外信号调节蛋白激酶/转录因子GATA结合蛋白4(ANKRD1-ERK/GATA4)轴,抑制ANKRD的表达及其下游相关因子的表达,从而减轻心梗所致心衰的心肌肥大<sup>[103]</sup>。最近的一项研究称保元汤对HF心脏的保护作用与肠心轴代谢途径相关,其对与肠道代谢相关的色氨酸和精氨酸衍生物的调节是保元汤保护心脏的潜在作用机制<sup>[104]</sup>。

补阳还五汤原载于《医林改错》,具有强身健体、活血化痰、行气通经的作用,临床上广泛应用于心血管疾病的治療。ZHU等<sup>[105]</sup>的研究证明补阳还五汤通过介导Cav-1/VEGF信号通路靶向靶向血管生成,对AMI小鼠模型发挥心脏保护作用。另外,李洁白等<sup>[106]</sup>发现补阳还五汤明显提高舒张性心力衰竭(DHF)大鼠SERCA2a、磷蛋白(PLB)的mRNA转录水平,因此猜测其可能通过作用于这两种蛋白改善DHF大鼠左室舒张功能;之后,李洁白等<sup>[107]</sup>进一步研究证明补阳还五汤可降低心衰大鼠血清氧化三甲胺(TMAO)含量,改善肠道菌群的变化,减轻由肠道微生物组成改变导致的炎症反应与代谢分泌物紊乱等,进而减缓心衰病程的进展。

四妙勇安汤始载于《验方新编》,由金银花、玄参、甘草、当归组成,在现代医学上用于治疗外周血管疾病、糖尿病、冠心病和HF,具有抗炎、调节血管生成、抗氧化、调节血脂和改善血液流变学的作用。研究发现,四妙勇安汤可以通过抑制血小板聚集标志物(包括CD41和CD61)和血小板活化标志物P-选择素的激活,防止心脏肥大和心肌功能障碍<sup>[108]</sup>;还可以靶向作用于Akt和p38 MAPK通路,降低ISO介导的肥大标志物心房钠肽(ANP)和 $\beta$ -肌球蛋白重链( $\beta$ -MHC)、纤维化标志物胶原蛋白的激活,从而减轻心肌肥大和心肌纤维化<sup>[109]</sup>。ZHAO等<sup>[110]</sup>和SU等<sup>[111]</sup>进一步研究发现四妙勇安汤还可以通过调节AMPK驱动的Akt/mTOR和TGF- $\beta$ /Smad3通路以减少胶原合成,并通过干扰MMP-TIMP的表达以促进胶原降解,从而减轻HF模型动

物的心肌纤维化。

**3.3.2 中成药对HF的防治作用** 研究显示许多当前在临床上应用广泛、疗效明确的中成药如芪蒯强心胶囊、芪参益气滴丸、养心氏片等可通过多通路多靶点发挥抗HF作用,总体而言,他们主要通过靶向PI3K/Akt通路等通路,以抑制炎症反应和心肌纤维化等,进而保护心脏,延缓HF进程,本文总结了近年来临床治疗HF的常见中成药的研究进展,见增强出版附加材料。

芪蒯强心胶囊含有多种药材,已在临床上被用于HF的治疗。通过JAK/STAT信号通路抑制炎症反应并促进CHF的血管生成<sup>[112]</sup>,通过PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ 信号通路改善氧化应激诱导的心肌细胞线粒体依赖性细胞凋亡<sup>[113]</sup>。芪蒯强心胶囊还可以显著改善CHF患者的心室重构,其主要通过抑制心肌梗死大鼠模型中的TGF- $\beta_1$ /Smad3和NF- $\kappa$ B信号通路减弱心脏重构<sup>[114]</sup>。另外,CHENG等<sup>[115]</sup>发现芪蒯强心胶囊可以局部调节代谢蛋白来保护心肌细胞并促进代谢,从而发挥心脏保护作用。

芪参益气滴丸可以显著改善TAC诱导的心功能障碍、心脏凋亡和心脏纤维化,该机制由通过PI3K/Akt/mTOR信号通路激活心肌自噬介导<sup>[116]</sup>;另外,芪参益气滴丸促进VEGF表达水平的增加、维持心脏微血管密度<sup>[117]</sup>,通过抑制微血管内皮炎症和激活NO/cGMP/PKG通路来改善CHF<sup>[118]</sup>。

