

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.12.006

从免疫炎症调控探讨益气活血疏肝法治疗双心疾病的作用机制

潘姿钢¹, 陈品良¹, 吴辉², 王陵军¹, 冼绍祥², 陈梓欣¹✉

1. 广州中医药大学岭南医学研究中心, 广东省广州市白云区机场路 16 号 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院

[摘要] 双心疾病即心血管病变伴发精神心理障碍。气血失调是双心疾病的病理基础, 而免疫炎症贯穿双心疾病的病理始终。气虚、气滞、血瘀作为双心疾病的关键病机, 与心血管系统和中枢神经系统脑交互下的免疫炎症反应存在结构与功能上的联系。以气血失调病机理论为指导, 采用益气活血疏肝法治疗双心疾病, 能有效控制心脑轴免疫炎症, 改善双心疾病的症状及预后, 实现“心神同调”。

[关键词] 双心疾病; 免疫炎症; 益气活血疏肝法; 心神同调

“双心疾病”指心血管疾病合并精神心理障碍, 双方病理因素纵横交织, 使两种疾病彼此影响, 互为因果^[1]。中医理论将之概括为“因郁致病”和“因病致郁”^[2]。“因郁致病”, 如《杂病源流犀烛·心病源流》言:“总之七情之由作心痛, 七情失调可致气血耗逆, 心脉失畅, 痹阻不通而发心痛”, 指出忧思抑郁, 伤脾之水谷健运, 碍肝之气机疏泄, 继而气虚气滞闭阻心脉, 郁火上逆暗耗心血, 心失所养, 发为心痛。“因病致郁”则如《类经·疾病类》载:“情志之伤, 虽五脏各有所属, 然求其所由, 则无不从心而发……此所以五志唯心所使也”, 提示心之为病, 耗伤心气, 气血阻滞, 神无所归, 七情过极, 日久成“郁”。因此, 气虚、气滞、血瘀为双心疾病的关键病机, 临证治疗应当遵循气血兼治的原则, 实现“心神同调”。益气活血疏肝法涵盖了益气养心、活血化瘀、疏肝理气等多方面作用, 能够有效治疗“双心疾病”。

研究^[3-7]表明, 益气活血疏肝法能通过调控双心疾病中的免疫炎症反应发挥疗效。免疫炎症反应在双心疾病的发生发展过程中发挥着至关重要的作用, 中医气血失调病机下的“郁病互结”与持续免

疫炎症引发的双心疾病恶化进程密切相关。本文基于免疫炎症失衡在双心疾病发病中的机制, 探讨具有益气活血疏肝功效的代表性中药治疗双心疾病的理论、疗效、机制以及潜在的有效成分, 为益气活血疏肝法通过调控免疫炎症实现双心疾病的“心神同调”提供理论依据和防治思路。

1 双心疾病的中医认识

基于“心主血脉”与“心主神明”的双心理论, 中医学一分为二地看待“双心疾病”。《灵枢·五邪》提出:“邪在心, 则病心痛”, 心血管疾病责之于“血脉之心”瘀阻或失养, 不通则痛, 不荣亦痛, 证属“胸痹”“心痛”“厥证”等范畴。《灵枢·本神》指出:“心藏脉, 脉藏神”, 故“心为神之宅”“心伤则神去”, 心气心血不足, “神明之心”失养必然导致精神心理障碍, 表现为“郁证”“不寐”“脏躁”等病症。

经由气、血、神的密切关系, “血脉之心”和“神明之心”生理互用, 病理互损, 成为双心医学的一体两面^[8]。一方面, 如《灵枢·平人绝谷》所言:“血脉和利, 精神乃居”, “血脉之心”是“神明之心”的物质基础, 神受血之濡养、承载, 气既能化神, 又帅血而行、生血而用, 并调控脉道舒缩^[9], 使血流畅通, 故“血脉之心”完备, 则气血充盈, “神明之心”亦有所归; 另一方面, “神明之

