

注射用益气复脉（冻干）药理作用及临床研究进展

鞠爱春^{1,2}, 罗瑞芝³, 秦袖平^{1,2}, 苏小琴^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 周大铮^{1,2}, 叶正良^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300402
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300402
3. 天津中医药大学, 天津 300190

摘要: 注射用益气复脉（冻干）源于经典古方生脉散，由红参、麦冬和五味子3味中药组成，临床上主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛及慢性心功能不全等心血管系统疾病。现代药理研究表明注射用益气复脉（冻干）具有增强心脏收缩功能、延缓心室重构、改善能量代谢、改善微循环障碍以及抗氧化等药理作用。就近10年注射用益气复脉（冻干）的药理作用、临床应用以及不良反应发生情况等内容进行综述，为临床上更加安全合理用药提供依据和参考。

关键词: 注射用益气复脉（冻干）；药理作用；临床应用；安全性

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)03-0354-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.002

Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilized Injection

JU Aichun^{1,2}, LUO Ruizhi³, QIN Xiuping^{1,2}, SU Xiaoqin^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, ZHOU Dazheng^{1,2}, YE Zhengliang^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300402, China
2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300402, China
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) is a modern preparation derived from the famous ancient prescription of Sheng-mai San, consisting of three traditional Chinese herbal medicines of *Panax ginseng*, *Ophiopogon japonicus* and *Schisandra chinensis*, mainly used in the clinical treatment of angina pectoris of coronary heart disease, chronic heart failure and other cardiovascular diseases. Modern pharmacological research shows that YQFM has the pharmacological effects of enhancing cardiac contractility, delaying ventricular remodeling, resisting myocardial ischemia/anoxia, improving microcirculation disturbance and anti-oxidation. Pharmacological effects, clinical application and adverse reactions of YQFM in recent 10 years were reviewed in this article, so as to provide evidence and reference for safer and rational drug use in clinic.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; pharmacological efficacy; clinical applications; safety

生脉散是中国著名传统古方，方中以红参为君药，能大补元气，鼓舞清阳。麦冬甘寒质润作为臣药，养阴生津，清心除烦。以五味子敛肺宁心，止汗生津，用为佐使。三药配伍共奏益气复脉、养阴生津之功^[1]。注射用益气复脉（冻干）（以下简称“YQFM”）来源于“生脉散”，是采用先进提取技术，从红参、麦冬、五味子中提取人参总皂苷、麦冬皂苷、五味子醇等多种有效成分，由指纹图谱检测技术进行质量控制的现代复方中药冻干粉针，临床用

于治疗中医辨为气阴两虚证的冠心病劳累型心绞痛及慢性心功能不全等心血管系统疾病。YQFM于2007年得到批准上市，研究的文献也逐年增多，本文现就10年国内外期刊中有关YQFM的现代药理研究、临床应用和安全性等方面进行总结，以促进临床应用更加合理、安全。

1 药理作用

YQFM的现代药理学研究方向相对比较集中，主要是对心血管系统的影响，包括抗心衰、抗心肌

收稿日期: 2018-01-12

基金项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设(17PTSJYC00090)

第一作者: 鞠爱春(1973—), 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

*通信作者: 叶正良, 男, 博士, 研究员, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: yezl@tasly.com

缺血/缺氧损伤。YQFM 能够增强心力衰竭动物模型的心脏收缩功能、延缓心室重构,对缺血缺氧造成的心肌损伤有较好的保护作用,其作用机制有抗炎、抗氧化、改善能量代谢、抑制心肌细胞凋亡、减少心肌组织胶原沉积、纤维化等,与此密切相关的蛋白分子信号通路主要有核转录因子 κ B

(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB)、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 等。此外, YQFM 在脑保护、改善微循环障碍、增强免疫力和肝药酶诱导等方面也有一定研究,具体见表 1。

表 1 YQFM 药理研究总结

Table 1 Summary of YQFM pharmacological studies

实验模型	动物/细胞系	考察指标情况
心力衰竭	Wistar/SD 大鼠, ICR 小鼠	改善心功能, 降低脑钠肽 (BNP) 水平和基质金属蛋白酶 (MMPs) 系统的活性, 抑制炎症因子释放等, 其机制可能与心肌纤维化和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活、抑制炎症相关通路 NF- κ B 以及 MAPKs 通路的磷酸化作用有关 ^[2-5]
心肌缺血/再灌注	ICR 小鼠, H9c2 细胞	降低乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、丙二醛 (MDA)、髓过氧化物酶 (MPO) 水平, 清除自由基, 增加线粒体膜电位和 ATP 含量改善能量代谢, 减少凋亡相关基因表达, 减少心肌梗死面积和炎细胞浸润等组织损伤等 ^[5-8]
缺氧/复氧损伤	ICR 小鼠, 人脐静脉内皮细胞 (HUVECs)	增加内皮细胞活力和 NO 水平, 降低 LDH、MDA, 减少活性氧簇 (ROS) 的生成, 减轻低氧环境所致心脏组织内皮细胞的肿胀、空泡化, 增加心脏收缩功能, 提高心肌缺氧耐受性 ^[9-10]
脑缺血/再灌注 (MCAO)	C57BL/6J 小鼠, 脑微血管内皮细胞	减少脑组织梗死体积、脑水肿, 增加血流量, 增加紧密连接蛋白表达, 降低血脑屏障通透性, 改善脑部代谢和组织病变以调节 NF- κ B/p65、Rho 蛋白/Rho 激酶/肌球蛋白轻链 2 (ROCK1/MLC) 和凋亡信号通路相关基因 mRNA 水平和蛋白表达 ^[11-14]
肠系膜微循环障碍	Wistar 大鼠	抑制白细胞与细静脉壁的黏附, 抑制过氧化物产生和肥大细胞脱颗粒, 减少细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、MPO 等释放, 有效改善肠系膜微循环障碍, 减轻肠道损伤 ^[15-17]
免疫功能低下	ICR 小鼠	促进免疫低下的炭廓清功能, 增加脾脏指数和骨髓有核细胞数、白细胞数, 增强免疫功能 ^[18]
—	Wistar 大鼠	在一定程度上诱导肝微粒体细胞色素 P450 亚酶 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4 的活性 ^[19-22]

1.1 改善心脏功能

在临床上, YQFM 被广泛应用于心力衰竭的治疗。学者利用多种实验动物模型对 YQFM 治疗心力衰竭的药效及机制进行了深入研究。张秋月等^[2]采用腹主动脉缩窄法制作 Wistar 大鼠慢性心力衰竭模型, 研究 YQFM 对心功能及心力衰竭标志物的影响, 结果显示 YQFM 在改善心衰模型大鼠心功能和心室重塑方面疗效显著, 能够提高心衰大鼠左室射血分数 (LVEF)、左室短轴缩短率 (LVFS), 降低左室收缩末期内径 (LVDd), 增加收缩末左室后壁厚度 (LVPWs), 其机制可能与减少心肌纤维化和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 系统激活作用有关。同时, 该研究发现相对于心功能的各项指标, 心衰标志物脑钠肽 (BNP)、肽素 (CCP)