复方丹参滴丸可以逆转超声心动图异常、减轻组织病理学病变、改善循环心肌标志物和炎症细胞因子,其关键抗炎成分包括丹参酚、丹酚酸B、丹参酮II<sub>A</sub>和三七皂苷R<sub>1</sub>。LEI等<sup>[119]</sup>发现复方丹参滴丸以多组分协同方式同时调节MAPK、PI3K/Akt和PPAR信号通路,有效地改善了缺血后心肌炎症。

麝香保心丸是一种常用的中药,在中国治疗心绞痛、心肌梗塞和冠心病已有三十年的历史。麝香保心丸已被证明可促进MI大鼠模型中的血管生成。ZHANG等<sup>[120]</sup>发现其机制可能是通过巨噬细胞调控内皮细胞功能及信号通路促进血管生成。

养心氏片通过调节氧化应激、能量代谢、脂肪酸和氨基酸代谢等多种代谢途径对I/R大鼠具有心脏保护作用:养心氏片能增加SOD的活性和谷胱甘肽的含量,清除ROS;升高肉碱和乙酰肉碱含量,加速肌酸在体内的氧化分解,从而提供能量<sup>[121]</sup>;调节鞘脂代谢,提高I/R小鼠的色氨酸和缬氨酸水平,防止某些神经酰胺在组织蓄积,缓解心肌I/R损伤。同时,养心氏片也能促进MI大鼠心脏的血管生成

及VEGF的表达<sup>[122]</sup>。

参附强心丸可以改善MI后HF大鼠的心功能,降低HF生物标志物ANP和脑钠肽(BNP)的水平,延缓心室重塑<sup>[123]</sup>。郭丽君<sup>[123]</sup>结合网络药理学和代谢组学分析,并在细胞层面进一步验证发现,参附强心丸通过上调自噬活性抑制氧糖剥夺/复糖复氧(OGD/R)诱导的凋亡发挥对心肌细胞的保护作用,其作用通路可能与哺乳动物STE20样激酶1/c-Jun N端激酶(MST1/JNK)相关。

#### 4 治疗HF的中药的临床评价

临床试验是新药研发的重要环节<sup>[124]</sup>。姚红旗等<sup>[125]</sup>在“中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn>)”“美国临床试验注册中心(<http://www.clinicaltrials.gov>)”检索并剔除重复注册、药动学研究的实验,统计发现自建库始至2018年10月1日,仅有33个中药治疗心力衰竭试验,且上述的临床试验均未描述样本量依据和统计学方法、绝大多数试验未提及或没有采用盲法实验,可见治疗HF中药的临床试验数量和质量都亟待提高。目前仅有部分中药进行了双盲、多中心、随机和对照的临床试验,包括真武汤<sup>[126]</sup>、参附注射液<sup>[127]</sup>、参脉注射液<sup>[128]</sup>、芪参颗粒<sup>[129]</sup>、芪蒯强心胶囊<sup>[130]</sup>等(见增强出版附加材料)。其中参附注射液<sup>[127]</sup>和参脉注射液<sup>[128]</sup>的临床试验结果已被报道,参附注射液联合常规治疗CHF显著改善了心功能不全和临床症状,提高了患者的生活质量且无明显不良反应;参脉注射液联合常规药物的综合治疗可以进一步改善CHF和冠心病(CAD)患者在纽约心脏协会功能(NYHA)分类、6分钟步行距离(6MWD)、健康调查量表(SF-36)评分和中医证候评分(TCMSS)方面的状况。但参附注射液和安慰剂组间的左心室射血分数(LVEF)无显著差异,表明参附注射液对NYHA分类和临床症状的改善不一定与心脏泵血能力的改善有关;参脉注射液的试验中给药时间仅持续了1周,无法说明长期注射参脉注射液的有效性和安全性。除了芪蒯强心胶囊的临床试验,其他的中药实验的样本量较小且病例来源单一,尚有待于今后进一步开展多地域、大样本的中药临床评价以更加科学地阐释中药的有效性和安全性。

此外,由于中药多以复方形式应用于临床,而复方基本都遵循“君-臣-佐-使”的指导原则和辨证论治的特点,源于现代医学的临床评价体系不能适用于中药,因此有学者提出基于辨证论治的中药临床试验方案<sup>[131]</sup>,尽管结果尚未公布,但该方案的提

