

· 综述 ·

中医药治疗心肌肥厚的研究进展*

李睿智 刘菲菲 吴 琼 王佑华[▲]

摘 要 中医药在改善心肌肥厚方面有着独特优势,本文对近年来中医药治疗心肌肥厚进展作一综述,以期为中西医结合防治心肌肥厚提供新思路。

关键词 心肌肥厚;中药;综述

心肌肥厚(Myocardial Hypertrophy)是在多种生理和病理作用下,如血压、生长发育、心肌损伤等,心脏对持续性的负荷所表现的适应性反应,以心肌细胞的排列结构和体积发生改变为主要表现^[1-2]。心肌细胞在长期压力负荷及神经体液等刺激作用下,发生炎症、钙化、凋亡、纤维化等变化,影响相关信号传导通路,最终导致病理性心肌肥厚的发生^[3]。在心肌肥厚的初始阶段,心脏是以代偿的方式应对这些刺激,且能为机体提供恰当的好处,但长期的刺激终将导致心脏基因的改变、血管和心肌细胞的功能发生障碍,使得失代偿发生,进一步提高心衰及猝死的风险^[4]。

目前,临床上主要有钙通道拮抗剂/钙通道阻滞剂(Calcium Channel Blockers)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(AngiotensinⅡ Receptor Blocker, ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI)等用于治疗心肌肥厚。其中 ACEI/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNI)、 β -受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂是临床一线治疗心衰的“金三角”。近年来,心衰的治疗方案升级为“新四联”的治疗形式,即在原来“金三角”的基础上,联合使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)。尽管“金三角”或“新四联”治疗效果优良,但并未达到理想状态^[5]。目前国内外在中医药干预心肌肥厚的研究中不断取得进展,因此对心肌肥厚发病机制进行探究、寻找新的防治方法,具有非常重要的

理论和临床意义。本文对中医药治疗心肌肥厚的研究作一综述,以期为临床治疗提供新思路。

1 发病机制

既往关于心肌肥厚的研究着重于血管紧张素Ⅱ(AngiotensinⅡ, AngⅡ)、小 G 蛋白、钙信号等信号分子与心肌肥厚之间的联系。近年来相关研究主要集中在细胞代谢、免疫调控等机制作用,且大量研究表明,病理性心肌肥厚与心脏前后负荷、神经体液因子及信号传导机制相关。Mohamed Ba 等^[6]在研究早期蛋白质与心肌容量负荷的关系中,认为心肌肥厚与心脏负荷增大相关,其机制为呼吸链酶的表达影响心肌重塑的氧化代谢。交感神经系统对各种神经递质如 AngⅡ、内皮素等的浓度变化敏感,浓度的异常会刺激交感神经的活性。机体长期处于交感神经兴奋增强的状态,会导致心肌细胞内的蛋白、脂质等变化,引起心肌细胞的病变。丁立群等^[7]通过研究 AngⅡ 诱导的 H9C2 心肌细胞模型,发现相关转录因子 1(RUNX1)参与了心肌肥厚的过程,其机制与下调 SERCA2a 有关。Ott C 等^[8]研究发现,内皮素通过下调自噬来影响心肌细胞的收缩能力,使左心室功能在体内保持。有研究^[9-10]发现,与心肌肥厚的发生、发展密切相关的细胞信号传导通路主要包括 AMP 活化蛋白激酶、c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-Terminal Kinase, JNK)、自噬通路及胞外信号调节激酶等。冯雨菲等^[11]总结中药在心肌线粒体形态、膜电位和酶活性上具有干预作用,通过干预线粒体相关信号,调节其功能及形态,对自噬相关通路的调控是影响治疗作用的关键。

2 病因病机

心肌肥厚有多种临床症状,如头晕乏力、胸闷胸

* 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81873264, No. 82274463);中国政府奖学金(No. 2022GXZ007462)