基金项目: 国家自然科学基金(82004293); 深圳市“医疗卫生三名工程项目”(SZZYSM202106006); 广州市科技计划(202206080015); 广州市创新平台与科技服务专项(2060404)

✉ 通讯作者: zxchen@gzucm.edu.cn

心”是“血脉之心”的重要保障,气血的生成和运行依靠神的调控,神乱、神弱可使气血耗逆,心气亏虚,邪气积滞,血流艰涩,痹阻血脉,如《病因脉治·心痹》所言:“心痹之因,或焦虑劳心,心气受伤”。

双心疾病的主要病位在心,涉及肝、脾、肾;病因涉及外感寒邪、饮食失调、情志内伤、体虚劳倦等;病性多本虚标实,以气血阴阳亏损为虚,以血脉气滞痰瘀为实;核心病机为气虚、气滞、血瘀。神的变化是气血关系的外在表现之一,气血失和决定神机病变。情志舒达有赖于肝对气机出入的主导,肝的气机协调支持心藏神功能的发挥。因此,治疗时应秉持形神同调的理念,坚持气血兼顾的原则,把握益气活血、疏肝理气的主要治法,实现“血脉之心”与“神明之心”同治。

2 双心疾病通过免疫炎症途径实现交互影响

无论是心血管疾病应激,抑或精神心理刺激,都可导致机体抗炎与促炎关系失衡,外周或脑内炎症相关因子经多种途径诱导心脑血管间长期炎症串扰(crosstalk),加剧了双心疾病两方面的恶化^[10-12]。在双心疾病背景下,心脑血管间免疫炎症串扰对话与中医气血失调介导的“血脉之心”和“神明之心”互损过程具有相似之处,探讨心脑血管交互的免疫炎症相关途径,有利于阐明双心疾病气血失调背后的免疫学微观内涵。

2.1 心血管疾病影响精神心理障碍的免疫炎症机制

2.1.1 小胶质细胞和星形胶质细胞的激活 心血管事件后,外周激增的炎症因子穿过血脑屏障,与心血管病变诱导的三磷酸腺苷(ATP)共同激活脑内小胶质细胞,小胶质细胞经活化释放的炎症细胞因子又可深入丘脑室旁核内,刺激其中的巨噬细胞,而活化的巨噬细胞则会进一步放大小胶质细胞的促炎能力^[13-14]。星形胶质细胞多由炎症因子激活,继而参与心脏交感神经的过度兴奋与神经炎症^[10]。小胶质细胞和星形胶质细胞的炎性激活不仅加剧脑内神经炎症和氧化应激^[10],还介导自身结构重塑,引起神经元死亡和突触丢失^[15],再加部分小胶质细胞和星形胶质细胞具有神经毒性^[16],成为心血管疾病后慢性期焦虑抑郁样行为发展的关键。

2.1.2 炎症因子经血脑屏障损伤中枢神经系统

心血管疾病产生的外周炎症因子可作用于脑血管内皮细胞,通过增强血管黏附分子表达、环氧化酶

活性、内皮细胞释放一氧化氮能力等^[17],增加血脑屏障通透性^[7];也可通过活化小胶质细胞和星形胶质细胞破坏血脑屏障完整性^[18];还能直接引起脑内皮细胞渗漏,导致血脑屏障功能障碍^[19]。这些变化使外周炎症因子直接与脑组织接触,损伤中枢神经系统,引发包括精神心理障碍在内的脑部病变。

2.1.3 炎症因子改变神经递质分泌继而损害中枢神经系统 心血管疾病引起脑内炎症因子水平上调,进而导致单胺类神经递质和谷氨酸盐的代谢异常,集中体现在5-羟色胺(5-HT)、多巴胺、去甲肾上腺素等分泌通路受抑制,这些过程会通过改变大脑神经回路来诱发焦虑样行为体征^[20-21]。

2.1.4 降低神经可塑性 大脑神经元及胶质细胞之间存在相互连接,通过增强或削弱这些连接可改变大脑的结构和功能,这种现象称为神经可塑性^[22]。心血管疾病后的炎症级联反应引起脑内白细胞介素6(IL-6)大量蓄积,促使神经祖细胞(NPC)趋于分化为星形胶质细胞,神经元细胞分化减少^[23],神经可塑性降低,导致神经退行性病变,进而显著增加抑郁症发生风险^[24]。

