

注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的药理作用及临床应用研究进展

孟 静, 鲁晓燕*

山东省单县中心医院 药学部, 山东 菏泽 274300

摘要: 心力衰竭是世界范围内突出的公共卫生问题。注射用益气复脉(冻干)是由红参、麦冬、五味子经提取纯化后制成的无菌粉末注射剂,具有益气复脉、养阴生津的功效,其治疗心力衰竭取得显著的疗效。收集、分析近十年来注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的药理实验和临床随机对照试验,以阐述其可能的药理作用机制、评价其临床疗效,为今后更加深入地进行基础和临床研究奠定基础,并为更加合理地应用该药提供理论依据。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 心力衰竭; 药理作用; 临床疗效

中图分类号: R285.6, R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1506-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.006

Research progress on pharmacological effects and clinical efficacy of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in treatment of cardiac failure

MENG Jing, LU Xiaoyan

Department of Pharmacy, Shanxian Central Hospital, Heze 274300, China

Abstract: Cardiac failure is a prominent public health problem worldwide. Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) is a sterile powder preparation made from *Radix Ginseng*, *Radix Ophiopogonis* and *Fructus Schisandrae Chinensis* after extraction and purification. YQFM has the functions of supplementing Qi and restoring pulse, nourishing Yin and promoting body fluid. It has remarkable curative effect in treating cardiac failure. The pharmacological experiments and clinical Randomized controlled trial of cardiac failure treated by YQFM in the past ten years were collected and analyzed in order to elucidate its possible pharmacological mechanism and evaluate its clinical efficacy, which will lay a foundation for further basic and clinical research and provide a theoretical basis for the rational use of YQFM.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM); cardiac failure; pharmacological effects; clinical efficacy

心力衰竭(cardiac failure)简称心衰,是心血管疾病发展的不良后果,死亡率较高、预后较差。心力衰竭属于中医理论的“心悸”和“水肿”范畴,现代研究发现中药治疗心力衰竭疗效独特。注射用益气复脉(冻干)是源于经典古方生脉散的中药保护品种,是临床治疗心脏病的常用药^[1]。方剂中红参是君药,可大补元气,复脉固脱、益气摄血;麦冬是臣药,可生津解渴、润肺止咳;五味子是佐药,可敛肺止咳、生津敛汗^[2]。药理研究发现红参能改善心肌收缩力,促进新陈代谢,增强机体的耐氧力;五味子可矫正心力衰竭所致的机体病理异常;麦冬能稳定心肌细胞,具有良好的正性肌力作用;组方中3药

合用通过协同或互补作用,达到增加心肌收缩力,减轻心脏前负荷,维持和改善心肌正常的氧化代谢及能量的平衡,改善心衰症状的效果^[3]。近年来,益气复脉在治疗心衰上应用逐渐增多,并取得显著疗效^[4]。综述近十年来注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的药理作用及其临床应用研究进展,为以后更加深入地进行基础和临床研究奠定基础,并为更加合理地应用该药提供理论依据。

1 药理作用

注射用益气复脉(冻干)可改善心功能,降低脑钠肽(BNP)水平和基质金属蛋白酶(MMPs)系统活性,抑制炎症因子的释放等,其抗心衰机制可能与

收稿日期: 2020-07-02

第一作者: 孟 静(1982—),女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学。Tel: (0530)4691654 E-mail: mengjing726@163.com

*通信作者: 鲁晓燕(1965—),女,本科,主任药师,研究方向为医院药学。Tel: (0530)4691743 E-mail: luxiaoyan0519@163.com

抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活、抑制炎症通路核转录因子(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路的磷酸化相关。

