

• 综 述 •

芪苈强心胶囊治疗心力衰竭的作用机制研究进展

张富康¹, 张 瑜², 傅家良¹, 刘长玉³, 杜武勋³, 肖学风²

1. 天津市环湖医院, 天津 300060
2. 天津中医药大学, 天津 300193
3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘 要: 芪苈强心胶囊是基于络病学气血水同治理论研制而成的中成药, 近年来大量研究证据表明其治疗心力衰竭方面具有很好的疗效。该药物能改善心力衰竭发生发展各阶段的生理病理基础, 其作用机制包括抑制神经内分泌的过度激活、保护血管内皮、阻断离子通道、抑制心室重构和代谢重构等。综述了芪苈强心胶囊上述各方面药理作用的研究进展, 以期芪苈强心胶囊的临床合理使用提供理论依据和临床证据。

关键词: 芪苈强心胶囊; 心力衰竭; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)02 - 0255 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.030

Research progress on treatment of heart failure by Qiliqiangxin Capsules

ZHANG Fu-geng¹, ZHANG Yu², FU Jia-liang¹, LIU Chang-yu³, DU Wu-xun³, XIAO Xue-feng²

1. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Qiliqiangxin Capsules, a Chinese patent drug, is developed based on collateral disease theory of blood-water co-treatment. Recently, many research evidences have shown an obvious effect of Qiliqiangxin Capsules on heart failure. The drug can improve physiological and pathological basis of heart failure with mechanisms including prevention of excessive activation of neuroendocrine, protection of vascular endothelium, blockage of ion channel, and inhibition of ventricular and metabolic remodeling. This paper overviewed the research progress on above-mentioned effects of Qiliqiangxin Capsules in order to provide theoretical and clinical support for its reasonable application in clinic.

Key words: Qiliqiangxin Capsules; heart failure; mechanism of action; research progress

芪苈强心胶囊是基于络病学气阳亏虚、脉络瘀阻、水液停聚、络息成积的基本病机研发的中药复方制剂, 主要由附子、黄芪、人参、丹参、葶苈子、泽泻、红花、陈皮、玉竹、香加皮、桂枝等组成, 具有益气温阳、活血通络、利水消肿之功效, 适用于心衰阳气虚乏、络瘀水停证的治疗。该药自上市以来, 临床治疗心血管相关疾病取得很好的疗效,

并且是少数经过严格、科学、客观的临床试验评价的中成药之一^[1-2]。心力衰竭是一种症状性疾病, 现代基础和临床药理学研究表明芪苈强心胶囊能改善心力衰竭发生发展各阶段的生理病理基础, 其作用机制包括抑制神经内分泌的过度激活、保护血管内皮、阻断离子通道、抑制心室重构、改善代谢重构等多个方面, 从而达到保护心脏, 治疗心力衰竭的

收稿日期: 2015-12-02

基金项目: 国家中医药管理局“十二五”中医心血管科重点专科项目; 天津市中医药管理局中医、中西医结合科研专项课题(2015050)

作者简介: 张富康(1974—), 男, 天津人, 副主任药师, 博士后, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: clare2006@163.com

*通信作者 杜武勋(1961—), 男, 山东人, 教授, 博士, 主要从事心血管疾病中医药内科学研究。E-mail: cnduwux@163.com

肖学风(1966—), 女, 天津人, 教授, 博士, 主要从事药理学研究。E-mail: kai1219@163.com

目的。本文通过整理总结国内外相关文献,对芪苈强心胶囊治疗心力衰竭各阶段的药理研究进展进行综述,以期对芪苈强心胶囊的临床合理使用提供理论依据和临床证据。

1 抑制神经内分泌的过度激活

心脏功能损伤首先表现为心脏血流动力学改变,进一步导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统等内分泌系统的过度激活,包括去甲肾上腺素、血管紧张素等在内的多种内源性神经内分泌因子被释放,进一步加重心脏损伤和心功能的恶化。因此,阻断神经内分泌系统的过度激活对于防治心功能损伤具有重要的意义。

