

《伤寒论》中四逆汤治疗慢性心力衰竭的研究进展

周峰, 李昊*

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年6月23日; 录用日期: 2023年7月28日; 发布日期: 2023年8月9日

摘要

笔者将从理论、临床研究、实验研究等方面来描述四逆汤治疗慢性心力衰竭(CHF)的研究结果。四逆汤证的病机为心肾阳虚, 水饮凌心。四逆汤的加减方及四逆汤和其他经方相合可以提高疗效, 改善临床症状及心功能, 且不良反应少, 安全性高。四逆汤治疗心衰的机制可能与调节神经体液因子分泌、免疫及炎性细胞因子、细胞凋亡, 改善氧化应激和肠道菌群相关。将经方四逆汤与现代研究相结合, 以期明晰四逆汤对慢性心衰的确切疗效和综合机制。

关键词

《伤寒论》, 慢性心力衰竭, 四逆汤, 理论研究

Research Progress of Sini Decoction in the Treatment of Chronic Heart Failure in *Shang Han Lun*

Feng Zhou, Hao Li*

First Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jun. 23rd, 2023; accepted: Jul. 28th, 2023; published: Aug. 9th, 2023

Abstract

The author will describe the research results of Sini decoction in the treatment of chronic heart failure (CHF) from the aspects of theory, clinical research and experimental research. The patho-

*通讯作者。

genesis of Sini decoction syndrome is heart and kidney yang deficiency, water stays in the heart. The addition and subtraction of Sini decoction and the combination of Sini decoction and other classical prescriptions can improve the curative effect, improve the clinical symptoms and cardiac function, and have fewer adverse reactions and high safety. The mechanism of Sini decoction in the treatment of heart failure may be related to the regulation of neurohumoral factor secretion, immune and inflammatory cytokines, apoptosis, improvement of oxidative stress and intestinal flora. Combining the classical prescription Sini decoction with modern research, in order to clarify the exact efficacy and comprehensive mechanism of Sini decoction on chronic heart failure.

Keywords

Shang Han Lun, Chronic Heart Failure, Sini Decoction, Theoretical Research

Copyright © 2023 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(HF)是指心脏结构或功能异常导致心室收缩或充盈障碍引起的症状和体征的复杂的临床综合征[1]。心衰是各种心脏病终末期极易出现的疾病,其发病机理复杂,治疗手段层出不穷,但治疗方式之间的机制、相互作用并不明确。如今中医药治疗心力衰竭逐渐被业内广泛认可,临床上使用中药组方治疗心衰成为一种趋势。

四逆汤出自《伤寒论》,从古至今一直用于治疗心衰,疗效确切。四逆汤治疗心衰的研究较多,本文就近20年来针对四逆汤的病机和组方的文献探索、临床研究以及复方机制等实验性研究进行分析,深入探讨本方治疗心衰的机理与应用,以现代医学技术手段明晰组方疗效、配伍机制,验证四逆汤治疗心衰的效果,拓宽四逆汤的应用。

2. 四逆汤治疗心衰的理论研究

四逆汤具有温补心肾、回阳救逆之功效。本方在《伤寒论》中出现了4次,共7条。分别是在少阴病篇的第323条“少阴病,……四逆汤主之。”324条“若膈上有寒饮,干呕者,……宜四逆汤。”厥阴病篇的第353“大汗出,热不去,……四逆汤主之。”354“大汗……四逆汤主之。”377条“呕而脉弱,……四逆汤主之。”以及霍乱病篇的第388“吐利汗出,……四逆汤主之。”389条既吐且利,……四逆汤主之。由此可见,《伤寒论》中四逆汤在少阴和厥阴病篇中出现最多,少阴的寒化证和厥阴的寒厥的病机都偏向于心肾阳虚,这与心衰的基本病机是相符的。此外,对于四逆汤的功用,《伤寒明理论》谓其“发阳气,散阴寒,温经暖肌”。对于四逆汤的主治病证,《肘后备急方》指出可治疗“霍乱心腹胀痛,烦满短气,未得吐下”;《太平圣惠方》用于治疗“两感伤寒,阴阳二毒交并,身体手足厥逆,心中热闷,强语,三部脉微细”。由此可知,四逆汤所治病症虽多,但离不开心肾阳虚这一病机,因此温阳,回阳,救阳是其治疗的根本。

