

综述

生脉散治疗心系疾病及其作用机制

易鑫颖^{1,2}, 周宇轩^{1,2}, 彭添凤^{1,2}, 滕 瑄^{1,2}, 宋厚盼^{1,2*}

(1湖南中医药大学中医学院, 长沙 410208; 2湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 长沙 410208)

摘要: 生脉散来源于金代张元素的《医学启源》, 能补肺中元气不足, 具有益气养阴、止汗生津的功效, 为治心系疾病之妙药, 临床上广泛运用于心系疾病的治疗。本文对生脉散治疗心系疾病的临床、基础研究与作用机制进行了综述, 发现生脉散在治疗冠心病、心力衰竭、病毒性心肌炎、心律失常、扩张型心肌病等心系疾病中具有较好的疗效, 其作用机制可能与抗氧化应激、调控与心肌纤维化相关的细胞因子及蛋白质水平、抑制神经内分泌系统、消除炎症反应、改善线粒体功能等有关。本文可为生脉散治疗心系疾病的临床推广及进一步开发利用提供参考。

关键词: 生脉散; 心系疾病; 临床应用; 中医药治疗

The treatment of cardiovascular diseases with Sheng-Mai-San and its mechanism

YI Xinying^{1,2}, ZHOU Yuxuan^{1,2}, PENG Tianfeng^{1,2}, TENG Xuan^{1,2}, SONG Houpan^{1,2*}

(1College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2Hunan Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Sheng-Mai-San (SMS) has its origin in Zhang Yuansu's work "The Origin of Medicine" during the Jin Dynasty. It is known for its ability to address lung vital energy deficiencies, nourish qi and yin, halt sweating, and promote fluid generation. Due to its efficacy in treating heart ailments, SMS is extensively utilized in clinical settings for heart disease management. This review outlined the clinical studies and mechanisms of SMS in the context of cardiovascular disease treatment. Our research indicated that SMS demonstrates positive therapeutic outcomes in managing various cardiovascular conditions including coronary heart disease, heart failure, viral myocarditis, arrhythmia, and dilated cardiomyopathy. The potential mechanisms underlying its efficacy may involve antioxidant properties, modulation of cytokines and proteins associated with myocardial fibrosis, suppression of the neuroendocrine system, mitigation of inflammatory responses, and enhancement of mitochondrial function. These findings offer valuable insights for the advancement and application of SMS in clinical practice for cardiovascular disease treatment.

Key Words: Sheng-Mai-San; heart system disease; clinical application; traditional Chinese medicine treatment

收稿日期: 2024-04-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(82374429); 湖南省自然科学基金项目(2023JJ30460); 湖湘青年科技创新人才项目(2021RC3101); 刘良院士工作站指导项目(22YS003); 湖南中医药大学本科生科研创新基金项目(2023BKS156, 2023BKS162)

第一作者: E-mail: 2039684804@qq.com

*通信作者: E-mail: hpsong2015@126.com

生脉散, 又名生脉饮, 出自金代医家张元素的《医学启源》, 其载生脉散能“补肺中元气不足”^[1]。本方主要由人参、麦冬、五味子三味药组成。方中人参为君药, 甘温之品, 大补元气、益肺生津止渴; 麦冬为臣药, 甘寒之品, 滋阴生津、润肺止咳, 与人参相合, 气阴双补; 五味子酸温为佐药, 益气生津、敛阴止汗。三药合用, 一补一清一敛, 既能固气津以防外泄, 又可复气阴以防损耗, 为治疗气阴两虚证的代表方。

立方之初, 生脉散意不在于治心, 然清代医家费伯雄在《医方论》中云: “肺主气, 心主血, 生脉散养心肺之阴, 使气血得以荣养一身”, 可见生脉散能益气养阴, 为治心系疾病之良药。因此, 后世医家在治疗心系疾病时, 对生脉散的运用具有独特的见解, 且疗效显著。近年来, 广大中医药工作者通过临床和基础研究, 对生脉散治疗心血管疾病及其机制进行了广泛且系统的研究, 但目前尚缺乏对其相关文献的总结和整理。本文就生脉散治疗心系疾病的临床和实验研究文献进行综述, 以为生脉散防治心系疾病的临床推广和进一步开发利用提供参考依据。

1 心系病证

中医学指出“心”为五脏六腑之大主, 藏神而主血脉, 是人体生命活动的主宰。故“心”为病则表现在血脉的运行障碍和情志思维活动异常, 其发病与情志失调、饮食劳倦、年老体虚、外邪侵袭等因素导致气血阴阳亏虚、脏腑失养有关^[2]。中医学研究认为, 心系疾病包括心悸、胸痹心痛、心衰、不寐、癫狂、痴呆、厥证等, 而临床常见的心系病为心悸、胸痹、心衰、不寐^[3]。生脉散在治疗心悸、胸痹、心衰等病证中疗效显著, 值得在临床上运用与推广。

