

参附强心丸调控心肌细胞自噬 - 凋亡平衡的分子机制研究进展

吴颖东¹ 朱海云²

¹天津中医药大学,天津 301617; ²天津市中医药研究院附属医院心血管内科,天津 300120

通信作者:朱海云, Email: zhuhaiyuns@126.com

【摘要】心力衰竭(心衰)病死率、再入院率高,西医规范治疗后仍有较多患者面临心血管事件的高风险。参附强心丸是治疗心衰的中药制剂,能改善心功能、提升心肌收缩力。其有效成分通过多成分、多靶点调控心肌细胞自噬 - 凋亡平衡、调节自噬 - 凋亡相关分子表达,作用于多条信号通路,还能协同优化细胞代谢微环境以维持心肌细胞稳态。在临床上联合西医治疗可改善患者心功能与生存质量,且安全性良好,相关生物标志物的研究也佐证了其作用,为心衰临床治疗提供了参考依据,具有良好的应用潜力。

【关键词】参附强心丸; 心肌细胞; 分子机制; 心力衰竭

基金项目:天津市中医药重点领域科研项目(2024015)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.023

Research progress on molecular mechanisms of Shenfu Qiangxin pill in regulating autophagy-apoptosis balance of cardiomyocytes

Wu Yingdong¹, Zhu Haiyun²

¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; ²Department of Cardiovascular Medicine, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Corresponding author: Zhu Haiyun, Email: zhuhaiyuns@126.com

【Abstract】 Heart failure is associated with high mortality and readmission rates. Despite standardized Western medical treatment, a considerable number of patients still face a high risk of cardiovascular events. Shenfu Qiangxin pill is a traditional Chinese medicine preparation for heart failure, which can improve cardiac function and enhance myocardial contractility. Its active components regulate the autophagy-apoptosis balance of cardiomyocytes through multiple components and targets, modulate the expression of autophagy-apoptosis-related molecules, act on multiple signaling pathways, and synergistically optimize the cellular metabolic microenvironment to maintain cardiomyocyte homeostasis. Clinically, when combined with Western medicine, it can improve patients' cardiac function and quality of life with good safety. Biomarker studies also confirm its efficacy, providing a reference for the clinical treatment of heart failure and showing good application potential.

【Key words】 Shenfu Qiangxin pill; Cardiomyocyte; Molecular mechanism; Heart failure.

Fund program: Tianjin Key Research Project in Traditional Chinese Medicine (2024015)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.023

心力衰竭(心衰)是一种典型的临床综合征,具有致死率高、再入院率高的特点。尽管西医规范化治疗降低了总体病死率和再入院率,但仍有较大比例的心衰患者处于发生心血管事件的高危状态^[1-2]。参附强心丸是临床上经常使用的中药制剂,主要由人参、炮附子等药物组成,被广泛用于心衰的治疗,特别是在改善心功能和提高心肌收缩力方面有明显的功效^[3]。在中医应用参附强心丸防治心衰的过程中,既有追求“阴阳平衡”的理论,也有中医药治疗心血管疾病的自身优势。

心肌细胞自噬 - 凋亡平衡调节是防治心衰临床干预的研究热点。自噬是细胞分解变性细胞器、利用各种生物大分子物质的过程,是一种可保护细胞的防御系统^[4]。凋亡则是细胞死亡的一种生理程序,二者调节平衡,在心衰发生过程中这一平衡往往会被打破^[5-6]。自噬异常活跃、受抑时,自噬失衡会使得细胞本身遭到异常分解,促使心肌细胞凋亡,加重心肌细胞损伤^[7];凋亡程序激活导致大量心肌细胞

