

实验研究

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250226002

基于“五行学说”探讨心力衰竭治疗的季节规律

李荣山, 郭淑婷, 杨松儒, 张挺, 吕嵘, 陈会花

上海中医药大学中医学院(上海 201203)

【摘要】 目的 基于“五行学说”探讨冬夏两季同龄心力衰竭小鼠心脏结构和功能差异以及温阳利水代表方苓桂术甘汤治疗效果差异,为“五行学说”提供科学依据。**方法** C57BL/6J 小鼠夏季批次 26 只,冬季批次 22 只,分别按季节随机分为夏季/冬季假手术组、夏季/冬季模型组、夏季/冬季中药组。采用微渗透泵以 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量持续给予异丙肾上腺素(ISO)14 d 制备慢性心力衰竭(CHF)小鼠模型。其中夏季/冬季中药组小鼠灌胃苓桂术甘汤($2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),夏季/冬季假手术组、夏季/冬季模型组小鼠给予等量的 0.9% 氯化钠溶液灌胃,共干预 4 周。采用小动物心脏超声观察小鼠心脏结构和功能改变;采用心质量/体质量(HW/BW)和心质量/胫骨长(HW/TL)变化幅度衡量心肌肥大情况,肺质量/体质量(LW/BW)和肺质量/胫骨长(LW/TL)的变化幅度衡量心力衰竭情况;采用苏木精-伊红(HE)染色、天狼猩红和马松(Masson)染色观察心肌组织结构改变。**结果** ①冬季模型组小鼠 HW/BW、HW/TL、LW/BW、LW/TL 变化幅度与夏季模型组相比无显著差异($P>0.05$);苓桂术甘汤治疗后变化幅度无显著差异($P>0.05$)。②冬季模型组小鼠心脏的收缩期左室后壁厚度(LVPWs)变化幅度显著大于夏季模型组小鼠($P<0.05$),冬季模型组小鼠心脏的收缩期左心室内径(LVIDs)变化幅度显著大于夏季模型组($P<0.05$);苓桂术甘汤治疗后冬季中药组小鼠收缩期室间隔厚度(IVSs)和 LVPWs 变化幅度显著大于夏季中药组($P<0.05$)。③冬季模型组小鼠的心脏功能左心室射血分数(EF)和左心室缩短分数(FS)变化幅度显著大于夏季模型组($P<0.05$);苓桂术甘汤治疗后冬季中药组小鼠 EF 和 FS 提高均显著大于夏季中药组($P<0.05$)。④HE 染色显示,冬季模型组小鼠心肌细胞紊乱更加严重、肥大更加明显,苓桂术甘汤干预后冬季中药组心肌结构恢复更加明显;Masson 和天狼猩红染色显示纤维化情况在冬、夏两季节无显著差异。**结论** 基于五行乘侮理论,冬季 CHF 模型小鼠心脏功能更差,即耐夏不耐冬;辨证论治采用温阳利水代表方苓桂术甘汤在冬季的治疗更加对症,因此疗效更佳。

【关键词】 心力衰竭;苓桂术甘汤;五行学说;乘侮理论;季节;小鼠模型;中药研究

Exploration of seasonal patterns in treatment of heart failure based on "five elements theory"

LI Rongshan, GUO Shuting, YANG Songru, ZHANG Ting, LYU Rong, CHEN Huihua

School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective Based on the "five elements theory", to explore the differences in cardiac structure and function between age-matched heart failure mice in winter and summer, as well as the differences in the therapeutic effects of Lingui Zhugan (LGZG) Decoction, which is a representative formula for warming yang and promoting diuresis, thereby providing a scientific basis for the "five elements theory". **Methods** Twenty-six C57BL/6J mice were included in the summer batch, and 22 in the winter batch. Mice in each seasonal batch were randomly divided into summer/winter sham operation groups, summer/winter model groups, and summer/winter traditional Chinese medicine (TCM) groups. Chronic heart failure (CHF) mouse model were established by continuous administration of isoproterenol (ISO) at a dose of $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ via osmotic minipumps for 14 days. Mice in the summer/winter TCM groups were gavaged with LGZG Decoction ($2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), while those in the summer/winter sham operation groups and summer/winter model groups were gavaged with an equal volume of 0.9% NaCl solution, with the intervention lasting for 4 weeks. Cardiac

structure and function were assessed using small animal echocardiography. The degree of myocardial hypertrophy was evaluated by the heart weight/body weight (HW/BW) and heart weight/tibia length (HW/TL); the severity of heart failure was measured by the lung weight/body weight (LW/BW) and lung weight/tibia length (LW/TL). Hematoxylin-eosin (HE) staining, Sirius Red staining, and Masson staining were used to observe histopathological changes in myocardial tissue structure. **Results** ① There were no significant differences in the changes in HW/BW, HW/TL, LW/BW,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81903831);上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(24ZR1465900);上海市教委人工智能促进科研范式改革 赋能学科跃升计划项目(24RGZN11);上海中医药大学科技发展项目(24KFL009)

[作者简介] 李荣山,男,硕士研究生,主要从事中医药防治心力衰竭的作用机制研究

[通信作者] 陈会花,副教授,硕士研究生导师;

E-mail: chenhuihua@shutcm.edu.cn

and LW/TL between the winter model group and the summer model group ($P>0.05$); there were no significant differences in these changes after treatment with LGZG Decoction ($P>0.05$). ②The amplitude of change in the left ventricular posterior wall thickness in systole (LVPWs) in the winter model group mice was significantly greater than that in the summer model group ($P<0.05$), and the amplitude of change in the left ventricular internal diameter in systole (LVIDs) was significantly greater in the winter model group mice than that in the summer model group ($P<0.05$). After treatment with LGZG Decoction, The amplitude of change in interventricular septal thickness in systole (IVSs) and LVPWs of mice in the winter TCM group were significantly greater than those in the summer TCM group ($P<0.05$). ③The amplitude of change in the left ventricular ejection fraction (EF) and left ventricular fractional shortening (FS) of mice in the winter model group were significantly greater than those in the summer model group ($P<0.05$). After treatment with LGZG Decoction, the increases in EF and FS in the winter TCM group were significantly greater than those in the summer TCM group ($P<0.05$). ④HE staining showed that cardiomyocyte disarray and hypertrophy were more severe in the winter model group, and myocardial structure recovery was more obvious in the winter TCM group after intervention with LGZG Decoction. Sirius Red and Masson staining showed no significant seasonal differences in myocardial fibrosis. **Conclusions** Based on the theory of over-restraint and counter-restraint in the five elements, the cardiac function of CHF model mice is worse in winter, meaning they "tolerate summer but not winter". In syndrome differentiation and treatment, LGZG Decoction, the representative formula for warming yang and promoting diuresis, is more syndrome-appropriate in winter, thus achieving better therapeutic effects.

