

注射用益气复脉(冻干)对心衰合并药物性低血压大鼠的作用研究

吴丽婷¹, 张家丰², 万梅绪^{3,4}, 李智^{3,4}, 李德坤^{3,4}, 杨晓英^{1*}, 鞠爱春^{3,4*}

1. 天津医科大学 药学院, 天津 300070
2. 鼎泰(南京)临床医学研究有限公司, 江苏 南京 210000
3. 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评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要:目的 探究注射用益气复脉(冻干)(YQFM)对心衰合并低血压大鼠的血压、心功能以及相应生化指标的影响。方法 将SD大鼠进行冠状动脉左前降支手术结扎制备心衰模型, 饲养2周后, 用小动物超声仪检测大鼠心功能筛选造模成功的大鼠, 假手术组进行开胸手术不结扎。心衰大鼠血压最低(均低于90 mmHg)的10只挑选出来作为非药物性低血压-YQFM(470 mg/kg)组, 其余大鼠进行呋塞米(53.35 mg/kg)低血压造模1周(与给药前比较, 血压下降幅度在20 mmHg左右)后, 随机分为模型组(呋塞米53.35 mg/kg), 联合给药: 呋塞米(53.35 mg/kg)+YQFM低、高剂量(470、940 mg/kg)组, YQFM低、高剂量(470、940 mg/kg)组, 各给药组分别ig呋塞米或(和)iv YQFM, 给药2周。超声诊断仪检测大鼠的心功能; 检测大鼠心脏指数(HWI); 从术后1周开始至给药结束监测大鼠血压变化; ELISA法检测各组大鼠血清脑钠肽(BNP)、心钠素(ANP)、血管紧张素II(AngII)、白介素-6(IL-6)、肌酸激酶同工酶(MB)、 β 1肾上腺素受体(β 1AR)含量变化。结果 模型组大鼠心脏有明显的前壁运动异常, 而给药各组心室收缩功能障碍具有不同程度的减轻。与模型组比较, 给药组的E/A值 >1.2 的大鼠占比明显上升; 与模型组比较, 非药物性低血压-YQFM组, YQFM低、高剂量组, 呋塞米+YQFM低、高剂量组LVEF、LVFS均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 各给药组HWI均显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。低血压造模实验后, 各组血压显著降低($P<0.01$), 治疗给药后, 各给药组的血压显著升高($P<0.01$)。与模型组比较, 给药组的BNP、ANP、IL-6、MB和AngII水平显著下降($P<0.01$), 而 β 1AR水平显著升高($P<0.01$)。结论 YQFM可以有效升高心衰大鼠血压, 也能有效地减轻呋塞米用药引起的低血压; YQFM能显著改善心衰大鼠生化指标水平, 抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)的过度激活, 改善炎症症状, 从而改善大鼠的心衰症状。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 心衰合并低血压; 血压; 心功能; 脑钠肽

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1515-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.008

Therapeutic effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection for rats with heart failure and drug-induced hypotension

WU Liting¹, ZHANG Jiafeng², WAN Meixu^{3,4}, LI Zhi^{3,4}, LI Dekun^{3,4}, YANG Xiaoying¹, JU Aichun^{3,4}

1. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
2. Tripod (Nanjing) Clinical Research Co., Ltd., Nanjing 210000, China
3. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Company Limited, Tianjin 300410, China
4. Tianjin Clinical Drug Key Technology Laboratory, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) on blood pressure, cardiac function and corresponding biochemical parameters for rats with heart failure and hypotension. **Methods** The SD rats were subjected to ligating the anterior descending branch of the left coronary artery. After feeding two weeks later, the heart function of the rats was detected by diasonograph and the rats with successful heart failure were picked up to be treated. The sham operation group underwent thoracotomy without ligation. Totally ten heart failure rats with the lowest blood pressure (all lower than 90 mmHg) were selected as

收稿日期: 2019-12-28

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZCC00430)

第一作者: 吴丽婷(1994—), 女, 硕士生, 研究方向为药剂学。Tel: 13821799008 E-mail: 494163446@qq.com

*通信作者: 杨晓英(1971—)女, 教授, 研究方向为药剂学。Tel: 13001324708 E-mail: yangxiaoying@tmu.edu.cn