出为科学探索中药的临床评价提供了新的思路。

## 5 结语

HF作为多种心血管疾病的临床终点,病因多样,中药主要通过清除氧自由基、抑制炎症反应、保护心肌线粒体、调节心肌细胞的自噬、抑制心肌细胞凋亡等机制来保护心脏。其涉及的主要信号通路,包括:PI3K/Akt、JAK1/STAT3、TGF- $\beta_1$ /Smads、TLR/NF- $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》提到:“阳化气,阴成形”。中医认为心气是心阴、心阳之根,心气耗损是导致心阴、心阳失调的根源,通过补益心气,恢复心的生理机能,使心阴、心阳之间得以自和与平衡<sup>[132]</sup>。因此中医防治HF主要从两方面出发,内补心气以治其根本,外则以活血祛瘀药为主以治其症,临床上用于治疗HF的中药也多为益气活血祛瘀类中药,主要有丹参、黄芪、人参、甘草、三七、当归、淫羊藿、附子等,其中的活性成分主要包括黄酮、多糖、皂苷、酚酸、生物碱,多种成分协同作用,从多靶点多通路治疗HF。

目前,中药抗HF的研究主要集中于细胞和动物模型,临床上的相关中药应用主要基于用药经验,相比之下临床试验的数量远远不足,但随着中药走向国际化,已有越来越多的中药投入临床试验,尽管结果尚未公布,但这些临床试验将为中药在抗HF方面的进一步应用提供支撑。

单味中药和中药复方都是一个多成分、多靶点、多途径的复杂系统,很难使用单一学科的研究方法来研究其活性成分、分子作用机制。因此,需要协同多学科的技术进行筛选和评估,借助系统生物学、网络药理学及多组学技术以识别抗HF中药的活性成分、探究其作用机制。此外,个别中药复方含有的单味中药是有毒中药,如芪蒯强心胶囊中的香加皮、麝香保心丸中的蟾酥,但其配伍解毒机制鲜有报道,有待进一步研究。临床上中药常与西药联合应用治疗HF,当前基于联合用药的基础研究及临床试验极少,急需深入挖掘。

### [参考文献]

[1] MAZUREK J A, JESSUP M. Understanding heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2017, 13(1):1-19.  
[2] SAVARESE G, LUND L H. Global public health burden of heart failure[J]. Card Fail Rev, 2017, 3(1):7-11.  
[3] 马文君,马涵萍,王运红,等.《2021年中国心血管病医疗质量报告》概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36

(11):1041-1064.

[4] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2011, 123(4):e18-e209.  
[5] ENGLISH M A, MASTREAN M B. Congestive heart failure: Public and private burden[J]. Crit Care Nurs Q, 1995, 18(1):1-6.  
[6] CLELAND J G, SWEDBERG K, COHEN-SOLAL A, et al. The euro heart failure survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe[J]. Eur J Heart Fail, 2000, 2(2):123-132.  
[7] LLOYD-JONES D M, LARSON M G, LEIP E P, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study [J]. Circulation, 2002, 106(24):3068-3072.  
[8] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病专业委员会. 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):340-347.  
[9] MALLAT Z, PHILIP I, LEBRET M, et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2alpha in pericardial fluid of patients with heart failure: A potential role for *in vivo* oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure [J]. Circulation, 1998, 97(16):1536-1539.  
[10] TAKIMOTO E, KASS D A. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling [J]. Hypertension, 2007, 49(2):241-248.  
[11] VAN DER POL A, VAN GILST W H, VOORS A A, et al. Treating oxidative stress in heart failure: Past, present and future [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4):425-435.  
[12] ZIMA A V, BLATTER L A. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters [J]. Cardiovasc Res, 2006, 71(2):310-321.  
[13] VAN LINTHOUT S, TSCHÖPE C. Inflammation--cause or consequence of heart failure or both? [J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(4):251-265.  
[14] ADAMO L, ROCHA-RESENDE C, PRABHU S D, et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5):269-285.  
[15] BACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure [J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(3):19.  
[16] ZHANG Y, BAUERSACHS J, LANGER H F. Immune mechanisms in heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(11):1379-1389.