1.1 调节中枢神经内分泌系统

秘红英等^[3]采用微量注射泵将芪苈强心胶囊溶液泵入心力衰竭大鼠侧脑室,给药 4 周后检测左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、心质量指数(HWI)等指标,结果显示给药后心力衰竭大鼠的 LVEDP、HWI 降低,血浆去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的量下降,下丘脑 CRH 与 TNF- α mRNA 的表达减少,说明该药可通过调节中枢神经内分泌系统改善心功能。

1.2 调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统

Liu 等^[4]以自发高血压大鼠(SHRs)模拟人原发性高血压对心功能损害,治疗组 ig 给予芪苈强心后心脏舒张和收缩功能明显改善,心肌血管紧张素(Ang) II 活性降低,糜蛋白酶、转化生长因子(TGF)- β 以及 I、III 型胶原蛋白表达显著减少,但 ACE 活性未见明显改变,表明其作用的分子机制与抑制心肌糜蛋白酶依赖性 TGF- β 和 Ang II 生成通路有关。申素琴等^[5]选取慢性心力衰竭患者 72 例,随机分为对照和治疗组,对照组西医常规治疗,治疗组在此基础上加服芪苈强心胶囊,4 周后结果显示治疗组血浆肾素活性(PRA)、醛固酮(ALD)、Ang II 水平改善明显,优于对照组($P < 0.05$),说明该药可通过抑制 RAAS 系统治疗患者心功能损伤。

1.3 调节血管加压素-水通道蛋白 2 系统

血管加压素(AVP)是由下丘脑分泌的一种激素,当循环血量减少,动脉血压下降和血浆渗透压升高时,AVP 分泌代偿性升高,而水通道蛋白(AQP)-2 是调节肾脏水平衡的重要水通道蛋白,在血浆 AVP 的调控下,AQP-2 完成肾脏集合管对水的重吸收,从而稳定机体水平衡。邬真力等^[6]研究芪苈强心胶

囊对心力衰竭大鼠 AVP 的影响,实验表明模型大鼠血浆 AVP 浓度显著升高($P < 0.01$),经芪苈强心胶囊治疗后血浆 AVP 浓度降低,肾脏排水增加,尿量增加。亦有实验证实芪苈强心胶囊通过降低肾集合管 AQP-2 以及丝氨酸 256 位点磷酸化水通道蛋白(PS256-AQP)-2 的蛋白表达,调节水代谢紊乱,改善水肿^[7]。

2 保护血管内皮

心血管疾病与氧化应激、炎症损伤,特别是血管内皮功能异常密切相关^[8]。血管黏附因子(ICAM)-1 是与炎症损伤相关的血管黏附因子,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)是调节血管内皮基础状态下 NO 生成的关键酶,血管内皮生长因子(VEGF)是最具特异性且作用最强的内源性血管生成因子,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是一种氧调节蛋白,能诱导低氧基因,是修复细胞内微环境的核心转录因子,当心肌微血管内皮功能损伤可表现为 ICAM-1 mRNA 表达升高,eNOS mRNA 表达降低,微血管内皮细胞 VEGF、HIF-1 α 表达上调。采用升主动脉缩窄术建立压力超负荷心力衰竭模型,芪苈强心胶囊给药组较模型组大鼠心肌组织毛细血管周围水肿、基膜不整及管腔不规则等明显改善,表明其能改善血管内皮结构;且 ICAM-1 mRNA 表达降低,eNOS mRNA 表达升高,说明该药具有保护心肌毛细血管内皮的作用^[9]。朱凌侗等^[10]研究了芪苈强心胶囊对缺氧诱导的大鼠心肌微血管内皮细胞的保护作用,发现与缺氧干预组相比,给药组的 VEGF、HIF-1 α 表达进一步升高,说明其通过促进心肌 HIF-1 α -VEGF 血管新生途径发挥心肌微血管内皮细胞的保护作用。研究表明心力衰竭时血浆 PGE₂、TNF- α 、IL-6、5-HT 的量增加,神经型一氧化氮合酶(nNOS)表达降低,而芪苈强心胶囊干预后心力衰竭大鼠下丘脑内 nNOS 表达水平升高,血浆 PEG₂、TNF- α 、IL-6、5-HT 的量下降,说明芪苈强心胶囊可以调节细胞炎性因子,抑制炎症损伤^[11]。钱玉红等^[12]采用间断腹腔注射阿霉素制备心力衰竭大鼠模型,观察血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,结果显示模型组 SOD 水平下降,MDA 水平升高,而芪苈强心胶囊干预后血清 SOD 升高,MDA 降低($P < 0.05$),表明芪苈强心胶囊对氧化损伤有治疗作用,其机制可能与清除氧自由基,抗脂质过氧化有关。

