

• 指南与共识 •

慢性心力衰竭芪苈强心临床应用的专家共识*

中国老年医学学会心电与心功能分会 中国心力衰竭芪苈强心研究协作组
苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院

[摘要] 芪苈强心作为中医络病学说指导研发的创新中药,近20年来治疗心力衰竭(心衰)药理作用机制和改善心血管结局方面的证据日益增加,显著降低心血管终点事件。但芪苈强心治疗慢性心衰的药理作用机制尚不被临床医生熟知。为进一步规范和指导芪苈强心在心衰治疗中的合理应用,本专家共识对芪苈强心治疗慢性心衰的组方特点和药理作用机制进行了归纳,对临床应用给予推荐。

[关键词] 慢性心力衰竭;芪苈强心;随机临床试验;作用机制;心血管结局

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.12.001

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Expert consensus on the clinical application of Qiliqiangxin for chronic heart failure

Electrophysiology and Cardiac Function Branch of Chinese Society of Geriatrics

Chinese QLQX Heart Failure Cooperative Group

Suzhou industrial Park Oriental Huaxia Cardiovascular Health Institute

Corresponding author: YANG Jiefu (Beijing Hospital), E-mail: yangjiefu2011@126.com; LIAO Yuhua (Department of Cardiology, Union Hospital, Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology), E-mail: liaoyh27@163.com

Abstract Qiliqiangxin(QLQX), as an innovative traditional Chinese medicine developed under the guidance of Luobing theory, has seen increasing evidence over the past 20 years supporting its pharmacological mechanisms in treating heart failure and improving cardiovascular outcomes, significantly reducing cardiovascular endpoint events. However, the pharmacological mechanisms of QLQX in the treatment of chronic heart failure(CHF) are not yet well known among clinicians. This expert consensus aims to further standardize and guide the rational use of QLQX in patients with heart failure, summarizing the compositional characteristics and pharmacological mechanisms of QLQX for treating CHF, and providing recommendations for its clinical application.

Key words chronic heart failure; Qiliqiangxin; randomized clinical trials; mechanism; cardiovascular outcome

慢性心力衰竭(心衰)是多种原因导致心脏结构和(或)功能异常改变,心室收缩和(或)舒张功能发生障碍引起的临床综合征。作为各种心脏疾病的终末阶段,全球范围内心衰发病率和死亡率持续上升^[1]。尽管近百年来心衰治疗理念不断更新,但研究表明,即使接受指南指导下的最佳药物治疗(guideline-directed management and therapy, GDMT),慢性心衰患者5年死亡率仍高达50%^[2]。进一步改善心衰患者预后成为当前面临的重大课题。

芪苈强心胶囊(芪苈强心)是中医络病学说指导研发的标本兼治慢性心衰创新中药,于2004年获得国家药监局批准用于慢性心衰的治疗,并获得我国多部心衰指南的推荐。基础研究表明该药对慢性心衰具有多重作用机制,体现出“全方位整体”治疗心衰的作用^[3]。上市以来,芪苈强心治疗心衰的药理作用机制和改善心血管结局的证据日益增加,为心衰治疗提供了新选择。然而,芪苈强心治疗慢性心衰的作用机制尚不被临床医生熟知。为进一步规范和指导芪苈强心在心衰治疗中的合理应用,中国心力衰竭芪苈强心研究协作组专家委员会结合芪苈强心组方特点、作用机制、循证证据及

通信作者:杨杰孚(北京医院),E-mail: yangjiefu2011@126.com;廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科),E-mail: liaoyh27@163.com

引用本文:中国老年医学学会心电与心功能分会,中国心力衰竭芪苈强心研究协作组,苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院.慢性心力衰竭芪苈强心临床应用的专家共识[J].临床心血管病杂志,2024,40(12):947-954.
DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.12.001.

临床实践经验,制订《慢性心力衰竭芪苈强心临床应用的专家共识》(以下简称专家共识)。

1 芪苈强心治疗心衰的研发历程

近百年来,心衰治疗理念不断发生变革。从20世纪50~80年代强心、利尿、扩血管^[4-6]到90年代金三角方案,再到2020年后提出新金三角^[7]及新四联^[1-12]的治疗方案。近年来中西医结合治疗慢性心衰取得了系列成果。其中芪苈强心是在络络学说指导下,提出慢性心衰“络息成积”的病机新概念,总结出“气血水同治分消”遣药组方规律研制,上市后再评价实验与临床研究,揭示其药效机制及临床价值,开辟了慢性心衰治疗的新途径。2006年“络络学说构建及其指导血管病变防治基础研究”获得国家科技部“973计划”项目资助。2012年基于微血管病变性疾病的管卫“由络以通、交会生化”研究获得国家科技部“973计划”项目资助;2013年“随机、双盲、安慰剂平行对照评价芪苈强心治疗慢性心衰患者有效性与安全性的多中心临床试验”发表在《美国心脏病学会杂志》(JACC);2017年国家自然科学基金重点项目“芪苈强心防治射血分数减低心力衰竭的生物学机制研究”获基金委立项。2019年“中医络络学说构建及其指导微血管病变防治”获得国家科技进步一等奖,芪苈强心对慢性心衰的防治研究是一等奖的重要组成部分。2024年“芪苈强心对慢性心衰复合终点事件的评估研究”刊登在《自然医学》。基于以上芪苈强心基础及临床研究结果,国际心衰领域著名专家基于芪苈强心治疗心衰药效机制的系统分析,提出“全方位整体”治疗心衰,为未来心脏保护的药理学研究提供指引^[3],这对于当前应对心衰患者预后较差的现状,推动其治疗理念及药物变革,不断提高临床疗效具有重要意义。

