

四逆汤治疗心血管疾病作用机制的研究进展

邓嘉星¹, 李成林², 张远照¹, 赵旋¹, 匡朋¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 四逆汤; 心血管疾病; 综述; 学术性

[中图分类号] R289.51 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.07.066

四逆汤是《伤寒论》中的经典名方,方由生附子一枚、干姜一两半和炙甘草二两组成,具有回阳救逆之效,是辨治少阴阳虚阴寒证的重要代表方,主治少阴病如阳虚欲绝、冷汗、四肢厥逆、下利清谷、脉微欲绝等症。历代医家通过对四逆汤进行加减化裁,使其治疗范围不再局限于少阴,还扩大至太阳、阳明、少阳等病变。现代医学上的临床应用上,四逆汤被广泛用于治疗心力衰竭、休克、冠心病心绞痛、心肌梗死等疾病。现代药理研究已表明,四逆汤具备强心、抗休克、舒张血管、抑制炎症、抗氧化及免疫调节等多种药理作用。现对四逆汤防治心血管疾病作用机制的研究进展予以综述,以期为该药的深入研究和开发提供参考。

1 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用

氧化应激和早期炎症反应是心肌缺血再灌注损伤的两个主要病理机制^[1-2]。在缺血心肌再灌注过程中,大量氧自由基和活性氧的产生可以直接损伤心肌细胞,造成心肌细胞结构损害与功能改变,导致细胞破坏甚至死亡。而SOD具有清除超氧阴离子自由基的作用,可以保护心肌细胞,MDA含量可反映脂质过氧化程度,间接反映细胞损伤,是反映氧自由基的产生及引发脂质过氧化反应程度的指标^[3]。除此以外,缺血再灌注损伤会引起炎症反应导致细胞因子的大量释放。促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等

可诱导白细胞迁移至缺血组织区域,进一步释放更多的促炎细胞因子,加重缺血损伤^[4]。如何有效减少上述两个反应所带来的病理损害,是寻找心肌缺血再灌注保护方法的新思路。赵小祺等^[5]通过观察四逆汤预处理对急性心肌梗死大鼠氧化应激的变化,得出四逆汤能下调心肌梗死大鼠血清中MDA的含量,并升高SOD、GSH-Px活性的结论。蒋燕萍等^[6]在研究四逆汤及组方配伍对大鼠缺血心肌影响时,不仅证明了四逆汤能够下调心肌中MDA、乳酸的含量,升高心肌中SOD、GSH-Px的活性,还表明该方可减少血清中LDH、CK、AST等心肌酶的释放,有效减少缺血大鼠的心肌损害,同时,也侧面体现了四逆汤对心肌缺血再灌注损伤的保护作用不单通过抗氧化应激途径来实现,而是多环节、多靶点的共同调控作用。另外,程丽飞等^[7]研究表明,四逆汤能够降低缺血缺氧大鼠心肌细胞上清中TNF- α 的含量,通过减少细胞TNF- α 的释放,抑制炎症反应的发生,减少H9C2的凋亡,增加心肌细胞的存活率。

四逆汤分别通过干预氧化应激和炎症反应两大机制,有效降低了缺血心肌再灌注时的损害。除此以外还有研究团队指出,四逆汤干预大鼠心肌缺血代谢的作用机制还涉及到从氨基酸到蛋白质到细胞的转运,以及最基本的三羧酸循环^[8],充分体现了四逆汤多通道、多环节、多靶点的治疗优势。

第一作者:邓嘉星,男,2016级硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病

- [6] 李继平,王庆江,赵国志,等. 上唇系带视诊诊断肛肠病[J]. 针灸学报,1989(3):18.
- [7] 马学成,陈永祥. 348例肛肠病人上唇系带观察对痔、瘘诊断的探讨[J]. 贵阳中医学院学报,1984(4):15-16.
- [8] 张文俊,黄清容. 切除上唇系带“痔反应点”治疗痔疮初步报告[J]. 湖南中医学院学报,1985(4):19.
- [9] 沈志忠. 上唇系带点刺治疗痔出血[J]. 江苏中医,1987(8):47.
- [10] 张一民. 关于龈交斑的某些知见[J]. 哈尔滨中医,1960(7):57.
- [11] 唐家兴. 察唇系带诊痔法[J]. 中国临床研究,1993(1):60-61.
- [12] 张家兴,谷孝令. 观察唇系带诊断痔瘕的体会[J]. 辽宁中医杂志,1984(12):21.
- [13] 潘祖扬,吕信兰. 上唇系带封闭治疗肛门部疾患[J]. 江苏

中医杂志,1981(2):23.

