

注射用益气复脉(冻干)对心血管系统的药理及临床研究进展

杜 韩¹, 孟昭平^{2, 3}, 原 景¹, 万梅绪^{2, 3}, 张燕欣^{2, 3}, 李 智^{2, 3}, 李德坤^{2, 3}, 鞠爱春^{2, 3*}, 叶正良^{4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

4. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

摘要: 注射用益气复脉(冻干)来源于生脉散, 经现代工艺提取而制成的无菌冻干粉针, 具有益气复脉、养阴生津的功效。药理研究表明其能改善线粒体功能、抑制心肌重塑、减轻心肌细胞炎性反应等, 临床上主要用于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的治疗。归纳总结了近年来注射用益气复脉(冻干)在抗心力衰竭、冠心病心绞痛、心肌梗死和调节血压方面的药理作用及临床应用, 为其基础研究及临床应用提供参考。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 心力衰竭; 冠心病心绞痛; 心肌梗死; 血压

中图分类号: R285.5, R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)11-2300-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.002

Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on cardiovascular diseases

DU Han¹, MENG Zhaoping^{2, 3}, YUAN Jing¹, WAN Meixu^{2, 3}, ZHANG Yanxin^{2, 3}, LI Zhi^{2, 3}, LI Dekun^{2, 3}, JU Aichun^{2, 3}, YE Zhengliang⁴

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

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

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

4. Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Yiqi Fumai Lyophilized Injection is from Shengmai Powder, which is extracted by modern technology and made of sterile freeze-dried powder needles. Yiqi Fumai Lyophilized Injection has the functions of supplementing Qi and restoring pulse, nourishing Yin and promoting body fluid. Pharmacological studies have shown that it can improve mitochondrial function, inhibit myocardial remodeling, reduce inflammatory response of myocardial cells and so on. It is mainly used in clinical cardiovascular diseases such as coronary heart disease fatiguing angina pectoris and chronic cardiac insufficiency. This paper summarized the pharmacological and clinical effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on heart failure, coronary heart disease angina pectoris, myocardial infarction and blood pressure in recent years, so as to provide some reference for basic research and clinical application in the future.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; heart failure; coronary heart disease angina pectoris; myocardial infarction; blood pressure

注射用益气复脉(冻干)的处方来源于经典古方生脉散, 由红参、麦冬、五味子3味药组成。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^[1-2]。现阶段, 注射用益气复脉(冻干)在临床上主要用于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的治疗, 并且与常规的西药治疗联用能够取得更佳的临床效

收稿日期: 2021-08-02

第一作者: 杜 韩, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中药药理及药物分析。E-mail: 2785501644@qq.com

*共同通信作者: 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

叶正良, 男, 研究员, 研究方向为中药质量标准。E-mail: yezl@tasly.com

果,如改善患者的体征、心脏功能指标,减轻心肌损伤程度,保护血管内皮功能,改善血流动力学,调节血压水平,提高患者的生活质量,减少用单纯化学药治疗所引起的副作用^[3-4]。其在心血管疾病方面也有相关的药理研究,如注射用益气复脉(冻干)能够改善线粒体功能,抑制心肌重塑,减轻心肌细胞炎性反应等^[5]。近年来,注射用益气复脉(冻干)在心血管系统疾病的治疗中被广泛应用,且疗效显著,因此本文总结了注射用益气复脉(冻干)在抗心力衰竭、冠心病心绞痛、心肌梗死、调节血压等方面的药理作用及临床应用,为今后的基础和临床研究提供依据,使其能够在临床应用中取得更好的疗效,提高用药的安全性。

1 抗心力衰竭

药理研究发现注射用益气复脉(冻干)能够改善心衰动物模型心功能,抑制心肌重构,减轻心肌细胞凋亡与肥大,改善心肌细胞的能量代谢,其与多种信号通路有关;在临床上,其能改善患者心功能,减轻心脏负荷,降低炎症因子水平等,提高患者的生活质量。