2 芪苈强心全方位整体治疗心衰的中药药理学及作用机制

2.1 芪苈强心“标本兼治”的组方特点

心衰属中医学“心积”“心水”范畴。系统构建中医络络学说指导血管病变防治取得重大突破^[13],提出心衰“气分”病变-气阳虚乏为发病之因,阳气失于温煦,导致“血分”病变-血瘀络阻为关键病理环节,过多津液不能回流聚于络外而为“水分”病变,瘀血水饮凝聚,日久结聚成形导致络息成积则为发展加重的结果。气分、血分、水分病变涵盖了西医神经体液调节异常、血流动力学异常及钠水潴留等,络息成积则与心肌纤维化、心室重构的病理过程相吻合^[14-15]。

芪苈强心^[16]由11味中药组成,气血水同治分消为组方总则。方中黄芪益气利水,附子温阳化气以治气阳虚乏之本,为君药。丹参和血活血,葶苈

子泻肺利水,人参补气通络,气血水同治共为臣药。红花活血化瘀,泽泻利水消肿,香加皮强心利尿,玉竹养心阴以防利水伤正,陈皮畅气机以防壅补滞气,皆为佐药。桂枝辛温通络,温阳化气,兼引诸药入络,为使药。诸药合用“气血水同治分消”,有效改善气促乏力、不能平卧、尿少水肿等症状,体现出“标本兼治”组方特点。见图1。

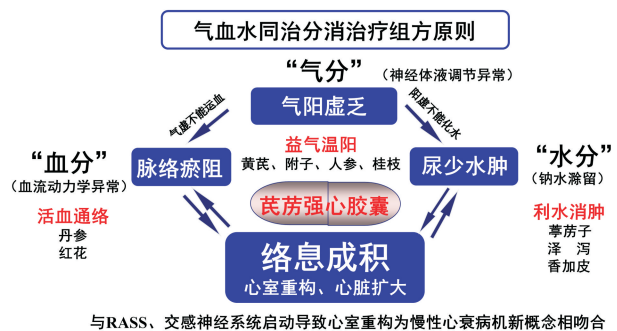


图1 芪苈强心“气血水同治分消”组方特点

Figure 1 The characteristics of QLQX formula for treating qi, blood, and water aspect

2.2 芪苈强心整体治疗慢性心衰的中药药理学基础

2.2.1 网络药理学揭示芪苈强心多靶点干预心衰

网络药理学方法对芪苈强心11个药味146个成分靶点和信号通路进行整合,通过构建“药味-成分-靶点-通路”多层次关联网络,发现关键药效成分包括黄芪甲苷IV、异黄芪甲苷I、黄芪甲苷III等(黄芪),乌头碱、去甲乌头碱(附子),人参皂苷Rd、人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg3等(人参),丹参酮IIA、丹酚酸A、丹酚酸B(丹参)等,来自组方中关键药味;芪苈强心可调控101条信号通路的176个心衰治疗靶点,包括强心、利尿、血管舒张,心室重构、能量代谢、脂质代谢、炎症免疫调节、氧化应激、心肌细胞凋亡、自噬等^[16]。

2.2.2 芪苈强心整体干预慢性心衰代谢物谱特征

利用气相色谱-质谱(GC-MS)、脂质(Oxylipins)、氧化与硝化应激(Oxidative and Nitrosative Stress)3个代谢组平台,发现芪苈强心发挥整体干预慢性心衰药效作用的相关代谢物与脂质、溶血磷脂酸等67种生物标记物有关;通过改善2-羟基丁酸、甲基丙二酸等有机酸,抑制脂质过氧化及硝化应激反应;降低血浆游离脂肪酸,改善心肌组织多不饱和脂肪酸构成,发挥保护心脏内皮和心肌细胞作用;促进脂肪酸转化和利用,减少毒性脂质堆积,增加心肌能量供给;通过固醇调控元件结合蛋白裂解活化蛋白(SCAP)/固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)/乙酰辅酶A羧化酶-1(ACC1)途径)和环氧合酶(COX)等途径改善脂质代谢,减轻脂肪