心衰其主要临床表现包括呼吸困难、疲乏、液体潴留(肺淤血、体循环淤血和外周水肿)等症状[2]。祖国医学虽无心衰病名,但查阅文献后,笔者认为“心痹”、“心水”、“心悸”、“水肿”与心衰密切相关。唐老认为慢性心衰以喘咳、胸闷、水肿、小便不利、苔白腻等为临床表现;以阳气虚衰,心脉瘀阻为主要病机。心属火,居高位,位高为阳,故为阳中之阳;心之阳气充盛,才能维持生命活动和各

种功能[3]。若久病导致心之阳气虚衰,不能行气化水,气不行则成瘀,水不化则为饮,导致水饮凌心。故治疗当以温阳制水为大法,治以活血利水,温阳行气。

四逆汤由附子、干姜和甘草组成。方中附子辛热,在上温通心阳以行血脉,在下温补肾阳而逐阴,为“回阳救逆第一品药”。干姜辛热,温中散寒,回阳通脉,与附子配伍,动静结合,一走一守,温补肾阳以逐阴;甘草甘温,用之以调合诸药,缓姜附燥烈辛散之性,使其破阴复阳而无暴散之虞[4]。诸药合用,共奏温补心肾、回阳救逆之功。《医宗金鉴》云:“甘草得姜附,鼓肾阳,温中寒,有水中慢土之功;姜附得甘草,通关节,走四肢,有逐阴回阳之力。”由此可见,甘草与附子干姜合用,相配也相制约,更是相得益彰。

3. 四逆汤治疗心衰的临床研究

四逆汤临床应用广泛,近年来许多学者对四逆汤及其加减复方进行深入探索,以期明晰四逆汤的临床疗效、对心功能以及生活质量的影响,并对四逆汤做出安全性和疗效性评价。

3.1. 四逆汤治疗心衰的临床观察

有些学者研究发现四逆汤治疗心衰患者不仅疗效显著,同时还能改善 B 型利钠肽(BNP)水平、左心室形态各项指标[5] [6]。此外,相较于常规西药治疗,联用四逆汤治疗心衰的临床疗效更佳,尚能有效干预心室重塑,且无明显不良反应。

喻少峰[5]通过观察四逆汤治疗心力衰竭的临床疗效及其对血浆 BNP 的影响,发现与西药对照组相比,加用四逆汤的治疗组不仅总有效率比之明显要高,且治疗组比对照组降低 BNP 水平更为显著。因而提出四逆汤治疗心力衰竭有明显的临床疗效,且无明显不良反应。

此外刘远林[6]观察用改良四逆汤敷贴神阙穴对慢性心衰患者的疗效,发现治疗组左心室形态各项指标均优于对照组。从而提出用改良四逆汤敷贴神阙穴,不仅能提高 CHF 患者的治疗效果,而且能有效干预心室重塑。

3.2. 加味四逆汤治疗心衰的临床观察

加味四逆汤是在四逆汤的基础上加用茯苓、桂枝、葶苈子、丹参等中药。研究发现加味四逆汤对心悸气喘、肢体浮肿、畏寒肢冷等症状治疗效果尤佳。其疗效还体现在降低血清 N 端利钠肽原(NT-proBNP)水平、升高左室射血分数(LVEF)、心脏输出指数(CI)和全心射血分数(GEF)等指标。较单纯使用常规西药,联合应用加味四逆汤,可提高疗效,改善临床症状及心功能,且不良反应少,安全性高,并提高患者的长期预后及生活质量。

苏红利等[7]和梁森森等[8]通过研究加味四逆汤治疗老年慢性心力衰竭患者,发现治疗组总有效率、每搏输出量(SV)、LVEF 和 6 分钟步行距离均高于对照组;而其主症、次症、证候总评分和 Lee 氏心衰评分、外周血 NT-proBNP、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、醛固酮(ALD)、血管紧张素 II (AngII)、年均住院次数及住院费用均低于对照组。提出加味四逆汤能够显著改善老年慢性心衰患者临床症状和心功能,提高患者治疗有效率和生存率,这可能与延缓甚至防止心室重构有关。

何海燕[9]和张人之等[10]则通过观察加味四逆汤对心肾阳虚型慢性心衰的临床疗效,发现应用加味四逆汤可以降低血清 NT-proBNP,且四逆汤组里中医证候中的心悸气喘、肢体浮肿、畏寒肢冷这些症状积分明显低于常规西药组。