1.1 药理作用

Zhang等^[6]研究探讨注射用益气复脉(冻干)对冠状动脉结扎致心衰大鼠和新生大鼠心室肌细胞(NRVMs)24 h氧糖剥夺缺氧模型的影响及机制。在体内实验中,分别给模型大鼠ip注射用益气复脉(冻干)0.13、0.26、0.53 g/kg,体外实验用25~800 μg/mL的注射用益气复脉(冻干)处理缺氧细胞。结果表明,注射用益气复脉(冻干)能够改善线粒体形态,增加膜电位,抑制活性氧(ROS)的生成和动力蛋白相关蛋白1(p-Drp1)的磷酸化,同时,也可以下调钙电压门控通道亚单位α1C(CACNA1C)的表达和钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(p-CaMKII)的磷酸化,说明注射用益气复脉(冻干)通过抑制ROS的生成和CaMKII信号通路改善心力衰竭小鼠线粒体功能。

Li等^[7]研究注射用益气复脉(冻干)对冠状动脉结扎诱导的心力衰竭小鼠的影响及其潜在机制,比较ip不同剂量0.13、0.26、0.53 g/kg及相同剂量不同结扎时间对小鼠的影响,结果表明注射用益气复脉(冻干)调节心外膜脂肪组织(EAT)中网膜素的分泌,然后通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)的激活和MAPKs信号通路的抑制减轻心肌细胞的凋亡,从而改善心力衰竭。Pang等^[8]探究注射用益气复脉(冻

干)对冠状动脉结扎所致ICR小鼠心肌重构和心力衰竭的治疗作用及其机制,结果显示ip注射用益气复脉(冻干)0.53 g/kg能改善心衰小鼠左心室功能,抑制心肌细胞氧化应激、凋亡、纤维化,最终抑制心脏重塑,研究表明注射用益气复脉(冻干)可以通过抑制MAPKs信号通路来改善心脏重构和心力衰竭。

Zhao等^[9]研究注射用益气复脉(冻干)在治疗慢性心力衰竭(CHF)中的miRNA表达谱,建立冠状动脉结扎CHF模型大鼠,采用miRNA芯片和生物信息学分析来研究差异表达的微小核糖核苷酸,经ip注射用益气复脉(冻干)5 mg/(kg·d)后,发现了7个可逆调节的微小核糖核苷酸,其中,miR-21-3p和miR-542-3p分别与心肌肥厚和细胞增殖相关;采用体外血管紧张素II诱导的心肌细胞肥大模型和对叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的H9c2心肌细胞氧化应激模型,研究注射用益气复脉(冻干)的抗肥大和抗凋亡作用,结果表明2.5 mg/mL能够提高细胞活力,提高ATP水平,保护心肌细胞,减轻细胞肥大程度。

Xing等^[10]通过冠状动脉结扎建立心力衰竭模型探讨注射用益气复脉(冻干)对心脏的保护作用及其相关抗炎机制,并且在体外对其生物活性成分进行了研究。结果显示,大鼠iv注射用益气复脉(冻干)100 mg/(kg·d)能够抑制核因子-κB(NF-κB)的激活,抑制炎症因子的表达,改善心衰大鼠的心功能,同时发现了8种抗炎成分,分别是人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro和Rg₃,并且首次发现人参皂苷Ro是一种新的NF-κB抑制剂。

1.2 临床应用

韦玲等^[11]研究比索洛尔联合注射用益气复脉(冻干)治疗充血性心力衰竭的效果,对106例患者进行研究,对照组53例患者po富马酸比索洛尔5 mg/d、1次/d治疗,治疗组53例加用注射用益气复脉(冻干)5.2 g/d,静脉滴注治疗14 d,以心功能、6 min步行距离(6MWD)、炎症因子水平、氧化应激指标水平、基质金属蛋白酶相关指标等为评价标准,结果表明,联合用药可以明显改善患者心功能,6MWD增加,炎症因子水平明显降低,氧化应激反应得到减轻,基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平明显降低,金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)明显升高。

李显丽^[12]研究注射用益气复脉(冻干)对心衰的临床疗效,对426例心力衰竭患者进行研究,对照组213例患者po芪苈强心胶囊4粒/次、3次/d,观察

组213例在此基础上静脉点滴注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL生理盐水,治疗14 d,结果显示,观察组的N端前脑钠肽(NT-proBNP)降低程度高于对照组,左心室射血分数(LVEF)、每分搏出量(CO)、6MWT水平则高于对照组,有效率更高。

