

## 生脉方治疗心力衰竭的药理作用研究进展

殷昆昆<sup>1</sup>, 勾向博<sup>2</sup>, 万梅绪<sup>3, 4</sup>, 张燕欣<sup>3, 4</sup>, 李德坤<sup>3, 4</sup>, 寇俊萍<sup>1\*</sup>, 鞠爱春<sup>3, 4\*</sup>

1. 中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 210009

2. 天津理工大学 化学化工学院 天津 300384

3. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

4. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

**摘要:** 心力衰竭是威胁人类健康的重大疾病之一, 其病理机制复杂, 中医药防治心衰具有显著特色。中医理论认为气阴两虚是心衰患者的主要证候之一, 生脉散为益气养阴的代表方。目前根据生脉散研制的中成药包括注射用益气复脉、生脉注射液、生脉散、生脉饮、参麦注射液、生脉胶囊等, 被广泛用于治疗心脑血管疾病。从生脉方改善线粒体功能、抑制心室重塑、减轻心肌细胞的炎性反应3个方面综述了生脉方治疗心衰的研究进展, 以期为中心衰的防治提供依据。

**关键词:** 生脉方; 心力衰竭; 生脉散; 生脉注射液; 注射用益气复脉; 心室重塑

**中图分类号:** R285.6, R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 08-1501-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.005

## Research progress on pharmacological effects of Shengmai prescription on heart failure

YIN Kunkun<sup>1</sup>, GOU Xiangbo<sup>2</sup>, WAN Meixu<sup>3,4</sup>, ZHANG Yanxin<sup>3,4</sup>, LI Dekun<sup>3,4</sup>, KOU Junping<sup>1</sup>, JU Aichun<sup>3,4</sup>

1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. School of Basic Chemistry and Chemistry Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

3. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

4. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

**Abstract:** Heart failure is one of the major diseases that threaten human health, its pathological mechanism is complex, and the prevention and treatment of heart failure by Traditional Chinese Medicine (TCM) has significant advantages. The theories of TCM believes that deficiency of both Qi and Yin was one of the main syndromes of heart failure patients, and Shengmai San is a representative side of nourishing Qi and nourishing Yin. The current Chinese patent medicines developed based on Shengmai Powder include Yiqi Fumai for Injection, Shengmai Injection, Shengmai Powder, Shengmai Yin, Shenmai Injection, Shengmai Capsules and other products are widely used to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases. This article reviews the research progress of Shengmai prescription in treating heart failure from three aspects: improving mitochondrial function, inhibiting ventricular remodeling, and reducing the inflammatory response of myocardial cells, in order to provide some clues and basis for the prevention and treatment of heart failure.

**Key words:** Shengmaifang; heart failure; Shengmai Powder; Shenmai Injection; Yiqi Fumai for Injection; ventricular remodeling

心力衰竭是病因复杂的心脏疾病, 包括心脏瓣膜、心内膜、心肌、心包、血管结构或功能障碍, 或代谢异常等引起的临床综合征<sup>[1]</sup>。心力衰竭又是一种几乎所有的心血管疾病如冠心病、高血压、心肌病、

心律失常等最终都会导致其发生发展的复杂疾病; 也属于高异质性的进展性疾病, 有些个体发生心力衰竭的诱发因素包括化疗、心肌梗死、基因突变或妊娠等<sup>[2]</sup>。

收稿日期: 2020-05-27

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120)

第一作者: 殷昆昆, 男, 在读硕士, 从事中药药理研究。E-mail: 19850850798@163.com

\*通信作者: 寇俊萍, 女, 教授, 研究方向为中药复方药效物质基础与作用机理。E-mail: junpingkou@163.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

心力衰竭在中医理论中属于“喘证”“水肿”“心悸”“怔忡”“痰饮”等范畴,病机归纳为饮食偏嗜、外邪入侵、先天禀赋不足、年老体衰、劳累过度等日久累及于心,致心气衰弱,气不行血,心脏受损,损及心阴、心阳,气血衰败,发展为心衰之病<sup>[3]</sup>。目前,中医师在治疗心衰过程中多参考《中药新药治疗充血性心力衰竭的临床研究指导原则》,将此病归于气阴两亏型、气虚血瘀型、心肺气虚型、阴竭阳脱型、心肾阳虚型、阳虚水泛型、痰饮阻肺型等7种证型,尚未形成针对心力衰竭的统一辨证分型标准<sup>[4]</sup>。

