基于气虚与缺氧关系探讨 HIF－1 信号通路在防治冠心病中的作用机制*

赵凤，董振飞

山东中医药大学，山东 济南 250355

摘要：冠状动脉粥样硬化性心脏病（以下简称冠心病）是严重威胁人类健康的心血管疾病。中医认为，“阳微阴弦”是该病的发病基础，气虚是该病发病的主要病机和根源之一，而缺氧会导致气虚的发生。最新研究证明，缺氧诱导因子－1（hypoxia－inducible factor－1，HIF－1）信号通路与冠心病的发生发展及药物作用机制密切相关。HIF－1 由 HIF－1α 和 HIF－1β 组成，其中 HIF－1α 的表达量由体内氧气多少决定。HIF－1α 信号通路是调节冠心病的重要信号传导通路，在心肌对缺血缺氧的适应过程中发挥保护作用，对改善心肌缺血缺氧状态意义重大，有望成为治疗冠心病的重要靶点。中药黄芪、人参、红景天、刺五加等，中药复方芪参益气滴丸、生脉散、活血益气方、保元活络方等，以及中药药对黄芪－附子、黄芪－丹参、黄芪－人参等补气方药可通过激活 HIF－1α 信号通路来促进心肌血管生成、抑制心肌细胞凋亡、减轻炎症及增强心肌缺氧耐受力。因此，作用于 HIF－1α 信号通路的补气方药对于冠心病具有重要的潜在研究价值。

关键词：冠状动脉粥样硬化性心脏病；HIF－1 信号通路；气虚；缺氧；补气方药

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.07.241

中图分类号：R256.22　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)07－1486－07

Mechanism of HIF－1 Signaling Pathway in Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease based on Relationship Between Qi Deficiency and Hypoxia

ZHAO Feng，DONG Zhenfei

Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan Shandong China 250355

Abstract：Coronary heart disease（CHD）is a cardiovascular disease that seriously threatens human health. According to traditional Chinese medicine（TCM），"Yang Wei Yin Xian" is the basis of the disease，and Qi deficiency is one of the main pathogenic mechanisms and roots of the disease. Hypoxia can lead to the occurrence of Qi deficiency. In recent studies it has been proved that the hypoxia－inducible factor－1（HIF－1）signaling pathway is closely related to the development of coronary heart disease and the mechanism of drug action，and that HIF－1 consists of HIF－1α and HIF－1β，of which the expression of HIF－1α is determined by the amount of oxygen in the body，and that HIF－1α signaling is an important signal transduction pathway for regulating coronary heart disease. HIF－1α signaling pathway is an important signaling pathway in regulating coronary heart disease and plays a protective role in myocardial adaptation to ischemia and hypoxia，which is significant for improving myocardial ischemia and hypoxia，and is expected to become an important target for the treatment of coronary heart disease. Chinese medicines such as Huangqi（Astragalus），Renshen（Ginseng），Hongjingtian（Rhodiola rosea）and Ciwujia（Acanthopanax）and Chinese compound formulae，such as Qishen Yiqi Drop Pills，Shengman Powder，Huoxue Yiqi Formula and Baoyuan Huoluo Formula as well as paired Chinese herbal medicines such as Huangqi－Fuzi（Astragalus－Monkshood），Huangqi－Danshen（Astragalus－Salvia miltiorrhiza）and Huangqi－Renshen（Astragalus－Ginseng）and other Qi

* **基金项目**：山东省自然科学基金项目（ZR2019BH017）；山东省自然科学基金联合基金项目（ZR2021LZY042）

replenishing formulas, can promote myocardial angiogenesis, inhibit cardiomyocyte apoptosis, attenuate inflammation and enhance myocardial hypoxic tolerance by activating the HIF－1α signaling pathway. Therefore, qi tonic prescriptions acting on HIF－1α signaling pathway have important potential research value for coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease; HIF－1 signaling pathway; Qi deficiency; hypoxia; Qi replenishing formula

冠状动脉粥样硬化性心脏病（以下简称冠心病）是由冠状动脉粥样硬化后管腔狭窄、供血不足，从而引起心肌缺血缺氧的心脏疾病。根据《中国心血管健康与疾病报告 2022》显示，我国心血管疾病患病人数为 3.3 亿例，其中冠心病患者约 1 139 万例，发病率及病死率居高不下，对人类健康造成巨大威胁[1]。冠心病的临床治疗常以西医为主，但临床实践发现，单纯西医治疗效果不理想，具有心绞痛反复发作、总体效率不高、药物不良反应发生率高等缺点。因此，寻求安全有效的冠心病治疗方式具有重要意义。