Keywords: heart failure; Linggui Zhugan Decoction; five elements theory; over-restraint and counter-restraint theory; season; mouse model; Chinese materia medica research

心血管疾病(CVD)是威胁人类健康的重大公共卫生问题,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)作为心血管疾病发展的终末阶段,以其高死亡率、高住院率给社会带来巨大的公共卫生负担,这已成为全世界需要共同面对的难题^[1]。随着我国人口老龄化的进程不断加快,CHF 发病率持续增高^[2]。中医学对心血管系统的认识具有独特的理论体系,其核心思想贯穿于整体观念与辨证论治之中。通过“心者,君主之官”(《素问·灵兰秘典》)^{[3]40}和“心为五脏六腑之大主”(《灵枢·邪客》)^{[4]934}等《黄帝内经》中的经典论述,确立了心在脏腑功能中的核心地位。现代研究^[5]证实,CHF 的发病呈现显著季节性特征,冬季住院率较夏季升高约 40%,是心力衰竭的高发季节。这正与《素问·宝命全形论》“人以天地之气生,四时之法成”的天人一体观理论高度契合^{[3]134}。明代张景岳在《类经·藏象类》中曰:“心属火,以阳藏而通于夏气,故为阳中之太阳。”^[6]《素问·五运行大论》云:“气有余,则制己所胜而侮所不胜;其不及,则己所不胜侮而乘之。”^{[3]366}冬季水旺乘火,而心者火之属也,其气衰而被侮,致心阳不振、血运失司,这为阐释 CHF 冬季加重的病理机制提供了理论依据。本文通过对比夏冬两季 CHF 小鼠在治疗前后心功能及其组织结构变化情况,探究“五行乘侮”理论及其在 CHF 季节性改变中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 雄性 C57BL/6J 小鼠夏季 26 只,冬季 22 只,SPF 级,7 周龄,体质量(20 ± 10)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0006。动物使用许可证号:SYXK(沪)2020-

0009。实验动物饲养于上海中医药大学的实验动物中心,SPF 级饲养环境,12 h 光照和 12 h 黑暗交替,室温控制在 22~24℃,湿度 50%~60%,自由饮水及进食。本动物实验方案经上海中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批准号:SCXK 2016-0011)。

1.1.2 药物与试剂 苓桂术甘汤由茯苓 12 g、桂枝 9 g、炙甘草 6 g、白术 6 g 组成,其提取干膏粉购于上海万仕诚国药制品有限公司。具体制备过程:采用 2 次连续的提取步骤,中药饮片加水煎煮 2 次,过滤得到提取物。萃取物经过收集、混合、浓缩,最后经过喷雾干燥得到提取干膏粉待用。本研究所用中药经高效液相色谱法检测主要化学成分,以保证实验所用苓桂术甘汤的质量控制。

异丙肾上腺素(ISO,批号:15627-5G),美国 Sigma 公司;马松(Masson)染色试剂盒(批号:G1340),北京索莱宝科技有限公司;天狼猩红(批号:PH1098),福州飞净生物科技有限公司;石蜡(批号:C0641530023)、苏木精(批号:PH9258)、伊红(批号:PH0529)、中性树胶(批号:PH0407)、多聚甲醛(批号:C169650025),国药集团化学试剂有限公司;青霉素/链霉素(批号:C0222),碧云天生物技术有限公司;异氟烷(批号:20230111),青岛欧博方医药科技有限公司。

1.1.3 主要仪器 ISO 渗透泵微型渗透泵(型号:2004),美国 DURECT 公司;彩色多普勒超声仪(型号:V6VET),北京益仁恒业科技公司;石蜡包埋机(型号:HistoSta),美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.2 建立心力衰竭小鼠模型 打开气体麻醉系统,将小鼠放在诱导盒中充分麻醉,小鼠经浓度为 5% 的异氟烷麻醉后,将小鼠采取俯卧位于恒温电热手术台上,以浓度为 2% 的异氟烷对小鼠进行麻醉。在恒温加热手

术板上固定小鼠,剃去小鼠左侧背部区域毛发备皮,碘伏消毒。在小鼠左侧背部剪一大约 5 mm 的切口,用剪刀沿皮下钝性分离出一长约 2 cm 宽约 8 mm 区域。用镊子将 ISO ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 渗透压泵置入小鼠皮下,用缝合钉缝合切口,手术区域再次碘伏消毒,并在小鼠大腿肌内注射浓度为 $10\,000 \text{ U/mL}$ 的青霉素/链霉素 0.1 mL ;夏季/冬季假手术组用镊子将 0.9% 氯化钠渗透压泵置入小鼠皮下,其余操作同上。手术结束 14 d 进行小鼠心脏超声监测,夏季/冬季模型组小鼠 EF 显著降低,与夏季/冬季假手术组小鼠相比,夏季/冬季模型组小鼠心脏功能与结构出现明显损害,CHF 小鼠模型制备成功^[7]。

