

基于“虚、毒、瘀”浅述芪参颗粒治疗慢性心力衰竭 气虚血瘀证中医理论依据

刘俊杰¹ 赵慧辉^{1,2,3} 张 建¹ 孙晓丽¹ 王金平¹ 王 娟^{1,2,3} 王 伟^{1,2,3}

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 方剂与证候基础研究北京市重点实验室,北京,100029;

3 方剂与证候基础研究教育部重点实验室,北京,100029)

摘要 慢性心力衰竭是临床常见病、复杂病,越来越多的研究发现,“虚、毒、瘀”构成了慢性心力衰竭的病机要素。基于此,王伟教授创制了芪参颗粒一方,取其益气温阳、活血化瘀、清热解毒之功,而行改善心功能、减轻心室重构之效。基于“虚、毒、瘀”三要素,阐述其在心力衰竭发病过程中的作用,并对芪参颗粒的组方依据及其基础研究成果进行解释分析,或可为慢性心力衰竭的中医治疗提供思路和参考。

关键词 慢性心力衰竭;芪参颗粒;气虚血瘀证;虚;毒;瘀

Explaining the TCM Theoretical Basis of Qishen Granules in the Treatment of Chronic Heart Failure with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome from the Perspective of “Deficiency, Toxicity, Stasis”

Liu Junjie¹, Zhao Huihui^{1,2,3}, Zhang Jian¹, Sun Xiaoli¹, Wang Jinping¹, Wang Juan^{1,2,3}, Wang Wei^{1,2,3}

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Beijing Key Laboratory of Syndrome and Prescription Basic Research, Beijing 100029, China; 3 Ministry of Education Key Laboratory of Syndrome and Prescription Basic Research, Beijing 100029, China)

Abstract Chronic heart failure is a common and complex disease. More and more studies have found that “deficiency, toxicity and stasis” constitute the pathogenesis of chronic heart failure. Based on this, Prof. Wang Wei created the “Qishen Granules”, taking the functions of nourishing qi and warming yang, promoting blood circulation, clearing heat and detoxification, and improving heart function and attenuating ventricular remodeling. Based on the 3 elements of “deficiency, toxicity and stasis”, this paper described their roles in the pathogenesis of heart failure, and elaborated on the formula basis and basic research results of Qishen Granules, which may provide ideas and references for the treatment of chronic heart failure.

Key Words Chronic heart failure; Qishen Granules; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Deficiency; Toxicity; Stasis

中图分类号:R256.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.019

慢性心力衰竭指由任何初始心肌损伤引起心脏结构或功能变化,导致心室泵血和(或)充盈功能低下的一种复杂的临床综合征^[1]。中医并无慢性心力衰竭病名,但有关慢性心力衰竭的记载从症状、体征,病因、病机,治法、治则,到方药施治则自古有之,并散见于各家著作中。根据临床表现,其可归属于“怔忡”“心悸”“喘证”“支饮”“水肿”等范畴,原发病则包括“胸痹”“心痹”“眩晕”“消渴”等。本团队王伟教授基于多年在慢性心力衰竭基础和临床流行病学研究方面所取得的成果,认为慢性心力衰竭的病机要点在于“虚、毒、瘀”,并以真武汤和四妙勇安汤为基础,化裁出芪参颗粒一方(又名益心解毒方),取其益气温阳、活血化瘀、清热解毒之效,主治慢性心力衰竭气虚血瘀证。本文立足于“虚、毒、

瘀”,浅析芪参颗粒治疗慢性心力衰竭气虚血瘀证的中医理论依据。

1 中医学对慢性心力衰竭病机的认识

无论是最近的《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[2]还是《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[3]均认为慢性心力衰竭是本虚标实之证,其中本虚为基本要素可决定病势,标实为变动因素可影响病情,两者消长则可决定病情演变。

