DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.07.027

开心散及其组方成分干预糖脂代谢研究

钟志艳,王晓瑞,刘琳,沈宇声,赵宾宾,孔明望
(湖北中医药大学基础医学院,湖北 武汉 430065)

摘要:开心散组方药简力宏,主要用于治疗情志障碍类疾病,深入剖析开心散的组方要义有益于中医经典方剂的"继承"与"创新"。开心散除了常用于治疗阿尔茨海默病、抑郁症外,还用于治疗包括冠心病心绞痛在内的糖脂代谢紊乱疾病。开心散围绕"脾湿肾燥"的基本病机,以甘苦辛配伍,符合中医中药基础理论,也契合糖脂代谢紊乱及相关疾病"脾运失健、肾气亏虚、痰湿为患"的核心病机。开心散及其组方成分干预糖脂代谢紊乱的研究主要集中在干预下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴、调节肠道菌群、抗慢性炎症、抗氧化应激等方面。为开心散及其组方成分干预糖脂代谢紊乱并拓展其临床应用提供参考与启示。

关键词:开心散;糖脂代谢;脾湿肾燥;胰岛素抵抗;组方要义
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)07-0148-06

Discussion on Intervention of Kaixin Powder(开心散) and Its Formula Components on Glucose and Lipid Metabolism

ZHONG Zhiyan,WANG Xiaorui,LIU Lin,SHEN Yusheng,ZHAO Binbin,KONG Mingwang
(School of Basic Medicine,Hubei University of Chinese Medicine,Wuhan 430065,Hubei,China)

Abstract:Kaixin Powder(开心散) is simple in composition and has great efficacy,which is mainly used to treat emotional and cognitive disorders. Thoroughly analyzing the essence of the composition of Kaixin Powder is beneficial for the "inheritance" and "innovation" of classic traditional Chinese medicine formulas. In addition to being commonly used to treat Alzheimer's disease and depression,Kaixin Powder is also used to treat disorders of glucose and lipid metabolism,including coronary heart disease and angina pectoris. Kaixin Powder revolves around the basic pathogenesis of "spleen dampness and kidney dryness",using a combination of sweet,bitter and spicy ingredients,which is in line with the basic theory of traditional Chinese medicine,as well as the core pathogenesis of disorders in glucose and lipid metabolism and related diseases such as "spleen dysfunction,kidney Qi deficiency,and phlegm dampness". The research on the intervention of Kaixin Powder and its components in glucose and lipid metabolism disorders mainly focuses on intervening in the hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis,regulating gut microbiota,anti chronic inflammation and antioxidant stress. This article can provide reference and inspiration for Kaixin Powder and its components to intervene in glucose and lipid metabolism disorders and expand their clinical applications.

Keywords:Kaixin Powder(开心散);glucose and lipid metabolism;spleen dampness and kidney dryness;insulin resistance;essence of formula formation

开心散是中医经典名方,由远志、人参、茯苓、石菖蒲4味药组成,以化痰开窍、健脾宁神、养心益智为治疗原则,为中医治疗情志疾病的基本方。随着后世医家对开心散组方特点认识的深入,开心散的治疗范畴得到了延伸。开心散的功能主治从单纯的"好忘"逐渐拓展到忧愁悲伤、惊悸恐怯、视物障碍、遗精便浊、耳目不聪及年老神衰等病证[1]。系统评价显示,开心散对阿尔茨海默病和抑郁症的防治作用是肯定的[2];近年来研究发现,其用于治疗包括冠心病心绞痛在内的糖脂代谢紊乱性疾病同样具有良好效果[3-4]。开心散功能主治从认知/情志相关疾病延伸到治疗心身疾病,体现了中医学形神一体观、形神共治的理念,同时也是"异病同治"中医思想的彰显。而糖脂代谢紊乱作为阿尔茨海默病、抑郁症以及冠心病等心身疾病的共有特征[5-6],有关开心散干预糖脂代谢的合理性论证鲜有报道。本文在分析开心散总体组方要义的基础上,结合糖脂代谢紊乱在神经系统常见退行性疾病和抑郁症中的重要性及其中医认识,对开心散及其组方成分干预糖脂代谢的机制进行阐述,以期为开心散相关组方干预糖脂代谢紊乱提供理论依据。

基金项目:国家重点研发计划"中医药现代化"重点专项(2023YFC3503102);湖北省自然科学基金中医药创新发展联合基金项目(2026AFC0831)
作者简介:钟志艳(1992-),女,广西玉林人,博士在读,研究方向:老年病的防治和中医基础理论。
通讯作者:孔明望(1977-),男,湖北武汉人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医衰老理论及老年病的防治。E-mail:13349959661@163.com。

1 开心散的组方要义

1.1 源流概述

“开心散”的方名在中医古籍中多有记载，现今流传的版本多认为出自唐代孙思邈所著《备急千金要方》[7]，原文：“开心散治好忘。远志、人参各四分，茯苓二两，石菖蒲一两。右四味，治下筛。饮服方寸匕，日三。”据认定，开心散存在定志丸、令人不忘方、远志散、小定志丸、远志丸、加味定志丸、菖蒲益智丸等7个类方[7]。这些类方在药味用量/比例或个别药味增减上与开心散有所不同，但其功效主治类似，均与益气补虚、安神定惊有关。根据度量衡换算，唐代的1两约为现代13.8 g，且《备急千金要方》中记载“今则以十黍为一铢，六铢为一分，四分为一两，十六两为一斤”，因此，开心散的现代剂量依次为远志13.8 g、人参13.8 g、茯苓27.6 g、石菖蒲13.8 g[8]，4味药的剂量比例为1∶1∶2∶1。尽管开心散在流传过程中或在组方用药或剂量比例方面存在细微区别，但总体上都是以重用茯苓、人参为特点。