2.1.5 炎症反应引发糖皮质激素受体(GR)抵抗

心血管疾病过度激活的炎症反应使得GR的敏感性、反应性、mRNA表达及其生物利用率等均下降,促使色氨酸-犬尿氨酸代谢途径(TRP-KYN)激活,引起脑内5-HT分泌减少,同时炎性刺激下的犬尿氨酸异常代谢又会加重神经炎症和氧化反应,形成正反馈模式驱动的严重精神心理障碍^[25-26]。

2.2 精神心理障碍影响心血管疾病的免疫炎症机制

2.2.1 血小板活化 精神心理障碍一方面使得5-HT受体及凝血因子表达上调,活化血小板参与炎症反应^[27];另一方面促使血浆P物质含量激增,促炎同时增强血小板聚集^[28],这些变化促使血栓形成,加重心血管事件风险。同时,情志异常下的长期炎症状态导致血小板基础功能丧失,放大其诱导炎症和氧化反应的能力^[29],引起有害心血管功能的结构重构^[30]。

2.2.2 胰岛素抵抗 精神心理障碍患者常伴有胰岛素抵抗,患上高胰岛素血症,而胰岛素不仅本身具有较强的促炎作用,还能通过激活交感神经系统间接增强炎症反应^[25],使得外周环境处于持续炎症状态,增加了心血管疾病发生和不良预后的风险。

2.2.3 神经-内分泌功能异常

精神心理障碍会引

起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA)、蓝斑-交感-肾上腺髓质轴 (SAM) 功能亢进^[31], 引起神经-内分泌紊乱, 破坏内环境稳态, 上调全身炎症反应水平^[32], 多途径损伤心血管系统, 引起心律失常、心肌梗死、冠状动脉痉挛等。

2.2.4 副炎症的发生 副炎症是指由于机体情绪压力而产生的适应性反应, 被认为是基础内稳态和经典炎症反应之间的一种中间状态, 并被认为是常见慢性病 (如动脉粥样硬化、糖尿病和神经退行性变) 相关的慢性炎症条件的基础。与急性或慢性炎症反应不同, 副炎症存在非炎症性分泌介质如生长因子和各种受体蛋白的变化, 可能起源于细胞的内源性损伤^[33]。精神心理障碍患者存在细胞自身损伤的副炎症表现, 以对内环境作出适应性反应, 但这种低水平非经典炎症亦能演变为经典炎症, 成为心血管疾病发生发展的基础。

2.2.5 肠道菌群及其代谢产物的促炎作用 精神心理障碍患者 HPA 轴亢进, 促进促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 的释放, 使得“脑-肠轴”被激活, 导致肠道菌群进入外周血液循环, 肠道菌群及其代谢产物如短链脂肪酸 (SCFA)、胆汁酸、内毒素等引发高水平炎症^[34], 进而导致心脏器质性损伤。

3 双心疾病中“气血”失调与免疫炎症内环境紊乱的联系

3.1 “气血”的生理学实质

中医学认为, “气”是构成生命的最基础物质, 也是维持生命活动的原动力。现代研究表明, “气”与线粒体高度相关, 两者在来源、生理属性、病理变化和功能作用上都具有极大的相似性^[35], 例如宗气与 ATP 在生理功能上一致^[36]。中医学之“血”可被概括为营气和津液组成的红色液体, 为“气”之所化, 不仅发挥营养和滋润的功能, 还与人体精神活动密切相关。中医学“血”的概念包含了现代医学的血红蛋白及神经内分泌相关物质^[37-38]。

中医学认为“正气存内, 邪不可干” (《素问·刺法论篇》)。基于“气血”物质基础的“正邪相争”很可能就是机体免疫炎症功能的平衡变化过程。结合现代医学, 线粒体与神经内分泌相关物质均在免疫功能中发挥至关重要的作用^[39], 因此, “气-线粒体”及“血-血红蛋白和神经内分泌相关物质”相关性的建立, 进一步明确了中医学“气血”理论涵盖了免疫系统的生理病理过程。