1.1 心悸

在中医学中, 心悸是指心中悸动, 甚则不能自主的一种自觉症状, 病位在心, 多因情志异常、劳倦、饮食不当及感受外邪等因素, 引起气血阴阳亏虚、心失所养, 或邪扰心神、心神不宁。可分为惊悸和怔忡, 前者病情较轻, 呈阵发性; 后者病情较重, 呈持续性^[4]。

1.1.1 心律失常

心律失常(cardiac arrhythmia, CA)是一种心脏传导功能紊乱的疾病, 多表现为心脏的冲动起源、传导时间、传导部位及兴奋顺序的异常^[5]。CA归属于中医“心悸”范畴, 本病的发生多因体虚劳倦、七情所伤、感受外邪及药食不当等引起, 以致气血阴阳亏损或痰饮、火、瘀阻滞心脉, 心失所养, 心神不宁^[6]。研究表明, 生脉散可通过影响Ca²⁺转运蛋白, 降低氧化应激诱导的室性心动过速的发作水平, 清除心肌组织内活性氧物质, 提高抗氧化酶活性, 减少炎症和氧化应激; 通过抑制平滑肌细胞膜Na⁺、K⁺-ATP酶活性而影响Na⁺、K⁺和Na⁺-Ca²⁺交换, 使Ca²⁺内流, 增加心肌收缩力, 扩张冠状动脉, 改善心肌供血、调节血压与血流量, 提高心肌对缺血、缺氧的耐受性, 保护修复心肌细胞, 促进窦房结功能的恢复, 改善患者的心率水平; 还能抑制血管紧张素Ⅱ诱导的心肌纤维化和功能障碍, 减少并消除心律失常所引起的相关临床症状, 从而降低治疗风险和 Related 脏器损伤, 值得在临床中推广应用^[7-10]。

1.1.2 病毒性心肌炎

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是由病毒感染引起的心肌局限性或弥漫性的非特异性炎症, 主要致病因素为柯萨奇B族病毒, 多归属于中医“心悸”范畴^[11], 也可归属于“怔忡、胸痹”等病症范畴, 由于心气亏虚, 又复感外邪, 致邪毒侵心、心神失养^[12], 其中医辨证主要围绕毒、虚、瘀三个因素^[13]。研究发现, 生脉散治疗VMC主要是通过抗氧自由基和抗脂质过氧化, 提高自由基的清除速率, 减轻炎症反应; 通过保护线粒体, 稳定心肌细胞膜, 促进有氧代谢, 抑制糖酵解, 增强心肌细胞收缩功能; 介导TNF、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)、核转录因子-κB(nuclear transcription factor-kappaB, NF-κB)等信号通路, 减轻对心肌细胞的损伤并修复损伤的心肌细胞, 最终达到阻断炎症反应, 抑制病毒复制, 改善循环, 增强机体免疫能力, 保护心肌细胞的目的^[14-16]。

1.2 胸痹

中医学认为, 胸痹的关键病机是“本虚标实”, “虚”为气虚、气阴两虚、阳气衰微,

肝、肺、脾、肾亏虚，心神失养；“实”为寒凝、血瘀、气滞、痰浊、热蕴，痹阻胸阳，阻滞心脉，是以胸部闷痛甚则胸痛彻背、喘息不得卧为主要临床表现。轻者仅感胸闷如窒，呼吸欠畅；重者则有胸痛，甚则心痛彻背、背痛彻心。有研究表明，西医学中的冠心病属于本病范畴^[17,18]。

冠心病是冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)的简称，多由于脂质沉积到血管壁，并伴有平滑肌细胞与纤维基质增生，从而逐渐形成粥样硬化斑块，引起管腔狭窄或分支闭塞，心脏负荷增加，需血、需氧量增多，表现出胸痛或胸闷的症状。临床上，生脉散治疗CAD具有良好的效果。研究发现，生脉散加减联合西药治疗CAD时，可通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路、调控血清心肌损伤标志物水平，减轻局部炎症反应、减少肥大相关基因的表达，降低血管损伤及斑块硬化程度，保护血管内皮细胞，改善微循环及血脂水平，增加组织血液灌注量，从而扩张冠状动脉、保护心肌及调节心血管系统，缩短冠心病心绞痛患者发作时间，减少发作次数，改善临床症状，促进患者生活质量的改善^[19-23]。

1.3 心衰

对于心衰病的认识，中医学早在《黄帝内经》中便有对其症状的描述，《灵枢·胀论》曰“夫心胀者，烦心短气，卧不安”。心衰主要由于久病劳倦、情志失调及感受外邪等因素引起，病机主要是以心肾为本，五脏相因，痰饮瘀血，相兼为患。以乏力、心悸、气喘及肢体水肿为主症，轻者仅见气短、乏力，重者则见喘促、心悸、不能平卧等症状^[24]。