- [17] MARKS A R. Calcium cycling proteins and heart failure: Mechanisms and therapeutics [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):46-52.
- [18] PLEGER S T, RAAKE P, KATUS H A, et al. Cardiac calcium handling on trial: Targeting the failing cardiomyocyte signalosome [J]. *Circ Res*, 2014, 114(1):12-14.
- [19] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3716-3726.
- [20] KWONG J Q, MOLKENTIN J D. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2):206-214.
- [21] KURODA J, AGO T, MATSUSHIMA S, et al. NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(35):15565-15570.
- [22] FRIELER R A, MORTENSEN R M. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling [J]. *Circulation*, 2015, 131(11):1019-1030.
- [23] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 168(6):960-976.
- [24] MATSUI Y, TAKAGI H, QU X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: Roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy [J]. *Circ Res*, 2007, 100(6):914-922.
- [25] HARTUPEE J, MANN D L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(1):30-38.
- [26] KASSIOTIS C, BALLAL K, WELLNITZ K, et al. Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading [J]. *Circulation*, 2009, 120(11 Suppl):S191-S197.
- [27] WU D, ZHANG K, HU P. The role of autophagy in acute myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:551.
- [28] ZHANG Z, YANG M, WANG Y, et al. Autophagy regulates the apoptosis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells under hypoxic condition via AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(6):671-685.
- [29] SIDDALL H K, WARRELL C E, YELLON D M, et al. Ischemia-reperfusion injury and cardioprotection: Investigating PTEN, the phosphatase that negatively regulates PI3K, using a congenital model of PTEN haploinsufficiency [J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(6):560-568.
- [30] 聂阳, 丁立, 黄海潮, 等. PI3K/Akt-eNOS 信号通路在甘木通总黄酮后处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(23):4692-4697.
- [31] BELL R M, SMITH C C, YELLON D M. Nitric oxide as a mediator of delayed pharmacological (A (1) receptor triggered) preconditioning; is eNOS masquerading as iNOS? [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(2):405-413.
- [32] FULTON D, GRATTON J P, MCCABE T J, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt [J]. *Nature*, 1999, 399(6736):597-601.
- [33] CHONG Z Z, SHANG Y C, MAIESE K. Cardiovascular disease and mTOR signaling [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2011, 21(5):151-155.
- [34] CHAANINE A H, HAJJAR R J. AKT signalling in the failing heart [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(8):825-829.
- [35] CATALUCCI D, ZHANG D H, DESANTIAGO J, et al. Akt regulates L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity by modulating Cavalpha1 protein stability [J]. *J Cell Biol*, 2009, 184(6):923-933.
- [36] KIM S J, ABDELLATIF M, KOUL S, et al. Chronic treatment with insulin-like growth factor I enhances myocyte contraction by upregulation of Akt-SERCA2a signaling pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(1):H130-H135.
- [37] ENOMOTO A, MURAKAMI H, ASAI N, et al. Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(3):389-402.
- [38] OSUGI T, OSHIMA Y, FUJIO Y, et al. Cardiac-specific activation of signal transducer and activator of transcription 3 promotes vascular formation in the heart [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(8):6676-6681.
- [39] ERNST M, JENKINS B J. Acquiring signalling specificity from the cytokine receptor gp130 [J]. *Trends Genet*, 2004, 20(1):23-32.
- [40] MAGAYE R R, SAVIRA F, HUA Y, et al. Exogenous dihydrosphingosine 1 phosphate mediates collagen synthesis in cardiac fibroblasts through JAK/STAT signalling and regulation of TIMP1 [J]. *Cell Signal*, 2020, 72:109629.
- [41] GAO L, WANG L Y, LIU Z Q, et al. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- $\beta_1$ /Smads and activating p53 signaling pathways [J]. *Cell Death Dis*,