随着中医在冠心病临床治疗中的应用增多，越来越多的研究证实，中医药在冠心病治疗中可以显著提高疗效，减少不良反应的发生。冠心病在中医学隶属于胸痹范畴，胸痹病机关键为心脉不通，究其根源为气虚，血运不畅，心脉失养。在该病的 8 种主要证素中，气虚仅次于血瘀位居第二[2]。现代医学认为，冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄，血流受阻，心肌缺血、缺氧，引发冠心病[3]。缺氧与气虚存在密切联系，当机体缺氧时，体内氧浓度不足，气来源不足，从而导致气虚的发生。暴露于缺氧环境的细胞通过开启防御机制作出反应，增加缺氧诱导因子－1（hypoxia－inducible factor－1，HIF－1）的积累，抑制冠心病的发展，而补气方药可以进一步增加 HIF－1 的积累，对冠心病具有治疗作用[4]。本文探讨缺氧所致气虚导致冠心病的致病机理，梳理了补气类方药通过作用于 HIF－1 信号通路发挥防治冠心病的作用。以期进一步明确补气方药防治冠心病的作用机制，为今后相关方向的临床和实验研究提供理论参考。

1　气虚为胸痹的发病之基，缺氧为冠心病的发病之始

冠心病在中医学中称胸痹，指胸阳痹阻，阳气不能正常输布之病证。其发病关键常被总结为“阳微阴弦”，即上焦胸阳虚微，无力温煦、推动气血，而致阴寒痰瘀[5]。由此可见，胸痹的基本病机属本虚标实，其本在“阳微”，即病变的根本为阳气亏虚或受损，而气虚是引起阳气亏虚的主要基础原因。胸痹的病理因素有多种，主要为瘀血阻滞、痰浊停聚、阴寒凝聚、气阴亏虚等，从而导致心脏血液流速降低，心脏失去濡养。胸痹病因虽多，但皆源于气虚[6]。因此，气虚为胸痹的发病之基。

随着年龄的增长，高血脂、高血压、缺乏运动等多种因素导致冠状动脉粥样硬化发生，使血管内膜增厚，阻滞管腔中血液运行，甚至管腔闭塞不通，导致心肌缺血缺氧。心脏失去濡养，发为冠心病。因此，缺氧为冠心病的发病之始。

2　缺氧导致气虚，则冠心病始生

2.1　氧气是自然界清气的精华　气是一种至精至微的、对人体具有特定功能的物质。人受气于天地，天地之气内化于人体，是人体之气的重要来源[7]。《医经原旨》言：“喉主天气，故天之清气，自喉而注阴，阴者五脏也。”天气，即存在于自然界的清气，是通过肺的呼吸运动吸入的、氧含量正常的自然界新鲜空气，在肺中与人体代谢活动产生的浊气不停交换、吐故纳新，经人体吸收、利用，参与人体之气的生成。中医学的自然界清气和现代医学中氧含量正常的新鲜空气，在体外存在形式、体内气体交换方式及生理功能等方面存在一致性或近似性。人体通过肺吸入的空气中，氧气含量占 21%，仅次于氮气，位居由于氮气在人体中不能被利用，因而氧气可被视为吸入人体新鲜空气中的精华部分。

2.1.1　自然界清气与新鲜空气体外存在形式一致　自然界清气是运动不息着的极精、极细微的物质，它视之不见，触之不及，闻之无味。现代医学中，空气是以游离态存在的小分子物质，透明且无色无味。自然界清气与新鲜空气在存在和运动方式上都具有极细微性、无形性与运行不息的性质，因而两者的体外存在形式具有一致性。

2.1.2　自然界清气与氧气在体内交换方式及部位相似　吸入的清气与体内的浊气在肺中进行交换，实现吐故纳新。自然界清气进入人体以后，与水谷之气在胸中积聚，化生为宗气。宗气贯心脉而行气血，入心可推动心脏的搏动，维持心脏正常的射血功