1.1 本虚者,气虚为本 《素问·逆调论》“若心气虚衰,可见喘息持续不已”,即是对慢性心力衰竭“喘”这一症状的记载。而《伤寒论》“心水为病,其身重而少气,不得卧”“水停膈下,咳逆倚息,短气不得卧,其形如肿,为支饮”,则将心力衰竭发病时的喘促、乏力、端坐呼吸、水肿等表现更为详实地记录下

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2017YFC1700102)——心衰气虚证的辨证标准研究;北京中医药大学创新团队(2011-CXTD-06)

作者简介:刘俊杰(1992.05—),男,博士研究生,研究方向:中西医结合防治心血管病,E-mail:827022079@qq.com

通信作者:王伟(1964.09—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治心血管病,E-mail:wangwei26960@126.com

来。可以发现,虽然两大经典著作对慢性心力衰竭的描述详略不同,但均落实到了“少气”上。

正如《难经·八难》云:“气者,人之根本也”,心主血脉功能的维持有赖于心气的充沛及其推动功能的正常。而当心脏自病其气亏虚,或因他脏之病累积于心,如因肺之治节失司,或因脾病生化乏源,或因肾精亏损,以致心血失荣不能生气,一则心营气亏则生血无能,再则心气虚则行血乏力,血不行则“脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”矣。而气虚为阳虚之渐,随着病情进展,气虚日久,可致心阳虚损,一方面,上焦阳气不足,下焦阴寒则可上逆犯心,发为胸痹,如《类证治裁·胸痹》^[4]云:“胸痹,胸中阳微不运,久则阴乘阳位而为痹结也”;另一方面,心阳不足,则脾肾失煦,水饮内生,凌心犯肺,加重病情,如《丹溪心法·惊悸怔忡六十一》^[5]云:“心虚而停水,则胸中渗漉,虚气流动,水既上乘,心火恶之,心不自安,使人有怏怏之状,是则为悸”。

而心之气、血、阴、阳相互关联,心阳虚损,初则阴寒内盛,久则阳损及阴,虚热内生,进而灼阴生瘀;再者,因血为气母,阴血亏虚,又可进一步使阳气乏源,从而形成恶性循环。心为五脏六腑之大主,其气血阴阳亏损,亦可累积他脏,他脏受累又可反向损及于心,终致不治。本团队曾先后2次对涉及西北、华北、东北、华东、华中共15家医院的778例慢性心力衰竭患者开展中医证候分布规律的研究,发现气虚证是慢性心力衰竭患者最基本的证候,气虚血瘀证则是最为常见的两证组合,且主要分布于心功能II-III级的患者^[6-7]。可见,心力衰竭之虚,其本在气,其脏在心,关联五脏。

1.2 标实者,瘀、毒为患

1.2.1 血瘀贯穿始终 《素问·痹论》云:“心痹者,脉不通”,指出心痹之因,在于心脉痹阻。若以现代医学辅助理解则可粗略解释为,心脉部分瘀阻可为胸痹,完全瘀阻则可为真心痛,病至后期则为慢性心力衰竭。而慢性心力衰竭血瘀状态的形成可由多种因素导致。

气虚可致血瘀。如前所述,气虚可致生血乏源,行血无力,从而血运滞涩,脉络瘀痹。王清任《医林改错》^[8]即提出:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”。

热灼可致血瘀。一则因气虚生瘀,而瘀阻日久可蕴结化为火毒,而火热又可伤津耗液,进一步加重血瘀状态;二则气虚日久可及阴血,阴虚生热也可灼伤阴津;三则气虚亦可致气机郁滞,郁滞则又可化热

灼阴。

寒凝可致血瘀。心气虚极则心阳虚损,血行脉中,无以温煦,则血脉拘挛而循行涩滞。《素问·调经论》即云:“寒独留则血凝泣,凝则脉不通”。

痰浊可致血瘀。一方面慢性心力衰竭常兼痰浊为患,另一方面气之运化失常,除血液循行异常外,亦会引起津液运化失常,则可酿生痰浊。痰饮入血,一则阻滞气机,而致血瘀;二则痰血互结,痰瘀壅络。

