

苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的研究进展

周啟铭¹, 徐伟建^{2*}

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北省中医院/湖北中医药大学附属医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年8月29日; 录用日期: 2023年10月5日; 发布日期: 2023年10月17日

摘要

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏疾病的晚期, 已成为一个重大的全球性健康问题, 随着我国人口进入老龄化社会, 心力衰竭的发病率呈上升趋势。苓桂术甘汤是治疗慢性心力衰竭的常用中药方剂之一, 尤其适用于阳虚患者。本文对苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的相关文献进行整理与总结, 为日后治疗该病提供科学依据。

关键词

慢性心力衰竭, 苓桂术甘汤, 作用机制, 临床研究, 综述

Research Progress of Lingui Zhugan Decoction in Treating Chronic Heart Failure

Qiming Zhou¹, Weijian Xu^{2*}

¹The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Aug. 29th, 2023; accepted: Oct. 5th, 2023; published: Oct. 17th, 2023

Abstract

Chronic heart failure (CHF), the advanced stage of various heart diseases, has become a major global health problem, and the incidence of heart failure is on the rise as China's population enters an aging society. Lingui Zhugan Decoction is one of the commonly used Chinese medicine prescriptions for treating chronic heart failure, especially for patients with Yang deficiency. In this

*通讯作者。

paper, the literature of Lingui Zhugan Decoction on chronic heart failure was summarized to provide scientific basis for future treatment of the disease.

Keywords

Chronic Heart Failure, Lingui Zhugan Decoction, Mode of Action, Clinical Research, Summarize

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(heart failure)不是一种单一的病理诊断,而是一种临床综合征,由主要症状(如呼吸困难、踝关节肿胀和疲劳)组成,可能伴有体征(如颈静脉压升高、肺响和周围水肿)。它是由于心脏结构和/或功能异常,导致静息和/或运动时心内压升高和/或心输出量不足[1]。慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是一种以心输出量减少、组织器官灌注不足或静脉系统充血为特征的复杂临床综合征[2]。根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要,推测我国心力衰竭患者共 870 万人[3]。根据《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要,我国心力衰竭住院死亡率为 1.8%,平均费用为 10520.3 元,平均住院时长 9.1 d [4]。临床上,常将利尿剂、ACEI、ARB、ARNI、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂及强心剂等作为常规治疗慢性心力衰竭的一、二线药物[5]。慢性心力衰竭发病机制复杂,临床治疗效果也并不理想,而中医药治疗注重整体观念,对慢性心力衰竭的临床症状、生活质量、实验室指标等均有显著的影响[6]。

中医理论认为,慢性心力衰竭的证候有一定的演变规律。最初,有心气和心阳不足,伴随着血瘀。随着病情的发展,脾阳受损,津液不能运,导致痰浊郁结。在后期,出现肾阳虚,导致液体潴留。因此,中医心衰病机可归纳为内虚、血瘀、液滞,而阳虚是心衰的根本病机[7]。因此,温阳化痰法治疗慢性心力衰竭在临床上得到广泛应用。

苓桂术甘汤首见于张仲景《伤寒论》,由茯苓、桂枝、白术、甘草四味药组成,其配伍比例为 4:3:2:2,方中以甘淡之茯苓为君药,健脾利水;桂枝为臣药,苓桂合用以收温阳利水之效;白术为佐药,健脾燥湿,该方味苦质厚重,一可去痰饮,二可调理中焦气机;炙甘草补中益气,调和诸药[8]。方中重用茯苓为君药,甘淡而平,具有利水渗湿,健脾宁心之功效;桂枝为臣,温经通阳,化气行水;白术为佐,健脾燥湿;炙甘草甘平,补脾益气,调和诸药。诸多现代药理研究也证实,苓桂术甘汤中的有效成分能够有效治疗慢性心力衰竭[9]。本文现将国内外关于苓桂术甘汤的有效成分研究以及治疗慢性心力衰竭的动物实验和临床研究进行总结。

