

苓桂术甘汤治疗射血分数降低型心力衰竭的临床应用及作用机制的研究进展

党晨玮¹, 陈会君^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院心血管二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月12日; 发布日期: 2024年12月19日

摘要

本文旨在探讨苓桂术甘汤对射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)的治疗效果及其作用机制。心力衰竭是一种严重的临床综合征, HFrEF作为其中一种形式, 对患者生活质量和生存率构成重大影响。尽管西药治疗已取得一定进展, 但存在局限性, 因此, 结合中医辨证治疗的苓桂术甘汤显示出了潜在的治疗优势。本综述回顾了苓桂术甘汤的组方分析、临床应用、以及治疗HFrEF的多方面作用机制, 包括改善心肌能量代谢、调节脂质代谢、抑制氧化应激反应和心肌纤维化等。研究表明, 苓桂术甘汤能够显著改善HFrEF患者的临床症状和心功能, 且安全性良好。然而, 研究的局限性和未来研究方向也被讨论, 以期为中西医结合治疗HFrEF提供新的思路和方向。

关键词

苓桂术甘汤, 心力衰竭, 心肌能量代谢, 脂质代谢, 氧化应激, 心肌纤维化

Research Progress on the Clinical Application and Mechanism of Action of Lingui Zhugan Decoction in Treating Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Chenwei Dang¹, Huijun Chen^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Cardiology Department II, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 12th, 2024; published: Dec. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 党晨玮, 陈会君. 苓桂术甘汤治疗射血分数降低型心力衰竭的临床应用及作用机制的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1888-1895. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34265

Abstract

This paper aims to explore the therapeutic effects of Linggui Zhugan Decoction on heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and its mechanisms of action. Heart failure is a serious clinical syndrome, and HFrEF, as one of its forms, significantly impacts patients' quality of life and survival rate. Although Western medicine has made certain progress, it has limitations. Therefore, Linggui Zhugan Decoction, combined with traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment, has shown potential therapeutic advantages. This review summarizes the formula analysis of Linggui Zhugan Decoction, its clinical application, and its multifaceted mechanisms of action in treating HFrEF, including improving myocardial energy metabolism, regulating lipid metabolism, inhibiting oxidative stress reactions, and myocardial fibrosis. Studies have shown that Linggui Zhugan Decoction can significantly improve the clinical symptoms and cardiac function of HFrEF patients, with good safety. However, the limitations of the research and future research directions are also discussed, in the hope of providing new ideas and directions for the integrated treatment of HFrEF with Chinese and Western medicine.

Keywords

Linggui Zhugan Decoction, Heart Failure, Myocardial Energy Metabolism, Lipid Metabolism, Oxidative Stress, Myocardial Fibrosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭是各种心脏结构或功能性疾病引起的心室充盈和(或)射血功能受损、心排血量无法满足机体组织代谢需要而引起肺循环和体循环障碍的一种临床综合征。其中射血分数降低型心力衰竭(HF with reduced EF, HFrEF)约占 CHF 的 50% [1]。具有发病率高、住院率高、死亡率高等特点, 目前我国的患病率仍呈现上升趋势。西药治疗该病主要是使用 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂, 及在此基础上增用 SGLT2i, 但效果有限。在西药的基础上加上中医辨证结合治疗, 可明显提高治疗效果、提高患者生活质量。对于 HFrEF 已然成为了一种更科学有效的治疗方法。大量的研究和临床结论表明在常规治疗方案的基础上加用苓桂术甘治疗 HFrEF 有着更好的效果。本文将近年来使用苓桂术甘汤治疗 HFrEF 的研究进展综述如下。