因子对心肌细胞的损伤^[17-18]。

2.2.3 芪苈强心整体治疗心衰的药效物质基础

利用超高效液相色谱(UPLC)-Q-TOF/MS方法鉴定出121种成分(包括47种原型和74种代谢物),明确原型成分主要来自人参、黄芪、附子、丹参、泽泻、香加皮6个药味^[19];定量分析发现血浆和心脏中浓度较高的分别为黄芪甲苷Ⅳ、人参皂苷Rb1等^[19];入血成分中鉴定出11个强心、利尿、扩血管成分,其中强心成分包括人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg1、黄芪甲苷等;扩血管成分有丹参酮ⅡA、丹参酚酸B、柚皮苷等^[19-22];基于药代动力学(PK)与药效动力学(PD)相关性揭示黄芪甲苷、人参皂苷Rg1等是抑制RAAS系统激活作用的主要成分^[21-22]。

2.3 芪苈强心治疗慢性心衰的作用机制

2.3.1 改善心衰血流动力学的作用

强心:芪苈强心通过抑制 Na^+/K^+ -ATP酶,增强副交感神经活性,减慢房室传导,改善心衰症状和运动耐量,长期使用可降低再住院风险^[23]。芪苈强心升高急性心衰犬左室压最大上升速率($+\text{dp}/\text{dtmax}$)及左室收缩力(LVMCF),显著降低左室舒张末期压(LVEDP),疗效与地高辛比较,无统计学差异;提高糖尿病心衰大鼠左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(LVFS)及 $+\text{dp}/\text{dtmax}$,增强心肌收缩力,提高心功能^[24-25]。

利尿:芪苈强心明显增加心衰大鼠肾血流量、降低尿渗量,增加尿量,降低精氨酸加压素(AVP)水平优于呋塞米;通过降低心衰大鼠血浆AVP水平,抑制其2型受体(V2R)及水通道蛋白2(AQP-2)表达^[17,26];降低肾集合管上皮细胞对水的通透性,减少肾集合管对水的重吸收,改善心功能。

扩血管:芪苈强心明显增加血浆及主动脉降钙素基因相关肽(CGRP)表达,激活一氧化氮(NO)介导的环磷酸鸟苷(cGMP)-蛋白激酶系统发挥扩血管作用,优于贝那普利^[17]。

2.3.2 拮抗神经内分泌系统过度激活的作用

芪苈强心抑制RAAS系统激活:芪苈强心降低血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血浆肾素及醛固酮(ALD)水平,下调血管紧张素转换酶(ACE)及血管紧张素Ⅰ型受体(AT1R)表达,抑制心室重构,改善心功能,抑制AngⅡ水平优于雷米普利^[27]。

抑制交感神经过度激活:芪苈强心降低心衰大鼠血浆去甲肾上腺素(NE)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、前列腺素E2(PGE2)、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)等神经内分泌因子表达,降低交感神经兴奋性,改善心功能,延缓心衰进程,且降低BNP水平优于美托洛尔^[27-29];改善交感神经过度激活,阻抑心室重构的中枢机制^[30]。

2.3.3 调节免疫、抑制氧化应激和心肌纤维化

在大鼠急性心肌梗死模型和扩张型心肌病患者中,芪苈强心减少心肌细胞促炎因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,增加抗炎因子白细胞介素(IL)-10水平,调节促炎/抗炎因子平衡^[31-33],发挥免疫调节作用,抑制心肌炎症反应^[34];减少T细胞浸润活化,减轻心肌细胞损伤^[32,35-36]。芪苈强心通过抑制核因子 κB (NF- κB)、NLRP3炎性小体激活^[37],发挥抗炎作用和改善心室重构。芪苈强心还能降低心衰大鼠细胞内活性氧(ROS)水平,上调抗氧化酶SOD表达,延缓氧化应激作用与激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)等通路有关^[38]。在心肌梗死大鼠模型中,降低AngⅡ水平,减少心肌胶原含量^[39-40],减轻心肌纤维化^[41];调节心肌基质金属蛋白酶(MMPs)/基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)平衡,发挥抑制心室重构作用;降低射血分数保留型心衰大鼠促炎和促纤维化生物标记物表达,其作用与血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)相当^[36];改善心衰大鼠全心质量指数优于美托洛尔^[29]。

2.3.4 改善心肌代谢的作用

芪苈强心通过激活心肌组织PPAR γ 及其共激活因子1 α (PGC-1 α),提高心肌细胞的代谢水平^[42-44]。芪苈强心促进脂肪酸利用和代谢,减少脂肪酸堆积^[17];抑制葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)表达,促进葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)表达^[45-46],促进葡萄糖摄取和利用,且疗效与曲美他嗪相当^[45];激活AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1 α (PGC-1 α)轴,提高葡萄糖氧化磷酸化^[43-44],抑制无氧糖酵解^[44-46];保护线粒体结构和功能,改善心肌代谢^[47-48]。

2.3.5 保护心肌微血管和心肌细胞的作用

芪苈强心改善心肌微血管内皮结构与功能^[49],保护心肌微血管,延缓心衰;下调内皮细胞分泌的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和心肌营养因子(CT-1)表达,抑制心肌成纤维细胞增生与胶原合成;激活神经调节蛋白-1(NRG-1)/表皮生长因子受体(ErbB)-PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)自噬,促进缺氧环境下血管新生、减少心脏微血管内皮细胞(CMECs)凋亡^[50-51],改善微循环^[52-53]。见图2。