1.1 抑制心肌重构

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关键环节,其中MMPs和组织抑制剂(TIMPs)在EMC降解和胶原网络重建中起决定性作用^[4]。张秋月等^[5]选用90只大鼠建立慢性心力衰竭模型,成模大鼠随机分为6组:空白模型组、卡托普利组(卡托普利片4.88 mg/kg, ig)、生脉组(生脉注射液4 mL/kg, 尾静脉iv)及益气复脉低、中、高(260、520、1 040 mg/kg, 尾静脉iv)剂量组。连续给药14 d后,运用HE染色法观察大鼠心肌组织病理变化,运用蛋白质印迹法检测大鼠心肌组织中心肌MMPs及TIMPs蛋白的表达。结果表明,注射用益气复脉(冻干)组MMP-2、MMP-3、MMP-9降低,TIMP1及TIMP2升高。结论认为慢性心衰大鼠基质金属蛋白酶系统活性增强,使心肌间质胶原纤维增生、胶原网络结构发生改变,进一步导致EMC重构。益气复脉能抑制MMPs活性,重建心肌细胞外基质,缓解慢性心衰大鼠相关症状。

1.2 抑制炎症反应

炎症反应是心血管疾病病理中的重要因素。Xing等^[6]通过结扎冠状动脉左前降支建立大鼠慢性心衰模型,采用UPLC-MS/MS和Elisa法探讨益气复脉对炎症介质因子水平的影响。结果表明注射用益气复脉(冻干)能显著抑制肿瘤坏死因子-(TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1等炎症因子的释放,可通过抑制NF- κ B的表达而减少炎症因子的释放。

网络药理学分析显示影响炎症相关通路靶点的主要成分为2'-羟基异麦冬黄酮A、麦冬黄酮B和麦冬皂苷,这3种成分均源自于方剂中的麦冬^[7]。《神农本草经》中提到麦冬具有“滋阴润肺、降热生津”的功效,且推断该作用其主要通过抑制炎症反应等实现^[8]。

夏远利等^[9]建立小鼠急性肺损伤模型,随机分为对照组、模型组、注射用地塞米松磷酸钠组和益气复脉低、中、高剂量(0.33、0.67、1.34 g/kg)组。给药24 h后,与对照组比较,模型组肺组织损伤及炎症反应严重;与模型组比较,益气复脉组小鼠肺组织损伤及炎症反应缓解,表明注射用益气复脉(冻干)能够明显减少白细胞的浸润和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、髓过氧化物酶(MPO)等炎症介质的释

放,显著增加脂多糖(LPS)损伤大鼠的存活率。

何志明等^[10]将106例冠心病介入治疗后心绞痛患者随机分为对照组和观察组。对照组给予西医常规治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予益气复脉通络方400 mL口服,早晚各1次,连续治疗2周。采用ELISA法检测血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性细胞间ICAM-1和血清基质金属蛋白酶-9(MMPs-9)水平和炎症因子C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-8(IL-8)水平。治疗后益气复脉组可以有效降低VEGF的表达,升高ICAM-1和MMP-9,从而降低炎症反应。

1.3 改善心肌缺血再灌注损伤

Feng等^[11]建立了慢性间歇性缺氧的小鼠模型,用注射用益气复脉(冻干)提取物治疗28 d,结果表明能显著减轻缺氧环境引起的心脏组织内皮细胞肿胀和空泡化,增加心脏收缩功能,提高心肌耐缺氧能力。

有研究发现注射用益气复脉(冻干)可通过调节Ca²⁺抑制线粒体介导的细胞凋亡,减轻心肌缺血诱导的心竭^[10]。Li等^[12]研究显示注射用益气复脉主要作用于MAPK通路中的NF-B、STAT3和MAPK14关键节点,减轻心肌缺血损伤,从而预防和治疗心肌缺血。另有研究报道注射用益气复脉(冻干)的主要成分五味子醇甲对血管内皮有较好的保护作用^[13]。

沈有碧等^[14]将80例气阴两虚型脑肿瘤术后患者随机分为治疗组及对照组各40例。对照组术后予西医常规治疗及甘露醇脱水,治疗组在对照组基础上加用注射用益气复脉(冻干)3.9 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,1次/d,治疗14 d后发现治疗组神经功能缺损改善情况优于对照组($P<0.01$)。认为注射用益气复脉(冻干)中的人参皂苷和麦冬皂苷能提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,从而改善微循环。因此,益气复脉注射液(冻干)具有良好的心肌保护作用。

