

芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭及其作用机制的研究进展

王慧^{1,2}, 曹月娟^{2*}, 赵振营³

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津市人民医院 心内二科, 天津 300121

3. 天津市人民医院 药学部, 天津 300121

摘要: 慢性心力衰竭是一种常见的心血管疾病, 也是终末期和最主要的死亡原因之一。芪参益气滴丸由黄芪、三七、丹参、降香等组成, 共奏益气活血、通络行气、化瘀止痛的功效, 可用于治疗射血分数降低的心力衰竭、射血分数保留的心力衰竭和缺血性心力衰竭, 其作用机制与抗炎症反应, 减少心肌纤维化、抑制心室重构, 调节氧化应激, 促进血管新生, 抑制心肌细胞凋亡, 调节免疫功能密切相关。鉴于此, 对芪参益气滴丸治疗不同类型慢性心力衰竭的临床疗效及其作用机制研究进展进行综述, 为慢性心力衰竭的治疗提供参考。

关键词: 芪参益气滴丸; 慢性心力衰竭; 缺血性心力衰竭; 抗炎症反应; 氧化应激; 调节免疫功能

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)05-1254-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.039

Research progress of mechanism of Qishen Yiqi Dropping Pills in treatment of chronic heart failure

WANG Hui^{1,2}, CAO Yue-juan², ZHAO Zhen-ying³

1. School of Graduate, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Department of Cardiology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

3. Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Abstract: Chronic heart failure is a common cardiovascular disease and one of the most common end-stage and major causes of death. Qishen Yiqi Dropping Pills is a combination of *Astragali Radix*, *Notoginseng Radix et Rhizoma*, *Salviae Miltiorrhizae Radix*, *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, and other traditional Chinese medicine, which can benefit qi, promote blood circulation, channel qi, remove blood stasis, and relieve pain. Qishen Yiqi Dropping Pills can be used to treat heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, and ischemic heart failure. The mechanism of Qishen Yiqi Dropping Pills is closely related to anti-inflammatory reaction, reducing myocardial fibrosis, inhibiting ventricular remodeling, regulating oxidative stress, promoting angiogenesis, inhibiting cardiomyocyte apoptosis, and regulating immune function. This article reviews the clinical efficacy and its mechanism of Qishen Yiqi Dropping Pills in treatment of different types of chronic heart failure, providing reference for the treatment of chronic heart failure.

Key words: Qishen Yiqi Dropping Pills; chronic heart failure; ischemic heart failure; anti-inflammatory reaction; oxidative stress; regulation of immune function

慢性心力衰竭是一种常见的心血管疾病, 也是终末期和最主要的死亡原因之一。随着社会的进步和人口老龄化趋势的加剧, 心力衰竭已成为我国公共卫生系统所面对的主要问题之一。据 2019 年的流行病学调查结果显示, 中国心力衰竭患者数量约

为 890 万人, 相较于 2000 年的调查结果增加了 2.28 倍, 这表明心力衰竭的发病率和患病人数都在逐年上升, 给公共卫生和医疗系统提出了重要的挑战^[1]。根据《2022 年 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》, 心力衰竭可以根据左心室射血分数 (LVEF)

收稿日期: 2023-03-02

基金项目: 天津市“131”创新型人才培养工程项目 (2016)

作者简介: 王慧, 女, 医学硕士, 从事中西医结合心血管疾病研究。E-mail: 2265016097@qq.com

*通信作者: 曹月娟, 女, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 从事心血管疾病研究。E-mail: drcyj@aliyun.com