▲ 通信作者 王佑华,男,医学博士,主任医师,博士研究生导师。研究方向:中医药防治心血管疾病。E-mail: doctorwyh@163.com

• 作者单位 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

痛、呼吸困难等,故可归属于中医学“眩晕”“心悸”“胸痹”等范畴。《灵枢·胀论》记载:“心胀者,烦心短气,卧不安。”“心胀”病证,即与现代医学的心肌肥厚临床症状有相似之处。有学者通过研究《类证治裁·积聚论法》,结合现代心肌肥厚发生、发展等病理学特点,认为心肌肥厚归于微型积证的范畴,将其名为“心积”^[12]。大多数医家认为,痰凝、瘀血长期闭阻心络,从而引发心肌体积的改变,发为心积。

《中医临床诊疗指南——缺血性心脏病》提出,心肌肥厚、心悸等为心肌缺血病的主要症状,治疗应分型论治,针对气虚血瘀证、痰瘀互结证等应当补其不足,泻其有余^[13]。詹家国等^[14]认为,在心肌肥厚病机中,痰瘀互结为重要证候,中药的防治着重于活血化痰,应用上应辨别阴阳虚实,阳虚则温阳化气,阴虚则滋阴生津,气行则痰瘀自消,阴阳平和则气血乃常。曾勇等^[15]提出心肌肥厚的病机是心脏正气亏虚(心肌细胞发生自噬),外邪趁虚而入,整个发生、发展为实邪多、吞噬少的过程。李燕钰等^[16]认为,“痰瘀相关”为心肌肥厚的病机,心肌肥厚发生、发展的病机关键是痰与血相互为用,“痰”附着于血,血因痰而浓稠,两者互结于心形成“窠囊”。赵晓霞等^[17]从络病学阐明心肌肥厚的病理过程,认为久病瘀血入络是病机形成的关键,提出心肌肥厚的治疗以活血通络为主。

3 中医药治疗

近年来,中药在复方、药对和单体等方面的研究为心肌肥厚的中医治疗提供了大量的临床及实验依据,也为心肌肥厚病机研究提供了细胞生物学支持。

3.1 经方或时方 桂枝汤来源于《伤寒论》,由桂枝、白芍、生姜、大枣、炙甘草组成,对外证有解肌和营卫之功,对内证有化气调阴阳之效。《伤寒论》中的许多方子由桂枝汤化裁而来,临床结合患者病情进行辨证论治,治疗上桂枝、白芍的配伍比例也不同。韩晓伟等^[18]研究发现,桂枝汤中桂枝与白芍以 1:1 比例配伍时保护心血管作用的效果最好,可以抑制压力超负荷导致的心肌肥厚,其机制是阻断神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)的表达。

真武汤最早见于张仲景的《伤寒论》,由附子、茯苓、生姜、白芍、白术组成,是温阳利水的经典方。蔡敏等^[19]通过研究《伤寒论》,解析“心下悸”亦属于心悸,由心阳虚,气化失司,水邪上逆凌心所致,因此心肾阳虚证型的心悸,治疗上可以使用真武汤。目前临

床研究也表明真武汤在心肾疾病及心血管并发症防治中效果优良。毛妍等^[20]总结了真武汤的药理作用,发现其具有强心利尿、改善心功能不全、抗氧化、增加心肌收缩力与心搏出量的作用。赖俊等^[21]研究发现,真武汤可以降低尿毒症心肌病大鼠的血浆硫酸吲哚酚(Indoxyl Sulfate, IS)水平,导致心脏细胞的功能显著降低,ERK、p38 MAPK、JNK 等信号通路的传导得到有效控制,心肌组织的肥大相关蛋白表达减少,从而改善肾脏功能,发挥抑制心室肥厚的作用。

生脉饮出自《医学启源》,由人参、麦门冬、五味子组成,具有益气敛阴、生津止汗的功效,是治疗气阴两虚证的代表方。明思彤等^[22]通过网络药理学解析了生脉饮在心肌肥厚大鼠的作用机制,发现生脉饮是通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路从而实现保护心脏的作用,同时生脉饮在预测过程中作用于 HIF-1 等信号通路,参与调控血管生成、氧化应激从而达到抑制心肌肥厚的效果。张赢予等^[23]总结了生脉饮治疗心肌肥厚与心血管疾病的机制,认为其通过发挥抗氧化、抗凋亡、改善心肌纤维化等多种信号通路,降低心肌细胞损伤,提升心脏功能。Sitong Ming 等^[24]研究发现,生脉饮可减少大鼠心肌纤维化,通过增加心脏射血分数(Ejection Fractions, EF)与左心室缩短分数(Fractional Shortening, FS),保护大鼠心肌免受异丙肾上腺素(Isoprenaline, ISO)诱导的心肌肥大损伤,其机制为生脉饮通过抑制 HIF1 α /PPAR 信号通路相关蛋白的表达,激活 PKA 信号通路,从而改善心肌肥厚大鼠的能量代谢紊乱,达到预防或抑制心肌肥厚的效果。