1.3 分组与给药 夏季批次小鼠按照随机数字表法将 26 只 SPF 级 4 周龄 C57BL/6J 小鼠随机分为 2 组:夏季假手术组 ($n=8$)、夏季模型组 ($n=18$),在渗透泵置入结束后按照随机数字表法选取夏季模型组中 7 只小鼠分为夏季苓桂术甘汤组(以下简称“夏季中药组”, $n=7$);冬季批次小鼠按照随机数字表法将 22 只 SPF 级 4 周龄 C57BL/6J 小鼠随机分为 2 组:冬季假手术组 ($n=9$)、冬季模型组 ($n=13$),在渗透泵置入结束后按照随机数字表法选取冬季模型组中 6 只小鼠分为冬季苓桂术甘汤组(以下简称“冬季中药组”, $n=6$)。自 ISO 模型建立起连续灌胃 4 周,其中苓桂术甘汤小鼠灌胃剂量为 $2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日 1 次。夏季/冬季中药组给药剂量根据小鼠与人的体表面积等效剂量换算系数 9.01 计算^[8]。夏季/冬季假手术组和夏季/冬季模型组小鼠灌胃等体积 0.9% 氯化钠溶液。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 小鼠心脏超声检测 小鼠用药干预 4 周,每周对小鼠心脏超声参数检测 1 次。异氟烷吸入麻醉后应用超高分辨率小动物超声影像系统 vevo3100 进行心脏超声检测评价心脏大小和功能,由二维超声引导 M 型曲线测量以下指标:收缩期室间隔厚度 (IVSs)、舒张末期室间隔厚度 (IVSd)、收缩期左室内径 (LVIDs)、舒张末期左室内径 (LVIDd)、收缩期左室后壁厚度 (LVPWs)、舒张末期左室后壁厚度 (LVPWd)、左心室射血分数 (EF)、左心室缩短分数 (FS)。冬季模型组小鼠 IVSs、IVSd、LVIDs、LVIDd、LVPWs、LVPWd、EF、FS 减去冬季假手术组小鼠各指标均值算出各指标变化幅度,冬季中药组小鼠 IVSs、IVSd、LVIDs、LVIDd、LVPWs、LVPWd、EF、FS 减去冬季模型组小鼠各指标均值算出各指标变化幅度;夏季模型组小鼠 IVSs、IVSd、LVIDs、LVIDd、LVPWs、LVPWd、EF、FS 减去夏季假手术组小鼠各指标均值算出各指标变化幅度,夏季中药组小鼠 IVSs、IVSd、LVIDs、LVIDd、LVPWs、LVPWd、EF、FS 减去夏季模型组小鼠各指标均值算出

各指标变化幅度。

1.4.2 小鼠心肺质量指数 各组小鼠经心超检测后,称取小鼠体质量,予 2% 戊巴比妥钠 ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 腹腔注射麻醉,打开小鼠腹部,迅速取出小鼠心脏、肺脏、胫骨,用预冷的磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗,称量肺质量、心质量、胫骨长,计算心质量指数 [心质量/体质量 (HW/BW)、心质量/胫骨长 (HW/TL)] 及肺质量指数 [肺质量/体质量 (LW/BW)、肺质量/胫骨长 (LW/TL)]。心质量指数变化幅度为模型组小鼠心质量指数减去假手术组心质量指数平均值、中药组小鼠心质量指数减去模型组小鼠心质量指数平均值;肺质量指数变化幅度为模型组小鼠肺质量指数减去假手术组肺质量指数平均值、中药组小鼠肺质量指数减去模型组小鼠肺质量指数平均值。

1.4.3 小鼠心脏组织病理学观察 取出小鼠心脏,放入 4% 多聚甲醛溶液中浸泡固定。经过乙醇梯度脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋后放置于包埋盒中,用切片机切片,厚度约 $5 \mu\text{m}$ 。经过 50% 乙醇 1 h、70% 乙醇 1 h、95% 乙醇 1 h、100% 乙醇 1 h 梯度脱水后,经过二甲苯 I 30 min、二甲苯 II 30 min 透明,再经过石蜡 I 1 h、石蜡 II 1 h 浸蜡后进行包埋,后用切片机切片,厚度约 $5 \mu\text{m}$ 。分别采用苏木精-伊红 (HE) 染色、Masson 染色、天狼猩红染色后,光镜下观察各组小鼠心脏组织病理学变化。

1.5 统计学方法 本研究采用基于基线参照系的差异值分析法评估心力衰竭模型构建效能。在模型构建阶段,首先以假手术组全部个体的超声心动图参数的平均数作为基准值,随后计算各心力衰竭模型组个体测量值与基准值的差异值。在治疗干预阶段,将治疗前心力衰竭模型组的参数均值重新设定为基线,中药组的测量值与此基线进行差异计算,随后相关参数差异值采用 Prism10 软件选择 t 检验进行数据统计。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 夏季和冬季心力衰竭小鼠心脏结构和功能的变化

2.1.1 对 ISO 诱导心力衰竭小鼠心肺质量指数的影响 夏季模型组小鼠心肺质量指数变化趋势如下: HW/TL、LW/BW、LW/TL 与夏季假手术组小鼠相比显著增加 ($P < 0.05$);冬季模型组小鼠心肺质量指数变化趋势如下: LW/BW、LW/TL 与冬季假手术组小鼠相比显著增加 ($P < 0.05$);模型小鼠心肺质量指数在夏季和冬季变化趋势如下: HW/BW、LW/BW、HW/TL、LW/TL 在冬季均有加重趋势但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、表 2,图 1。

2.1.2 对 ISO 诱导心力衰竭小鼠心脏结构的影响 小

表1 夏季对ISO诱导心力衰竭小鼠心肺质量指数的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HW/BW	HW/TL	LW/BW	LW/TL
夏季假手术组	8	4.76±0.06	7.10±0.34	5.30±0.31	7.90±0.45
夏季模型组	11	4.81±0.23	7.45±0.34*	5.70±0.42*	8.83±0.43*

注:ISO为异丙肾上腺素,HW/BW为心质量/体质量,HW/TL为心质量/胫骨长,LW/BW为肺质量/体质量,LW/TL为肺质量/胫骨长。与夏季假手术组比较,* $P<0.05$ 。

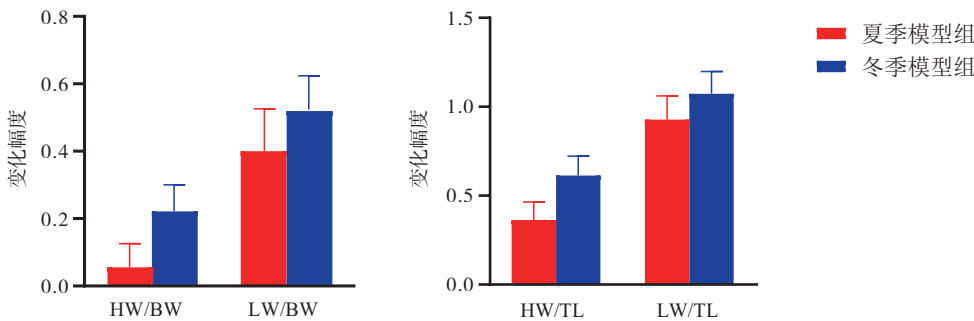
动物超声检测心脏结构显示:夏季模型组小鼠心脏LVIDs、LVIDd与夏季假手术组小鼠相比显著增加($P<0.05$);冬季模型组小鼠心脏LVIDs与冬季假手术组小鼠相比显著增加($P<0.05$);冬季模型组小鼠心脏的