分为 4 个类型：射血分数降低的心力衰竭：LVEF $\leq$ 40%；射血分数保留的心力衰竭：LVEF $\geq$ 50%并伴左室充盈压增加；射血分数轻度降低的心力衰竭：LVEF 在 41%~49%，伴左室充盈压增加；射血分数改善的心力衰竭：既往 LVEF $\leq$ 40%，经过治疗后提升至 $>$ 40%^[2]。目前慢性心力衰竭的防控与诊疗面临着巨大的挑战。中药在治疗心力衰竭方面积累了丰富的经验，具有很大的潜力，其中芪参益气滴丸是最具代表性的中药制剂之一，由黄芪、三七、丹参、降香等组成，共奏益气活血、通络行气、化瘀止痛的功效，其中以黄芪为君，发挥益气固表的作用；以丹参为臣药，药性微寒，发挥活血养血、调经安神的功效；以三七为佐药，药性温，味微苦，发挥行气活血化瘀的功效；以降香为使药，药性温，味辛，发挥温通行气、活血止痛的功效^[3]。芪参益气滴丸在临床上对冠心病、心力衰竭、扩张性心脏病等有良好的治疗效果，可以改善气虚血瘀型心力衰竭患者的症状、提高患者的生活质量^[4]。现代药理研究证明芪参益气滴丸具有抗心肌缺血、保护心肌细胞、改善心肌能量代谢、抑制炎症因子和血小板聚集、抑制心室重构和抗动脉粥样硬化作用^[4-6]，在冠心病心力衰竭的临床治疗中大有裨益，在改善患者心功能、缓解胸闷、呼吸困难、心悸、乏力等心力衰竭症状方面疗效显著^[7-8]。芪参益气滴丸可用于治疗射血分数降低的心力衰竭、射血分数保留的心力衰竭和缺血性心力衰竭，其作用机制与抗炎反应，减少心肌纤维化、抑制心室重构，调节氧化应激，促进血管新生，抑制心肌细胞凋亡，调节免疫功能密切相关。鉴于此，本文对芪参益气滴丸治疗不同类型慢性心力衰竭的临床疗效及其作用机制的研究进展进行综述，为慢性心力衰竭的治疗提供参考。

1 治疗慢性心力衰竭的临床疗效

1.1 射血分数降低的心力衰竭

射血分数降低的心力衰竭患者存在一定程度的病死率和复发再住院率，严重影响着患者的生活质量，因此药物治疗势在必行。在 2021ESC 指南中推荐的“新四联”疗法，能够有效改善病情，但仍会存在气短、乏力等不适症状。与此同时，芪参益气滴丸被运用在西药标准治疗方案中，治疗射血分数降低的心力衰竭患者乏力、心慌、气短、易出汗、舌质暗等临床不适症状，得到了专家的认可^[9]。刘锦涛^[10]将 80 例射血分数降低的慢性心力衰竭患者

按照随机数字表法分为对照组和治疗组，每组 40 例，对照组使用标准治疗加安慰剂治疗，治疗组在标准治疗基础上联用芪参益气滴丸，连续治疗 8 周，结果治疗后，治疗组的心功能指标左心室舒张末期容积（LVEDV）、左心室收缩末期容积（LVESV）、左心室收缩末期内径（LVESD）、左心室舒张末期内径（LVEDD）和 LVEF 以及 6 min 步行距离、N-末端 B 型利钠肽前体（NT-ProBNP）、中医证候积分均明显优于对照组（ $P<0.05$ ）。此外，治疗组的病死率、再入院率和心血管事件发生率也显著低于对照组。同时，1 项系统评价的研究显示芪参益气滴丸联合常规疗法能够降低射血分数降低的心力衰竭患者的心衰复发再住院率，改善心功能并暂无严重不良反应^[11]。另一项研究，将 76 例射血分数降低的心力衰竭合并肺动脉高压的患者随机分为对照组和治疗组，两组均接受标准化抗心力衰竭治疗，对照组接受多巴酚丁胺静脉泵入，治疗组则使用芪参益气滴丸联合米力农治疗，治疗 5 d，结果表明，治疗组的总有效率高于对照组，并且治疗后两组的 6 min 步行距离、左室射血分数、肺动脉收缩压、脑钠肽水平都有明显改善，并且治疗组的改善程度优于对照组，结果表明芪参益气滴丸联合米力农具有较好的临床疗效，可以用于治疗射血分数降低的心力衰竭合并肺动脉高压的患者^[12]。