更加灵敏, 能够更好评判心力衰竭的程度及预后。心肌细胞外基质 (EMC) 重构是慢性心力衰竭心室重构发生、发展的重要环节, 包括基质胶原增生、胶原网结构改变等过程。其中基质金属蛋白酶 (MMPs) 及其组织抑制因子 (TIMPs) 在 EMC 的降解和胶原网络重构过程起关键作用。研究表明, YQFM 能够显著降低 MMPs 系统的活性, 通过降低明胶酶 MMP-2 和 MMP-9、基质分解素 MMP-3 的含量, 升高内源抑制因子 TIMP1、TIMP-2, 维持 MMP-2/TIMP-2 动态平衡, 从而改善慢性心衰大鼠的心室重构^[3]。冠脉左前降支是左室的主要供血分支, Lu 等^[4]应用结扎大鼠冠状动脉左前降支 (LAD) 建立慢性心衰模型, 考察了 YQFM 对心脏收缩功能和炎症介质水平的影响。结果显示, YQFM

能够减少心电图 ST 段的明显下降, 增加心率, 降低 BNP 水平, 明显抑制血清以及心肌组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL) -6、IL-1 β 等炎症因子的释放。研究还发现 YQFM 中 8 种活性成分具有抗炎作用, 分别是人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro 和 Rg₃, 其中人参皂苷 Ro 是一个新的 NF- κ B 抑制剂, 人参皂苷在 YQFM 治疗心衰过程中扮演着重要角色, 是发挥心肌保护作用的关键。另有研究显示^[5], YQFM 剂量组可改善心衰 ICR 小鼠的左心结构和功能, 降低血清乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、丙二醛 (MDA)、III 型前胶原 (PIIINP)、脑自然肽氨基酸前体蛋白 (NT-proBNP) 和尿羟脯氨酸 (HYP) 的含量, 从而减少心肌组织的损伤、胶原沉积和纤维化, 这可能与药物抑制 MAPKs 通路的磷酸化有关, 为临床上 YQFM 治疗心衰、心肌缺血或者缺血性心脏疾病提供了可靠依据。

1.2 抗心肌缺血/缺氧损伤

研究者采用异丙肾上腺素建立小鼠心肌缺血损伤模型, 考察 YQFM 对心肌缺血损伤的影响。结果表明 YQFM 能够显著降低心肌缺血损伤小鼠血清中 LDH、CK 含量, 减少生理记录仪 T 波升高, 降低 MDA、MPO 水平, 增强 SOD 活力, 改善心肌组织病理损伤状况, 而其直接清除 ABTS^{·+} 自由基的活性相对较弱, 可能是通过改善心肌缺血程度、减少氧化损伤等环节起到心肌缺血损伤保护作用的^[6-7]。另有研究报道, YQFM 可以有效改善缺血再灌注造成的心肌损伤, 降低心肌梗死面积, 改善心肌病理组织形态学变化, 减少炎性细胞浸润, 改善心功能, 降低血清心肌酶活性。小鼠缺血后不同时间点给药均可有效改善缺血再灌注心肌损伤, 不过缺血后 20 min 和 30 min 给药效果更佳。体外研究表明^[8], YQFM 能够提高细胞存活率, 减少 LDH 释放, 抑制凋亡相关蛋白 caspase-3 的表达, 调节 Bcl-2/Bax 的表达比例, 增加线粒体膜电位和 ATP 的含量进而纠正线粒体功能异常。在 YQFM 给药组中加入经典 AMPK 抑制剂 Compound C 后, 以及转染 AMPK α siRNA 的心肌细胞均出现凋亡。因此, 认为 YQFM 抗凋亡的心肌保护作用机制是通过激活 AMPK 信号通路实现的。Li 等^[9]认为 YQFM 的主成分之一五味子醇甲有较好的血管内皮保护作用, 研究发现五味子醇甲浓度在 10~100 mmol/L 时, 能够减少人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的缺

氧复氧损伤, 增加细胞活力和 NO 水平, 降低 LDH、MDA 含量, 减少 ROS 的生成。Feng 等^[10]建立慢性间歇性缺氧小鼠模型并给于 YQFM 浸提物进行治疗 28 d, 结果显示其可以明显减轻低氧环境所致心脏组织内皮细胞的肿胀、空泡化, 增加心脏收缩功能, 明显提高心肌缺氧耐受性。

1.3 改善脑缺血作用

Cao 等^[11]通过建立 C57BL/6J 小鼠脑缺血再灌注模型 (MCAO), 考察 YQFM 对其血脑屏障功能的影响。脑缺血 1 h 再灌注 24 h 后, YQFM 能够显著减少脑组织梗死体积, 减少脑水肿, 增加血流量, 改善脑部代谢和组织病变, 同时, 依文思蓝 (EB) 渗出实验可以表明, YQFM 是通过上调脑部紧密连接蛋白表达降低血脑屏障通透性从而发挥脑保护作用的。此外, YQFM 能够明显抑制与内质网应激相关的蛋白表达和信号通路, 其抗脑缺血机制可能与调节内质网应激介导的神经细胞凋亡有关^[12]。利用微血管内皮细胞氧糖剥夺实验模拟脑部血氧供应障碍的研究发现, YQFM 可以明显增加内皮细胞活力, 增加紧密连接蛋白表达, 减少 EB 的渗出, 并且对 NF- κ B/p65 和 ROCK1/MLC 信号通路相关蛋白和基因 mRNA 表达明显增强^[13]。综上所述, YQFM 在改善大脑缺血状态和脑血管微循环障碍方面药效确切, 这为临床适应症的拓展提供了重要参考。

Tan 等^[14]利用网络药理学的方法对 YQFM 治疗心-脑缺血性疾病潜在的药物靶点进行了研究, Biocarta 分析显示, 与心-脑缺血性疾病相关的 YQFM 靶点通路有 12 条, 其中关系最密切的主要的有 NF- κ B、MAPK、CREB 和 mTOR 等信号通路, 这从整体概念上描摹了 YQFM 发挥药效作用的靶点图, 为后续深入的机制研究指明了方向。

1.4 改善肠系膜微循环障碍

微循环是循环系统中最基层的结构和功能单位, 而微循环障碍被认为是百病之源。微循环障碍时血管腔变得狭窄, 血液流速减慢或形成血栓, 使局部组织缺血缺氧甚至坏死, 引发一系列临床症状。脂多糖 (LPS) 诱导的肠系膜可视化微循环障碍系统常作为该方面研究的经典模型。研究者^[15]观察了 YQFM 对 Wistar 大鼠肠系膜微循环障碍的影响, 结果显示, YQFM 后给药能够抑制白细胞与细静脉壁的黏附, 抑制过氧化物产生和肥大细胞脱颗粒, 有效改善了 LPS 引起的大鼠肠系膜微循环障碍。Yuan 等^[16]报道 YQFM 预给药对 LPS 引起的肠系膜微循