伊俊艳等[11]和毛丽巧等[12]研究发现加味茯苓四逆汤治疗阳虚血瘀型慢性心衰疗效颇佳,观察组在

NT-proBNP、Lee 氏心衰积分、中医症状评分、心力衰竭诊断标准积分均低于对照组, 在 6 分钟步行试验距离则增加更为明显。此外, 其他研究者发现加味茯苓四逆汤具有回阳救逆, 宁心除烦功效, 实验组的 LVEF 改善程度, BNP、内皮素-1 (ET-1)、血管内皮功能标志物血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清晚期糖化终末产物(AGEs)、尾加压素 II (U-II)降低的水平以及一氧化氮(NO)的升高水平显著优于对照组[13] [14] [15] [16]。

谭雨晴等[17]和陆小华等[18]通过 Meta 分析, 系统评价加味四逆汤治疗慢性心力衰竭的疗效。结果显示常规西药合加味四逆汤在治疗慢性心力衰竭方面优于单纯应用西药治疗。但由于纳入研究样本量和质量的限制, 还需更多高质量临床试验提供证据支持。

3.3. 四逆汤与其他方联用治疗心衰的临床观察

另有学者将四逆汤和其他经方合用来治疗心衰, 通过观察加减四逆汤联用其他经方的临床疗效, 以期拓展四逆汤的应用范围[19] [20]。

周兴林等[19]通过观察重剂茯苓四逆汤合生脉散治疗老年性心力衰竭的疗效, 发现治疗组临床总有效率达 95.7%, 高于常规西药组的 82.6%; pro-BNP 则低于西药组。提出口服重剂茯苓四逆汤合生脉散能降低 pro-BNP, 显著改善心功能和有效控制心力衰竭。此外焦娟等[20]研究温针配合加减四逆汤在治疗慢性心衰, 发现其中医证候评分、BNP、NT-proBNP 水平、超声心动图指标以及 Lee 氏心衰评分、明尼苏达心功能不全生命质量量表(MLHFQ)评分皆优于常规药物组, 故提出温针配合加减四逆汤能发挥温补心肾之阳、滋补营阴、复脉定悸之功效。

4. 四逆汤治疗心衰的实验观察

随着医学技术的不断发展, 关于四逆汤治疗心衰的实验研究取得较大的进步, 主要集中在机制探索方面。

4.1. 四逆汤的配伍机制与药理研究

四逆汤由干姜、附子和甘草配伍而成, 这三味药彼此相配, 并组成药对, 相互促进其效力。研究者通过血流动力学、心肌能量代谢以及新的实验方式血清代谢组学、实时荧光 PCR (RT-PCR)来探究四逆汤配伍机制。

缪萍等[21]和翟建英[22]通过研究发现四逆汤组与附子 + 干姜组、附子 + 甘草组的大鼠心肌均提示腺苷三磷酸(ATP)含量增加, 腺苷二磷酸(ADP)和单磷酸腺苷(AMP)含量降低。故提出四逆汤及其不同配伍能有效改善心衰大鼠的血流动力学指标, 并调节心肌能量代谢, 延缓慢性心衰进程, 以四逆汤全方效应更为明显。

另有研究者通过质谱为基础的血清代谢组学, 计算 SND (四逆汤)、ACFD (无附子四逆汤)、ZOFD (无干姜四逆汤)、GUF D (无甘草四逆汤)等治疗组以及对照阿霉素(DOX)组在多维空间的相对距离值(RDV_s), 从而衡量 SND 的配伍效果; 并通过对 SND、ACFD、ZOFD、GUF D 为靶点的代谢途径进行识别比较, 探索 SND 协同作用机制, 并进一步利用荧光定量 PCR 来验证关键的代谢途径。结果发现, 通过 RDV_s 结合血流动力学和生化分析, 提示其保护作用排序为 SND > GUF D > ZOFD > ACFD; 此外, 代谢途径和 RT-PCR 表明, SND 与 GUF D 对 DOX 致心力衰竭的保护作用主要是通过调节 PLA2-COX 通路和 PLA2-CYP 通路来实现的。由此得出结论: 附子对于 DOX 所致心衰的衰减作用非常重要, 且各味药材相互促进其效力[23]。