寇培军^[13]研究地高辛片联合注射用益气复脉(冻干)对CHF的治疗效果,对已确诊为CHF的84例患者进行研究,对照组及观察组各42例,在强心药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等常规治疗的基础上,对照组*po*地高辛片0.25 mg/次、1次/d,观察组在对照组的基础上联合应用注射用益气复脉(冻干)3.9 g+250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注1次/d,治疗14 d,结果观察组的LVEF和临床有效率显著提高,改善了心功能。刘静坡等^[14-15]研究注射用益气复脉(冻干)对CHF患者的治疗效果,对60例CHF患者进行研究,对照组30例患者给予化学药治疗,治疗组30例在此基础上滴脉滴注注射用益气复脉(冻干)2.6 g+250 mL 5%葡萄糖注射液,如患者有糖尿病,则将其在生理盐水中溶解,结果表明,治疗组C反应蛋白(CRP)、B型脑钠肽(BNP)显著降低,说明注射用益气复脉(冻干)可以改善心功能,降低心脏负荷等,具有较好的临床疗效。

王才进等^[16]探讨注射用益气复脉(冻干)联合左西孟旦对CHF患者的心功能、血流动力学及炎症因子的相关影响,对100例CHF患者进行研究,对照组50例患者用左西孟旦注射液静脉滴注治疗,观察组50例在此基础上加滴注射用益气复脉(冻干)1.3 g+250 mL 5%葡萄糖注射液1次/d,疗程14 d,研究表明联合用药可以显著降低BNP水平,增加每搏心输出量(SV)、LVEF和6MWT,心功能得到改善,抑制血浆炎症因子水平。任华^[17]评价注射用益气复脉(冻干)的治疗效果,对88例CHF患者进行治疗,对照组44例患者进行利尿、扩血管、强心、 β -受体阻滞剂、螺内酯、血管紧张素转换酶抑制剂等西医治疗,治疗组44例在此基础上加用注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL 5%葡萄糖液,静脉滴注治疗14 d。结果显示,治疗组患者的左心室收缩末期内径(LVESD)、LVEF、NT-proBNP均得到明显改善。薄艳利等^[18]研究注射用益气复脉(冻干)治疗CHF的疗效及患者生活质量的影响,对80例CHF患者进行研究,随机分为2组,对照组及观察组各40例,对照组给予常规治疗,观察组在此基础上静脉滴注注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL生理盐水、

1次/d,治疗14 d,结果联合用药组患者BNP水平明显降低,生活质量提高。

杨志美^[19]研究阿伐他汀联合注射用益气复脉(冻干)对冠心病CHF患者心功能及相关指标的影响,对126例冠心病CHF患者进行研究,对照组及观察组各63例进行常规治疗,在此基础上对照组*po*阿托伐他汀20 mg/d,观察组在对照组的基础上联合应用注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL 5%葡萄糖注射液,静脉滴注,疗程为14 d,结果观察组的心功能改善程度更优。

赵锴^[20]评价注射用益气复脉(冻干)联合瑞舒伐他汀对治疗CHF合并心房颤动患者的临床疗效,对88例CHF合并心房颤动患者进行治疗,以心功能、血清炎症因子等为评价指标,研究表明,静脉滴注注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL生理盐水联合*po*瑞舒伐他汀10 mg/d,治疗14 d可以使心功能得到改善,抑制炎症因子程度更佳。

2 冠心病心绞痛

药理研究表明注射用益气复脉(冻干)能够使心绞痛动物模型的炎症指标及心功能指标得到改善,其可能与NF- κ B信号通路有关;在临床研究中,注射用益气复脉(冻干)同样能够对冠心病心绞痛的治疗产生很好的效果,改善心功能指标及血液流变学指标,控制心绞痛的发作次数,而且不良反应少,较单独用西医治疗效果更佳。

2.1 药理作用

Gou等^[21]研究注射用益气复脉(冻干)对加压素诱导的大鼠心绞痛模型的保护作用及潜在机制,将大鼠分为高剂量治疗组1 100 mg/(kg·d)、中剂量治疗组550 mg/(kg·d)、低剂量治疗组275 mg/(kg·d)、维拉帕米(阳性对照)治疗组2 mg/(kg·d)、模型组和对照组,iv给予相应药物,检测大鼠心功能、组织形态和血清心肌酶,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(I)-6等促炎因子以及相关的NF- κ B通路。结果显示,经注射用益气复脉(冻干)治疗后,大鼠心电图ST段压低,心功能得到改善,心肌酶和炎症因子水平降低,表明注射用益气复脉(冻干)可以通过抑制NF- κ B信号通路改善血管加压素诱导的心绞痛。