- 2020,11(1):44.
- [42] HAO J, WANG B, JONES S C, et al. Interaction between angiotensin II and Smad proteins in fibroblasts in failing heart and *in vitro* [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279 (6) : H3020-H3030.
- [43] TAVARES P S, ROCON-ALBUQUERQUE R J, LEITE-MOREIRA A F. Innate immune receptor activation in viral myocarditis: Pathophysiologic implications[J]. *Rev Port Cardiol*, 2010, 29(1) :57-78.
- [44] CAO C, ZHANG Y, CHAI Y, et al. Attenuation of sepsis-induced cardiomyopathy by regulation of MicroRNA-23b is mediated through targeting of MyD88-mediated NF- $\kappa$ B activation[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3) :973-986.
- [45] YANG H, SUN W, QUAN N, et al. Cardioprotective actions of Notch1 against myocardial infarction via LKB1-dependent AMPK signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 108:47-57.
- [46] WU B, CRAMPTON S P, HUGHES C C. Wnt signaling induces matrix metalloproteinase expression and regulates T cell transmigration [J]. *Immunity*, 2007, 26(2) :227-239.
- [47] METHATHAM T, TOMIDA S, KIMURA N, et al. Inhibition of the canonical Wnt signaling pathway by a  $\beta$ -catenin/CBP inhibitor prevents heart failure by ameliorating cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1) :14886.
- [48] 于玲,王知斌,王秋红,等. 黄芪中黄酮类化合物药理作用研究进展 [J]. *中医药信息*, 2018, 35 (2) : 104-108.
- [49] LIU B, ZHANG J, LIU W, et al. Calycosin inhibits oxidative stress-induced cardiomyocyte apoptosis via activating estrogen receptor- $\alpha/\beta$  [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(1) :181-185.
- [50] ZHAI J, TAO L, ZHANG S, et al. Calycosin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation via the sirtuin 1-NOD-like receptor protein 3 pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3) :649-659.
- [51] LI T, ZHONG Y, TANG T, et al. Formononetin induces vasorelaxation in rat thoracic aorta via regulation of the PI3K/PTEN/Akt signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:3675-3684.
- [52] RAMANA K V, SRIVASTAVA S, REDDY A B. Immune, inflammatory, and oxidative responses in cardiovascular complications [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:6858402.
- [53] ZANG Y, WAN J, ZHANG Z, et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126:110012.
- [54] SUI Y B, ZHANG K K, REN Y K, et al. The role of Nrf2 in astragaloside IV-mediated antioxidative protection on heart failure [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58 (1) :1192-1198.
- [55] SUI Y B, WANG Y, LIU L, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure by promoting angiogenesis through the JAK-STAT3 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1) :48-54.
- [56] DAI H, JIA G, LU M, et al. Astragaloside IV inhibits isoprenaline-induced cardiac fibrosis by targeting the reactive oxygen species/mitogen-activated protein kinase signaling axis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4) : 1765-1770.
- [57] NIE P, MENG F, ZHANG J, et al. Astragaloside IV exerts a myocardial protective effect against cardiac hypertrophy in rats, partially via activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4625912.
- [58] CHENG S, ZHANG X, FENG Q, et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 227: 82-93.
- [59] 朱晓雨,王洪新,李佳莘,等. 黄芪多糖对大鼠心肌纤维化的保护作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2017, 34 (8) :686-693.
- [60] SCOTT G I, COLLIGAN P B, REN B H, et al. Ginsenosides Rb<sub>1</sub> and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: Role of nitric oxide [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(6) :1159-1165.
- [61] SHI Y, HAN B, YU X, et al. Ginsenoside Rb<sub>3</sub> ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(9) :900-906.
- [62] LIU J, LIU Y, LIN H, et al. The effect of ginsenoside Rg<sub>5</sub>, isolated from black ginseng, on heart failure in zebrafish based on untargeted metabolomics [J]. *J Funct Foods*, 2021, 76(10106) :104325.
- [63] LIU Z, BIAN X, GAO W, et al. Rg<sub>3</sub> promotes the SUMOylation of SERCA2a and corrects cardiac dysfunction in heart failure [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172:105843.
- [64] NI J, LIU Z, JIANG M, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> ameliorates myocardial glucose metabolism and insulin resistance via activating the AMPK signaling pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(2) :235-247.
- [65] REN B, FENG J, YANG N, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> attenuates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome

- and oxidative stress via modulating SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107841.
- [66] ZUO Y H, HAN Q B, DONG G T, et al. *Panax ginseng* polysaccharide protected H9c2 cardiomyocyte from hypoxia/reoxygenation injury through regulating mitochondrial metabolism and RISK pathway [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 699.
- [67] CHEN K, YANG R, SHEN F Q, et al. Advances in pharmacological activities and mechanisms of glycyrrhizic acid[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(36): 6219-6243.
- [68] LI M, LI X, YANG L. Cardioprotective effects of garcinol following myocardial infarction in rats with isoproterenol-induced heart failure[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 137.
- [69] MA D, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Inhibition of myocardial hypertrophy by magnesium isoglycyrrhizinate through the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 237-244.
- [70] HE L, WANG T, CHEN B W, et al. Puerarin inhibits apoptosis and inflammation in myocardial cells via PPAR $\alpha$  expression in rats with chronic heart failure [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3347-3356.
- [71] CHAKRABORTY M, BHATTACHARJEE A, KAMATH J V. Cardioprotective effect of curcumin and piperine combination against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity [J]. *Indian J Pharmacol*, 2017, 49(1): 65-70.
- [72] VISWANADHA V P, DHIVYA V, SOMASUNDARAM B, et al. The role of mitochondria in piperine mediated cardioprotection in isoproterenol induced myocardial ischemia [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(26): 2975-2989.
- [73] ZHANG R, XU Y, NIU H, et al. Lycium barbarum polysaccharides restore adverse structural remodelling and cardiac contractile dysfunction induced by overexpression of microRNA-1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4830-4839.
- [74] 王欣,覃瑶,孙建彬,等. 虎杖叶的化学成分、药理活性、临床应用及质量控制研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(10): 196-200.
- [75] ZHANG H J, CHEN R C, SUN G B, et al. Protective effects of total flavonoids from *Clinopodium chinense* (Benth.) O. Ktze on myocardial injury in vivo and in vitro via regulation of Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytotherapy*, 2018, 40: 88-97.
- [76] YANG X, XIONG X, WANG H, et al. Protective effects of *Panax notoginseng* saponins on cardiovascular diseases: A comprehensive overview of experimental studies [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 204840.
- [77] DUAN L, XIONG X, HU J, et al. *Panax notoginseng* saponins for treating coronary artery disease: A functional and mechanistic overview [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 702.
- [78] WANG D, LV L, XU Y, et al. Cardioprotection of *Panax notoginseng* saponins against acute myocardial infarction and heart failure through inducing autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111287.
- [79] LIU X W, LU M K, ZHONG H T, et al. *Panax notoginseng* saponins attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury through the HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 pathway of autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(2): 92-99.
- [80] CAO Q, ZHANG J, GAO L, et al. Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 7249-7257.
- [81] GORABI A M, HAJIGHASEMI S, KIAIE N, et al. Anti-fibrotic effects of curcumin and some of its analogues in the heart [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 731-743.
- [82] LIN C, LIU Z, LU Y, et al. Cardioprotective effect of Salvianolic acid B on acute myocardial infarction by promoting autophagy and neovascularization and inhibiting apoptosis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(7): 941-952.
- [83] ZHAO M, LI F, JIAN Y, et al. Salvianolic acid B regulates macrophage polarization in ischemic/reperfused hearts by inhibiting mTORC1-induced glycolysis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 871: 172916.
- [84] HU Y, WANG X, LI Q, et al. Salvianolic acid B alleviates myocardial ischemic injury by promoting mitophagy and inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5199-5208.
- [85] NEVES M, WANG Y, NI T, et al. Two birds one stone: Salvianolic acid B inhibits coagulation and platelet aggregation [J]. *Circulation*, 2019, 140: 17159-17159.
- [86] WANG C, LUO H, XU Y, et al. Salvianolic acid B alleviated angiotensin II induces cardiac fibrosis by suppressing NF- $\kappa$ B pathway *in vitro* [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7654-7664.
- [87] 马艳春,吴文轩,胡建辉,等. 当归的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(1): 111-114.