1.2 射血分数保留的心力衰竭

与射血分数降低的心力衰竭、射血分数轻度降低的心力衰竭不同，射血分数保留的心力衰竭具有心力衰竭的症状和体征，并在静息或活动时呈现出左心室充盈压增高^[13]，且预后效果显著好于射血分数降低的心力衰竭和射血分数轻度降低的心力衰竭^[14]。射血分数保留的心力衰竭的致病因素错综复杂，是由多种危险因素、合并症（特别是高血压、冠心病、心房颤动、糖尿病、慢性肾脏病等）和心脏结构异常等因素综合影响的结果^[15]。其发病机制多认为与炎症、氧化应激、细胞功能障碍、内分泌代谢和神经激素调节异常等有着一定的相关性^[16]。张凯旋等^[17]将 180 例射血分数保留的心力衰竭患者随机分为对照组和治疗组，每组各 90 例，对照组予以常规治疗，治疗组在常规治疗基础上联用芪参益气滴丸，治疗 6 个月，结果治疗后，治疗组血浆 NT-proBNP 水平、6 min 步行距离、舒张早期二尖瓣血流速度峰值与舒张晚期二尖瓣血流速度峰值的比值（E/A 值）以及明尼苏达心力衰竭生活质量量表

(MLHFQ) 评分的改善明显优于对照组 ($P < 0.05$), 进一步说明芪参益气滴丸对射血分数保留的心力衰竭患者心脏的舒张功能有所改善, 同时对患者的运动耐量、生活质量有不同程度的提高, 且安全性良好。王方园^[18]研究同样发现芪参益气滴丸能够改善血浆中 NT-proBNP 水平、E/A 值以及 MLHFQ 评分, 同时新增了治疗后 6 个月主要心脏不良事件发生情况研究, 说明芪参益气滴丸不仅能够有效地改善心脏功能, 提升患者生活质量, 还可以有效地减少不良事件的发生。宋思洋^[19]纳入了 110 例接受急诊 PCI 术后的射血分数保留的心力衰竭患者, 按照随机数字表分为观察组和对照组, 每组各有 55 例, 对照组额外使用了尼可地尔, 而观察组则在对照组基础上联合使用了芪参益气滴丸, 治疗 8 周后, 两组患者的中医症状单项和总积分、血清中 NT-proBNP、超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平均有所降低, 且观察组的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。同时观察组在改善患者临床症状、抑制心脏重构、改善左心室舒张功能和提高生活质量方面表现更显著, 还可以减少心脏不良事件的发生。与此同时, 1 项系统评价研究发现西药联合芪参益气滴丸与单用西药相比, 能够改善患者的心功能, 主要与降低 NT-proBNP、E/A 值, 增加患者 6 min 步行距离相关^[20]。

1.3 缺血性心力衰竭

近年来, 缺血性心力衰竭俨然已成为我国心力衰竭的主要病因^[21]。缺血性心力衰竭患者的预后和生活质量较差, 与其是否接受标准的指南药物治疗无相关性^[22]。1 项针对缺血性心力衰竭患者的多中心随机双盲安慰剂对照前瞻性研究, 招募了 640 名患者, 在接受标准治疗的基础上, 对照组予以安慰剂, 治疗组予以芪参益气滴丸, 均接受 6 个月的治疗, 结果表明, 联合芪参益气滴丸治疗组的 6 min 步行距离、MLHFQ 评分均显著改善, 复合临床事件的发生率略低于对照剂组但差异不具有统计学意义, 因此, 可以认为芪参益气滴丸能够在西医规范治疗的基础上对缺血性心力衰竭患者的运动耐量有进一步的改善, 且有较好的安全性^[23]。另 1 项评价芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的多中心、前瞻性队列研究, 纳入全国 84 家医院的 1 228 例缺血性心力衰竭患者, 根据患者意愿分为治疗组和对照组, 对照组予以西药常规治疗, 治疗组在对照组基础上口服芪参益气滴丸 (每次 0.5 g, 3 次/d), 疗