临床研究表明,芪苈强心胶囊能改善心力衰竭患者舒血管因子一氧化氮(NO)、降钙素基因相关

肽 (CGRP) 及缩血管因子内皮素 (ET) 之间的平衡, 改善患者的内皮功能; 能调节炎症因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 及促炎因子乳糖凝集素 (Galectin) -3 的水平, 抑制炎症反应; 能下调可溶性基质裂解素 2 (sST2) 水平, 降低病变对心肌细胞的应激刺激, 使病变维持更稳定的平衡^[13-15]。

3 阻断离子通道

阻断细胞膜 K^v 通道可抑制多种类型细胞的凋亡, 当衰竭的心室 K⁺ 电流升高时, 药物可通过阻断 K⁺ 通道治疗心力衰竭^[16-17]。此外, 通过 L 型钙通道的 Ca²⁺ 内流以及诱导 Ca²⁺ 从肌浆网释放可引起心肌细胞的兴奋收缩偶联, 而阻断钙通道、抑制钙超载在心力衰竭进程中产生有利的作用^[18-19]。芪苈强心胶囊能延长心肌细胞梗死周边区心肌异常缩短的动作电位时程 (APD), 缩短远梗死区域心肌异常延长的 APD, 其机制与抑制心室细胞 Na⁺、K⁺ 通道, 改善因前后负荷增加引起的心室电生理改变有关。芪苈强心胶囊还可通过调节 Ca²⁺ 通道, 减少 Ca²⁺ 内流, 从而减弱心肌收缩, 抑制心肌肥厚^[20-22]。上述研究表明芪苈强心胶囊可通过抗心律失常保护心脏功能, 治疗心力衰竭。

4 改善心室重构

心室重构是指心肌对压力或容量负荷过重的结构适应性反应, 导致心脏结构与功能的改变, 是多种心脏疾病发展到一定阶段的共同病理变化, 在组织学上多表现为心肌细胞凋亡、坏死, 成纤维细胞增殖与胶原蛋白沉积^[23]。研究表明芪苈强心胶囊可改善心气虚型充血性心力衰竭大鼠心率、呼吸频率及力竭游泳时间, 降低左心室舒张末期腔径 (LVDD)、左心室收缩末期腔径 (LVDs)、左室舒张末期容积 (LVEDV)、左室收缩末期容积 (LVESV), 升高左室舒张末期室间隔厚度 (LVSD)、左室收缩末期室间隔厚度 (LVSS)、左室舒张末期后壁厚度 (LVPWD)、左室收缩末期后壁厚度 (LVPWS)、射血分数 (EF), 改善血流动力学参数, 缓解左心室结构异常^[24]。临床研究显示在常规西医治疗基础上加芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭患者 12 个月后, 左心室重构指标 LVDD、LVDs、室间隔厚度 (IVST)、左室心肌质量 (LVM) 均明显改善, 说明该药能通过逆转心室重构改善心功能^[25]。芪苈强心胶囊改善心室重构的作用机制通过多途径产生。

4.1 抑制生长因子过表达

张丽等^[26]通过腹主动脉部分缩窄术复制充血

性心力衰竭大鼠模型, 发现模型大鼠左室质量指数 (LVWI) 和 I、III型、I/III型心肌胶原容积分数 (CVF) 显著升高 ($P < 0.01$), 表明充血性心力衰竭发生了心肌细胞肥大并表现为心肌间质胶原沉积以及 I、III型胶原比例失调的间质纤维化重构, 芪苈强心胶囊干预后大鼠心肌病理形态显著改善, I/III型降低, Western blot 法和免疫组化法检测结果显示该药通过抑制左室心肌组织中结缔组织生长因子的过度表达抑制心脏重构。