能，入脉可直接推动血液的运行[8]。现代医学中，氧气被肺吸入人体后，从肺泡扩散到静脉血，在进入血液后，通过血液和组织之间的气体交换释放到组织中，从而氧化组织细胞内的营养物质[9]。自然界清气由肺吸入人体，在胸中化为宗气后，经血液输布到全身以濡养脏腑和组织，这与氧气被肺泡吸入后经血液到达人体组织的过程相似。

2.1.3　自然界清气与氧气的生理功能相近　人体吸入的自然界清气与水谷精气共同构成宗气，成为人体之气的重要来源。人体之气有序地运行于全身各处，温煦、推动脏腑经络功能运转。现代医学中，新鲜空气中的氧气进入人体组织细胞后，通过细胞呼吸作用，分解有机物等营养物质，同时释放供人体生命活动所需的能量。自然界清气与氧含量正常的新鲜空气皆可为人体生命活动提供物质、能量基础，是支持人体脏器、组织功能运转不可或缺的一部分。

2.2　缺氧是气虚的成因之一，气虚是缺氧的必然结果　经肺吸入的富含氧气的自然界清气是化生和组成人体之气的主要来源之一。当身体处于缺氧状态时，体内氧浓度降低，意味着此时体内摄入或者可利用的自然界清气中的精微物质不足，从而引发人体之气的来源与化生不足，会导致气虚的发生。可见，气虚是缺氧的必然结果。

当人体处于缺氧所致的气虚状态时，气的温煦、推动等作用减弱，易导致阴寒、瘀血、痰浊等病理因素产生，从而诱发心脉痹阻，血流不畅，则冠心病始生。

3　HIF－1 稳定积累是缺氧与气虚的标志

3.1　缺氧条件下 HIF－1 积累，标志着机体处于气虚状态　HIF－1 是介导细胞和组织在低氧状态下发生一系列基因转录的激活因子。HIF－1 由HIF－1α 和 HIF－1β 组成，其中 HIF－1α 的表达量由体内氧气含量决定，是 HIF－1 的调节亚基，而 HIF－1β 表达较稳定，不受氧含量的调控[10]。当氧浓度正常时，HIF－1α 表达不稳定。脯氨酸羟化酶能识别其氧依赖降解结构域上两个脯氨酸残基并发生羟基化，羟基化的 HIF－1α 结合肿瘤抑制蛋白（von hippel lindau protein，pVHL），进而使泛素连接酶 E3 富集，导致 HIF－1α 被降解[11]。而在低氧环境下，脯氨酸残基的羟基化被抑制，HIF－1α 与 pVHL 结合减少，招募的泛素连接酶 E3 亦随之减少，致使 HIF－1α 蛋白难以被降解[12]。此时，大量 HIF－1α 与 HIF－1β 结合而形成 HIF－1。因此，在缺氧的条件下，HIF－1 积聚增多，说明细胞和组织处于缺氧状态[13]。

在机体处于缺氧状态时，HIF－1α 降解减少，体内含量增加，与 HIF－1β 结合生成 HIF－1，HIF－1 含量的升高，标志着缺氧的发生，亦标志着人体处于自然界清气摄入或利用不足导致的气虚状态。

3.2　HIF－1 对冠心病缺血、缺氧的代偿性保护　HIF－1 可通过多种靶基因的转录改善缺血缺氧状态，对冠心病的防治产生重要影响[14]。研究表明，HIF－1 稳定表达具有促进血管生成、抑制细胞凋亡、减轻炎症反应、增加机体对缺氧的耐受等作用。当心肌发生缺血缺氧时，最初反应是 HIF－1 表达增加，从而增强缺血心肌细胞在低氧条件下的适应性，是心血管疾病在缺血缺氧条件下的一种代偿保护。

促进心肌血管生成、改善缺血心肌血管微循环是治疗冠心病等缺血性心脏病的重要方法之一。HIF－1 在血管生成中发挥关键作用，可调控其下游基因如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、血管生成素－1、基质源性生长因子 1 等，促进血管生成。这些因子可诱导缺血组织中已有的内皮细胞和血管周细胞参与血管生成，并促进循环血管生成细胞的募集与参与。其中最主要的途径为直接调节 VEGF，当 HIF－1 接收到缺氧信号时，HIF－1 的表达增加可直接诱导 VEGF 的表达，促进血管生成和侧支循环的建立[15]。