芪苈强心提高B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达、降低Bcl-2-Associated X(Bax)等凋亡相关蛋白表达;激活PI3K/Gsk3 β 等信号通路,抑制AT1R并激活ErbB受体减少心肌细胞凋亡^[25,38,54-57];通过PTEN激活激酶1(PINK1)/泛素蛋白连接酶(Parkin)介导的线粒体自噬,促进受损线粒体清除^[58];增强PI3K/Akt/mTOR通路抑制自噬过度激活,保护心肌细胞^[25,59-62]。

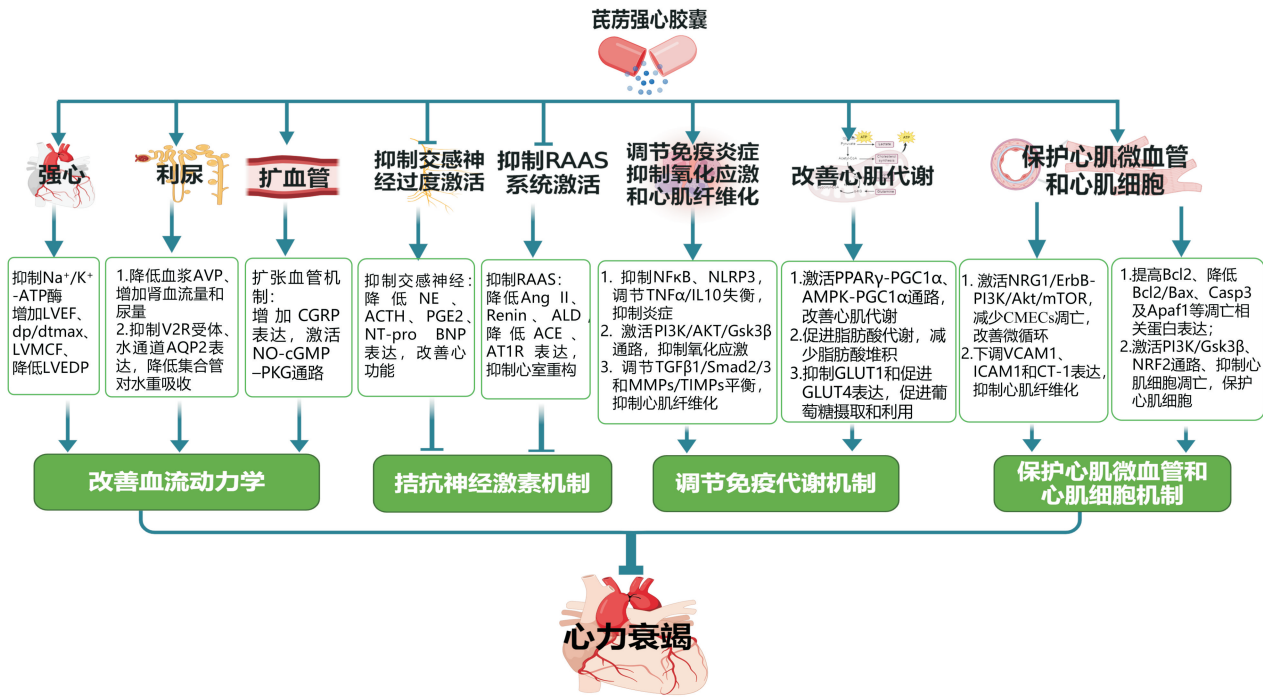


图2 芪苈强心治疗慢性心衰的作用机制示意图

Figure 2 Schematic diagram of pharmacological mechanism of Qiliqiangxin in treating chronic heart failure

3 芪苈强心对慢性心衰患者的临床应用推荐

临床研究纳入标准:①研究对象:慢性心衰人群;②干预与对照措施:试验组采用芪苈强心联合西医常规治疗,对照组为西医常规治疗联合或不联合安慰剂;③结局指标:心血管死亡、心衰再入院、全因死亡、LVEF、左室舒张末期内径(LVEDd)、NT-proBNP、纽约心功能分级、6分钟步行试验距离、明尼苏达生活质量量表;④研究类型:RCT(样本量 ≥ 100 例)。

排除标准:①无法取得报告全文的研究;②重复发表的研究;③组间基线资料无可比性的研究;④Jadad评分 < 4 分的研究;⑤明显违反诊疗常规的研究。

本共识共纳入25篇临床研究文献,研究类型均为RCT。

本共识的推荐标准及证据质量评价标准参考欧洲心脏病学会(ESC)指南,具体见表1、2。

3.1 芪苈强心治疗慢性心衰的推荐意见

射血分数降低的心衰(HFrEF)患者,建议在指南指导的标准药物治疗(GDMT)包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂基础上,推荐加用芪苈强心,可以进一步改善心功能、心肌重构、提高运动耐力及生活质量,降低心衰再入院率及心血管死亡率^[63-65](I, A)。见表3。