2. 苓桂术甘汤有效成分的研究

2.1. 茯苓

茯苓中的化学成分有茯苓多糖及其衍生物、茯苓素等。茯苓中的主要化学成分是茯苓多糖,占总含量的 84.2%,茯苓素占 2.84% [10]。茯苓多糖是茯苓的主要活性成分之一,在世界上得到了广泛的应用。茯苓多糖主要由葡萄糖、半乳糖和甘露糖组成。茯苓多糖及其衍生物具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、免疫调节、保护肝脏等多种生物学功能[11]。茯苓多糖分为水溶性多糖和碱溶性多糖,两者在结构和生物活性

上完全不同。水溶性多糖具有多种结构, 其主链可为(1,6)- α -半乳聚糖和(1,3)- β -甘露葡聚糖等, 具有抗肿瘤、抗抑郁、抗阿尔茨海默病、抗动脉粥样硬化、保肝等多种生物活性。碱溶性多糖结构单一, 主要以(1,3)- β -D-葡聚糖为骨架, 其活性研究主要集中在抗肿瘤、抗炎和免疫调节等方面[12]。茯苓素可以被看做作为一种醛固酮受体拮抗剂, 促进尿液排出, 有助心力衰竭的恢复[10]。

2.2. 桂枝

桂枝通过自身含有的 0.69% 的挥发油进行发散作用, 其中桂皮醛是挥发油的主要成分, 占 64.75%, 此外, 挥发油还包括乙酸肉酯, 甲酸苄酯、菖蒲烯和香豆精等[13]; 其中桂皮醛主要作用有: 1) 降低心血管风险指数以及抗动脉粥样硬化: 与正常饮食的大鼠相比, HFD (高脂饮食) 喂养组心血管危险指数 (CVR1 和 CVR2) 显著增加。hfd 灌胃大鼠后, CVR1 和 CVR2 高值明显降低, 基本达到正常值。与正常喂养的大鼠相比, AAI 明显降低。此外, 与喂食 hfd 的大鼠相比, 给药桂皮醛显著增加了抗动脉粥样硬化指数(AAI) [14]。2) 桂皮醛显著改善心脏舒张功能, 降低心肌梗死面积和心肌损伤酶, 抑制心肌细胞凋亡, 减轻心脏结构异常, 减轻氧化应激和炎症反应[15]。3) 桂皮醛对大鼠血清心功能酶的影响: HFD 大鼠血清 CK、CK-mb、AST、LDH 活性较正常饮食大鼠显著升高。相反, hfd 喂养大鼠补充 Ci 可显著降低升高的血清 CK、CK-mb、AST 和 LDH 活性[14]。

2.3. 白术

白术的主要成分为: 挥发油、白术多糖、内酯成分以及其他等, 其中白术挥发油和白术多糖作用显著, 苍术酮为挥发油中的主要成分[16]。其主要作用有: 1) 抗血小板: 白术内酯 II 对胶原诱导的小鼠和人血小板聚集能产生显著抑制作用, 对人血小板的铺展也有抑制作用[17]。2) 抗氧化: 白术多糖通过抑制和清除自由基, 增加抗氧化酶的活性来发挥抗氧化作用。多项研究表明, RAMP 具有抗氧化和抗衰老活性。这表明 RAMP 可能通过增强机体的抗氧化能力来起到延缓衰老的作用[18]。

2.4. 炙甘草

炙甘草中含有大量的黄酮类成分、三萜类成分以及其他成分。其中三萜类化合物最主要的成分是甘草甜素又称甘草酸, 是炙甘草药理作用基础物质, 其具有抗心衰、抗心律失常的作用。炙甘草汤可通过抑制 ICaL 发挥类似非二氢吡啶类药物的作用, 拮抗心律失常[19]。有实验研究发现甘草苷和乌头碱联合抗心力衰竭后, 随着药物剂量的增加, 心肌收缩力明显增强。甘草苷能有效降低模型动物的心率, 降低乌头碱的心脏毒性, 同时扩大乌头碱对心脏的作用和安全使用范围[20]。