生脉散为益气养阴生脉之代表方,始见于《医学启源》,主要由人参、麦冬、五味子3味中药组成<sup>[5]</sup>。方中人参为君药,大补元气,益肺生津止渴;臣药麦冬甘寒养阴、清热生津,人参、麦冬配伍,发挥其益气养阴之功效。佐以酸收、敛阴止汗之五味子,配伍人参与麦冬,起到补固正气与收敛阴津的作用<sup>[6]</sup>。近年来越来越多的研究证实生脉方(包括注射用益气复脉、生脉注射液、生脉散、生脉饮、参麦注射液、生脉胶囊等)可以明显改善心力衰竭患者的临床症状、生活质量及远期预后<sup>[7]</sup>。从改善心衰的病理机制角度(包括改善线粒体功能、抑制心室重塑、减轻心肌细胞的炎性反应)对生脉方治疗心力衰竭的药理作用及药理机制研究进展进行综述,以期为该制剂的深入研究更好地应用于临床提供参考依据。

## 1 改善线粒体功能

线粒体不仅为心脏连续的收缩舒张活动提供必要的能量,同时在维持胞内钙水平,细胞成分合成和调节细胞凋亡等方面具有重要作用。因此,线粒体功能障碍与心血管类疾病如:心肌缺血-再灌注损伤,心肌肥厚以及心力衰竭等密切相关。导致上述疾病的原因往往是由于包括胞内钙水平紊乱,氧化应激,线粒体生物合成减少等的线粒体功能失调,这些也是促进心力衰竭的发生发展主要原因<sup>[8]</sup>。

Zhang等<sup>[9]</sup>研究发现注射用益气复脉(YQFM)通过改善线粒体形态,增加线粒体膜电位,抑制线粒体活性氧(ROS)生成和CaMK II信号通路,以及降低动力相关的蛋白1(p-Drp1)的磷酸化水平,最终显著减轻线粒体功能障碍。杨颖等<sup>[10]</sup>研究表明YQFM对心肌细胞膜上的Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性具有抑制作用,从而使Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>交换受到影响,导致Ca<sup>2+</sup>内流增加,增强心肌收缩力,有效治疗心力衰竭。

Yang等<sup>[11]</sup>研究发现生脉散提取物通过调节Ca<sup>2+</sup>

稳态及Ca<sup>2+</sup>-钙调神经磷酸酶介导的Drp1信号通路来抑制线粒体介导的细胞凋亡,从而减轻了心肌梗死诱导的心力衰竭,保护心肌细胞。Zhang等<sup>[12]</sup>发现生脉饮通过增加L型Ca<sup>2+</sup>的电流密度,肌质网(SR)中Ca<sup>2+</sup>的含量和肌质网Ca<sup>2+</sup>-三磷酸腺苷(ATP)的表达,并降低RyRs对Ca<sup>2+</sup>的敏感性,从而对老年大鼠心脏具有保护作用。

Zhao等<sup>[13]</sup>研究了参麦注射液通过改善H9c2心肌细胞的活力和呼吸作用,从而对叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的H9c2心肌细胞氧化应激模型具有保护作用。此外,参麦注射液通过增加丙酮酸的摄入和增加丙酮酸脱氢酶(PDH)水平来增加ATP含量;及通过上调PDH水平保护线粒体功能,从而改善心肌细胞的能量代谢。

## 2 抑制心室重塑

心脏重塑最初是维持心脏功能,其可能导致左心室扩张,而左心室梗死区域扩大并伴有疤痕变薄或者功能失调心肌的代偿性肥大可能不足,此后导致心肌纤维化进而发展成严重心力衰竭<sup>[14-15]</sup>。心室重构导致心衰发生发展的主要基本机制有:肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统的激活,内皮功能受损,炎性细胞因子浸润,心肌细胞分子结构的改变,细胞凋亡及细胞外基质过度沉积和降解增加等<sup>[16]</sup>。