2. HFrEF 的病因病机

传统医学中并没有对 HFrEF 具体的描述, 但对其症状学有较为明确的认识: 如《素问·水热穴论》: “水病, 下为附肿大腹, 上为喘呼不得卧者, 标本俱病。”表达出了咳、喘、肿等与 HFrEF 相似症状。可认为 HFrEF 属于“心悸”“胸痹”“水肿”“喘证”等的范畴。总的病机为本虚标实, 本虚为气血阴阳虚, 尤以气虚为主, 又兼以阴虚、阳虚[2]。标实为水饮、瘀血[2]等。气虚则血行无力、血行不畅则为血瘀; 阳虚则温化水饮不利, 故水饮内停而为病。现如今 HFrEF 的发生发展又与肥胖和吸烟密切相关[3] [4]。“肥人多痰湿”, 肥胖的患者多脾失健运, 易引起水津代谢紊乱; 而习惯性抽烟者, 痰饮则更甚。仲景早在《痰饮咳嗽病脉证》就提出了: “病以痰饮者, 当以温药和之,”痰饮为阴邪, 易伤阳气, 而水

饮内停, 非温不化, 非阳不运[5]。故阳虚水停的 HFrEF 患者, 在治疗上应“温之和之”尤其是对阳气敷布不利为主、阳虚尚不明显的, 不宜温燥伤正, 而应“当从小便去之, 苓桂术甘汤主之”[6]。

3. 苓桂术甘汤的组方分析

苓桂术甘汤出自《伤寒论》, 由茯苓、桂枝、白术、甘草四药组成。方中以茯苓为君, 甘淡利水、通利三焦、消已聚之饮, 杜生痰之源[7]; 臣以桂枝, 通阳化气, 助心阳, 通心脉, 激发心脏血液循环等功能活动的正常运行, 故桂枝为心病之要药[8]。且“病以痰饮者当以温药和之”桂枝一温心阳以制肾水、二助心阳以降冲逆、三通心阳以消阴翳。苓桂相配, 一利一温, 为阳虚水停常用配伍。脾虚则运化无力, 运化不利则生湿, 故佐以白术健脾燥湿。最后使以炙甘草, 补中益气, 调和诸药。

4. 临床上使用苓桂术甘汤治疗 HFrEF

目前, 各医家针对 HFrEF “本虚标实”和“虚”“瘀”“水”[9]的特点, 广泛应用苓桂术甘汤治疗阳虚水泛型的 HFrEF, 有效地减轻了患者的痛苦与负担, 改善了生活质量。周雪玉[10]等人研究发现在基础治疗的前提下, 加用苓桂术甘汤的患者临床症状、体征出现明显改善; BNP 数值下降明显, 左室射血分数改善明显, 其效果优于基础治疗组。周鑫智[11]研究发现在相同基础治疗的情况下, 使用苓桂术甘汤后, 可更好地改善患者的心功能并提高生活质量, 且安全性良好。洪铭[12]研究发现苓桂术甘汤结合地高辛的效果要优于单纯使用地高辛, 使用苓桂术甘汤后血清炎性因子和心功能改善程度均优于单纯使用西药组。张渊博[13]等研究证明在曲美他嗪和基础治疗的前提下加用苓桂术甘汤可扩张血管、增加冠脉血流量、强化心肌收缩力、减轻心脏负担、促进心肌能量代谢等。胡红杰团队[14]在同样的基础治疗下, 合用苓桂术甘汤的效果更好, 甚至有超过一半的受试者临床体征、症状全部消退, 各项常规检查恢复至正常水平, NYHA 分级恢复至 I 级。表现出了可靠、安全、稳定的治疗效果。陈少旭[15]的临床研究表明苓桂术甘汤能够改善阳虚水泛患者的中医证候, 提高临床疗效, 并可以使患者的生活自信心增强、负面心理情绪得到改善; 在治疗后, 患者的 6 分钟步行距离显著增加, NT-ProBNP 水平也下降更明显。可见, 对于阳虚水泛的 HFrEF 患者, 在西药的基础上合用苓桂术甘汤有着更好、更安全可靠临床疗效, 为中西医结合治疗 HFrEF 提供了新的思路和方向。