环障碍同样有效。与 LPS 对照组比较, YQFM 预给药组能够明显减轻肠道损伤, 减少白细胞浸润和 ICAM-1、MPO 等炎症介质的释放, 大大增加 LPS 干预动物的存活率, 这为感染因素引起的微循环障碍提供了重要药理学基础^[17]。

1.5 增强免疫功能及其他

YQFM 对环磷酰胺诱导的小鼠免疫低下具有改善作用, 能够明显促进免疫低下小鼠的炭廓清功能, 增加脾脏指数和骨髓有核细胞数、白细胞数^[18], 这为药物的临床应用提供参考依据。细胞色素 P450 (CYP450) 是由许多同工酶组成的超家族, 是生物体内参与各类内源性和外源性物质代谢的主要酶系, 其中 CYP1A2、3A4 和 2E1 是 CYP450 酶系的主要构成亚型。研究显示, YQFM 对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 的 CYP1A2、CYP3A4 亚酶活性具有一定的诱导作用^[19-20], CYP3 底物非洛地平的代谢和清除加快是其重要原因^[21]。不过李挺洋等^[22]认为高剂量 YQFM 对大鼠的 CYP1A2 和 3A 并无明显的影响, 但是有诱导 CYP2E1 的作用, 仍需进一步的动物或体外实验进行全面评价。此外, 对给予

YQFM 的慢性心力衰竭实验大鼠, Zheng 等^[23]应用 UFLC - MS/MS 的分析手段同时检测了血中 10 种人参皂苷类成分的含量, 这不仅为阐明 YQFM 发挥药效的活性物质奠定基础, 也为药物研究中合理的剂量设置提供了重要参考。

2 临床应用

临床 YQFM 主要用于心力衰竭的治疗, 其次应用较多的有冠心病心绞痛、心肌梗死、低血压和休克。一些临床研究表明, 在常规西医治疗的基础上联用 YQFM 能取得更好的疗效, 并且可以减少单纯西药治疗带来的副作用, 如米力农治疗心力衰竭时出现持续性血压下降等。此外, YQFM 也被应用于脑梗、干燥综合征、慢性阻塞性肺疾病、癌症疼痛、免疫功能低下、化疗性呃逆等病症的治疗, 见表 2。

2.1 心力衰竭

心力衰竭也称心功能不全, 是一种心脏障碍性疾病, 表现为心肌收缩功能降低或障碍, 心输出量降低, 机体供血和供氧减少。临床上以心排量不足, 组织的血液灌注不足以及肺循环和体循环瘀血为特征, 中医理论认为其属于气阴两虚、心血瘀阻

表 2 YQFM 临床治疗病种分布及疗效
Table 2 YQFM clinical distribution and curative effect

疾病	主要疗效指标变化	篇数	占比/%
慢性心衰 (慢性心衰、充血性心衰、缺血性心肌病/冠心病合并心衰)	改善症状、体征、心电图、NYHA 分级、6 min 步行距离、LVEF、BNP 和 NT-proBNP, 减少 Lee 氏心力衰竭计分及心胸比率, 降低 LVDd 等 ^[24-75]	46	59.74
急性心衰	升高 LVEF、E/A 值, 降低 LVDd 和心肌肌钙蛋白 (cTnI) 含量 ^[76-79]	4	5.09
冠心病心绞痛	改善临床症状、心电图、心绞痛发作频率和程度以及硝酸甘油停减, 改善 SOD 等氧化应激指标和 MMP-9、ET 和 MCP-1 等 ^[80-88]	9	11.69
心肌梗死	缓解症状、改善血流动力学及心功能, 降低 cTnI 水平和心肌受损程度 ^[89-93]	4	5.19
休克/低血压	升高血压, 缩短休克时间, 升高血氧饱和度和血二氧化碳分压差, 增加每搏输出量 (SV) ^[94-99]	6	7.79
脑梗	促进神经缺损功能恢复, 改善患者的生活质量 ^[101]	1	1.30
慢性阻塞性肺疾病	改善慢性阻塞性肺疾病临床症状及血气指标 ^[102]	1	1.30
干燥综合征	明显改善口干、唾液流率、Schirmer 试验、ESR、CRP 等指标, 治疗效果较单用西药好 ^[107]	1	1.30
肝癌疼痛	明显减轻肝癌患者疼痛, 提高生活质量, 同时能减轻吗啡的不良反 应 ^[106]	1	1.30
免疫功能低下	降低 C-反应蛋白和白细胞的数量, 增加自然杀伤 (NK) T 细胞活性, 增加 T 细胞亚群中免疫活性细胞的比例, 增强机体的免疫功能 ^[103]	1	1.30
房颤	减少患者心悸、气短等症状, 改善心电图, 减少房颤发作次数 ^[100]	1	1.30
化疗性副作用	对化疗所致心脏损伤和顽固性呃逆有较好治疗效果 ^[104-105]	2	2.60

证型。

2.1.1 慢性心力衰竭 YQFM 具有益气复脉、养阴生津的功效,对气阴两虚型的心力衰竭(CHF)所致的心悸、气短、胸闷隐痛症状有良好的缓解效果,能改善中医症候,可以较好地改善患者生活质量^[24-25]。孙兰军等^[26]采用多中心、开放性的研究方式选择 1 134 例冠心病所致心力衰竭患者,给予 YQFM 治疗 14 d,结果显示受试者心功能提高, Lee 氏心力衰竭计分减少,心胸比率缩小,胸片异常人数减少,明尼苏达心力衰竭评分较基线改善,彩超中多项检测指标均有改善。在常规药物治疗基础上加用 YQFM 联合冻干丹参粉针治疗慢性心力衰竭患者,心脏彩色多普勒和酶联免疫荧光法检测发现其能显著降低心力衰竭患者 NT-proBNP 水平,升高 LVEF 改善心功能^[27-28],且治疗后 BNP 值和心功能改善均优于生脉散汤剂^[29]。研究者进行 meta 分析结果显示,慢性心力衰竭的治疗,且在西医常规治疗基础上应用 YQFM 能取得更好的效果^[30-33]。在予以强心、利尿、扩血管等治疗基础上,应用 YQFM 能够显著改善心力衰竭患者夜间劳力性呼吸困难、气短乏力、不能平卧、下肢水肿等症状^[34-35]。按照纽约心脏病协会心功能分级 NYHA 评定标准, YQFM 治疗组患者的临床症状、体征以及各项检查指标均有所改善,总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)^[36-38]。NT-proBNP 是心功能紊乱程度最敏感和特异的指标,而利用多普勒超声心动仪检测的 LVEF、LVDd 等数据是评价心脏收缩功能以及是否发生代偿性肥大的重要依据。赵彬彬等^[39]对明确诊断为慢性心力衰竭的 148 例患者在 ACEI、ARB、硝酸酯类常规治疗基础上联用 YQFM,显著降低患者血浆 NT-proBNP 水平,提高 LVEF 值^[40-41],抑制了 LVDd 的进一步扩大^[42],明显改善心衰患者的心脏功能。采用 6 min 步行试验评估心衰患者运动耐量是临床广泛使用的测定方案,具有简单、方便安全可靠的特点。临床研究表明 YQFM 能够明显提高慢性心衰患者 6 min 步行距离,改善活动耐受度^[43-45]。