表2 冬季对ISO诱导心力衰竭小鼠心肺质量指数的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HW/BW	HW/TL	LW/BW	LW/TL
冬季假手术组	9	4.57±0.43	6.64±0.77	5.35±0.57	7.81±0.91
冬季模型组	7	4.80±0.21	7.25±0.29	5.87±0.27*	8.88±0.33*

注:ISO为异丙肾上腺素,HW/BW为心质量/体质量,HW/TL为心质量/胫骨长,LW/BW为肺质量/体质量,LW/TL为肺质量/胫骨长。与冬季假手术组比较,* $P<0.05$ 。

LVPWs、LVIDs变化幅度显著大于夏季模型组小鼠($P<0.05$);IVSs、IVSd、LVIDd、LVPWd在冬夏季差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3、表4和图2。



注:ISO为异丙肾上腺素,HW/BW为心质量/体质量,HW/TL为心质量/胫骨长,LW/BW为肺质量/体质量,LW/TL为肺质量/胫骨长。

图1 夏、冬季节对ISO诱导心力衰竭小鼠心肺质量指数变化幅度比较

表3 夏季对ISO诱导心力衰竭小鼠心脏结构的影响($\bar{x}\pm s$, mm)

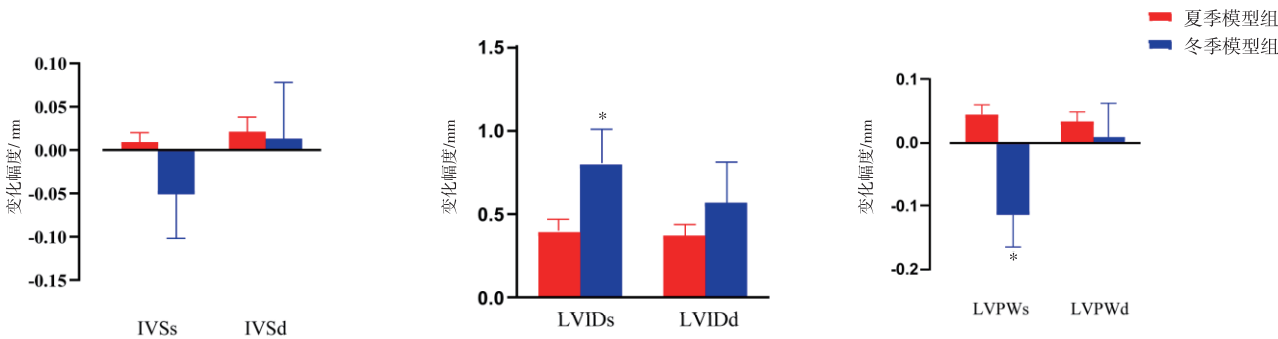
组别	n	IVSs	IVSd	LVIDs	LVIDd	LVPWs	LVPWd
夏季假手术组	8	0.62±0.05	0.54±0.02	2.92±0.43	3.90±0.39	0.64±0.04	0.55±0.03
夏季模型组	11	0.63±0.04	0.56±0.05	3.31±0.24*	4.27±0.23*	0.68±0.05	0.58±0.06

注:ISO为异丙肾上腺素,IVSs为收缩期室间隔厚度,IVSd为舒张末期室间隔厚度,LVIDs为收缩期左室内径,LVIDd为舒张末期左室内径,LVPWs为收缩期左室后壁厚度,LVPWd为舒张末期左室后壁厚度。与夏季假手术组比较,* $P<0.05$ 。

表4 冬季对ISO诱导心力衰竭小鼠心脏结构的影响($\bar{x}\pm s$, mm)

组别	n	IVSs	IVSd	LVIDs	LVIDd	LVPWs	LVPWd
冬季假手术组	9	0.99±0.17	0.79±0.14	2.28±0.24	3.20±0.28	0.86±0.14	0.58±0.14
冬季模型组	7	0.96±0.12	0.84±0.15	2.94±0.42*	3.59±0.50	0.76±0.13	0.56±0.16

注:ISO为异丙肾上腺素,IVSs为收缩期室间隔厚度,IVSd为舒张末期室间隔厚度,LVIDs为收缩期左室内径,LVIDd为舒张末期左室内径,LVPWs为收缩期左室后壁厚度,LVPWd为舒张末期左室后壁厚度。与冬季假手术组比较,* $P<0.05$ 。



注:ISO为异丙肾上腺素,IVSs为收缩期室间隔厚度,IVSd为舒张末期室间隔厚度,LVIDs为收缩期左室内径,LVIDd为舒张末期左室内径,LVPWs为收缩期左室后壁厚度,LVPWd为舒张末期左室后壁厚度。与夏季模型组比较,* $P<0.05$ 。

图2 夏、冬季节对ISO诱导心力衰竭小鼠心脏结构变化幅度比较

2.1.3 对 ISO 诱导心力衰竭小鼠心功能的影响 夏季模型组小鼠与夏季假手术组相比左心室收缩功能(EF、FS)显著降低($P<0.05$);冬季模型组小鼠与冬季假手术组相比左心室收缩功能(EF、FS)显著降低($P<0.05$);夏冬两季模型组小鼠左心室收缩功能(EF、FS)变化趋势为冬季模型组>夏季模型组($P<0.05$)。见表 5、表 6 和图 3、图 4。

表 5 夏季对 ISO 诱导心力衰竭小鼠心功能的影响

($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	n	EF	FS
夏季假手术组	8	61.88±7.25	27.83±5.87
夏季模型组	11	51.16±5.23*	22.06±3.06*

注:ISO 为异丙肾上腺素,EF 为左心室射血分数,FS 为左心室缩短分数。与夏季假手术组比较,* $P<0.05$ 。

表 6 冬季对 ISO 诱导心力衰竭小鼠心功能的影响

($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	n	EF	FS
冬季假手术组	9	56.03±8.82	28.06±5.89
冬季模型组	7	38.16±5.36*	18.03±2.85*