- [14] 周用浩,林青云. 腰痛与上唇系带反应点的关系——附145例分析[J]. 新中医,1981(12):38-39.
- [15] 郑进,郭振球. 胃脘痛血瘀证患者唇黏膜微循环的初步研究[J]. 云南中医学院学报,1990,13(1):1-4.
- [16] 郑进,郭振球. 胃脘痛唇黏膜微循环检测与中医辨证关系之初探[J]. 云南中医杂志,1990,11(1):1-3.
- [17] 郑进,郭振球. 微观望唇与诊病辨证——附270例常见病的唇微循环检测分析[J]. 湖南中医学院学报,1990,10(3):136-137.
- [18] 陈鹤松,耿丽梅. 唇颊亮度值比值对脾虚状况诊断价值的探讨[J]. 时珍国医国药,2012,23(7):1767-1768.
- [19] 张颖清. 全息生物学(上册)[M]. 北京:高等教育出版社,1989:76. (收稿日期:2018-11-11)

2 纠正心功能损伤

心肌能量代谢障碍或许是引起心力衰竭时心室扩大和功能异常的主要病理学机制,这一新观点在学界内引发了相当大的关注^[9]。心力衰竭发生时体内氧气的供需之间出现了平衡失调,线粒体的作用发生改变,从消耗脂肪酸为主逐渐改为消耗葡萄糖,磷酸化反应减少,使得ATP合成下降,AMP与ADP水平上升,结果导致心功能的一步步恶化。以此为基础,缪萍等^[10]通过观察四逆汤作用于心力衰竭大鼠心肌时能量代谢的变化,得出结论四逆汤能有效提高心力衰竭大鼠心肌的ATP含量,从而维持心脏收缩功能和保障正常的能量代谢,并且能够降低脂肪酸、葡萄糖、乳酸及氨基酸等能量物质代谢障碍的出现,阐明了四逆汤可通过纠正心力衰竭时心肌细胞的能量代谢障碍发挥出心肌保护作用。

Mn SOD作为线粒体内特异清除自由基的抗氧化酶,其含量反映了线粒体清除自由基的能力^[11]。过多的氧自由基可作用于心肌细胞的不饱和脂肪酸,导致过氧化脂质受损。脂质过氧化反应可以生成具有细胞毒性的MDA,继而造成膜损伤,损害心肌细胞膜和线粒体膜的完整性。赵明奇等^[12]研究表明,四逆汤能够上调心肌细胞线粒体Mn SOD的活性,降低MDA的水平及肿胀程度。除此之外,四逆汤还能够明显减少Cyt-C及AIF蛋白的释放及Caspase-9和Caspase-3蛋白酶活性,减少细胞的凋亡,以此说明四逆汤可通过对抗线粒体氧化损伤,维持线粒体的完整性和正常功能等多个靶点来改善心肌细胞的能量代谢,降低氧化应激导致的损害程度,减少心肌细胞的凋亡,从多个途径及通路改善心功能,防治心力衰竭的发生发展。

信号转导通路是心肌细胞内的一条新的致心功能恢复的信号转导通路^[13-14]。其中CaN是细胞内Ca²⁺敏感的信号物质,在心力衰竭的发生发展过程中发挥着特殊作用。细胞内Ca²⁺的上升是开启该信号通路的初始信号。细胞中Ca²⁺上升时,CaN可导致核转录因子NFAT3脱磷酸,并且转位入核,接着和另外一个转录因子GATA4相互作用,结果导致心力衰竭。党万太等^[15]通过运用四逆汤对心力衰竭模型大鼠进行干预治疗,经治疗后心力衰竭小鼠的心肌组织内Ca²⁺含量上升,CaN活性下降,NFATc/β-actin吸光度比值大大降低,说明四逆汤的有效成分能够有效降低该信号通路的活性,显著改善心功能,纠正心力衰竭。除此之外,同时,该研究团队还发现四逆汤在治疗心力衰竭过程中,能有效降低IL-2、IL-4,进而减少了IFN-γ、TNF-α等细胞因子的产生,减少了心肌损害,有效保护心功能^[16]。

3 抑制心肌纤维化

心肌纤维化是多种心血管疾病发展到某阶段的共同病理改变,同时,也是心功能障碍、心脏骤停及心律失常等疾病的独立预测因子,是心脏重构的一大病理特征^[17]。TGF-β₁是胶原纤维和其他细胞外基质成分合成和沉积的强有力的始动因子,是心血管系统最重要的异构体,参与了