死亡,使心脏丧失心肌收缩功能,进一步促进心衰的发展,而自噬与凋亡平衡维持了心肌细胞生存环境的正常^[8]。

中药凭借多成分协同、多靶点作用的独特优势,在调节心肌细胞自噬 - 凋亡平衡方面展现出显著特点,也正是这一特性,使其在病理状态下自噬 - 凋亡平衡紊乱的调控中具备了潜在的应用价值^[9]。参附强心丸通过丝裂素活化蛋白激酶 / 磷脂酰肌醇 -3- 激酶 - 蛋白激酶 B / 雷帕霉素靶蛋白(mitogen-activated protein kinase/phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B/mammalian target of rapamycin, MAPK/PI3K-Akt/mTOR)等通路调节心肌细胞自噬 - 凋亡平衡的分子机制,不仅为参附强心丸治疗心衰的药理作用机制提供了理论基础,还为研究靶向心肌细胞自噬 - 凋亡平衡的新型强心药提供了实验和理论支撑,进而为心衰患者临床治疗提供了新的思路和方法,有现实的理论科学和应用转化意义。

1 参附强心丸的组成与作用机制

1.1 主要成分分析:参附强心丸的组成药物有人参、炮附

子、大黄、桑白皮、葶苈子、猪苓,是一种经典中药复方,其所含药材的药理学作用各不相同,在临床上治疗心衰等心血管疾病有一定疗效^[10-11]。

人参是参附强心丸的主要药物,有益气补虚、强心的功效,主要活性成分为人参皂苷,能通过调节心肌细胞信号转导通路,使心功能得到改善,同时减轻心肌因缺血造成的损伤^[12]。炮附子温阳散寒,可增加心脏收缩力,改善心肌的能量代谢,附子其活性成分可通过抑制细胞凋亡通路,提高心肌细胞的存活率^[8]。大黄在本方中的主要作用是泻下通便,清热解毒,同时可促进血液循环,进而可减轻心衰患者临床症状。桑白皮有利水消肿的功效,可改善体内水液代谢,对心阳虚损所致水肿作用较好^[13]。葶苈子可减慢心率,阻止心脏传导,葶苈子“利小便”,出自《药性论》,可治疗水肿胀满^[14]。葶苈子、猪苓共同作用,则可利水消肿,消除体内多余体液,减轻心脏负担;药物联合可改善心衰患者的泵血功能,同时对有明显水肿现象的心衰患者有显著作用^[15]。

综合分析各成分,参附强心丸并非单靠某一种成分发挥功效,而是多成分联合作用,其综合有效成分不仅对心功能有直接治疗作用,还可改善心肌细胞的细胞自噬-凋亡,从而积极促进心肌细胞的正常生存,加强心血管组织功能^[16]。**1.2 作用机制:**郭丽君^[15]将网络药理学与代谢组学相结合,研究了参附强心丸治疗心衰的作用机制,证实参附强心丸可通过精准调控心肌细胞的凋亡及自噬,从而调控和改善心肌细胞结构完整性,为今后研究其调节自噬-凋亡平衡的调控机制提供重要依据。

郭丽君等^[17]通过网络药理学分析进一步发现,参附强心丸包含的 215 种有效成分,有 242 个靶点可用于治疗心衰,部分可调节炎症反应过程以降低心肌组织炎症损伤,预防过度炎症所致的细胞凋亡;部分成分能对血管的收缩能力加以调节,优化心肌血流供应,通过为心肌细胞创造良好的微观环境来间接影响自噬凋亡平衡;部分成分能对腺苷酸环化酶进行调控,进而影响 G 蛋白耦联受体信号等生物学过程,参与细胞内的信号转导,对自噬相关分子(如 Beclin-1、轻链 3(light chain 3, LC3))和凋亡相关分子[如 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)]的表达及活性产生影响。

一项关于参附强心丸治疗慢性心衰的疗效与安全性的研究显示,参附强心丸通过减少自噬标志蛋白 LC4b 的异常表达、促凋亡蛋白 Bax 的表达来增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的含量,精确调节心肌细胞的自噬及凋亡平衡;此外,参附强心丸可通过其有效成分抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)过活化产生的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和醛固酮来减少心肌重构,改善心脏功能^[18]。

