

# 慢性心力衰竭心肌重塑的中医研究进展

王琪<sup>1</sup>, 潘有龙<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学医学部中医系, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省心脑血管病专科医院急救中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

## 摘要

心力衰竭(heart failure, HF)是目前全世界的常见疾病, 心肌重构是心衰发生发展的重要机制, 逆转心肌重构是治疗心衰的重要途径, 可以表现为心肌纤维增多与线粒体的增大增多, 现代医学研究发现中医在逆转心肌重塑方面有显著疗效, 且研究已取得一定的进展, 可以有效逆转心肌重构进而治疗心衰。文章从单味中药、中药复方、中药制剂等方面介绍中医药逆转心肌重塑的研究成果, 为日后心衰诊疗提供参考依据。

## 关键词

慢性心力衰竭, 心肌重构, 中医

# Advances in Chinese Medicine Research on Myocardial Remodelling in Chronic Heart Failure

Qi Wang<sup>1</sup>, Youlong Pan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, Faculty of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Emergency Centre, Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Heart failure (HF) is now a common disease worldwide, myocardial remodelling is an important mechanism in the development of heart failure, and reversing myocardial remodelling is an im-

\*通讯作者。

portant way to treat heart failure, which can be manifested as an increase in myocardial fibres and an increase in the size of mitochondria, modern medical research has found that Chinese medicine has significant efficacy in reversing myocardial remodelling, and research has made some progress, in effectively reversing myocardial remodelling and thus treating heart failure. This article introduces the research results of TCM in reversing myocardial remodelling from single herbs, herbal compounds and herbal preparations, which will provide a reference basis for the future treatment of heart failure.

## Keywords

Chronic Heart Failure, Myocardial Remodelling, Traditional Chinese Medicine

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

心血管疾病终末发展阶段均为心衰即心力衰竭, 其内在意义是损伤了作为全身血液输注力量心脏的效率[1]。心衰发生的时间和进展速度各有不同, 我们依据这一特点可以笼统的将心衰分为急性心衰(acute heart failure, AHF)和慢性心衰(chronic heart failure, CHF) [2]。其中最影响患者生活质量的是 CHF, 在不同类型的心衰中, CHF 的预后也是也是较差的一类, 频繁的发病与住院使患者的日常生活难以维继, 导致生活质量下降; 对医院而言不断上升的住院率与病死率同样是极重的负担, 同时给临床医生制定长短期治疗策略带来了极大挑战。中国心衰研究中心[3]发现中国目前心衰患者超 1200 万, 且年轻化趋势越发明显, 25 岁以上患病率高达 1.1%, 随着我国人口老龄化的加剧, CHF 的高发病率和高病死率越发值得重视。

目前我国心衰治疗大部分仍参考 2018 年发布的中国心力衰竭诊断和治疗指南, 其中联合应用  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI/ARB 和醛固酮受体阻滞剂治疗 CHF 患者, 可以有效降低 CHF 的发病率与死亡率, 但临床应用存在剂量变小的问题[3]。而中药治疗在改善预后, 个体化治疗, 提高患者预后及生活质量等方面有着其独特的优越性[4], 因此在西医治疗的基础上搭配中医诊治, 可以充分发挥中医辨证治疗的优势, 形成中医治疗与西医治疗的优势互补, 进而制定更优越的长短期治疗策略[5]。

心肌重构是 CHF 发生与进展的重要机制[2], 主要表现为心肌细胞结构形状和功能的改变。因此, 阻断心肌重构对 CHF 的预防和治疗都有着至关重要的作用。近 3 年来, 中药被发现可以通过抑制或改善心肌重构而治疗 CHF, 且已经取得了相关进展, 现拟中医治疗慢性心衰心肌重塑进展综述如下。