5. 苓桂术甘汤治疗 HFrEF 的作用机制

5.1. 改善心肌能量代谢

5.1.1. 线粒体的融合与分裂

线粒体是细胞有氧呼吸和供能的场所, 线粒体分裂-融合对其结构与功能的维持起决定性作用[16]。HFrEF 发生时线粒体分裂-融合失衡, 线粒体膜电位下降, 呼吸功能受损, 氧化磷酸化能力减弱, 不能满足心肌细胞正常能量需求。此时若抑制线粒体分裂, 便可减少心肌细胞凋亡[17]。Sirt1 是一种组蛋白去乙酰化酶, 可以使许多蛋白质去乙酰化, 并在氧化应激中发挥重要作用[18]。PGC-1 α 是 Sirt1 的去乙酰化底物, 刺激 Sirt1 可促进 PGC-1 α 的激活, 从而抑制氧化应激。AMPK 是细胞内重要的能量感应酶, 它在维持线粒体功能和能量代谢中扮演着关键角色; 而 AMPK 的激活导致 PGC-1 α 表达上调, 并通过上调 SIRT1 表达使 PGC-1 α 蛋白去乙酰化, 进而促进线粒体生物合成以及促进细胞存活[19][20]。缺血性心脏病引发的心力衰竭在大鼠模型中可能伴随着氧化应激的增加, 而诱发线粒体的损伤和功能失调, 进一步损害心肌细胞, 引发心室重塑和心脏泵血功能的下降。通过苓桂术甘汤的治疗, 可以显著减轻心力衰竭大鼠的心肌细胞坏死现象, 抑制心肌纤维化进程, 缓解心肌细胞肥大。随着心肌细胞线粒体的功能和结构的恢复, 心脏的功能亦得到相应的改善[21]。这一发现表明, 苓桂术甘汤在治疗心力衰竭方面具有潜在

的疗效,能够通过保护和恢复线粒体的状况来提升心脏的整体功能。线粒体在细胞能量产生中扮演关键角色,其分裂和融合过程对维持心脏功能至关重要。心力衰竭时,线粒体功能紊乱导致能量供应不足和心肌细胞损伤。Sirt1/3 和 AMPK 是调节线粒体健康和细胞能量平衡的关键酶,通过影响 PGC-1 α 的活性来保护心肌细胞。苓桂术甘汤通过降低氧化应激和改善线粒体融合与分裂的过程,展现出对于治疗 HFrEF 的潜力。

而 AMPK 又是 Sirt3 信号通路中的关键因子。Sirt3 通过去乙酰化作用影响线粒体融合蛋白的活性,如 Mfn1 和 Mfn2,促进线粒体的融合[22];此外,AMPK 激活可以增强线粒体融合过程,通过磷酸化 Mfn1 和 Mfn2,增加它们的活性和线粒体的融合能力[22]。粒体分裂是线粒体分裂成较小单元的过程。Sirt3 可通过调节 Drp1 的活性来影响线粒体分裂。Sirt3 能够去乙酰化 Drp1,降低其活性,从而抑制线粒体分裂;而 AMPK 则通过磷酸化 Drp1 来促进其活性,增加线粒体的分裂速率[22]。其二者共同调控线粒体分裂-融合以及 ATP 生成和 ROS 的清除等[23] [24]。

5.1.2. 调节脂质代谢

一般情况下,血液中 FFA 的浓度很低,但是其在将营养物质转化为膜成分、储存能量以及生成信号分子的关键代谢步骤中扮演着核心角色[25];而且其对于反映脂质代谢有着更高的灵敏度。在心肌缺血的发生过程中,主要代谢途径是糖酵解[26],心肌缺血或受损会抑制脂肪酸的代谢利用,导致血液中脂肪酸堆积,且过高的 FFA 还可能会干扰葡萄糖的正常释放和利用过程[27]。在心衰的发生发展中,FFA 对心肌细胞代谢和机械运动有着一定程度的抑制作用,使得心肌逐渐发展为不可逆损伤[28]。因此,在治疗 HFrEF 的过程中,控制 FFA 水平是关键策略之一。且在王旭[27]的研究中,经苓桂术甘汤治疗的实验组小鼠,其脂肪酸水平的下降更为显著,表明苓桂术甘汤可能在降低 FFA 水平方面发挥了重要作用。