参附强心丸抗慢性心衰(chronic heart failure, CHF)的自噬-凋亡调控途径须与中医证候个体化特征相结合。代谢组学可分辨 CHF 气虚血瘀证、阳虚水停证等不同证候所特有的代谢模式,提示可利用代谢组学辨识证候特异性代谢标志物,加强参附强心丸“益气温阳,活血利水”的靶点特异

性,结合分子生物学来明确心衰与证候特异性代谢的信号通路,可以为今后进一步“辨证施治”提供更加确切的信息^[19]。

2 参附强心丸对心肌细胞自噬-凋亡平衡的核心调控作用

2.1 对凋亡的抑制作用主要表现在上调抗凋亡蛋白、下调促凋亡分子:用参附强心丸(2.14 g/kg)针对 Bcl-2 家族蛋白平衡动态变化,干预腹主动脉缩窄引起的 CHF 大鼠的心肌细胞凋亡,可明显提升心肌组织内抗凋亡蛋白 Bcl-2 的含量,降低促凋亡蛋白 Bax 的表达水平,使 Bcl-2/Bax 比值升高。Bcl-2 是线粒体膜上的稳定因子,它能通过阻止线粒体通透性转换孔的开放,以此防止线粒体膜电位下降和细胞色素 C(cytochrome C, Cys C)释放,进而阻碍线粒体凋亡通路的启动;而 Bax 含量的减少,会减弱 Bax 对线粒体膜的损伤能力^[20]。参附强心丸可抑制线粒体结构及功能完整性,减轻缺血/再灌注损伤导致的心肌细胞凋亡,其机制同样与维持线粒体膜电位稳定、抑制 Cys C 的释放相关^[21]。

在 CHF 临床治疗研究中探索参附强心丸的作用,也以抗凋亡作为关键方向。参附强心丸可减少患者血清凋亡相关标志物可溶性 Fas 蛋白配体水平。可溶性 Fas 配体可以和靶细胞上的 Fas 受体相结合,并引发死亡信号,可溶性 Fas 配体水平减少说明外源性凋亡通路的抑制,同时患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)明显提高,纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级明显改善,也说明参附强心丸的抗凋亡作用与心功能改善直接相关,可通过减少心肌细胞损失、保持心肌结构完整性而延缓心衰的发生发展^[22]。

2.2 对自噬的调节作用主要表现在纠正自噬异常,维持自噬流稳态:参附强心丸在急性心肌细胞损伤过程中有活化保护性自噬的作用。参附强心丸(200 mg/L)可以在氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)诱导的 H9C2 心肌细胞损伤中,通过上调自噬起始关键分子 Beclin-1 表达,以及自噬体标志蛋白 LC3b-I 转化为 LC3b-II 水平升高,显著提高自噬泡的细胞含量,它所激发的自噬过程与细胞凋亡率的降低之间存在显著关联。同时与自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤共同作用时,参附强心丸的抗凋亡作用显著降低,也证实其活化自噬通路介导了细胞的保护机制,即适度的自噬能在急性缺血缺氧应激时,及时处理功能障碍的细胞器,并回收代谢底物以供细胞维持能量消耗抵抗损伤^[15, 23]。

在对自噬过度活化的慢性病变中,以肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)为代表,参附强心丸则发挥靶向性抑制效应。参附强心丸(13.2 g/kg)对 CRS 大鼠心肌组织、肾组织中 LC3b 的过度活化(上调)表达(即蓄积了过多的自噬体)有靶向性下调作用。在慢性病变过程中,自噬过度活化将会导致细胞结构物质过度分解、心肌细胞凋亡、肾功能受损。参附强心丸正是通过这一过程的靶向调节作用,进而显著改善实验动物的心衰评分和慢性肾衰竭指标,并且降低了血清肌酐和尿素氮的含量。这正是参附强心丸对自噬发挥靶向调控,根据病情发展分期施治自噬和靶向调节自噬活性的有效证明^[23]。