注:ISO 为异丙肾上腺素,EF 为左心室射血分数,FS 为左心室缩短分数。与冬季假手术组比较,* $P<0.05$ 。

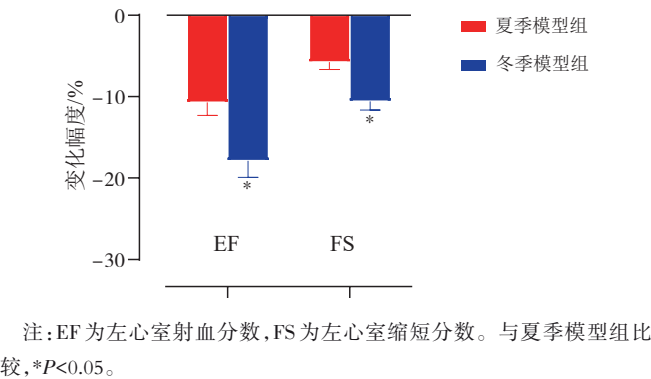
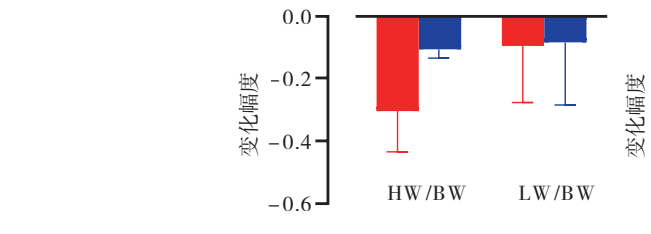


图 3 夏、冬季节对异丙肾上腺素(ISO)诱导心力衰竭小鼠心功能变化幅度比较



注:HW/BW 为心质量/体质量,HW/TL 为心质量/胫骨长,LW/BW 为肺质量/体质量,LW/TL 为肺质量/胫骨长。

2.2.2 苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心脏结构的影响 小动物超声检测心脏结构显示:与夏季模型组比较,夏季中药组小鼠心脏结构变化不显著;与冬季模型组比较,冬季中药组小鼠 LVIDs 扩大($P<0.05$)、LVPWs

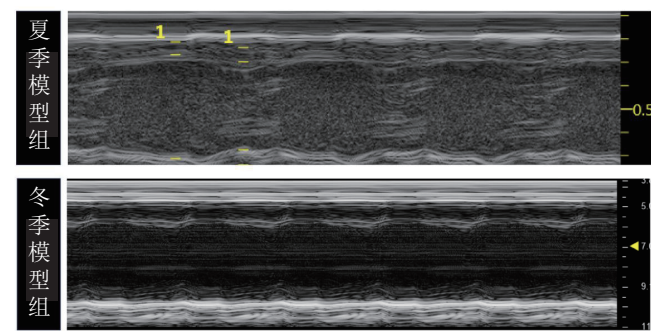


图 4 夏、冬季节异丙肾上腺素(ISO)诱导心力衰竭小鼠代表性心脏超声图

2.2 夏季和冬季给予苓桂术甘汤治疗后小鼠心脏结构和功能的变化

2.2.1 苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心肺质量指数的影响 与夏季模型组比较,夏季中药组 HW/TL 显著降低($P<0.05$);与冬季模型组比较,冬季中药组 LW/TL 显著降低($P<0.05$)。苓桂术甘汤治疗小鼠心肺质量指数变化幅度在夏季和冬季变化无明显趋势。见表 7、表 8 和图 5。

表 7 夏季苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心肺质量指数的影响($\bar{x}\pm s$)

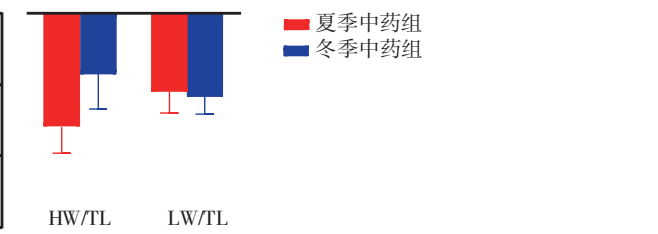
组别	n	HW/BW	HW/TL	LW/BW	LW/TL
夏季模型组	11	4.81±0.23	7.45±0.34	5.70±0.42	8.83±0.43
夏季中药组	7	4.65±0.15	6.79±0.51*	5.99±0.44	8.74±0.59

注:HW/BW 为心质量/体质量,HW/TL 为心质量/胫骨长,LW/BW 为肺质量/体质量,LW/TL 为肺质量/胫骨长。与夏季模型组比较,* $P<0.05$ 。

表 8 冬季苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心肺质量指数的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HW/BW	HW/TL	LW/BW	LW/TL
冬季模型组	7	4.80±0.21	7.25±0.29	5.87±0.27	8.88±0.33
冬季中药组	6	5.17±0.57	6.76±0.85	6.21±0.42	8.13±0.26*

注:HW/BW 为心质量/体质量,HW/TL 为心质量/胫骨长,LW/BW 为肺质量/体质量,LW/TL 为肺质量/胫骨长。与冬季模型组比较,* $P<0.05$ 。



注:HW/BW 为心质量/体质量,HW/TL 为心质量/胫骨长,LW/BW 为肺质量/体质量,LW/TL 为肺质量/胫骨长。

2.2.2 苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心脏结构的影响 小动物超声检测心脏结构显示:与夏季模型组比较,夏季中药组小鼠心脏结构变化不显著;与冬季模型组比较,冬季中药组小鼠 LVIDs 扩大($P<0.05$)、LVPWs

($P>0.05$)。见表 9、表 10 和图 6。

表 9 夏季苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心脏结构的影响($\bar{x}\pm s, \text{mm}$)

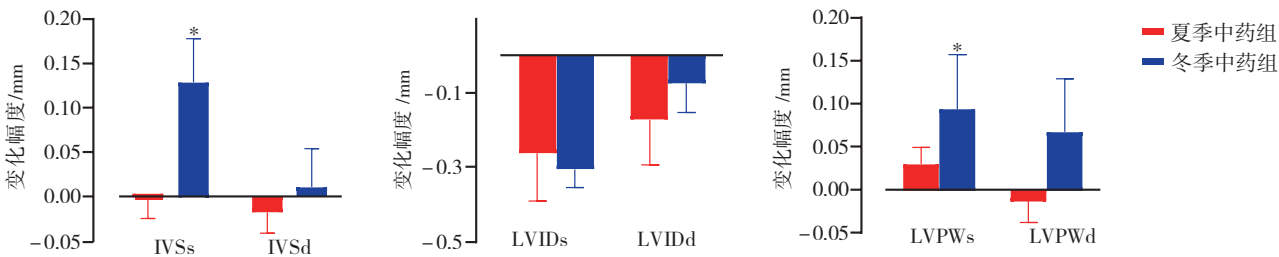
组别	<i>n</i>	IVSs	IVSd	LVIDs	LVIDd	LVPWs	LVPWd
夏季模型组	11	0.63±0.04	0.56±0.05	3.31±0.24	4.27±0.23	0.68±0.05	0.58±0.06
夏季中药组	7	0.63±0.06	0.54±0.06	3.05±0.34	4.09±0.32	0.71±0.05	0.57±0.07