脱氧核酶(LOX)和环氧合酶(COX)是脂质转化中的重要途径。其中,LOX 的激活可能在心肌受损和纤维化的过程中起重要作用[29],而且 LOX 的催化产物水平的升高可能会诱导心肌细胞的凋亡过程[27]。12/15-LOX 是 LOX 中的一种,可将花生四烯酸(AA)催化为羟基二十碳三烯酸(HETE)衍生物,有研究发现,12/15-LOX 可通过激活 PLA2,诱导产生大量 AA 及过氧化脂肪酸[30]。COX-2 是 COX 的同工酶之一,在心室重构、冠心病等疾病发生发展的过程中有巨大作用[31] [32]。在病理状态下,COX-2 可被氧化酯激活,从而将 AA 转化为前列腺素(PGs)及其衍生物,造成细胞的损伤,诱导细胞因子释放,引起炎症反应[33]。在王旭[27]的研究中,提示了 15-HETE 水平的增加导致磷脂酶 A2(PLA2)被激活,这促进了大量 AA 和过氧化脂肪酸的产生,随后,AA 可通过 COX-2 转化为 PGs 及其衍生物,或者通过 LOX 转化为 HETEs。而在苓桂术甘汤治疗组的小鼠中,与模型组相比,特定脂质代谢物的水平有所下降,这一结果表明苓桂术甘汤可能通过调节 LOX 和 COX-2 的活性,对脂质转化途径进行调控[27]。

有研究证实苓桂术甘汤中的多种成分通过改善脂质紊乱对 HFrEF 具有改善作用,为苓桂术甘汤的心脏保护作用提供了新的见解,并为其临床应用提供了科学依据。但还需要进一步的体内外实验来验证 LGZGD 通过多组分协同激活 Apelin 受体(APJ)从而调节下游 Prkag2、Ucp2 和 Plin1 的作用机制[34]。

综上所述,多个研究结果为苓桂术甘汤通过改善心肌能量代谢治疗 HFrEF 提供了理论依据,并指出了其潜在的作用机制,包括调节线粒体功能、脂质代谢等。但还需要进一步深入研究,尤其是 APJ 相关蛋白的作用。

5.2. 通过 Nrf2 相关信号通路抑制氧化应激反应以及细胞凋亡

氧化应激引起的心肌细胞凋亡是心衰发生发展的重要原因[35]。在心衰的病理过程中,过量产生的 ROS 与内源性抗氧化防御系统之间的平衡被破坏,导致氧化应激的加剧。这种失衡可以引起心肌细胞的

损伤、心肌细胞凋亡、心肌肥大、收缩功能障碍和心律失常等一系列生理状况[36]。氧化应激通过促进血管内皮细胞增殖、加速心肌细胞凋亡、加剧心肌炎症、诱导心肌成纤维细胞产生胶原以及导致血管重塑,从而促进心血管疾病的发生和进展[37][38]。在心衰的氧化应激反应中, Nrf2/Keap1 信号通路是一个关键的调控途径。Nrf2 是一种转录因子, 能够通过维持细胞内氧化还原平衡、清除活性氧化物以及调节凋亡蛋白来抵抗炎症和凋亡[39], 在氧化应激条件下, Nrf2 能够从 Keap1 中释放并转移到细胞核, 激活细胞防御基因的转录。HO-1 是 Nrf2 的靶基因之一, 其表达受到 Nrf2 的正向调控。HO-1 在维持氧化还原平衡和提供细胞保护方面起着重要作用[40]。H₂O₂ 作为氧化应激诱导剂, 可刺激自由基产生并诱导细胞凋亡[41]。苓桂术甘汤通过调节 Nrf2/Keap1/HO-1 信号通路, 显示出对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞氧化损伤的保护作用, 能够提高 SOD 活性, 抑制 MDA 和 ROS 的形成, 并通过降低 Keap1 蛋白表达和增加 Nrf2 核表达及 HO-1 表达来发挥抗氧化和抗凋亡效应[36]。Nrf2 受 ROS 的影响已被证实, 一旦被激活, 它可以由细胞质转移进入细胞核内, 通过影响 ROS 的合成、控制内源性抗氧化剂产生来维持细胞氧化还原稳态, 有效抵御细胞的损伤与凋亡[42]; 且 Nrf2 被广泛认为是心脏细胞防御多种病理性损伤的核心调节因子[43], 但有研究提示其在特定情况下可能对心脏健康产生不利影响[44]。