程均为 90 d, 结果表明, 治疗组在 NYHA 心功能分级、MLHFQ 评分、中医四诊信息积分和 LVEF 均表现出较对照组更好的疗效, 并且治疗组的不良事件与对照组相比无明显增加, 提示在西药治疗基础上加服芪参益气滴丸可进一步改善缺血性心力衰竭患者的心功能和生存质量, 并且临床应用安全性良好^[24]。

总之, 芪参益气滴丸在临床治疗中可与西药标准治疗发挥协同互补的作用, 不仅可以通过调节能量代谢, 还可以抑制心肌的纤维化和心肌肥厚, 进而发挥改善患者心功能的功效^[25-26], 从而综合多方面地发挥逐步恢复心功能的功效^[27]。

2 治疗慢性心力衰竭的作用机制

2.1 抗炎炎症反应

研究表明, 炎症反应是慢性心力衰竭生理病理发展中的主要机制, 炎症因子是能够用作预测慢性心力衰竭的病情严重程度和预后的重要因子^[28]。施洋等^[29]研究了芪参益气滴丸对小鼠心肌损伤模型的影响, 40 只 C57BL/6J 小鼠被随机分为对照组、模型组以及 150、600 mg/kg 芪参益气滴丸组, 经过 14 d 治疗, 利用多柔比星脂质体建立心脏毒性损伤模型, 观察了小鼠心功能、血流动力学、心肌损伤程度和血清炎症因子水平, 结果显示, 芪参益气滴丸能有效保护阿霉素引发的肝脏毒性损伤, 其作用机制主要通过调节 TLR-4/NF- κ B 信号通路介导的炎症反应, 从而减轻心肌损伤。在构建成功的大鼠心肌肥大模型中, 予以芪参益气滴丸进行治疗, 结果表明芪参益气滴丸能够有效减轻模型的氧化应激 (如下调丙二醛和上调超氧化物歧化酶的水平) 和炎症反应 [如下调白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 蛋白质分泌水平], 从而发挥心肌保护和损伤保护的作用, 进一步证实了芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的作用机制^[30]。

2.2 减少心肌纤维化、抑制心室重构

心肌纤维化是心室重构的病变基础之一, 而心室重构是慢性心力衰竭所致器质性病变难以逆转的根本原因, 发展过程可能涉及复杂的神经-内分泌系统, 然而其具体的作用机制尚不明了^[31]。Wang 等^[32]运用芪参益气滴丸对使用左前降支冠状动脉结扎法所构建成功的心力衰竭大鼠模型进行治疗, 结果表明芪参益气滴丸能够下调肾素-血管紧张素-醛固酮系统通路, 抑制了花生四烯酸的表达, 最终发挥抗纤维化的作用。Li 等^[26]进行心力衰竭大

鼠模型的构建,给予芪参益气滴丸治疗,结果表明芪参益气滴丸通过调控炎症反应进一步改善心肌梗大和心肌纤维化。另1项研究考察了芪参益气滴丸对阿霉素引发心脏毒性的影响及其潜在机制,实验将C57BL/6小鼠分为对照组、芪参益气滴丸组、阿霉素组和芪参益气滴丸联合阿霉素组,连续4周ip阿霉素模拟慢性毒性,研究发现,芪参益气滴丸显著缓解阿霉素诱导的心功能损伤和心肌纤维断裂,同时芪参益气滴丸降低了阿霉素处理小鼠的心肌凋亡和纤维化,提高了血管内皮生长因子(VEGF)蛋白水平和心肌微血管密度,这些结果表明,芪参益气滴丸能有效抑制心肌细胞凋亡,提高心肌纤维化蛋白表达,并增强心肌微血管密度,从而改善小鼠心功能,并减轻心肌纤维破坏^[33]。