3.2 自拟方 诸多医家认为心肌肥厚的病位在心脏,证为本虚标实,以心气亏虚为本,痰瘀互结于心为标,病理上应属“痰瘀互结”,以此开展相关研究。常欣峰等^[25]认为,正气不足、痰瘀互结是心肌肥厚的病机所在,自拟化痰活血益气方(二陈汤化裁加上葶苈子、黄芪、丹参等中药),发现该方对 Akt 信号起到抑制磷酸化的功效,可以降低 Ang II、ALD 等含量,并改善 ISO 诱导的心肌肥厚。于黎爽等^[26]研究发现,芪参颗粒(由附子、金银花等 6 味药组成)具有抑制小鼠心肌肥厚的作用,其机制主要是通过补气、温阳两类药物调节心脏收缩功能,从而发挥保护心脏的作用。何佳等^[27]研究发现,补肾益气活血复方(由菟丝子、龟板胶、黄精、黄芪、丹参、人参、红花、益母草、三七组成,具有健脾补肾,活血益气填精的功效)在治疗和缓解慢性心力衰竭大鼠心肌肥厚及纤维化中发挥作用,通

过抑制 Wnt 信号通路可能是其机制所在。Yigang Zhong 等^[28]研究发现,党参二苓汤(由党参、茯苓、白术、甘草、防风、巴戟天组成,为四君子汤化裁而成,具有益气健脾,温阳助肾的功效)的作用机制在于抑制心衰小鼠中的 TLR4 信号通路,通过下调 MyD88、NF- κ B 和 MMP9 的表达来减轻心肌炎症损伤,从而发挥抗心肌肥厚作用。

3.3 中成药 心肌肥厚病性以虚实夹杂为主,临床上主要以活血利水治标,温阳、益气养阴以扶正治本,从而达到标本同治的效果。益气强心、活血通络等中成药在提升心功能、逆转心肌肥厚和降低纤维化等方面的作用机制也是学者们关注的重点。

麝香保心丸是益气活血剂,由人工麝香、人参提取物等制成,功效为补气强心。现代药理学研究表明,麝香保心丸具有保护心血管、改善心功能和抑制心室重构等作用^[29]。廖丛娟等^[30]研究发现,麝香保心丸在代谢综合征模型大鼠中,可以减轻心肌肥厚指数,其作用机制与降低大鼠心肌组织尾加压素 II 和其受体有关。庄玉^[31]研究发现,高血压伴心肌肥厚患者的心脏功能水平,在接受麝香保心丸联合西药治疗后降低,表明两者联合使用效果优于单用西药。

心宝丸是理血剂,由附子、鹿茸、肉桂、洋金花、人参等 9 味药组成,具有活血化瘀、温心补肾的作用。何培坤等^[32]研究发现,心宝丸可以抑制 PI3K/AKT 信号和 GSK3 β 的磷酸化,从而起到提高心功能,防治心肌肥厚的作用。

方欢乐等^[33]研究发现,龙生蛭胶囊(由桃仁、地龙、刺五加等 12 味药组成,具有活血逐瘀、行气通络的功效,主要用于治疗气虚血瘀型心脑血管疾病)通过抗氧化和抑制细胞凋亡等作用,从而改善基因缺陷小鼠的心肌肥厚及血脂水平。

3.4 中药药对 目前中药药对在防治心肌肥厚的研究主要集中在减少靶器官损害及预防并发症方面。临床上常见的药对包括人参-鹿茸、茯苓-桂枝等,也有学者从中药药对的抗氧化功效角度,研究在心肌损伤缓解后,其对心肌肥厚的改善和促进血供的影响。