在 H₂O₂ 诱导的氧化应激模型中, Nrf2 的核转位增加, 而 BNIP3 蛋白表达增加, 这表明氧化应激的影响可引起 Nrf2 的解离和 BNIP3 的高表达[42]。苓桂术甘汤含药血清的预处理可以降低 ROS 水平, 抑制 mPTP 的开放, 减少促凋亡因子的释放, 表明苓桂术甘汤可激活 Nrf2 并促其入核, 活化后的 Nrf2 可以使氧化应激条件下被激活后进入线粒体外膜上的 BNIP3 表达下降, mPTP 的开放程度被抑制, 线粒体调控的凋亡蛋白释放减少。而当沉默 Nrf2 时, 苓桂术甘汤对 BNIP3、ROS、mPTP、CytC 的作用被逆转, 表明 Nrf2 是苓桂术甘汤发挥抗氧化应激作用的主要靶点[42][45]。而且, 在氧化应激条件下, Nrf2 能够从 Keap1 中释放并转移到细胞核, 激活细胞防御基因的转录。HO-1 是 Nrf2 的靶基因之一, 其表达受到 Nrf2 的正向调控。HO-1 在维持氧化还原平衡和提供细胞保护方面起着重要作用。BNIP3 作为 Nrf2 的下游效应器, 参与调控线粒体稳态和细胞凋亡[45][46]。总的来说, Nrf2 和 BNIP3 之间的关系体现在 Nrf2 作为转录因子, 能够调节包括 BNIP3 在内的多个下游基因的表达, 从而在细胞对抗氧化应激和维持线粒体功能中发挥作用。苓桂术甘汤通过激活 Nrf2, 进而影响 BNIP3 的表达和线粒体的功能, 这是其发挥心肌保护作用的分子机制之一。因此, 苓桂术甘汤通过激活 Nrf2 信号通路, 影响 BNIP3 的表达和线粒体功能, 为心衰的潜在治疗提供了新的机制和策略。

5.3. 抑制心肌纤维化

在心肌梗死或压力过载等心脏疾病状态下, 心肌细胞和成纤维细胞受到刺激, 可能会激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。Wnt 配体与其受体 Frizzled 结合后, 可以抑制 GSK-3 β 的活性, 导致 β -catenin 蛋白在细胞质中积累, 并最终转移到细胞核内。在细胞核内, β -catenin 与 TCF/LEF 家族的转录因子结合, 激活下游基因的表达, 这些基因包括但不限于细胞周期蛋白、凋亡抑制因子和细胞外基质蛋白如 Collagen I 和 Collagen III 等, 这些蛋白的表达增加会导致心肌纤维化, 研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活与心肌纤维化的发展密切相关, 且该信号通路的抑制可能有助于减轻心肌纤维化, 改善心脏功能。因此, Wnt/ β -catenin 信号通路是治疗心肌纤维化和相关心脏疾病的潜在靶点[47]-[49]。苓桂术甘汤能够影响心肌组织中的 Wnt/ β -catenin 信号通路, 该通路在心肌纤维化的发展中起着重要作用。苓桂术甘汤通过降低 Wnt1、 β -catenin、p-GSK-3 β 蛋白的表达, 减少 β -catenin 的核转位, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活[50][51]。且李向阳团队在既往研究的基础上, 通过动物实验发现苓桂术甘汤可降低慢性心衰模型大鼠血清 CK-MB、cTnT 及心肌组织 CollagenI、CollagenIII 水平, 降低 α -SMA、Wnt1、 β -catenin、p-GSK-3 β 、MMP-9 的表达, 升高 GSK-3 β 的表达, 证实了其改善心梗后心肌损伤、抑制心肌纤维化的作用机制与抑制心肌