## 2. 单味药研究

### 2.1. 黄芪

黄芪是补益中气的代表传统中草药, 经现代医学研究, 黄芪的提取物黄芪甲苷过往多认为其有保护心肌细胞的作用[6], 李昌盛[7]等通过腹主动脉缩窄术建立心衰大鼠模型发现, 经黄芪甲苷治疗的大鼠心肌细胞中 P-Cx3 表达水平较对照组低, 血流动力学指标明显优于对照组, 表明黄芪甲苷可以显著改善心衰大鼠的心脏功能, 这可能与通过下调 P-Cx3 的表达水平而抑制心肌凋亡有关。王叔飞[8]等在此基础上进一步研究发现黄芪甲苷给药剂量应为 2 mg/kg, 研究中经黄芪甲苷治疗的大鼠心肌细胞纤维排布规律,

心肌中炎性因子分布降低, 证明其可以从多个方面改善大鼠心肌纤维化进而抑制心肌重塑。这两篇研究明确了黄芪可以通过多方面抑制心肌重塑, 但其对分子生物学上的研究未做进一步探讨。

## 2.2. 小叶黄杨

陈世平[9]等通过醛固酮联合高盐诱导大鼠心衰模型, 此模型可见排列不均匀, 混乱甚至断裂或增生的心肌纤维, 而残存的心肌细胞减少, 心衰大鼠通过小叶黄杨的提取物环维黄杨星 D 治疗可见仅有少量心肌纤维排列紊乱, 未见断裂或减少的心肌纤维, 较对照组有所改善, 其心长轴、左室内径、左室前壁厚度较对照组显著降低。大鼠血浆中 sST2 水平较建模成功时显著降低, 表明环维黄杨星 D 可以通过降低血浆中 sST2 的浓度来抑制心肌重塑。值得注意的是, 此模型建立的大鼠心衰模型导致的心肌重塑不同于其他类型的心衰, 醛固酮导致大鼠 LVAW/LVD 水平显著升高, 表明醛固酮导致的心肌重塑独立于血流动力学。此研究将环维黄杨星 D 对心肌细胞的作用做了透彻的研究, 但其研究有其局限性, 目前只能表明环维黄杨星 D 对醛固酮诱导的心肌功能障碍有效, 对其他类型的 CHF 仍需进一步研究。

## 2.3. 银杏

沈秀珍[10]等人发现银杏提取物银杏总黄酮对心肌细胞的氧化应激反应和过度自噬有明显的抑制作用。刘永强[11]等人在此基础上通过左冠状动脉结扎法建立缺血性心力衰竭(IHF)大鼠模型, 通过造模前给药方式检测银杏总黄酮对 IHF 心衰大鼠心肌保护作用, 研究发现通过预处理的大鼠心功能明显改善, 其心肌细胞表达 Caspase-3 明显减少, 表明银杏总黄酮可以通过抑制心肌细胞凋亡缓解心肌重塑, 研究还发现大剂量银杏总黄酮的治疗效果可以与  $\beta$  受体阻滞剂治疗效果相近, 此发现可以扩宽临床用药选择。

## 2.4. 葶苈子

张国顺[12]等研究发现葶苈子有效部分可以通过抑制神经内分泌系统的过度激活, 从而抑制心肌重构而进行抗心衰作用, 其作用机制可能与改善氧化应激失衡状态, 抑制神经内分泌系统过度激活有关。董竹琴[13]等通过研究不同浓度葶苈子水溶液对心衰大鼠的影响发现相比对照组心肌纤维细胞的紊乱葶苈子水溶液组情况明显减轻, 表明葶苈子水溶液可以有效缓解心肌重塑。但此研究同样未进行深入挖掘, 葶苈子治疗心衰的有效成分仍不明确, 其分子作用机制也待进一步研究。

# 3. 中药复方研究

## 3.1. 补阳还五汤

补阳还五汤是气虚血瘀的代表方, 方以黄芪为君, 取气旺血行之意。心肌纤维化是 CHF 后心肌重塑的重要环节, 心肌代谢、传导及舒缩功能都与心肌纤维化有关, 黄贤娜[14]等研究发现心衰大鼠经补阳还五汤灌胃治疗后, 心肌中 TGF- $\beta$ 1、p-Smad2、p-Smad3 的水平较对照组显著减少, 表明补阳还五汤对于心肌细胞中的 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路起抑制作用, 从而改善心肌纤维化, 缓解心肌重塑。秦又发[15]等研究发现补阳还五汤可以通过调节 MMPs、TIMPs 的表达来抑制小鼠心肌的纤维化进而缓解心肌重塑。此研究未进行分子生物学方面的研究, 对于临床研究也有一部分缺失, 补阳还五汤对心肌细胞通路的影响仍需做进一步研究。