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

the non drug hypotension YQFM (470 mg/kg) group. The rest of the rats were subjected to furosemide (53.35 mg/kg) hypotension model for one week (compared with before administration, the blood pressure decreased by about 20 mmHg), They were randomly divided into model group (furosemide 53.35 mg/kg), furosemide (53.35 mg/kg) + YQFM low and high dose (470, 940 mg/kg) groups, YQFM low and high dose (470, 940 mg/kg) groups, each group was given furosemide by ig or (and) YQFM by iv for two weeks. After 14 days of administration, the cardiac function of the rats in each group was detected by diasonograph and their heart index (HWI) were examined. Blood pressure were measured from one week after operation to the end of administration. The serum levels of brain natriuretic peptide (BNP), atrial natriuretic peptide (ANP), angiotensin II (Ang II), interleukin-6 (IL-6), creatine kinase isoenzyme (MB) and β 1-adrenergic receptor (β 1ar) were detected by ELISA. **Results** In the model group, the anterior wall motion was obviously abnormal, and the ventricular systolic dysfunction was alleviated in different degrees. Compared with the model group, the proportion of rats with E/A value > 1.2 in the treatment group was significantly increased; compared with the model group, LVEF and LVFS in the non drug hypotension YQFM group, YQFM low and high dose groups, furosemide + YQFM low and high dose groups were significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05, 0.01$). Compared with the model group, the HWI of each treatment group was significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). After hypotensive modeling, the blood pressures of the rats in each group were decreased significantly ($P < 0.01$). After treatment, the blood pressure of the rats in each group was significantly increased ($P < 0.01$). In addition, comparing to the model group, the levels of brain natriuretic peptide (BNP), atrial natriuretic peptide (ANP), interleukin-6 (IL-6), myoglobin (MB), and angiotensin II (Ang II) of the rats in the drug-administered group were significantly decreased ($P < 0.01$). While the β 1 adrenergic receptor (β 1AR) level of these rats was significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion** The blood pressure of CHF rats in the YQFM group could be effectively increased and their hypotensions caused by Furosemide were improved effectively ($P < 0.01$). The biochemical indicators level of the rats in the drug-administered group could be improved significantly, the excessive activation of the renin-angiotensin system (RAS) of these rats were inhibited effectively, and their symptoms of inflammation were improved effectively, thereby the symptoms of heart failure in rats were improved.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; heart failure with hypotension; blood pressure; cardiac function; brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF),是由于各种心脏结构改变或功能性疾病而导致心排出量相对或绝对减少,不能够满足人体正常需求的一种病理性状态。CHF常常是高血压性心脏病、扩张性心肌病、急性心肌梗死、风湿性心脏瓣膜病、先天性心脏病、肺心病等各种心脏病发展的终末结果,也是引起死亡的最主要因素之一^[1]。CHF的临床表现在中医范畴包含心悸、喘症、水肿、痰饮和胸痹^[2-6]。随着我国人口老龄化的逐渐加剧以及高血压、高血脂、糖尿病、冠心病发病率的上升,CHF的发病率、患病率和死亡率均呈持续增长趋势,CHF已成为二十一世纪最危险的心血管疾病^[7]。

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》,CHF伴有液体潴留的患者首选袪利尿剂,临床上最常用呋塞米,然而呋塞米在治疗慢性心衰的过程常易引起低血压的不良反应。注射用益气复脉(冻干)(YQFM),其来源于中药古方生脉散,由红参、麦冬和五味子组成。YQFM功能主治为益气复脉,养阴生津,适应症包括冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证和冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证。临床上多用于冠心病、心绞痛所致的心力衰

竭^[8-12]。本实验首先选用心衰经典模型冠状动脉结扎手术造模形成CHF大鼠,用呋塞米进行低血压造模,从而模拟临床使用呋塞米类利尿剂治疗CHF时所引起的低血压不良反应,然后给予不同方案的给药治疗,观察CHF大鼠的血压变化情况以及心衰症状,为临床精准使用YQFM提供数据支持。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级健康雄性SD大鼠140只,体质量为200~220g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验生产许可证号SCXK(京)2016-0006。

1.2 药品与主要试剂

YQFM(天津天士力之骄药业有限公司,批号20170311,规格650mg/支);呋塞米(江苏亚邦爱普森药液有限公司,批号1903020,规格20mg/瓶);异氟烷(友诚生物科技有限公司);生理盐水(石家庄四药有限公司);青霉素钠(山东圣旺药业股份有限公司)。大鼠脑钠肽(BNP)、心钠素(ANP)、血管紧张素II(AngII)、白介素-6(IL-6)、肌酸激酶同工酶(MB)试剂盒(南京建成生物工程研究所);大