1.2 君臣佐使

关于开心散的君臣佐使，历代医籍中未见明确记载，笔者结合文献调研及学者观点，认为全方重用茯苓为主药、君药[9]，其性平味甘，入心脾肾经，主健脾、利水化湿、养心安神，《药鉴》载其“利窍宁心，除湿之圣药也”，《得配本草》言其“性上行而下降，通心气以交肾”，补心以通肾。人参性温味甘、微苦，入心脾经，大补元气、养心健脾，《神农本草经》载其能“开心益智”，《辨证录》言其“心肾双补”“能通心肾”；远志味苦、辛，性温，入心肾二经，安神定志力强，《神农本草经》言其“益智慧，耳目聪明，不忘，强志倍力”，《本草从新》言其“能通肾气，上达于心”；二者共为臣药。茯苓、人参、远志三药相合，使健脾安神、交通心肾之力倍增。佐以石菖蒲，其味辛、苦，性温，入心、胃经，能化痰开窍、益智醒神，《本经续疏》载其“开心孔，补五脏，通九窍，明耳目，出音声”，《神农本草经百种录》云其“久服轻身不忘，不迷惑，延年”，与茯苓相配增强开窍渗湿之功。全方配伍，以补为主，补中兼泻，标本兼顾，配伍严谨，共奏安神益智、健脾化痰、交通心肾之效。

1.3 组方特点

开心散以甘苦辛配伍，全方偏温，集补益、化湿、通窍于一体，紧扣脾湿肾燥的病机特点，符合《黄帝内经》苦欲补泻理论[10]。脾属湿土，喜燥恶湿，《素问·脏气法时论篇》有云：“脾苦湿，急食苦以燥之”，又“脾欲缓，急食甘以缓之，用苦泻之，甘补之”；故用甘味之人参、茯苓健脾，用苦味之远志、石菖蒲燥湿醒脾。肾藏精主水，其性本润，燥则精涸，“肾苦燥，急食辛以润之”，且“肾欲坚，急食苦以坚之，以苦补之，咸泻之”；因此肾喜润恶燥，辛能润燥，故用辛、苦之远志、石菖蒲润燥开窍。正如《素问·至真要大论篇》所言：“燥淫于内，治以苦温，佐以甘辛”。甘苦相配，补脾燥湿；甘辛相配，祛燥润肾，以养先后天。有学者指出，阳气亏虚是开心散及其类方应用的病机基础[11]，这里的阳气亏虚指的是脾、肾阳气的亏虚。肾为先天之本、脾为后天之本，若脾虚、失于健运，则不能将水谷转化为精微，更不能将精微物质输送到肾中，肾精得不到后天的滋养、久则出现肾精不足，肾亏精虚则肾藏志功能受损，且《大小诸证方论》指出“肾气上通于脑，而脑气下达于肾，上下虽殊，而气实相通”，肾虚于下则髓亏于上，故出现记性不佳、善忘等症状。另心藏神、主神明，心之气血充盈，则人的神志清晰、思维敏捷，然气血源于脾，若脾虚则化源不足，气弱血少，心失所养，神无所附，可致惊悸好忘、情志失调。且脾肾阳虚容易导致机体水液代谢失常，痰湿为患，且《丹溪心法》有云：“健忘精神短少者多，亦有痰者。”痰湿为阴邪，易耗伤阳气，若蒙蔽心窍，则表现出“忧愁惊恐”“恍惚惊悸怔忡”，若蒙蔽头窍，则耳目不聪。目为血脉之宗，脾为诸阴之首，脾运健旺，气血生化有源，目得精气营血之养则目光敏锐，反之则视物障碍。另外，精浊为肾之液，忧思太过，伤神伤肾，可致心肾不交而出现遗精便浊。由此可见，“调脾肾”是开心散的组方本质，“开心窍”只是调脾肾的结果，脾肾亏虚、痰邪为患是开心散治疗的核心病机。