3. 苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的实验研究

3.1. 激活 SIRT1-AMPK-PGC1 α 信号通路

沉默交配型信息调节 2 同源物 1 (SIRT1) 是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶, 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[21]。coactivator-1 α (PGC-1 α) 是 SIRT1 的去乙酰化底物, 刺激 SIRT1 可以促进 PGC-1 α 的激活, 进而抑制氧化应激损伤。腺苷活化蛋白激酶(AMPK) 被称为“细胞能量受体”, 是生物能量代谢调控的关键分子; 可通过 PGC-1 α 改善线粒体功能障碍, 增强 AMPK 活性, 促进细胞存活[22]。缺血性心肌病心力衰竭大鼠可能存在氧化应激, 氧化应激会引起线粒体损伤和功能障碍, 从而损伤心肌细胞, 导致心室重构和心功能降低。苓桂术甘汤能改善心力衰竭大鼠心肌细胞坏死, 改善心肌纤维化, 减轻心肌细胞肥大。同时心衰指标水平及血清 ROS、MDA 水平均降低, 氧化应激状态得到控制。心肌细胞线粒体功能和结构恢复正常, 心功能得到改善。上述结果提示

[23], 苓桂术甘汤能恢复心力衰竭大鼠线粒体膜电位, 减轻线粒体损伤和心肌细胞氧化损伤, 抗心肌纤维化, 提高射血分数。

3.2. 抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路

转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)是多种器官修复、重塑和纤维化的重要调节因子。心力衰竭心肌纤维化中 TGF- β 发挥了重要的作用, 多种因子必须通过 TGF- β 才能发挥参与心肌纤维化的作用。非编码 RNAs、脂肪细胞因子(Apelin)-13、Smad 核转录共抑制因子(SnoN)、Notch 信号因子、DNA 双加氧酶 TET、激活素 A/卵泡抑素等调控因子与 TGF- β 1/Smad 彼此间相互作用, 参与心肌纤维化, 进而促进心力衰竭的发生和发展[24]。苓桂术甘汤能显著改善心肌组织病理改变, 提高 LVSP、+dp/dtmax 和-dp/dtmax, 降低 LVEDP, 降低全心重量指数和左心室重量指数, 抑制心肌组织中 TGF- β 1、P-Smad2、P-Smad3、Smad2、Smad3、MMP2、MMP9、I、III 胶原蛋白的过度表达和 TGF- β 1、Smad2、Smad3 mRNA 的表达。苓桂术甘汤可显著抑制心力衰竭心肌纤维化, 其潜在机制可能与其抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路有关[25]。

3.3. 抑制核转录因子- κ B (NF- κ B)信号通路过度激活

转录因子核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种结合活化 B 细胞免疫球蛋白 kappa 轻链编码基因调控区域的核因子(因此被称为 NF- κ B)。施慧[26]等进行动物实验后发现, 大鼠心肌细胞缺血缺氧后会诱发细胞因子的释放, 从而激活 NF- κ B 信号通路, 而激活的 NF- κ B 又会进一步激活细胞因子的释放, 从而影响心肌细胞的凋亡、分化, 如此恶性循环加剧和放大炎症反应, 从而加速心室重构。而苓桂术甘汤中含有多种抗炎成分, 并有相关实验[27]证实苓桂术甘汤有阻止心室重构的作用, 其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路过度激活有关。