心肌细胞凋亡和内皮损伤是冠心病发生的始动因素，HIF－1 在组织轻度缺氧时可通过调节其下游基因的表达，从而抑制细胞的凋亡[16]。Robador 等[17]研究发现，在缺氧条件下 HIF－1 可通过心肌营养素－1（CT－1）基因启动子中的两个缺氧反应元件直接促进 CT－1 上调，从而减少缺氧引起的心肌细胞凋亡。HIF－1 还可促红细胞生成素产生，从而通过激活 AKT1 信号通路和抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶的激活，减少心肌细胞的凋亡。

炎症反应在冠心病的病变中起重要作用，是导致血管内皮损伤的主要诱因[18]。Lai 等[19]研究发现，阔叶黄檀酚对心肌炎症反应的保护作用主要是通过 HIF－1α/NF－κB/IL－6 信号通路发挥作用，从而缓解炎症反应对心肌细胞造成的损害。

HIF－1α 可增加心脏对缺氧的耐受，其机制主要是通过调节核苷酸的代谢[20]。HIF－1α 可刺激

次黄嘌呤的积累,从而为三磷酸腺苷的合成提供能量来源,并且降低黄嘌呤氧化酶的活性,从而减少活性氧的生成,增加心肌对缺血缺氧的耐受性[21]。

4　补气方药通过调节 HIF－1α 治疗冠心病

4.1　单味药

4.1.1　黄芪　黄芪具有保护心肌、强心等药理作用[22]。《本草述钩元》谓黄芪:“大补表之元气虚弱,通和阳气,能活血脉生血。”黄芪补气以生血,温通阳气以推动脉中血液运行。黄芪甲苷可以上调 HIF－1α 的表达,从而促进 iNOs 的表达,增强心肌细胞活性,抵抗心肌细胞缺血,从而对心肌具有一定的保护作用[23]。李军昌等[24]发现,黄芪甲苷可以促进 HIF－1α 的表达,促进血管新生并完善微血管的有效灌注,恢复组织的供氧和供血,从而缩小心肌梗死的面积。

4.1.2　人参　人参为大补元气的要药,具有强心益气和生津养血的作用。《本草求真》谓人参:“通经生脉,气补则血随气以行,而脉自至。”人参补气,以助血之运行,发挥气旺则血行之功效。血行则脉道通利,心脉得养。邱伯雍等[25]发现,人参皂苷 Rb3 可以通过 PI3K/AKT 信号通路促进心肌细胞中 *HIF－1α* 的 mRNA 表达,减轻心肌细胞氧化应激所造成的损害,从而减少心肌细胞凋亡。

4.1.3　红景天　红景天为“本经上品”。《中华人民共和国药典》中记载红景天:“用于气虚血瘀,胸痹心痛……”红景天益气通阳,阳气通则气血运行通畅,兼能活血,标本兼治[26]。研究表明,红景天能缓解血管内皮功能障碍,有利于动脉粥样硬化的防治[27]。张俊彪等[28]研究发现,红景天苷能抑制心肌细胞凋亡,增强细胞活性,其机制可能与诱导 HIF－1α 的表达有关。红景天苷和酪醇等 5 种单体有效成分可上调 HIF－1α 的表达,从而减少由缺氧引起的心肌细胞损伤,提高心肌细胞活力,使细胞适应缺氧环境,以达到保护心肌的作用[29]。

4.1.4　刺五加　刺五加,与人参具有相似的功效,因此又称为五加参。《中华本草》载刺五加具有益气安神、活血通络的功效,用以治疗胸痹疼痛。刺五加濡养心经,心神得养则气血平和,血脉通畅,从而起到治疗胸痹的作用。现代药理和临床研究表明,刺五加可以通过开放血管侧支循环,改善缺血心肌组织的微循环,恢复缺血区域血液供应,降低血液的黏稠度,从而对冠心病心绞痛有较好的疗效[30]。朱俐等[31]研究发现,刺五加皂苷通过激活细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)引起 *HIF－1α* mRNA 的表达,从而增加心肌细胞抗氧化作用,减少心肌耗氧量,以达治疗缺血缺氧性心血管疾病的作用。

