

引用:吴淑君,睢勇,李延辉,等.炙甘草汤及其药食同源改良方联合 D-核糖/叶酸抗大鼠房颤的机制研究[J].聊城大学学报(自然科学版),2026,39(5):767-776.

Citation:Wu Shujun,Sui Yong,Li Yanhui,Li Nan,Zhang Lingxuan,Han Jun,Wang Zhengping. Zhigancao decoction and its medicinal-food homologous formula combined with D-ribose/folic acid against atrial fibrillation in rats[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026,39(5):767-776.

文章编号 1672-6634(2026)05-0767-10

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025120023

炙甘草汤及其药食同源改良方联合 D-核糖/叶酸 抗大鼠房颤的机制研究

吴淑君¹,睢勇²,李延辉²,李楠²,张令瑄³,韩军¹,王正平¹

(1. 聊城大学 生物制药研究院,山东 聊城 252059;2. 聊城市中医医院,山东 聊城 252059;
3. 聊城高新生物技术有限公司 山东 聊城 252059)

摘要 人口老龄化加速使房颤成为老年人群最常见的心律失常,既往研究多聚焦老年房颤患者,而对规模庞大的健康老年群体的预防性干预缺乏重视;房颤作为老年健康的主要威胁,其“治未病”意义日益凸显。本研究比较了炙甘草汤联合 D-核糖、叶酸,及其药食同源提取物联合 D-核糖、叶酸对乙酰胆碱-氯化钙诱导的房颤模型大鼠的心脏保护作用与协同机制。将大鼠分为空白对照组、房颤模型组、炙甘草汤组、炙甘草汤 + D-核糖 + 叶酸组、提取物组、提取物 + D-核糖 + 叶酸组、D-核糖组及叶酸组。通过尾静脉注射乙酰胆碱-氯化钙建立房颤模型,检测各组大鼠一般状态、房颤诱发与持续时间、血清心肌酶(CK, CK-MB, LDH, cT-nT)、炎症因子(TNF- α)及氧化应激指标(ROS, Fe²⁺, SOD, MDA)。结果显示,与房颤组相比,各干预组均能改善大鼠状态,延长房颤诱发时间并缩短持续时间。在减轻心肌损伤、抑制炎症与氧化应激方面,炙甘草汤 + D-核糖 + 叶酸组和提取物 + D-核糖 + 叶酸组效果均显著优于各单用组,表现出明确协同效应,其中,炙甘草汤 + D-核糖 + 叶酸组在缩短房颤持续时间方面表现最佳。结论表明,添加 D-核糖与叶酸可显著增强炙甘草汤及其提取物对房颤模型大鼠的心脏保护作用,其协同机制与减轻心肌损伤、抑制炎症及氧化应激相关。本研究为中药复方和功能营养素的优化策略提供了实验依据,并为健康老年人群的房颤预防及现代化药食同源产品的开发提供了数据支持。

关键词 炙甘草汤;药食同源;房颤;人口老龄化

中图分类号 R285.5

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Zhigancao decoction and its medicinal-food homologous formula combined with D-ribose/folic acid against atrial fibrillation in rats

WU Shujun¹,SUI Yong²,LI Yanhui²,LI Nan²,
ZHANG Lingxuan³,HAN Jun¹,WANG Zhengping¹

收稿日期:2025-12-30

基金项目:山东省外专双百计划项目(WSR2023087)资助

通信作者:王正平,女,汉族,博士,教授,国家海外特聘专家,山东省泰山产业领军人才,江苏省双创人才,研究方向:临床营养,E-mail:wangzhengping@lcu.edu.cn.

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. Liaocheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng 252059, China; 3. Liaocheng High-tech Biotechnology Co., Ltd. Liaocheng 252059, China)

Abstract Amid accelerating population aging, atrial fibrillation(AF) has become the commonest sustained arrhythmia in older adults. Research to date has focused almost exclusively on patients with established disease, leaving the vast population of healthy elders under-studied. Because AF threatens healthy longevity, preventing its first beat is now an urgent public-health priority. This study examined the cardioprotective effects and synergistic mechanisms of Zhigancao Decoction(ZGCD) combined with D-ribose and folic acid, as well as its Medicinal-Food Homologous Formula(MFHF), in a rat model of acetylcholine-calcium chloride-induced AF. Rats were divided into eight groups: blank control, AF model, ZGCD alone, ZGCD + D-ribose + folic acid, MFHF alone, MFHF + D-ribose + folic acid, D-ribose alone, and folic acid alone. After establishing AF via tail-vein injection of acetylcholine-calcium chloride, general condition, AF inducibility and duration, serum cardiac enzymes(CK, CK-MB, LDH, cTnT), the inflammatory cytokine TNF- α , and oxidative-stress markers(ROS, Fe²⁺, SOD, MDA) were evaluated. Compared with the AF model group, all intervention groups improved general status, prolonged AF induction time, and shortened AF duration. ZGCD + D-ribose + folic acid and MFHF + D-ribose + folic acid were significantly superior to any single-agent group in attenuating myocardial injury, suppressing inflammation, and reducing oxidative stress, demonstrating clear synergy. The traditional ZGCD combination produced the greatest reduction in AF duration. These findings indicate that ZGCD or MFHF combined with D-ribose and folic acid enhances cardioprotection in AF rats, with synergy likely mediated through alleviating myocardial damage, inhibiting inflammation, and attenuating oxidative stress. This study provides robust experimental evidence for the rational pairing of traditional Chinese formulas with functional nutrients and offers a solid data foundation for preventing AF in healthy older adults while guiding the development of next-generation Medicinal-Food Homology products.