1.2.2 毒为病机关键 《金匱要略心典》^[9]云:“毒者,邪气蕴蓄不解之谓也”。

广义之毒,指一切可以损害机体结构和功能的致病因素;狭义之毒,则指具体的致病因素^[10]。引起慢性心力衰竭之毒邪,按其性质划分,以瘀毒、热毒为主。

瘀毒为患主要见于瘀血不化,蕴蓄不解,久而酿毒。热毒致病则包含2种情况:一种是外来热毒直接灼络伤心,如六淫或时气失常所化外来之毒,引起病毒性心肌炎或风湿性心脏病,而机体本虚无以御邪,继而心力衰竭者;另一种为瘀毒不化,继而生热,使瘀热为患,火热之邪胶结不解又可形成热毒^[11-12],煎熬阴液,日久痹阻心脉,最终导致心力衰竭的发生。

2 慢性心力衰竭中医治则治法

由上述分析可知,慢性心力衰竭的发病是本虚、血瘀、毒邪胶着共患的结果,三者可互为因果,又以气虚为本,血瘀贯穿始终,热毒为关键。因此,针对慢性心力衰竭最常见的证型——气虚血瘀证,当以益气温阳、活血化瘀、清热解毒为大法,温其心阳,通其血脉,解其热毒。而其他证型则可以此为据,兼以调整。如以《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》给出的3大类证型为例,气虚血瘀或兼痰饮、气阴两虚血瘀或兼痰饮、阳气亏虚血瘀或兼痰饮,只需在此治疗大法之上分别守方或者着重滋阴、温阳,并根据痰饮状态决定是否需要施加祛痰化饮之法。

3 芪参颗粒方解

芪参颗粒(又名益心解毒方)化裁自真武汤及四妙勇安汤,方由黄芪、丹参、附子、玄参、金银花、甘草6味药物组成。该方以黄芪为君,其甘能益气,其温能助阳,合大热之附子使心阳得温,使心血不寒,合功同四物之丹参,使心血不瘀;玄参、金银花同用,则阴液可滋,热毒可解,再合丹参,则瘀毒能除;一味甘草,合黄芪为佐助,共益心气,合附子为佐制,以缓其毒,兼以调全方。该方补气与活血并举,使气得充、血得行,补而不滞;温补与解毒同用,温而不燥,

凉而不遏。临证中气虚甚者,加太子参、党参、人参、西洋参等;阳虚甚者,加桂枝、肉桂、干姜等;阴虚甚者,加生地、熟地、白芍、麦冬、天冬等;血瘀甚者,加桃仁、红花、川芎、牡丹皮等;热毒甚者,加苦参、黄芩、黄连等;水饮甚者,加茯苓、白术、葶苈子、泽泻等。总之,有是证用是方,据证而加减,以全灵活化裁之功。

4 芪参颗粒基础研究成果

本团队多年来在探索芪参颗粒治疗慢性心力衰竭药理作用机制的研究上,做了大量工作,也取得了很多成果。林阳等^[13]对慢性心功能不全小型猪模型采用芪参颗粒(益心解毒方)进行干预后发现,与模型组比较,小型猪的心功能得到显著提升,血流动力学状况得到改善。李春等^[14-15]研究发现,芪参颗粒可以在改善心力衰竭大鼠心功能的同时,有效减少心力衰竭大鼠左室内径、改善心室重构,而这种作用的实现与降低血浆中血管紧张素Ⅱ、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性有关。在此基础上,解华等^[16]发现,该方减轻心室重构的作用,与抑制信号转导子和转录激活子3(STAT3)蛋白及基质金属蛋白酶(MMP9)蛋白的表达有关。冯玄超等^[17-18]的研究表明,该方可以明显下调心力衰竭大鼠心肌组织中NADPH氧化酶(NOX4)的表达,促进血小板—内皮细胞黏附分子(CD31)和血管内皮生长因子的表达,进而调控受损心肌组织的氧化应激反应并促进血管新生,从而保护心肌功能。近来团队研究又发现^[19],芪参颗粒能够通过调节PI3K/Akt-P53凋亡途径来介导其抗心肌细胞凋亡,发挥保护心肌的作用。而芪参颗粒的解毒作用以及抗心肌纤维化,则是通过抑制TNF- α -NF- κ B和IL-6-STAT3途径介导的炎症反应来实现的^[20]。