慢性充血性心力衰竭患者血液常存在高凝状态,血液淤滞、血小板激活形成的血栓严重影响心室收缩功能。YQFM 联合低分子肝素可以显著改善这一高凝状态,降低血浆 D-二聚体、血浆纤维蛋白原含量和血浆黏度^[46-47],实现对心功能不全患者的保护作用^[48-49]。米力农是一种人工合成的双吡啶酮

类新型正性肌力药,有很好的改善心衰患者血流动力学作用,但长期应用后增加死亡率。王建伟等^[50-51]应用 YQFM 联合米力农,能显著的改善难治性心力衰竭患者心功能,避免出现持续性血压降低,起到了很好的协同作用。此外, YQFM 与强心药地高辛、多巴酚丁胺注射液^[24,52]以及抗心绞痛药物曲美他嗪^[53]联合应用在慢性心衰的治疗中效果更佳,能够增强心功能,延缓心室重构,提高临床治疗总有效率。张帆和胡孟芬等^[54-55]研究 YQFM 治疗舒张性心衰,结果显示 YQFM 可以升高心脏舒张功能指标 E/A,降低左心室质量指数(LVMI)以及血浆 NT-proBNP,明显改善舒张性心衰患者心室舒张期顺应性,提高运动耐量,且部分患者可减少利尿剂及降脂药的使用^[56]。

2.1.2 缺血性心肌病/冠心病合并心力衰竭 缺血性心肌病是常见的心血管内科疾病,合并心力衰竭后,心脏进行性扩大,往往预后不良。王敏^[57]在常规西药治疗基础上加用 YQFM 可明显缓解缺血性心力衰竭患者心悸、胸闷等症状,改善心功能,提高劳动耐量, NYHA 心功能分级改善 I~II 级的比例明显高于常规组, NT-proBNP 明显下降^[58-60]。同时 YQFM 治疗组 6 min 步行试验结果明显优于对照组,心肌受损程度减轻^[61-63]。因此 YQFM 对缺血性心肌病合并心衰的疗效确切,具有良好的预后效果。

冠心病心力衰竭是由冠心病发展至终末期阶段形成,据统计约 65%的心力衰竭是由冠状动脉疾病引发,严重或长时间的心肌缺血导致不可逆的心肌损伤^[64]。常规西药如强心苷、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、利尿药等的规范化治疗是改善预后的重要因素,而近来越来越多的研究表明中医药对冠心病心力衰竭的防治有较为理想的效果^[65]。常规治疗基础上加用 YQFM 可改善冠心病心衰患者的临床症状及体征,心衰计分、明尼苏达生活质量量表积分降低,针对冠心病心力衰竭合并心绞痛患者明显减少心绞痛发作次数,症状改善总有效率为 85.36%^[66]。另有中医辨证为气阴两虚型冠心病心绞痛患者给予 YQFM 进行治疗观察,心脏超声心动图检查提示左心室收缩及舒张期内径缩小,射血分数增加,血浆 BNP 水平明显降低,且 BNP 水平的下降与心功能的改善成正相关^[67-70]。YQFM 联合重组人 BNP 治疗老年冠心病慢性心力衰竭急性加重期研究显示,较治疗前药物可以显著降低血浆胱抑素 C (CysC)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平^[71],

实现对心血管疾病的发生、发展以及转归程度的预判。前列地尔注射液是常用的改善心脑血管微循环障碍药物,有文献报道前列地尔联合 YQFM 治疗心功能不全伴不稳定心绞痛,通过对患者心绞痛症状改善、心电图、LVEF、心排量(CO)、心脏指数(CI)、左心室心肌工作指数(MPI)等临床指标进行考察,结果表明联用能明显改善心功能不全伴不稳定性心绞痛患者临床症状、心功能及血流动力学状况^[72-74]。此外,胺碘酮联合 YQFM 治疗慢性心力衰竭合并室性心律失常的临床效果更佳,郝昆^[75]将其院收治的158例慢性心衰合并心律失常患者,随机分为对照组和治疗组,治疗组在常规基础应用胺碘酮联合 YQFM 进行施治15 d,治疗组的总有效率97.47%,心功能分级疗效总有效率为92.41%,值得临床进一步推广应用。

2.1.3 急性心力衰竭 急性心力衰竭是临床常见的急危重症,传统中医药学从益气扶正方面对心力衰竭的诊治有较好疗效。报道称^[76],YQFM 缓解急性心衰症状时间均短于对照组,提高 LVEF,缩小左房内径,降低左室 LVDD,升高 E/A 值,推测其可能通过调节急性左心衰竭患者的内源性神经-细胞因子从而改善心脏收缩、舒张功能。在常规治疗基础上,郝学军等^[77-78]对120例急性心力衰竭患者加用 YQFM 静脉滴注,结果证实其能有效降低血清中 cTnI 与 BNP 水平,减轻心肌损伤。YQFM 组治疗后 LVEF 及每搏心输出量(SV)较治疗前均显著升高,6个月后6 min 步行距离优于西药对照组,且复发率降低^[79]。

2.2 冠心病心绞痛

孙静等^[80]纳入136例冠心病心绞痛患者给予静滴 YQFM 治疗,观察治疗前后心绞痛分级及发作次数、西雅图心绞痛量表积分、心电图、硝酸甘油服用量的变化,结果显示治疗后心电图有改善,硝酸甘油停减率为91.5%,心绞痛分级及发作次数等有大幅度改善。胡孟芬等^[81]用西雅图心绞痛量表评价 YQFM 联合西药治疗不稳定性心绞痛的疗效,结果表明 YQFM 的最大特点是提高冠心病心绞痛患者的生活质量和满意度。戴云湘等^[82-83]报道该药还可有效降低老年稳定性心绞痛患者收缩压。血细胞比容、全血黏度、纤维蛋白原等血液流变学指标增高极易形成血栓,进而阻塞冠状动脉引发冠心病心绞痛,研究表明^[84]基础治疗上加用 YQFM 能够使患者血液流变学数值、终端事件包括心绞痛复发率和

心肌梗死发生率明显降低。孟宪文^[85]认为血管内皮细胞功能受损易诱发不稳定型心绞痛的发作,进而对影响血管内皮功能稳定性的因素进行考察,研究显示 YQFM 治疗后患者 NO 水平较治疗前明显升高,内皮素(ET)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平则明显降低,提示此药物能够减轻不稳定型心绞痛患者的氧化应激反应,保护血管内皮功能。此外,YQFM 联合瓜蒌皮注射液治疗气阴两虚型冠心病心绞痛也取得了较好的疗效^[86],与参芍胶囊合用对氧化应激指标 SOD、谷胱甘肽(GSH)、MPO 以及 MMP-9 有明显改善作用,减轻内皮损伤,增加动脉斑块的稳定性^[87]。邹烈寰^[88]报道 YQFM 在改善冠心病室性早搏方面疗效确切,治疗组心电图改善总有效率为84%。