1.3.1 慢性心力衰竭

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由于各种慢性器质性心脏病引起的心肌结构和功能异常改变，导致心肌收缩和舒张功能发生障碍的一种疾病。CHF可归属于中医“心衰”的范畴，心衰的发生多因各种心系疾患反复发作，迁延日久，耗损心气，又因复感外邪、情志失调或劳倦过度，血行受扰，血脉瘀阻，致心之气血阴阳亏损，痰浊、水饮内停^[25]。研究发现，运用生脉散治疗CHF能降低生长分化因子-15、可溶性生长刺

激表达基因2蛋白水平，抑制炎症介质的生成，减轻炎症反应；改善醛固酮、血管紧张素Ⅱ、脑利钠肽水平，调节慢性心力衰竭急性加重期患者的神经激素系统，降低血管内皮细胞的损伤；抑制中性粒细胞活性，降低细胞间黏附作用，减轻心肌细胞损伤，延缓心肌纤维化，提高心功能与活动耐量，从而改善心功能，改善患者临床症状^[26-29]。

1.3.2 扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以心室扩大和心肌收缩功能降低为特征的异质性心肌病，是引起心源性猝死和心力衰竭的重要原因^[30]。根据本病的病理特征，并追溯中医经典古籍，DCM多归属于中医“心衰”的病证范畴，也可归属于“心悸”“胸痹”等范畴^[31]。本病由于素体虚弱、心神失养，或风寒湿邪痹阻心脉，或外感六淫之邪，致正气内虚，伤及脾肾阳气，且肝失疏泄，气滞血瘀津停，血瘀水泛，上凌于心^[32]。冯尧伟等^[33]认为，DCM的中医病机以心气亏虚为本，血瘀、水停为标，虚实夹杂，从虚着手，将DCM分为三期辨治，早中期均可选用生脉散加减治疗，疗效显著。现代研究发现，生脉散治疗DCM，主要通过调节Toll样受体4(TLR-4)/NF- κ B mRNA及蛋白质水平从而抑制TLR-4/NF- κ B信号通路下游炎症因子，减轻炎症反应，改善心肌的病理损伤；通过改善心肌能量代谢，降低心肌损害标志物水平，增强心肌收缩力，减轻心脏负荷，缓解心肌缺血缺氧症状，从而改善DCM患者心功能，减少心肌损伤^[34-37]。赵正耀等^[38]认为，邪气久滞血脉致使血脉瘀阻、心气阴两虚是引发扩张型心肌病的重要原因，并基于此将生脉散进行加减，灵活运用于扩张型心肌病的治疗，取得了较好的疗效。

2 药理作用与机制研究

现代研究发现，生脉散通过多通路、多途径发挥抗氧化应激、抑制心肌纤维化、抑制神经内分泌系统、消除炎症反应、改善线粒体功能等作用，改善心脏功能，发挥治疗心血管疾病的作用。

2.1 抗氧化应激

氧化应激是造成心脏损伤的重要病理机制，核

因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)在心肌细胞中能够稳定表达, 发挥着抗心肌细胞氧化损伤的作用, 是抗氧化应激损伤的关键调控靶点; 而在压力超负荷诱导的心脏损伤中, 心脏自噬受损, 激活Nrf2则导致心脏病理性重塑和功能障碍^[39]。氧化还原平衡的破坏会导致氧化应激, 活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)或活性氮物质是维持细胞氧化还原的重要成分, 通过激活抗氧化途径发挥平衡作用^[40]。ROS是氧化应激的生物标志物之一, 当细胞受到刺激后, 氧自由基与氧还原系统失衡而产生大量ROS, 引起细胞损伤, 与心血管疾病的发生密切相关^[41]。一氧化氮(nitric oxide, NO)由三种形式的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)——内皮NOS、神经元NOS、诱导型NOS(induced NOS, iNOS)从L-精氨酸及其化学活性衍生物活性氮物质催化。NO和活性氮物质在细胞凋亡中起关键性作用, 是细胞损伤的重要介质, 而氧化还原状态是活性氮物质和NO促进或抑制细胞凋亡的决定因素^[42,43]。谭晓君等^[44]通过探究生脉散对H₂O₂损伤PC12细胞的保护作用, 发现生脉散通过激活Nrf2转录因子, 使Nrf2蛋白表达上调, 从而解除Nrf2因子的抑制状态, 增强抗氧化损伤的能力。张赢予等^[45]将40只小鼠随机分为对照组、蒺苈类抗肿瘤药物多柔比星组、多柔比星+生脉散低剂量组、多柔比星+生脉散高剂量组, 发现多柔比星+生脉散高剂量组ROS荧光强度减弱最为显著, 说明生脉散能够减少ROS的过度积累, 降低心肌过度氧化, 从而保护心肌免受氧化应激损伤。胡金萍等^[46]用随机数字表法将136例老年心梗患者分为观察组、对照组, 观察组用生脉散+常规西药治疗, 发现治疗后iNOS、NO水平均明显降低, 表明生脉散通过抑制iNOS/NO信号通路, 抑制细胞凋亡, 从而减轻氧化应激造成的心肌细胞的损伤, 增强心肌的泵血功能。