3.2 双心医学中“气血”理论的免疫学表现

在中医学“气血”理论的指导下, 双心医学“血脉之心”和“神明之心”的免疫学交互过程可通过气、血、神的免疫学关系表现出来。络病理论是中医学“气血”理论现代化研究的重要成果, 络病理论提出的“三维立体网络系统”^[40], 从宏观层面上揭示了络脉作为经脉的分支, 运行气血津液, 逐层细分, 纵横全身, 发挥维持机体生命活动和内环境稳态的重要作用^[41]。从微观角度, 络脉包括气络和血络, 气络相当于现代医学的神经-内分泌-免疫 (NEI) 网络, 而血络则与微循环高度相关, 两者共同构成气血运行的载体^[38]。叶桂在《临证指南医案》中提出“久病入络”。双心疾病病程较长, 并随时间推移而加重, 可归属于络病范畴, 故双心医学中气、血、神的免疫学关系可理解为 NEI 网络, 而这种免疫网络的交互环境为微循环。因此, 通过气、血、神的免疫学关系, 双心医学“血脉之心”和“神明之心”的免疫交互在微循环下的 NEI 网络中得以实现。

3.3 双心疾病中“气血”失调的免疫学实质

“气血”失调是双心疾病发生发展的病理基础, 气虚、气滞、血瘀成为病情进展的核心病机, 气虚、气滞与血瘀互为因果, 形成气虚血瘀和气滞血瘀的证候类型。结合“气血”的生理学实质, 单从免疫炎症角度来说, 气虚、气滞存在气的防御功能失常, 表现为线粒体结构或功能障碍^[35], 氧自由基堆积, 引发氧化应激^[42], 继而释放多种促炎物质, 使血管扩张, 促进白细胞游走, 各种炎性细胞因子和趋化因子进入血液循环, 诱导免疫炎症反应; 血瘀证则是气机失调后血液性质的变化, 表现为炎症病理状态下炎性标志物、脂质的血管壁沉积, 巨噬细胞、白细胞、血小板的聚集与黏附, 血栓形成和血液循环障碍^[43]。气虚、气滞加速了血瘀的病理进程, 而血瘀势必引起组织脏器的持续反复破坏和修复, 造成组织脏器纤维化, 反过来加重气虚、气滞。有学者^[44]指出, 气虚、气滞下的免疫功能紊乱可导致机体出现低度的慢性炎症病理状态; 瘀血则作为低度慢性炎症的主要病理产物之一, 造成病情迁延, 缠绵难愈。而在双心疾病中, 机体虽然长期处于低度炎症状态下, 但病情则因“血脉之心”和“神明之心”的免疫炎症交互而呈不断加重趋势, 并可能引起急性心血管事件或严重的急性炎症, 甚至危及生命。

4 从免疫炎症调控探讨益气活血疏肝法治疗双心疾病

根据中医学辨病论治的观点,双心疾病实际上属于形质病、气化病和神志病三种疾病类型的辩证统一,而形、气、神失和归结于气血阴阳的失调^[45]。《素问·调经论篇》云:“血气不和,百病乃变化而生”,指出气血失和是疾病发生发展的基本病机。益气活血疏肝法是对气机和血运进行调控,同时立足气-血-神病机相关和虚-滞-瘀病理牵连,在用药上追求“病证症有机结合,形气神一体同调”,针对双心疾病气血失调的本质,实现“心神同调”。同时,益气活血疏肝法以行气活血调“血脉之心”、益气安神理“神明之心”,在治法上契合双心疾病病机^[46]。