3 参附强心丸调控自噬-凋亡平衡的关键信号通路

3.1 MAPK 信号通路: MAPK 家族成员有细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK (p38 MAPK), 是细胞对应激反应的重要调控途径, 异常活化可能会打破自噬-凋亡平衡。在 CRS 大鼠模型中, 参附强心丸可降低肾素原受体 (prorenin receptor, PrRR) 表达, 抑制 MAPK 途径的 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 的磷酸化水平, 降低心肌、肾脏细胞凋亡, 其凋亡率分别从 32.5%、63.2% 下降至 12.3%、15.8%。对 JNK 磷酸化的抑制, 能减少对 Bcl-2 的修饰, 下调 Bcl-2 与 Beclin-1 的结合, 间接增强自噬; ERK1/2 适度调控通过调节转录因子活性, 调控自噬相关蛋白 (LC3、Beclin-1) 等基因表达而达到平衡^[15,24]。

一项网络药理学研究显示, 参附强心丸中的多种活性成分能以 MAPK 信号通路为作用靶点, 从而实现对心肌细胞自噬-凋亡平衡的双重调控^[25]。通过构建“成分-靶点-通路”网络, 筛选出 39 种活性成分, 包括人参皂苷、附子生物碱等, 发现其可特异性结合 MAPK 通路关键分子 (如 ERK1/2、JNK、p38 MAPK) 的激酶结构域, 抑制其过度磷酸化, 减少下游促凋亡分子 (如 Bax) 的激活, 从而降低心肌细胞凋亡; 同时, 这些成分可调节自噬相关蛋白 (Beclin-1、LC3-II) 的活性, 维持自噬稳态。该研究者通过进一步分析中药分子机制生物信息学分析工具 (bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM) 数据库资料, 证实参附强心丸的 215 种有效成分 (如人参皂苷 Rg3、乌头碱) 可作用于 MAPK 通路调控节点, 一方面抑制 p38 MAPK 磷酸化以减少天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 活化, 另一方面适度调节 ERK1/2 活性以促进保护性自噬^[24], 该机制与参附强心丸降低 ERK1/2、JNK 磷酸化水平并改善自噬-凋亡失衡的实验结果一致, 共同印证了其多成分、多靶点协同调控 MAPK 通路以维持心肌细胞稳态的作用。

3.2 PI3K-Akt/mTOR 通路: PI3K-Akt/mTOR 是细胞中重要的信号通路, 参与调节细胞增殖、代谢、自噬及凋亡等生理过程, 其功能失调与心衰、糖尿病相关性心肌病、结直肠癌等一系列疾病的进展密切相关^[5,26]。该通路涉及的主分子包括 PI3K、Akt 及 mTOR, 3 个分子通过级联途径调节下游作用蛋白: PI3K 被激活后, 会催化磷脂酰肌醇生成第二信使磷脂酰肌醇 (3, 4, 5)-三磷酸 [phosphatidylinositol (3, 4, 5)-trisphosphate, PIP₃], 同时招募 Akt 并使其在细胞膜上发生磷酸化而激活; Akt 经磷酸化激活后, 会进一步使 mTOR 发生磷酸化, 进而对自噬相关蛋白, 如运动失调-51 (uncoordinated-51, UNC-51) 样激酶 1 复合体的作用产生抑制, 最终抑制细胞自噬^[9]。网络药理学研究显示参附强心丸中的活性组分 (如人参皂苷、附子生物碱) 可直接影响 PI3K-Akt/mTOR 通路上的关键靶点, 为其在该通路上发挥作用提供了物质基础^[25]。