人参-鹿茸药对,人参具有大补元气的作用;鹿茸在《本草纲目》记载具有补肾温阳、强筋骨的作用。现代研究表明,人参具有提高心肌功能与能量代谢的作用,人参提取物中的人参肽,对心肌肥厚等心血管疾病患者具有一定的保护作用^[34];而鹿茸提取物中的活性成分鹿茸多肽具有提高免疫力和抗疲劳衰老等药

理作用^[35]。张楠茜等^[36]阐述人参、鹿茸合用具有阴阳互助,益气填精的功效。张壮等^[37]研究发现,人参-鹿茸药对可以抑制心肌细胞的凋亡,增加心肌细胞 ATP,改善心肌结构,发挥防治心肌肥厚的作用,其机制是使 PI3K/AKT 信号通路激活,从而提升心肌细胞葡萄糖转运蛋白(Glucose Transporter, Gluts)功能。

茯苓-桂枝药对是《伤寒论》中苓桂术甘汤的核心药对,其中茯苓可健脾利水,益气渗湿;桂枝可温阳通络,行经化气。两者配伍具有益气温阳,利水渗湿之功效,主要用于治疗冠心病、心力衰竭等。叶天士在《临证指南医案》中认为茯苓可以引阳入阴,桂枝能疏通营卫,故常配伍二者用以“通阳”,治疗因阳气亏虚而导致的气血瘀滞,经脉不畅之证^[38]。王文琪^[39]等研究发现,对于慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)大鼠,茯苓-桂枝合用可以起到抑制大鼠心肌肥厚的作用,认为其可能与调节血压,降低炎症反应和控制神经内分泌激活有关。

3.5 中药单体 随着液质联用技术及多组学分析或单细胞转录分析等技术的不断应用,中药抗心肌肥厚单体不断被发现。目前对中药活性成分的研究,主要集中在具有活血化瘀、燥湿化痰、益气养阴功效的单体。临床上常用的有丹参、姜黄、人参、黄连等中药单体。

3.5.1 丹参酮 II A 及丹参多酚酸盐 丹参(*Salvia miltiorrhiza*)是活血化瘀之要药,现代研究表明丹参活性成分及其制剂具有良好的保护心血管作用,如改善心肌缺血、心室重构、抗动脉粥样硬化等^[40]。罗敏等^[41]研究发现,丹参酮 II A 能较好地抑制腹主动脉缩窄术(Abdominal Aortic Constriction, AAC)后大鼠心肌肥厚的进程,同时具有逆转左心室肥厚的作用,其机制是通过减少 Ang II 的分泌,从而抑制 PKC/MAPK 信号传导通路。何德全等^[42]研究发现,丹参酮 II A 通过对 PI3K 及 AKT 信号通路进行调节,从而降低心肌组织病变及纤维化程度,改善 ISO 诱导的大鼠血流动力学变化,发挥抗心肌肥厚的作用。

丹参多酚酸盐的主要成分为丹参乙酸镁,具有改善微循环障碍、减轻炎症和纤维化等功效。姜维等^[43]研究发现,丹参多酚酸盐通过抑制 CaN/NFATc 信号途径,从而改善主动脉弓缩窄术(Transverse Aortic Constriction, TAC)小鼠的心功能与心肌纤维化程度,发挥抗心肌肥厚的作用。孙豪杰等^[44]研究发现,丹参多酚酸盐具有抑制小鼠心肌肥厚的作用,同时可以降低

CaMK II 蛋白的表达,是防治心肌肥厚的潜在药物。

3.5.2 姜黄素及四氢姜黄素 姜黄素(Curcumin, Cur)由于具有清除活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)、自噬、抗氧化、抗肿瘤等多种药理学作用^[45],近年来在心肌肥厚中的作用也备受关注。熊凤梅等^[46]研究发现,Cur通过抑制SIRT1的活性、降低心肌纤维化与炎症反应,从而改善TAC引起的心肌肥厚。崔欣欣等^[47]研究发现,Cur可以降低血中细胞微颗粒(Microparticles, MPs)的水平,对压力超负荷型心肌肥厚具有保护作用,其机制与内皮存活率的提升有关。