Keywords Zhigancao decoction; medicinal-food homology; atrial fibrillation; population aging

0 引言

当前,我国人口老龄化进程持续加深。截至 2024 年底,60 岁及以上人口已突破 3.1 亿,占总人口比例超过 22%,标志着社会整体迈入中度老龄化阶段^[1]。在此背景下,健康中国 2030 战略将健康管理的关口前移,从聚焦已患病人群的照护,转向高度重视规模庞大的健康老年人群体的状态维持,全面提升晚年生活质量与独立生活能力^[2]。而心房颤动(简称房颤, Atrial Fibrillation, AF)作为威胁老年健康的最常见持续性心律失常,其预防意义日益凸显^[3]。房颤不仅显著增加脑卒中、心力衰竭及认知衰退风险,且其发生与肥胖、高血压、炎症及氧化应激等多种可干预因素密切相关^[4-5]。目前临床常用的抗房颤药物包括胺碘酮^[6]、普罗帕酮^[7]及美托洛尔^[8]等,但长期应用可致甲状腺或肺毒性、致心律失常或耐受性下降;非药物治疗如射频消融^[9]对老年高危患者存在经济门槛且操作风险较高。因此在老年阶段早期针对这些可控风险因素进行综合干预,对于延缓或预防房颤的发生具有重要的临床与公共卫生意义。

中医药治未病的核心理念与整体观在这一领域展现出独特价值。炙甘草汤,又称复脉汤,源自张仲景《伤寒论》,是益气滋阴、复脉定悸的经典名方^[10-11]。现代研究证实,其可通过多靶点调节改善心肌组织的生理稳定性、抑制氧化应激与心肌重构,从而降低房颤风险^[12-13]。然而,传统水煎剂存在物质基础相对复杂、量效关系不明确等局限,在一定程度上制约了其精准化、现代化应用。与此同时,我国《十四五中医药发展规划》明确强调深化经典名方现代研究与促进药食同源产业发展。这启发我们以组分中药与药食同源理念为桥梁,对炙甘草汤进行优化,并整合现代营养学针对心肌能量代谢与氧化还原稳态的精准策略,可能是一种更高效、更便捷、应用更广泛的干预方案^[14-16]。

基于上述背景,本研究以炙甘草汤核心组分为基础,融合药食同源提取物及针对心肌能量代谢的关键营养素(D-核糖^[17-19]与叶酸^[20-22]),通过益气滋阴-温阳通脉-改善代谢-抗炎抗氧化的多维协同机制,在房颤预防中发挥增效作用。为验证假设,本研究采用乙酰胆碱-氯化钙诱导大鼠构建房颤模型,系统比较了炙甘草汤、药食同源提取物、D-核糖、叶酸以及炙甘草汤/提取物 + D-核糖 + 叶酸联合方案等多组的干预效果。通过综合评估房颤诱发与持续时间、血清心肌损伤标志物(CK, CK-MB, LDH, cTnT)、炎症因子(TNF- α)及氧化应激指标(ROS, Fe²⁺, SOD, MDA)的变化,阐明优化配伍的协同保护效应与潜在分子机制^[23]。

本研究的目的是既对经典名方炙甘草汤结合现代理念进行深入挖掘和优化实践,也为响应主动健康老龄化治理、探索构建中医药整体调节与现代营养精准补充相结合的房颤早期预防新范式提供重要的实验依据与前瞻性思路。

1 材料

1.1 实验动物

40只SPF级Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠,8周龄,体重(200 $\pm$ 20)g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK 鲁 2019-0003。所有大鼠均饲养于温度(23 $\pm$ 2)℃、湿度(50 $\pm$ 5)%、12 h光照/12 h黑暗循环的环境中,自由进食和饮水。动物实验经聊城大学伦理委员会批准(批准号AP2024022965)。

1.2 炙甘草汤及药食同源提取物

炙甘草汤剂组成及剂量如下:炙甘草12g,生姜、桂枝各9g,人参、阿胶各6g,生地黄50g,麦冬、麻仁各10g,大枣10枚(25g)。所有药材均在聊城市中医医院药剂科浸泡、沉淀去渣,加水煎煮并浓缩,杀菌后密封贮藏于4℃冰箱内备用。

药食同源提取物主要成分及来源如下:甘草粉、肉桂粉、生姜粉、大枣粉购自广东青云山药业有限公司;生地黄粉、麻仁粉购自陕西斯诺特生物科技有限公司;人参粉、麦冬粉购自梅州金柚康健康科技有限公司;阿胶粉购自山东东阿百年堂阿胶生物制品股份有限公司。

1.3 实验材料与仪器

氯化乙酰胆碱(纯度不小于98%,货号S30170)、无水氯化钙(纯度不小于96%,货号S24110)购自上海源叶生物科技有限公司;D-核糖(纯度不小于98%,货号202506015)购自新拓洋生物工程有限公司;叶酸(纯度不小于97%,货号F103635)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;肌酸激酶试剂盒、肌酸激酶同工酶试剂盒、乳酸脱氢酶试剂盒、心肌肌钙蛋白T试剂盒购自南京建成科技有限公司;活性氧检测试剂盒、组织铁测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;肿瘤坏死因子试剂盒、总超氧化物歧化酶、试剂盒、丙二醛测定试剂盒购自南京建成科技有限公司。

生物信号采集机(YAN-6000, Yuyan, China);多功能酶标仪(Bio Tek Instruments, Austria);倒置荧光显微镜(IX 73, Olympus, Tokyo, Japan)。

2 方法

2.1 实验动物分组与模型构建

将40只健康雄性SD大鼠按随机数字表法分为8组,分别为空白对照组、房颤模型组、炙甘草汤组、药食同源提取物组、D-核糖组、叶酸组、炙甘草汤 + D-核糖 + 叶酸三药联合组(炙甘草汤三药联合组)、药食同源提取物 + D-核糖 + 叶酸三药联合组(提取物三药联合组),每组5只。实验未选用雌鼠,因雌鼠雌激素水平周期性波动可影响心肌电生理稳定性^[24]。因预实验提示D-核糖、叶酸二者单用效应弱,未设D-核糖 + 叶酸双联组,且D-核糖需协同益气滋阴药物方可显著改善心肌能量代谢^[25]。除空白对照组外,其余各组大鼠参照文献方法^[26]构建房颤模型,每日经尾静脉注射乙酰胆碱(acetylcholine, Ach, 66 μ g/mL)-氯化钙(CaCl₂, 10 mg/mL)混合溶液^[27],现用现配,溶剂为0.9%氯化钠注射液,注射剂量为0.1 mL/100 g,连续给药7天。空白对照组大鼠同期尾静脉注射等量生理盐水。造模结束后,采用YAN-6000生物信号采集系统