2.3 心肌梗死

陈鹏等^[89]观察 YQFM 联合丹参酮 II a 注射液对急性心肌梗死患者冠状动脉介入术后心功能的影响,在给予常规治疗后各组 LVEF 值较治疗前均显著升高,且各治疗组较西药组 LVEF 的增加更明显,其中 YQFM 联合参酮 II a 注射液组 LVEF、NT-proBNP 等指标的改善程度均优于单用丹参酮 II a 注射液组,显著改善心肌梗死患者的心功能。肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)是以心肌非对称性肥厚、左心室充盈受限、心室腔变小及顺应性下降等为特征的一种心肌疾病。张宾等^[90-91]对 YQFM 治疗 HOCM 的短期和长期疗效进行探讨,结果认为 YQFM 治疗2个疗程后就可显著改善 HOCM 舒张功能和降低左室流出道压力阶差,降低左室流出道梗阻以及血清 γ -谷氨酰转移酶含量,在近期和长期治疗中药效确切,并且与当前临床治疗 HOCM 的常用药物灯盏花注射液相比,疗效更佳^[92-93]。

2.4 低血压和休克

透析中低血压是维持性血液透析患者最常见的并发症之一,低血压不仅会严重影响透析治疗效果,严重者甚至引发休克而危及患者生命。沈元丽等^[94]对60例维持性血液透析相关性低血压患者进行药物干预,结果发现与单用0.9%氯化钠注射液比较,透析开始即给予 YQFM 能显著升高患者透析后收缩期和舒张期血压值,降低心率,血压升高幅度达20 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),同时对血肌酐、血尿素氮、血常规等无明显影响,这表明 YQFM 可以降低透析中低血压的发生率,提高低血压治疗率^[95]。在联合米多君治疗多系统萎缩体位性低血压

的案例中 YQFM 显示出较好的疗效,能改善低血压、头晕等临床症状,减少晕厥发作次数,总有效率 81%,优于单用米多君组^[96]。

除改善患者低血压状态外, YQFM 也常应用于医院 ICU 休克的危重患者。骆宁等^[97]将 80 例气阴亏虚型休克患者施予 YQFM 进行救治,结果药物显著升高休克患者的 SV、CI、净射血时间百分率(ET%)等指标,改善心脏收缩功能,提高心输出量,从而保障各脏器的血供和正常的生理功能。严重脓毒症时常会引发脓毒性休克,伴随机体脏器的严重损伤或衰竭,甚至死亡。早期液体复苏治疗是脓毒性休克的主要治疗措施,研究者在早期目标导向治疗的基础上加用 YQFM,对评估脓毒症休克液体复苏效果的临床指标进行考察。结果显示早期液体复苏联用 YQFM 能够显著升高静-动脉血二氧化碳分压差(ScvO₂),降低中心静脉血氧饱和度[P_(cv-a)CO₂]^[98],这极大地促进脓毒性休克患者的氧代谢和组织灌注,加速了脓毒性休克状态的纠正,提高休克抢救的成功率。此外, YQFM 在与多巴胺合用治疗创伤失血性休克过程改善心功能效果显著^[99],维护血压较稳定,而且对血流动力学的改善较单用多巴胺更持久。

2.5 其他方面

房颤是一种常见的心律失常,在老年人群中发病率较高。窦新宇等^[100]对 60 例气阴两虚证房颤病人进行休息、吸氧、阿司匹林肠溶片治疗基础上,给予 YQFM 后与对照组相比可以减少患者心悸、气短、乏力、不寐的中医证候,显著降低心率、减少发作次数、改善心电图。大脑局部供血不足,导致脑组织缺血、缺氧、甚至坏死的病变称脑梗死,中医学认为血瘀是本病发生、发展的核心,而气虚则是本病发生的根源。有研究发现 YQFM 能够促进急性脑梗死患者神经缺损功能的恢复,改善生活质量,其机制可能与其改善患者血液流变学和血脂状况紊乱以及降低 NO 和 ET 的毒性作用有关,且对急性脑梗死的治疗较丹参注射液疗效更佳^[101]。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,属中医学肺胀范畴。申玉敏等^[102]的报道显示常规治疗基础上应用 YQFM 治疗 COPD 急性加重期并呼吸衰竭疗效显著,不仅可以缓解咳嗽、气喘和肺部干湿性啰音等临床症状还能改善血气各项指标。

中医药用于肿瘤的治疗不仅能提高机体免疫力,而且可以降低化疗药物的毒副作用,对提高患者的生存质量有独特优势。在中晚期肺癌患者给予相同的化疗方案基础上,观察组连续使用 YQFM 6 个疗程后,其能够明显降低 C-反应蛋白和白细胞的数量,增加 NKT 细胞活性,增加 T 细胞亚群中免疫活性细胞的比例,增强机体的免疫功能,提高患者生存质量^[103]。另外, YQFM 联合巴氯芬在防治化疗导致的心脏损伤^[104]和顽固性呃逆^[105]方面效果显著。阿片类止痛药硫酸吗啡是临床常用的癌症止疼药,但是由于不良反应大易耐药且成瘾性强,临床使用存在一定局限性。顾宏韬^[106]利用益气扶正的 YQFM 对肝癌疼痛患者进行联合治疗,结果显示硫酸吗啡缓释片联合 YQFM 治疗后患者的疼痛程度 VRS 评分明显降低, KPS 和 QOL 生活质量评分升高,同时能减轻吗啡引起的恶心、呕吐等不良反应的发生,提高了患者的生活质量。此外, YQFM 对干燥综合征的治疗效果较好^[107]。

3 不良反应

从国家不良反应中心自发呈报系统和全国多家医院的大样本、多中心集中监测的数据来看,临床上 YQFM 不良反应的发生率相对较小,发生部位主要涉及心血管系统、神经系统、消化系统、皮肤及其附件,文献报道情况见表 3。

对使用 YQFM 产生不良反应的案例进行总结,发现发生不良反应患者以中老年人居多,这一现象的产生可能与个体差异、药物代谢速度和疾病在不同人群中的发生率有关。不良反应的发生时间迅速,一般在给药当日或 24 h 后多见。不良反应涉及周身多个系统器官,包括心血管系统、神经系统、消化系统、皮肤及其附件^[108]。报告较多的是全身性损害的不良反应,其次为皮肤及其附件损害^[109],主要包括发热、寒战、过敏样反应、皮疹、瘙痒等,偶有嗜睡、心悸、腹泻、血压升高、面部潮红、头晕头痛等,一般在停药后症状都能够自行消除^[26,38]。其中有 2 例心悸不适者、1 例轻度头痛者,在减慢滴速后均缓解^[84,99]。给予 YQFM 治疗患者的血常规、尿常规,肾功能、凝血功能等均无明显异常^[25,27,36]。总之, YQFM 在临床使用过程中不良反应发生率相对较低,安全性较高。但针对可能发生的不良反应,仍需要引起足够重视,临床使用过程中应严格按照说明书,以确保患者的临床用药安全。