4.2　复方

4.2.1　芪参益气滴丸　芪参益气滴丸中重用黄芪发挥其补气作用,黄芪、丹参可化瘀通络,配伍降香增强其理气止痛功效,主治气虚血瘀型胸痹。方中黄芪、丹参和三七均可通过 HIF－1α 信号通路发挥其保护心肌的功能,所以 HIF－1α 信号通路为芪参益气滴丸治疗冠心病的特征通路[32]。有研究发现,芪参益气滴丸可通过激活 RPS6KB1/HIF－1α 信号通路,提高信号通路中 HIF－1、VEGF 等相关因子的基因和蛋白表达,促进缺血心脏血管内皮细胞的生成,从而修复损伤的血管内皮组织,起到保护心脏的作用[33]。

4.2.2　生脉散　生脉散是补气养阴的代表方,在冠心病等心血管疾病的治疗中发挥重要的作用。生脉散具有提高心肌耐缺氧能力[34],改善冠状动脉血循环[35],扩张血管,增加血流量[36],增强心肌收缩/舒张的功能[37]。杨婷等[38]发现,生脉散可激活 HIF－1α 通路,从而维持机体氧稳态,并且提高心脏的收缩功能,起到防治冠心病的作用。

4.2.3　活血益气方　活血益气方是在经典名方当归补血汤基础上结合冠心病的病理特征而形成的方剂,由黄芪、党参、丹参、川芎、赤芍、红花 6 味中药组成。临床研究显示,活血益气方可改善心功能,缓解由心肌功能障碍引起的临床症状,降低炎症因子的水平[39]。吴佳妮等[40]发现,活血益气方可显著上调心肌 HIF－1α 的水平,从而增加 VEGF 的表达,进而在心肌缺氧状态下促进心肌梗死区域血管修复,增加缺氧内皮细胞的增殖,改善心肌缺血缺氧的状态,对防治冠心病起重要作用。

4.2.4　保元活络方　保元活络方由黄芪、西洋参、丹参、三七、山楂 5 味中药组成,治疗冠心病心绞痛疗效显著。该方可显著改善冠心病患者血液的黏稠度,畅通血管以达到治疗冠心病的作用[41]。许禄华等[42]发现,保元活络方可促进 HIF－1α 的表达,抑制 TLR4/NF－κB 信号通路,以起到抑制炎症反应、抑制氧化应激、抗细胞凋亡的作用,从而改善心肌缺血再灌注的心肌细胞损伤。

4.3　药对

4.3.1　黄芪－附子　黄芪补气,附子温阳,两者合

用,取“温补”之意,使补虚而不黏滞。在临床上,治疗心力衰竭的方剂常用此药对。含有该药对的复方例如芪附汤常用于治疗心力衰竭[43],芪苈强心胶囊对于增强心肌收缩和改善心功能有较好的疗效[44]。李钰鑫等[45]通过网络药理学和分子对接研究发现,黄芪-附子药对通过作用于 HIF-1α 信号通路增强心肌收缩力,发挥保护心肌的作用,从而对于治疗心力衰竭等心血管疾病有积极作用。

4.3.2　黄芪-丹参　黄芪、丹参是补气活血的经典组合,是中医治疗心血管疾病常用的药对,气虚得补则血行通畅,瘀血得化,瘀血化则新血生,血脉通畅,疾病自去。黄芪、丹参合用可改善冠心病患者冠状动脉循环,促进血液运行,减少心肌纤维化,从而有效减少冠心病心绞痛的发病次数和持续时间[46]。李梦华等[47]研究发现,黄芪、丹参配伍提取物可明显上调 HIF-1α 的表达,促进其下游 VEGF 因子的表达,从而促进冠状动脉扩张,增加缺血心肌的血管新生,对冠心病具有明显的治疗作用。

4.3.3　黄芪-人参　黄芪、人参均有补中益气的功效,临床应用广泛,常相须为用。含有黄芪、人参药对的中药复方例如芪苈强心胶囊、补中益气汤等可扩张冠状动脉,降低心肌氧化应激损伤,对治疗冠心病具有积极作用。张玉婕等[48]发现,黄芪、人参药对可通过刺激 HIF-1α 表达,减轻心肌炎症反应,抗心肌细胞凋亡,从而达到治疗慢性心力衰竭的效果。