2 开心散干预糖脂代谢紊乱的合理性

2.1 糖脂代谢异常是阿尔茨海默病和抑郁症的共有病理过程

临床上，开心散常用于阿尔茨海默病等认知障碍疾病和抑郁症等的治疗[12-13]。这些疾病的发病机制复杂，且有着许多相似之处和共同环节，其中糖脂代谢紊乱是他们共同且重要的生物学过程[14]。在阿尔茨海默病中，胆固醇和鞘脂代谢的异常会损害神经细胞功能，导致记忆和认知功能下降[15]。此外，阿尔茨海默病（又被称为“第三型糖尿病”）被认为与胰岛素抵抗有关，并影响大脑中葡萄糖的利用和神经突触的完整性[16]。而流行病学研究表明，糖尿病患者罹患痴呆症的风险更高[17]，进一步证实了糖脂代谢紊乱与阿尔茨海默病之间的联系。另外，阿尔茨海默病患者往往会出现抑郁的症状，而认知障碍被认为是抑郁症的重要危险因素或合并症，提示这两种疾病之间存在一定共同的物质基础或病理生理学联系[18]。同时，抑郁症患者常伴有肥胖或代谢综合征等糖脂代谢紊乱问题，在流行病学上，代谢综合征患者中抑郁症的患病率是正常人的1.42倍，而抑郁症患者罹患代谢综合征的风险是非抑郁症患者的1.52倍[19]。而脂质代谢紊乱会影响中枢神经髓鞘形成和突触可塑性，导致下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴功能失调并影响单氨神经递质的释放及受体功能，同时还会影响胶质细胞的激活、导致炎症因子水平升高并下调脑源性神经营养因子表达，进而影响情绪和情绪行为，促进抑郁症的发生发展[20]。可见，糖脂代谢异常是阿尔茨海默病和抑郁症等开心散主治病证的共有病理过程或作用环节。

2.2 糖脂代谢紊乱的中医认识

2.2.1 脾失健运 临床上，高血糖、血脂失调、非酒精性脂肪肝、高血压、超重、动脉粥样硬化等都是糖脂代谢紊乱的具体表现，它们常以一种或多种情况合并出现为特点。现代中医学者认为糖脂代谢相关疾病主要归因于脏腑功能失调，气血津液不得输化，湿、痰、瘀、热、毒等诸浊在体内积聚[21]。中医学认为血糖、血脂乃饮食经脾所化之精微，糖脂代谢紊乱即体内精微物质生化运行发生障碍。脾作为精微物质代谢的核心，中医学所说的“脾主运化”与现代医学的糖脂能量代谢高度相似，因此脾失健运是糖脂代谢紊乱的关键因素[22]。脾在中医学中负责运化水谷、转化为精微物质，是糖脂代谢的核心。脾气亏虚会导致运化功能减弱，精微物质无法正常输布，一方面引起血糖、血脂异常，另一方面五脏六腑失去精微物质的滋养，久而引

发脏腑功能失调。此外,脾主运化、脾气散精的作用与胰岛素的生理功能相吻合[23],故脾虚失运是胰岛素抵抗的根本原因。

2.2.2 痰湿为患 越来越多学者认为,“痰湿”是伴随、贯穿整个代谢相关症候群的起始及中心病理因素[24]。临床上所见的糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病等一系列问题可归属于中医“痰浊”“湿阻”“瘀血”等范畴。而“脾主运化”的另一层含义即脾具有运化水液的功能,《素问·经脉别论篇》指出:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾。脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行。”如因饮食不节、情志内伤等因素造成脾的运化水液功能失调,从而引起水液在体内停滞,形成痰湿等病理产物。正如《诸病源候论》云:“脾胃虚弱,不能克消水浆,故为痰饮也”,再《景岳全书》曰:“夫人之多痰,皆由中虚使然,果使脾强胃健,如少壮者流,则水谷随食随化,皆成气血,焉得留而为痰”。脾虚失运则水湿内停、成痰成饮,又脾属土,湿邪容易相感,痰湿日久不化,反而困阻脾运,加重脾虚,形成恶性循环。

2.2.3 肾气亏虚 肾气亏虚在糖脂代谢紊乱中也扮演着重要角色。肾为五脏六腑之本、阴阳水火之根,肾主水、负责调节水液代谢,与脾的运化功能密切相关。在水液代谢过程中,脾的运化和对津液的转输以及肺的宣肃作用都离不开肾气的推动,即所谓肾藏精、肾中精气(肾气)为生命活动的原动力。肾气亏虚会导致肺气喘而不纳清阳,肺之宣肃不利,水道不利而生痰湿。肾阳为一身之元阳,脾的运化有赖于肾阳的温煦,肾阳亏虚则脾不健运,运化不利而痰湿内生。此外,肾对体内水液有开阖之功,肾中阳气的温煦蒸化作用(气化)失职则水湿停积,便酿为痰浊。若命门火衰,不能温运脾阳,所谓“火不生土”,水反乘脾,亦聚生痰湿。而痰湿同源,异名同类,相互转化,湿呈水气弥散状态,痰为稠浊有形之邪,痰浊随气升降,无处不到,致病范围广泛。痰浊聚于皮下,症见肥胖;痰浊郁聚胃腑,化热化火,煎灼阴津,则见消渴;痰浊阻于血脉,病久致瘀,瘀阻心脉,痹阻心阳,则胸痹心痛。