2 临床应用

2.1 缺血性心肌病/冠心病合并心力衰竭

缺血性心肌病是临床上导致慢性心力衰竭的重要原因。冠心病慢性心力衰竭属于中医的胸痛、气喘、心悸、水肿等范畴,主要是虚实证、其中标实是瘀血水停,本虚是气虚阳虚。

陈洁等^[15]选取急性ST段抬高型心肌梗死急诊冠状动脉成形术(PCI)术后合并心力衰竭同时属气阴两虚证型的患者86例,随机分为对照组和治疗

组(各43例),对照组给予常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用注射用益气复脉(冻干)5.2 g加入5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,1次/d,连用7~10 d,观察两组患者治疗前后心率、血压、血浆N末端钠尿肽前体(NT-proBNP)水平的变化,比较多巴胺使用时间的长短。结果证明注射用益气复脉能有效维持血压水平,降低心率,改善心功能,减少多巴胺使用时间,是治疗急性心肌梗死PCI术后合并心力衰竭的有效药物。

王树录^[16]选取98例冠心病并发心力衰竭患者为研究对象,随机分成观察组和常规组(各49例),常规组予琥珀酸美托洛尔缓释片治疗,观察组在常规治疗基础上加注射用益气复脉(冻干)5.2 g与葡萄糖溶液250 mL静脉滴注,1次/d,疗程均为14 d。治疗后比较两组患者的临床疗效、超声心动图情况、心率及血压结果,结果显示两组患者的左心室射血分数(LVEF)均显著升高,心率、血压均显著降低,且观察组均优于常规组。

2.2 慢性心力衰竭

中医理论认为慢性心力衰竭的病机为本虚标实,虚为气虚,并伴有阴虚阳虚。气虚为始动因素,标实为血瘀、水饮。慢性心力衰竭的治疗以扶正固本为大法,辅以化瘀、利水^[17]。谢娜等^[18]对注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的20个随机对照研究(RCT)进行Meta-分析。结果表明注射用益气复脉能提高临床疗效,增加LVEF及6 min步行距离(6MWT),降低左心室舒张末期内径(LVDD),降低NT-proBNP、BNP水平,注射用益气复脉治疗心力衰竭较常规西药能进一步提高临床疗效,改善患者心功能。

薄艳利等^[19]将80例慢性心力衰竭患者随机分为观察组和对照组(各40例),对照组患者给予常规药物治疗,观察组患者则在此基础上联合应用注射用益气复脉(冻干)5.2 g加生理盐水或5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注,1次/d,疗程均为14 d。治疗前后,测定血清BNP水平,结果表明观察组患者血清BNP下降程度明显高于对照组;患者生活质量评分均有明显提高,联合应用注射用益气复脉(冻干)可以进一步提高疗效,改善患者生活质量。

刘静坡等^[20]进行了注射用益气复脉(冻干)治疗慢性心衰60例的RCT,每组30例。对照组予常用西药,治疗组在对照组药物基础上合用注射用益气复脉2.6 g,于治疗开始前及治疗2周后对CRP、BNP等进行分析,结果两组患者CRP、BNP均较前

降低,组内差异比较差异显著($P<0.05$),治疗后两组间比较有统计学差异($P<0.05$),研究表明注射用益气复脉(冻干)明显减轻心衰患者的临床症状,降低心脏负荷,抑制炎症反应,提高临床疗效。

李显丽^[21]进行了益气复脉治疗心衰426例的RCT,将患者按照随机双盲法分为观察组与对照组(各213例)。对照组用芪苈强心胶囊治疗,观察组加用注射用益气复脉(冻干)5.2 g加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中静滴,1次/d,疗程为2周。观察指标为NT-proBNP、LVEF、CO、6MWT。治疗后观察组NT-proBNP明显低于对照组,而LVEF、CO、6MWT明显高于对照组($P<0.05$)。结果提示注射用益气复脉(冻干)应用在心衰患者中应用可以更好地提高临床疗效,而且对NT-proBNP、LVEF、CO、6MWT改善效果明显,值得临床推广。