2.2 临床应用

王海龙^[22]观察注射用益气复脉(冻干)对冠心病心绞痛的治疗疗效,将100例患者分为常规化学药组和益气复脉注射液辅助组,每组50例,注射用益气复脉(冻干)用量为5.2 g/次、1次/d静脉滴注,治疗32 d,结果表明益气复脉注射液辅助组的疗效优

于常规化学药组,注射用益气复脉(冻干)可以改善血液流变学指标及心功能相关指标,控制心绞痛的发作。王中良等^[23]研究注射用益气复脉(冻干)联合苯磺酸左旋氨氯地平对冠心病心绞痛的治疗效果,对150例冠心病心绞痛患者进行研究,以心绞痛发作次数,心绞痛发作持续时间,西雅图心绞痛评分量表(SAQ),血浆黏度、全血黏度、血小板黏附率等为评价指标,结果表明静脉滴注注射用益气复脉(冻干)5.2 g+500 mL 5%葡萄糖注射液同时 po 苯磺酸左旋氨氯地平2.5 mg/d治疗14 d,可以使血液流变学指标改善、心绞痛症状得到缓解,SAQ评分提高。沈志方^[24]评价了注射用益气复脉(冻干)联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的效果,对161例冠心病心绞痛患者进行治疗,对照组80例 po 替格瑞洛片,首剂量2片,随后1片/次、2次/d;治疗组81例加滴注射用益气复脉(冻干)5.2 g+5% 500 mL葡萄糖注射液、1次/d,疗程2周。采用心绞痛症状、SAQ、血小板聚集率(MPA)和血小板反应指数(PRI)等为评价指标,结果发现治疗组对上述指标的改善情况更优。

有研究表明^[25-26]在常规治疗基础上,静脉滴注血塞通注射液和注射用益气复脉(冻干)1.3 g+100 mL 5%葡萄糖溶液或100 mL生理盐水联用可以使心绞痛消失时间、心绞痛缓解时间下降,C反应蛋白(CPR)及血液流变学指标,心电图改善程度更高。

张兴等^[27]评价注射用益气复脉(冻干)对272例冠心病心绞痛患者的疗效,将心绞痛分级及血液流变学指标作为评价标准,结果发现静脉滴注注射用益气复脉(冻干)5.2 g治疗14 d,可以显著降低全血黏度、血细胞比容和纤维蛋白元,预防血栓的形成,改善心绞痛症状。韩冰等^[28]对注射用益气复脉(冻干)对冠心病心绞痛患者血清髓过氧化物酶(MPO)及血小板指标进行初步研究,表明使用注射用益气复脉(冻干)5.2 g+5%葡萄糖注射液500 mL,1次/d静脉滴注,治疗14 d可以产生很好的抗氧化应激效果,血小板功能及凝血机制得到恢复,改善了临床症状。

3 心肌梗死

注射用益气复脉(冻干)可以改善梗死动物模型的心功能,改善心肌缺血再灌注心肌的功能,能够降低心肌梗死面积,改善患者的临床症状,与化学药联合应用能够产生更好的疗效。

3.1 药理作用

侯健等^[29]探究注射用益气复脉(冻干)经过尾静脉 iv 给药和 ig 给药2种给药方式对心肌梗死小鼠

的影响。以结扎冠状动脉方法建立小鼠急性心肌梗死模型,经过两种途径给予注射用益气复脉(冻干)(0.867 g/kg),随后测定不同时间点的血清中的乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)水平,并且进行心脏超声、超氧化物歧化酶(SOD)的测定以及HE染色。结果表明, iv 给药较 ig 给药起效时间更早,能够更好地改善心肌梗死小鼠的心功能。

郑显杰等^[30]研究注射用益气复脉(冻干)在不同时间点给药对心肌缺血再灌注损伤的保护作用,建立冠状动脉结扎诱导小鼠心肌缺血再灌注损伤模型,以心功能,梗死面积,病理组织形态以及血清LDH和CK水平为指标,不同时间 ip 给予注射用益气复脉(冻干)1.067 g/kg均有保护缺血再灌注损伤的心肌作用,改善心脏功能,心肌梗死面积减少,使LDH和CK水平降低,在缺血后20、30 min给药产生的效果更佳。