- [88] PAN H, ZHU L. Retracted: Angelica sinensis polysaccharide protects rat cardiomyocytes H9c2 from hypoxia-induced injury by down-regulation of microRNA-22[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 225-231.
- [89] 薛青,李玥,张群英. 银杏叶提取物对急性心肌梗死大鼠心肌I型胶原和III型胶原蛋白表达的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(11): 1058-1061.
- [90] BOGHADADY N A. Antioxidant and antiapoptotic effects of proanthocyanidin and ginkgo biloba extract against doxorubicin-induced cardiac injury in rats[J]. Cell Biochem Funct, 2013, 31(4): 344-351.
- [91] LIU A H, BAO Y M, WANG X Y, et al. Cardio-protection by Ginkgo biloba extract 50 in rats with acute myocardial infarction is related to  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  exchanger[J]. Am J Chin Med, 2013, 41(4): 789-800.
- [92] WANG R, PENG L, LV D, et al. Leonurine attenuates myocardial fibrosis through upregulation of miR-29a-3p in mice post-myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(2): 189-199.
- [93] PONDUGULA S R, SALAMAT J M, ABBOTT K L, et al. Oroxyllum indicum extract, at a physiologically relevant dosage, does not induce hepatotoxicity in C57BL/6J mice[J]. Nat Prod Commun, 2021, 16(5)
- [94] MO J, WANG Z. Effects of total flavonoids of Epimedium on hemodynamics and angiotensin II levels in rats with congestive heart failure via NF-kappa B[J]. Int J Clin Exp Med, 2020, 13(7): 5020-5026.
- [95] WANG Q H, GAO J H, CHEN H M, et al. [Transcriptomics study on mechanism of Aconiti Lateralis Radix Praeparata in treatment of rats with acute heart failure][J]. Chin J Chin Mat Med, 2019, 44(1): 131-140.
- [96] CHEN Q, ZHANG D, BI Y, et al. The protective effects of liguzinediol on congestive heart failure induced by myocardial infarction and its relative mechanism[J]. Chin Med, 2020, 15: 63.
- [97] TUNG C L, HSIEH D J, BASKARAN R, et al. LPS-enhanced IGF- II R pathway to induce H9c2 cardiomyoblast cell hypertrophy was attenuated by Carthamus tinctorius extract via IGF-IR activation[J]. Environ Toxicol, 2020, 35(2): 145-151.
- [98] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [99] WANG N, MINATOGUCHI S, ARAI M, et al. Sheng-Mai-San is protective against post-ischemic myocardial dysfunction in rats through its opening of the mitochondrial KATP channels[J]. Circ J, 2002, 66(8): 763-768.
- [100] ZHANG G Q, WANG H, LIU W T, et al. Long-term treatment with a Chinese herbal formula, Sheng-Mai-San, improves cardiac contractile function in aged rats: The role of  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis[J]. Rejuvenation Res, 2008, 11(6): 991-1000.
- [101] LIU X, TAN W, YANG F, et al. Shengmai injection reduces apoptosis and enhances angiogenesis after myocardial ischaemia and reperfusion injury in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 629-636.
- [102] WANG X, MENG H, WANG Q, et al. Baoyuan decoction ameliorates apoptosis via AT1-CARP signaling pathway in H9C2 cells and heart failure post-acute myocardial infarction rats[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112536.
- [103] MENG H, DU Z, LU W, et al. Baoyuan decoction (BYD) attenuates cardiac hypertrophy through ANKRD1-ERK/GATA4 pathway in heart failure after acute myocardial infarction[J]. Phytomedicine, 2021, 89: 153617.
- [104] DU Z, WANG J, LU Y, et al. The cardiac protection of Baoyuan decoction via gut-heart axis metabolic pathway[J]. Phytomedicine, 2020, 79: 153322.
- [105] ZHU J Z, BAO X Y, ZHENG Q, et al. Buyang Huanwu Decoction exerts cardioprotective effects through targeting angiogenesis via Caveolin-1/VEGF signaling pathway in mice with acute myocardial infarction[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4275984.
- [106] 李洁白,沈晓旭. 补阳还五汤对舒张性心力衰竭大鼠心肌钙转运蛋白表达水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 2974-2977.
- [107] 李洁白,袁慧婵,赵静,等. 补阳还五汤对心衰大鼠肠道菌群及TMAO的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1814-1818.
- [108] SU C, WANG Q, ZHANG H, et al. Si-Miao-Yong-An decoction protects against cardiac hypertrophy and dysfunction by inhibiting platelet aggregation and activation[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 990.
- [109] ZHAO Y, JIANG Y, CHEN Y, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Si-Miao-Yong-An decoction protects against cardiac hypertrophy and fibrosis in isoprenaline-induced heart failure[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112050.
- [110] ZHAO Y, SUN D, CHEN Y, et al. Si-Miao-Yong-An Decoction attenuates isoprenaline-induced myocardial fibrosis in AMPK-driven Akt/mTOR and TGF-  $\beta$ / SMAD3 pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110522.