对基质金属蛋白酶系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及炎症和免疫系统的调节,能增加I型前胶原的合成增加,抑制细胞外基质的降解,使细胞外基质沉积,促进心肌纤维化^[18-19]。廖火城等^[20]通过观察四逆汤对大鼠心肌纤维化的干预作用,发现四逆汤能有效下调大鼠的血浆中血管紧张素转换酶II和TGF-β的水平,并且能够降低血浆中TGF-β₁mRNA的表达,反映了四逆汤不仅能够通过抑制RAAS系统的表达,降低血浆中Ang II的水平,还参与了抑制TGF-β₁的蛋白生成和基因表达,通过多靶点防治心肌纤维化,阻止心肌纤维化的发生和发展。另外根据TGF-β₁主要是通过Smads信号诱导其下游因子表达而产生纤维化效应^[21],有研究团队发现经四逆汤干预后,大鼠的Smad2蛋白及基因表达可明显下调,而Smad7蛋白及基因表达则上调,反映了四逆汤对心肌纤维化的干预作用还与调节Smads信号转导通路有关^[22]。

过氧化物酶体增殖物激活受体是一类由配体激活的核转录因子,在抑制心肌纤维化过程中也同样起着重要作用,可通过作用于胶原代谢、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、致纤维化相关调控因子以及炎症反应等途径预防和改善心肌纤维化^[23]。陈宇等^[24]研究表明,四逆汤能够抑制心肌纤维化大鼠心肌组织内的PPARα、PPARγ蛋白表达、减少炎症因子ICAM-1的释放和降低细胞因子TGF-β₁的血浆水平。从多个途径发挥出降低心肌纤维化大鼠的心脏重量指数、降低心肌间质胶原容积分数以及心肌羟脯氨酸含量,改善心肌纤维化的作用。另外还有研究团队推测四逆汤可通过抑制RhoA/ROCK信号通路,使得eNOS的表达上调,从而减少氧化应激,从而发挥抑制心肌纤维化的作用^[25]。

4 改善血管内皮功能

长期高血脂可促使血管内皮细胞产生自由基,氧化生物膜中多价不饱和脂肪酸,引起细胞损伤,还对血管内皮细胞合成、释放内皮素和一氧化氮的功能也有损伤作用^[26]。杨舟等^[27]以高血脂症合并动脉粥样硬化兔为模型,通过四逆汤进行干预,结果表明,四逆汤可显著减少血中内皮素的含量,并提高动脉血中一氧化氮的含量,通过干预内皮素和一氧化氮含量,发挥扩张血管、抑制血管收缩、降低主动脉中内皮细胞的炎性反应、减少脂质颗粒的沉积等多种作用,达到减少斑块的厚度及面积,减少动脉硬化斑块的形成,预防动脉硬化的发生和发展。另外,四逆汤还可以降低与高血脂症合并动脉硬化家兔的LDL、Apo-B的血清含量,升高HDL、Apo-A在血液中的含量,进而使HDL/LDL和Apo-A/Apo-B保持在一个较高的水平,故四逆汤对于HLP合并AS血脂代谢有良性调整功效的作用^[28]。前列环素是内皮源性血管舒张因子,具备扩张血管、抑制血小板聚集等作用。葛迎春等^[29]发现,四逆汤提取物对在病理状态下内皮细胞释放的PGI₂表现出良好的配伍增效关系,提示四逆汤对病理状态下的机体有治疗作用,与舒张血管的功能密切相关。

5 小 结

四逆汤药简而力专效宏,配伍严谨,在抗心肌缺血、心功能不全、动脉粥样硬化等方面的临床应用越来越广泛。大量的文献研究表明,四逆汤具有减少氧化应激反应、消除炎症反应、改善心肌能量代谢障碍、调节信号通道、保护缺血心肌再灌及舒张血管等药理作用,这为四逆汤的研究及应用提供相关性科学依据。但由于四逆汤具有多方位多靶点、调节多种生物途径的作用,其有效成分极其复杂,在对其分子水平的机制研究方面我们仍需要更深入的探讨和研究。