四氢姜黄素(Tetrahydrocurcumin, THC)是Cur在生物体内代谢的主要产物,具有生物利用度高和抗氧化功能强等作用,功效较Cur稳定。钱妮等^[48]研究发现,THC可以抑制小鼠病理性心肌肥厚的进程,其机制是使SIRT3信号激活,通过减少细胞焦亡,达到减轻心肌肥厚的作用。

3.5.3 人参皂苷 Rg1 中药材人参(Panax Ginseng C. A. Mey.)是补气强身的要药。白参是由鲜参经阳光晾晒干燥而成,其经多次蒸煮、烘干就形成了黑参。曹占鸿等^[49]研究发现,黑白二参的水煎液,可以防止ISO诱导的心肌肥厚大鼠TGF- β /Smad信号发生,通过减少RAAS系统的激活,减轻心肌纤维化,起到防治心肌肥厚的作用,其中黑参的效果要优于白参。

研究发现,人参皂苷具有十余种分离单体,如Re、Rb1、Rg1、Rh1等均属于三萜类皂苷,可通过抗氧化、减少血小板黏附、调节血管舒缩来防治心血管疾病^[50]。现代药理学研究发现,人参皂苷Rg1具有改善心肌肥厚、减少心肌缺血再灌注损伤的作用^[51]。孙娜等^[52]在对Ang II诱导的乳鼠实验中,发现人参皂苷Rg1可提高SIRT1及PGC-1 α 的表达,抑制心肌细胞的能量代谢,从而发挥抗心肌肥厚的作用。

3.5.4 葛根素 葛根素(Puerarin)属于异黄酮类化合物,具有降低炎症反应、清除氧自由基和改善胰岛素抵抗等作用。刘艳丽等^[53]在研究AAC小鼠的实验中,发现葛根素通过抑制心肌纤维化来发挥抗心肌肥厚的作用,其机制与减轻内质网应激有关。蔡依梦等^[54]在细胞实验中发现,葛根素通过调节心肌细胞中lncRNA TUG1及MIAT的表达来发挥抗心肌细胞肥厚的作用,其机制与改善Ang II所诱导的表达有关。王子宽等^[55]在TAC小鼠实验中,发现葛根素可调节Sirt1活性和FOXO1乙酰化的水平,具有改善心脏功能、发挥抗心肌炎症和心肌纤维化的作用,从而抑制心肌

肥厚。

3.5.5 小檗碱 小檗碱亦称黄连素,是一种异喹啉生物碱,具有消炎抗菌的功效,临床上用于治疗痢疾等消化道疾病。寇涂利等^[56]研究发现,盐酸小檗碱通过调控TGF- β 1、P-PTEN表达量来发挥抗心肌肥厚和心肌纤维化的作用,其机制可能与抑制Rho/ROCK信号通路有关。刘盛祥等^[57]在压力超负荷诱导的心肌肥厚大鼠实验中,发现小檗碱可以防治心肌肥厚,其机制与使miR-21-3p及AKT/GSK3 β 表达失活有关。陈志冬等^[58]研究发现,小檗碱对心肌肥厚所引发的心功能损伤具有修复作用,其机制是通过减少I型胶原增生,从而改善大鼠心重指数。

3.6 中医外治 现代研究及临床应用也表明,针刺等外治法对心肌肥厚的干预具有一定的作用。中医学认为,心肌肥厚的病机与其他心血管疾病具有同一性,相关机制的研究也主要集中在具有疏肝理气、宁心安神等作用的穴位上,如内关、百会、太冲、曲池等。针刺治疗心肌肥厚主要以调和阴阳、祛瘀化浊、调畅气机为主,从而达到控制血压,逆转心室重构的作用。

纪智等^[59]研究发现,对自发性高血压大鼠(Spontaneously Hypertensive Rats, SHR)的百会和双侧太冲穴进行电针,可以抑制大鼠心肌肥厚的发展,其机制与调控PI3K/Akt信号转导通路,降低PTEN、ANP的表达有关;该研究者也发现,针刺“百会”“太冲”可以调节大鼠血管中ACE2/Ang(1-7)的表达,发挥调控血压和减轻心肌肥厚的作用^[60]。王海军等^[61]取双侧人迎、曲池、足三里等穴位,对SHR大鼠进行针刺研究,发现具有减轻心肌肥厚、改善心功能和降低血压的作用,其机制与减少心肌肥厚标志物的过表达有关。李佳等^[62]研究发现,电针心肌肥厚大鼠的内关穴能够降低心肌肥厚指数,其机制可能与抑制Raf/MEK/ERK信号通路的激活有关。