## 3.2. 参鹿宁心汤

顽固性心力衰竭又称难治性心力衰竭, 是心脏病终末期表现。现在中医认为其病位在心, 与肝、脾、肾诸脏相关, 治宜补火助阳、益气活血、温补心肾。参鹿宁心汤[16]以人参、鹿角胶为君, 方中鹿角胶补

肝温肾、补血益精, 人参大补元气, 两者配伍可以达到振奋根基的作用。TGF- $\beta$ 1 能通过促进胶原蛋白分泌及细胞外基质合成从而加重心肌重塑, 李辉等选取 128 例顽固性心力衰竭患者进行研究, 研究发现经参鹿宁心汤治疗的患者其 TGF- $\beta$ 1 水平表达明显降低, 表明服用参鹿宁心汤可以缓解顽固性心力衰竭患者的心肌重塑。

### 3.3. 化痰开痹汤

化痰开痹汤以温阳为主, 辅以化痰除痹。孙淑荣[17]等选取 90 例痰浊痹阻型 CHF 患者, 观测其心肌重塑指标, 研究发现服用化痰开痹汤的患者其左心室收缩及舒张末期内径均优于对照组, 表明化痰开痹汤可以有效治疗 CHF 患者, 可以通过改善患者心肌功能来缓解心肌重塑。

### 3.4. 抗心衰方

抗心衰方由黄芪、桂枝、麦冬等中药配伍组成, 取益气滋阴、化痰利水之意, 治疗气阴两虚、痰瘀水停的 CHF 患者。龚帆影[18]等研究发现经抗心衰方治疗的患者其 sST2 水平较治疗前下降, 患者的左心室收缩及舒张末期内径均较前有所改善, 表明抗心衰方可以通过降低 sST2 的水平来抑制干扰素和基质金属蛋白酶的表达, 进而缓解心肌纤维化和心室重构。此方需注意与补阳还五汤相鉴别诊断, 两者都重用黄芪为君, 然补阳还五汤主治气虚血瘀型 CHF 患者, 抗心衰方主治气阴两虚、痰瘀水停的 CHF 患者。

### 3.5. 强心汤

强心汤[19]由党参、黄芪、桃仁等药物组成, 方中君药为黄芪、党参、太子参, 三者合用取其补益脾气之功, 主治阳气亏虚、血瘀水泛的 CHF 患者。翁嘉灏[19]等研究发现强心汤可以显著改善 CHF 患者左心室收缩及舒张末期内径, 表明强心汤可以有效缓解 CHF 患者的心肌重塑。但是此研究未能深入挖掘强心方缓解 CHF 患者心肌重塑的机制, 仍需进一步的发掘与探讨。

### 3.6. 益气通脉方

益气通脉方以治疗气虚血瘀型患者为主, 高峰[20]等研究发现益气通脉方可以有效降低患者 ET-1 水平, 避免因 ET-1 长时间高水平表达导致心肌重塑, 同时正常水平的 ET-1 表达有助于保护心肌细胞。此方需注意与补阳还五汤相鉴别, 虽然两者都可以治疗气虚血瘀型 CHF 患者, 但益气通脉方中有助利尿消水肿, 故气虚血瘀型 CHF 患者伴有水肿时优先选用益气通脉方。

## 4. 中药制剂

中医制剂有效果稳定、服用方便、副作用小等优势, 值得我们深入挖掘。

### 4.1. 参芪扶心口服液

参芪扶心口服液由北京同仁堂监制, 有益气活血化瘀的功效。马路[21]等认为心肌能量供应的阶段应该是心肌能量穿梭的时候, 他们通过磁共振波普技术观察了患者口服参芪扶心口服液的过程发现患者 Pi/PCr、Pi/ATP 值均明显降低, 表明参芪扶心口服液可以通过调节心肌能量代谢来纠正心肌重塑。研究对照辅酶 Q 价格较高, 与其有同等效果的参芪扶心口服液相对便宜, 易于临床推广。