表3 YQFM 不良反应发生情况及结局

Table 3 Occurrence and outcome of adverse reactions of YQFM

涉及系统	不良反应描述	次数	构成比/%	治疗方法和结果
心血管系统	心悸	4	17.4	停药后症状均缓解 ^[99,105]
	胸闷不适	1	4.3	未说明是否对症治疗 ^[26]
	血压升高	2	8.7	未说明是否对症治疗 ^[26]
神经系统	嗜睡	2	8.7	停药后症状均缓解 ^[105]
	头晕、头痛	4	17.3	研究者判断与药物使用无关或可能无关, 未说明是否对症治疗 ^[26,84,87]
皮肤及其附件	下肢疼痛	1	4.3	研究者判断与药物使用无关或可能无关, 未说明是否对症治疗 ^[26]
	面红出汗、面部潮红	3	13.0	未说明是否对症治疗 ^[26,38]
消化系统	皮疹	1	4.3	未说明是否对症治疗 ^[26]
	牙龈出血	1	4.3	研究者判断与药物使用无关或可能无关, 未说明是否对症治疗 ^[26]
	肝功能异常	1	4.3	予住院保肝治疗 8 d 后肝功恢复正常 ^[80]
合计	腹胀、腹泻	3	13.0	停药后症状均缓解 ^[26,105]
	—	23	100	—

4 小结

源于经典古方的 YQFM 是一种现代创新型中药, 冻干粉制剂具有起效快、质量稳定、利于保存和运输的特点。现代药理学研究表明, YQFM 有抗心衰、抗心肌缺血/缺氧损伤的作用, 可以增强心脏收缩功能、延缓心室重构, 从抗炎、抗氧化, 改善能量代谢, 抑制心肌细胞凋亡, 减少心肌组织胶原沉积、纤维化等多方面发挥心脏保护作用。此外, 在脑保护、改善微循环障碍、增强免疫力和肝药酶诱导作用方面也有一定研究。大量临床研究表明, YQFM 被广泛用于治疗心力衰竭, 疗效明确, 且与基础药物配合使用后疗效更佳, 能够显著改善患者症状体征、心功能指标、NYHA 分级、6 min 步行距离等。YQFM 也常应用于冠心病心绞痛、心肌梗死、低血压、休克及其他疾病治疗。临床上 YQFM 不良反应的发生率相对较小, 发生部位主要涉及心血管系统、神经系统、消化系统、皮肤及其附件。

总之, 大量临床报道和文献研究表明 YQFM 疗效确切、安全性高, 基础实验研究也为临床应用提供了思路和数据支持。不过在实际临床使用中也可能存在一些问题, 如未按说明书用法用量及超适应症使用等。应依照国家现行药品法规要求不断加强产品上市后的安全性、有效性和质量可控性的再评价研究, 以确保临床使用安全有效。在国家大力支持中药新药研制创新及中药注射剂质量一致性评价的政策下, 作为经典方剂出身的 YQFM 将有着更加广阔

的市场应用前景。

参考文献

- [1] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中 9 种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [2] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠心功能及心衰标志物的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015(11): 2233-2235.
- [3] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠基质金属蛋白酶活性调节作用的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14 (8): 825-829.
- [4] Xing L, Jiang M, Dong L, et al. Cardioprotective effects of the YiQiFuMai injection and isolated compounds on attenuating chronic heart failure via NF- κ B inactivation and cytokine suppression[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148 (1): 239-245.
- [5] Pang LZ, Ju AC, Zheng XJ, et al. YiQiFuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPK signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 67.
- [6] Wang YQ, Liu CH, Zhang JQ, et al. Protective effects and active ingredients of Yi-Qi-Fu-mai sterile powder against myocardial oxidative damage in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(1): 17.
- [7] 王宇卿, 朱丹妮, 寇俊萍, 等. HPLC-ABTS-DAD 在线检测生脉散和益气复脉粉针的体外抗氧化能力 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 51-54.
- [8] Li F, Zheng X, Fan X, et al. YiQiFuMai Powder Injection attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis through AMPK activation [J]. Rejuv Res, 2016,

- 19(6): 495-508.
- [9] Li F, Tan Y S, Chen H L, et al. Identification of schisandrin as a vascular endothelium protective component in YiQiFuMai Powder Injection using HUVECs binding Q5 and HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 1(1): 9.
- [10] Feng Y Q, JU A C, Liu C H, et al. Protective effect of the extract of Yi-Qi-Fu-Mai preparation on hypoxia-induced heart injury in mice [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(6): 401-406.
- [11] Cao G, Ye X, Xu Y, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates blood-brain barrier dysfunction and brain edema after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Drug Des Dev Ther, 2016, 10(1): 315-325.
- [12] Cao G, Zhou H, Jiang N, et al. YiQiFuMai Powder Injection Ameliorates Cerebral Ischemia by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Neuronal Apoptosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5493279.
- [13] Cao GS, Chen HL, Zhang YY, et al. YiQiFuMai Powder Injection ameliorates the oxygen-glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial barrier dysfunction associated with the NF- κ B and ROCK1/MLC signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 183: 18-28.
- [14] Tan Y, Li F, Lv Y, et al. Study on the Multi-targets Mechanism of YiQiFuMai Powder Injection on cardio-cerebral ischemic diseases based on network pharmacology [J]. J Proteomics Computational Biol, 2014, 1(1): 9.
- [15] 杨继英, 刘育英, 孙凯, 等. 注射用益气复脉后给药对脂多糖引起的大鼠肠系膜微循环障碍的改善作用 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(3): 139-144.
- [16] Yuan Q, Liu YY, Sun K, et al. Improving effect of pretreatment with yiqifumai on LPS-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. Shock, 2009, 32(3): 310.
- [17] Yuan Q, Wang J, Fang QH, et al. Attenuating effect of pretreatment with Yiqifumaion lipopolysaccharide-induced intestine injury and survival rate in rat [J]. J Inflamm, 2011, 8(1): 10.
- [18] 刘晓光, 胡金芳, 宋美珍, 等. 益气复脉对环磷酸腺苷诱导小鼠免疫低下的改善作用 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 962-965.
- [19] 于初楚, 胡冰, 褚扬, 等. 益气复脉对大鼠肝微粒体 CYP1A2, CYP3A4 活性的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1378-1381.
- [20] 胡冰, 岳洁皓, 段超慧, 等. Cocktail 法评价注射用益气复脉(冻干)对大鼠肝微粒体 CYP1A2、CYP3A 的诱导作用 [J]. 中医学报, 2012, 40(2): 62-65.
- [21] 胡冰, 岳洁皓, 段超慧, 等. 注射用益气复脉(冻干)对非洛地平在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国药房, 2012(45): 4230-4232.
- [22] 李挺洋, 李潇, 周鸿杰, 等. Cocktail 法考察益气复脉对大鼠 CYP450 酶亚型活性的影响 [J]. 中国新药杂志, 2016(9): 1046-1051.
- [23] Zheng H R, Chu Y, Zhou D Z, et al. Integrated pharmacokinetics of ginsenosides after intravenous administration of YiQiFuMai Powder injection in rats with chronic heart failure by UFLC-MS/MS [J]. J Chromatogr B, 2018, 1072: 282-289.
- [24] 王海平, 何志高. 地高辛片联合益气复脉治疗慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014(5): 532-535.
- [25] 杨颖, 姜涛, 王凤, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心力衰竭(气阴两虚证)60 例临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 40(4): 115-117.
- [26] 孙兰军, 郑偕扣, 郝长颖. 益气复脉注射液治疗心力衰竭临床疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(17): 7-10.
- [27] 翟小菊, 惠学志. 益气复脉注射液治疗心力衰竭临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 09(8): 899-900.
- [28] 遇永琴. 注射用益气复脉(冻干)粉针合冻干丹参粉针治疗慢性心力衰竭气阴两虚、心血瘀阻型疗效观察 [J]. 北京中医药, 2015(3): 236-237.
- [29] 张慧萍, 赵国鹏, 李俊廷, 等. 益气复脉注射液与生脉散治疗气阴两虚型慢性心力衰竭临床疗效对比 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(12): 1735-1737.
- [30] 王贤良, 马宁, 侯雅竹, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合西药常规治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析 [J]. 中医杂志, 2016, 57(5): 391-395.
- [31] 连宝涛, 李泽彰, 陈嘉城, 等. 益气复脉注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(8): 215-220.
- [32] 周丽, 范芳芳, 帕提古丽·阿卜杜力, 等. 益气复脉注射液治疗心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(22): 93-96.
- [33] 熊尧, 徐程, 陈嘉音, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的 Meta 分析 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017(5): 428-435.
- [34] 韩慧媛, 胡金伟, 宋玲花. 益气复脉注射液治疗难治性心力衰竭的疗效观察 [J]. 实用医技杂志, 2011, 18(12): 1311-1312.
- [35] 李乘辉, 范秀凤. 益气复脉粉针剂治疗慢性心力衰竭的临床疗效 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(8): 75-76.
- [36] 虞东玲, 汪涛. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭 30 例 [J]. 陕西中医, 2012, 33(6): 655-656.
- [37] 薛立新, 王慧俐, 雷星, 等. 注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(3): 279-280.
- [38] 席宏巍. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭临床观察