### 2.1 抑制RAAS过度激活和抑制利钠肽系统激活

神经内分泌因子的激活在心室重构早期可以起到代偿作用,如维持动脉血压,增加心脏收缩力及心排量,保证重要脏器灌注的作用;但过度激活,会导致血管阻力增加,液体潴留,心脏前、后负荷增加,最终加重心室重构,导致心肌细胞损伤、心功能恶化。而心肌细胞损伤、心功能恶化又进一步激活神经内分泌因子使心衰加重,从而形成恶性循环<sup>[17]</sup>。

利钠肽系统(NPs)在心血管系统稳态的维持中起关键作用,其主要涉及到的体液包括心房利钠肽(ANP)、C型利钠肽(CNP)和B型利钠肽(BNP)构成。ANP等利钠肽类物质多在心房合成和分泌,其合成主要被来自于血容量或心脏跨壁压变化导致的心房壁牵张所促进<sup>[18]</sup>。心衰时,ANP与BNP的升高水平与心脏充盈压呈正相关,与左室射血分数呈负相关。因此,利钠肽水平的升高被认为是一个心衰预后的危险因素<sup>[19]</sup>。

张秋月等<sup>[20]</sup>研究发现YQFM通过抑制RAAS系统激活、抑制心肌纤维化、降低心肌BNP,和酞

素(CCP)水平,从而对腹主动脉缩窄法诱导的大鼠慢性心力衰竭具有保护作用。詹琤琤等<sup>[21]</sup>研究发现生脉散明显抑制心衰大鼠醛固酮、心钠素、内皮素、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)的水平,从而起到保护心脏和改善心功能的作用。

张奇峰<sup>[22]</sup>采用阿霉素建立大鼠心衰模型,发现生脉散可明显缓解心衰大鼠的体质量降低、抑制血液中BNP、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)和醛固酮(aldosterone, ALD)水平升高,抑制左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)水平升高,同时降低IL-6、TNF- $\alpha$ 水平。

徐琰等<sup>[23]</sup>研究表明生脉散通过抑制腹主动脉缩窄法诱导的慢性心衰大鼠心肌组织重构因子NF- $\kappa$ B mRNA的表达,从而抑制心肌组织纤维化进展来提高大鼠存活时间。伏秋<sup>[24]</sup>通过建立压力负荷型心衰大鼠模型,发现参麦注射液能较好抑制心肌肥厚以及心肌细胞 $\beta$ 受体的上调作用。

## 2.2 抑制心肌细胞凋亡

心衰过程中,致炎细胞因子、AngII、肾上腺素、氧化应激、压力、缺血、缺氧或容量负荷过重等均可诱导心肌细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>。心肌细胞凋亡激活神经内分泌系统,增加血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、AngII和内皮素-1(ET-1)表达,促进心肌细胞肥大和胶原产生,体内水、钠潴留,进一步损害心脏舒缩功能,导致心肌纤维化、心室重构和心肌肥厚<sup>[27]</sup>。

Zhao等<sup>[28]</sup>研究发现YQFM能可逆性调节与心肌肥大和细胞增殖有关的miR-21-3p和miR-542-3p。在t-BHP诱导的凋亡细胞模型中,YQFM显著提高细胞活力和ATP含量,增加蛋白激酶B(Akt)的磷酸化,具有减轻慢性心力衰竭心脏肥大和细胞凋亡的潜在作用。Pang等<sup>[29]</sup>研究发现YQFM通过抑制p38, JNK和Erk1/2激活,改善心脏功能,减轻结构损伤,氧化应激,细胞凋亡,胶原蛋白沉积和纤维化来减轻左冠状动脉结扎(CAL)导致的心肌损伤,从而抑制与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)激活有关的心肌纤维化。

Li等<sup>[30]</sup>通过研究发现生脉注射液对Ang II诱导的心肌细胞肥大的影响,结果发现生脉注射液通过促进AMPK的磷酸化抑制Ang II诱导的心肌肥大和细胞凋亡。

Li等<sup>[31]</sup>建立冠状动脉结扎诱导的心衰小鼠,探讨YQFM对CAL诱导的心力衰竭影响的潜在机制,结果发现YQFM通过增加CAL诱导的心力衰竭小鼠和离体外膜脂肪组织(EAT)14 d循环蛋白的含量激活AMPK, PI3K/Akt通路和抑制MAPKs信号通路抑制心肌细胞凋亡,从而改善CAL诱导的心力衰竭。