综上分析,糖脂代谢紊乱的根本在于脾肾亏虚,并以痰湿为病理基础,而开心散之“脾湿肾燥”的核心病机契合糖脂代谢紊乱的中医认识。内经有言“脾恶湿、肾恶燥”,脾属土,土湿则伤肉,故恶湿;肾属水,其性润,而得燥则精涸,故恶燥。故“脾湿肾燥”的病理特点正中脾虚之水湿留聚、肾气亏虚痰浊内生的病机。“脾湿肾燥”中的“燥”与“湿”既是致病因素,又是病理产物。“脾湿”一方面指湿邪等病理因素导致脾为湿困,阳气不运,不能对水谷精微进行消化、吸收和转运,更影响散精功能,导致糖脂等物质代谢异常;另一方面脾湿还可以理解为病理产物,即脾的运化功能失调,导致水湿内停,形成湿浊痰饮,阻滞气机,反过来加重物质代谢紊乱。而“肾燥”则因燥伤阴,而肾水主阴、性润恶燥,即肾主水功能受损,肾水不足,或肾虚不能制水,水无法归源,则肾水上泛成痰;或是肾阴虚不足,阴虚火动,如火龙出海,导致肾水沸而生痰;其生成的痰亦可壅津于脾,导致脾失健运,甚而痰凝气滞,阻碍气血运行,导致瘀血形成。最终痰湿、瘀血等病理状态相互影响,导致糖脂代谢相关疾病的发生。此外,从《黄帝内经》“阳化气,阴成形”的理论角度来看,糖脂代谢紊乱属于体内有形成分(精微物质)异常,即“阳化气”不足,“阴成形”太过;根据中药四气五味理论,“温热、辛、甘”类药物属阳,可助阳化气、加速体内物质新陈代谢,从而有助于糖脂代谢相关疾病的治疗[25]。而开心散以甘苦辛配伍且全方偏温的组方特点,符合“阳化气,阴成形”的理论思想,可助阳化气、抑阴散凝,故可用于改善糖脂代谢紊乱。

2.3 开心散及其组方成分干预糖脂代谢研究进展

目前,关于开心散干预糖脂代谢紊乱疾病的临床研究主要集中在冠心病心绞痛或糖尿病与认知/情志疾病共病等方面。王云龙等[26]研究发现,与口服消心痛片、阿司匹林片的对照组相比,开心散能有效减少冠心病心绞痛痰浊瘀阻证患者的心绞痛发作频率,并改善全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原等血液流变学指标。此外,龙运红等[27]在常规治疗基础上对2型糖尿病认知障碍患者给予开心散干预,发现开心散能有效改善患者的认知障碍,并降低糖化血红蛋白水平及血糖波动相关指标。朱筱莲等[28]研究发现,开心散能有效改善冠心病合并抑郁症患者的缺血性心电图变化并降低抑郁量表评分。王太吉[29]应用开心散治疗慢性心力衰竭合并抑郁症(心脾两虚证)患者,结果发现开心散能有效改善患者的抑郁状态和心衰症状,并提高生活质量。而有关开心散及其组方成分干预糖脂代谢的机制研究,则主要集中在干预HPA轴和糖脂紊乱、调节肠道菌群、抗慢性炎症、抗氧化应激等方面。

2.3.1 干预HPA轴和糖脂紊乱 HPA轴是神经-内分泌-免疫网络中的重要部分,通过分泌糖皮质激素(glucocorticoid,GCs)参与调节机体的糖脂代谢。HPA轴亢进导致GCs分泌增多,会影响胰岛素的分泌和信号转导,导致外周靶组织的胰岛素抵抗,并增加肝糖输出,最终可能发展为糖耐量异常甚至2型糖尿病。且胰岛素抵抗与脂代谢紊乱相互促进,共同造成糖脂代谢异常。

张锦等[30]研究发现,开心散可通过改善血清和尿液皮质酮(corticosterone,CORT)水平以及糖皮质激素受体表达而调节HPA轴活性,改善高脂加慢性应激模型大鼠的胰岛素抵抗;且开心散对高脂喂养的慢性应激大鼠腹腔糖耐量试验(120 min血糖)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)等均有一定的调节作用,并可显著升高大鼠肝糖原和肌糖原水平,从而改善糖脂代谢紊乱[31]。在单药或单体研究方面:人参皂苷Rb1可有效调节2糖尿病大鼠空腹血糖值,显著降低胰岛素水平和胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR),并显著降低血清TC、TG、LDL-C水平,升高HDL-C含量,改善血清血脂紊乱[32]。人参皂苷Rg1可以减轻高脂诱导的肥胖小鼠体质量,降低空腹血糖,改善口服糖耐量与丙酮酸耐量,降低血清胰高血糖素水平,且人参皂苷Rg1通过调节Akt-FoxO1通路降低胰高血糖素介导的肝糖异生,进而降低肝糖输出[33]。茯苓多糖能降低高血糖模型大鼠的血糖、血脂和胆固醇等指标,还能通过调节血清胰高血糖素水平来改善胰岛素抵抗状态,降低高胰岛素血症[34]。远志甲醇提取物的正丁醇萃取部分不仅能降低正常小鼠的TG含量,而且对高胆固醇血症小鼠血清TC也

有降低作用;在胰岛素存在的情况下,其具有降糖效果且不影响血中胰岛素水平[35]。而高脂血症患者的血液黏稠度较高,并容易导致血栓和高血压的发生。石菖蒲挥发油及β-细辛醚成分具有抑制血脂升高引起的血栓形成、抗粘、抗凝、溶解血浆纤维蛋白的作用,可有效减轻大鼠心肌细胞缺血损伤[36]。