4.2 抑制细胞凋亡

Zou 等^[27]研究表明芪苈强心胶囊抑制压力过载 4 周小鼠心脏肥厚、重构和功能障碍作用与通过抑制 TNF- α 和上调胰岛素样生长因子 (IGF) -1 表达抑制心肌炎症反应, 通过调节 C/EBP β /CITED4 抑制心肌细胞凋亡, 促进细胞增殖有关。亦有研究表明芪苈强心胶囊可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) γ , 通过激活 NRG-1/Akt, 通过抑制 P53 信号传导通路促进血管生成, 抑制心肌细胞凋亡从而改善心脏功能、抑制心脏重构^[28-29]。

4.3 抑制细胞分化转移

Zhou 等^[30]采用 Ang II 诱导心脏成纤维细胞分化转移探讨芪苈强心改善心肌重构的分子机制, 发现芪苈强心提取物能减少 Ang II 诱导的 α -SMA、TGF- β_1 蛋白表达, 同时降低 Smad3 蛋白的磷酸化水平, 增加 Smad6 蛋白表达, 故推测其抑制心脏成纤维细胞分化转移机制可能与调控 TGF- β_1 /Smad6 信号通路有关, 从而改善心室重构。

5 改善代谢重构

代谢重构的概念由 van Bilsen 提出, 指衰竭心脏能量代谢途径改变, 导致心脏结构与功能的异常改变^[31]。心脏是机体内耗能最大的器官, 所需能量用于维持泵血功能与自身代谢需要, 机体能量的主要来源为 ATP, 而线粒体是能量代谢的主要场所, 正常成年人心肌所需能量 90% 是由线粒体有氧氧化提供。研究表明^[9, 32]芪苈强心胶囊能显著增加心肌组织中 ATP、ADP 的量, 改善 ATP 的生成和利用状态, 且能升高 eNOS mRNA 及心肌组织中磷酸化 AMPK (p-AMPK) 蛋白表达, 说明该药能增加心肌能量储备, 改善能量代谢障碍, 其机制可能与激活 AMPK-eNOS 通路有关。白玲等^[33]采用蛋白质组学方法研究芪苈强心胶囊对心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体蛋白的影响, 发现治疗后 NADH 氧化还原酶、ATP 合成酶、苹果酸脱氢酶、长链乙酰辅酶 A