鼠 $\beta 1$ 肾上腺素能受体($\beta 1AR$)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。

1.3 实验仪器

八通道无创血压仪,美国 KENT 公司;高速冷冻离心机,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;多功能酶标仪,瑞士 TECAN 公司;迈瑞 M9 彩色多普勒超声诊断仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;小动物麻醉机;手术器械(均经过乙醇消毒)。

2 方法

2.1 CHF 动物模型的建立^[13-14]

取 10 只正常大鼠进行开胸手术不结扎,作为假手术组。另外 130 只大鼠通过小动物麻醉机用异氟烷进行诱导麻醉,将麻醉后的大鼠仰卧位固定在手术板上,在大鼠胸部左侧 2~5 肋处剃毛,碘伏擦拭,用手术剪在 3~4 肋处剪开皮层,逐层钝性分离肌肉层,暴露出肋骨后,在心脏跳动最明显的肋间间隙,挤出心脏,在左心耳根部下方用 6/0 缝合线进行结扎。结扎后将心脏送回胸腔内,挤出空气,用止血钳夹住剪开的两侧皮层,观察大鼠呼吸恢复,进行缝合。在手术过程中使心脏在外的暴露时间尽可能短,从而尽可能避免气胸的形成。缝合结束后,用碘伏擦拭缝合处,置于取暖器旁,观察 5~10 min,在这个时间内大鼠若出现急性心肌梗死症状,可进行心脏按摩,或可抢救成功。待大鼠恢复意识后,即可进食进水,放回饲养处。

2.2 实验动物分组和给药方案

大鼠术后共存活 85 只大鼠,饲养恢复 1 周后进行血压检测。术后半个月,进行彩色多普勒超声诊断仪(简称超声诊断仪)检测,E/A 值过大是心脏舒张功能障碍的指标,实验选取 E/A 值小于 1.2 的大鼠入组^[15],确定心衰造模成功的大鼠共有 66 只。其中血压最低(均低于 90 mmHg)的 10 只大鼠挑选出来作为非药物性低血压-YQFM(470 mg/kg)组(心衰低血压的大鼠,无需进行低血压造模单独入组)。剩余 56 只大鼠(血压均在 110~130 mmHg)随机分为呋塞米(53.35 mg/kg)+YQFM 低、高剂量(470、940 mg/kg)组和 YQFM 低、高剂量(470、940 mg/kg)组及模型组(呋塞米 53.35 mg/kg)。分组后,除假手术和非药物性低血压-YQFM 组外,其他各组均进行呋塞米(53.35 mg/kg)低血压造模 1 周(与给药前比较,血压下降幅度在 20 mmHg 左右),造模结束后,各给药组分别 ig 呋塞米或(和)iv YQFM,给药 2 周。

2.3 彩色多普勒超声诊断仪检测心功能

大鼠术后半个月用超声诊断仪检测大鼠心脏的 E 峰(舒张早期心室充盈速度最大值)和 A 峰(舒张晚期心室充盈速度最大值),计算 E/A 值。给药治疗 14 d 以后再次以超声诊断仪检测大鼠心功能变化。左室短轴缩短率(LVFS)和射血分数(LVEF)是心功能重要黄金指标。

$$LVFS = (\text{舒张期心室内径} - \text{收缩期心室内径}) / \text{舒张期心室内径}$$

$$LVEF = (\text{舒张期心室容积} - \text{收缩期心室容积}) / \text{舒张期心室容积}$$

2.4 心脏指数的测定

大鼠给药治疗结束后,称体质量(BM)。解剖,开胸取出心脏,称全心湿质量(Heart Mass, HM)。计算心脏指数(HWI)=HM(mg)/BM(g)。

2.5 大鼠尾部血压监测

打开仪器预热 10 min,将大鼠放入固定套中,将事先连接好仪器的压力套管按顺序套在大鼠尾巴根部。待其稳定后开始检测血压,每次检测 15 遍,数据保存为 Excel 格式。术后 1 周开始检测心衰造模大鼠的血压,将大鼠分为 3 组,每天测 1 组大鼠,3 d 1 个轮回,测 3 个轮回后,得出术后大鼠的基础血压,继而进行低血压造模给药后,监测两个轮回,得出降压后的血压,最后进行给药治疗,监测 5 个轮回,得出治疗给药后的血压。