3.4. 抑制炎症因子产生

无论潜在的病因如何, 心力衰竭都与炎症信号级联反应的局部和全身激活有关[28]。在大多数其他情况下, 炎症程序的激活反映了对其他主要损伤过程的修复或保护反应。无论潜在的病因如何, 过度的、不受控制的或失调的炎症都可能加剧心肌损伤, 从而导致心力衰竭的进展。心力衰竭的炎症反应以诱导和激活多种多效细胞因子和趋化因子为特征, 这些因子和趋化因子调节所有心肌细胞的表型和功能。炎症介质的复杂性和多效性阻碍了针对炎症反应的治疗策略的实施[29]。相关实验研究表明[30], 苓桂术甘汤组加西医常规治疗组治疗后, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等相关炎症因子均相较于西医常规治疗组明显下降。苓桂术甘汤能够显著抑制慢性心衰模型大鼠心肌组织中 TNF- α 蛋白及 mRNA 的表达, 降低血清中 NF- κ B 和 IL-1 β 水平, 表明苓桂术甘汤可通过调节细胞因子网络, 发挥益气温阳、健脾化饮的作用, 进而干预慢性心衰的病理过程, 达到防治慢性心衰的效果[27]。

4. 苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的临床研究

柯斌等人收集 85 例脾虚湿积型糖耐量受损肥胖患者, 结果表明苓桂术甘汤加味联合短期极低热量饮食作为糖耐量受损合并肥胖的治疗干预, 对心血管危险因素具有良好的保护作用, 可改善糖代谢, 显著降低血压、血脂、BMI、WC 水平, 有效阻断和逆转糖尿病的发展[31]。高蕊[32]等收入患者 50 例肾虚血瘀型慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗患者作为研究对象, 加味苓桂术甘汤加西医常规抗心衰方案与西医常规方案对比, 24 小时内血钾、BNP 等未见明显差异, 当治疗时间达 24 小时之后, 加味苓桂术甘汤加西医常规方案血钾、BNP、尿量较西医常规方案更佳。结果表示采用加味苓桂术甘汤治疗肾虚血瘀型慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗临床疗效显著, 可明显增加患者 24 h 尿量, 改善心功能, 减轻症状。陈少旭[33]

等收集 62 例阳虚水泛 LVEF 降低的慢性心力衰竭患者, 在西医常规治疗的基础上加上苓桂术甘汤, 进行为期 4 周的治疗后, 可有效改善 LVEF、心功能、BNP, 疗效明显优于单纯使用西药的治疗。白俊楠[34]等收集 112 例阳虚慢性心力衰竭患者, 在西医常规利尿、扩管、强心等常规治疗的基础上加用苓桂术甘汤加减, 可有效改善白细胞介素-10、6 min 步行距离、左室收缩末期内径、LVEF 及生活质量评分, 因此可见西医加上苓桂术甘汤加减治疗慢性心力衰竭症属阳虚者, 预后佳, 可促进患者病情改善。吴晶晶[35]等在西医常规治疗的基础上加用苓桂术甘汤治疗心肾阳虚的慢性心力衰竭共 74 例, 苓桂术甘汤为每日一剂, 分早晚服用, 共治疗 4 周后, 西医常规治疗加用苓桂术甘汤对于心功能方面较单用西医常规治疗有明显改善。结果表明苓桂术甘汤能有效改善慢性心力衰竭的心肾阳虚证的心功能水平, 提高治疗效果。NT-proBNP 和 sST2 是心力衰竭的独立危险因素, 对心力衰竭的预后具有预测价值[36]。此外, NT-proBNP 和 sST2 均可抑制心室重构[37]。苓桂术甘汤降低心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心肌标志物 NT-proBNP 和 sST2 水平。在不良事件方面, 苓桂术甘汤合并西医常规治疗慢性心力衰竭的安全性明显优于单纯西药治疗, 不良事件发生概率更低[38]。

5. 总结与展望

综上所述, 苓桂术甘汤组方简单, 常使用加减、联合配伍其他中药、搭配西医常规治疗的方案, 具有良好的临床疗效, 但是需要适应本方的基本病机。但现有临床研究仍存在相关不足, 由于有部分患者会在治疗与随访期间失去联系, 我们要与参与相关临床研究患者保持密切联系; 患者在参加临床研究期间, 遵循医嘱依从度与患者各自相关饮食均会对临床研究结果产生一定的影响; 临床研究相关数量及科研经费数量有限, 导致临床结果会出现误差, 且高质量的临床研究数据依然欠缺, 还需要进一步研究分析苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭相关机制。