脱氢酶、缩醛酶等表达上调,而乳酸脱氢酶 B、烯醇酶等表达下调,说明芪苈强心胶囊能纠正衰竭心肌线粒体有关的能量代谢的异常表达。

6 结语

芪苈强心胶囊治疗心力衰竭显示了很好的临床疗效,其作用机制贯穿心力衰竭发生发展的各阶段,包括抑制神经内分泌的过度激活、保护血管内皮、阻断离子通道、抑制心室重构和代谢重构等多方面,体现了中药多成分、多靶点、多通道发挥药理作用的特点。随着祖国中医药事业整体研究的不断发展以及对芪苈强心胶囊药效物质基础^[34]与临床研究的不断深入,相信具有可靠疗效的芪苈强心胶囊必将在治疗心力衰竭方面发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Li X, 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.
- [2] Tang W H, Huang Y. Cardiotoxic modulation in heart failure: insights from traditional Chinese medicine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1073-1074.
- [3] 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.
- [4] Liu W, Chen J, Xu T, *et al.* Qiliqiangxin improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of cardiac chymase [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(2): 250-260.
- [5] 申素琴, 申玉敏. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者心功能、神经内分泌及细胞因子的影响 [J]. *河北中医*, 2015, 37(9): 1388-1390.
- [6] 邬真力, 许顶立, 林 昇, 等. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭大鼠心脏功能及血浆血管加压素的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(2): 120-122.
- [7] Cui X, Zhang J, Li Y, *et al.* Effects of Qiliqiangxin capsule on AQP2, V2R, and AT1R in rats with chronic heart failure [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 639450.
- [8] 翟丽华, 董少红. 血管内皮功能与心血管疾病 [J]. *心血管病学进展*, 2001, 22(2): 112-114.
- [9] 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): 1221-1229.
- [10] 朱凌倜, 丁雪峰, 付明强, 等. 芪苈强心提取物对缺氧大鼠心肌微血管内皮细胞 VEGF 及 HIF-1 α 表达作用的研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2014, 14(2): 887-891.
- [11] 秘红英, 常丽萍, 郎艳松, 等. 芪苈强心胶囊对慢性心衰大鼠下丘脑细胞炎症因子的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(8): 924-929.
- [12] 钱玉红, 李 争, 王 敏, 等. 芪苈强心胶囊对阿霉素所致心力衰竭大鼠氧化损伤的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(6): 625-633.
- [13] 马芳放, 路凤月, 冯书文, 等. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2008, 17(17): 2602-2603.
- [14] 魏合成. 芪苈强心胶囊联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者炎症及血管内皮功能的影响 [J]. *河北医药*, 2015, 37(20): 3067-3069.
- [15] 马 宁, 边 瓯. 芪苈强心胶囊对心力衰竭老年患者血清中乳糖凝集素-3 和可溶性基质裂解素 2 含量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(13): 3746-3747.
- [16] Bortner C D, Cidlowski J A. Cell shrinkage and monovalent cation fluxes: role in apoptosis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 462(2): 176-188.
- [17] Chang P C, Turker I, Lopshire J C, *et al.* Heterogeneous up-regulation of apamin-sensitive potassium currents in failing human ventricles [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): e004713.
- [18] Bers D M. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes [J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 23-49.
- [19] Dibb K M, Graham H K, Venetucci L A, *et al.* Analysis of cellular calcium fluxes in cardiac muscle to understand calcium homeostasis in the heart [J]. *Cell Calcium*, 2007, 42(4/5): 503-512.
- [20] 周明敏, 党 松, 王 晞, 等. 芪苈强心对心梗后兔心功能及心肌电生理的影响 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(9): 14-16.
- [21] Wei Y, Liu X, Wei H, *et al.* The electrophysiological effects of qiliqiangxin on cardiac ventricular myocytes of rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013(4): 213976.
- [22] Wei Y, Liu X, Hou L, *et al.* Qiliqiangxin affects L-type Ca²⁺ current in the normal and hypertrophied rat heart [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 131830.
- [23] 任崇雷, 高长青, 李力兵. 细胞心肌成形术对梗死后心室重构的影响 [J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(22): 1578-1580.
- [24] 李欣桐, 肖 扬, 邢永发, 等. 芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心力衰竭大鼠心功能的影响 [J]. *天津中医药大学学报*, 2011, 30(1): 30-32.
- [25] 黄 正, 张小玲, 章超慧. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭对心室重构的抑制作用 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(10): 1961-1963.

- [26] 张 丽, 张 睿, 周建中. 芪苈强心胶囊对慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及结缔组织生长因子表达的影响 [J]. 中国药房, 2013, 24(11): 975-978.
- [27] Zou Y, 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.
- [28] Tao L, Shen S, Fu S, *et al.* Traditional Chinese medication Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8374.
- [29] Wang J F, Zhou J, Ding X, *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.
- [30] Zhou J, Jiang K, Ding X, *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.
- [31] van Bilsen M, Smeets P J, Gilde A J, *et al.* Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2): 218-226.
- [32] 于春泉, 李欣桐, 史 芳, 等. 芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心力衰竭大鼠心肌腺苷酸含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 174-176.
- [33] 白 玲, 王 军, 刘 平, 等. 芪苈强心胶囊对心力衰竭大鼠心肌线粒体蛋白质组影响的研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14(3): 949-952.
- [34] 乔 莉, 贾继明, 王宗权, 等. 使用 UPLC/Q-TOF-MS/MS 快速鉴定芪苈强心胶囊有效部位中的二萜类生物碱 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3452-3456.