2.6 大鼠血清 BNP、ANP、Ang II、 $\beta 1AR$ 、MB、IL-6 含量检测

给药治疗 14 d 以后,用小动物麻醉机以异氟烷进行麻醉,大鼠进行解剖,腹主动脉取血 6~8 mL,在冰盒中静置 30 min,用高速冷冻离心机以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,取上层血清,采用酶联免疫检测法(ELISA),按照各试剂盒说明书操作,用多功能酶标仪在相应波长处(450 nm)检测大鼠血清中 BNP、ANP、Ang II、 $\beta 1AR$ 、MB、IL-6 的吸光度,以 ELISACalc 软件拟合标准曲线,从而计算各指标的相应浓度。

2.7 统计学处理

采用统计学分析软件 SPSS 19 对各项数据进行统计学处理,数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的比较应用单因素方差(one-way ANOVA)分析,各组组间两两比较方差齐性检验证明均齐,之后用 SNK 法统计。

3 结果

3.1 造模后超声诊断仪检测

给药治疗 14 d 后,再次以超声诊断仪检测各组大鼠(每组 6 只)心功能,结果见图 1 和表 1。如图 1

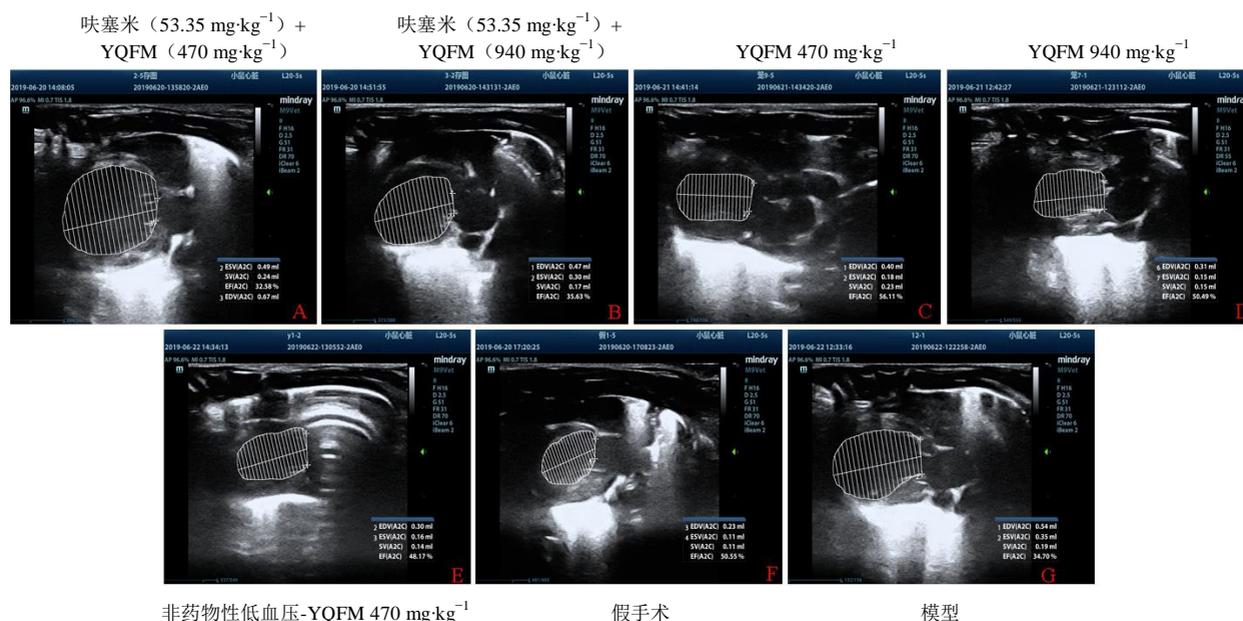


图1 各组大鼠治疗后的心脏功能超声检查

Fig. 1 Picture of cardiac function after treatment in each group

表1 各组CHF大鼠治疗后的E/A值

Table 1 E/A values of CHF rats after treatment

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	E/A > 1.2	LVFS%	LVEF/%
假手术	—	100%	31.25±3.28	64±4
非药物性低血压-YQFM	470	100%	30.34±1.16 [#]	57±8 [#]
模型	—	33%	16.21±4.32 ^{**}	35±6 ^{**}
YQFM	470	33%	25.42±2.73 [#]	42±5 ^{***}
	940	100%	26.33±1.63 [#]	47±6 ^{***}
呋塞米(53.35 mg·kg ⁻¹)+YQFM	470	67%	28.32±2.81 [#]	49±6 ^{***}
	940	100%	29.24±2.63 [#]	54±2 ^{***}