射血分数保留的心衰(HFpEF)患者,在指南

指导的标准药物治疗基础上,建议加用芪苈强心或单独使用芪苈强心,可以提高运动耐力及生活质量,改善左室舒张功能^[66-69]。

表1 推荐级别的定义

Table 1 Definition of recommendation levels

级别	含义
I类	已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗
II a类	有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的
II b类	有关证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,可考虑应用
III类	已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有害的操作或治疗,不推荐使用

表2 证据级别的定义

Table 2 Definition of evidence levels

级别	含义
A	资料来源于多项随机对照临床试验或荟萃分析
B	资料来源于单项随机对照临床试验或多项非随机对照研究
C	仅为专家共识意见和(或)小型临床试验、回顾性研究或注册登记研究

3.2 芪苈强心在慢性心衰治疗中的主要循证证据

3.2.1 HFrEF 研究证据

QUEST研究^[63]为多中心、双盲、安慰剂、随机

对照临床试验,共纳入了 3 110 例 HFrEF 患者,在标准心衰治疗基础上分别给予芪苈强心或安慰剂(每日 3 次,每次 4 粒)。结果显示:中位随访时间 18.3 个月,与安慰剂组相比,芪苈强心组心血管死亡或心衰再入院的复合心血管事件风险降低 22% ($P < 0.001$)、心衰再入院风险降低 24% ($P = 0.002$)、心血管死亡风险降低 17% ($P = 0.045$)。随访 3 个月时,芪苈强心组 NT-proBNP > 下降 30% 的比例明显高于安慰剂组 (56.54% vs 49.86%, $P = 0.002$)。此外,芪苈强心组心血管死亡和心衰再入院的复合终点事件风险在心衰合并冠心病亚组 (2 321 例) 和心衰合并高血压亚组 (1 449 例) 分别下降 24% 和 31%。

QLQX-DCM 研究^[33]为多中心、双盲、安慰剂、随机对照临床试验,共纳入 345 例扩张型心肌病患者,在 GDMT 基础上分别接受芪苈强心或安慰剂(每日 3 次,每次 4 粒)治疗。结果显示,随访 12 个月,两组与基线比较,芪苈强心降低干扰素 (IFN)- γ 、IL-17、TNF- α 和 IL-4/升高 IL-10 (均 $P < 0.0001$),调节炎症因子失衡;芪苈强心组扩张型心肌病患者全因死亡率 (-2.17%) 和心衰再入院率 (-2.28%) 较对照组呈下降趋势。

在一项多中心、双盲、安慰剂、随机对照临床试验^[64]中,共纳入 512 例 HFrEF 患者,在标准心衰治疗基础上分别给予芪苈强心或安慰剂(每日 3 次,每次 4 粒)12 周。结果显示:芪苈强心组 NT-proBNP 水平下降 > 30% 的比例显著高于安慰剂

组 (47.95% vs 31.98%, $P < 0.001$),芪苈强心组患者复合心脏事件(包括心血管死亡、心衰再入院、心脏骤停后复苏、心衰恶化静脉药物治疗及卒中)发生率较对照组显著降低 (4.51% vs 10.93%, $P = 0.008$)。

一项纳入上述 3 项研究的荟萃分析^[65]显示,芪苈强心使慢性心衰患者的心血管死亡或心衰再入院组成的复合心血管事件风险降低 18% ($P = 0.0005$),心血管死亡风险降低 17% ($P = 0.03$),心衰再入院风险降低 18% ($P = 0.004$),全因死亡风险降低 16% ($P = 0.03$)。芪苈强心服用 4 周以上,LVEF 提高 6.04% ($P < 0.001$)、LVEDd 减小 3.66 mm ($P < 0.001$)、NYHA 心功能分级明显改善 ($P < 0.001$)、6 分钟步行试验距离增加 51.27 m ($P < 0.001$)、明尼苏达生活质量评分降低 8.97 分 ($P < 0.001$)。服用 3 个月后,NT-proBNP 水平下降 276.78 pg/mL ($P < 0.001$)。

3.2.2 HFpEF 研究证据

随机对照研究提示 HFpEF 患者在 GDMT 基础上应用芪苈强心 6 个月,E/A、LVEF、6 分钟步行试验距离水平较治疗前提高,且提升幅度显著高于对照组 ($P < 0.05$);LAVI、LVDD、明尼苏达心衰患者生活质量量表评分、C 反应蛋白 (CRP)、NT-proBNP 水平降低幅度显著低于对照组 ($P < 0.05$);多项临床研究显示,HFpEF 患者服用芪苈强心 1 个月以上,左室舒张功能(如 E/A、E/e')明显改善^[66-69]。

表 3 芪苈强心治疗慢性心衰临床应用推荐

Table 3 Clinical application recommendation of Qiliqiangxin for the treatment of chronic heart failure

类型	推荐内容	推荐类别	证据等级
慢性心衰	HFrEF 患者,建议在 GDMT 基础上,推荐加用芪苈强心,可以进一步降低心衰再入院率及心血管死亡率 ^[63,65] 。	I	A
	芪苈强心可改善慢性心衰患者心功能及心室重构,提高运动耐量、改善生活质量 ^[33,63-65] 。	I	A