参考文献

- [1] Xiang Y,Zhao H,Wang J,et al. Inflammatory mechanisms involved in brain injury following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation[J]. *Biomed Rep*,2016,5(1):11-17.
- [2] Panth N,Paudel KR,Parajuli K. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease[J]. *Advances in Medicine*, 2016,2016(5):9152732
- [3] Feng L,Ke N,Cheng F,et al. The Protective Mechanism of Ligustrazine Against Renal Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Journal of Surgical Research*,2011,166(2):298-305.
- [4] Minhas G,Sharma J,Khan N. Cellular Stress Response and Immune Signaling in Retinal Ischemia - Reperfusion Injury[J]. *Frontiers in Immunology*,2016,7(1):444.
- [5] 赵小祺,王晓玲,焦宏,等. 四逆汤与福辛普利预处理对急性心肌梗死大鼠氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*,2014,34(5):1323-1325.
- [6] 蒋燕萍,曹丽梅,彭伟,等. 四逆汤及不同组方配伍对大鼠心肌缺血影响的对比研究[J]. *中草药*,2016,47(4):630-633.
- [7] 程丽飞,王华林,李敏. 四逆汤及拆方对缺血缺氧大鼠心肌细胞H9C2保护作用的探讨[J]. *中药药理与临床*,2018,34(1):28-32.
- [8] 吴德坤,郑景辉,张新春,等. 基于文献的四逆汤干预心肌梗死模型代谢组的生物信息学分析[J]. *中药新药与临床药理*,2017,28(3):400-405.
- [9] Stanley WC,Recchia FA,Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart[J]. *Physiological Reviews*,2005,85(3):1093.
- [10] 缪萍,裘福荣,曾金,等. 四逆汤及其不同配伍方对心力衰竭大鼠心肌能量代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*,2016,34(1):42-45.
- [11] Gilca M,Stoian I,Atanasiu V,et al. The oxidative hypothesis of senescence. [J]. *Journal of Postgraduate Medicine*,2007,53(3):207-213.
- [12] 赵明奇,吴伟康,赵丹洋,等. 四逆汤抗阿霉素性心衰心肌细胞线粒体凋亡机制探讨[J]. *中国热带医学*,2010,10(7):844-845,852.
- [13] Polovlkova OG,Makeeva OA,Lezhnev AA,et al. Expression profile of calcineurin pathway genes in myocardium tissues in relation to ischemic heart remodeling in humans[J]. *Mol Biol*,2013,47(3):433-440.
- [14] Booz GW. Putting the brakes on cardiac hypertrophy: exploiting the NO - cGMP counter - regulatory system. [J]. *Hypertension*,2005,45(3):341-346.
- [15] 党万太,苗维纳,杨晓放,等. 基于钙调磷酸酶 - 活化T细胞核因子3信号转导通路探究四逆汤治疗心力衰竭的分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*,2011,17(22):201-204.
- [16] 党万太,苗维纳,杨晓放,等. 去磷酸化NFATc蛋白的相对表达与四逆汤治疗心力衰竭的机制分析[J]. *中药药理与临床*,2011,27(4):1-3.
- [17] Hu SS,Kong LZ,Gao RL,et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China,2010[J]. *Biomed Environsci*,2012,25(3):251-256.
- [18] Gong K,Chen YF,Li P,et al. Transforming growth factor - β inhibits myocardial PPAR γ expression in pressure overload - induced cardiac fibrosis and remodeling in mice[J]. *Journal of Hypertension*,2011,29(9):1810.
- [19] 王选琦,燕醒狮,吴晓明,等. AKF - PD在转化生长因子 - β_1 诱导新生大鼠心肌成纤维化中抵抗作用的实验研究[J]. *海南医学院学报*,2014,20(1):8-11.
- [20] 廖火城,刘勇,周彬,等. 四逆汤对异丙肾肾上腺素引起的大鼠心肌纤维化和TGF - β - 1表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*,2010,26(7):1316-1320.
- [21] Massagué J,Wotton D. Transcriptional control by TGF - β /Smad signaling[J]. *EMBO J*,2000,19(8):1745-1754.
- [22] 廖火城,刘勇,周彬,等. 四逆汤对异丙肾肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化Smad2和Smad7的影响[J]. *中国中西医结合杂志*,2012,32(7):934-938.
- [23] Liu D,Perkins JT,Hennig B. EGCG prevents PCB - 126 - induced endothelial cell inflammation via epigenetic modifications of NF - κ B target genes in human endothelial cells[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*,2016(28):164.
- [24] 陈宇,石月萍. 四逆汤对大鼠心肌纤维化模型的保护作用及其机制[J]. *中国老年学杂志*,2015,35(14):3813-3816.
- [25] 杨瑶,徐萍,石月萍. 四逆汤抑制RhoA/ROCK信号通路改善大鼠心肌纤维化[J]. *中成药*,2017,39(7):1342-1347.
- [26] Shin HS,Han JM,Kim HG,et al. Anti - atherosclerosis and hyperlipidemia effects of herbal mixture, *Artemisia iwayomogi*, *Kitamura* and *Curcuma longa*, Linne, in apolipoprotein E - deficient mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*,2014,153(1):142.
- [27] 杨舟,郁保生,吕瑶,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔血中内皮素与一氧化氮含量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2013,19(3):241-244.
- [28] 石晓理,郁保生,吕瑶,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔高、低密度脂蛋白及载脂蛋白Apo - A,B含量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2013,19(1):295-299.
- [29] 葛迎春,马天舒,刘平,等. 四逆汤提取物对家兔血管内皮细胞释放PGL₂的影响[J]. *中药药理与临床*,2011,27(3):1-3.

(收稿日期:2018-09-21)