4.1 益气活血疏肝法与维持免疫炎症稳态密切相关

益气活血疏肝法通过调控气血的正常运行以维持机体免疫炎症稳态,这个过程通过“气-线粒体”和“血-血红素和神经内分泌相关物质”的相关性展现出来。“气”方面,线粒体是调控能量和炎症的中枢,益气行气能够充分调动线粒体潜能,提高线粒体结构和功能的完整性和稳定性,改善线粒体在免疫系统的调控作用^[4,35];“血”方面,活血化瘀可以改善微循环,减少血管及脑内免疫相关有害成分的蓄积,促进神经内分泌调节物质对免疫细胞的调控作用,缓解炎症反应^[47-48]。研究表明,归脾汤配以行气活血药后可起到益气活血疏肝的作用,不仅能够调节神经-免疫-内分泌系统,治疗抑郁症^[3];还能调脾以达到保护线粒体结构和功能等作用,减轻炎症和氧化应激,改善心血管功能^[4]。另有研究^[5]发现,益气活血兼疏肝的柴胡加龙骨牡蛎汤能够抑制趋化因子受体4/核因子 κ B/GSDMD蛋白(CXCR4/NF- κ B/GSDMD)炎症通路的蛋白表达和基因表达,并且这种对炎症反应的调控不仅体现在心血管系统,保护心脏,还覆盖海马组织及中枢神经系统,通过抑制小胶质细胞激活、调控神经递质、增加脑源性神经营养因子(BDNF)表达、调节HPA轴等多种途径,保护中枢神经系统。研究^[6]还发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可通过动员和分泌更多的骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)发挥抗炎作用,改善心室重塑及焦虑状态。此外,实验研究^[7]显示,益气活血方能够抑制急性心肌梗死患者脱乙酰化酶/Toll样受体4/核因子 κ B(Sirt1/TLR4/NF- κ B)信号通路,降低IL-6等促炎因子水平的表

达,保护心血管同时防止抑郁。因此,针对双心疾病持续反复的炎症状态,益气活血疏肝法能够有效抑制心脑血管在NEI网络的微循环环境中的免疫炎症交互过程,打破心脑血管病理互损的恶性循环,提高患者的生活质量,改善预后,实现“心神同调”。

4.2 益气活血疏肝法调控机体免疫炎症的物质基础及作用机制

治疗双心疾病,益气活血疏肝法调控心血管系统和中枢神经系统免疫炎症水平的过程,实际上就是益气活血疏肝药物的药理学成分影响机体炎症介质和细胞因子表达的过程。在中西医结合的现代语境下,探求益气活血疏肝法调控免疫炎症背后的物质基础及作用机制,不仅将中医之宏观概念、整体思维与现代医学的微观概念、逻辑思维统一起来,还能进一步为益气活血疏肝法从免疫炎症角度实现“心神同调”提供理论依据,有助更加安全、有效、经济地使用中药。

益气活血疏肝药物的具体成分通过下调相关炎症通路表达、抑制炎症相关因子释放或调节内环境神经内分泌物质等多种途径直接或间接地实现抗炎抗氧化作用。益气类中药的药理成分,如人参中的人参皂苷-Rg1能够对抗神经炎症,人参皂苷-Rb3能通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)的活性,减轻炎症反应^[49];黄芪中的黄芪多糖通过信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)通路减轻神经炎症^[50],还通过调节NF- κ B炎症通路降低海马区IL-6水平而改善精神情绪障碍^[51],并且黄芪的次生代谢产物环黄芪醇可以抑制炎症因子表达^[52];白术中的白术内酯I能够抑制IL-6以及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,并与白术内酯III共同抑制巨噬细胞的活化,发挥抗炎作用,同时白术多糖具有免疫调节作用^[53-54]。活血类中药的成分,如丹参中的丹参酮IIA能够抗血小板凝聚,抑制白细胞激活发挥抗炎作用^[55],丹参酚酸则可通过抑制(Toll样受体4/核因子 κ B/肿瘤坏死因子 α (TLR4/NF- κ B/TNF- α)信号通路而抗炎^[56];银杏叶所含银杏苦内酯、银杏黄酮苷均可改善毛细血管通透性,减轻炎症反应,调节细胞因子及黏附因子表达,发挥保护脑组织的作用^[57],其中抗炎作用可能是通过抑制小胶质细胞激活和白细胞介素1产生以及调节STAT3通路实现的^[50]。疏肝理气类中药的药理成分,如柴胡所含柴胡皂苷 α 可以通过降低颅内肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6的含量发挥抗炎作用^[58];陈皮中的柚子苷通过抑制巨噬细胞渗入调节炎症反应和氧化