注:IVSs 为收缩期室间隔厚度,IVSd 为舒张末期室间隔厚度,LVIDs 为收缩期左室内径,LVIDd 为舒张末期左室内径,LVPWs 为收缩期左室后壁厚度,LVPWd 为舒张末期左室后壁厚度。

表 10 冬季苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心脏结构的影响($\bar{x}\pm s, \text{mm}$)

组别	<i>n</i>	IVSs	IVSd	LVIDs	LVIDd	LVPWs	LVPWd
冬季模型组	7	0.96±0.12	0.84±0.15	2.94±0.42	3.59±0.50	0.76±0.13	0.56±0.16
冬季中药组	6	1.11±0.15	0.89±0.15	2.66±0.12*	3.57±0.18	0.91±0.11	0.67±0.18*

注:IVSs 为收缩期室间隔厚度,IVSd 为舒张末期室间隔厚度,LVIDs 为收缩期左室内径,LVIDd 为舒张末期左室内径,LVPWs 为收缩期左室后壁厚度,LVPWd 为舒张末期左室后壁厚度。与冬季模型组比较,* $P<0.05$ 。



注:IVSs 为收缩期室间隔厚度,IVSd 为舒张末期室间隔厚度,LVIDs 为收缩期左室内径,LVIDd 为舒张末期左室内径,LVPWs 为收缩期左室后壁厚度,LVPWd 为舒张末期左室后壁厚度。与夏季中药组比较,* $P<0.05$ 。

图 6 夏冬季节苓桂术甘汤治疗对心衰小鼠心脏结构变化幅度比较

2.2.3 苓桂术甘汤治疗对心力衰竭小鼠心功能的影响 与夏季模型组比较,夏季中药组 EF、FS 显著回升($P<0.05$);与冬季模型组比较,冬季中药组 EF、FS 显著回升($P<0.05$);经苓桂术甘汤治疗之后,冬季中药组 EF 和 FS 变化幅度显著大于夏季中药组($P<0.05$)。见表 11、表 12 和图 7、图 8。

表 11 夏季对苓桂术甘汤治疗心力衰竭小鼠心功能的影响($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	EF	FS
夏季模型组	11	51.16±5.23	22.06±3.06
夏季中药组	7	58.55±3.48*	25.68±2.83*

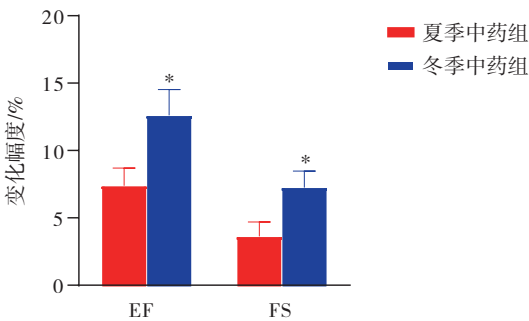
注:EF 为左心室射血分数,FS 为左心室缩短分数。与夏季模型组比较,* $P<0.05$ 。

表 12 冬季对苓桂术甘汤治疗心力衰竭小鼠心功能的影响($\bar{x}\pm s, \%$)

冬季	<i>n</i>	EF	FS
冬季模型组	7	38.16±5.36	18.03±2.85
冬季中药组	6	50.77±4.69*	25.29±2.97*

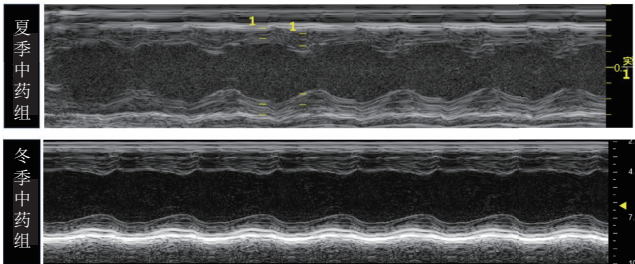
注:EF 为左心室射血分数,FS 为左心室缩短分数。与冬季模型组比较,* $P<0.05$ 。

2.2.4 夏季和冬季各组小鼠心肌组织形态学改变 HE 染色结果显示,与夏季假手术组比较,夏季模型



注:EF 为左心室射血分数,FS 为左心室缩短分数。与夏季中药组比较,* $P<0.05$ 。

图 7 夏、冬季节对苓桂术甘汤治疗小鼠心功能变化幅度比较



注:图中 1 代表舒张期与收缩期室间隔厚度起始测量点。

图 8 夏季和冬季给予苓桂术甘汤治疗心力衰竭小鼠代表性心脏超声图

组小鼠心肌细胞横截面积增大、排列紊乱,胞浆染色不均匀,纤维组织断裂;且冬季模型组小鼠较夏季模型组小鼠心肌细胞排列紊乱更为明显,部分细胞纤维组织断裂消失。Masson 与天狼猩红染色结果可见冬季模型组小鼠与夏季模型组小鼠心肌细胞纤维化水平增多,但两者并无显著差异。

给予苓桂术甘汤干预后,HE 染色可见夏季中药组和冬季中药组小鼠心肌细胞排列紊乱情况明显改善,胞浆染色均匀;Masson 与天狼猩红染色可见夏季中药组和冬季中药组小鼠心肌纤维化水平明显低于夏季模型组和冬季模型组,但冬季中药组与夏季中药组无显著差异。见图 9~图 11。