3.3 芪苈强心的用法用量

遵照说明书服用,4 粒/次,每日 3 次,长期服用。

3.4 芪苈强心的安全性

根据国家药品不良反应监测系统,截至 2023 年 7 月,收到芪苈强心药品不良反应报告共计 3 410 件,报告率约 0.53/10 000,其不良反应发生率属于非常罕见级别。不良反应表现主要为恶心、腹泻、腹部不适、呕吐、腹痛、皮疹等。QUEST 研究及 QLQX-DCM 研究均显示,芪苈强心与安慰剂组的胃肠道症状发生率无统计学差异。如服用芪苈强心引起恶心、腹部不适、腹痛、呕吐、腹胀及腹泻等胃肠道不良反应,建议减少用药剂量或改为饭后服用,可减轻相关症状,不建议与地高辛联用。

QUEST 研究显示,在 GDMT 基础上加用芪苈强心,对慢性心衰患者的血压、心率无显著影响;与安慰剂组相比,芪苈强心未引起肾功能恶化 (3.79% vs 4.50%) 及肝酶水平增加 (2.57% vs 3.09%) 的风险;该研究排除血肌酐 > 176.82 $\mu\text{mol/L}$ 的患者^[63]。

QLQX-DCM 研究显示,芪苈强心组患者出现地高辛血液浓度过量的比例与安慰剂组相当 (1.17% vs 1.17%)^[33]。

4 总结

心衰发病率高、死亡率高、患病人数仍在逐年增加。脉络学说指导研制的芪苈强心体现出百年来中医心衰治疗理念不断变革过程,其“全方位整体”治疗作用特点有助于形成中医药理论原创优势

的慢性心衰治疗中国方案,产生具有国际影响力的研究成果,为慢性心衰治疗理念变革指明了方向。随着基础及临床研究证据的不断积累,中药芪苈强心降低心衰患者心血管死亡及再住院风险的终点事件,获得了全球心血管领域专家学者的广泛关注。本共识描述了芪苈强心的组方特点、分析了药物成分的作用特点、阐明了治疗心衰的药理作用机制,芪苈强心安全性良好,并提供临床合理应用的指导,以期减轻我国心衰疾病负担。

通信作者:杨杰孚 廖玉华

指导专家:张 运 葛均波 王建安

执笔专家:

廖玉华 李新立 贾振华 林 谦

制定专家(按照专家姓氏首字母排序):

艾力曼·马合木提 白 玲 柏勇平 陈牧雷

丛洪良 邓 伟 丁邦晗 董 静 董吁钢

富 路 高传玉 郭延松 黄 凯 霍 勇

季晓平 姜 萌 金 玮 金艳蓉 井海云

孔 洪 李 萍 李 荣 李树仁 李为民

李宇轩 梁 春 刘 彤 刘 晨 刘 依

刘 莹 罗素新 吕渭辉 毛静远 毛天诗

毛 威 钱菊英 钱孝贤 邵一兵 苏 晞

孙 健 孙志军 田 庄 王冬梅 王 江

王 静 王 涟 王 琮 王同兴 王永霞

吴永健 吴宗贵 项美香 胥庆华 许顶立

许 滔 严 激 袁 璟 原 芳 苑海涛

张海锋 张焕轶 张金盈 张 锦 张文忠

张晓红 张宇辉 郑旭辉 周建中 周京敏

朱明军 邹云增

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.

[2] Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials [J]. Lancet, 2020, 396(10244): 121-128.

[3] Packer M. Qiliqiangxin: a multifaceted holistic treatment for heart failure or a pharmacological probe for the identification of cardioprotective mechanisms? [J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(12): 2130-2143.

[4] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group [J]. N Engl J Med, 1991, 325(21): 1468-1475.

[5] Packer M. Vasodilator and inotropic drugs for the treatment of chronic heart failure: distinguishing hype from hope [J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 12(5): 1299-

1317.

[6] Movsesian MA. Beta-adrenergic receptor agonists and cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors: shifting the focus from inotropy to cyclic adenosine monophosphate [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(2): 318-324.

[7] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.

[8] Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-reduced trial [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1270-1278.

[9] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1413-1424.

[10] McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, et al. Effect of dapagliflozin versus placebo on symptoms and 6-minute walk distance in patients with heart failure: the DETERMINE randomized clinical trials [J]. Circulation, 2024, 149(11): 825-838.

[11] Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction [J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(2): 73-84.

[12] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 221-238.

[13] 常丽萍. 吴以岭院士领导团队创新获国家科技进步一等奖 [J]. 天津中医药, 2020, 37(2): 240.

[14] 吴以岭. 络病学说构建及其指导血管病变防治研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 147-148.

[15] 吴以岭. 络病学说构建及其指导血管病变防治药物的研究 [J]. 实用心电学杂志, 2018, 27(4): 229-233.