记录各组大鼠Ⅱ导联心电图。若心电图表现为P波消失,取代之以一系列快速、不规则、形态各异的F波,且R-R间期绝对不等,则判定为房颤模型构建成功。

2.2 药物干预

各组灌胃药物剂量参照文献^[28],依据人与大鼠体表面积等效剂量换算系数(1:6.3)进行转换。造模成功后,各干预组每日定时灌胃给药1次,连续14天。炙甘草汤剂量以临床70 kg成人每日推荐生药用量135 g为基准,换算得大鼠等效剂量为12.15 g/kg/d。药食同源提取物按炙甘草汤等效生药剂量进行配制与给药。D-核糖干预剂量为0.45 g/kg/d,灌胃体积为10 mL/kg;叶酸干预剂量为63 μg/kg/d,灌胃体积同为10 mL/kg。在三药联合干预组中,炙甘草汤三药联合组按叶酸→D-核糖→炙甘草汤顺序依次灌胃,提取物三药联合组按叶酸→D-核糖→提取物顺序给药,各药物间隔时间为0.5~1 h,以避免药物间相互作用并确保吸收效率。先叶酸,再D-核糖,最后炙甘草汤或提取物的顺序,可借叶酸快速补充甲基供体、D-核糖提升ATP前体,为中药成分发挥作用提供代谢底物^[29-30]。空白对照组大鼠给予等体积0.9%氯化钠溶液灌胃,给药方式与各干预组一致。灌胃结束后1 h,各组大鼠继续尾静脉注射Ach-CaCl₂混合溶液,以维持房颤状态,直至实验结束。

2.3 检测指标及方法

2.3.1 一般情况。观察记录每组大鼠造模前后的食欲、心率、呼吸频率及眼球充血等整体精神状态。

2.3.2 心电图监测房颤诱发及持续时间。灌胃21天后,用0.4%戊巴比妥钠(1 mL/100 g)进行腹腔注射麻醉,将大鼠仰卧固定于恒温(37.0 ± 0.5 °C)手术台。按标准肢体导联方式,将绿、黑、红色电极依次刺入右前肢、右后肢及左后肢皮下,深度约2 mm。电极经屏蔽导线接入YAN-6000生物信号采集系统,连续记录Ⅱ导联心电图。待基线平稳5 min后,经尾静脉注射Ach-CaCl₂混合溶液。同步标记注射开始、房颤起始(P波消失并出现快速、不规则F波、R-R间期绝对不等)及房颤终止的时间节点,用于计算房颤诱发潜伏期及持续时间。

2.3.3 血清及心肌组织中心肌酶、炎症因子、氧化应激标志物检测。大鼠眼眶取血后,静置1 h,随后于4 °C、3 000 r/min条件下离心20 min,小心吸取上层血清。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法,严格按试剂盒说明书操作,检测血清心肌酶cTnT, TNF-α, ROS, SOD水平和心肌组织中Fe²⁺, MDA水平。

2.4 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析,组间采用ANOVA方差进行分析,两两比较采用LSD检验,方差不齐时,采用Dunnett's T3处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况

实验期间,房颤组、叶酸组与提取物组大鼠各死亡1只,死亡原因主要与Ach-CaCl₂混合溶液尾静脉注射速度过快导致急性心律失常有关。实验共8组,起始 $n=5$,各组共死亡3只,最终 $n=4\sim5$,统计效能可能受限,后续将扩大样本并采用雌雄各半进一步验证。造模前,各组大鼠基础参数(包括体质量、摄食量、心率、呼吸频率及一般行为学评价)差异均无统计学意义,组间可比性良好。造模后,空白组体质量呈匀速增长,摄食量维持正常,心率与呼吸频率均在正常参考范围,毛发光泽、爪甲粉红,行动敏捷,无应激表现。房颤组体质量增长停滞或下降,摄食量减少约30%;心率显著升高,呼吸频率加快;毛发枯槁凌乱,爪甲青紫,精神萎靡,行动迟缓;尾静脉注射Ach-CaCl₂混合溶液,炙甘草汤三药联合组、提取物三药联合组与房颤组比较,摄食量下降幅度明显减轻,体质量负增长得到抑制,心率与呼吸频率均显著回落,毛发光泽度、爪甲颜色及行动灵活性明显改善,整体精神状态良好。

3.2 各组大鼠心电图的变化

如图1空白组心电图呈正常窦性节律,P波清晰可见,QRS波群规律出现,R-R间期规则;房颤组的心电图表现出房颤心电图特征——P波消失,取代之以快速、大小不等、形态各异且连续的F波,R-R间期绝对不规则,说明空白组未发生房颤,其余七组均成功诱发房颤,表明模型构建成功。