3 结语

作为中药新剂型的中药注射剂是中药现代化的标志之一,具有生物利用度高、见效快等优点。注射用益气复脉(冻干)是利用现代制剂技术从红参、麦冬、五味子中提取有效成分而制成的冻干粉针,具有益气养阴、复脉生津的作用^[22]。药理研究显示注射用益气复脉(冻干)能增强心脏收缩力,延缓心肌重塑,同时具有抗氧化、抗炎、改善心肌胶原沉积等作用,其作用机制与调控雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、MAPK及NF- κ B信号通路密切相关^[23]。

大量文献及临床报道表明注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭疗效确切,起效快,基础实验研究为临床应用提供了数据支持^[24]。无论是单用一种药,或联合西药及其他中成药,均取得了明显的临床疗效,为临床治疗心力衰竭提供了有力的证据。然而,目前的临床研究对于其不良反应的报道较少,不知道是试验设计问题,还是该药的不良反应确实少见。由于纳入文献的数量和质量有待提高,仍需进一步开展多中心、大样本的随机对照试验,以考察其治疗心力衰竭的有效性与安全性,进一步指导临床合理用药。

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] 刘鑫馥, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的生脉散作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 219-226.
- [3] 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, 1745.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 焦燕婷, 周垚垚, 陶瑾, 等. 基于网络药理学的注射用益气复脉(冻干)作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 391-397.
- [8] 陈柳, 李梯聪, 胡静波, 等. 橘红麦冬药对的免疫增强实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1481-1483.
- [9] 夏远利, Dolgor S, 吴云皓, 等. 益气复脉改善脂多糖诱导小鼠急性肺损伤作用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 372-379.
- [10] 何志明, 陈冬清, 吕小强, 等. 自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛疗效及对 VEGF、sICAM-1、MMPs-9、炎症因子表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(7): 1306-1308.
- [11] Yang Y, Tian Y S, Hu S Y, 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. Doi: 10.3390/ijms18091825.
- [12] Li F, Zhang Y, Zeng D L, et al. The combination of three components derived from Sheng Mai San protects myocardial ischemic diseases and inhibits oxidative stress via modulating MAPKs and JAK2-STAT3 signaling pathways based on bioinformatics approach [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 21. Doi: 10.3389/fphar.2017.00021
- [13] 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.
- [14] 沈有碧, 郑都, 黄涛, 等. 注射用益气复脉(冻干)在气阴两虚型脑肿瘤术后患者中的应用效果研究 [J]. 新中医, 2019, 51(7): 196-198.
- [15] 陈洁, 苗状状, 杨冠蕊, 等. 注射用益气复脉治疗气阴两虚型急性心肌梗死合并心力衰竭的临床疗效 [J]. 山西职工医学院学报, 2018, 25(8): 27-29.
- [16] 王树录. 益气复脉注射液辅助琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠心病并发心力衰竭的效果 [J]. 临床医学, 2019, 22(2): 22-23.
- [17] 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, 2019, 14(13): 1647-1648.
- [18] 谢娜, 戴小华. 注射用益气复脉治疗心力衰竭疗效的分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(10): 1499-1503.
- [19] 薄艳利, 成金汉, 康竹文, 等. 注射用益气复脉治疗慢性心力衰竭的疗效及对患者生活质量的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1632-1634.
- [20] 刘静坡, 曹昌霞. 注射用益气复脉对慢性心力衰竭患者 CRP、BNP 的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(51): 121-122.
- [21] 李显丽. 注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的临床有效性与安全性 [J]. 临床研究, 2019, 27(8): 135-136.
- [22] 黄霞, 孙琳琳, 梁赵文, 等. 益气复脉注射液联合血塞通注射液治疗老年冠心病不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(6): 783-786.
- [23] 禹海文, 董炎炎, 党瑜华, 等. 益气复脉注射液对非 ST 抬高型急性心肌梗死内皮功能障碍及细胞凋亡因子影响的研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(3): 304-306.
- [24] 徐杨妮, 杨元素, 岳慧杰, 等. 瓜蒌皮注射剂与益气复脉注射剂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定型心绞痛的药理学分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(7): 79-81.