2.2 抑制心肌纤维化

调控心肌纤维化相关细胞因子和蛋白质水平通过抑制心肌成纤维细胞转化为肌成纤维细胞、引起细胞外基质产生减少以及抑制神经内分泌系统的过度兴奋, 心室壁顺应性增强, 僵硬程度降低, 抑制心肌纤维化、改善心脏重构。

2.2.1 调控细胞因子及蛋白质水平

血浆转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)是心肌纤维化的关键调节因子^[47]。多功能细胞因子白细胞介素-11(interleukin-11, IL-11)是IL-6家族成员, 是心肌纤维化的关键决定因素, 作用于TGF- β_1 等促纤维化因子的下游, 具有促纤维化作用^[48]。Ma等^[49]用生脉散治疗多柔比星损伤的大鼠, 结果显示, TGF- β_1 mRNA和蛋白质、IL-6蛋白表达水平下调, 提示生脉散对心肌细胞的保护作用与下调纤维化相关基因和蛋白质表达、减轻心肌纤维化、改善心功能有关。Smad3蛋白是TGF- β_1 信号通路中下游的主要效应分子, 刺激TGF- β_1 能诱导Smad3蛋白活化, 从而调控促纤维化基因的表达^[50]。赵地等^[51]用50只大鼠进行随机对照实验, 生脉散低、高剂量组分别按2.5、5.0 g/(kg·d)水煎液给予灌服, 连续给药8周, 研究发现, 生脉散组TGF- β_1 、p-Smad3蛋白表达明显升高, 提示生脉散通过阻止TGF- β_1 /Smad3信号通路活化, 抑制成纤维细胞的增殖, 从而抑制心肌纤维化和心脏重构。

线粒体脱乙酰酶3(Sirtuin 3, Sirt3)是一类依赖于NAD⁺的蛋白质去乙酰化酶, 位于心肌细胞的细胞核中, 通过对转录因子Fos/AP1蛋白的调控作用, 调节心肌细胞的纤维化, 是心脏纤维化的潜在靶点^[52]。Pan等^[53]发现, 生脉散通过激活Sirt3, 抑制TGF- β /Smad信号通路, 阻止成纤维细胞向肌纤维细胞转化, 从而抑制胶原的产生, 保护心肌, 抑制心肌纤维化。

2.2.2 抑制神经内分泌系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RASS)在维持体内水、电解质平衡和内环境稳定中发挥着重要作用, 心脏损伤后RASS作为代偿机制, 通过肾脏低灌注和激活交感神经, 导致血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、醛固酮(aldosterone, ALD)等浓度增加, 引起血管收缩、水钠潴留、细胞坏死等状况, 诱导心肌成纤维细胞增殖, 形成纤维化瘢痕, 从而取代坏死的心肌细胞^[54]; 利钠肽系统在心力衰竭时被激活, 其中心脏保护利钠肽是心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)和脑利钠肽(brain natriuretic

peptide, BNP)分别在心房和心室中大量表达, ANP和BNP通过利尿或利钠作用、血管舒张作用, 发挥保护心脏的作用^[55]。交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)改变与许多心脏病有关, 其通过直接的神经支配和肾上腺激活来调节与心脏相关的反应, 当SNS过度激活时, 交感神经兴奋性提高, 血中儿茶酚胺分泌增多, 心肌收缩力增强, 进一步出现肌丝损伤、细胞外基质沉淀和纤维化^[56]。研究发现, 生脉散能够降低Ang II、ALD、ANP、BNP的含量, 改善心肌缺血缺氧的状态, 抑制心肌细胞代偿性肥大^[57]。刘坤等^[58]将96例充血性心力衰竭患者随机分为对照组与治疗组, 治疗组在对照组(西医常规治疗)基础上加用生脉散治疗, 治疗后两组患者血浆Ang II、ANP水平较治疗前均明显降低, 且治疗组比观察组降低更明显, 左室射血分数较治疗前及同期对照组均明显改善。上述结果提示, 生脉散通过抑制RASS、利钠肽系统、交感神经系统过度激活, 降低血清中Ang II、ANP等关键因子水平, 抑制心肌细胞肥大、心肌及间质纤维化, 改善心脏重塑, 逆转心力衰竭。