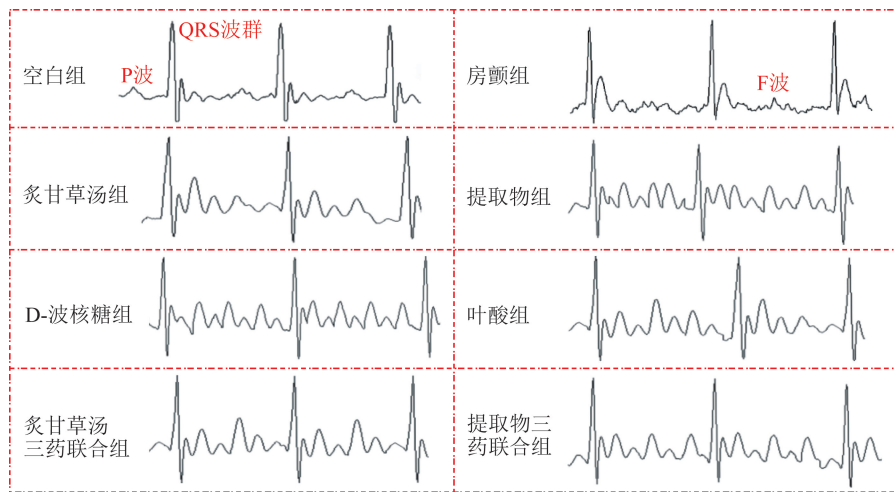


图 1 各组大鼠心电图

Fig. 1 Electrocardiograms of rats in each group

3.3 各组大鼠房颤诱发及持续时间的比较

以空白对照组作为基准^[31],将其诱发和持续时间设为 0,其余各组数据基于此基准进行相对比较,结果如表 1。与房颤模型组相比,各干预组房颤诱发时间均显著延长,炙甘草汤和提取物三药联合组的延长效果最好,与房颤组有显著性差异($P<0.05$),表明添加 D-核糖和叶酸对中药和提取物延长房颤诱发时间的延长有明显的加持作用;其次是炙甘草汤组、提取物组、D-核糖组,叶酸组最短;同时,各干预组房颤持续时间均较房颤组明显缩短,以炙甘草汤三药联合组缩短幅度最大,提取物三药联合组次之,与其他组相比,具有显著性差异($P<0.01$)。结果也表明,添加 D-核糖和叶酸明显缩短了中药和提取物明组房颤的持续时间。

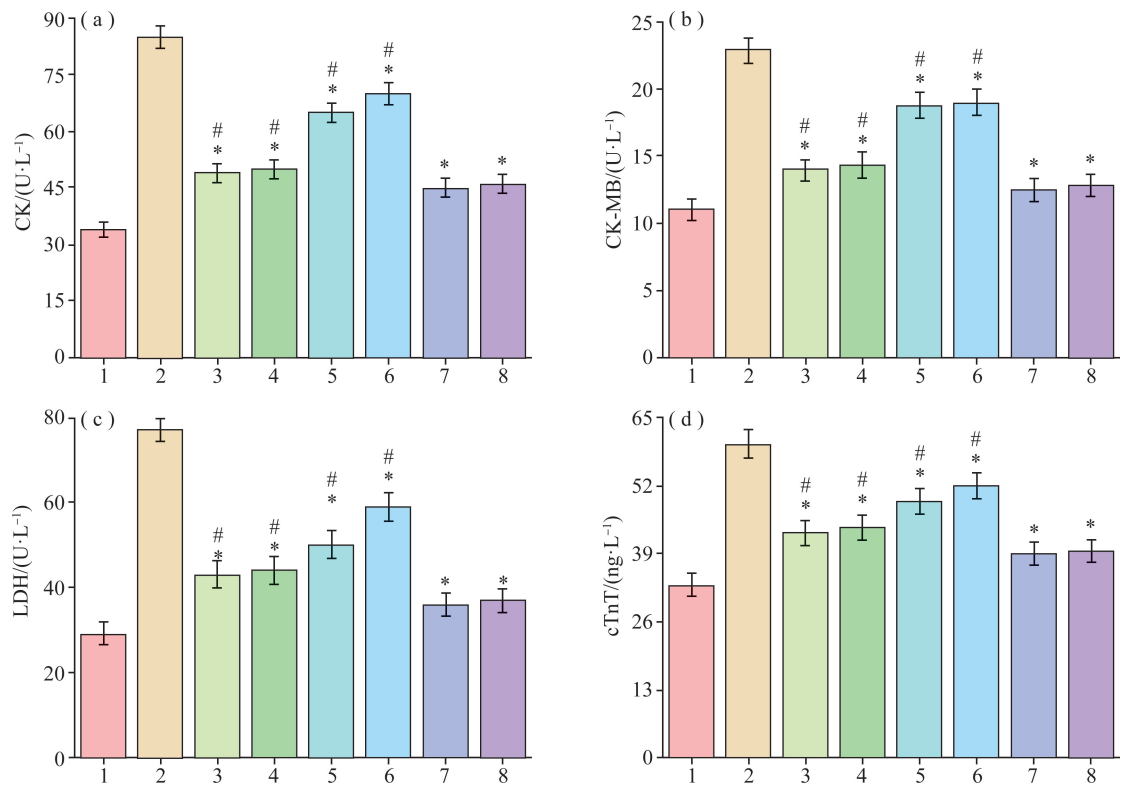
表 1 各组大鼠房颤诱发时间和持续时间比较

Tab. 1 Comparison of atrial fibrillation induction time and duration among rat groups

组别	房颤诱发时间/s	房颤持续时间/s
空白对照组	0	0
房颤模型组	4.79 ± 0.98	17.32 ± 0.72
炙甘草汤组	6.60 ± 1.02	10.58 ± 1.12
提取物组	6.53 ± 0.98	10.77 ± 0.88
D-核糖组	6.24 ± 0.73	12.54 ± 1.02
叶酸组	5.51 ± 0.52	13.16 ± 0.92
炙甘草汤三药联合组	7.60 ± 0.98	7.94 ± 0.49
提取物三药联合组	7.61 ± 1.06	8.32 ± 0.52

3.4 各组大鼠血清心肌酶谱的变化

在房颤的发生与发展过程中,心肌结构性损伤是重要的病理基础之一,其程度可通过血清心肌酶谱水平进行客观评估^[32]。心肌酶谱主要包括 CK(肌酸激酶)、CK-MB(肌酸激酶同工酶)、LDH(乳酸脱氢酶)和 cTnT(心肌肌钙蛋白 T)等。心脏受损时,这些酶自破损的心肌细胞膜逸出并进入血液,导致血清水平升高,因此被视为心肌损伤的敏感标志物,广泛应用于相关研究与诊断^[33]。房颤模型大鼠血清中四项酶活性均较空白对照组显著跃升,提示心房肌细胞出现广泛破损,造模成功。如图 2 所示,CK、CK-MB、LDH 和 cTnT 等心肌酶,炙甘草汤和提取物三药联合组,可显著逆转酶谱升高,降幅最为明显,与房颤组间差异具有显著性($P<0.01$);其次是炙甘草汤组、提取物组、D-核糖组,叶酸组效果最差,与房颤组间差异具有显著性($P<0.01$),炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组间差异无统计学意义($P>0.05$);单独使用 D-核糖或叶酸轻微下降,与房颤组差异具有显著性($P<0.01$)。由此可见,三药协同方能有效遏制房颤诱导的心肌损伤,为临床联合干预提供实验依据。