此外, 更有学者致力于研究四逆汤中单味药对心衰的作用和机制。经实验证明, 附子水溶性生物碱

提取物在大鼠肾上腹主动脉缩窄手术诱导的大鼠 CHF 模型中发挥有益作用, 与左心室功能, 肥大, 纤维化和凋亡状态的改善有关。这些作用可能与通过改变 RyR2 和 SERCA2a 的表达来调节钙信号传导有关[24]。甘草素(LQG)是从甘草中提取出来的一种生物活性物质, 有研究者发现, LQG 可以通过促进 ARHGAP18 和抑制 RhoA/ROCK1 通路来缓解 DOX 诱导的 CHF [25]。

4.2. 四逆汤治疗心衰作用机制

学者多从分子生物学层面、实验室生化指标、彩超等方面进行实验研究来探讨治疗机制, 使得对四逆汤治疗心衰的认识进一步加深, 以便推动后续研究。

4.2.1. 神经内分泌因子和细胞因子

缪萍等[26]发现四逆汤可以明显改善心肌病变情况, 降低大鼠血清 BNP、AngII、ALD 含量, 减缓心脏重塑, 并以四逆汤全方抗心衰效应更为明显。杨震等[27]研究发现加味四逆汤可抑制大鼠心脏 AngII 和 ALD 活性, 并且抑制与其相关的血管紧张素转换酶(ACE)和血管紧张素 II 的 I 型受体(AT1R)蛋白活性, 因此认为加味四逆汤可改善影响心力衰竭发病的病理因素变化和心功能。黄亮等[28]则认为四逆汤能改善 CHF 大鼠的神经内分泌功能和心功能, 其作用可能与降低 ET 水平, 升高降钙素基因相关肽(CGRP)有关。并进一步通过光镜发现四逆汤组的心肌细胞损伤程度明显减轻, 且横(纵)纹也存在。

党万太等研究者通过对 Ca^{2+} -钙调神经磷酸酶 - 活化 T 细胞核因子(Ca^{2+} /CaN-NFATc)信号转导通路在四逆汤治疗心衰过程中的机制分析, 发现血清 CaN 活性、去磷酸化 NFATc 蛋白的相对表达、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)含量以及 IL-2/IL-4 均显著降低, Ca^{2+} 含量显著升高。而 IL-2 和 IL-4 分别对 T 细胞增殖和 B 细胞激活并产生 IgE 具有调控作用, 并对维持免疫应答具有重要作用[29] [30]。也有学者认为茯苓四逆汤治疗心衰可能与下调炎性细胞因子 TNF- α 相关[14]。

4.2.2. 细胞凋亡

有研究者发现四逆汤中的下乌头碱、中乌头碱和槲皮素可直接与 TNF- α 结合, 降低 TNF- α 介导的对 L929 细胞的细胞毒性, 从而发挥抗心肌细胞凋亡的作用[31]。赵静等[32]认为四逆汤改善 CHF 小鼠心功能的作用机制可能和降低心肌细胞凋亡相关蛋白细胞色素 c、Caspase9 和 Caspase3 表达水平有关。

此外于游等[33]研究四逆汤对阿霉素诱导的慢性心力衰竭(CHF)大鼠内质网应激的影响, 发现相较于模型组, 四逆汤的低、中、高剂量组的 LVEF 显著增加, 而血浆 BNP 和 AngII 含量以及心肌组织 GRP78、PERK 及 ATF4 mRNA 表达量降低, 且呈剂量依赖性。提出四逆汤改善慢性心衰大鼠模型心脏功能的机制, 可能与抑制 PERK/ATF4 信号通路从而减轻内质网应激有关。

4.2.3. 氧化应激

韩晴晴等[34]通过研究发现, 相比于模型组, 四逆汤高中低剂量组的 LVEF 和血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性明显升高, 丙二醛(MDA)、过氧化氢(H_2O_2)明显降低; HE 染色提示: 用药组的大鼠心肌结构破坏程度要比模型组明显改善; Masson 染色显示: 四逆汤能够有效降低心肌组织胶原容积分数(CVF)的含量, 抑制心衰大鼠心肌纤维化。故提出四逆汤治疗慢性心衰的机制可能和改善氧化应激相关。赵明奇等[35]发现四逆汤组可显著改善心功能、提高铜 - 锌 SOD、锰 SOD 的活性以及 mRNA 表达, 同时明显减少心肌组织和心肌细胞线粒体 MDA 的含量。

姚仙等[36]分析茯苓四逆汤治疗心衰的网络药理学, 发现茯苓四逆汤涉及的通路主要集中在 AGE-RAGE、VEGF、HIF-1, 与氧化应激关系密切; 其主要涉及到的靶点基因为 PTGS2、PIK3CA、AKT1、MAPK1 等。这些分子通路与靶点基因可能与茯苓四逆汤治疗慢性心衰的机制密切相关。