### 4.2. 芪参益气滴丸

芪参益气滴丸有益气活血、通络止痛之功。姚丰国[22]等发现芪参益气滴丸可以降低左室收缩末径, 患者血清 ET-1 水平也较对照组低, 表明芪参益气滴丸可以抑制心肌重塑进而提高患者生活质量。然此研

究周期较短, 不能完全明确芪参益气滴丸的临床疗效。张艳平[23]等研究证实了姚丰国等人的研究结论, 并在其基础上验证了芪参益气滴丸用药的安全性。

### 4.3. 麝香保心丸

麝香保心丸由上海和黄药业监制, 原方为宋代苏合香丸, 邹克勇[24]选取 142 例冠心病导致的 CHF 患者, 经服药 3 个月后发现经麝香保心丸治疗的患者左心室收缩及舒张末径较对照组均有降低, 表明麝香保心丸对于冠心病导致的 HF 患者有较好的疗效且有助于逆转心室重构。

### 4.4. 心力康颗粒

心力康颗粒是临床经验效方, 取红参益气温阳之功效以做君药, 配伍附子、红景天等药以达到温补心肾利水的功用。来于[25]等经对照研究后发现心力康颗粒不仅可以改善左心室收缩及舒张末径以逆转心肌重塑, 对收缩压及舒张压的降低也有不俗的疗效, 对于 CHF 伴有高血压的患者可以优先选用心力康颗粒治疗。

### 4.5. 蛭龙活血通瘀胶囊

蛭龙活血通瘀胶囊主治气虚血瘀型 CH 患者, 由西南医科大附院监制, 罗刚[26]等选取 40 例患者经对照治疗后, 发现经蛭龙活血通瘀胶囊治疗的患者心肌细胞外体积分数明显较对照组降低, 表明蛭龙活血通瘀胶囊对心肌纤维化有显著疗效, 可以有效缓解心肌重构。但此研究纳入样本量较少, 是否具有普遍性仍待考察, 需深入研究。

### 4.6. 银丹心脑血管软胶囊

银丹心脑血管软胶囊常用于气滞血瘀证, 由贵州百灵制药监制。邢伟[27]等通过对照研究发现经银丹心脑血管软胶囊治疗的患者其 ST2、LN、TGF- $\beta$ 1 表达水平较对照组低, 表明银丹心脑血管软胶囊可以抑制胶原蛋白表达, 调控 ST2 的水平以缓解心肌纤维化, 降低 LN 水平以抑制细胞外基质降解, 从而缓解心肌重构。

## 5. 小结

近年来 HF 已经成为常见病, 其易复发, 难治愈, 死亡率高的特点须引起我们重视, 心肌重构作为其主要的发生与发展因素是治疗的关键所在。目前中医药治疗心衰心肌重塑的研究已取得丰硕成果, 从整体看, 中医药治疗有多靶点、副作用小等优势, 结合现代药理学研究, 中医药通过逆转心肌重塑治疗心衰具有广阔的前景。但目前中医药逆转心室重构大多仍处于初始研究阶段, 中医辨证缺乏明确标准, 缺乏大样本、多中心的随机对照研究, 这需要在中药治疗逆转心肌重构的机制上花费更多的精力去探究, 挖掘更多具有逆转心肌重构作用的中药。

## 参考文献

- [1] Brennan, E.J. (2018) Chronic Heart Failure Nursing: Integrated Multidisciplinary Care. *British Journal of Nursing*, 27, 681-688. <https://doi.org/10.12968/bjon.2018.27.12.681>
- [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]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004>
- [3] 潘锋. 我国心力衰竭防控仍面临巨大挑战[J]. 中国当代医药, 2022, 29(1): 1-3.
- [4] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 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.