注:1:空白对照组,2:房颤模型组,3:炙甘草汤组,4:提取物组,5:D-核糖组,6:叶酸组,7:炙甘草汤三药联合组,8:提取物三药联合组;与房颤模型组比较,* $P < 0.01$,与炙甘草汤三药联合组比较;# $P < 0.05$;(a) 各组 CK 活力变化;(b) 各组 CK-MB 活力变化;(c) 各组 LDH 活力变化;(d) 各组 cTnT 活力变化。

图2 炙甘草汤营养干预对大鼠血清心肌酶水平的影响

Fig. 2 Effects of Zhigancao decoction nutritional intervention on serum cardiac enzyme levels in rats

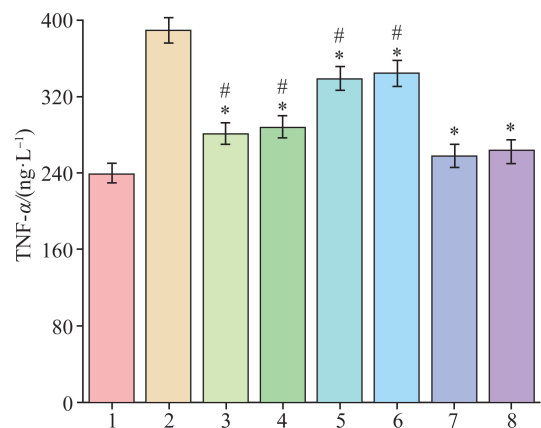
3.5 各组大鼠血清炎症因子 TNF- α 水平的变化

在房颤的发展过程中,炎症反应与心肌损伤是重要的病理环节,其相关标志物 TNF- α 水平的变化尤为关键。如图3所示,与空白组比较,房颤组血清 TNF- α 水平急剧上升。各干预组相较房颤组均显著回落,降幅三药联合均大于单药;炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组效果最优且与房颤组间差异具有显著性($P < 0.01$),而炙甘草汤联合 D-核糖、叶酸三药协同与单纯提取物联合 D-核糖、叶酸间差异无统计学意义($P > 0.05$);二者单用次之,与房颤组间差异具有显著性($P < 0.01$);D-核糖单方优于叶酸单方,叶酸单用最弱,与房颤组差异具有显著性($P < 0.01$),充分体现协同效应的优势。

3.6 各组大鼠氧化应激因子 ROS、Fe²⁺ 水平变化

在房颤的发生发展中,氧化应激与铁代谢紊乱是加剧心肌损伤的重要病理机制。心脏受到损伤时,心肌细胞会释放游离 Fe²⁺,促进芬顿反应,并导致 ROS 累积。

如图4(a)所示,与空白对照组相比,房颤组大鼠 ROS、Fe²⁺ 水平显著升高,说明房颤组大鼠心肌组织损伤严重,表明造模成功。炙甘草汤联合 D-核糖、叶酸组干预可有效降低 ROS 水平,炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组最优,与房颤组间差异具有显著性($P < 0.01$),而炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组间



注:1:空白对照组,2:房颤模型组,3:炙甘草汤组,4:提取物组,5:D-核糖组,6:叶酸组,7:炙甘草汤三药联合组,8:提取物三药联合组;与房颤模型组比较,* $P < 0.01$,与炙甘草汤三药联合组比较;# $P < 0.05$ 。

图3 炙甘草汤营养干预大鼠血清 TNF- α 水平的影响
Fig. 3 Effect of Zhigancao decoction nutritional intervention on serum TNF- α levels in rats

差异无统计学意义($P > 0.05$);其次是炙甘草汤组、提取物组、D-核糖组,叶酸单用最弱,与房颤组间差异具有显著性($P < 0.01$)。炙甘草汤三药联合组也可有效降低 Fe^{2+} 水平,如图 4(b)所示,炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组最优,与房颤组差异具有显著性($P < 0.01$);其次是炙甘草汤组、提取物组、D-核糖组,叶酸单用最弱,与房颤组间差异具有显著性($P < 0.01$),显示出协同效应的优势。

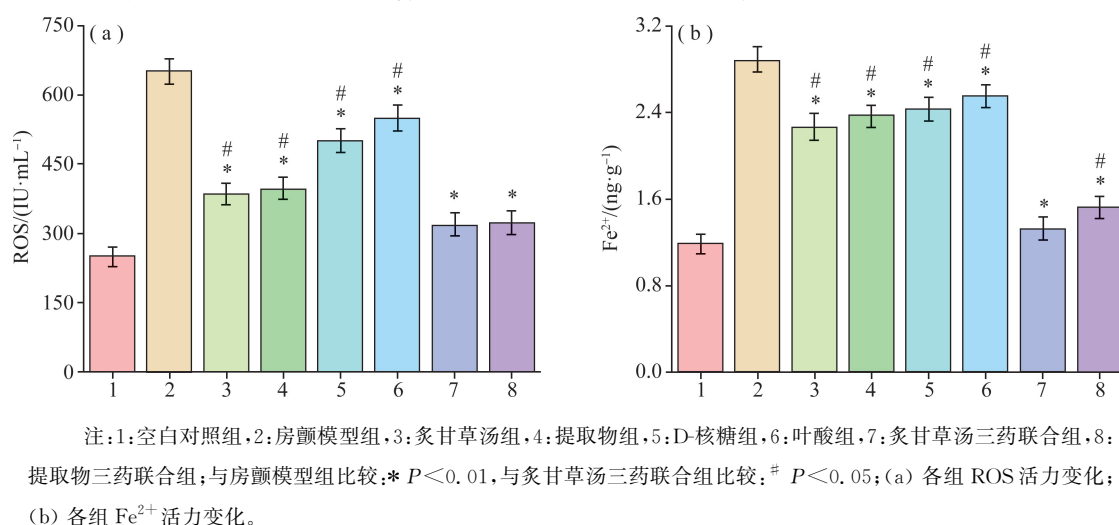


图4 炙甘草汤营养干预对大鼠 ROS、 Fe^{2+} 水平的影响

Fig. 4 Effects of Zhigancao decoction nutritional intervention on ROS and Fe^{2+} levels in rats