2.3.2 调节肠道菌群 人体肠道栖居着数以万亿计的微生物,这些肠道微生物组通过从膳食中摄取能量、调节脂肪生成和贮存及脂肪酸氧化等,参与宿主能量物质代谢和营养吸收。研究发现,肠道菌群失调与肥胖、糖尿病和心脑血管疾病、非酒精性脂肪肝等糖脂代谢紊乱相关病症密切相关[37]。肠道微生态失衡所诱发的内毒素血症和慢性低度炎症以及糖脂代谢相关信号通路的异常均会不同程度地影响机体代谢,加剧肥胖和胰岛素抵抗进程[38]。肠道菌群发酵膳食纤维的代谢产物——短链脂肪酸通过与肠细胞表面受体相结合,促进胰高血糖素样-1、脂联素和瘦素等肠道激素的分泌,进而影响糖代谢[39]。

开心散可显著减轻慢性应激压力模型小鼠肠道微生物的组成结构,调节有害菌和益生菌的种类和数量,增加屏障蛋白和紧密连接蛋白的表达,最终修复肠道屏障[40]。在高脂饮食诱导的肥胖症小鼠中,茯苓低聚糖干预能有效改善葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗,降低血糖和胰岛素水平;并降低与肥胖和肠道菌群紊乱相关的幽门螺杆菌、毛螺菌NK4A136、另枝菌属、瘤胃球菌、粪杆菌等的丰度,增加益生菌乳酸杆菌和梭菌的丰度,且逆转胆汁酸、短链脂肪酸和色氨酸代谢物等几种肠道代谢物的失衡[41]。口服茯苓多糖能使肥胖症小鼠盲肠中产丁酸盐的毛螺菌属、梭菌属丰度增加,肠道中丁酸盐含量增加并保护肠黏膜完整性,且通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ,PPAR-γ)通路增加脂肪酸的β-氧化、降低硝酸盐的产生,从而改善小鼠糖脂代谢,并减轻肝脂肪变性[42]。人参皂苷Rg5显著降低高脂饮食小鼠血清脂质浓度,通过激活LKB1/AMPK/mTOR信号通路,促进能量代谢,从而阻碍非酒精性脂肪肝的进展;并能改变肠道-微生物群组成,促进有益细菌(如阿克曼氏拟杆菌)的增加,同时减少有害奥尔森氏菌的相对丰度[43]。远志寡糖酯通过增加具有肠道屏障保护功能的肠道菌群的相对丰度,重组肠道微生物群来恢复肠道屏障功能,并减少肠道内毒素的释放[44]。

2.3.3 抗慢性炎症反应 慢性炎症与肥胖及相关糖脂代谢紊乱密切相关。在高脂饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱中,慢性炎症反应导致代谢组织器官中发生巨噬细胞浸润,特别是巨噬细胞M1型极化和炎性细胞因子表达升高,这使得组织器官的胰岛素敏感性下降,最终导致胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生[45]。在肥胖的发展过程中,特定的环境(比如缺氧)会导致缺氧诱导因子-1α的积累,从而促进白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)的产生,进一步加重了肥胖并促进了下游因子的转录和后续的炎症反应,最终通过抑制脂肪酸氧化和胰岛素受体底物1的表达,促进肥胖和相关的代谢紊乱的发生[46]。此外,炎症因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)可通过激活IKKβ/NF-κB和JNK等炎症信号通路,干扰胰岛素信号的正常转导,造成胰岛素抵抗。

开心散可减轻高脂饮食诱导的肥胖相关认知障碍小鼠的体质量,并促进海马区小胶质细胞向M2型转化,并降低海马区IL-6、TNF-α等炎症因子水平[47]。一项系统综述与Meta分析显示,人参补充剂能显著降低空腹血糖、TC、IL-6水平和HOMA-IR值,提高了心率和TNF-α水平,对改善前驱糖尿病和2型糖尿病患者的心脏代谢有积极作用[48]。茯苓乙醇提物能通过下调IL-6,减少肾血管内晚期糖基化终产物的生成,进而抑制链脲佐菌素所致糖尿病大鼠的血糖[49]。茯苓多糖能通过激活肠上皮细胞PPAR-γ信号通路,缓解前列腺素E2水平增加诱导的炎症反应并改善低氧状态,从而抑制酒精引起的真菌和变形菌的过度生长,改善酒精性脂肪肝[50]。远志(甘草制)后能够一定程度逆转远志引起的大鼠粪便中乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等短链脂肪酸含量的降低,而这些短链脂肪酸在调节宿主能量代谢和能量供应中具有重要作用;并通过降低远志引起的大鼠十二指肠组织中IL-6、IL-8、TNF-α水平的升高并抑制肠道炎症损伤[51];提示远志在调节肠道健康和改善代谢疾病方面具有潜在价值。

2.3.4 抗氧化应激 线粒体是机体最重要的能量代谢场所,提供和维持细胞生命活动所需的绝大部分能量,而氧化应激是导致线粒体功能障碍的重要原因。在高血糖状态下,葡萄糖代谢增强,导致线粒体产生更多的活性氧簇(reactive oxygen species,ROS);大量的ROS在细胞内积聚,损害线粒体功能并影响能量代谢。ROS通过氧化修饰胰岛素信号通路中的关键蛋白,过量的ROS不仅直接损伤胰岛β细胞,还影响胰岛素的合成和分泌,导致胰岛素抵抗的发生。ROS的积聚可改变抗氧化的内源性酶,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase,CAT)等,导致氧化应激反应。氧化应激还可诱导炎症反应和肠道菌群失调,并损伤血管内皮功能,加重糖脂代谢紊乱,形成恶性循环。

胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱在衰老机体中高发,且伴随着线粒体功能障碍,而开心散可显著减少老龄小鼠脑、肝组织中糖基化终产物的表达,减少丙二醛(malondialdehyde,MDA)的含量、提高SOD活性而发挥抗氧化作用[52]。张天艺[53]采用慢性不可预知性应激合并心肌缺血大鼠模型探讨开心散对抑郁合并急性心肌缺血(双心疾病)的作用机制,结果发现开心散在抗抑郁的同时还具有保护心肌功能的作用,其通过提高模型大鼠血清和心肌组织中SOD、GSH-Px、CAT活力、降低MDA含量,并抑制C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、IL-6、TNF-α等炎症因子表达发挥抗氧化、抗炎等作用。在单体/单药研究方面,人参皂苷Rg1显著降低秀丽隐杆线虫中脂肪酸合成相关基因和脂质代谢相关基因的表达,并通过nhr-49促进脂肪酸代谢,通过增加SOD-2、SOD-3和热休克蛋白的表达来增强秀丽隐杆线虫的抗氧化应激能力[54]。文献综述表明,人参皂苷Rb1、Rb2、Rb3、Re、Rg1、Rg3、Rh2、Rh4通过增加抗氧化酶活性、促进脂肪酸β-氧化和自噬、调节肠道菌群来抑制氧化应激,从而改善血脂;且这些效应与调节PPARα、Nrf2、MAPK、SIRT3/FOXO3/SOD和AMPK/SIRT1等信

号途径有关[55]。茯苓多糖通过抑制 MAPK 中 p38 MAPK、JNK 通路,显著降低 2 型糖尿病大鼠血清空腹血糖和胰岛素、TG、HOMA - IR 以及肝脏中 MDA 含量,并提高 GSH - Px、SOD 活性,从而减轻氧化应激[56]。茯苓多糖还可通过提高 SOD、GSH - Px 水平、降低氧化应激,上调与葡萄糖刺激的摄取与代谢密切相关的 PI3K/Akt/FOxO1 通路,下调糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(phosphoenolpyruvate carboxy kinase, PEPCK)和葡萄糖 - 6 - 磷酸酶(glucose - 6 - phosphatase, G6Pase)的蛋白表达,发挥抑制肝脏糖异作用,从而有效降低 T2DM 模型大鼠的血糖水平,改善糖脂代谢紊乱[57]。而茯苓提取物通过抑制内质网应激并以 AMPK 依赖性方式来激活自噬,调节脂质代谢,从而改善肝脂肪变性[58]。远志水提物可以提高衰老小鼠血清中 SOD 活力,降低 MDA 水平,清除过多自由基,改善抗氧化能力,发挥延缓衰老的作用[59]。石菖蒲主要有效成分丁香酚可通过调节氧化 LDL 诱导的血管内皮细胞损伤,提高抗氧化酶活性,减少 ROS 产生[60]。

3 结语与展望

开心散作为中医经典名方之一,其组方理念蕴含古代医家“化繁为简、大道至简”的思想。开心散以甘苦辛配伍为核心,紧扣“脾湿肾燥”的基本病机,以健脾益气、燥湿通窍为根本大法,调脾肾之气而发挥开心窍之功,符合中医基础理论的认识。随着研究的逐渐深入,开心散的治疗范畴从认知、情志障碍疾病逐渐扩大至糖脂代谢病或心身疾病。开心散的主治延伸是各医家对不同疾病的共性提炼,更是中医“守正创新”的精神发掘。基于糖脂代谢紊乱在阿尔茨海默病和抑郁症中的共性作用以及“脾运失健、肾气亏虚、痰湿为患”的核心病机,开心散可用于治疗糖脂代谢异常相关疾病。然而,或受到历史环境及生活水平等因素的限制,从开心散论治糖脂代谢病并未体现“肝”在调节糖脂代谢过程中的重要作用。此外,目前有关开心散及其组方成分干预糖脂代谢的研究主要集中在机制研究层面,最直接评估开心散应用于糖脂代谢紊乱相关疾病的临床研究较为少见;且机制研究或相对单一,缺乏有关开心散及其组方成分干预糖 - 脂相互作用的深层次研究。未来,开心散的临床运用应结合中医辨证论治及具体情况进行调整与衍变;此外,应积极开展有关开心散及其衍变方治疗糖脂代谢病的大样本、多中心的随机对照试验,以及开心散及其组方成分调节糖脂互作的深层机制研究,为开心散相关方剂干预糖脂代谢病提供明确的临床指导和科学支持。