与假手术组比较: *P<0.05 **P<0.01; 与模型组比较: #P<0.05 ##P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs sham group; #P<0.05 ##P<0.01 vs model group

所示,模型组大鼠心脏有明显的前壁运动异常,而给药各组心室收缩功能障碍具有不同程度的减轻。如表1所示,与假手术组比较,模型E/A值>1.2大鼠比例明显下降;与模型组比较,给药组的E/A值>1.2的大鼠占比明显上升。与假手术组比较,模型组LVEF、LVFS显著降低,差异有统计学意义(P<0.01);与模型组比较,非药物性低血压-YQFM组, YQFM低、高剂量组,呋塞米+YQFM低、高剂量组LVEF、LVFS均显著升高,差异有统计学意义(P<0.05、0.01)。结果表明,给予YQFM后可以有效地改善CHF大鼠的心功能。

3.2 对大鼠HWI的影响结果

HWI是评价心功能不全程度的指标,HWI越大说明其心肌肥厚程度越明显。如表2所示,与假手术比较,模型组HWI显著升高(P<0.01);与模型组

表2 各组CHF大鼠治疗给药后的HWI

Table 2 HWI of CHF rats after treatment

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	HWI/(mg·g ⁻¹)
假手术	—	2.66±0.14
模型	—	3.30±0.27 ^{**}
非药物性低血压-YQFM	470	2.77±0.11 [#]
YQFM	470	2.93±0.17 [#]
	940	2.84±0.23 [#]
呋塞米(53.35 mg·kg ⁻¹)+YQFM	470	3.01±0.13 [#]
	940	2.86±0.12 [#]

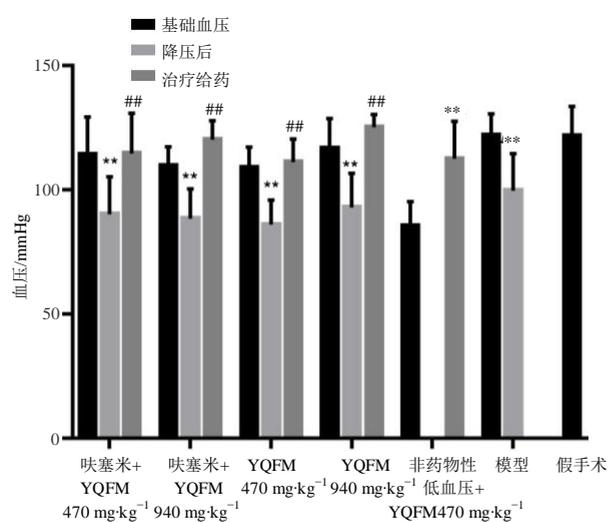
与假手术组比较: **P<0.01; 与模型组比较: #P<0.05 ##P<0.01

**P<0.01 vs sham group; #P<0.05 ##P<0.01 vs model group

比较,各给药组HWI均显著降低(P<0.05、0.01)。结果表明,给药组均可以有效地改善CHF大鼠的心肌肥厚症状。

3.3 对CHF大鼠血压的影响结果

各组大鼠经呋塞米低血压造模前后以及给药后(除假手术组)的血压变化见图2。经大剂量呋塞米给药后的各组大鼠血压均明显降低($P < 0.01$),降低幅度为(23.9±2.45) mmHg,说明大剂量给予呋塞米后确实能造成血压下降现象。降压后的大鼠经过iv YQFM 治疗后,YQFM 低、高剂量与呋塞米+YQFM 低、高剂量组血压值均得到明显回升($P < 0.01$);非药物性低血压-YQFM 组大鼠治疗后血压与之前的基础血压比较,也显著升高($P < 0.01$)。说明YQFM对CHF自身低血压和呋塞米造模形成的低血压均有一定升压作用。



与基础血压比较: ** $P < 0.01$; 与降压后比较: ## $P < 0.01$
 ** $P < 0.01$ vs basal blood pressure; ## $P < 0.01$ vs group after hypotension

图2 各组大鼠的基础血压、降压后血压以及治疗给药后的血压水平

Fig. 2 Basic blood pressure and the blood pressure level after anti-hypertension or treatment