3.7 各组大鼠氧化应激因子 SOD、MDA 水平的变化

心脏组织受到损伤时,发生脂质过氧化生成 MDA,血清中 SOD 水平代偿性升高,而当心肌损伤导致氧化应激加剧时,SOD 被消耗殆尽,其含量急剧下降。如图 5 所示,房颤组 MDA 水平显著上升,SOD 水平显著下降,说明房颤组大鼠心肌组织损伤严重,炙甘草汤三药联合组干预可有效降低 MDA,提升 SOD,说明心脏保护作用效果最好,炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组最优,与房颤组差异具有显著性($P < 0.01$),MDA 水平炙甘草汤三药联合组与提取物三药联合组间差异无统计学意义($P > 0.05$),而 SOD 水平两组间具有显著性差异($P < 0.05$);其次是炙甘草汤组、提取物组、D-核糖组,叶酸单用最弱,与房颤组差异具有显著性($P < 0.01$),显示出协同效应的优势。

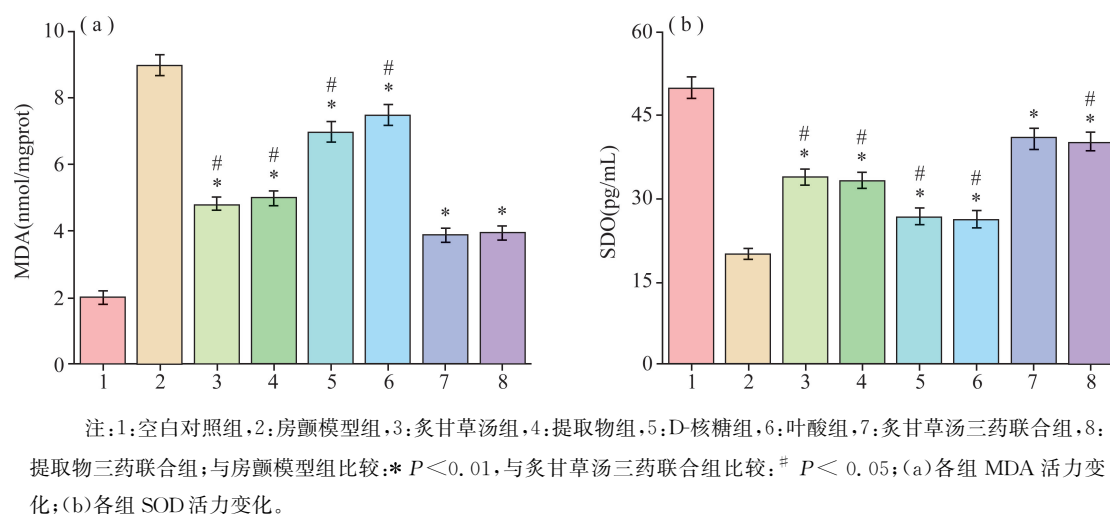


图5 炙甘草汤营养干预对大鼠 MDA、SOD 水平的影响

Fig. 5 Effects of Zhigancao decoction nutritional intervention on MDA and SOD levels in rats

3.8 实验结果汇总和综合分析

房颤模型成功诱导了大鼠多维度的心肌损伤,包括心肌细胞坏死(心肌酶升高)、系统性炎症($\text{TNF-}\alpha$ 升高)以及氧化还原失衡($\text{ROS}/\text{Fe}^{2+}/\text{MDA}$ 升高,SOD 耗竭)。实验结果汇总如表 2 所示,房颤组各指标在实

验过程中持续保持损伤状态,而各干预组的上述指标均得到不同程度的改善,结果表明了各组间具有协同效应。三药联合方案(炙甘草汤及提取物 + D-核糖 + 叶酸)在逆转心肌损伤、抑制炎症和缓解氧化应激方面,效果均显著优于任何单一药物干预,说明了该联合方案通过多靶点、多通路(抗炎、抗氧化、直接心肌保护与能量代谢支持)发挥协同治疗作用。虽然炙甘草汤与提取物三药联合组在联合方案中的大多数指标无统计学差异,但炙甘草汤在提升 SOD 活性方面显示出显著优势,证明炙甘草汤中可能含有除核心提取物外的其他辅助成分,能更全面地调动机体的抗氧化防御系统。实验结果表明三药联合方案能通过协同效应全面且有效地对抗房颤所致的心肌损伤,为其潜在的临床应用提供了实验依据。

表 2 炙甘草汤及其联合方案对大鼠房颤模型多通路干预效果的结果汇总

Tab. 2 Summary of multi-pathway intervention effects of Zhigancao decoction and its combination regimens in a rat model of atrial fibrillation