[16] Wang T, Hou B, Qin H, et al. Qili Qiangxin (QLQX) capsule as a multi-functional traditional Chinese medicine in treating chronic heart failure (CHF): A review of ingredients, molecular, cellular, and pharmacological mechanisms [J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21950.

[17] 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]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.

[18] Fu JZ, Chang LP, Harms AC, et al. A metabolomics study of qiliqiangxin in a rat model of heart failure: a reverse pharmacology approach [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3688.

[19] Yun WJ, Yao ZH, Fan CL, et al. Systematic screening

- and characterization of Qi-Li-Qiang-Xin capsule-related xenobiotics in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1090: 56-64.
- [20] Tang XY, Dai ZQ, Zeng JX, et al. Pharmacokinetics, hepatic disposition, and heart tissue distribution of 14 compounds in rat after oral administration of Qi-Li-Qiang-Xin capsule *via* ultra-high-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole tandem mass spectrometry[J]. J Sep Sci, 2022, 45(13): 2177-2189.
- [21] He LL, Liu YH, Yang KF, et al. The discovery of Q-markers of Qiliqiangxin Capsule, a traditional Chinese medicine prescription in the treatment of chronic heart failure, based on a novel strategy of multi-dimensional "radar chart" mode evaluation [J]. Phytomedicine, 2021, 82: 153443.
- [22] Zhang FG, Zhang Y, Li XF, et al. Research on Q-markers of Qiliqiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association[J]. Phytomedicine, 2018, 44: 220-230.
- [23] Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, et al. *Digitalis* for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(4): CD002901.
- [24] 官佳佳, 陈飞, 吴伽勒, 等. 芪苈强心胶囊改善糖尿病心力衰竭大鼠心功能及血管内皮功能实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(8): 669-672.
- [25] Liang T, Zhang YH, Yin SJ, et al. Cardio-protect effect of qiliqiangxin capsule on left ventricular remodeling, dysfunction and apoptosis in heart failure rats after chronic myocardial infarction[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5): 2047-2058.
- [26] Cui XN, Zhang J, Li YB, et al. Effects of Qili Qiangxin capsule on AQP2, V2R, and AT1R in rats with chronic heart failure[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 639450.
- [27] 马柳一, 尹玉洁, 张军芳, 等. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭大鼠下丘脑室旁核 RAS 系统及交感神经系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4): 575-580.
- [28] 秘红英, 郎艳松, 唐思文, 等. 经侧脑室注射芪苈强心胶囊对慢性心衰大鼠的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 128-131.
- [29] 白玲, 王军, 刘平, 等. 芪苈强心胶囊与美托洛尔对心力衰竭大鼠心功能及 BNP 影响的对比研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(4): 408-410.
- [30] 秘红英. 慢性充血性心力衰竭大鼠下丘脑室旁核 CRH 神经元激活相关机制及芪苈强心胶囊干预研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [31] Han AB, Lu YD, Zheng Q, et al. Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling *via* inhibition of TGF- β 1/Smad3 and NF- κ B signaling pathways in a rat model of myocardial infarction[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 1797-1806.
- [32] Xiao H, Song Y, Li Y, et al. Qiliqiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction[J]. Cell Immunol, 2009, 260(1): 51-55.
- [33] Liao YH, Yuan J, Jin XJ, et al. Qiliqiangxin alleviates imbalance of inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy: a randomized controlled trial [J]. Curr Med Sci, 2024, Aug 28. doi: 10.1007/s11596-024-2916-9.
- [34] 黄政, 方存明, 马小林, 等. 芪苈强心胶囊通过 TLR4/NF- κ B 通路减轻心力衰竭大鼠心肌炎性反应的研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(2): 183-187.
- [35] 郝佳梦. 络脉学说指导芪苈强心胶囊治疗射血分数保留型心衰作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [36] Hao JM, Sun P, Zeng Y, et al. Qiliqiangxin capsule improves cardiac remodeling in rats with DOCA-salt-induced diastolic dysfunction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(15): 7264-7275.
- [37] Lu YD, Xiang M, Xin LY, et al. Qiliqiangxin modulates the gut microbiota and NLRP3 inflammasome to protect against ventricular remodeling in heart failure [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 905424.
- [38] Zhao QF, Li HR, Chang LP, et al. Qiliqiangxin attenuates oxidative stress-induced mitochondrion-dependent apoptosis in cardiomyocytes *via* PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(8): 1310-1321.
- [39] Zhou JM, Jiang K, Ding XF, et al. Qiliqiangxin inhibits angiotensin II-induced transdifferentiation of rat cardiac fibroblasts through suppressing interleukin-6[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(5): 1114-1121.
- [40] 孙许涛, 钟晴, 张蓉, 等. 芪苈强心胶囊抑制阿霉素诱导的心肌成纤维细胞活化的作用机制研究[J]. 中国药学报, 2023, 51(12): 22-28.
- [41] 纪晓迪, 吴爱明, 吕梦, 等. 基于 miRNA-133a/TGF- β 1/Smads 信号通路探讨芪苈强心胶囊对心肌梗死大鼠心肌纤维化的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(21): 1608-1613.
- [42] Sun XT, Chen GZ, Xie Y, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodelling in doxorubicin-induced heart failure rats[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 417-426.
- [43] Lin SH, Wu XT, Tao LC, et al. The metabolic effects of traditional Chinese medication qiliqiangxin on H9C2 cardiomyocytes [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(6): 2246-2256.
- [44] Gao RR, Wu XD, Jiang HM, et al. Traditional Chinese medicine Qiliqiangxin attenuates phenylephrine-induced cardiac hypertrophy *via* upregulating PPAR γ and PGC-1 α [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(8): 153.
- [45] Wang YY, Fu MQ, Wang JF, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function through regulating energy me-