4.2.4. 肠道菌群

有学者通过结合 16S rRNA 基因测序来分析 HF 大鼠肠道菌群组成,发现四逆汤组和美托洛尔组均能调节细菌多样性,减少 H&E 染色显示的心肌细胞破坏;但是在细菌丰富度和肠屏障功能恢复以及减少心肌破坏程度方面,四逆汤组优于美托洛尔组。提示四逆汤通过调节肠道菌群来改善心衰[37]。

5. 思考与展望

汇集古今中外文献,可知四逆汤证的核心病机是心肾阳虚,水饮凌心。四逆汤通过加减或与其他经方合用,治疗心肾阳虚、血瘀水停之心衰,可取得满意疗效。

从目前来看,四逆汤治疗心衰的机制与调节神经体液因子分泌、改善免疫与炎性浸润、细胞凋亡以及氧化应激密切相关;但是其对肠道菌群等较新的热点机制研究较少。尚且在祖国医学理论中,心与小肠相表里,而在前文叙述中也有学者做了相关实验,这更加验证了心和小肠的联系。之后研究者可从此方面着手,加深对四逆汤治疗慢性心衰与肠道菌群之间的相关研究,或许会取得满意的成果。

其次,实验的样本数量较少,治疗时间较短。慢性心衰是一个长期过程,如果实验能够持续更长的一段时间,相信实验的准确度会有进一步的提高。此外,靶点基因治疗、信号通路一直是比较热门的实验研究,但靶点基因与靶点基因之间、信号通路与信号通路之间、靶点基因与信号通路之间的机制尚未阐述清楚,或许后续研究者可从此方面做进一步研究。最后,探索出更新更好的研究或者验证方法,或许也是一种不错的思路。

经方深植于中医经典书籍和理论中,想要让四逆汤焕发出新的生命力,离不开中医理论指导下的临床和实验研究。因此更加深入地增强中医与西医之间的联系,这一点或许值得广大学者深思。

参考文献

- [1] Heidenreich, P.A., Bozkurt, B., Aguilar, D., et al. (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **145**, e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.
- [3] 周雪林, 周明. 国医大师唐祖宣温阳法治疗慢性心力衰竭经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(2): 260-263, 267.
- [4] 张智琳, 洪永敦. 浅析四逆汤类方治疗心力衰竭的特点[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(4): 225-227.
- [5] 喻少峰. 四逆汤治疗心力衰竭临床疗效及其对血浆 BNP 水平的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(5): 801-802.
- [6] 刘远林. 改良四逆汤敷贴神阙穴治疗心力衰竭 31 例[J]. 光明中医, 2018, 33(9): 1301-1302.
- [7] 苏红利, 吴皓, 李长虹. 加味四逆汤治疗老年慢性心力衰竭的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7): 974-977.
- [8] 梁森森, 陈碧玺, 黄旋, 等. 参蛭四逆汤对老年慢性心力衰竭患者左室射血分数和 Lee 心衰计分的影响[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(1): 1-3.
- [9] 何海燕. 加味四逆汤对心肾阳虚型慢性充血性心力衰竭患者中医证候及 NT-proBNP 的影响[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(12): 1336-1338.
- [10] 张人之, 陈民. 加味四逆汤治疗心肾阳虚型慢性充血性心力衰竭临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(5): 989-991.
- [11] 尹俊艳, 宫颖, 谷万里. 加味茯苓四逆汤治疗慢性心力衰竭的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(20): 151-155.
- [12] 毛丽巧, 谢毅强, 周帆. 加味茯苓四逆汤治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 四川中医, 2018, 36(9): 54-58.
- [13] 潘茜, 曹锐红, 王雅君, 等. 基于络病理论研究加味茯苓四逆汤对心阳亏虚型慢性心衰患者心功能与血管内皮细胞的保护作用研究[J]. 四川中医, 2021, 39(9): 76-79.