5　总结与展望

HIF-1α 信号通路是调节冠心病的重要信号传导通路,在心肌对缺血、缺氧的适应过程中发挥保护作用,对改善心肌缺血、缺氧状态意义重大,有望成为治疗冠心病的重要靶点。HIF-1α 是细胞在缺氧条件下调控氧稳态的转录激活因子,其积累标志着机体处于缺氧所致的气虚状态。近年来有多项研究表明,补气方药可通过激活 HIF-1α 信号通路来促进心肌血管生成、抑制心肌细胞凋亡、减轻炎症及增强心肌缺氧耐受力等。因此,作用于 HIF-1α 信号通路的补气方药对于冠心病具有重要的潜在研究价值。见表 1。

表 1　补气方药调控 HIF-1α 信号通路治疗冠心病的作用机制

类型	方药	作用机制	效应	参考文献
单味中药	黄芪	上调 HIF-1α、iNOs	抑制心肌细胞凋亡	[23]
	人参	通过 PI3K/AKT 通路上调 HIF-1α	减轻由氧化应激所致的心肌细胞损伤	[25]
	红景天	激活 PI3K/AKT 的磷酸化,上调 HIF-1α	抑制心肌细胞凋亡	[28]
	刺五加	激活 ERK1/2,上调 HIF-1α	增加心肌细胞抗氧化作用,减少心肌耗氧量	[31]
中药复方	芪参益气滴丸	激活 RPS6KB1/HIF-1α 信号通路	促进血管内皮细胞生成	[33]
	生脉散	激活 HIF-1α 信号通路	维持机体氧稳态,提高心脏收缩功能	[38]
	活血益气方	上调 HIF-1α、VEGF	促进梗死区域血管新生,增加缺氧内皮细胞增殖	[40]
	保元活络方	上调 HIF-1α,抑制 TLR4/NF-κB 信号通路	抑制炎症反应、抑制氧化应激、抗心肌细胞凋亡	[42]
药对	黄芪-附子	激活 HIF-1α 信号通路	增强心肌收缩力	[45]
	黄芪-丹参	上调 HIF-1α、VEGF	促进冠状动脉扩张,增加缺血心肌的血管新生	[47]
	黄芪-人参	上调 HIF-1α	抑制炎症反应、抗心肌细胞凋亡	[48]

尽管目前对补气方药通过 HIF-1α 信号通路治疗冠心病的研究已经取得了一定进展,但仍有部分问题亟待进一步解决。首先,HIF-1α 过度表达会对心脏造成损害,可引起心肌细胞损伤,降低心肌收缩力,诱导心血管疾病的发生[49]。然而目前尚缺乏关于 HIF-1α 治疗冠心病中表达量的安全阈值研究,且大部分实验未能验证促 HIF-1α 表达的补气方药的用药安全性。今后研究可重点关注靶点与药物的量-效与量-毒关系,保证临床用药安全。其次,补气方药通过 HIF-1α 治疗冠心病的相关研究大多聚焦于动物和细胞实验,缺乏临床试验进一步验证其疗效,应增加随机对照临床试验,促进基础研究向临床的转化。再次,较单味中药而言,中药复方通过调节 HIF-1α 及其上下游靶点治疗冠心病的研究较少,缺乏大量严谨的实验来充实。这与中药复方本身成分复杂,具有多靶点的特点有关,且部分复方仅通过网络药理学预测结果,未进行实验验证。今后可在网络药理学预测的多靶点结果基础上,开展动物、细胞等基础实验或临床验证。最后,补气方药作用于 HIF-1α 治疗冠心病的作用机制尚不十分明确,这与中医药干预冠心病的通路复杂且相互关联有关,难以明确中药不同活性成分在治

疗疾病时是否会影响多条通路，以及各作用靶点之间是协同还是抵抗，这将是今后中医药研究的重点、难点。因此，在今后研究中可进行大样本随机对照实验，更客观、更科学地评价中药对冠心病的治疗作用，以期进一步阐释补气方药作用于 HIF－1α 治疗冠心病的作用机制，并为冠心病新药开发及靶向治疗提供科学依据。

参考文献：

[1]《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 2022》概述[J]. 中国心血管病研究，2023，21(7)：577－600.

[2]王传池，吴珊，江丽杰，等. 1990～2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况[J]. 中国中医基础医学杂志，2020，26(12)：1883－1893.

[3]马欣，李运伦. 从血管内皮细胞损伤研究冠心病血瘀证病理基础[J]. 辽宁中医药大学学报，2020，22(1)：117－120.