应激^[59], 川陈皮素则通过抑制 Jun 氨基末端激酶 (JNK)、分子量为 38kD 的促分裂素原活化蛋白激酶 (P38) 和 NF- κ B 各通路以实现抗炎抗氧化作用^[60]。

5 结语

气血失调是心血管疾病和精神心理障碍的关键病机, 免疫炎症反应在双心疾病的发生发展中发挥关键作用, 调控免疫炎症逐渐成为治疗双心疾病的重要策略之一。益气活血疏肝的中医治法能明显改善焦虑抑郁及心血管疾病带来的系统性损伤, 实现“心神同调”, 在双心疾病的治疗中表现突出。本文从免疫炎症反应切入, 把中医宏观的基础理论, 与现代医学、生物学中对双心系统的微观认识结合, 阐释了益气活血、疏肝理气方法治疗双心疾病可能的机制和作用物质, 为临床治疗双心疾病、阐明药物作用机理提供新的思路。

参考文献

- [1] YIN H, GENG Q. Advances in discovering the interrelationship between mental disorders and heart diseases [J]. *Heart and Mind*, 2017, 1(2): 71-77.
- [2] 揭晓, 薛丹, 张海航, 等. 从“因郁致病”和“因病致郁”探讨冠心病的发病与治疗 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(23): 2102-2105.
- [3] 杨德爽, 陈琪, 陈光耀, 等. 抑郁症与神经-免疫-内分泌网的关系以及归脾汤的治疗作用 [J]. *河南中医*, 2017, 37(5): 800-802.
- [4] 杜敏, 陶丽宇, 冯晓腾, 等. 基于线粒体能量代谢障碍探讨从脾论治“双心疾病”的机制 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(9): 860-864.
- [5] 侯季秋. 从 CXCR4/NF- κ B/GSDMD 探讨柴胡加龙骨牡蛎汤抑制心肌梗死合并焦虑大鼠炎症机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [6] 王超. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病合并焦虑的双心疗效及部分机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [7] 王梦玺. 益气活血方防治急性心肌梗死后抑郁状态的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [8] 赵维哲, 王超, 赵海滨, 等. 基于“以证统病”思路探讨双心疾病的辨治策略 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(7): 682-685.
- [9] 孙玉婵. 解郁通心方治疗稳定型心绞痛合并焦虑的双心疗效观察 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [10] GELOSA P, CASTIGLIONI L, RZEMIENIEC J, et al. Cerebral derailment after myocardial infarct: mechanisms and effects of the signaling from the ischemic heart to brain [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(1): 23-41.
- [11] JAHANZEB M, HAMID SK, FAIZAN Y, et al. From heartbreak to heart disease: a narrative review on depression as an adjunct to cardiovascular disease [J]. *Pulse (Basel, Switzerland)*, 2021, 8(3/4): 86-91.
- [12] PERRY SW, LICINIO J, WONG ML. The depressed heart [J]. *Heart and Mind*, 2019, 3(2): 35-46.
- [13] RANA I, STEBBING M, KOMPA A, et al. Microglia activation in the hypothalamic PVN following myocardial infarction [J]. *Brain Res*, 2010, 1326: 96-104. doi: 10.1016/j.brainres.2010.02.028.
- [14] DU D, JIANG M, LIU M, et al. Microglial P2X₇ receptor in the hypothalamic paraventricular nuclei contributes to sympathoexcitatory responses in acute myocardial infarction rat [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 587: 22-28. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.026.
- [15] LI WJ, HSIAO HM, HIGASHIKUBO R, et al. Heart-resident CCR2⁺ macrophages promote neutrophil extravasation through TLR9/MyD88/CXCL5 signaling [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(12): e87315.
- [16] JINAWONG K, APAIJAI N, CHATTIPAKORN N, et al. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 232(1): e13642. doi:10.1111/apha.13642.
- [17] WANG Y, YIN J, WANG C, et al. Microglial mincle receptor in the PVN contributes to sympathetic hyperactivity in acute myocardial infarction rat [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 112-125.
- [18] MILLER AH, MALETIC V, RAISON CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 732-741.
- [19] LIU H, LUITEN PGM, EISEL ULM, et al. Depression after myocardial infarction: TNF- α -induced alterations of the blood-brain barrier and its putative therapeutic implications [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(4): 561-572.
- [20] FELGER JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 533-558.
- [21] RAISON CL, MILLER AH. Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 1-8. doi: 10.1016/j.bbi.2013.04.009.
- [22] 王珏, 吴俞莹, 张新化. 海马突触可塑性与神经系统相关疾病关系的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(5): 557-560.