组别	心肌损伤标志物 (CK, CK-MB, LDH, cTnT)	炎症因子 (TNF-α)	氧化应激 (ROS, Fe ²⁺)	脂质过氧化/抗氧化 系统(MDA, SOD)	综合评价与协同效应
空白对照组	维持正常 基线水平	维持正常 基线水平	维持正常 基线水平	维持正常 基线水平	健康状态、参照基准
房颤模型组	显著升高	显著升高	显著升高	MDA 显著上升 SOD 显著下降	模型构建成功,确认存在广泛的心肌损伤、全身性炎症与氧化应激
炙甘草汤组	有降低趋势	有降低趋势	有降低趋势	显著改善 MDA 降低 SOD 升高	炙甘草汤具有一定的抗炎、抗氧化及心肌保护作用
提取物组	有降低趋势	有降低趋势	有降低趋势	显著改善 MDA 降低 SOD 升高	提取物组具有一定抗炎、抗氧化及心肌保护作用
D-核糖组	轻微下降	轻微下降	轻微下降	MDA 轻微下降 SOD 轻微升高	D-核糖有一定心肌保护与抗炎作用
叶酸组	轻微下降	轻微下降	轻微下降	MDA 轻微下降 SOD 轻微升高	叶酸保护作用相对有限,效果最弱
炙甘草汤 三药联合组	降幅最大 效果最优	降幅最大 效果最优	降幅最大 效果最优	MDA 显著下降 SOD 显著升高 效果最优	炙甘草汤三药联合协同效应最优,在所有评估维度上均表现出最佳的全面保护效果
提取物三药 联合组	显著下降	显著下降	显著下降	MDA 显著下降 SOD 显著升高 效果次优	提取物三药联合协同效应显著

4 讨论

4.1 炙甘草汤方解

上述实验证实了炙甘草汤及提取物联合 D-核糖、叶酸可显著改善房颤,具有良好的心脏保护作用,其方义契合“益气滋阴、通阳复脉”之旨,以下从方解角度进一步阐释其君臣佐使配伍的科学内涵。房颤,其病机核心在于心之气血阴阳俱虚,尤以心气心阴亏损为本,导致心脉失养、鼓动无力^[34]。表 3 为炙甘草汤方解,此方之根本在于君臣佐使的搭配,可以起到阴阳并调的作用,全方位体现了阴中求阳、阳中求阴与气血双补、通补兼施的至高法则。在益气滋阴的药物中,佐以桂枝、生姜、清酒温通阳气,使气血充盈、脉道通利,则结代之脉可复,动悸之心自宁^[35]。由此可见,经典方剂的整体观与现代营养素靶向干预结合可形成多维度协同,为后续机制挖掘奠定基础。

4.2 传统中药组方联合现代营养素

传统炙甘草汤由九味药材共煎而成,其化学成分相互制约,量效关系呈典型倒 U 型非线性曲线。本研究以该经典名方,以及药食同源提取物活性成分,还有 D-核糖和叶酸,系统评价其单用或联合使用对线粒体能量代谢、氧化应激及炎症反应的调控作用,实现现代中药协同设计的创新目标^[36]。实验结果表明,优化后

的三药联合方案在延长房颤诱发时间,缩短房颤持续时长,降低 CK, CK-MB, LDH 及 cTnT 水平等心肌酶指标上,效应与传统全方等效,在 Ach-CaCl₂ 诱导的大鼠房颤模型中,炙甘草汤及其药食同源提取物与 D-核糖、叶酸三元联用,可同步逆转心肌酶谱,抑制 TNF- α , ROS 及 Fe²⁺ 过载,并提升 SOD 活性,证实益气滋阴-补能抗氧化-抗炎协同轴是抗房颤的核心机制。该策略为经典名方的现代化、标准化及功能性食品开发提供了立即可复制的配方与关键质控指标,为后续制剂标准化与质量控制奠定坚实基础。

表 3 炙甘草汤方解

Tab. 3 The explanation of Zhigancao decoction prescription

类	药名	作用	药食同源提取物
君	生地黄	重用至一斤,取其滋阴养血之峻力,以充血脉之根本,解决阴血不足的核心矛盾	是
	炙甘草	益气补中,通经脉,利血气,其甘温之性可助心阳。与生地黄相配,益气以生血,滋阴以载气,共为复脉之基础	是
臣	人参、大枣	助炙甘草大补元气、益脾生津。脾气健运,则气血生化有源,上奉于心	是
	阿胶、麦冬、麻仁	助生地黄滋养心阴、补益心血。三药质润,能滋心阴、润脉道,使血脉充盈流畅	是
佐	桂枝	温通心阳,推动血行。在大量滋阴养血药中,加入桂枝,犹如点灯之油,行舟之风,使滋补之品补而不滞,血脉得温而通	否,可用肉桂替代
	生姜	辛温发散,助桂枝通阳,兼和胃气,防滋腻碍胃	是
使	清酒	原方以清酒煎煮。酒性辛热,能温通血脉,载药上行,使诸药效力直达心脉	是

4.3 临床转化与展望

研究从实验层面打通了从经典名方到现代产品的关键转化路径。具体而言,添加 D-核糖与叶酸后,炙甘草汤与药食同源提取物抗房颤作用及对心脏的保护作用显著增强,这一结果具有重要的产业转化价值。本研究为开发成分明确、剂量精准、质量可控的现代药食同源产品提供了直接证据。基于本研究结果,可设计一种用于心慌、心悸等心气阴两虚状态人群的功能性食品,其配方由上述标准化提取物与营养素科学配比而成,形式可为粉剂或口服液,从而克服传统汤剂煎煮不便、质量波动大的弊端;并且揭示了中药组分与系统营养协同增效的新范式,通过引入 D-核糖^[37]和叶酸^[38],针对现代医学明确的房颤核心病理环节行了靶向增强。这为其他经典名方的现代化优化提供了可借鉴的策略,即在传承整体疗效的基础上,通过引入功能性营养素,弥补原方在特定微观病理机制上作用的不足,实现协同效应。

综上所述,本研究通过经典名方-药食同源提取物-功能营养素的融合策略,成功实现了炙甘草汤的现代化重构。这既是对益气滋阴复脉传统精髓的传承,也是通过现代科技使其作用机制更清晰、产品形式更精准的创新发展,为应对老龄化社会的心律失常预防与管理问题,贡献了一个兼具中医智慧与现代科学内涵的解决方案。