参考文献

- [1] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibelund, A. (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
- [2] Li, Y., Wu, H., Zhang, B., Xu, X., Wang, Y. and Song, Q. (2021) Efficacy and Safety of Lingui Zhugan Decoction in the Treatment of Chronic Heart Failure with Yang Deficiency: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e26012. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026012>
- [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 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [4] 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.
- [5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 1-78.
- [6] 林冰冰, 王雳, 叶靖. 慢性心力衰竭的中西医研究进展[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2020, 10(4): 93-96.
- [7] Li, L.Z. (2012) Summary of Academic Thoughts and Clinical Experience in Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **32**, 1130-1134.
- [8] 姜德友, 张宛秋, 韩洁茹. 苓桂术甘汤研究进展[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2562-2567. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2021.12.531>
- [9] 周鹏, 黄金玲. 苓桂术甘汤防治慢性心力衰竭的临床应用及药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2231-2233.
- [10] 张钟媛. 茯苓药理作用研究进展[J]. 继续医学教育, 2015, 29(5): 108-109.

- [11] Xu, T., Zhang, H., Wang, S., Xiang, Z., Kong, H., Xue, Q., He, M., Yu, X., Li, Y., Sun, D., Gao, P. and Cong, Z. (2022) A Review on the Advances in the Extraction Methods and Structure Elucidation of *Poria cocos* Polysaccharide and Its Pharmacological Activities and Drug Carrier Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **217**, 536-551. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.070>
- [12] Zhao, M., Guan, Z., Tang, N. and Cheng, Y. (2023) The Differences between the Water- and Alkaline-Soluble *Poria cocos* Polysaccharide: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **235**, Article ID: 123925. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123925>
- [13] 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究[J]. 中国医药南, 2017, 15(4): 180-181. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2017.04.153>
- [14] Ismail, B.S., Mahmoud, B., Abdel-Reheim, E.S., Soliman, H.A., Ali, T.M., Elesawy, B.H. and Zaky, M.Y. (2022) Cinnamaldehyde Mitigates Atherosclerosis Induced by High-Fat Diet via Modulation of Hyperlipidemia, Oxidative Stress, and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 4464180. <https://doi.org/10.1155/2022/4464180>
- [15] Luan, F., Lei, Z., Peng, X., Chen, L., Peng, L., Liu, Y., Rao, Z., Yang, R. and Zeng, N. (2022) Cardioprotective Effect of Cinnamaldehyde Pretreatment on Ischemia/ Reperfusion Injury via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Gasdermin D Mediated Cardiomyocyte Pyroptosis. *Chemico-Biological Interactions*, **368**, Article ID: 110245. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110245>
- [16] 郝云芳. 苓桂术甘汤传统汤剂、复方颗粒剂、配颗粒剂化学成分与药效对比研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西省中医药研究院, 2014.
- [17] 张晓娟, 左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药息, 2018, 35(6): 101-106. <https://doi.org/10.19656/j.cnki.1002-2406.180189>
- [18] Luo, L., Cai, J., Zhou, Z., Tang, W., Xue, J., Liu, J., Hu, H. and Yang, F. (2022) Polysaccharides from *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*: A Review on Their Extraction, Purification, Structure, and Bioactivities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 2338533. <https://doi.org/10.1155/2022/2338533>
- [19] 邱月清, 王振涛, 郭宗耀. 炙甘草汤防治心血管疾病的实验与机制概述[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023: 1-12. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230815.1808.004.html>
- [20] 张硕峰, 吴金英, 贾占红, 孙建宁. 甘草苷对乌头碱强心作用效-毒剂量关系的影响[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会中药实验药理分会 2012 年学术年会论文集: 2012 年卷, 2012: 24- 25.
- [21] Lee, I.C., Ho, X.Y., George, S.E., Goh, C.W., Sundaram, J.R., Pang, K.K.L., et al. (2018) Oxidative Stress Promotes SIRT1 Recruitment to the GADD34/PP1 α Complex to Activate Its Deacetylase Function. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 255-267. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.152>
- [22] Herzig, S. and Shaw, R.J. (2018) AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- [23] Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., Chen, J., Yang, J., Hao, X., Liu, Z., Zhong, J., Yang, H., Chen, X., Min, X. and Chen, J. (2023) Linggui Zhugan Decoction Activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Signaling Pathway to Improve Mitochondrial and Oxidative Damage in Rats with Chronic Heart Failure Caused by Myocardial Infarction. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1074837. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1074837>
- [24] 江会镇, 刘业清, 李成林. 基于 TGF- β_1 /Smad 信号通路探讨中药防治心力衰竭心肌纤维化的作用机制研究进展[J]. 广西中医药, 2023, 46(3): 66-70.
- [25] Wang, L., Shi, H., Huang, J.-L., Xu, S. and Liu, P.-P. (2020) Linggui Zhugan Decoction Inhibits Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction in Mice by Suppressing TGF- β_1 /Smad Signaling Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 345-352. <https://doi.org/10.1007/s11655-018-3024-0>
- [26] 施慧, 王靓, 黄金玲, 等. 苓桂术甘汤含药血清对脂多糖诱导大鼠心肌细胞 IKK/ $\text{I}\kappa\text{B}$ /NF- κB 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1215-1219.
- [27] 王靓, 侯晓燕, 黄金玲, 等. 苓桂术甘汤对慢性心衰模型大鼠心肌组织 TNF- α 及血清 NF- κB 和 IL-1 β 的影响[J]. 中草药, 2013, 44(5): 586-589.
- [28] Dick, S.A. and Epelman, S. (2016) Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circulation Research*, **119**, 159-176. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308030>
- [29] Hanna, A. and Frangogiannis, N.G. (2020) Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **34**, 849-863. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07071-0>
- [30] 巩倩惠, 都佩瑶, 祁鹏, 等. 加味苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭阳虚水停证的疗效观察及对炎症因子的影响[J]. 中医临床杂志, 2021, 33(4): 746-750. <https://doi.org/10.16448/j.cjctm.2021.0438>