在动物实验方面, 参附强心丸可明显降低心肌梗死模型

大鼠 PI3K、Akt 的磷酸化表达, PI3K 被激活后会引发 Akt 的磷酸化, 而磷酸化的 Akt 又能进一步诱导 mTOR 活化, 参附强心丸通过抑制 PI3K、Akt 的磷酸化从而抑制 mTOR 的活化。mTOR 是调控自噬过程中一种重要的负向调节因子, 其活化受到抑制后可消除对自噬的抑制, 从而使自噬标志蛋白 LC3b-I 转化为 LC3b-II, 增强自噬水平。其通路受到抑制可使下游促凋亡分子 Bad 的磷酸化水平降低, 更易结合促凋亡分子 Bcl-2 形成异二聚体, 由此增强了抗凋亡蛋白 Bcl-2 的抑制凋亡作用, 进而降低了心肌细胞的凋亡水平^[15]。有研究表明, 服用参附强心丸可使患者外周血 p-Akt/Akt 的比例降低, 提示 Akt 被磷酸化抑制, 这与动物实验结果一致; 并且患者外周血中 LC3b 升高, 提示患者存在自噬加强的可能, 也间接证明参附强心丸作用到人体上, 也可能是通过 PI3K-Akt/mTOR 通路达到自噬与细胞凋亡的互相制约^[15,27]。

3.3 Beclin-1/LC3 通路: Beclin-1、LC3 是自噬激活的重要蛋白, 且表达与自噬激活程度直接相关^[28]。参附强心丸 (2.14 g/kg) 可显著上调 CHF 大鼠腹主动脉缩窄组心肌组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 抑制自噬执行蛋白 LC3 过度活化, 并减少过度自噬导致的自噬体异常堆积, 缓解 CHF 大鼠心肌细胞结构损伤^[24]。参附强心丸 (13.2 g/kg) 在肾缺血/再灌注大鼠与腹主动脉缩窄大鼠 CHF 合并肾源性血管模型 (即 CRS) 中也表现出相似的现象: LC3 表达下调、Beclin-1 恢复到正常值附近, 血清中肌酐、尿素氮等心肾功能指标水平明显降低^[23]。

参附强心丸 (200 ng/L) 抑制 OGD 诱导的 H9C2 心肌细胞死亡的作用可能是通过上调 Beclin-1 和 LC3-II 表达、诱导自噬泡的生成、激活自噬来清除受损的线粒体, 从而防止细胞凋亡, 其作用机制可能与对哺乳动物 Sterile 20 样激酶 1/JNK 通路的干预有关。其“双向调节”的属性暗示了参附强心丸能根据不同病情的需要, 动态干预自噬功能, 在急性损伤时促进保护性自噬、保留细胞存活, 而在慢性重构时抑制过度自噬、避免细胞裂解, 这正是参附强心丸干预自噬与凋亡平衡的“精妙绝伦”机制^[15,23]。

3.4 其他信号通路的协同作用: 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 是细胞进行能量检测和代谢调节的核心分子, 其激活主要通过调控下游靶蛋白的磷酸化作用而调节自噬的启动, 并且与 mTOR 通路相互调控共同维持细胞能量平衡^[29]。参附强心丸的活性成分 (人参皂苷、附子生物碱) 可通过靶向 AMPK 通路关键靶点, 激活 AMPK 激酶活性, 活化的 AMPK 既可直接磷酸化自噬起始复合物中的 UNC-51 样自噬激活激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1), 一方面解除 ULK1 对自噬体形成的抑制, 另一方面还能通过磷酸化结节性硬化蛋白 2 等分子, 间接抑制 mTOR 的活性, 从而解除 mTOR 对自噬的抑制, 形成了“AMPK 激活-mTOR 抑制”的双调控机制, 在心肌细胞能量代谢失衡时, 激活保护性自噬, 消除受损线粒体等细胞器以降低氧化应激引发的细胞凋亡^[15]。

参附强心丸还能上调缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子, 改善心肌血液灌注, 间接抑制缺氧诱导的自噬和凋

亡过度激活,从而在心衰治疗方面有作用。该机制是通过对此通路的调节发挥作用的,实现心肌毛细血管生成、改善心肌缺血缺氧、降低心肌细胞损伤、维持心脏功能的效应^[11]。

4 参附强心丸对心肌细胞自噬-凋亡平衡的临床效果

参附强心丸在临床上用于心衰治疗,主要依托于其已验证的临床疗效;而开展针对性临床研究,评价该药物对心肌细胞自噬与凋亡平衡状态的调节效果,能成为补充和完善其治疗疗效依据的关键途径。