2.3 调节氧化应激

相关研究表明,氧自由基在心力衰竭动物模型中显著增多,相应的抵抗被氧化的能力下降^[34]。当氧自由基的抵抗物质活性下降或产生过度时,将会导致氧自由基发生沉积,进而对细胞膜脂质形成刺激而发生过氧化反应^[35]。研究发现,使用芪参益气滴丸治疗冠状动脉前降支结扎法构建的慢性心力衰竭大鼠模型,结果表明芪参益气滴丸能够抑制乳酸脱氢酶(LDH)的活性,降低丙二醛和活性氧自由基的水平,提高超氧化物歧化酶的水平,进而降低氧化应激水平,对氧化损伤发挥缓解作用^[36]。

2.4 促进血管新生

心肌血管的生成对心功能的维持有着至关重要的作用^[37]。有研究使用芪参益气滴丸对小鼠心脏毒性模型治疗后显著上调VEGF的蛋白和基因表达水平,进而增强了Akt和eNOS的激活,结果表明,芪参益气滴丸能够促进VEGF的表达,进一步激活Akt/eNOS信号通路,从而促进血管新生^[33]。

2.5 抑制心肌细胞凋亡

细胞凋亡是由凋亡蛋白进行调控的,Bcl-2家族蛋白具备举足轻重的地位,其中Bcl-2和Bax蛋白的表达水平直接参与凋亡的调控。当具备外界的刺激或Caspase-3等因子发生活化时,Bax将从胞浆中转移到线粒体或细胞核膜,导致促凋亡与抗凋亡因子的失衡,进而诱导了细胞发生凋亡^[38-39]。在1项探讨芪参益气滴丸对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响及其潜在机制的研究中,60只雄性SD大鼠被随机分为假手术组、模型组、阳性药(卡托普利6.75 mg/kg)组以及135、270 mg/kg芪参益

气滴丸组,通过冠状动脉前降支结扎法制备慢性心力衰竭模型后,连续给予ig治疗4周,结果显示,与模型组相比,270 mg/kg芪参益气滴丸组大鼠心功能显著改善,心肌细胞凋亡率降低,氧化损伤减轻,这些结果表明芪参益气滴丸能够发挥抗细胞凋亡作用,其可能的潜在机制与激活Nrf2/HO-1信号通路和降低氧化损伤有关^[36]。

2.6 调节免疫功能

免疫系统参与慢性心力衰竭的发生、发展,源于激活后的免疫系统能够与心脏中的心肌细胞、内皮细胞等多种细胞在时间和空间上形成多维动态的相互作用关系^[40]。刘亚洋等^[41]在常规治疗方案的基础上联合应用芪参益气滴丸对冠心病慢性心力衰竭患者治疗,结果表明,芪参益气滴丸能够进一步改善患者的心功能,并升高了CD4⁺的水平,纠正疾病所导致的免疫失衡。调节性T细胞(Tregs)在维持免疫平衡中具有重要的作用。相关研究显示,冠心病慢性心力衰竭患者外周血中的Tregs比例较非心力衰竭患者偏低^[42]。有研究表明,芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭患者后,不仅能显著提高患者LVEF和降低血浆中NT-proBNP,还能够升高外周血中Tregs的比例,对患者的免疫失衡进行纠正,进而改善心功能,发挥治疗心力衰竭的作用^[43]。

3 结语

芪参益气滴丸作为中药复方制剂,是由黄芪、三七、丹参、降香等组成,共奏益气活血、通络行气、化瘀止痛的功效,在临床上对冠心病、心力衰竭、扩张性心肌病等疾病有良好的治疗效果^[44],可以改善气虚血瘀型心力衰竭患者的症状以提高患者的生活质量;作用机制与抗炎性反应、减少心肌纤维化、调节氧化应激、促血管新生、抑制心肌细胞的凋亡、调节免疫功能等密切相关。心力衰竭患者常反复住院,病死率高,给我国带来巨大的疾病和经济负担,有效地预防和诊治工作迫在眉睫。