2.3 消除炎症反应

TLR4/NF- κ B信号通路的激活对促进炎症反应的发生起着重要的作用^[59]。TLR4过度表达后通过髓细胞样分化因子88(myeloid differentiation factor-88, MyD88)依赖途径和非依赖途径将信号传导至细胞内, 从而激活NF- κ B, 上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1、IL-6等炎症因子^[60]。赵添等^[23]采用随机数字法, 将112例老年冠心病患者分成对照组与观察组, 在常规治疗的基础上, 对照组加用阿托伐他汀治疗, 观察组加用阿托伐他汀联合生脉散治疗, 结果发现, 观察组TLR4、MyD88及NF- κ B mRNA表达显著低于对照组, 提示生脉散通过抑制TLR-4/NF- κ B信号通路, 降低炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)的表达水平, 减轻心肌炎症反应。

生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是TGF- β 超家族的标志性基因^[61]。研究发现, GDF-15在心血管疾病中发挥着重要作用, 当发生心肌细胞缺血、心肌压力超负荷等情况时, GDF-15在血清中表达水平提高, 具有抗炎

和抗凋亡作用^[62]。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)是IL-1受体家族成员, 在心肌受到超负荷压力时表达, 与心肌重塑及炎症反应有关^[63]。韩毅等^[29]对250例慢性心力衰竭急性加重患者进行随机对照实验, 西医治疗组给予贝那普利片治疗, 中药治疗组给予生脉散加减治疗, 连续治疗5周, 治疗后生脉散加减治疗组GDF-15、sST2水平明显低于西医治疗组, 结果表明, 生脉散可有效降低GDF-15、sST2表达, 抑制炎症反应, 改善心功能, 缓解病情的进展。

2.4 改善线粒体功能

人体中线粒体最丰富的器官是心脏, 用于满足心脏持续跳动所需要的高能量要求。作为心肌细胞能量的主要来源, 线粒体是维持心脏功能的中心细胞器, 因此, 线粒体损伤是许多心血管疾病的发病机制^[64]。线粒体动力学和线粒体自噬是在生理和病理环境下调控心肌细胞线粒体健康的基本机制^[65]。心脏受损时, 心肌细胞中线粒体结构出现异常, 表现为线粒体肿胀、线粒体膜破裂、数量减少、嵴密度减低、细胞色素C释放增加等^[66]。线粒体自噬是一种线粒体特异性的自噬形式, 通过自噬介导的溶酶体降解, 特异性清除受损或不必要的线粒体的过程。基础状态和应激反应时, 线粒体自噬在心肌细胞中活跃, 在各种发育和应激条件下, 蛋白激酶1和帕金森病蛋白在靶向线粒体降解中具有重要作用^[67]。研究表明, 生脉散能够改善心肌细胞中线粒体的肿胀状态、嵴异常及线粒体数目, 从而减轻线粒体功能障碍, 改善心脏的收缩功能、心脏结构^[68]。Yuan等^[69]发现, 生脉散通过下调心脏组织中蛋白激酶1和帕金森病蛋白的表达水平, 抑制线粒体过度的自噬活性, 从而减轻心肌损伤, 保护心肌。

3 总结与展望

本文对生脉散治疗心系疾病的临床、基础研究与作用机制的相关文献进行了系统地整理, 发现生脉散在治疗冠心病、心力衰竭、病毒性心肌炎、心律失常、扩张型心肌病等心系疾病中有较好的临床疗效, 其作用机制可能与抗氧化应激、调控与心肌纤维化相关的细胞因子及蛋白质水

