

加味阳和汤在治疗肾精亏虚阴阳俱虚型慢性心衰的进展

宋忠敏 刘 静 陈金虹 徐 聪 曲争艳 王乐荣 (通讯作者)

中国中医科学院西苑医院济宁医院 山东 济宁 272000

摘要: 本文分别从慢性心衰理论基础、“加味阳和汤”的组成成份、分子生物角度说明中医领域在治疗肾精亏虚阴阳俱虚型慢性心衰的研究进展,用以明确中医的优势,为说明中医在治疗肾精亏虚阴阳俱虚型慢性心力衰竭提供科学治疗方案,同时拓宽中西医结合在治疗心衰治疗的思路。

关键词: 肾精亏虚阴阳俱虚型;慢性心力衰竭;中药分子生物角度治疗进展

1 心衰概念

慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF):心力衰竭指在原有慢性心脏疾病基础上,逐渐出现心脏泵血功能降低,心脏在足够静脉回流条件下,心搏出量仍不足以满足机体代谢需要,或有赖于充盈压升高来补偿的病理状态。它是一种综合因素引起的复杂的临床综合征,也是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因,除了发作性的急性心力衰竭以外的持续的心力衰竭状态则称为慢性心力衰竭。经过长期临床总结,尽管CHF的治疗取得了相当大的进展,但死亡率仍在持续上升^[1]。从2岁以下人群CHF患病率的不到60%到10岁以上人群患病率的75%以上不等^[2]。根据AHA最新发布的数据,预计到2030年,HF发病率将进一步增加46%^[3]。欧洲的观察性数据显示,17年时急性HF的全因死亡率为4.1%,而CHF为7.2%^[4]。与CHF有关的中医类叙述包括心悸、怔忡、喘证、痰饮、水肿等的记载。中医辨证为肝肾精亏,阴阳俱虚。中医症候表现:①胸肋隐痛;②心悸、气短;③尿少、水肿;舌苔:舌红,苔薄白,少苔;脉象:脉沉细无力或数、结代。根据患者的症状及体征中医将心力衰竭归属为心水、喘证、水肿等范畴^[5]。

2 组方出处

医家王维德(清代)《外科证治全生集》记载阳和汤方,组方如下:肉桂一钱,熟地黄一两,鹿角胶三钱,麻黄五分,姜炭五分,白芥子二钱,生甘草一钱。功用:温阳补血,散寒通滞。较多临床证据提示加味阳和汤,对于改善心肌缺血、缺氧,抗炎,纠正慢性心力衰竭中作用较著。本节综述皆在总结加味阳和汤在治疗肝肾精亏阴阳俱虚型慢性心衰的研究新进展,为临床合理应用加味阳和汤在CHF治疗中的应用提供临床经验。

加味阳和汤,其“温阳与补血同重,化痰与通络配伍,

扶阳、益精、化寒凝、通络、温阳补血与治本,化痰通络治标”。加味阳和汤组成:熟地黄20g,鹿角胶(烊化)9g,人参(另煎兑服)9g,炙麻黄2g,肉桂3g,干姜3g,白芥子6g,丹参30g,地龙9g,茯苓30g,甘草6g。中药熟地黄,益肾填精,滋补肝肾;鹿角胶,温补肝肾,益精养血,共为君药,温补肝肾,益精养血。干姜善入血分,温中散寒,回阳通脉;肉桂散寒,理气止痛,助阳散寒;与干姜配伍,既温通经脉,又破阴回阳。中药麻黄,散寒、宣肺平喘、利水消肿;白芥子辛温,豁痰利气,通络止痛,二药助干姜、肉桂温通、止痛。麻黄、白芥子、炮姜炭、肉桂四药联合,制约熟地黄、鹿角胶之滋腻,补而不滞,共为臣药。党参,补气,丹参、地龙活血化痰共同为佐药;生甘草调和诸药。此方剂起到填精化气、温阳通络之功。

3 病机研究

CHF患者的前103种综合征分别为阴阳虚、气虚、血瘀、水滞和痰浊^{[6][7]}。血瘀、气虚是心脏病的主要症状^[8]。心气、心阳不足导致循环停滞,这是CHF的根本性功能障碍。温阳活血法可以明显改善冠心病合并心衰患者的心功能不全情况。方法:检索中国知识基础设施数据库、万方数据库、中国科学期刊数据库PubMed、Cochrane图书馆;临床试验注册、相关会议摘要和已确定研究的参考文献列表同时被检索。检索2000年至2022年,共22年间发表的文献。将心功能总有效率作为主要转归进行评估。综合6分钟步行试验、LVEF、BNP等作为次要结果作为评估手段。结果显示本研究将温阳活血法作为治疗冠心病合并心衰患者的疗效和安全性提供高质量的综合评价。结论:本次综述将温阳活血法作为冠心病合并心衰患者的有效干预提供临床依据^[9]。