- [5] 张何璐, 刘福明. 基于五脏病机理论探析心力衰竭辨治特点[J]. 天津中医药, 2019, 36(7): 662-664.
- [6] 陈靖宇, 陈铁龙. 黄芪甲苷对心肌细胞保护作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(9): 980-983.
- [7] 李昌盛, 戴河柳, 杨贤义, 等. 黄芪甲苷对心力衰竭模型大鼠心肌细胞凋亡及 P-Cx43 表达影响的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(12): 1233-1237.
- [8] 王书飞, 陈玉善, 王娜, 等. 黄芪甲苷对心衰大鼠血清炎症因子及心肌重塑影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9): 1661-1665. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.200920>
- [9] 陈世平, 徐旖旎, 杨宇, 等. 环维黄杨星 D 对醛固酮联合高盐诱导大鼠实验性心衰模型心功能障碍的影响[J]. 中草药, 2019, 42(8): 1885-1889. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2019.08.035>
- [10] 沈秀珍, 王凌, 方毅华. 银杏总黄酮通过调节自噬减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1065-1067.
- [11] 刘永强, 刘辉, 韩培立, 等. 银杏总黄酮抑制心肌细胞过度自噬对缺血性心力衰竭大鼠心肌重塑和内质网应激的调节[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1457-1461.
- [12] 张国顺, 白义萍, 王小兰, 等. 葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 118-125. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2017040118>
- [13] 董竹琴, 罗颖, 杨明, 等. 不同浓度南葶苈子水提液对心衰大鼠心功能的干预研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(11): 38-42+193.
- [14] 黄贤娜, 黄玲, 罗洪波. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路研究补阳还五汤对心衰大鼠心肌重塑的干预作用[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 15-20. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2019.05.004>
- [15] 秦又发, 周光辉, 潘春予, 等. 补阳还五汤对病毒性心肌炎模型小鼠心肌组织中 MMPs 和 TIMPs 表达的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3084-3089.
- [16] 李辉, 李彬, 李文香. 参鹿宁心汤治疗顽固性心力衰竭的疗效及对患者心肌重塑、心功能的影响[J]. 环球中医药, 2022, 15(2): 338-341.
- [17] 孙淑荣, 黄琛, 韩景波, 等. 化痰开痹汤治疗痰浊痹阻型冠心病心力衰竭疗效及对血脂指标、心功能、心肌重塑影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 80-83. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2022.06.018>
- [18] 龚帆影, 杜玉颖, 李佳, 等. 抗心衰方对慢性心力衰竭患者心功能及氧化应激功能的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023(2): 118-123. <https://doi.org/10.14148/j.issn.1672-0482.2023.0118>
- [19] 翁嘉灏, 胡晓贞. 强心方加减联合西药治疗慢性心力衰竭患者的疗效及其心功能指标、心肌重塑的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(24): 2475-2480. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.221225>
- [20] 高峰, 肖雪, 于策, 等. 益气通脉方对气虚血瘀型慢性心力衰竭患者心肌重塑、氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. 微循环学杂志, 2022, 32(2): 40-44.
- [21] 马路, 朱北星, 吴育云, 等. 益气活血化瘀方对慢性心力衰竭患者心肌能量穿梭、心室重塑及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(7): 685-688+724.
- [22] 姚丰国, 张璐. 芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗心衰对心肌重塑和血管内皮功能的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(13): 62-63. <https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2021.13.030>
- [23] 张艳平, 王嘉玮, 王春梅, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的效果及对心肌重塑和血管内皮功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(4): 26-30.
- [24] 邹克勇. 麝香保心丸联合美托洛尔、曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭疗效及对心肌重塑的影响[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(20): 3256-3258. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2019.20.015>
- [25] 来于, 梁红霞, 都文渊, 等. 心力康颗粒对慢性心力衰竭心功能及血脂影响的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2022, 37(6): 25-28. <https://doi.org/10.16370/j.cnki.13-1214/r.2022.06.009>
- [26] 罗钢, 宋震宇, 杨廷富, 等. 心脏磁共振评价益气祛风通络法对气虚血瘀型慢性心衰患者心肌重塑的影响[J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(6): 571-575.
- [27] 邢伟, 张明月. 银丹心脑血管通胶囊联合依那普利治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(4): 428-430.