- [J]. 中国实用医药, 2013, 8(27): 158-159.
- [39] 赵雅彬. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2015(1): 72-73.
- [40] 张润萍. 益气复脉注射液治疗老年慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(14): 1647-1648.
- [41] 李红文, 关安平, 柳莎莎. 注射用益气复脉配合西药对难治性终末期心衰患者的疗效观察 [J]. 陕西中医, 2016, 37(8): 989-990.
- [42] 郭述玲. 注射用益气复脉治疗慢性心力衰竭疗效观察 [J]. 实用医技杂志, 2015(2): 188-189.
- [43] 韩吉祥. 益气复脉注射液对青海地区心衰的临床疗效观察 [J]. 中国地方病防治杂志, 2016(10): 1181-1181.
- [44] 薛立新, 王慧俐, 雷星, 等. 注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(3): 279-280.
- [45] 吕云勇. 慢性心力衰竭老年患者益气复脉注射液的临床效果 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2017, 16(1): 34-35.
- [46] 刘文成, 弓荣泉, 祁子君, 等. 注射用益气复脉治疗慢性心力衰竭临床疗效观察 [J]. 河北医药, 2010, 32(17): 2374-2375.
- [47] 丁宏举. 益气复脉注射液联合低分子肝素治疗慢性心功能不全对照临床研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2012(15): 1-2.
- [48] 吴海娟. 益气复脉注射液治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(3): 396-397.
- [49] 赵鑫峰, 刘佳云, 张美兰. 注射用益气复脉治疗慢性心力衰竭临床疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2015(13): 1533-1535.
- [50] 王建伟, 张雷, 张世贵. 注射用益气复脉联合米力农治疗难治性心衰临床观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(7): 1234-1235.
- [51] 徐家涛. 米力农联合注射用益气复脉对慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(6): 10-11.
- [52] 刘波. 注射用益气复脉联合西医疗法治疗心力衰竭临床观察 [J]. 新中医, 2017(8): 23-25.
- [53] 江挺, 陈灼焰, 付祥坤. 益气复脉注射液联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 福建医药杂志, 2015, 37(4): 99-101.
- [54] 张帆, 吕立阳, 胡孟芬, 等. 超声心动图评价益气复脉治疗舒张性心力衰竭的疗效 [J]. 实用医药杂志, 2014, 31(8): 704-705.
- [55] 胡孟芬, 康维强, 胡小燕, 等. 益气复脉(冻干)治疗缺血性舒张性心力衰竭的疗效评估 [J]. 中国医药科学, 2014(16): 7-11.
- [56] 李广阔. 注射用益气复脉(冻干)治疗扩张型心肌病的疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(3): 76-77.
- [57] 王敏. 益气复脉注射液治疗缺血性心肌病心衰患者临床疗效 [J]. 当代医学, 2010, 16(27): 47-48.
- [58] 刘慧芳. 注射用益气复脉(冻干)改善缺血性心肌病心功能不全的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(12): 1614-1615.
- [59] 廖锋, 仲玲, 方轶群. 益气复脉注射液治疗缺血性心肌病心力衰竭患者的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(32): 32-32.
- [60] 马振国. 益气复脉注射液治疗缺血性心肌病心衰患者临床疗效 [J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(5): 160-161.
- [61] 王彩玲. 用益气复脉注射液治疗缺血性心肌病合并心衰的疗效观察 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(7): 48-49.
- [62] 戴慧. 益气复脉注射液治疗缺血性心肌病心衰疗效观察 [J]. 甘肃科技, 2017, 33(11): 103-104.
- [63] 周振磊. 益气复脉注射液治疗缺血性心肌病心衰患者临床疗效 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017(30): 5902.
- [64] 李晓阳, 杨志欣. 注射用益气复脉(冻干)研究概况 [J]. 黑龙江科技信息, 2016(6): 79.
- [65] 朱蓉祥, 韩清华. 注射用益气复脉治疗冠心病合并心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014(6): 669-671.
- [66] 袁长玲, 杜寿龙. 益气复脉治疗冠心病心力衰竭合并心绞痛的疗效观察 [J]. 中国新药杂志, 2012(15): 1774-1777.
- [67] 冯琛. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 光明中医, 2013, 28(8): 1607-1608.
- [68] 杨昌林, 刘召红. 注射用益气复脉(冻干)治疗老年冠心病慢性心力衰竭临床研究 [J]. 实用老年医学, 2014(7): 607-608.
- [69] 杨禹娟, 张勇, 吕军, 等. 益气复脉注射液治疗老年冠心病并发慢性心力衰竭30例 [J]. 陕西中医, 2016, 37(10): 1325-1326.
- [70] 孙继红. 注射用益气复脉(冻干)治疗老年冠心病慢性心力衰竭的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2015(18): 114-115.
- [71] 安丽丽, 张新梅, 黄文正, 等. 注射用益气复脉联合重组人脑钠肽治疗老年冠心病慢性心力衰竭急性加重期效果观察 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(5): 85-88.
- [72] 张俊华, 李芳, 陈秀娟. 益气复脉注射液联合前列地尔注射液治疗慢性心功能不全并发不稳定心绞痛患者临床疗效观察 [J]. 河北医学, 2015(7): 1073-1076.
- [73] 郭思聪, 庞文跃, 刘兴利, 等. 前列地尔与益气复脉治疗老年心功能不全伴不稳定心绞痛的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3561-3564.
- [74] 赵春杰, 曹明英, 姚朱华. 益气复脉联合前列地尔治疗老年人心功能不全伴不稳定心绞痛的临床观察 [J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(7): 745-747.
- [75] 郝昆. 胺碘酮联合益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭合并室性心律失常的临床效果分析 [J]. 中国当代医药, 2015(26): 161-162.
- [76] 付瑜, 陈海铭, 黄煜, 等. 益气复脉注射液治疗急性心衰临床疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2015(1): 112-114.
- [77] 郝学军. 益气复脉注射液对急性心力衰竭患者心脏功