芪参益气滴丸与指南指导的药物治疗联用发挥出中西药结合的优势,在慢性心力衰竭方面的临床研究和基础研究均有一些探索成果,为心力衰竭患者带来多种潜在获益,但仍有许多问题和挑战亟待解决,应继续深入挖掘探讨芪参益气滴丸的临床应用和机制,采用更严谨的实验设计和数据分析方法,如随机对照试验、荟萃分析等,通过多中心、大样本的研究为芪参益气滴丸在慢性心力衰竭治疗提供更可靠的临床依据,同时进一步的临床试验

和研究有助于发现其在其他疾病中的应用价值,拓展其临床适应症范围,在现有发现的机制的基础上深入探讨其他潜在的信号通路和分子机制,以更全面地了解芪参益气滴丸的治疗作用,也为探究和拓展中药对慢性心力衰竭的治疗提供新思路,具有重大的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(03): 221-238.
- [2] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [3] 吕继红, 牛琳琳, 于瑞. 芪参益气滴丸在防治心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国卫生产业, 2016, 13(25): 190-192.
- [4] 马莉, 刘志超, 高晟玮, 等. 芪参益气滴丸治疗心血管疾病药理作用与临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 780-787.
- [5] 刘丽伟, 周霖, 孙志, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术的芪参益气滴丸中主要化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5761-5771.
- [6] 陈景瑞, 魏静, 朱利洁, 等. 芪参益气滴丸对心血管系统疾病的药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 434-437.
- [7] 车启富, 何丽杰. 芪参益气滴丸在冠心病心力衰竭患者治疗中的应用价值 [J]. 中国医学创新, 2018, 15(5): 46-49.
- [8] 李佩, 刘鹏, 张鹏, 等. 芪参益气滴丸联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭患者疗效观察及其对心肌和血脂的影响研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1812-1815.
- [9] 毛静远, 张健, 朱明军. 中成药治疗心力衰竭临床应用指南 (2021 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 261-275.
- [10] 刘锦涛. 芪参益气汤改善射血分数降低性慢性心力衰竭患者预后的随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中外医疗, 2022, 41(8): 9-13.
- [11] 葛昭, 刘春香, 林姗姗, 等. 芪参益气滴丸治疗射血分数降低心力衰竭疗效及安全性的系统评价 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(1): 115-123.
- [12] 鲁锋, 李宝同, 张曙光, 等. 芪参益气滴丸联合米力农治疗射血分数降低的心力衰竭合并肺动脉高压的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(2): 278-280.

- [13] Pieske B, Tschope C, de Boer R A, *et al.* How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(40): 3297-3317.
- [14] Kolkhof P, Barfacker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1): T125-T140.
- [15] Gevaert A B, Kataria R, Zannad F, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management [J]. *Heart*, 2022, 108(17): 1342-1350.
- [16] 宋雨, 李耘, 马丽娜. 老年人衰弱和射血分数保留性心力衰竭病理生理学机制的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2022, 43(1): 38-40.
- [17] 张凯旋, 耿巍, 姜一鸣, 等. 芪参益气滴丸对射血分数保留心力衰竭的疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2019, 34(11): 995-998.
- [18] 王方园. 芪参益气滴丸联合左西孟旦对射血分数保留心力衰竭患者心脏舒张功能及 MLHFQ 评分的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2022, 42(4): 112-113.
- [19] 宋思洋. 芪参益气滴丸联合尼可地尔对急诊 PCI 术后左室射血分数保留性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 和 CysC 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 514-518.
- [20] Wang M, Shan Y, Wu C, *et al.* Efficacy and safety of Qishen Yiqi Dripping Pill for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 626375.
- [21] Chen W W, Gao R L, Liu L S, *et al.* China cardiovascular diseases report 2015: a summary [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(1): 1-10.
- [22] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5): 413-416.
- [23] Mao J, Zhang J, Lam C S P, *et al.* Qishen Yiqi dripping pills for chronic ischaemic heart failure: results of the CACT-IHF randomized clinical trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3881-3890.
- [24] 王帅, 赵志强, 王贤良, 等. 芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的多中心、前瞻性队列研究 [J]. 中医杂志, 2022, 63(7): 635-643.
- [25] Lin S Q, Wei X H, Huang P, *et al.* QiShenYiQi Pills(R) prevent cardiac ischemia-reperfusion injury via energy modulation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 967-974.
- [26] Li Y C, Liu Y Y, Hu B H, *et al.* Attenuating effect of post-