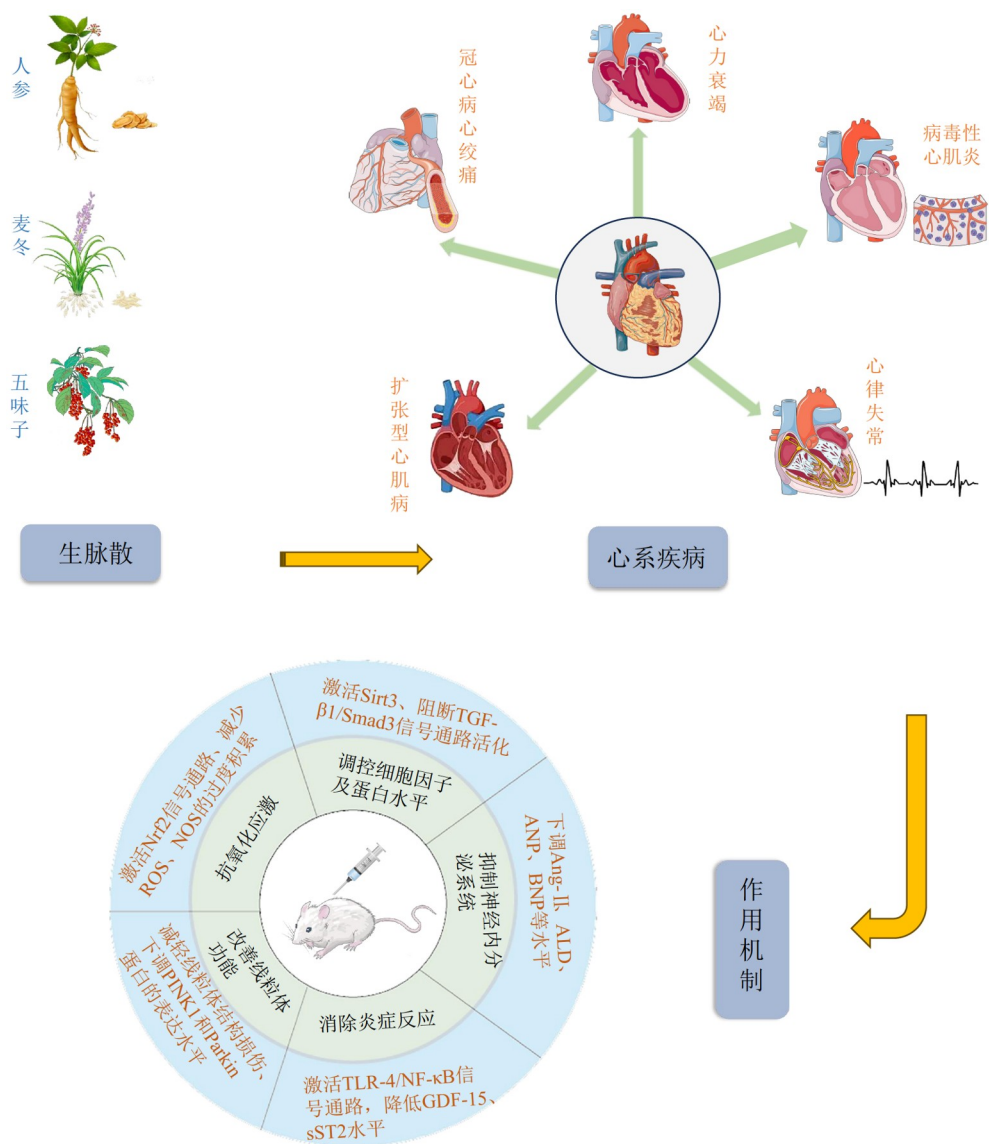


图1 生脉散治疗心系疾病的作用机制

平、抑制神经内分泌系统、消除炎症反应、改善线粒体功能等有关(图1)。

目前对于生脉散治疗心系疾病的药效学及临床研究虽已取得一定的成果, 然而基础实验与临床研究较少, 尚缺乏高质量的毒理学研究, 各研究中药物的剂量与配伍亦不尽相同, 作用机制的广度与深度研究还需进一步加强。为广泛推进生脉散的开发及临床应用, 未来还需深入挖掘生脉散治疗心系疾病的分子机制, 同时通过临床与基础实验相结合的模式, 强化对生脉散药效物质基础、药效作用及机制的认识, 以此提高生脉散治疗心系疾病的临床有效性、安全性, 为生脉散应

用于心系疾病的治疗提供更多的科学依据和理论参考。

参考文献

- [1] 张元素. 医学启源[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 108
- [2] 刘兴安. 常见心系疾病的中医诊治. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(4): 6
- [3] 郭雅琪, 张丽, 安冬青. 中医膏方在心系疾病治疗中的应用概述. 新疆中医药, 2022, 40(1): 97-100
- [4] 石园园. 炙甘草汤加减治疗心悸的研究进展. 吉林医学, 2024, 45(4): 937-939
- [5] 王文青, 李星萍, 鲁昭君, 等. 针刺内关穴治疗心律失常的临床研究进展. 中华针灸电子杂志, 2024, 13(1): 42-