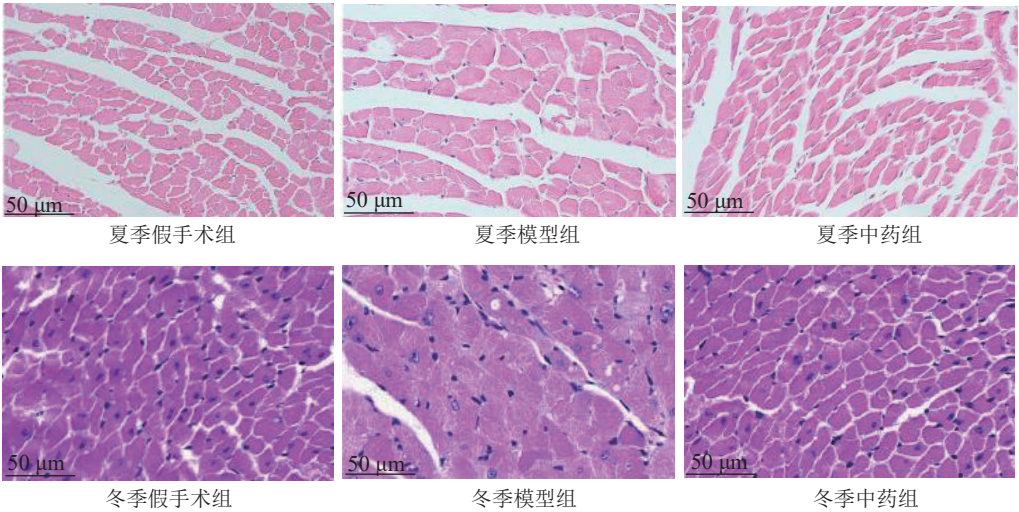


图 9 各组心肌组织形态比较(苏木精-伊红染色,×40)

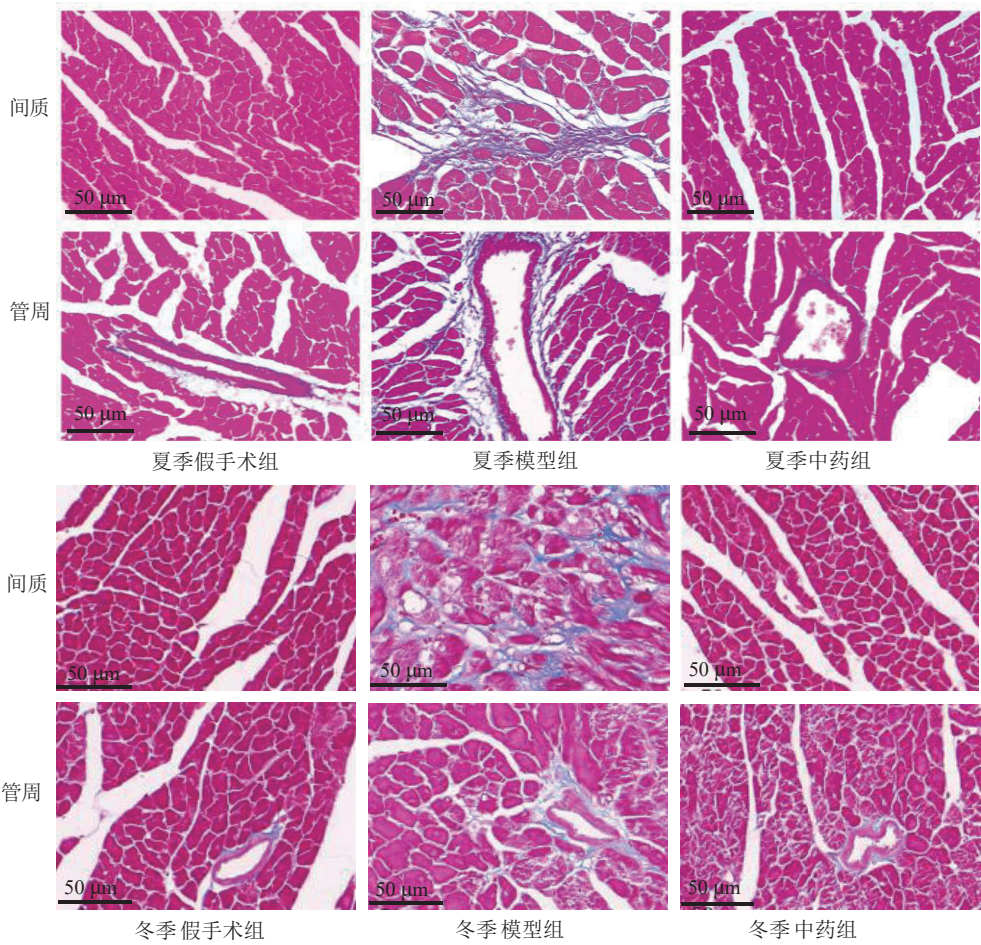


图 10 各组心肌组织形态比较(Masson 染色,×40)

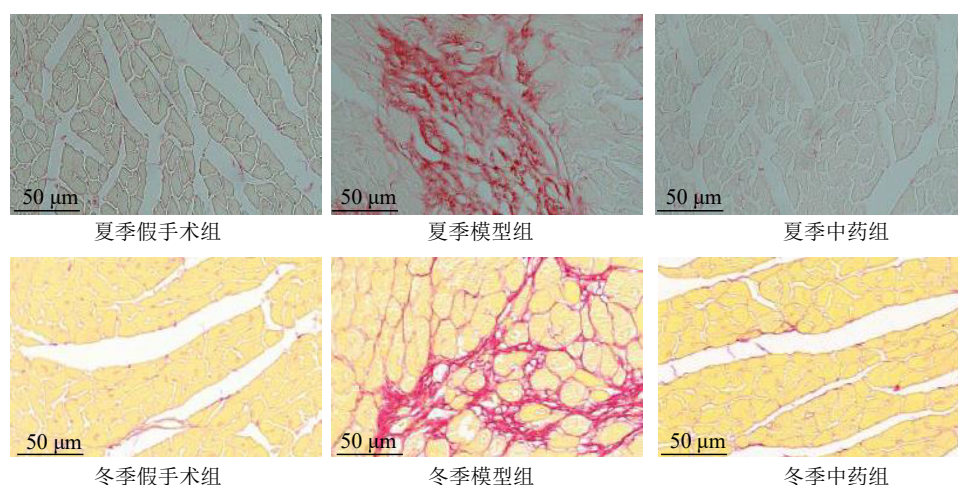


图 11 各组心肌组织形态比较(天狼猩红染色,×40)

3 讨论

“五行学说”为中国古代的宇宙观和方法论,是中医学的古代哲学基础,也是构成中医理论体系的基石。基于“五行学说”可以论述人体五脏之间的关系以及人与自然之间的关系。《素问·宝命全形论》曰“人以天地之气生,四时之法成”^{[3]134},明确提出人依赖天地之气而生,并且要顺应天地四时的变化规律,生命才能够得以维持和延续,而“天地之气”本质是天地阴阳能量的周期性消长,其核心依据是天文节气(如冬至、夏至的太阳黄道位置),正如《黄帝内经》云“四时阴阳者,万物之根本也”^{[3]8},“人与天地相参也,与日月相应也”^{[4]989-990}。