- 能的保护作用 [J]. 中国医药指南, 2015,13 (17): 188-189.
- [78] 张亚静, 张辉凯. 益气复脉注射液联合 rhBNP 治疗 AMI 合并 AHF 患者的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(6): 1124-1126.
- [79] 李骁飞, 张彩霞, 刘玲玲, 等. 注射用益气复脉治疗急性心肌梗死合并左心力衰竭 39 例临床研究 [J]. 河北中医, 2016, 38 (2): 262-264.
- [80] 孙 静, 刘影哲, 周亚滨, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心绞痛 136 例疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2013, 9(9): 1034-1035.
- [81] 胡孟芬, 王 莹, 宋达琳, 等. 西雅图心绞痛量表对益气复脉冻干粉针剂治疗不稳定型心绞痛的效果评估 [J]. 中华中医药学刊, 2014 (10) : 2551-2553.
- [82] 戴云湘, 林松梅. 注射用益气复脉对老年稳定型心绞痛患者心脏射血分数影响的探讨 [J]. 中国医药指南, 2013, 11 (23) :685-685.
- [83] 戴云湘, 黄万涛. 注射用益气复脉对老年稳定型心绞痛患者收缩压影响的探讨 [J]. 当代医学, 2013 (28) : 72-72.
- [84] 张崇荣, 牛昱光, 李 欣, 等. 注射用益气复脉治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14 (8) : 211-212.
- [85] 孟宪文. 注射用益气复脉对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014(18): 2002-2003.
- [86] 刘 宇, 李 慧. 益气复脉注射液联合瓜蒌皮注射液治疗气阴两虚型冠心病心绞痛临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32 (35): 16-17.
- [87] 张国忠, 王东雁, 赵桂珍, 等. 益气复脉粉针剂与参芍胶囊对冠心病心绞痛患者血管内皮细胞功能及血清 MPO 的影响 [J]. 新中医, 2014, 46 (11): 51-53.
- [88] 邹烈寰. 注射用益气复脉针治疗冠心病室性早搏临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013 , 22 (22): 2462-2463.
- [89] 陈 鹏, 程江涛, 朱明军, 等. 丹参酮 IIa 注射液联合益气复脉注射液对急性心肌梗死患者 PCI 术后心功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1886-1888.
- [90] 张 宾, 田福利. 益气复脉注射液对肥厚型梗阻性心肌病的临床疗效 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6 (3): 314-316.
- [91] 张 宾, 王 飞, 李畅忠, 等. 益气复脉注射液辅助治疗肥厚型梗阻性心肌病的疗效分析 [J]. 解放军药学报, 2017, 33(2): 183-185.
- [92] 张 宾, 王 飞, 李畅忠, 等. 益气复脉注射液对肥厚型梗阻性心肌病患者的疗效以及对血清相关因子的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9 (2): 215-217.
- [93] 赵东永. 益气复脉注射液的临床应用研究进展 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9 (14): 272-273.
- [94] 沈元丽, 陈 凯, 钱莉莉. 益气复脉注射液治疗血液透析相关性低血压的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2016, 23 (19): 147-149.
- [95] 刘志勇, 张慧玲. 注射用益气复脉对维持性血液透析患者低血压的影响 [J]. 中医临床研究, 2013 (22): 56-57.
- [96] 王玉玲, 刘军玺, 张 伟. 中西医结合治疗多系统萎缩体位性低血压 32 例分析 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11 (3): 339-340.
- [97] 骆 宁, 曹书华. 益气复脉注射液治疗气阴亏虚型休克患者的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32 (3): 481-483.
- [98] 谢荣芳. 早期目标导向治疗联用益气复脉冻干粉对脓毒性休克患者 P(cv-a) CO₂ 及 Scv O₂ 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (3): 306-309.
- [99] 郑志鹏, 陈功雷, 康 德, 等. 益气复脉联合多巴胺在创伤失血性休克的应用 [J]. 内科急危重症杂志, 2013,19 (6): 360-361.
- [100] 窦新宇, 冯晓敬. 注射用益气复脉(冻干)治疗房颤气阴两虚证的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (5): 582-584.
- [101] 陈晓东. 益气复脉注射剂治疗急性脑梗死 41 例疗效及其作用机制 [J]. 世界中医药, 2010, 5(5): 314-316.
- [102] 申玉敏, 王新杰, 申素琴, 等. 注射用益气复脉治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并呼吸衰竭的疗效观察 [J]. 河北中医, 2012, 34 (2): 261-263.
- [103] 郭占芳, 张红武, 杨如意, 等. 益气复脉对中晚期肺癌患者免疫功能和生存质量的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (6):88-92.
- [104] 李泳浩. 益气复脉注射液在化疗导致心脏损伤患者中的疗效研究 [J]. 陕西中医, 2017, 38(4): 432-433.
- [105] 赵增虎, 李晨阳, 丁瑞亮, 等. 巴氯芬联合益气复脉中药治疗化疗所致顽固性呃逆 46 例 [J]. 中国中医急症, 2010, 19 (2): 310-310.
- [106] 顾宏韬. 硫酸吗啡缓释片联合注射用益气复脉(冻干)治疗中晚期肝癌疼痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29 (1):52-54.
- [107] 陈伏宇, 薛 斌, 王 慧. 益气复脉注射液联合硫酸羟氯喹片治疗干燥综合征临床疗效分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (12): 1621-1623.
- [108] 马 宁, 侯雅竹, 王贤良, 等. 注射用益气复脉(冻干)不良反应文献研究与分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24 (10): 1197-1200.
- [109] 金玉婷, 赵艳花, 王文林. 109 例中药制剂不良反应报告分析 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 151-154.