- [111] SU C, WANG Q, LUO H, et al. Si-Miao-Yong-An decoction attenuates cardiac fibrosis via suppressing TGF- $\beta_1$  pathway and interfering with MMP-TIMPs expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110132.
- [112] ZHANG Y, ZHU M, ZHANG F, et al. Integrating pharmacokinetics study, network analysis, and experimental validation to uncover the mechanism of Qiliqiangxin capsule against chronic heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1046.
- [113] ZHAO Q, LI H, CHANG L, et al. Qiliqiangxin attenuates oxidative stress-induced mitochondrion-dependent apoptosis in cardiomyocytes via PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1310-1321.
- [114] HAN A, LU Y, ZHENG Q, et al. Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling via inhibition of TGF- $\beta_1$ /Smad3 and NF- $\kappa$ B signaling pathways in a rat model of myocardial infarction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 1797-1806.
- [115] CHENG W, WANG L, YANG T, et al. Qiliqiangxin capsules optimize cardiac metabolism flexibility in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 805.
- [116] LV S, YUAN P, LU C, et al. QiShenYiQi pill activates autophagy to attenuate reactive myocardial fibrosis via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5525-5538.
- [117] RUAN G, REN H, ZHANG C, et al. Cardioprotective Effects of QiShenYiQi dripping pills on transverse aortic constriction-induced heart failure in mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 324.
- [118] HUANG Y, ZHANG K, LIU M, et al. An herbal preparation ameliorates heart failure with preserved ejection fraction by alleviating microvascular endothelial inflammation and activating NO-cGMP-PKG pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153633.
- [119] LEI W, LI X, LI L, et al. Compound Danshen Dripping Pill ameliorates post ischemic myocardial inflammation through synergistically regulating MAPK, PI3K/Akt and PPAR signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114438.
- [120] ZHANG J, CUI Q, ZHAO Y, et al. Mechanism of angiogenesis promotion with Shexiang Baoxin Pills by regulating function and signaling pathway of endothelial cells through macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292: 99-111.
- [121] ZHANG H, ZHAO Y, XIA Z, et al. Metabolic profiles revealed anti-ischemia-reperfusion injury of Yangxinshi tablet in Rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 214: 124-133.
- [122] 张雪娟, 韩迪, 张杰涛, 等. 养心氏片在急性心肌梗死大鼠血管新生中的作用及机制研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(24): 2163-2168.
- [123] 郭丽君. 基于网络药理学及代谢组学研究参附强心丸治疗心力衰竭的作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [124] 张正付, 李萌, 燕娟, 等. 药物临床试验中不良事件的案例收集与评判 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(23): 3957-3961.
- [125] 姚红旗, 赵婷, 任晓宇, 等. 中医药治疗心力衰竭的临床注册概况 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5694-5697.
- [126] LIANG J, TAO X, HU D, et al. Efficacy and safety of Zhen Wu Decoction against chronic heart failure: A protocol of randomized, double-blinded, and controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(38): e27260.
- [127] WANG X, ZHAO Z, MAO J, et al. Randomized, double-blinded, multicenter, placebo-controlled trial of shenfu injection for treatment of patients with chronic heart failure during the acute phase of symptom aggravation (Yang and Qi Deficiency Syndrome) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, doi: 10.1155/2019/9297163.
- [128] XIAN S, YANG Z, LEE J, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of Shenmai injection in patients with chronic heart failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 136-142.
- [129] WANG J, SHI J, WEI J, et al. Safety and efficacy of Qishen granules in patients with chronic heart failure: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 468.
- [130] YAO W, CHEANG I, LIAO S, et al. Study protocol for a randomized controlled trial: Qiliqiangxin in heart failure: AssESsment of reduction in morTality (QUEST) [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 38.
- [131] LUO L, CHEN J, GUO S, et al. Chinese herbal medicine in the treatment of chronic heart failure: Three-stage study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/927160.
- [132] 卢健棋, 唐梅玲, 朱智德, 等. 以中医思维认识心力衰竭 [J]. *中医学报*, 2021, 36(8): 1600-1603.

[责任编辑 周冰冰]