4 中药治疗心衰

在中国,人们越来越重视和发展中医药治疗和预防慢

性病的方法,越来越多地使用中医药相关的干预措施治疗慢性病,尤其是在心脏病、中风、癌症和糖尿病领域。这充分反映了中医药的独特所在,通过对患者“内环境”的改变起到治疗作用,或者以改善患者的机能、适应能力、免疫功能的形式进行整体干预调节,这有利于慢病管理和预防^[10]。近年来,应用中医药在 CHF 治疗中的应用已逐渐被接受和证实,许多研究探讨了 TCM 改善心肌代谢的机制。充分证实了中医药改善心肌代谢在 CHF 治疗中的临床应用。我们系统地评价了中医药改善 CHF 期间心肌代谢的疗效,以及中药的活性成分对心血管系统的药理作用及其改善心肌代谢能力的潜在机制。结果很显然,中医药既可以作为预防 CHF 的补充,也可以作为替代方法。为进一步严格设计随机对照试验,来评估中医药在对心血管疾病患者长期硬终点的影响,有必要进一步严格设计^[11]。

5 组方中药研究

5.1 熟地黄:其真精封藏于肾内,可以化生一身之气血。熟地黄可以填补真精,通过配伍能够化生阳气。五脏之阳气如果不振,实则为元阳衰惫,如果偏重于某脏,即有相应的脏腑表现。阳气如果衰惫,既不能“在外为阴之所使”,也不能发挥温煦、推动、气化、防卫等作用。景岳深谙其道,在其《新方八阵》中,右归丸明确描述多脏阳气衰惫的症状:于心有“心神疲怯、心跳不宁、四体不收、眼见邪祟”。元阳不振导致脾胃表象则较重,用熟地黄配伍干姜温胃以止呕和止泻;如心肺表象偏重则会以熟地黄配伍龙骨、牡蛎已达到镇心安神,配伍葶苈子则起到纳气泻肺平喘之功效。如若五脏阳气不足、阳气亏虚者,熟地黄与多种药物配伍也能起到较好的疗效。五脏之伤,穷必及肾。景岳提出“若精气大损,年力俱衰,真阴内乏,虚痰假火等证,从纯补犹嫌不足,首推熟地黄^[12]。

5.2 鹿角胶:以充血性心力衰竭患者为观察对象,进行随机对照观察。在上海中医药大学附属曙光医院心血管内科进行研究。结果显示纳入患者 20 例,全部进入了结果分析。结论显示鹿角方起到逆转或者减轻充血性心力衰竭患者出现的左室肥厚程度的作用^[13]。

5.3 人参:通过绘制“中药-化学成分-关键靶标-通路”网络图,利用中医药整合药理学研究平台 V2.0 (TCMIP V2.0),分析得到了如下结果:人参治疗心衰可能的质量标志物为人参皂苷类化合物;人参皂苷 Rg1、Re、Rf、Rb2 等,为人参能够干预心衰后续研究提供了依据^[14]。

5.4 麻黄:通过研究炮制对麻黄发汗、平喘作用的影响,进一步发现麻黄蜜炙缓和发汗并增强平喘作用的机理。

结论显示炮制主要在于挥发油类的变化对发汗作用有影响,生物碱和挥发油的变化主要影响平喘^[15]。

5.5 肉桂:肉桂属于温阳药,在治疗心力衰竭疗效方面优于单纯西药治疗^[15]目的评价肉桂治疗心力衰竭的疗效。结论显示作为温阳药之一,肉桂治疗心力衰竭疗效优于单纯西药疗效。

5.6 干姜:为传统意义的温里药之一,既具有温中散寒,也有回阳通脉之效,干姜水提取物的抗凝机理,可能与抗血小板聚集相关。结论显示 RZE 能够改善家兔心脏收缩/舒张功能,可以缓解心力衰竭的症状,且效果随剂量增加而增加^[16]。

5.7 白芥子:作为化痰利气的作用较强,既有可强心宽胸,也可以行气止痛,如果配伍细辛,温肺化饮、镇静止痛之功效,可以改善心衰合并心绞痛的症状。^[17]

5.8 丹参:丹参中的有效生物成份是丹参酮。在对左前降支(LAD)进行结扎从而诱导 HF 模型中,从而建立过氧化氢(H₂O₂)诱导的 H9C2 细胞损伤模型。丹参酮 IIA 可通过激活 AMPK-mTOR 信号通路,从而抑制细胞凋亡和诱导自噬,起到保护心肌细胞、改善心功能的作用^[18]。