4 小结与展望

心肌肥厚在发生、发展过程中,常伴随着复杂的心脏结构和功能的变化,尤其是病理性心肌肥厚与心衰之间有着密切的联系,是发生心衰的主要危险因素。从中医药角度来看,阴阳失调是心肌肥厚的形成原因,内外致病因素和心肌肥厚在新的状态下建立起相对的“阴平阳秘”。中医学的基本原则是辨证论治,注重中成药和中药提取物的研究也是今后的一个趋势。大量研究表明,诸多中药复方、药对、提取物等在

逆转和预防心肌肥厚方面都具有明显的作用,如改善心脏血流动力学、抑制心肌细胞异常凋亡作用、抗心肌细胞炎症反应和纤维化等。同时,中药对自噬信号通路也有显著的调节作用,从而发挥抑制心肌肥厚的作用。但目前中药在自噬相关研究方面较少,这将是未来心肌肥厚相关研究的一个关注点。

尽管中医药在临床治疗心肌肥厚方面效果显著,应用前景良好,但中医药在阐明抗心肌肥厚的作用机制上明显相对薄弱。中西医结合、中医外治研究的相关文献也较少。充分发挥中医药多靶点、多途径的特点,善用中医灵活多变的特色,进一步丰富实验设计及基础研究成果,将有助于拓展相关研究思路。

参考文献

- [1] SCHMIEDER R E, WAGNER F, MAYR M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44):3308-3317.
- [2] PADMANABHAN S, JOE B. Towards precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4):1469-1528.
- [3] 吴冰, 刘小熊, 夏豪. 病理性心肌肥厚分子机制研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(9):997-1000.
- [4] 刘梦迪, 张连峰, 吕丹. 心肌肥厚动物模型及代偿机制研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(8):102-106.
- [5] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 等. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(8):769-781.
- [6] MOHAMED B A, ASIF A R, SCHNELLE M, et al. Proteomic analysis of short-term preload-induced eccentric cardiac hypertrophy [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):149.
- [7] 丁立群, 王玉玖, 杨丽娟, 等. RUNX1 在 Ang II 诱导心肌肥厚中的作用及机制[J]. *滨州医学院学报*, 2023, 46(6):401-405.
- [8] OTT C, JUNG T, BRIK S, et al. Hypertrophy-reduced autophagy causes cardiac dysfunction by directly impacting cardiomyocyte contractility[J]. *Cells*, 2021, 10(4):805.
- [9] LI C Y, ZHOU Q, YANG L C, et al. Dual-specificity phosphatase 14 protects the heart from aortic banding-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through inactivation of TAK1-P38MAPK/JNK1/2 signaling pathway[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(2):19.
- [10] TAN X, LI J, WANG X, et al. Tanshinone II A protects against cardiac hypertrophy via inhibiting calcineurin/NFATc3 pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(3):383-389.
- [11] 冯雨菲, 何贵新, 胡梦弦, 等. 从线粒体功能障碍探讨心血管疾病作用机制及中药复方干预治疗研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(4):97-102.
- [12] 叶小汉, 王婷. 中西医对高血压左心室肥厚认识的探讨:微积分证论[J]. *新中医*, 2012, 44(11):1-3.