- tabolism *via* HIF-1 α -dependent and independent mechanisms in heart failure rats after acute myocardial infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2020;1276195.
- [46] Cheng WK, Wang L, Yang T, et al. Qiliqiangxin capsules optimize cardiac metabolism flexibility in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:805.
- [47] Zhang JF, Wei C, Wang HT, et al. Protective effect of qiliqiangxin capsule on energy metabolism and myocardial mitochondria in pressure overload heart failure rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:378298.
- [48] Tao LC, Shen ST, Fu SY, et al. Traditional Chinese Medication Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8374.
- [49] 张军芳,唐思文,王宏涛,等.芪苈强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠内皮损伤及能量代谢的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(14):1221-1224, 1229.
- [50] Li FH, Wang JF, Song Y, et al. Qiliqiangxin alleviates Ang II-induced CMECs apoptosis by downregulating autophagy *via* the ErbB2-AKT-FoxO3a axis[J]. *Life Sci*, 2021, 273:119239.
- [51] Wang JF, Zhou JM, Wang YY, et al. Qiliqiangxin protects against anoxic injury in cardiac microvascular endothelial cells *via* NRG-1/ErbB-PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9):1905-1914.
- [52] Wang YY, Zhang JJ, Fu MQ, et al. *Qiliqiangxin* prescription promotes angiogenesis of hypoxic primary rat cardiac microvascular endothelial cells *via* regulating miR-21 signaling[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(26):2966-2974.
- [53] Wang JF, Zhou JM, Ding XF, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling in rats with experimental myocardial infarction [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6596-6606.
- [54] Zou YZ, Lin L, Ye Y, et al. Qiliqiangxin inhibits the development of cardiac hypertrophy, remodeling, and dysfunction during 4 weeks of pressure overload in mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(3):268-280.
- [55] Zhang JL, Huang MY, Shen ST, et al. Qiliqiangxin attenuates isoproterenol-induced cardiac remodeling in mice[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12):5585-5593.
- [56] Luo XX, Zhou JY, Wang ZX, et al. An inhibitor role of Nrf2 in the regulation of myocardial senescence and dysfunction after myocardial infarction[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118199.
- [57] Ji XD, Yang D, Cui XY, et al. Mechanism of Qili Qiangxin capsule for heart failure based on miR133a-endoplasmic reticulum stress[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(5):398-407.
- [58] Zhou JY, Wang ZX, He Y, et al. Qiliqiangxin reduced cardiomyocytes apoptosis and improved heart function in infarcted heart through Pink1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):203.
- [59] Fan CL, Cai WJ, Ye MN, et al. Qili Qiangxin, a compound herbal medicine formula, alleviates hypoxia-reoxygenation-induced apoptotic and autophagic cell death *via* suppression of ROS/AMPK/mTOR pathway *in vitro* [J]. *J Integr Med*, 2022, 20(4):365-375.
- [60] Qin YT, Lv C, Zhang XX, et al. Protective effect of qiliqiangxin against doxorubicin-induced cardiomyopathy by suppressing excessive autophagy and apoptosis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022:9926635.
- [61] 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.
- [62] Zhou Y, Fang H, Lin S, et al. Qiliqiangxin protects against cardiac ischemia-reperfusion injury *via* activation of the mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2):454-464.
- [63] Cheang I, Yao WM, Zhou YL, et al. The traditional Chinese medicine qiliqiangxin in heart failure with reduced ejection fraction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30:2295-2302.
- [64] Li XL, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12):1065-1072.
- [65] 毛天诗,李宇轩,庞彦廷,等.芪苈强心治疗慢性心力衰竭的 meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(12):998-1005.
- [66] 李彦霞,贾振华,张鑫月.芪苈强心胶囊对慢性舒张性心力衰竭患者心脏舒张功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(4):261-263.
- [67] 巩贵宏,张海波,杨建涛,等.芪苈强心胶囊联合缬沙坦治疗舒张性心力衰竭的疗效观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(10):128-129.
- [68] 李三军,余松平,胡林,等.芪苈强心胶囊联合西药治疗舒张性心力衰竭临床研究[J]. *实用中医药杂志*, 2023, 39(12):2416-2418.
- [69] 冯英,蒋珂姝,何倩雯,等.芪苈强心胶囊治疗舒张性心力衰竭的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2015, 36(6):992-999.

(收稿日期:2024-11-14)