Guo 等^[30]进行的多中心双盲对照试验以安慰剂为对照,随机入组 CHF(心肾阳虚证)患者 352 例,基础西药治疗的同时间隔 30 min 口服参附强心丸(5.4 g,每日 3 次)连续 12 周,结果显示参附强心丸可有效改善患者 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、LVEF 及 NYHA 心功能分级。

邓颖等^[22]研究显示,参附强心丸联合西药治疗可降低 CHF 患者 AngII、醛固酮水平,改善左室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、LVEF 等指标,疗效达 86.67%,高于单独给予西药,可能与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活有关。熊珊等^[31]将 92 例 CHF 患者随机分成两组,47 例观察组在西药基础上加用参附强心丸治疗 4 周后,总有效率显著高于对照组(95.74% 比 82.22%, $\chi^2=4.339$, $P=0.037$),且观察组中医证候积分和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平下降幅度均优于对照组(均 $P<0.001$)。说明参附强心丸可改善血管内皮功能、抑制炎症反应,从而提高临床效果,且安全性较好。

2 项关于参附强心丸治疗心衰的系统评价和 Meta 分析结果均表明,参附强心丸联合西医治疗效果显著,并且相对安全。姚红旗等^[32]纳入 5 项随机对照试验(421 例),提示联合用药可显著改善 LVEF [加权均数差(weighted mean difference, WMD)=4.39],减少 LVEDD(WMD=-2.79)、NT-proBNP [标准化均数差(standardized mean difference, SMD)=-0.71],BNP 水平,改善 6 min 步行试验距离(WMD=40.62)和明尼苏达心衰生活质量量表积分(WMD=-6.83),提高中医证候总有效率[相对危险度(relative risk, RR)=1.40],且作用优于单纯西药(对 NT-proBNP 改善证据质量等级为中,对其他指标为低),整体疗效也优于单纯西药。袁慧等^[33]纳入 10 项随机对照试验(893 例),进一步支持联合用药可提高总有效率(RR=1.24),增加 LVEF [均数差(mean difference, MD)=5.25]、左室收缩期末内径(left ventricular end systolic dimension, LVESD; MD=-4.91),降低 BNP 水平,对不同疗程的研究均提示具有持续性改善 LVEDD 的作用,且联合应用并未增加严重不良事件。

上述结果表明,参附强心丸联合西医治疗可从多方面改善患者心脏功能、生活质量及临床症状,疗效可能与调节自噬/凋亡的平衡、抑制 RAAS 的过度激活等相关,为临床治

疗心衰提供了参考依据。

5 参附强心丸对心肌细胞自噬-凋亡平衡的生物标志物研究

临床疗效的改善必须有客观的生物标志物加以验证,而自身调节自噬-凋亡平衡效应也有其相应的特异性标志物可加以量化,研究生物标志物有利于阐明参附强心丸对心肌细胞自身平衡的调节作用。通过检测相关的生物标志物,用于评价参附强心丸对心肌细胞自身平衡的调节效果,从而为临床应用提供依据。

商丹丹等^[23]研究显示,参附强心丸可降低 CRS 模型大鼠心肾组织中 LC3 和 Beclin-1 异常上调表达,这一过程与 MAPK 通路上游 ERK1/2 适度受调控密切相关。已有研究证实,参附强心丸可通过抑制过度激活的 ERK1/2 磷酸化,从而减少异常转录自噬相关基因,降低表达 LC3(自噬体形成标志物)和 Beclin-1(自噬开始蛋白)的自噬性细胞损伤,从而阐明自噬相关蛋白作为生物标志物的分子基础,并可直接证明“双向调节自噬-凋亡平衡”^[24]。丁砚秋等^[34]研究表明,CHF 患者服用参附强心丸后血清 D-谷氨酰胺水平明显升高。此变化与“AMPK 通路激活”的机制相符合,作为自噬代谢的能量来源之一,谷氨酰胺水平的升高,可能是因为参附强心丸激活了 AMPK 通路,进而增强了细胞的自噬活性,进而加速了细胞内储备物质的分解及再利用,为受损细胞提供能量,从而明确了其作用特点为“调控氨基酸代谢通路”。