5.9 地龙:抗凝血、溶血栓起到双重作用。对健康志愿者,进行临床试验表明:注射用蚓激酶,具有降纤和抑制血小板聚集的作用,可同时作用于内源性凝血系统,短时间内就可以起到溶栓作用^[19]。这些作用均有利于心功能恢复。

5.10 茯苓:味甘,性温,功效暖脾化湿、淡渗利水,以利水液,上通下达,使水湿从小便而出,可治三焦水液。现代药理认为:茯苓可利尿,提高消化功能,还有强心作用^[25]。

5.11 甘草:研究显示甘草苷与 AMPK 通路相关。甘草苷是甘草重要活性成分之一,具有抗氧化和抗炎作用。从而揭示了甘草对 H9c2 心肌细胞氧化损伤的作用机制,科学的提出甘草苷作为抗氧化剂治疗心衰^[26]。

6 总结

慢性心力衰竭是心血管疾病的终末阶段,病因较复杂,病情往往较严重,预后不佳,单用西药治疗,对于改善患者的生活质量及预后不会很理想。我们应遵循古训,发挥中医药在疾病治疗方面的作用,用中医的思维指导临床应用。心衰治疗之路漫长且久远,了解中医药的对于 CHF 治疗的作用机制,将促进中医药在 CHF 治疗和预防方面的现代化。

参考文献:

[1]Circulation, 135(10)(2017), pp. e146-e603, 10.1161/cir.000000000000485

- [2]Lancet, 390(2017), pp. 1981-1995, 10.1016/s0140-6736(17)31071-1
- [3]Circ. Heart Fail. 6(2013), pp. 606-619, 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- [4]Eur. J. Heart Fail. 15(2013), pp. 808-817, 10.1093/eurjhf/hft050.
- [5] 范涛, 周鸿飞. 点校黄帝内经素问 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017.
- [6] 中药对慢性充血性心力衰竭综合征因素的诊疗规律——基于香农熵法的研究 钟曦一杰和学宝 =J. 集成. 医学, 8(11) (2010), pp. 1080-1084.
- [7] 中国中西易杰和立志中国中西一捷和立志 = 钦. J. 整合. 传统西医学, 31(6) (2011), pp. 753-755.
- [8]J·特拉迪特. 下巴. 医学 =Chung i tsa Chih ying Wen pan, 20(1) (2000), pp. 44-47.
- [9]Medicine (Baltimore). 2020Apr;99(14):e19672. doi:10.1097/MD.0000000000019672.
- [10]BMJ Open. 2021 Jul 2;11(7):e047148. doi:10.1136/bmjopen-2020-047148.
- [11]Received 7 October 2021, Revised 10 December 2021, Accepted 13 December 2021, Available online 15 December 2021, Version of Record 15 December 2021.
- [12]J1009-8011(2020)-05-0017-03.
- [13] 蔡辉 1 胡婉英 2 王艳君 3 郭郡浩 1 胡兵 1 张俊慧 1 鹿角方改善充血性心力衰竭患者左心室肥程度的效应 (英文) [J]. 中国临床康复. 2006, (43).
- [14] 崔如意许海玉基于TCMIP V2.0人参治疗心衰质量标志物研究, 中草药. 2019, 50(19).
- [15] 钟凌云祝婧龚千锋张的风炮制对麻黄发汗、平喘药效影响研究, 中药药理与临床. 2008, 24(06).
- [16] 徐香玲 李梦蕾 李伯阳 黄晴 赵英强 温阳药肉桂治疗心力衰竭疗效的系统评价与Meta分析徐香玲; 李梦蕾; 李伯阳; 黄晴; 赵英强 云南中医中药杂志 - 2022.
- [17] 赵晴 张志国 张志军 杨旭光机构地区河南中医药大学第三附属医院心内科 郑州人民医院神经内科 河南中医药大学针灸推拿学院出处《中医研究》2019年第3期 24-26.
- [18] 黄敏华 徐燕 姚成增等. 心力衰竭心气虚、心阳虚、心肾阳虚 3 个不同病程阶段中医药干预临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6):1095-1098.
- [19] 王承利, 张贺, 王洋. 蚓激酶研究进展 [J]. 沈阳部队医药 2010, 23(3): 201.
- [20] 杨明 5 高速逆流色谱分离地龙中抗血栓活性成分的研究 [J]. 中国医药导刊 2010, 12(7):32-35.
- [21]10.3969/j.issn.1008-1089.2013.11.029.
- [22]J Food Biochem. 2022 Oct;46(10):e14351. doi:10.1111/jfbc.14351. Epub 2022 Aug 5.

作者简介:

第一作者简介: 宋忠敏 (1980-) 女, 主治医师, 研究方向: 心肺疾病的中西医研究。

通讯作者: 王乐荣 (1969-) 女, 主任医师, 教授, 山东省著名中医药专家, 研究方向: 针灸治疗疾病的中医研究。