组织 Wnt1/ β -catenin 通路激活, 减少胶原沉积有关[52]。

6. 结语与展望

本文就苓桂术甘汤在改善心力衰竭患者的临床症状、心功能及生活质量方面以及其部分主要作用机制进行了系统的分析, 碍于篇幅关系, 不能完全总结, 但揭示了其通过调节心肌能量代谢、脂质代谢、抑制氧化应激和心肌纤维化等多个途径发挥作用的潜力。尽管目前的研究成果为苓桂术甘汤在 HFrEF 治疗中的应用提供了科学依据, 但仍存在一定的局限性, 包括临床试验样本量较小、实验设计需进一步优化、作用机制的探讨深度不足等问题。因此, 未来的研究需要在以下几个方面进行深入:

具体的分子机制尚需进一步阐明; 未来的研究可以深入探讨苓桂术甘汤中的活性成分如何影响心肌细胞的信号传导, 以及这些成分在分子水平上如何相互作用, 且需要开展更多随机对照试验, 以评估苓桂术甘汤在 HFrEF 患者中的临床疗效和安全性, 这些研究应包括不同年龄、性别、种族和基础健康状况的患者, 以确保结果的广泛适用性; 以及与其他治疗方法的联合应用: 研究苓桂术甘汤与其他心力衰竭治疗方法(如 β -阻滞剂、ACE 抑制剂、利尿剂等)的联合应用效果, 以及这种联合治疗是否能够提高治疗效果或减少副作用; 并需要研究苓桂术甘汤的最佳剂量和给药方式, 以最大化治疗效果并减少潜在的不良反应。

参考文献

- [1] 张婷, 郭文玲. 慢性射血分数降低性心力衰竭治疗的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2458-2461.
- [2] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [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 2022 概要[J]. 心脑血管病防治, 2023, 23(7): 1-19, 24.
- [4] 王宙, 周琳, 刘洋, 等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 1022-1024.
- [5] 王敏. 中医证与阳气的关系[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 171-172.
- [6] 董国菊. 从“微饮”立论射血分数保留的心力衰竭早期防治思想[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 6-8.
- [7] 宋宗华, 戴舒佳, 黎辉琴, 等. 苓桂术甘汤配伍机制研究[J]. 中国中药杂志, 2002(10): 43-45.
- [8] 曾蕾, 樊明媛, 龙静, 等. 论苓桂术甘汤中妙用桂枝治慢性心力衰竭[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 3956-3962.
- [9] 周媛, 李启注, 徐京育. 苓桂术甘汤治疗心力衰竭研究进展[J]. 陕西中医, 2022, 43(12): 1819-1821.
- [10] 周雪玉. 苓桂术甘汤对慢性心力衰竭患者脑钠肽、左室射血分数等指标的影响[J]. 中医临床研究, 2023, 15(20): 89-92.
- [11] 周鑫智. 加味苓桂术甘汤对阳虚水泛型 HFrEF 患者左室重构的影响及临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [12] 洪铭. 慢性心衰运用苓桂术甘汤联合地高辛治疗的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(5): 668-670.
- [13] 张渊博, 郭欣, 任耀龙. 苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗阳虚证慢性心力衰竭的效果及对氧化应激指标、HSP27、ApoE 表达的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(31): 136-139.
- [14] 胡红杰. 苓桂术甘汤辅治左室射血分数降低慢性心衰阳虚水泛型效果观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(8): 1377-1379.
- [15] 陈少旭. 苓桂术甘汤治疗射血分数降低的慢性心力衰竭(阳虚水泛证)的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学中医内科学, 2018.
- [16] Zhou, B. and Tian, R. (2018) Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure. *Journal of Clinical Investigation*, 128, 3716-3726. <https://doi.org/10.1172/jci120849>
- [17] Yang, Y., Tian, Y., Hu, S., Bi, S., Li, S., Hu, Y., et al. (2017) Extract of Sheng-Mai-San Ameliorates Myocardial Ischemia-Induced Heart Failure by Modulating Ca^{2+} -Calcineurin-Mediated DRP1 Signaling Pathways. *International Journal*