5 小结

综上所述,慢性心力衰竭是以气虚为本,瘀毒为标,虚实错杂的疾病,其治疗当立足于虚、毒、瘀。芪参颗粒功能益气温阳、活血化瘀、清热解毒,无论是临床前的基础研究还是临床实证,均显示出了良效。而以其方为基本方,以其组方之法为基本方法,进行灵活加减配伍,可以为慢性心力衰竭的中医治疗提供参考。

参考文献

[1]中华医学会心血管病学分会,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2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.

[2]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].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.

[3]毛静远,朱明军.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258-1260.

[4]林佩琴编著.类证治裁[M].太原:山西科学技术出版社,2010:377-378.

[5]朱震亨.丹溪心法[M].北京:中国中医药出版社,2008:177-178.

[6]王娟,陈婵,张鹏,等.630例慢性心力衰竭患者中医证候分布规律研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(8):567-571.

[7]孟永梅,陈婵,王伟.148例慢性心力衰竭患者中医证候分布规律研究[J].天津中医药,2017,34(7):446-450.

[8]王清任.医林改错[M].北京:中国医药科技出版社,2011:46.

[9]尤怡.金匱要略心典[M].北京:人民军医出版社,2009:33.

[10]郑洪新.中医基础理论专题研究[M].北京:人民卫生出版社,2009:246.

[11]赵地,郭伟星,姜红菊,等.冠心病从虚瘀毒论治探讨[J].南京中医药大学学报,2015,31(4):307-309.

[12]李鑫辉,黄森鑫,杜建芳,等.从中医“瘀”“热”“毒”浅析活血清营解毒法治疗冠心病胸痹的理论依据[J].北京中医药大学学报,2017,40(2):112-115.

[13]林阳,仇琪,杨克旭,等.益心解毒方对Ameroid缩窄环致心功能不全小型猪血流动力学的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(5):1280-1282.

[14]李春,王勇,欧阳雨林,等.益心解毒方改善心梗后心力衰竭大鼠心功能的作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):165-168.

[15]李春,王勇,欧阳雨林,等.益心解毒方对心力衰竭气虚血瘀证大鼠血流动力学影响的实验研究[J].中西医结合学报,2012,10(5):577-583.

[16]解华,麻春杰,郭淑贞,等.益心解毒方对大鼠心肌细胞内活性氧水平及信号转导通路的影响[J].医学研究杂志,2015,44(4):29-32.

[17]冯玄超,郭淑贞,廉洪建,等.益心解毒方对气虚血瘀证心力衰竭大鼠心肌组织中NOX2和NOX4的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2535-2538.

[18]冯玄超,郭淑贞,武志黔,等.益心解毒方对气虚血瘀证心力衰竭大鼠心肌组织中血小板—内皮细胞黏附分子和血管内皮生长因子表达的影响研究[J].环球中医药,2015,8(4):419-423.

[19]Chang H, Li C, Wang Q, et al. QSKL protects against myocardial apoptosis on heart failure via PI3K/Akt-p53 signaling pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):16986.

[20]Li C, Wang Y, Qiu Q, et al. Qisheniyiqi protects ligation-induced left ventricular remodeling by attenuating inflammation and fibrosis via STAT3 and NF- κ B signaling pathway[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e104255.

(2018-06-12 收稿 责任编辑:芮莉莉)