[4]张群辉，李一梅，张得钧. 低氧诱导因子与冠心病：拮抗与保护[J]. 中国组织工程研究，2021，25(35)：5729－5734.

[5]赵志轩，常立萍，石锐，等. 从“阳微阴弦”相关证素探析冠心病的发病机制[J]. 中国老年学杂志，2021，41(20)：4593－4597.

[6]张婉勤，吕仕超，朱亚萍，等. 冠心病气虚血瘀证的证候学研究现状[J]. 中医杂志，2021，62(12)：1092－1096.

[7]章文春. 中医气论证构探析[J]. 中华中医药杂志，2022，37(10)：5580－5584.

[8]赵玉珂，陆峰. 宗气理论在慢性心力衰竭治疗中的指导意义[J]. 辽宁中医药大学学报，2022，24(11)：211－214.

[9]卢明华，陶功财，方亚男，等. 缺氧导致胃癌化疗耐药的研究进展[J]. 中国肿瘤临床，2019，46(13)：700－703.

[10]YANG C，ZHONG Z F，WANG S P，et al. HIF－1：structure，biology and natural modulators[J]. Chin J Nat Med，2021，19(7)：521－527.

[11]HIROTA K. HIF－α prolyl hydroxylase inhibitors and their implications for biomedicine：a comprehensive review[J]. Biomedicines，2021，9(5)：468.

[12]SATO T，TAKEDA N. The roles of HIF－1α signaling in cardiovascular diseases[J]. J Cardiol，2023，81(2)：202－208.

[13]INFANTINO V，SANTARSIERO A，CONVERTINI P，et al. Cancer cell metabolism in hypoxia：role of HIF－1 as key regulator and therapeutic target[J]. Int J Mol Sci，2021，22(11)：5703.

[14]郑诗悦，杨阳，赵德超. HIF－1α 在心血管病中的作用[J]. 临床与病理杂志，2021，41(5)：1146－1150.

[15]梁楚婷，郭炜骅，谭理，等. 低氧诱导因子－1：细胞适应氧供应改变的关键蛋白[J]. 生物化学与生物物理进展，2019，46(11)：1041－1049.

[16]王云，李东影，林凡凯，等. 栀子治疗脑缺血的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(24)：226－234.

[17]ROBADOR P A，SAN JOSE G，RODRIGUEZ C，et al. HIF－1－mediated up－regulation of cardiotrophin－1 is involved in the survival response of cardiomyocytes to hypoxia[J]. Cardiovasc Res，2011，92(2)：247－255.

[18]KELLER M，MIRAKAJ V，KOEPPEN M，et al. Neuronal guidance proteins in cardiovascular inflammation[J]. Basic Res Cardiol，2021，116(1)：6.

[19]LAI X X，ZHANG N，CHEN L Y，et al. Latifolin protects against myocardial infarction by alleviating myocardial inflammatory via the HIF－1α/NF－κB/IL－6 pathway[J]. Pharm Biol，2020，58(1)：1156－1166.

[20]WU J，BOND C，CHEN P，et al. HIF－1α in the heart：remodeling nucleotide metabolism[J]. J Mol Cell Cardiol，2015，82：194－200.

[21]SANTACRUZ L，ARCINIEGAS A J L，DARRABIE M，et al. Hypoxia decreases creatine uptake in cardiomyocytes，while creatine supplementation enhances HIF activation[J]. Physiol Rep，2017，5(16)：e13382.

[22]姚红旗，侯雅竹，王贤良，等. 黄芪心血管药理作用研究进展[J]. 河南中医，2019，39(2)：302－306.

[23]孔祥琳，吕琴，李运伦，等. 黄芪甲苷对心脑血管疾病的现代药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(2)：218－223.

[24]李军昌，司静文，刘海涛，等. 黄芪甲苷Ⅳ对梗死小鼠心肌新生血管成熟及 HIF－1α、VEGF 蛋白表达的影响[J]. 心脏杂志，2017，29(3)：269－275.

[25]邱伯雍，魏易洪，曹敏，等. 人参皂苷 Rb3 对过氧化氢诱导心肌细胞损伤模型 HIF－1α、VEGF 的表达作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(22)：3771－3774.

[26]顾歆韵. 张介眉治疗冠心病临床经验[J]. 中国民间疗法，2021，29(1)：37－38.