- of Molecular Sciences, **18**, Article No. 1825. <https://doi.org/10.3390/ijms18091825>
- [18] Lee, I.C., Ho, X.Y., George, S.E., Goh, C.W., Sundaram, J.R., Pang, K.K.L., et al. (2017) Oxidative Stress Promotes SIRT1 Recruitment to the GADD34/PP1alpha Complex to Activate Its Deacetylase Function. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 255-267. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.152>
- [19] 杨鑫宇, 高树新, 贾振伟. AMPK 对线粒体质量的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(5): 881-887.
- [20] Herzig, S. and Shaw, R.J. (2017) AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- [21] Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., et al. (2023) Linggui Zhugan Decoction Activates the SIRT1-AMPK-PGC1alpha Signaling Pathway to Improve Mitochondrial and Oxidative Damage in Rats with Chronic Heart Failure Caused by Myocardial Infarction. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1074837. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1074837>
- [22] Bugga, P., Alam, M.J., Kumar, R., Pal, S., Chattopadhyay, N. and Banerjee, S.K. (2022) Sirt3 Ameliorates Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress through Regulating Mitochondrial Biogenesis and Dynamics in Cardiomyoblast. *Cellular Signalling*, **94**, Article ID: 110309. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110309>
- [23] Xin, T. and Lu, C. (2020) Sirt3 Activates Ampk-Related Mitochondrial Biogenesis and Ameliorates Sepsis-Induced Myocardial Injury. *Aging*, **12**, 16224-16237. <https://doi.org/10.18632/aging.103644>
- [24] Eid, R.A., Bin-Meferij, M.M., El-kott, A.F., Eleawa, S.M., Zaki, M.S.A., Al-Shraim, M., et al. (2020) Exendin-4 Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Upregulation of SIRT1 and SIRT3 and Activation of Ampk. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **14**, 619-635. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09984-5>
- [25] Röhrig, F. and Schulze, A. (2016) The Multifaceted Roles of Fatty Acid Synthesis in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 732-749. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.89>
- [26] Guan, W., Liu, Y., Liu, Y., Wang, Q., Ye, H., Cheng, Y., et al. (2019) Proteomics Research on the Protective Effect of Mangiferin on H9C2 Cell Injury Induced by H₂O₂. *Molecules*, **24**, Article No. 1911. <https://doi.org/10.3390/molecules24101911>
- [27] 王旭. 基于网络药理学和代谢组学的苓桂术甘汤治疗心力衰竭的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [28] Opie, L.H. and Knuuti, J. (2009) The Adrenergic-Fatty Acid Load in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 1637-1646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.024>
- [29] Matsumura, N., Takahara, S., Maayah, Z.H., Parajuli, N., Byrne, N.J., Shoieb, S.M., et al. (2018) Resveratrol Improves Cardiac Function and Exercise Performance in Mi-Induced Heart Failure through the Inhibition of Cardiotoxic HETE Metabolites. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **125**, 162-173. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.10.023>
- [30] Adili, R., Tourdot, B.E., Mast, K., Yeung, J., Freedman, J.C., Green, A., et al. (2017) First Selective 12-LOX Inhibitor, ML355, Impairs Thrombus Formation and Vessel Occlusion in Vivo with Minimal Effects on Hemostasis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 1828-1839. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309868>
- [31] Revermann, M., Schloss, M., Mieth, A., Babelova, A., Schröder, K., Neofitidou, S., et al. (2011) Levosimendan Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling. *Intensive Care Medicine*, **37**, 1368-1377. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2254-9>
- [32] Altman, R., Luciardi, H.L., Muntaner, J., Del Rio, F., Berman, S.G., Lopez, R., et al. (2002) Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation: The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) Pilot Study. *Circulation*, **106**, 191-195. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000021599.56755.a1>
- [33] Tsuge, K., Inazumi, T., Shimamoto, A. and Sugimoto, Y. (2019) Molecular Mechanisms Underlying Prostaglandin E₂-Exacerbated Inflammation and Immune Diseases. *International Immunology*, **31**, 597-606. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz021>
- [34] Wang, X., Gao, Y., Zhang, J., Zhang, H., Sun, S., Su, S., et al. (2023) Revealment Study on the Regulation of Lipid Metabolism by Lingguizhugan Decoction in Heart Failure Treatment Based on Integrated Lipidomics and Proteomics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **158**, Article ID: 114066. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114066>
- [35] Jin, Q., Zhu, Q., Wang, K., Chen, M. and Li, X. (2021) Allisartan Isoproxil Attenuates Oxidative Stress and Inflammation through the SIRT1/Nrf2/NF-kappaB Signalling Pathway in Diabetic Cardiomyopathy Rats. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 215. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11854>
- [36] 宋琳琳, 薛一涛. 心力衰竭氧化应激与中医药研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1769-1772, 1777.
- [37] 王全伟, 凡文博, 王智昊, 等. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 270-273.
- [38] 高萍萍, 宋湘. 氧化应激对心血管疾病影响的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(2): 163-166.