3.2 临床应用

禹海文等^[31]研究了注射用益气复脉(冻干)对非ST抬高型急性心肌梗死内皮功能障碍和细胞凋亡因子的影响,198例患者分为2组,对照组及观察组各99例,对照组采用标准药物治疗,观察组在此基础上静脉滴注注射用益气复脉(冻干),结果表明注射用益气复脉(冻干)可以降低患者血管内皮损伤及细胞凋亡因子水平,具有较好的临床疗效。高红雨等^[32]观察注射用益气复脉(冻干)对急性心肌梗死(AMI)患者冠状动脉介入术(PCI)后心功能的影响,共纳入80例患者,对照组及治疗组各40例,对照组给予常规治疗,治疗组在此基础上联合使用注射用益气复脉(冻干)2.6 g+250 mL 0.9%氯化钠溶液,静滴治疗7 d,治疗组的临床愈显率及心功能均得到明显提高。

韩文利^[33]评价注射用益气复脉(冻干)联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死的临床效果,对120例患者进行研究,观察组及对照组各60例,两组患者均 po 瑞舒伐他汀,观察组在此基础上静脉滴注注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL 5%葡萄糖注射液,结果发现治疗后患者的LVEF和心排量明显升高,左心室舒张末期容积(LVEDV)和左心室收缩末期容积(VESV)下降,加用注射用益气复脉(冻干)临床效果更佳。

4 调节血压

注射用益气复脉(冻干)能够通过心肌收缩力的增强,改善心输出量,扩张冠状动脉,增强心肌供血能力,改善微循环,机体的耐缺氧能力和抗应激

能力增强,减轻心肌细胞膜的脂质过氧化程度,以此来改善患者的血管功能,稳定血压的功效^[34]。注射用益气复脉(冻干)在血液透析相关低血压,老年合并心力衰竭高血压,原发性高血压伴心力衰竭等中具有相关应用,能够起到双向调节血压的作用,为今后的治疗提供新方向。

4.1 药理作用

吴丽婷等^[35]研究注射用益气复脉(冻干)对心衰合并低血压大鼠的作用,结扎冠状动脉建立心衰大鼠模型,ig 呋塞米 53.35 mg/kg 造成药物性低血压,各给药组 ig 呋塞米或(和)尾 iv 给予注射用益气复脉(冻干)470 mg/kg 或 940 mg/kg。以心功能、心脏指数(HWI)、血压、BNP、心钠素(ANP)、血管紧张素II(AngII)、白细胞介素-6(IL-6)、肌酸激酶同工酶(MB), β 1 肾上腺素受体(β 1AR)的水平为评价指标。结果研究表明,注射用益气复脉(冻干)可以使心衰大鼠心功能得到改善,升高血压,降低呋塞米所引起的不良反应,改善血清生化因子水平。

4.2 临床应用

彭丽华等^[36]研究注射用益气复脉(冻干)联合多巴胺/多巴酚丁胺对心源性休克的治疗效果,对120例心源性休克患者进行研究,最终对照组纳入54例、观察组纳入52例,对照组给予常规治疗加滴盐酸多巴胺注射液5~20 μ g/(kg·min)及盐酸多巴酚丁胺注射液5~15 μ g/(kg·min),观察组在此基础上加用注射用益气复脉(冻干)2.6~5.2 g/d,静脉滴注治疗7~14 d,结果联合用药可以明显升高患者血压水平和尿量,临床疗效优于对照组。

孟腾腾^[37]研究注射用益气复脉(冻干)联合美托洛尔缓释片对老年高血压合并心力衰竭患者的影响,对135例老年高血压合并心力衰竭患者进行研究,对照组67例患者 po 琥珀酸美托洛尔缓释片和苯磺酸氨氯地平治疗,观察组68例 po 琥珀酸美托洛尔缓释片联合注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL 5% 葡萄糖溶液静脉滴注。以临床疗效、心率、血压、心脏重构、不良反应等为观察指标。结果表明,注射用益气复脉(冻干)在调节血压、心功能改善方面有更好的效果。

李博等^[38]研究注射用益气复脉(冻干)联合美托洛尔治疗原发性高血压伴心力衰竭的疗效及对心脏重构的影响,对76例原发性高血压合并心力衰竭患者进行研究。对照组40例 po 美托洛尔 12.5~25.0 mg/次、2次/d;观察组36例加滴注射用益气复脉(冻干)5.2 g+250 mL 5% 葡萄糖注射液、1次/d,2