## 2.3 抑制细胞外基质的重构

在心衰进展过程中,细胞外基质(EMC)合成与降解失衡,使心肌细胞间质蛋白结构与成分发生改变,从而导致心肌组织形态、结构功能的异常。存在于心肌中的基质金属蛋白酶(MMPs)活性的增强是心室重构的始动因素<sup>[32]</sup>。

张秋月等<sup>[33]</sup>研究表明YQFM能显著降低腹主动脉缩窄法诱导的慢性心力衰竭大鼠MMP-2、MMP-3、MMP-9的含量,升高TIMP-1、TIMP-2的含量,维持MMP-2/TIMP-2动态平衡,抑制MMPs活性,改善慢性心衰大鼠心肌细胞外基质重构的程度,缓解大鼠慢性心衰症状。

Wang<sup>[34]</sup>研究发现血府逐瘀胶囊和生脉胶囊通过防止炎症标志物[ET-1、MMP-9、高敏C反应蛋白(Hs-CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)]增加,从而缓解经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后不稳定型心绞痛患者症状。

## 3 减轻心肌细胞的炎症反应

过度产生的炎症因子,尤其是白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6和TNF- $\alpha$ 会降低心脏收缩电位和心输出量,从而导致心肌细胞凋亡和坏死并促进心肌重塑,最终可能导致慢性心力衰竭恶化<sup>[35-36]</sup>。在慢性心力衰竭发生发展的期间,炎症敏感的核转录因子NF- $\kappa$ B被激活。该因子诱导基因表达,导致炎症因子(如白细胞黏附分子,趋化因子和细胞因子)进一步转录和表达<sup>[37-38]</sup>。

Xing等<sup>[39]</sup>研究YQFM对冠状动脉左前降支结扎诱导的大鼠心力衰竭模型心功能的改善作用,结果表明YQFM能抑制炎症介质(如TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ )的表达。实验同时表征并确认了8种潜在的抗炎成分:人参皂苷Rb<sub>1</sub>、Rg<sub>1</sub>、Rf、Rh<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Ro和Rg<sub>3</sub>。在这些化合物中,人参皂苷Ro被发现是一种新的NF- $\kappa$ B抑制剂,NF- $\kappa$ B的失活和细胞因子的抑制可能是YQFM引起心力衰竭大鼠改善作用的主要机制之一,人参皂苷类主要成分被确定在慢性心力衰竭的治疗中起关键作用。

有实验发现生脉饮能缓解阿霉素诱发心力衰

竭大鼠模型的心脏重塑,其作用机制为生脉饮可以通过降低模型大鼠血清中IL-6和TNF- $\alpha$ 水平及抑制MMPs和人IV型胶原蛋白(COL-IV)的过表达,从而显著缓解与心肌损伤有关的病理变化,降低了心肌纤维化的风险,并抑制了心脏重塑<sup>[40]</sup>。

邢清敏等<sup>[41]</sup>发现生脉散通过调节Toll样受体4(TLR4)和NF- $\kappa$ B蛋白水平抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路下游炎症因子,从而改善扩张型心肌病大鼠心功能障碍、减轻心肌损伤,阻遏心力衰竭发生。也有研究发现人参二醇、人参三醇型皂苷和卵磷脂的组合可通过抑制IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 和细胞间黏附分子的mRNA和蛋白表达,以及减少脂多糖损伤的心脏中的乳酸脱氢酶含量而发挥抗炎作用,阻断NF- $\kappa$ B途径来抑制脂多糖(LPS)诱导的心肌微血管内皮细胞炎症性损伤,从而提出参麦配方治疗心脏疾病的新分子机制<sup>[42]</sup>。

#### 4 结语

生脉方是为益气养阴的代表方,具适用于气阴两虚型心力衰竭。大量文献研究表明生脉方可以改善心脏功能、延缓心室重构,具有抗氧化、抗炎,减少心肌组织胶原沉积,改善能量代谢,抑制心肌细胞凋亡、纤维化等多方面心脏保护作用,从而治疗心衰。在注射用益气复脉、生脉注射液、生脉散、参麦注射液等生脉方制剂中,对注射用益气复脉的基础与应用研究比较多,涉及到药效成分、药理作用、临床应用、质量标志物等各个方面<sup>[43-45]</sup>。