- 44
- [6] 李伟, 张磊. 炙甘草汤加减治疗室性心律失常的研究进展[C]//南京康复医学会. 第七届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(四). 2024
- [7] 张金玲, 庄欣, 杨洁. 生脉散加减治疗中青年期前收缩. 中医临床研究, 2021, 13(33): 56-57
- [8] 宋新颖. 生脉散联合归脾汤与美托洛尔治疗心律失常的效果比较. 临床合理用药杂志, 2022, 15(1): 56-58
- [9] 魏靖恒, 石晓路, 杨威, 等. 生脉散调控气阴两虚型心律失常的心脏重构机制探析. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 248-259
- [10] 佳誉, 崔向宁, 苏文革. 基于网络药理学探讨生脉散治疗心律失常作用机制. 中医学报, 2021, 36(1): 153-159
- [11] 祝志岳, 刘中勇. 病毒性心肌炎的中医研究进展. 实用中西医结合临床, 2018, 18(8): 179-181
- [12] 钟斌. 生脉散加减治疗病毒性心肌炎38例. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(30): 169-170
- [13] 孙建, 王慧凯, 李敏敏, 等. 病毒性心肌炎的中医辨证分型及临床研究. 中国中医急症, 2016, 25(6): 974-975, 84
- [14] 黄兰, 刘欣. 银翘散合生脉散加减联合辅酶Q10治疗病毒性心肌炎的效果研究. 贵州医药, 2024, 48(2): 258-259
- [15] 李媛. 炙甘草汤和生脉散加减治疗小儿气阴亏虚型病毒性心肌炎的临床观察. 临床医学, 2021, 41(2): 110-113
- [16] 陈静, 喻正科, 李珊珊, 等. 基于网络药理学探讨生脉散治疗病毒性心肌炎的作用机制. 湖南中医杂志, 2023, 39(4): 158-164, 183
- [17] 熊伟, 王婷, 刘自宽. 胸痹心痛病中医延续性护理研究进展. 中华养生保健, 2023, 41(23): 80-83
- [18] 薄颖异, 张玥辉, 于冰莉. 中医药防治冠心病研究进展. 内蒙古中医药, 2024, 43(3): 161-162
- [19] 张玲. 生脉散合血府逐瘀汤治疗冠心病气阴两虚血瘀证的临床效果. 医学信息, 2021, 34(14): 169-171
- [20] 李东方. 生脉散合小陷胸汤加减治疗冠心病心绞痛的临床观察. 实用中西医结合临床, 2023, 23(7): 101-103, 121
- [21] 徐利亚, 刘如秀, 李林光, 等. 生脉散合四物汤加减治疗老年体位性低血压合并冠心病气虚血瘀证临床研究. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(6): 148-152
- [22] 凌华. 冠心宁片合生脉散加味治疗冠心病PCI术后的疗效观察及其对心功能的改善作用. 中国中医药科技, 2023, 30(1): 72-74
- [23] 赵添, 邢亚明, 于金平, 等. 生脉散联合阿托伐他汀对老年冠心病患者 TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响. 陕西中医, 2021, 42(12): 1703-1705, 1720
- [24] 邵晚秋, 刘国鑫, 姜德友. 中医药内治法治疗心衰病研究进展. 中国中医急症, 2023, 32(10): 1877-1880
- [25] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年). 中医杂志, 2023, 64(7): 743-756
- [26] 李光智, 林称心, 王转转. 生脉散合血府逐瘀汤加减方对气阴两虚、心血瘀阻型慢性心力衰竭患者相关性疗效指标及NT-proBNP、ACR的影响. 广州中医药大学学报, 2023, 40(6): 1349-1354
- [27] 陈东, 陈爱芳, 徐静. 升陷汤联合生散加味对慢性心力衰竭气阴两虚型患者心功能、血浆NT-proBNP及6MWT的影响. 中国医学创新, 2023, 20(18): 85-89
- [28] 程新超. 加味生脉散治疗慢性心力衰竭的体会. 中医临床研究, 2021, 13(11): 39-42
- [29] 韩毅, 刘涌, 贾月霞, 等. 生脉散加减治疗慢性心力衰竭急性加重的疗效及对血清GDF-15、可溶性ST2水平的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5): 893-897
- [30] 邱月清, 王振涛. 扩张型心肌病相关信号通路及其中医药调控研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 256-264
- [31] 魏达威. 中医对扩张性心肌病的用药研究分析. 中西医结合心血管病电子杂志, 2021, 9(5): 55-57
- [32] 姜玉梅, 陈会娟, 邓乃哲, 等. 郭维琴教授对扩张性心肌病的认识及治疗经验. 中国中医急症, 2013, 22(1): 57-58
- [33] 冯尧伟, 杨凤鸣, 李康, 等. 王振涛从虚分期辨治扩张型心肌病经验介绍. 新中医, 2022, 54(14): 193-198
- [34] 邢清敏, 陆曙, 周永华, 等. 生脉散对DCM大鼠的干预作用及对TLR-4/NF- κ B炎症信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 128-134
- [35] 孔维仁, 冯雁, 陈亚南. 参麦注射液联合美托洛尔治疗扩张型心脏病患者的效果. 中国民康医学, 2023, 35(33): 116-118, 122
- [36] 崔亮. 心肺超声在参麦注射液联合芪参益气滴丸治疗扩张型心脏病患者疗效评估中的应用效果. 中国当代医药, 2022, 29(21): 9-13
- [37] 张俊敏, 邱会国. 参麦注射液联合酒石酸美托洛尔在扩张型心脏病患者中的临床价值. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(18): 154-156
- [38] 赵正耀, 杨传华, 杨洁. 生脉散加减治疗扩张型心肌病的经验总结. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22): 3902-3904
- [39] Wafi AM. Nrf2 and autonomic dysregulation in chronic heart failure and hypertension. *Front Physiol*, 2023, 14: 1206527
- [40] Wang X, Zhang G, Dasgupta S, et al. ATF4 protects the heart from failure by antagonizing oxidative stress. *Circ Res*, 2022, 131(1): 91-105
- [41] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(5): 494-510
- [42] 焦建琴. 活性氮簇在衰老大鼠心肌组织的含量变化及可能的意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2008
- [43] Anavi S, Tirosh O. iNOS as a metabolic enzyme under