- treatment with QiShen YiQi Pills on myocardial fibrosis in rat cardiac hypertrophy [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 51(3): 177-191.
- [27] Han J Y, Li Q, Ma Z Z, *et al*. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177: 146-173.
- [28] 李新伟. 心力衰竭患者肺部感染血浆脑钠肽与炎症因子的变化分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(30): 86.
- [29] 施洋, 候宝林, 樊官伟, 等. 芪参益气滴丸通过调控 TLR-4/NF- κ B 信号通路对阿霉素所致小鼠心脏毒性的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(8): 1689-1696.
- [30] Luo Y, Chen J, Chen Y, *et al*. Qishen Yiqi dropping pills improve isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy by regulating X-inactive specific transcript (XIST) expression in rats [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(6): 2213-2223.
- [31] 张泽宇, 王贤良, 侯雅竹, 等. 慢性心力衰竭心肌纤维化与胞外信号调节激酶通路研究 [J]. 华西医学, 2022, 37(4): 610-614.
- [32] Wang J, Lu L, Wang Y, *et al*. Qishenyiqi Dropping Pill attenuates myocardial fibrosis in rats by inhibiting RAAS-mediated arachidonic acid inflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 375-384.
- [33] Wang L, Wang L, Zhou X, *et al*. Qishen Yiqi Dropping Pills ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice via enhancement of cardiac angiogenesis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2435-2444.
- [34] Saheera S, Potnuri A G, Nair R R. Protective effect of antioxidant tempol on cardiac stem cells in chronic pressure overload hypertrophy [J]. *Life Sci*, 2019, 222: 88-93.
- [35] Chignalia A Z, Isbatan A, Patel M, *et al*. Pressure-dependent NOS activation contributes to endothelial hyperpermeability in a model of acute heart failure [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181239.
- [36] 陈家显, 刘先霞, 陈跃武, 等. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(5): 972-978.
- [37] Oka T, Akazawa H, Naito A T, *et al*. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 565-571.
- [38] Wang X, Chen J, Wang H, *et al*. Memantine can reduce ethanol-induced caspase-3 activity and apoptosis in H4 cells by decreasing intracellular calcium [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 62(3-4): 402-411.
- [39] Xi H, Fan X, Zhang Z, *et al*. Bax and Bcl-2 are involved in the apoptosis induced by local testicular heating in the boar testis [J]. *Reprod Domest Anim*, 2017, 52(3): 359-365.
- [40] 史胜楠. 基于 IL-6/STAT3 通路探究参芪复方治疗缺血性心力衰竭的免疫调节机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [41] 刘亚洋, 李鹤, 朱源生. 芪参益气滴丸对冠心病慢性心力衰竭病人心功能、免疫功能及 micro RNA155 水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(11): 1342-1344.
- [42] 王欢, 胡元会, 魏艺, 等. 冠心病慢性心力衰竭患者外周血 CD⁴⁺CD²⁵⁺Foxp³⁺Treg 细胞的研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 33-36.
- [43] 刘强, 孙妮, 王志伟, 等. 芪参益气滴丸对冠心病慢性心力衰竭患者外周血 Tregs 比例的影响 [J]. 光明中医, 2021, 36(18): 3119-3121.
- [44] 李晓强, 徐砚通, 胡翠敏, 等. 芪参益气滴丸和复方丹参滴丸治疗冠心病应用及作用机制异同的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7373-7378.

[责任编辑 解学星]