- [23] KIM YH, CHUNG JI, WOO HG, et al. Differential regulation of proliferation and differentiation in neural precursor cells by the Jak pathway [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(10): 1816-1828.
- [24] ALEKSANDROVA LR, WANG YT, PHILLIPS AG. Evaluation of the Wistar-Kyoto rat model of depression and the role of synaptic plasticity in depression and antidepressant response [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 105: 1-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.07.007.
- [25] 王宇. 五龙通络解郁方治疗冠心病稳定型心绞痛合并抑郁症的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [26] WALKER AK, KAVELAARS A, HEIJNEN CJ, et al. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 80-101.
- [27] 杜敏, 沈虹, 冯骁腾, 等. 调心方治疗冠心病伴焦虑/抑郁患者临床疗效及对血清 5-HT、 β -TG、MPO 水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 150-157.
- [28] 万婷. 基于心肌缺血合并情绪应激模型探索双心病变机制及益气活血中药的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [29] MAUSE SF, RITZEL E, LIEHN EA, et al. Platelet microparticles enhance the vasoregenerative potential of angiogenic early outgrowth cells after vascular injury [J]. *Circulation*, 2010, 122(5): 495-506.
- [30] GOLDSCHMIDT-CLERMONT PJ, SEO DM, WANG L, et al. Inflammation, stem cells and atherosclerosis genetics [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(6): 712-723.
- [31] 张天艺. 开心散对抑郁症合并心肌缺血模型大鼠的保护作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [32] 王梦玺, 刘倩, 沈乐, 等. 早期应用自拟益气活血方防治急性心肌梗死后抑郁状态的临床效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(11): 1357-1362.
- [33] WANG G, SHEN G, JIANG X, et al. Assessment of para-inflammation in a wound healing model [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 655-661.
- [34] ROMANO KA, VIVAS EI, AMADOR-NOGUEZ D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide [J]. *mBio*, 2015, 6(2): e02481.
- [35] 向阳, 杨海燕, 赵春生, 等. 基于线粒体心肌能量代谢探讨从“气”治疗慢性心力衰竭 [J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(2): 5-8.
- [36] 刘秀灵, 赵凰宏, 秦中朋, 等. 中医“气”的概念和现代研究刍议 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(14): 23-25.
- [37] 龚秀丽, 文彬. 脾虚体质与线粒体能量代谢的相关研究进展 [J]. *新中医*, 2016, 48(1): 204-207.
- [38] 吴以岭. 气络: NEI 网络相关性探析 [J]. *中医杂志*, 2005, 46(10): 723-726.
- [39] DESHPANDE D, FUCHS L, KLOSE CSN. Neuro-immune-metabolism: the tripod system of homeostasis [J]. *Immunol Lett*, 2021, 240: 77-97. doi: 10.1016/j.imlet.2021.10.001.
- [40] 吴以岭. 中医络病学说与三维立体网络系统 [J]. *中医杂志*, 2003, 44(6): 407-409.
- [41] 王进. 络脉理论研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 1954-1957.
- [42] 陆璇, 徐强. 慢性心力衰竭心气虚证与线粒体能量代谢的关系探讨 [J]. *光明中医*, 2017, 32(4): 459-461.
- [43] 王阶, 姚魁武. 血瘀证证候实质研究进展与思考 [J]. *中国医药学报*, 2003, 18(8): 490-493.
- [44] 冯桂贞, 曾谷兰, 吕崇山. 低度炎症病理状态的中医病机分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(8): 1768-1770.
- [45] 张海宇, 薛燕星, 姚魁武. 薛伯寿基于“和合”思想辨治精神压力相关高血压经验 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(7): 662-666.
- [46] 袁蓉. 活血安神法“双心”同调对睡眠剥夺心肌缺血再灌注损伤的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [47] 潘祥龙, 郝二伟, 谢金玲, 等. 活血化瘀中药调节血瘀证的分子机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(24): 227-234.
- [48] 徐健鑫, 杜忠剑. 活血化瘀法治疗冠心病心肌微循环障碍研究进展 [J]. *大众科技*, 2021, 23(4): 108-112.
- [49] 杜泓森. 双心诊疗干预双心疾病的系统评价及柴胡加龙骨牡蛎汤机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [50] GE Y, XU W, ZHANG L, et al. Ginkgolide B attenuates myocardial infarction-induced depression-like behaviors via repressing IL-1 β in central nervous system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106652. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106652.
- [51] 王煜, 李承德, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(6): 836-840.
- [52] ALAA B, REEM D, AHMAD N, et al. The therapeutic effects of cycloastragenol in ulcerative colitis by modulating SphK/MIP-1 α /miR-143 signalling [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 131(5): 406-419.
- [53] 左军, 张金龙, 胡晓阳. 白术化学成分及现代药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(10): 6-9.
- [54] 崔厚玺. 双心模式下的参芪益心方加味对慢性心力衰竭合并焦虑状态的干预作用 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中