3.4 对CHF大鼠血清中BNP、ANP、AngII、β1AR、MB、IL-6水平的影响

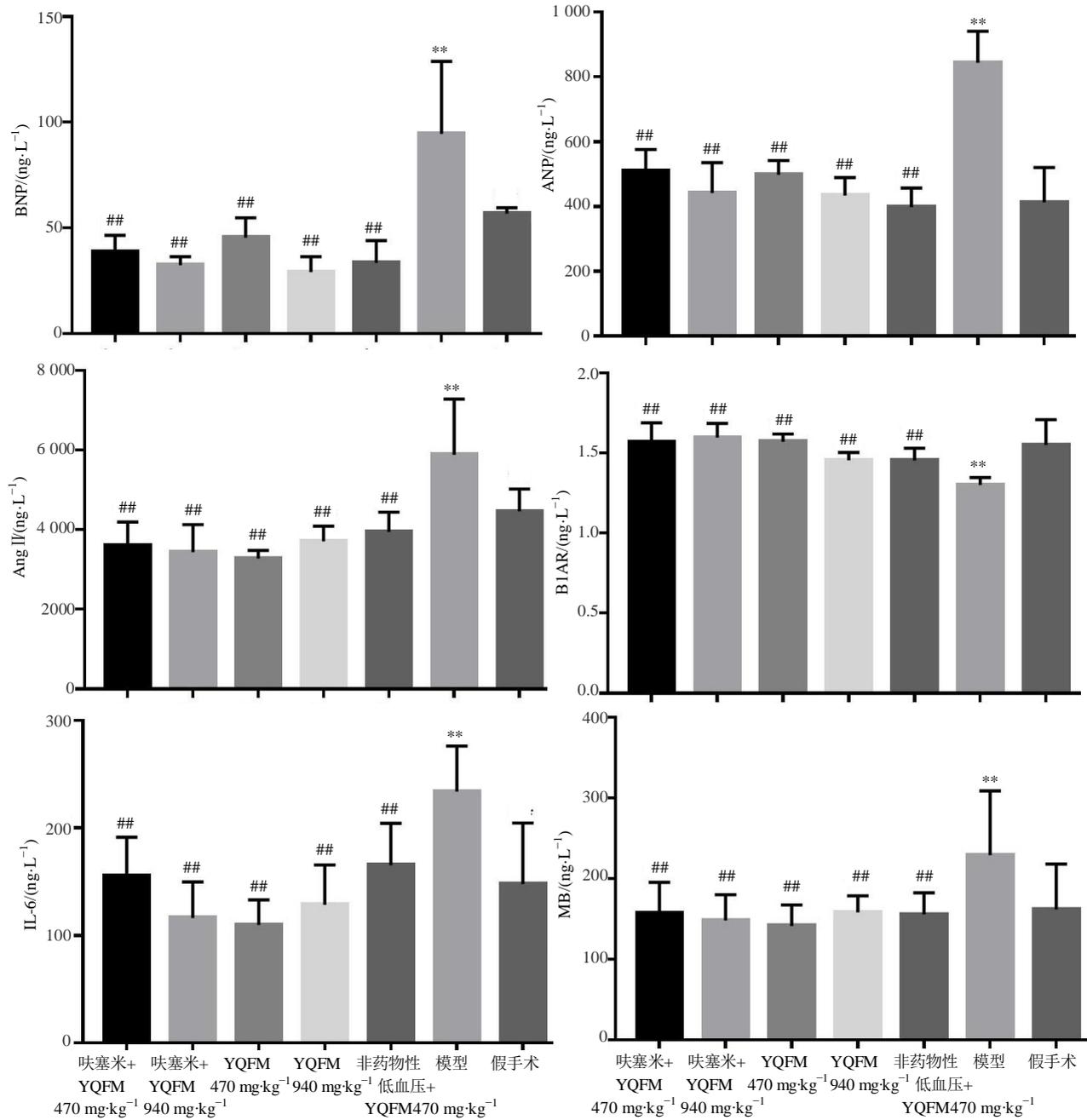
各组大鼠血清中生化指标的浓度见图3。与假手术组比较,模型组BNP、ANP、AngII、MB、IL-6在血清中的水平显著升高、β1AR在血清中的水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,给药组的BNP、ANP、AngII、MB、IL-6在血清中的水平显著下降($P < 0.01$),β1AR在血清中的水平显著升高($P < 0.01$)。结果表明,YQFM 低、高剂量与呋塞米+YQFM 低、高剂量都可以显著地降低CHF大鼠血清中BNP、ANP、AngII、MB、IL-6的浓度,而显著地升高β1AR在血清中的浓度,表明YQFM单独使用或是联用呋塞米都可以有效地改善CHF大鼠的心衰症状。