参考文献

[1] 易腾达,李玉丽,谭志强,等. 经典名方开心散功能主治衍变与剂量的关联考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(7):24 - 33.
[2] FU H,XU Z,ZHANG X L,et al. Kaixinsan,a well - known Chinese herbal prescription,for Alzheimer's disease and depression: a preclinical systematic review[J]. Front Neurosci,2020,13:1421.
[3] 孙永康,孙田烨,李明远,等. 开心散现代药理作用及作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(4):650 - 654.
[4] 尚炳娴,戴子琦,吴倩文,等. 经典名方开心散的处方与本草考证[J]. 西北药学杂志,2022,37(3):12 - 19.
[5] AKYOL O,AKYOL S,CHOU M C,et al. Lipids and lipoproteins may play a role in the neuropathology of Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci,2023,17:1275932.
[6] CHOURPILIADIS C,ZENG Y,LOVIK A,et al. Metabolic profile and long - term risk of depression,anxiety,and stress - related disorders[J]. JAMA Netw Open,2024,7(4):e244525.
[7] 易腾达,李玉丽,牛林强,等. 经典名方开心散及类方的古代文献考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(5):8 - 15.
[8] 张林,曾凤.《千金要方》开心散剂量的文献考证[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(8):641 - 644.
[9] 殷俊梅,王偲,丁侃,等. 经典名方开心散及其类方中医文献研究概述[J]. 中国医药导刊,2023,25(4):416 - 419.
[10] 殷俊梅,王偲,丁侃,等. 古代经典名方开心散及其类方组方理论探析[J]. 中国医药导报,2023,20(33):134 - 137.
[11] 何贵平,包祖晓,陈宝君,等. 开心散及其类方方证特征分析[J]. 中华中医药学刊,2012,30(3):583 - 584.
[12] 刘彦廷,蔡忠明,陈应柱.《千金要方》“开心散”对血管性痴呆患者血浆 ICAM - 1 影响研究[J]. 中医药临床杂志,2015,27(10):1423 - 1425.
[13] 包祖晓,赵国平,孙伟,等. 开心散治疗轻、中度抑郁症临床观察[J]. 中华中医药学刊,2011,29(5):987 - 988.
[14] YAO C,NIU L C,FU Y,et al. Cognition,motor symptoms,and glycolipid metabolism in Parkinson's disease with depressive symptoms[J]. J Neural Transm,2022,129(5 - 6):563 - 573.
[15] YOON J H,SEO Y,JO Y S,et al. Brain lipidomics: From functional landscape to clinical significance[J]. Sci Adv,2022,8(37):eadc9317.
[16] LENG L G,YUAN Z Q,PAN R Y,et al. Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β - amyloid clearance[J]. Nat Metab,2022,4(10):1287 - 1305.
[17] ZHENG F F,YAN L,YANG Z C,et al. HbA(1c),diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing[J]. Diabetologia,2018,61(4):839 - 848.
[18] ZHANG J L,ZHENG X H,ZHAO Z Y. A systematic review and meta - analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease[J]. BMC Neurol,2023,23(1):210.
[19] 郭庆军,黄炜,陈晓健,等. 代谢综合征抑郁症共病机制研究进展[J]. 中国公共卫生,2021,37(1):185 - 188.
[20] 杨文山,王一晨,王元博,等. 脑内脂质代谢在抑郁症发生发展中作用的研究进展[J]. 大连医科大学学报,2022,44(3):239 - 243.
[21] 李敏谦,林育,项磊,等. 瘴浊与糖脂代谢病[J]. 世界中医药,2019,14(3):652 - 655.
[22] 晏樱豪,张栎婧,战丽彬. 基于“脾 - 肠”相关防治糖脂代谢性疾病[J]. 中华中医药学刊,2024,42(6):91 - 94.
[23] 沈桂祥. 浅谈脾胰同源[J]. 中医杂志,2009,50(12):1141 - 1142.
[24] 胡慧君,刘莉,隋艳波,等. 浅析代谢综合征与中医“痰湿”理论的关系[J]. 中医药学报,2020,48(6):30 - 32.
[25] 钟敏,唐小茗,张新霞. 基于“阳化气,阴成形”理论的糖脂代谢病中医药治疗探讨[J]. 亚太传统医药,2021,17(3):204 - 206.
[26] 王云龙,黄健. 开心散治疗冠心病心绞痛痰浊瘀阻证 46 例效果