-
- [31] Ke, B., Shi, L., Zhang, J.-J., Chen, D.-S., Meng, J. and Qin, J. (2012) Protective Effects of Modified Linggui Zhugan Decoction Combined with Short-Term Very Low Calorie Diets on Cardiovascular Risk Factors in Obese Patients with Impaired Glucose Tolerance. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **32**, 193-198. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(13\)60010-2](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(13)60010-2)
- [32] 高蕊, 郑刚, 任耀龙, 等. 加味苓桂术甘汤治疗肾虚血瘀型慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1505-1508+1517.
- [33] 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, 2018. <https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzuz.2018.000040>
- [34] 白俊楠. 苓桂术甘汤加减治疗阳虚型慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(10): 202-204. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.10.078>
- [35] 吴晶晶. 苓桂术甘汤治疗心肾阳虚型心力衰竭的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(8): 173-174. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2020.08.132>
- [36] Pan, W., Yang, D., Yu, P. and Yu, H. (2020) Comparison of Predictive Value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in Heart Failure Patients with Different Ejection Fractions. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01493-2>
- [37] McCarthy, C.P. and Januzzi Jr., J.L. (2018) Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, **14**, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [38] 李雨濛, 吴华芹, 张并璇, 等. 苓桂术甘汤加减治疗慢性心力衰竭(阳虚证)的系统评价[J]. 中国中医急症, 2020, 29(5): 779-783.