- [13] 中华中医药学会发布. 中医内科临床诊疗指南·第一册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020:75-77.
- [14] 詹家国, 宋少飞, 杨颖溪, 等. 心肌肥厚中医证型和中药作用机制的现代研究进展[J]. *天津中医药*, 2023, 40(6):809-816.
- [15] 曾勇, 任卫琼, 文爱珍, 等. 基于正邪理论的局部运用论高血压 LVH 发生的原因:心脏局部邪侵正乏[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 34(10):4836-4838.
- [16] 李燕钰. 心肌肥厚之“痰瘀相关”理论探讨[J]. *陕西中医*, 2004, 25(7):619-620.
- [17] 赵晓霞, 杨传华. 从络病学说探讨高血压左室肥厚[J]. *中医杂志*, 2008, 49(5):473-474.
- [18] 韩晓伟, 王永成, 马度芳, 等. 桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍对盐敏感高血压大鼠心脏交感神经过度激活的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1):81-87.
- [19] 蔡敏, 温俊茂, 谢平霖, 等. 真武汤治疗心血管疾病临床应用探讨[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(2):42-44.
- [20] 毛妍, 梁慧慧, 朱俊平, 等. 真武汤的方证解析与现代研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1):217-225.
- [21] 赖俊, 吴英智, 杭丽玮, 等. 真武汤可延缓尿毒症大鼠心室肥厚[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(1):113-119.
- [22] 明思彤, 刘柳, 阚默, 等. 基于网络药理学探讨生脉饮对心肌肥厚大鼠的保护作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(14):3038-3045.
- [23] 张赢予, 杨国华, 张馨木. 生脉饮对心脏的保护作用及机制研究进展[J]. *巴楚医学*, 2022, 5(1):99-102.
- [24] MING S, KAN M, LIU L, et al. Protective effect of Shengmai in myocardial hypertrophy-induced rats: a genomic analysis by 16S rDNA [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:3188292.
- [25] 常欣峰, 宋春花, 龙笑影, 等. 化痰活血益气方对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠神经内分泌因子以及 Akt 信号磷酸化的影响[J]. *江西中医药*, 2020, 51(1):62-65.
- [26] 于黎爽, 郭淑贞, 黄梦莹, 等. 芪参颗粒及其拆方对压力负荷所致心肌肥厚作用的实验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(4):681-686.
- [27] 何佳, 张艳. 基于 Wnt 通路研究补肾活血复方对心力衰竭大鼠心肌肥厚及纤维化的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(9):13-17.
- [28] ZHONG Y, CHEN L, LI M, et al. Dangshen erling decoction ameliorates myocardial hypertrophy via inhibiting myocardial inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:725186.
- [29] 张芳, 陈国藩, 任开涵, 等. 麝香保心丸对老年慢性心力衰竭患者心功能、心室重构及血管内皮因子的影响[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(12):2006-2009.
- [30] 廖丛娟, 张旭升, 黄战军, 等. 麝香保心丸下调代谢综合征大鼠心肌组织尾加压素 II 及其受体表达的实验研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(15):2414-2417.
- [31] 庄玉. 麝香保心丸联合苯磺酸氨氯地平片、贝那普利对高血压伴心肌肥厚患者心功能的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(1):21-22.
- [32] 何培坤, 顾民华, 徐煜凌, 等. 基于 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路研究心宝丸对慢性心力衰竭大鼠心肌肥厚的影响[J]. *中国中西医结合杂*

志, 2020, 40(12): 1471-1477.

[33] 方欢乐, 李瑶窈, 蔡森, 等. 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠心肌肥厚的抑制作用及其机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 135-139.

[34] REN B, FENG J, YANG N, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome and oxidative stress via modulating SIRT1/NF- κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021; 98: 107841.

[35] 何鑫, 张凤清. 人参鹿茸复方及单组分酒剂对小鼠抗疲劳作用的研究[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(23): 32-36.

[36] 张楠茜, 李春楠, 吕经纬, 等. 基于网络药理学分析“人参-鹿茸”药对治疗阿尔茨海默症的作用机制[J]. 吉林中医药, 2021, 41(7): 943-947.

[37] 张壮, 阙默, 杨擎, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨参茸肽对心肌肥厚大鼠的心肌保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1662-1667.

[38] 钱琳琳, 马晓北.《临证指南医案》对苓桂药对的应用发挥[J]. 江苏中医药, 2021, 53(9): 64-66.

[39] 王文琪, 崔磊, 张馨方, 等. 茯苓桂枝药对对慢性心力衰竭模型大鼠心肌组织血管紧张素 II 受体及血清炎症因子的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1921-1926.

[40] 王静, 董振华, 芦波, 等. 丹参活性成分及制剂在心血管病中的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1453-1456.