分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(1):86.
[27] 龙运红,李玲,赵凌霄,等. 基于脾散精藏神理论的开心散治疗糖尿病认知障碍的临床疗效观察[J]. 中医药学报,2023,51(2):62-67.
[28] 朱筱莲,王小平. 开心散治疗冠心病合并抑郁症临床观察[J]. 医药前沿,2012,2(16):132-133.
[29] 王太吉. 开心散治疗慢性心力衰竭合并抑郁症(心脾两虚证)的临床疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2017.
[30] 张锦,王登,周珺,等. 开心散、当归芍药散和圣约翰草对高脂加慢性应激大鼠行为学的影响及调节机制[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4230-4235.
[31] 王登,周珺,张锦,等. 开心散和当归芍药散对高脂饲料喂养的慢性应激大鼠糖脂代谢的影响及 HPA 轴相关机制[J]. 中药材,2015,38(9):1919-1924.
[32] 朱谋,巩晓晨,刘冬阳,等. 人参皂苷 Rb1 对改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用[J]. 食品工业科技,2022,43(3):367-373.
[33] LIU Q,ZHANG F G,ZHANG W S,et al. Ginsenoside Rg1 inhibits glucagon-induced hepatic gluconeogenesis through Akt-FoxO1 interaction[J]. Theranostics,2017,7(16):4001-4012.
[34] 高满军,赵宝清,莫启贵,等. 茯苓的化学成分及其调节糖脂代谢的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2023,37(3):272-276.
[35] 张陶珍,荣巍巍,李清,等. 远志的研究进展[J]. 中草药,2016,47(13):2381-2389.
[36] 石坚宏,姬丽婷,骆启晗,等. 石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展[J]. 中成药,2021,43(5):1286-1290.
[37] 杨俊,王健宇,陈茏,等. 肠道菌群对糖脂代谢影响的研究进展[J]. 微生物学通报,2019,46(5):1146-1154.
[38] 任巧盈,王香懿,李曜存,等. 肠道菌群对代谢综合征影响的研究进展[J]. 山东医药,2019,59(14):112-114.
[39] 万蒙,杨杨,张同存. 肠道菌群影响糖代谢的因素及机制进展[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(10):865-869,873.
[40] CAO C,LIU M Q,QU S C,et al. Chinese medicine formula Kai-Xin-San ameliorates depression-like behaviours in chronic unpredictable mild stressed mice by regulating gut microbiota-inflammation-stress system[J]. J Ethnopharmacol,2020,261:113055.
[41] ZHU L,YE C,HU B F,et al. Regulation of gut microbiota and intestinal metabolites by Poria Cocos oligosaccharides improves glycolipid metabolism disturbance in high-fat diet-fed mice[J]. J Nutr Biochem,2022,107:109019.
[42] SUN S S,WANG K,MA K,et al. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of Poria Cocos improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice *via* modulation of gut microbiota[J]. Chin J Nat Med,2019,17(1):3-14.
[43] SHI Y Y,CHEN J B,QU D,et al. Ginsenoside Rg(5) activates the LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway and modifies the gut microbiota to alleviate nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet[J]. Nutrients,2024,16(6):842.
[44] CHEN Q J,JIA T R,WU X,et al. Polygalae radix oligosaccharide esters may relieve depressive-like behavior in rats with chronic unpredictable mild stress *via* modulation of gut microbiota[J]. Int J Mol Sci,2023,24(18):13877.
[45] 姚庆,王浩安,高文婷,等. 脂肪细胞分泌的炎症因子及相关信号通路介导的肥胖和胰岛素抵抗[J]. 大连医科大学学报,2022,44(4):341-345.
[46] LU X L,KONG X H,WU H,et al. UBE2M-mediated neddylation of TRIM21 regulates obesity-induced inflammation and metabolic disorders[J]. Cell Metab,2023,35(8):1390-1405.
[47] 李炎,刘鹏飞,刘学伟,等. 开心散改善小鼠肥胖相关认知障碍的机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2024,30(1):46-52.
[48] NASERI K,SAADATI S,SADEGHI A,et al. The efficacy of ginseng (panax) on human prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2022, 14(12):2401.
[49] LEE H C,CHENG W Y,HUANG BETG,et al. Anti-inflammatory and hypoglycemic efficacy of Poria Cocos and Dioscorea opposita in prediabetes mellitus rats[J]. RSC Adv, 2014, 4(98):55649-55657.
[50] SUN S S,WANG K,SUN L,et al. Therapeutic manipulation of gut microbiota by polysaccharides of Wolfiporia Cocos reveals the contribution of the gut fungi-induced PGE(2) to alcoholic hepatic steatosis[J]. Gut Microbes,2020,12(1):1830693.
[51] 王梓宇,张智慧,吴鹏,等. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨甘草制远志降低肠道炎症的作用机制[J]. 中草药,2023,54(14):4556-4563.
[52] 周高超,王华,王祎丹,等. 开心散对 D-半乳糖致衰老小鼠非酶糖基化和自由基的抑制作用研究[J]. 时珍国医国药,2008,19(6):1400-1401.
[53] 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.
[54] SHI H,ZHAO J M,LI Y W,et al. Ginsenosides Rg1 regulate lipid metabolism and temperature adaptation in Caenorhabditis elegans[J]. J Ginseng Res,2023,47(4):524-533.
[55] JIN W,LI C R,YANG S H,et al. Hypolipidemic effect and molecular mechanism of ginsenosides: a review based on oxidative stress[J]. Front Pharmacol,2023,14:1166898.
[56] 李乔,张博. 茯苓多糖对 2 型糖尿病大鼠丝裂原激活的蛋白激酶通路及胰岛素抵抗的影响[J]. 安徽医药,2022,26(12):2379-2382.
[57] 韩思婕,潘翔,朱芊芊,等. 茯苓多糖调节 2 型糖尿病模型大鼠肝脏糖异生的机制研究[J]. 中国药房,2022,33(13):1581-1587.
[58] KIM J H,SIM H A,JUNG D Y,et al. Poria cocus wolf extract ameliorates hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism,inhibition of ER stress,and activation of autophagy *via* AMPK activation[J]. Int J Mol Sci,2019,20(19):4801.
[59] 李光植,黄瑛,王琳. 远志对 D-半乳糖致衰小鼠红细胞中超氧化物歧化酶、肝组织谷胱甘肽过氧化物酶活性影响的实验研究[J]. 黑龙江医药科学,2000,23(1):4-5.
[60] OU H C,CHOU F P,LIN T M,et al. Protective effects of eugenol against oxidized LDL-induced cytotoxicity and adhesion molecule expression in endothelial cells[J]. Food Chem Toxicol,2006,44(9):1485-1495.