然而,相对于靶点明确的西药,中药的多组分、多靶点、多环节发挥药效的特点,阐明其药理作用机制是一件复杂的工作。目前根据生脉散研制的中成药,注射剂型的注射用益气复脉、生脉注射液等在治疗心衰方面已有相关成分发挥药效的报道,但大多集中于人参皂苷类成分的药理作用研究,而对组方中麦冬、五味子两味中药成分在治疗心衰时发挥的药理作用及其药理机制、靶点等的研究甚少。麦冬皂苷、麦冬多糖、五味子醇甲等重要活性成分在生脉方治疗心衰时所发挥的药理作用及其作用机制值得进一步深入探究。

整体上来说,生脉方治疗心力衰竭的相关作用及其机制的研究取得了很大进展,但是在具体的靶点、量效关系等细节上仍不够深入。在今后关于生脉方治疗心衰的研究应在现有研究基础上加强药效物质基础、量效关系、作用机制与靶点、不良反应等方面的研究。同时,应进一步加强基础与临床研究的结合,应用多学科交叉技术,进一步深入探讨

其作用机理,挖掘生脉方防治心衰的生物标志物,为该类药物临床的精准治疗提供线索和参考依据。

#### 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 张金月,刘启凤,杨柳,等.心力衰竭研究的组学视角[J].药学学报,2020,55(5):832-842.
- [3] 叶青,程晓昱.中医药治疗慢性心力衰竭研究概况[J].中医药临床杂志,2016,28(4):464-467.
- [4] 宋熙彬.中医疗法冠心病慢性心力衰竭的研究进展[J].内蒙古中医药,2020,39(2):139-141.
- [5] 张元素.医学启源[M].北京:人民卫生出版社,1978:196-198.
- [6] 李冀.方剂学[M].北京:高等教育出版社,2014:110-111.
- [7] 王歆璐,尹小星.生脉散治疗慢性充血性心力衰竭研究简况[J].实用中医内科杂志,2013,27(16):70-72.
- [8] Longo D L, Archer S L. Mitochondrial dynamics — mitochondrial fission and fusion in human diseases [J]. New Eng J Med, 2013, 369(23): 2236-2251.
- [9] Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, et al. YiQiFuMai powder injection attenuates coronary artery ligation-induced heart failure through improving mitochondrial function via regulating ROS generation and CaMKII signaling pathways [J]. Front Pharmacol, 2019, 381(10): 12-39.
- [10] 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].中医药学报,2012,40(4):115-117.
- [11] Yang Y, Tian Y, Hu S, et al. Extract of Sheng-Mai-San ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating  $Ca^{2+}$ -calcineurin-mediated Drp1 signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9):1825-1834.
- [12] Zhang G Q, Wang H, Liu W T, et al. Long-term treatment with a chinese herbal formula, Sheng-Mai-San, improves cardiac contractile function in aged rats: the role of  $Ca^{2+}$  homeostasis [J]. Rejuven Res, 2008, 11(6): 991-1000.
- [13] 赵誉,张凤,赵筱萍,等.参麦注射液保护氧化损伤心肌细胞线粒体的机制研究[J].浙江大学学报:医学版,2018,47(5):507-513.
- [14] Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease[J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19(8): 247-252.
- [15] Reddy H K, Tjahja I E, Campbell S E, et al. Expression of matrix metalloproteinase activity in idiopathic dilated cardiomyopathy: A marker of cardiac dilatation [J]. Mol Cell Biochem, 2004, 264(1/2):183-191.
- [16] 郑义,张培影.中医药对心衰心室重构的实验研究进展[J].中国中医急症,2016,25(6):1070-1073.
- [17] Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure [J]. J Renin Angiot Aldost Syst, 2004, 5(1): S7.
- [18] Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic

- peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment [J]. Clin Sci, 1979, 2016, 130(2): 57-77.
- [19] D'Alessandro, Raffaella, Masarone D, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist [J]. Future Cardiol, 2013, 9(4): 519-534.
- [20] 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, 42(11): 2233-2235.
- [21] 詹琰琰. 对慢性心衰大鼠应用生脉散进行治疗的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2015(6): 45-45.
- [22] 张奇峰. 生脉散对阿霉素致心力衰竭大鼠的症状改善作用研究 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14(3): 27-29.
- [23] 徐 琰. 生脉散对慢性心力衰竭大鼠模型心室重构的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2012(3): 47-50.
- [24] 伏 秋. 参附液和参麦液对实验性心衰大鼠血流动力学和心肌 $\beta$ 受体影响的比较研究 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(5): 48-49.
- [25] Consoli C, Gatta L, Iellamo F, et al. Severity of left ventricular dysfunction in heart failure patients affects the degree of serum-induced cardiomyocyte apoptosis. Importance of inflammatory response and metabolism [J]. Int J Cardiol 2013, 167(6): 2859-2866.
- [26] Boffa G M, Zaninotto M, Sartor R, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide [J]. J Cardiov Med, 2009, 10(10): 758-764.
- [27] 王晓敏, 席晓甜, 高增光, 等. 红花黄色素注射液对急性心肌梗死大鼠梗死边缘区血管生成的影响 [A]/中国中西医结合学会微循环专业委员会. 第十五届中国中西医结合学会微循环专业委员会暨第二届中国微循环学会痰瘀专业委员会学术会议资料汇编 [C]. 泸州: 2015, 42.
- [28] Zhao Y, Li Y F, Tong L, et al. Analysis of microRNA expression profiles induced by Yiqifumai injection in rats with chronic heart failure [J]. Front Physiol, 2018, 6(9): 48-56.
- [29] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, et al. YiqiFuMai powder injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202(18): 67-77.
- [30] Li Y P, Ruan X F, Xu X W, et al. Shengmai Injection suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via activation of the AMPK signaling pathway through energy-dependent mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2019, 20(10): 1095-1100.
- [31] Li F, Pang L Z, Zhang L, et al. YiqiFuMai powder injection ameliorates chronic heart failure through cross-talk between adipose tissue and cardiomyocytes via up-regulation of circulating adipokine omentin [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 119(11): 23-35.
- [32] Spinale F G, Coker M L, Bond B R, et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target [J]. Cardiovas Res, 2000, 46(2): 132-144.
- [33] 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.
- [34] Wang J Y, Chu X C, Chen F Y, et al. The effects of Xuefu Zhuyu and Shengmai on the evolution of syndromes and inflammatory markers in patients with unstable angina pectoris after percutaneous coronary intervention: A randomised controlled clinical trial [J]. Evid Bas Compl Altern Med, 2013, 213(9): 1-9.
- [35] Deswal A, Petersen N J, Feldman A J, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. An analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST) [J]. Circulation, 2001, 103(16): 2055-2059.
- [36] Hamid T, Gu Y, Ortines R V, et al. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor- $\kappa$ B and inflammatory activation [J]. Circulation, 2009, 119(10): 1386-1397.
- [37] de Candia A M, Villacorta H, Mesquita E T. Immune-inflammatory activation in heart failure [J]. Arquiv Brasil De Cardiol, 2007, 89(3): 89-92.
- [38] Parish R C, Evans J D. Inflammation in chronic heart failure [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(7): 202-216.
- [39] Xing L, Jiang M, Dong L Y, et al. Cardioprotective effects of the YiqiFuMai injection and isolated compounds on attenuating chronic heart failure via NF- $\kappa$ B inactivation and cytokine suppression [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1): 239-245.
- [40] Zhang K, Zhang J Y, Wang X R, et al. Cardioprotection of Sheng Mai Yin a classic formula on adriamycin induced myocardial injury in Wistar rats [J]. Phytomedicine, 2018, 38(1): 1-11.
- [41] 邢清敏, 陆 曙, 周永华, 等. 生脉散对DCM大鼠的干预作用及对TLR-4/NF- $\kappa$ B炎症信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018(2): 128-134.
- [42] Zhu J Q, Liang Y B, Yue S Q, et al. Combination of panaxadiol and panaxatriol type saponins and ophioponins from Shenmai formula attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in cardiac microvascular endothelial cells by blocking NF- $\kappa$ B pathway [J]. J Cardiovas Pharmacol, 2017, 69(3): 140-146.
- [43] 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.
- [44] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- [45] 李德坤, 苏小琴, 李 智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.