[41] 罗敏, 王远敏, 赵福坤, 等. 丹参酮 II A 对腹主动脉缩窄大鼠肥厚心肌血管紧张素 II 受体及 PKC/MAPK 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 53-58.

[42] 何德全, 陈友权, 王世祥. 丹参酮 II A 通过调节 PI3K/AKT 通路对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚及纤维化的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(7): 811-815.

[43] 姜维, 高名, 陆天一, 等. 丹参多酚酸盐抑制主动脉弓缩窄所致的小鼠心肌肥厚的作用与机制[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2021, 55(5): 478-483.

[44] 孙豪杰, 李雅倩, 李行, 等. 丹参多酚酸盐减轻异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌肥厚[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(1): 41-46.

[45] 吕俊刚, 翟莉, 王松涛, 等. 姜黄素在心血管疾病治疗中的研究进展[J]. 中国医药, 2019, 14(11): 1742-1746.

[46] 熊凤梅, 刘瑞萍, 郭焕利, 等. 沉默信息调节因子在姜黄素减轻炎症反应改善压力性心肌肥厚中的作用[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(2): 107-112, 128.

[47] 崔欣欣, 白晓洁, 王起越, 等. 姜黄素通过降低压力超负荷心肌肥厚大鼠循环微颗粒水平改善内皮功能发挥心脏保护作用[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 916-921.

[48] 钱妮, 纪兆乐, 周海佳, 等. 四氢姜黄素通过调控 SIRT3 信号抑制细

胞焦亡减轻心肌肥厚小鼠心肌损伤[J/OL]. 山西医科大学学报, 2023, 54(6): 761-769.

[49] 曹占鸿, 阙俊明, 张艳红, 等. 基于 TGF- β /Smad 信号通路探讨白参和黑参防治心肌肥厚的作用与机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2569-2574.

[50] 张洁. 人参皂苷在心血管系统药理作用的研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(7): 141-144.

[51] 吕丽娜, 姜丽红. 人参皂苷 Rg1 对心血管系统的药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(6): 83-86.

[52] 孙娜, 王洪新, 鲁美丽. 人参皂苷 Rg1 通过 SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制 Ang II 诱导乳鼠心肌细胞肥大的研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 69-73.

[53] 刘艳丽, 董文婷, 尚福军, 等. 葛根素抑制内质网应激减轻压力负荷引起小鼠心肌肥厚实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(2): 123-127.

[54] 蔡依梦, 翟昌林, 钱钢. 葛根素通过 lncRNA TUG1 或 MIAT1 抑制心肌肥厚进程的研究[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 25-29.

[55] 王子宽, 李菁华, 李炜, 等. 葛根素激活 Sirt1 抑制炎症和纤维化减轻压力负荷诱导小鼠心肌肥厚的研究[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10): 12-18.

[56] 寇涂利, 尹立雪, 罗浩柔, 等. 基于 Rho/ROCK 通路观察盐酸小檗碱干预心肌肥厚作用机制研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(1): 6-10.

[57] 刘盛祥, 黄宇鹏, 杨国康, 等. 小檗碱对大鼠压力超负荷肥厚心肌组织 miR-21-3p 表达的影响及其干预心肌肥厚的作用机制[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(9): 879-882, 898.

[58] 陈志冬, 唐坎凯, 刘凤琪, 等. 小檗碱对心肌肥厚大鼠模型心功能的影响[J]. 中国现代医生, 2020, 58(23): 38-40, 193.

[59] 纪智, 王紫娟, 袁静云, 等. 电针对自发性高血压大鼠心肌肥厚的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(5): 427-432.

[60] 纪智, 袁静云, 王紫娟, 等. 针刺对自发性高血压大鼠心肌 ANP、ACE2 表达和 Ang(1-7)/Ang II 比值的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(17): 4-8.

[61] 王海军, 刘高峰, 郭继龙, 等. 针刺膻穴“降压方”对自发性高血压大鼠心肌肥厚的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1915-1920.

[62] 李佳, 吴松, 唐宏图, 等. 电针内关穴对心肌肥厚大鼠 Raf、ERK1/2 及 p-ERK1/2 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1335-1339.

(收稿日期: 2023-12-28)

(本文编辑: 黄明愉)