4 讨论

本研究采用冠状动脉左前降支结扎的方法建立了CHF大鼠模型,对大鼠以大剂量呋塞米进行低血压造模(除假手术组和非药物性低血压-YQFM组),给药治疗14 d,最后解剖大鼠,取血取材。实验全程进行血压监测,然后以超声诊断仪检测大鼠心功能,以ELISA法检测血清中相关的生化指标含量,测定大鼠HWI值。结果表明,与模型组比较,呋塞米+YQFM组可以有效的改善心衰症状,还具有明显的升压作用,可有效缓解大剂量呋塞米引起的低血压现象。实验中还发现,YQFM对心衰大鼠的治疗效果与联合给药组相差不大,说明YQFM单独使用也可以有效的改善心衰症状。此外,非药物性低血压-YQFM组的治疗结果表明,YQFM对非药物性低血压心衰大鼠同时具有改善心衰和调节血压的作用。综上,YQFM可以有效地改善心衰症状,并且在与呋塞米联合使用协同治疗心衰的过程中,可以有效地减缓呋塞米给药引起的低血压不良反应。

YQFM由红参、麦冬、五味子3味中药组成,其中红参主要成分是人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro和Rg₃,有文献表明这些成分主要有抗炎作用,并且可能以调节MAPKs信号通路的方式减轻心肌重塑和心衰,同时红参对血压有双向调节的作用^[16-18]。本实验结果也印证了YQFM确实有增强心肌功能以及升压的疗效。麦冬主要成分是麦冬皂苷以及一些多糖,主要具有保护心肌细胞、增加机体免疫力的作用^[19]。而五味子的主要成分五味子醇甲对血管内皮具有较好的保护作用,其较好的抗炎、抗氧化作用也曾被文献报道^[16],本实验认为一系列炎症因子的改善与五味子相关性较大。临床研究表明,YQFM具有良好的抗心衰、抗心肌缺血缺氧以及保护心肌作用,根据已有的研究以及本实验的一些测试指标的验证,这3种主要成分的药效均有体现,所发挥的综合疗效更加适用于临床的需求^[20]。

在测试指标的选择方面,所选择的BNP和ANP都属于肽类激素,可以直接反应心功能,是临床上心力衰竭症状的黄金检测指标。BNP主要由心室细胞分泌,其主要作用是利钠、利尿、扩血管和降低血压;而ANP主要由心房细胞合成并且释放,其主要作用是使血管平滑肌舒张和促进肾脏排钠,排水。在心脏病理状态下,机体自我调节机制启动,增加BNP和ANP释放,使血管扩张,达到抑制心肌



与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs sham group; # $P < 0.01$ vs model group

图3 各组大鼠生化指标的浓度

Fig. 3 Concentration of biochemical indicators in each group

细胞肥厚,缓解心脏负荷的作用,从而改善心力衰竭的症状^[21-22]。因此,当心衰症状经过治疗而得到改善后,这2种激素的含量下降。实验结果表明,YQFM可以有效地降低BNP和ANP的含量,说明YQFM可以有效地改善心衰大鼠的心功能,减轻心衰症状。

有研究表明,心衰是由于肾素-血管紧张素(RAS)系统过度激活而引起的。AngII是RAS系统的主要活性物质,其主要作用包括兴奋交感神

经,维持血管张力以及促进醛固酮的分泌,其主要通过自分泌或是旁分泌系统,诱发心肌细胞肥大,组织纤维化和血管增生,导致心衰的形成^[23]。而 β 1AR可通过激活ERK1/2通路, β 1AR水平的下降会诱发心肌肥大,并且目前已有文献证实, β 1AR含量的高低与正常血压的维持有直接联系,因而 β 1AR的水平降低成为了心衰的主要成因之一^[24-25]。根据实验结果可得出,YQFM可以有效地提高 β 1AR水

平,从而改善心肌肥大的问题,改善心衰症状。慢性心衰的形成和发展过程中,不仅RAS过度激活,而且细胞炎症因子也会过度表达。IL-6是属于白细胞介素的一种细胞炎症因子,研究表明IL-6在心衰过程中参与了心肌细胞肥厚和凋亡的过程^[26]。而MB是急性心肌梗死的指标,与心肌炎症的关系密切相关^[27]。实验结果表明,YQFM可以有效地降低IL-6和MB的含量,说明YQFM可以有效地改善炎症状况,从而使心衰症状得到缓解。