周为1个疗程。结果表明,观察组左心室舒张末期内径(LVIDd)、左心室收缩末期内径(LVIDs)显著下降,LVEF、左心室高峰充盈率(LVPFR)明显升高,收缩压、舒张压均明显降低,N末端脑钠肽前体水平降低,6MWD增加,抑制心脏重构。

5 结语

注射用益气复脉(冻干)是利用现代工艺从红参、麦冬和五味子中提取皂苷,五味子醇甲和多糖等有效成分进而制成的现代中药复方冻干粉针剂。药理研究表明^[5,39],该制剂能抑制炎症因子的释放,改善能量代谢,改善心功能,减少心脏的梗死面积。并且在临床应用中,注射用益气复脉(冻干)在心血管疾病中的治疗中疗效确切,能够改善患者的体征,心功能,抑制心肌重构,控制心绞痛的发病次数,减少梗死面积,对血压也具有一定的调节作用,与基础化学药联合应用后,取得的疗效更佳,并且所产生的不良反应较少。

但是,中药的多组分、多靶点的作用特点^[40],使得其在阐明注射用益气复脉(冻干)在治疗心血管疾病方面的作用机制较为困难。目前,在药理研究中,注射用益气复脉(冻干)中单个组分对于心血管系统疾病的药理作用及相关治疗较为缺乏,并且对于该制剂在治疗疾病方面的量效关系、具体的药理作用靶点、作用机制的研究相对较少,研究得不深入,并且有些研究的给药方式未按照临床常用的给药方式,今后应在这些方面加强研究,以此来阐明其药理作用机制,为其在临床上进一步推广应用提供切实的证据。此外,在临床使用中,存在使用范围超出说明书适应症的现象^[41-42],应根据国家法律法规等进一步完善药品上市后的监管,保障产品的有效性及安全性,使其能够更好地应用于临床。

本文通过对注射用益气复脉(冻干)对心血管系统疾病的药理及临床研究进行总结,以期为其治疗心血管系统疾病的深入研究提供一定的参考,并且在临床合理用药方面提供借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘鑫旭,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.
Liu X K, Wu J R, Zhang D, et al. Mechanism of Shengmaisan based on network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(16): 219-226.
- [2] 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.
- Chu Y B, Su X Q, Li D K, et al. Quality control for nine components in Yiqi Fumai Injection based on quantitative analysis of multi-components with a single-marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [3] 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.
- Li D K, Su X Q, Li Z, et al. Study on quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(2): 290-298.
- [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.
- Ju A C, Luo R Z, Qin X P, et al. Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 354-364.
- [5] 殷昆昆, 勾向博, 万梅绪, 等. 生脉方治疗心力衰竭的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1501-1505.
- Yin K K, Gou X B, Wan M X, et al. Research progress on pharmacological effects of Shengmai prescription on heart failure [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1501-1505.
- [6] 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, 10(10): 381.
- [7] 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: 109418.
- [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(18): 67-77.
- [9] Zhao Y, Li Y, Tong L, et al. Analysis of microRNA expression profiles induced by Yiqifumai Injection in rats with chronic heart failure [J]. Front Physiol, 2018, 9(6): 48.
- [10] 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): 239-45.
- [11] 韦玲, 闻明, 田永红. 注射用益气复脉(冻干)联合比索洛尔治疗充血性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 782-786.
- Wei L, Wen M, Tian Y H. Clinical study on Yiqi Fumai Injection (freezed-dried) combined with bisoprolol in treatment of congestive heart failure [J]. Drugs Clin, 2021, 36(4): 782-786.
- [12] 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.
- Li X L. Clinical efficacy and safety of Yiqi Fumai Injection (freezed-dried) in the treatment of heart failure [J]. Clin Res, 2019, 27(8): 135-136.
- [13] 寇培军. 地高辛片联合益气复脉治疗慢性心力衰竭的临床效果分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(4): 582-583.
- Kou P J. Clinical effect analysis of digoxin tablet combined with Yiqi Fumai Injection in the treatment of chronic heart failure [J]. J Med Theory Pract, 2021, 34(4): 582-583.
- [14] 刘静坡. 益气复脉注射液对慢性心力衰竭患者相关因子影响[D]. 西宁: 青海大学, 2018.
- Liu J P. Effect of Yi Qi Fu Mai injection on the related factors in patients with chronic heart failure [D]. Xining: Qihai University, 2018.
- [15] 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.
- Liu J P, Cao C X. The effect of Yi Qi Fu Mai injection on CRP and BNP in patients with chronic heart failure [J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(51): 121-122.
- [16] 王才进, 许宏珂, 陈明荣, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合左西孟旦对慢性心力衰竭患者心功能、血流动力学和炎性因子的影响[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1610-1613.
- Wang C J, Xu H K, Chen M R, et al. Effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with levosimendan on cardiac function, hemodynamics and inflammatory factors in patients with chronic heart failure [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1610-1613.
- [17] 任华. 注射用益气复脉(冻干)治疗慢性心力衰竭的临床效果[J]. 中医临床研究, 2020, 12(8): 49-51.
- Ren H. Clinical efficacy of the Yiqi Fumai Injection on chronic heart failure [J]. Clin J Chin Med, 2020, 12(8): 49-51.
- [18] 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.
- Bo Y L, Cheng J H, Kang Z W. Effect of Yiqifumai Injection in the treatment of chronic heart failure and its effect on the quality of life [J]. Hainan Med J, 2018, 29(12): 1632-1634.