参 考 文 献

- [1] 项鑫,王乙. 中国人口老龄化现状、特点、原因及对策[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 4149-4152.
- [2] 杨丽君. 老龄化、健康养老产业与城乡居民消费层次互动性研究[J]. 商业经济研究, 2021(3): 180-184.
- [3] 徐希平. 心脑血管疾病药物研发的思考与对策[J]. 药学进展, 2016, 40(2): 81-82.
- [4] Ciumărnean L, Milaciu M V, Negrean V, et al. Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(1): 207.
- [5] Kaminsky L A, German C, Imboden M, et al. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease [J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2022(70): 8-15.
- [6] 罗伟松,王祖棣,黎飞彬. 胺碘酮治疗冠心病伴快速心律失常的临床效果分析[J]. 中国社区医师, 2025, 41(25): 49-51.
- [7] 高继胜,董蕾. 胺碘酮+普罗帕酮对急诊快速性心律失常患者心功能的改善效果探讨[J]. 中国实用医药, 2025, 20(13): 6-9.
- [8] 徐初石,陈海生,许凯丽. 美托洛尔联合普罗帕酮治疗心律失常患儿的效果[J]. 中国民康医学, 2025, 37(22): 32-34.
- [9] 秦彩萍,陈月香,史珣瑜. 心房颤动射频消融术后病人运动康复的最佳证据总结[J]. 循证护理, 2026(2): 228-234.
- [10] 李玉静,杨涛. 炙甘草汤加减治疗冠心病并发心律失常的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S1): 224-226.
- [11] Yang Y, Ge F L, Huang Q, et al. Randomized controlled trials of Zhigancao Decoction combined with metoprolol in the treatment of ar-

- rhythmia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022(9): 795903.
- [12] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS); the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association(EHRA) of the ESC[J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(5): 373-498.
- [13] Schubert M R, Sinner M F. Understanding atrial cardiomyopathy: a missing link in the prevention of atrial fibrillation, heart failure, and stroke[J]. *European Heart Journal*, 2026, 47(2): 247-249.
- [14] 刘其勇. 炙甘草汤联合西药治疗气阴两虚型冠心病合并室性心律失常患者的效果[J]. *反射疗法与康复医学*, 2024, 5(18): 16-19.
- [15] Niu T H, Chen X, Xu X P. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications[J]. *Drugs*, 2002, 62(7): 977-993.
- [16] 耿晓娟, 阮士怡, 张军平. 心悸病因病机及方药演变初探[J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1717-1721.
- [17] 肖爱爱, 王雪艳, 温敏, 等. D-核糖对阿霉素诱导心脏毒性的保护作用及机制研究[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(13): 359-366.
- [18] 蔡金翊, 史瑞婕, 肖爱爱, 等. D-核糖与 1,6-二磷酸果糖改善小鼠疲劳的协同增效作用[J]. *现代食品科技*, 2026, 42(1): 1673-9078.
- [19] 孟姣, 张宁, 杨光华, 等. iPSC-MSCs 联合 HMB 和 D-核糖缓解地塞米松诱导的 C2C12 肌管细胞萎缩[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2025, 38(3): 464-474.
- [20] 张辰, 骆海燕, 高小博, 等. 叶酸对阿霉素诱导心脏毒性的拮抗作用研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2017, 25(3): 159-163, 180.
- [21] Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, et al. The concept of folic acid in health and disease[J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3731.
- [22] Xu X Q, Wei W, Jiang W B, et al. Association of folate intake with cardiovascular-disease mortality and all-cause mortality among people at high risk of cardiovascular-disease[J]. *Clinical Nutrition*, 2022, 41(1): 246-254.
- [23] Henein M Y, Vancheri S, Longo G, et al. The role of inflammation in cardiovascular disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(21): 12906.
- [24] 钱舒乐, 赵虎成, 于露, 等. 基于钙信号转导的稳心颗粒抗心律失常机制研究[J]. *中草药*, 2025, 56(03): 855-866.
- [25] 王亚坤, 孙文敬, 秦丽, 等. D-核糖功能与应用研究进展[J]. *食品科学*, 2005(08): 486-489.
- [26] 陈春林, 巩甜甜, 汤依群, 等. SD 大鼠房颤模型的建立[J]. *实验动物科学*, 2009, 26(3): 1-4.
- [27] 卢少平, 杜日映, 郑强荪. 乙酰胆碱对电刺激诱发房颤的影响[J]. *心脏杂志*, 2002, 14(4): 290-291, 295.
- [28] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [29] 杨洋, 李中柱, 高航. D-核糖功能特性及其产品研究进展[J]. *饮料工业*, 2025, 28(02): 75-80.
- [30] 许天月, 张俊杰, 魏家乐, 等. 叶酸形式、稳定性及天然化叶酸的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2024, 15(02): 266-274.
- [31] 崔冬玲, 王璐, 曾理, 等. 贝母素乙调节 SphK1/S1P 信号通路对心房颤动大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(1): 66-71.
- [32] 张振东, 王鹏, 刘秋月, 等. 心脑血管胶囊通过调控 Toll 样受体信号通路缓解大鼠心肌梗死作用机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(10): 11-16.
- [33] 张笑茹, 金蓉, 周树宏, 等. 蒙药当贡-3、赞丹-3 和匝迪-5 对小鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(11): 39-52.
- [34] 苏丹. 基于诠释学的《伤寒论》炙甘草汤方证研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2025.
- [35] 梁立男. 桂枝甘草汤联合稳心颗粒对房颤患者心功能及左心房电生理指标的影响[J]. *现代电生理学杂志*, 2023, 30(1): 31-34.
- [36] 孙闪闪, 许祖建. 炙甘草汤对房颤患者左房重构及心功能的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(4): 55-59.
- [37] Krueger K J, Rahman F K, Shen Q H, et al. Mitochondrial bioenergetics and D-ribose in HFpEF: a brief narrative review[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(19): 1504.
- [38] Oliai Araghi S, Kiefte-DE Jong J C, VAN DIJK S C, et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: extended follow-up of the B-PROOF trial[J]. *Clinical Nutrition*, 2021, 40(3): 1199-1206.

(责任编辑:刘庆松)