- [14] 姜美玲, 王评, 夏裕. 茯苓四逆汤对慢性心力衰竭患者肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国中医药科技, 2014(3): 249-250.
- [15] 王评, 夏裕, 郑壁伟. 茯苓四逆汤对慢性心衰患者晚期糖基化终产物的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 629-631.
- [16] 王评, 夏裕, 郑壁伟. 茯苓四逆汤对慢性心衰患者尾加压素 II 的影响[J]. 中医药信息, 2013(6): 58-60.
- [17] 谭雨晴, 田盼盼, 吴晓博, 等. 加味四逆汤治疗慢性心力衰竭临床疗效的系统评价[J]. 世界中医药, 2020, 15(8): 1144-1150.
- [18] 陆小华, 张璐, 周厚琴, 等. 加味四逆汤联合化学药治疗慢性心力衰竭的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016(11): 1447-1450.
- [19] 周兴林, 吴生波. 重剂茯苓四逆汤合生脉散治疗老年性心力衰竭 92 例临床观察[J]. 四川中医, 2020, 38(2): 74-75.
- [20] 焦娟, 李韧, 钟石磊, 等. 温针配合四逆汤加减治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(12): 1505-1509.
- [21] 缪萍, 裘福荣, 曾金, 等. 四逆汤及其不同配伍方对心力衰竭大鼠心肌能量代谢的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 42-45.
- [22] 翟建英, 靳冉, 朱晓光, 等. 四逆汤及其组分配伍对心力衰竭大鼠血流动力学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(12): 1480-1482.
- [23] Zhou, Q., Meng, P., Zhang, Y., *et al.* (2020) The Compatibility Effects of Sini Decoction against Doxorubicin-Induced Heart Failure in Rats Revealed by Mass Spectrometry-Based Serum Metabolite Profiling and Computational Analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, **252**, Article ID: 112618. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112618>
- [24] Xu, X., Xie, X., Zhang, H., *et al.* (2021) Water-Soluble Alkaloids Extracted from *Aconiti Radix Lateralis Praeparata* Protect against Chronic Heart Failure in Rats via a Calcium Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **135**, Article ID: 111184. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111184>
- [25] Xu, Z., Hu, Z., Xu, H., *et al.* (2022) Liquiritigenin Alleviates Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure via Promoting ARHGAP18 and Suppressing RhoA/ROCK1 Pathway. *Experimental Cell Research*, **411**, Article ID: 113008. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113008>
- [26] 缪萍, 裘福荣, 曾金, 等. 四逆汤及其不同配伍方对心力衰竭大鼠的保护作用及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 138-142.
- [27] 杨震, 李蜜蜂, 曹劝省. 加味四逆汤对充血性心力衰竭大鼠血管紧张素 II、醛固酮及心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(4): 511-514.
- [28] 黄亮, 张雅丽, 张晓芬, 等. 四逆汤对慢性充血性心力衰竭大鼠模型血清内皮素、降钙素基因相关肽水平的影响[J]. 河北中医, 2006, 28(1): 65-67.
- [29] 党万太, 苗维纳, 杨晓放, 等. 基于钙调磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3 信号转导通路探究四逆汤治疗心力衰竭的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 201-204.
- [30] 党万太, 苗维纳, 杨晓放, 等. 去磷酸化 NFATc 蛋白的相对表达与四逆汤治疗心力衰竭的机制分析[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 1-3.
- [31] Chen, S., Jiang, H., Cao, Y., *et al.* (2016) Drug Target Identification Using Network Analysis: Taking Active Components in Sini Decoction as an Example. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24245. <https://doi.org/10.1038/srep24245>
- [32] 赵静, 韩晴晴, 朱玉菡, 等. 四逆汤对慢性心力衰竭小鼠心功能及心肌细胞色素 c、Caspase9、Caspase3 的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(5): 681-686.
- [33] 于游, 杜莹, 南明花, 等. 四逆汤对阿霉素诱导的慢性心力衰竭大鼠内质网应激的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(5): 991-996.
- [34] 韩晴晴, 沈晓旭, 赵静, 等. 四逆汤对心肌梗死后慢性心衰大鼠心功能和氧化应激反应的作用研究[J]. 环球中医药, 2019, 12(6): 819-824.
- [35] 赵明奇, 吴伟康, 赵丹洋, 等. 四逆汤抗阿霉素性心力衰竭的超氧化物歧化酶机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(14): 1111-1114.
- [36] 姚仙, 季康寿, 刘聪. 茯苓四逆汤治疗慢性心力衰竭有效性及安全性的系统评价及网络药理学机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3): 191-197.
- [37] Zhao, Z., Liu, J., Hu, Y., *et al.* (2022) Bacterial Diversity in the Intestinal Mucosa of Heart Failure Rats Treated with Sini Decoction. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **22**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03575-4>