- [19] 杨志美. 冠心病慢性心力衰竭应用阿托伐他汀联合益气复脉注射液治疗对心功能和相关指标的影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(4): 659-661.
- Yang Z M. Effect of atorvastatin combined with Yi Qi Fu Mai injection in the treatment of chronic heart failure in coronary heart disease on cardiac function and related indexes [J]. Chin Rem Clin, 2021, 21(4): 659-661.
- [20] 赵 锴. 注射用益气复脉(冻干)联合瑞舒伐他汀治疗慢性心力衰竭合并心房颤动患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(12): 72-74.
- Zhao K. The effect of Yiqi Fumai Injection combined with rosuvastatin in the treatment of patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation [J]. Med J Chin People Health, 2020, 32(12): 72-74.
- [21] Gou X B, Zhao H D, Wan M X, et al. Yiqi Fumai Lyophilized Injection ameliorates the vasopressin-induced angina pectoris associated with the NF- κ B pathway [J]. Pharm Innov J, 2020, 9(7): 553-560.
- [22] 王海龙. 益气复脉注射液对冠心病心绞痛的治疗作用研究 [J]. 名医, 2020(3): 229-230.
- Wang H L. Study on the therapeutic effect of Yiqi Fumai Injection on coronary heart disease angina pectoris [J]. Pharm Res, 2020(3): 229-230.
- [23] 王中良, 代世昌, 苗成龙, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合苯磺酸左旋氨氯地平治疗冠心病心绞痛临床研究 [J]. 中国药业, 2020, 29(10): 139-141.
- Wang Z L, Dai S C, Miao C L, et al. Yiqi Fumai (Freeze-Dried) Injection combined with levamlodipine benzenesulfonate in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease [J]. China Pharm, 2020, 29(10): 139-141.
- [24] 沈志方. 注射用益气复脉(冻干)联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1042-1046.
- Shen Z F. Clinical observation of Yiqi Fumai (freeze-dried) for injection combined with ticagrelor in treatment of angina pectoris of coronary heart disease [J]. Drugs Clin, 2018, 33(5): 1042-1046.
- [25] 黄 霞, 孙琳琳, 梁赵文. 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.
- Huang X, Sun L L, Liang Z W. Effect of Yiqi Fumai Injection and Xuesaitong Injection for treatment of unstable angina pectoris in senile coronary heart disease [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2019, 36(6): 783-786.
- [26] 张 蔓, 刘 瑶. 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临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(21): 56-57.
- Zhang M, Liu Y. Clinical effect of Yiqi Fumai Injection combined with Xuesaitong Injection on unstable angina pectoris of senile coronary heart disease [J]. Chin J of Clin Ration Drug Use, 2020, 13(21): 56-57.
- [27] 张 兴, 黄 强, 王丽丽. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心绞痛 136 例 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(19): 149-151.
- Zhang X, Huang Q, Wang L L. Treating 136 cases of angina pectoris with coronary heart disease by Yiqi Fumai (freeze-dried) [J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 6(19): 149-151.
- [28] 韩 冰, 吴俊荣. 益气复脉注射液对冠心病心绞痛患者血清髓过氧化物酶及血小板指标的影响 [J]. 临床医学, 2019, 39(7): 108-110.
- Han B, Wu J R. Effect of Yiqi Fumai Injection on serum myeloid peroxidase and platelet indexes in patients with coronary heart disease and angina pectoris [J]. Clin Med, 2019, 39(7): 108-110.
- [29] 侯 健, 张家丰, 王秀丹, 等. 注射用益气复脉(冻干)不同给药途径对小鼠心肌梗死的改善作用研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 32-41.
- Hou J, Zhang J F, Wang X D, et al. Effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection of different routes of administration against acute myocardial infarction mice [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(1): 32-41.
- [30] 郑显杰, 庞力智, 韩玉潇, 等. 注射用益气复脉(冻干)改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 473-480.
- Zheng X J, Pang L Z, Han Y X, et al. Protective effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on mice with myocardial ischemia /reperfusion injury [J]. Chin Tradit Pat Med, 2016, 38(3): 473-480.
- [31] 禹海文, 董炎炎, 党瑜华. 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.
- Yu H W, Dong Y Y, Dang Y H. Effect of Yiqi Fumai Injection on endothelial dysfunction and apoptotic factors in non-ST elevation acute myocardial infarction [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2019, 40(3): 304-306.
- [32] 高红雨, 张 岚. 益气复脉注射液对急性心肌梗死患者PCI后心功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(25): 2829-2831.
- Gao H Y, Zhang L. Yiqi Fumai Injection in patients with acute myocardial infarction influence of cardiac function after PCI [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 27(25): 2829-2831.
- [33] 韩文利. 益气复脉注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(4): 452-453.