6 总结与展望

参附强心丸是从多通路、多环节协同作用于心肌细胞的自噬和凋亡平衡来发挥治疗作用:直接靶向调控 Beclin-1/LC3 路径的自噬活性并双向发挥作用,靶向干预 MAPK、PI3K-Akt/mTOR 等自噬-凋亡调控通路以调控自噬与凋亡,靶向调控 AMPK 及缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子等优化细胞代谢微环境以协同调控心肌细胞的稳定。以上多维度调节心肌细胞稳态的科学性与临床实用性,均得到基础实验与临床研究的验证。

后续研究应该关注以下 3 个方面:第一,明确有效成分(如人参皂苷、附子生物碱)的特异性靶分子(如 mTOR、JNK)的相互作用及调控模式;第二,可运用单细胞测序等技术手段,剖析心肌细胞、成纤维细胞等不同组织细胞在自噬-凋亡调控模式上存在的异质性;第三,通过长期临床观察评估其对于心衰患者的预后(再入院率、病死率)改善效果。这些研究将为参附强心丸的精准临床应用及作用机制的深入解析提供更为坚实的实验支撑与理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52 (3): 235-275. DOI: 10.3760/ema.j.cn112148-20231101-00405.
- [2] 朱海云,李婷,陈磊,等.不同射血分数心力衰竭最新研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (6): 761-767. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.023.