医药大学, 2021.

- [55] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [56] 张云, 王阶, 吴广均, 等. 丹参酚酸 B 抑制 TLR4-NF κ B-TNF α 炎症损伤通路防治心肌细胞的缺氧损伤 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 20-22.
- [57] 北京脑血管病防治协会, 银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019) [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38

(11): 1198-1204.

- [58] 孙晓卉, 张量. 柴胡药理作用的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(10): 52-55.
- [59] 李皓翔, 梅全喜, 赵志敏, 等. 陈皮广陈皮及新会陈皮的化学成分药理作用和综合利用研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1460-1463.
- [60] YANG X, DENG YD, TU YL, et al. Nobiletin mitigates NAFLD via lipophagy and inflammation [J]. Food Funct, 2022, 13(19): 10186-10199.

Mechanism of Boosting *Qi*, Activating Blood and Soothing the Liver Method in Treating Psycho-cardiological Disease: Based on Immuno-inflammatory Regulation

PAN Zigang¹, CHEN Pinliang¹, WU Hui², WANG Lingjun¹, XIAN Shaoxiang², CHEN Zixin¹

1. Lingnan Medical Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine

ABSTRACT Psycho-cardiological disease is a condition of cardiovascular diseases accompanied by mental and psychological disorders. Disorder of *qi* and blood is the pathological basis of this diseases, and immuno-inflammation runs through the entire pathological process. *Qi* deficiency, *qi* stagnation, and blood stasis, as key pathogenesis of psycho-cardiological disease, are structurally and functionally related to the immuno-inflammatory response under the interaction between the cardiovascular system and the central nervous system. Guided by the theory of *qi*-blood disorder as pathogenesis, it is suggested to use the method of boosting *qi*, invigorating blood and soothing the liver in the clinical treatment of psycho-cardiological disease, which can effectively control the immuno-inflammation of the heart-brain axis, improve the symptoms and prognosis of the disease, and achieve “harmony of heart and spirit”.

Keywords psycho-cardiological disease; immuno-inflammation; boosting *qi*, invigorating blood and soothing the liver; heart and spirit harmony

(收稿日期: 2023-01-28; 修回日期: 2023-04-13)

[编辑: 王利芬]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。