- Han W L. Clinical observation of Yiqi Fumai Injection combined with rosuvastatin in treatment of acute myocardial infarction [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2020, 36(4): 452-453.
- [34] 张燕欣, 万梅绪, 李 智, 等. 生脉类制剂调节血压作用的药理与临床研究概述 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1480-1488.
- Zhang Y X, Wan M X, Li Z, et al. Research outlines on pharmacological and clinical studies in blood pressure regulation of Shengmai preparation [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1480-1488.
- [35] 吴丽婷, 张家丰, 万梅绪, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1515-1521.
- Wu L T, Zhang J F, Wan M X, et al. Therapeutic effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection for rats with heart failure and drug-induced hypotension [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1515-1521.
- [36] 彭丽华, 刘永新, 朱振兴, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合多巴胺/多巴酚丁胺治疗心源性休克临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1606-1609.
- Peng L H, Liu Y X, Zhu Z X, et al. Clinical study on Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with dopamine/dobutamine in treatment of cardiogenic shock [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1606-1609.
- [37] 孟腾腾. 益气复脉注射液联合美托洛尔对老年高血压合并心力衰竭有较好疗效 [J]. 华夏医学, 2021, 34(1): 127-131.
- Meng T T. Effect of Yiqi Fumai Injection combined with metoprolol sustained-release tablets on elderly hypertensive patients complicated with heart failure [J]. Acta Med Sin, 2021, 34(1): 127-131.
- [38] 李 博, 聂晓冬, 陈 鑫. 益气复脉注射液联合美托洛尔治疗原发性高血压伴心力衰竭临床疗效及对心脏重构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(3): 385-388.
- Li B, Nie X D, Chen X. The influence of Yiqi Fumai Injection and metoprolol in the treatment of essential hypertension with heart failure and its effects on cardiac remodeling [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2020, 18(3): 385-388.
- [39] 孟 静, 鲁晓燕. 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 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1506-1509.
- Meng J, Lu X Y. Research progress on pharmacological effects and clinical efficacy of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in treatment of cardiac failure [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1506-1509.
- [40] 杜冠华, 王月华, 张 冉, 等. 多成分多靶点是对中药作用机制的表面认识 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2009, 11(4): 480-484.
- Du G H, Wang Y H, Zhang R, et al. Multi-target and multi-component pattern, a superficial understanding of the action mechanism of traditional Chinese medicine [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med, 2009, 11(4): 480-484.
- [41] 余娜妮, 陈星星. 益气复脉注射液治疗异常子宫出血患者临床疗效评价 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(16): 1946-1947.
- Yu N N, Chen X X. Clinical effect of Yiqi Fumai injection on abnormal uterine bleeding [J]. Shanxi Med J, 2018, 47(16): 1946-1947.
- [42] 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.
- Shen Y B, Zheng D, Huang T, et al. Application effect study of Yiqi Fumai (freeze-dried) for Injection in postoperative patients with brain tumors of Qi and Yin deficiency type [J]. J New Chin Med, 2019, 51(7): 196-198.

[责任编辑 李红珠]