- stress conditions. *Free Radical Biol Med*, 2020, 146: 16-35
- [44] 谭晓君, 杨心怡, 张雪杨, 等. 生脉散对H₂O₂损伤PC12细胞保护作用的研究. *医学信息*, 2023, 36(11): 86-90
- [45] 张赢予, 张馨木, 苗军. 生脉饮对蒽环类药物所致心肌毒性的保护作用. *中国老年学杂志*, 2019, 39(19): 4793-4796
- [46] 胡金萍, 陈丽云, 严世芸. 基于NF- κ B/iNOS/NO信号通路探讨生脉散加减对老年心肌梗死患者心功能的保护作用. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3): 110-116
- [47] Wang JH, Zhao L, Pan X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway. *Lab Invest*, 2016, 96(8): 839-852
- [48] Schafer S, Viswanathan S, Widjaja AA, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. *Nature*, 2017, 552(7683): 110-115
- [49] Ma S, Li X, Dong L, et al. Protective effect of Sheng-Mai Yin, a traditional Chinese preparation, against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 61
- [50] Chen Y, Di C, Zhang X, et al. Transforming growth factor β signaling pathway: a promising therapeutic target for cancer. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 1903-1914
- [51] 赵地, 赵添, 赵卓, 等. 生脉散对心衰大鼠心肌重塑及TGF- β 1/Smad3信号通路的影响. *中国中医急症*, 2021, 30(12): 2099-2103
- [52] Palomer X, Román-Azcona MS, Pizarro-Delgado J, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 14
- [53] Pan J, Cao Z, Fang C, et al. Huangqi shengmai yin ameliorates myocardial fibrosis by activating sirtuin3 and inhibiting TGF- β /Smad pathway. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722530
- [54] Garcia-Garduño TC, Padilla-Gutierrez JR, Cambrón-Mora D, et al. RAAS: a convergent player in ischemic heart failure and cancer. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7106
- [55] Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107863
- [56] Fialho GL, Wolf P, Walz R. Epilepsy and ultra-structural heart changes: the role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? *Seizure*, 2019, 71: 105-109
- [57] 张加雄, 万丽, 王张, 等. 生脉散配方颗粒及加味方剂对急性缺氧大鼠相关生化指标的影响. *西南国防医药*, 2018, 28(8): 701-703
- [58] 刘坤, 王庆海, 高天妹, 等. 生脉散加味方对充血性心力衰竭患者神经内分泌系统及心功能的影响. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(7): 933-936
- [59] Wang Q, Chen Z, Guo J, et al. Atorvastatin-induced tolerogenic dendritic cells improve cardiac remodeling by suppressing TLR-4/NF- κ B activation after myocardial infarction. *Inflamm Res*, 2023, 72(1): 13-25
- [60] Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*, 2019, 68(11): 915-932
- [61] Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint. *Front Immunol*, 2020, 11: 951
- [62] Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2): 625-643
- [63] Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. sST2 and heart failure—clinical utility and prognosis. *J Clin Med*, 2023, 12(9): 3136
- [64] Mohamud Y, Li B, Bahreyni A, et al. Mitochondria dysfunction at the heart of viral myocarditis: mechanistic insights and therapeutic implications. *Viruses*, 2023, 15(2): 351
- [65] Ajoalabady A, Chiong M, Lavandero S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment. *Trends Mol Med*, 2022, 28(10): 836-849
- [66] Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg IJ, et al. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(10): 1905-1914
- [67] Titus AS, Sung EA, Zablocki D, et al. Mitophagy for cardioprotection. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1): 42
- [68] Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, et al. YiQiFuMai powder injection attenuates coronary artery ligation-induced heart failure through improving mitochondrial function via regulating ROS generation and CaMKII signaling pathways. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 381
- [69] Yuan YH, Yuan R, Miao Y, et al. Effect and mechanism of Huangqi Shengmai decoction in treatment of joint rat model of fatigue and myocardial injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2022, 47(19): 5292-5298