冬气属阴:冬至为“一阳生”之始,太阳直射南回归线,北半球光照最短,阴气盛极而阳气始萌,对应人体肾水闭藏、心阳内敛。夏气属阳:夏至为“一阳尽”而阴气始生,太阳直射北回归线,阳气升发至极,对应人体心火旺盛、气血外达。《中医基础理论》中提到:“心主血脉,心属火,奉心化赤,味苦,主血,行阳分,为阳中之阳。”^[9]心在五行中属火,具有炎热、喜动、升腾的特性,通于夏气。我们在研究中发现,假手术组小鼠的心脏功能在夏季要高于冬季,考虑夏气通于心,故夏季心脏功能更强;在冬季属于水之本季,心火会被季节所影响而受到抑制,故心脏之功能在冬季会有所下降。张景岳在《类经》中论述了六气对五脏病理生理的影响:“寒气大来,水之胜也,火热受邪,心病生焉。”^[10]冬季之旺水乘克于火,而已病之心在水气所乘之下定然病情恶化。在本研究中也发现,在相同造模条件下,冬季小鼠的心脏功能(如EF值和FS值)下降程度明显高于夏季小鼠,而其心脏的IVS、LVPW、LVID变化程度比夏季小,证明了在冬季,小鼠的心肌收缩力下降、心功能恶化更为明显。《难经经释》:“所不胜,克我者也,脏气本已相制,而邪气挟其力而来,残削必甚,故为贼邪。”^[11]当克制心火的水气夹杂

着外邪进入到小鼠体内时则会对心脏造成更为严重的伤害,所以冬季小鼠的心脏损伤程度重于夏季小鼠的心脏损伤程度。总之,对于正常小鼠,给予相同的病理刺激所诱导的心力衰竭,在冬季表现出比夏季更为严重的心脏损害与现有的中医基础理论体系相符。

中医认为心阳不足是诱发心力衰竭的主要病机,而痰饮水湿为病理产物。大多数医家对于心力衰竭患者均采用温阳利水的治法^[12]。苓桂术甘汤是汉末医学家张仲景在《金匮要略》中所创立的经典方剂,全方以茯苓四两,桂枝三两,炙甘草、白术各二两组成。茯苓可利湿渗水,桂枝可温通心阳,白术可温脾阳,甘草调和诸药,茯苓与桂枝合用白术温阳化气利水,甘草和桂枝辛甘化阳,温通心脉。四药配伍,上温心阳、中健脾阳、下利水湿,能够温阳化气行水,是“和利阳气法”的经典体现^[13]。

苓桂术甘汤是温通阳气的代表方剂,在给予苓桂术甘汤治疗后,冬季小鼠的射血分数变化率明显高于夏季小鼠,且其心脏的IVS、LVPW与LVID改善程度较夏季比更大,证明了在冬季,小鼠的心肌收缩力回升、心功能改善更为明显。根据“五行学说”的“乘侮”理论——土克水,水克火。CHF小鼠,冬季肾水过旺,导致火虚水乘,水侮脾土。辨证论治,给予上温心阳、中健脾阳、下利水湿的苓桂术甘汤,可以提高火气与土气,同时抑制水气,达到五行之间(五脏之间)的平衡。同气相求,同类相通,夏季CHF小鼠自身心火不虚,因此,心脏功能下降幅度不如冬季显著。根据五行生克理论——火生土,心火不足会引起脾土阳气不足,因此苓桂术甘汤中的桂枝温心阳、白术温脾阳亦对证,但是全方的效果可能就不如冬季。本研究的不足之处在于,我们没有进行水气(是寒气,还是肾气?)的具体研究。另外,“五行学说”是一个动态的整体系统,本项研究结论是针对“火虚水乘”理论框架下的季节与方药效

应差异,在后续研究工作中将在动物模型中引入多季节、多脏腑、多疾病的研究框架,进一步拓展以完善五行生克理论的科学阐释。

综上所述,基于“五行学说”的“生克理论”和“乘侮理论”,CHF 在冬季的发病程度会更加严重。给予温阳利水代表方苓桂术甘汤治疗后,可以起到“抑水扶火”的作用,使五脏脾、肾、心的功能维持平衡与稳定,促进机体的生生不息。本研究为中医“五行学说”的科学性提供了一定的科学依据。同时,“五行学说”在心力衰竭季节性治疗中有很好的指导作用,这也为我们临床上的季节性发病和治疗提供了一个方向。

参考文献:

[1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.

[2] WANG H, CHAI K, DU M H, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: A national population-based analysis[J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(10): e008406.

[3] 谦德书院.黄帝内经·素问(上)[M].北京:团结出版社,2024.

[4] 谦德书院.黄帝内经·灵枢(下)[M].北京:团结出版社,2024.

[5] 贾子舟,张钰嘉,荣书玲,等.LSTM 神经网络模型在冠心病月度入院人数预测中的研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(18):3145-3148.

[6] 张介宾.中医典籍丛刊类经(上)[M].北京:中医古籍出版社,2016:30.

[7] GUO S, XIA L, YANG S, et al. Lingguizhugan Decoction improves chronic heart failure by synergistically modulating β 1-AR/Gs/GRKs/ β -arrestin signaling bias[J]. Chin J Nat Med, 2025, 23(5): 560-571.

[8] 魏伟,吴希美,李元建,等.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2010:69-72.

[9] 严灿,朱爱松,崔姗姗,等.中医基础理论[M].2版.北京:科学出版社,2022:49-50.

[10] 张介宾.景岳全书(上)[M].北京:中国中医药出版社,2023:4.

[11] 郭霭春,张伯礼,郭洪耀,等.八十一难经集解 新医林改错 医论[M].北京:中国中医药出版社,2021:104.

[12] 刘晨萍,董耀荣,袁晨越.温阳利水法治疗中晚期慢性心力衰竭研究进展[J].陕西中医,2021,42(6):811-813.

[13] 吴宝,李树斌,许国磊,等.从“微饮”角度探讨苓桂术甘汤治疗痰饮的发挥[J].四川中医,2023,41(3):30-32.

编辑:季春来

收稿日期:2025-02-26