- [39] 张媛, 范谦, 杨新春. 氧化应激与心力衰竭[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(8): 572-573.
- [40] Nitti, M., Piras, S., Marinari, U., Moretta, L., Pronzato, M. and Furfaro, A. (2017) HO-1 Induction in Cancer Progression: A Matter of Cell Adaptation. *Antioxidants*, **6**, Article No. 29. <https://doi.org/10.3390/antiox6020029>
- [41] Wang, X., Tang, T., Zhai, M., Ge, R., Wang, L., Huang, J., *et al.* (2020) Ling-Gui-Zhu-Gan Decoction Protects H9c2 Cells against H₂O₂-Induced Oxidative Injury via Regulation of the Nrf2/Keap1/HO-1 Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 8860603. <https://doi.org/10.1155/2020/8860603>
- [42] 王翔, 莫佳佳, 汤同娟, 等. 基于 Nrf2/BNIP3 通路探讨苓桂术甘汤改善心肌梗死诱导大鼠心力衰竭的作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(12): 2390-2397.
- [43] Gutiérrez-Cuevas, J., Galicia-Moreno, M., Monroy-Ramírez, H.C., Sandoval-Rodríguez, A., García-Bañuelos, J., Santos, A., *et al.* (2022) The Role of NRF2 in Obesity-Associated Cardiovascular Risk Factors. *Antioxidants*, **11**, Article No. 235. <https://doi.org/10.3390/antiox11020235>
- [44] Zang, H., Mathew, R.O. and Cui, T. (2020) The Dark Side of Nrf2 in the Heart. *Frontiers in Physiology*, **11**, 722. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00722>
- [45] Ahmed, S.M.U., Luo, L., Namani, A., Wang, X.J. and Tang, X. (2017) Nrf2 Signaling Pathway: Pivotal Roles in Inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 585-597. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005>
- [46] 汤同娟, 王翔, 周鹏, 等. 基于 Nrf2/BNIP3 信号通路探讨苓桂术甘汤含药血清对心肌细胞线粒体氧化应激的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3303-3311.
- [47] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Wnt/ β -Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- [48] 张翥, 陶亮亮, 刘品刚, 等. Wnt/ β -catenin 抑制剂 XAV939 对心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(2): 214-218.
- [49] 高雅婷, 邱对鑫, 高磊, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在心肌纤维化中的作用研究进展[J]. 广州医药, 2024, 55(1): 85-90, 105.
- [50] 杨潮, 李雪萍, 魏蜀君, 等. 苓桂术甘汤加减联合西医治疗对慢性心力衰竭患者炎症因子、T 淋巴细胞亚群及心功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1001-1005.
- [51] 施慧, 许闪, 王靓, 等. 苓桂术甘汤调节心室重构模型大鼠心肌组织 NF- κ B 信号通路的分子机制研究[J]. 中药材, 2017, 40(3): 680-683.
- [52] 李向阳, 姚娟, 汤同娟, 等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及心肌组织 Wnt1/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2023(6): 1501-1506.