中医认为心力衰竭是由心力阳虚、阴虚所致,并常伴水饮和血瘀。YQFM的主要成分中红参可以补元气,五味子敛元气,麦冬可养阴生津,三者互相作用,可以有效地缓解气阴两虚形的慢性心力衰竭所引起的心悸、气短、胸闷隐痛症状。本研究根据实验结果得出,YQFM在治疗CHF大鼠时,主要是通过降低BNP和ANP的含量来改善心功能,其次,YQFM还可通过抑制RAS系统和炎症因子的过度激活,改善心衰症状和升高血压,从而减缓心衰治疗药物呋塞米的低血压不良反应。YQFM的抗心衰和调节血压的作用可能是通过多靶点,多途径,多种成分共同作用的结果,其确切的作用机制仍须进一步深入探究。

参考文献

- [1] 孙雪梅,白文伟.慢性心力衰竭诊治的研究进展[J].检验医学与临床,2016,13(8):1139-1142.
- [2] 努尔扎代木·麦麦提,李鹏.慢性心力衰竭中医药研究进展[J].新疆中医药,2019,37(1):163-166.
- [3] 赵松盛,郝征.中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J].内蒙古中医药,2019,38(3):116-118.
- [4] 胡琼文,白贺霞,边文贵.中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J].新疆中医药,2018,36(5):80-83.
- [5] 朱敏,李思宁.中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J].中成药,2018,40(8):1804-1807.
- [6] 孙许涛,姜德友,陈飞,等.中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J].中医学报,2018,33(3):496-499.
- [7] 邢作英,王永霞,朱明军.慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病因[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(10):937-938.
- [8] 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: 67-77.
- [9] 蒋寅,商洪才.注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心衰的临床证据及效应机制[J].世界科学技术(中医药现代化),2018,20(12):2141-2144.
- [10] 薄艳利,成金汉,康竹文.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.
- [11] Xia Y L, Dolgor S, Jiang S Y, et al. YiQiFuMai lyophilized injection attenuates particulate matter-induced acute lung injury in mice via TLR4-mTOR-autophagy pathway [J]. Biomedicine Pharmacother, 2018, 108: 906-913.
- [12] 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.
- [13] 高金环,张红,杨洪军,等.冠状动脉结扎模型大鼠制作的经验体会[J].中国中医急症,2018,27(12):2242-2244.
- [14] 张宇.腹主动脉狭窄与冠状动脉结扎建立慢性心衰大鼠模型的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(12):29-30.
- [15] 李洁白,王臻,董昕,等.补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌钙转运蛋白SERCA2a及受磷蛋白的影响[J].环球中医药,2018,11(7):1009-1013.
- [16] 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.
- [17] 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,2013,5(22):56-57.
- [18] 寇志刚,李媚,刘丽娟,等.持续植物状态下低血压1例[J].光明中医,2013,28(5):1017-1018.
- [19] 彭婉,马骁,王建,等.麦冬化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2018,49(2):477-488.
- [20] 李陆军,张家丰,万梅绪,等.注射用益气复脉(冻干)对大鼠离体胸主动脉的作用及其机制研究[J].药物评价研究,2019,42(7):1304-1308.
- [21] 张楠,李铁军,李鲲鹏,等. β 受体阻滞剂卡维地洛、美托洛尔对心力衰竭大鼠体液因子及ANP、TNF- α 、IL-6、NE的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(24):6072-6074.
- [22] 李静.探讨BNP与诊断心衰及判断心衰程度之间的相关性[J].全科口腔医学电子杂志,2019,6(20):179.
- [23] 李杨,高晶,贾海波,等.加味真武汤对慢性心衰大鼠心肌结构及炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(6):1040-1043,1154.
- [24] 颜旭,刘春华,庄红,等.强心安神汤对慢性心衰大鼠AngII及AT1mRNA表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):393-396.
- [25] 杜霞.自发性高血压大鼠 β_1 AR基因甲基化表达差异的影响及血压相关性研究[D].长沙:中南大学,2011.
- [26] 王赛,胡焯,包斯图.黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室重构、心室肌细胞凋亡及 β_1 -AR/PKA/CaMKII信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(9):140-144.
- [27] 李琳,李玉成,王龙安,等.NT-proBNP联合肌红蛋白对心力衰竭的诊断价值[J].现代预防医学,2013,40(5):975-977.