[27]孙安琪，颜天华，巨修练. 红景天苷药理作用及分子机制的研究进展[J]. 时珍国医国药，2018，29(6)：1440－1443.

[28]张俊彪，郭军霞. 红景天苷对人心肌细胞缺氧损伤的保护作用及可能机制[J]. 中国现代医学杂志，2017，27(8)：21－26.

[29]王小博，侯娅，王文祥，等. 藏药红景天的药理作用及其机制研究进展[J]. 中国药房，2019，30(6)：851－856.

[30]秦腾腾,张平,刘岿,等. 基于真实世界中刺五加注射液应用于心血管病的复杂网络分析[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(2):526 - 535.
[31]朱俐,季秋虹,顾永健,等. 银杏内酯、刺五加皂苷和人参皂苷诱导 PC12 细胞缺氧诱导因子 - 1α 表达[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2005,19(4):263 - 269.
[32]龚燚婷. 药效导向的芪参益气滴丸活性成分生物药剂学属性影响机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
[33]DAI G H,LIU N,ZHU J W,et al. Qi - Shen - yi - qi dripping pills promote angiogenesis of ischemic cardiac microvascular endothelial cells by regulating microRNA - 223 - 3p expression[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,2016:5057328.
[34]陆一玲. 探讨生脉散汤剂治疗 2 型糖尿病 T2DM 气阴两虚证合并冠心病心绞痛的疗效[J]. 当代医学,2021,27(33):131 - 132.
[35]梁卡军. 生脉饮加减治疗糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症疗效及对下肢动脉血流的影响[J]. 国医论坛,2018,33(5):38 - 39.
[36]刘坤,王庆海,高天妹,等. 生脉散加味方对充血性心力衰竭患者神经内分泌系统及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(7):933 - 936.
[37]李莺莺,王欣,王芙蓉. 生脉散治疗糖尿病心肌病探析[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2022,24(4):1509 - 1514.
[38]杨婷,陈利娜,瞿水清,等. 基于网络药理学的生脉饮(党参方)治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的潜在分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(17):151 - 161.
[39]唐胜,沈建锋,谢玉华,等. 自拟益气活血方治疗冠心病慢性心力衰竭临床效果及对炎症因子水平的影响[J]. 河北中医药学报,2018,33(1):11 - 14.
[40]吴佳妮,郭书文,齐欣,等. 益气活血方对心肌梗死大鼠心肌毛细血管形态及 VEGFR - 2 和 HIF - 1α 的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1886 - 1890.
[41]吴子君. 保元活络法(丹芪散)治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(7):1034 - 1036.
[42]许禄华,周旭,蒋峰,等. 保元活络方改善心肌缺血再灌注损伤的作用机制预测及验证[J]. 中国现代应用药学,2022,39(3):300 - 311.
[43]张艳,杨继,冯伟. 中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(32):3638 - 3641.
[44]郝佳梦,常丽萍,王璐,等. 基于网络药理学及实验验证探究芪苈强心胶囊治疗射血分数保留型心衰的作用机制[J]. 中草药,2022,53(14):4365 - 4375.
[45]李钰鑫,阎美卉,李森. 基于网络药理学与分子对接研究黄芪 - 附子治疗慢性心力衰竭的机制[J]. 世界中医药,2022,17(16):2251 - 2257.
[46]程敏,梁旭华,赵艳艳,等. 黄芪配伍丹参治疗心脑血管疾病研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2017,44(6):500 - 503.
[47]李梦华,张璨方. 黄芪丹参配伍提取物在大鼠缺血性心肌中的调控作用及机制[J]. 科学技术与工程,2020,20(31):12759 - 12763.
[48]张玉婕,吕洋,朱静华,等. 基于网络药理学探讨黄芪 - 人参药对治疗慢性心力衰竭潜在靶点和机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(9):157 - 163.
[49]张晓红,时景璞. 缺氧诱导因子 - 1 调控缺氧状态下心肌细胞自噬和凋亡的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(9):1087 - 1093.

收稿日期:2025 - 01 - 21

作者简介:赵凤(1998 -),女,山东烟台人,硕士研究生,研究方向:方剂配伍与疗效客观化研究。
通信作者:董振飞(1985 -),男,山东济南人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:方剂配伍与疗效客观化研究。E - mail:dongzhenfei@ sdutcm. edu. cn

编辑:孙铮