- [3] 王光明, 赵林霞, 马连珍. 参附强心丸对慢性心功能不全患者心功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8 (4): 230. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2001.04.021.
- [4] Fan CL, Tang XY, Ye MN, et al. Qi-Li-Qiang-Xin alleviates isoproterenol-induced myocardial injury by inhibiting excessive autophagy via activating AKT/mTOR pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1329. DOI: 10.3389/fphar.2019.01329.
- [5] 徐明瑶, 谢胜, 黎丽群, 等. 自噬-凋亡平衡调控在结肠直肠癌中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (23): 207-217. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231592.
- [6] Dong Y, Chen HW, Gao JL, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 136: 27-41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
- [7] 程安然, 崔德芝. 中药调节糖尿病心脏病患者肠道菌群失调机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55 (8): 2792-2799. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.028.
- [8] 程安然, 王钰滢, 华健, 等. 黄芪-葛根药对治疗糖尿病心脏病的理论探讨[J]. 中草药, 2023, 54 (23): 7853-7861. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.028.
- [9] 俞赞丰, 胡港, 周曼丽, 等. 基于自噬机制的中医药干预糖尿病心脏病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (22): 276-282. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222399.
- [10] 孙媛. 马连珍以参附强心丸辨治慢性心衰经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18 (7): 745-746. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2012.07.023.
- [11] 朱海云, 李婷, 吴颖东, 等. 参附强心丸治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (4): 504-507. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.04.026.
- [12] 沈乐, 石瑞洁, 孙伟新, 等. 代谢组学在心力衰竭中医证型研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30 (5): 171-175. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202208487.
- [13] 赵晓彬, 蒋虎刚, 王新强, 等. Nr2/HO-1 信号通路在心肌梗死中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (14): 248-255. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220890.
- [14] 乔玉冰, 杨伟. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂联合葶苈子治疗慢性心力衰竭合并肺部感染的临床疗效分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (3): 267-271. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.003.
- [15] 郭丽君. 基于网络药理学及代谢组学研究参附强心丸治疗心力衰竭的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [16] 常丽萍. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机理及代谢组学研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2017.
- [17] 郭丽君, 马晓昌. 基于网络药理学探讨参附强心丸治疗心力衰竭的机制[J]. 中成药, 2021, 43 (9): 2544-2551. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.09.052.
- [18] Ren LL, Guan H, Dai GH, et al. Efficacy and safety of Shenfuqiangxin pills in complementary treatment of chronic heart failure: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (15): e24531. DOI: 10.1097/MD.00000000000024531.
- [19] 张蕾, 张玉慧, 李小茜, 等. 代谢组学在慢性心力衰竭中医证候研究中的应用及展望[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 250-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.034.
- [20] 王蕾, 江永萍, 康利, 等. 参附强心对腹主动脉缩窄大鼠心肌细胞 Bel-2 表达及抗心衰作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (4): 254-258. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2013.04.080.
- [21] 王梓, 郝迪, 吕楠, 等. 参附强心丸对心肾综合征大鼠心肾 Bel-2/Bax 抗凋亡作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22 (12): 1616-1619. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2016.12.015.
- [22] 邓颖, 江玉, 秦佰焰. 参附强心丸对慢性心力衰竭神经内分泌及相关因子的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (15): 204-207. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150204.
- [23] 商丹丹, 李旭, 郝迪, 等. 参附强心丸对心肾综合征模型大鼠心肾组织自噬蛋白 Beclin-1 和 LC3 表达的影响[J]. 天津药学, 2021, 33 (2): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2021.02.002.
- [24] 王蕾, 王梓, 袁玲, 等. 参附强心丸调控肾素原受体介导 MAPK 信号通路抑制心肾细胞凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (3): 121-126. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030121.
- [25] Zou PL, Li JJ, Zhang YC, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on Shenfu Qiangxin indicate mTOR is a potential target to treat heart failure [J]. Eur J Med Res, 2024, 29 (1): 173. DOI: 10.1186/s40001-024-01732-8.
- [26] Zhong JT, Ding S, Zhang XY, et al. To investigate the occurrence and development of colorectal cancer based on the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2023, 28 (2): 37. DOI: 10.31083/j.fbl2802037.
- [27] 郭朝, 吴剑锋, 张俊峰. 参附强心丸对慢性心衰患者死亡风险及心肌纤维化调节通路的影响[J]. 中国中医急症, 2024, 33 (12): 2141-2144. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.12.017.
- [28] Yin J, Yin ZY, Wang B, et al. Angiopietin-1 protects spinal cord ischemia and reperfusion injury by inhibiting autophagy in rats [J]. Neurochem Res, 2019, 44 (12): 2746-2754. DOI: 10.1007/s11064-019-02893-3.
- [29] Ding W, Qian K, Bao WX, et al. Phellodendrine inhibits oxidative stress and promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway in burn sepsis-induced intestinal injury [J]. Toxicol Res (Camb), 2025, 14 (1): tfae233. DOI: 10.1093/toxres/tfae233.
- [30] Guo LJ, Yuan H, Zhang DW, et al. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-parallel controlled trial for the efficacy and safety of shenfuqiangxin pills in the treatment of chronic heart failure (heart-kidney yang deficiency syndrome) [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (21): e20271. DOI: 10.1097/MD.00000000000020271.
- [31] 熊珊, 赵英丽, 韩硕. 参附强心丸辅治慢性心力衰竭临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2024, 40 (7): 1299-1301.
- [32] 姚红旗, 张璇, 赵婷, 等. 参附强心丸治疗慢性心力衰竭的证据概述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (2): 185-192. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.02.002.
- [33] 袁慧, 张大武, 马晓昌. 参附强心丸治疗心力衰竭有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (16): 2693-2700. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.16.003.
- [34] 丁砚秋, 郭丽君, 袁婷婷, 等. 基于非靶向代谢组学探讨参附强心丸治疗慢性心力衰竭心肾阳虚证作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39 (11): 6118-6125.

(收稿日期: 2025-10-20)

(责任编辑: 邸美仙)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》关于研究设计的写作要求

调查设计应交代是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究; 试验设计应交代具体的设计类型, 如属于自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交设计等; 临床试验设计应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施, 受试对象的纳入、排除和剔除标准等, 并提供临床试验注册机构的名称和注册号。临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在基金项目下方, 以“临床试验注册”(Trial Registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同), 写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials, <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。应交代如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。