

注射用益气复脉(冻干)治疗心肌病的药理作用及其机制研究进展

马诗妍, 勾向博*

天津理工大学 化学化工学院, 天津 300382

摘要: 注射用益气复脉(冻干)(YQFM)在心血管系统的药理研究主要包括抗心衰、改善心肌缺血、改善心肌肥厚以及缺血缺氧造成的心肌损伤。近年来,大量研究表明YQFM通过增强心肌收缩力、延缓心室重构对缺血缺氧造成的心肌损伤有很好的保护作用;其药理机制主要有抗炎、抗氧化、改善能量代谢及保护心功能,并且通过调节细胞自噬、抑制心肌细胞凋亡等对受损心肌进行保护。

关键词: 心肌病;注射用益气复脉(冻干);药理作用;抗炎;抗氧化应激;能量代谢;细胞自噬;细胞凋亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)11-2308-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.003

Research progress on pharmacological action and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) in cardiomyopathy treatment

MA Shiyan, GOU Xiangbo

School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300382, China

Abstract: The modern pharmacological research of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) is mainly on the effects of cardiovascular system, including heart failure, myocardial ischemia and hypoxia injury. In recent years, a large number of studies have been carried out on the efficacy and mechanism of YQFM, and the results showed that YQFM can enhance the myocardial contractility of heart failure, delay ventricular remodeling and have a perfect protective effect on myocardial injury caused by ischemia and hypoxia. In addition, the involved mechanisms include anti-inflammation, anti-oxidation, improvement of energy metabolism and cardiac function, inhibition of myocardial apoptosis by regulating autophagy.

Key words: cardiomyopathy; Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM); pharmacological effect; anti-inflammation; anti-oxidation; energy metabolism; autophagy; myocardial apoptosis

心肌病是一类因心脏机械和电活动异常而引起的异质性心肌疾病,无论是原发性还是继发性心肌病,均以心力衰竭和心律失常为常见症状。目前,诸多研究报道注射用益气复脉(冻干)(Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM)是治疗多种心肌病的有效药物^[1]。YQFM是以古方生脉散为基础,红参、麦冬及五味子为主要组成,利用现代工艺精制而成的中药制剂,其主要功效为益气、复脉、养阴生津^[2],对心血管系统的影响,包括抗心衰、抗心肌缺血或缺氧损伤及保护心肌肥厚^[3];通过加强心力衰竭动物的心脏收缩功能、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^[4]。其涉

及到的作用机制主要有抗炎、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和心肌纤维化等^[5]。此保护作用主要涉及到核转录因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等^[6-7]。临床研究表明,YQFM对冠心病、心绞痛、心力衰竭、心功能不全、冠心病室性早搏、缺血性心肌病等多种心血管疾病均有治疗作用^[8-9];而其发生不良反应的概率相对较小^[10]。通过查阅文献,阐述了

收稿日期: 2021-08-05

基金项目: 天津理工大学2020年大学生创新创业训练计划项目(202010060091)

第一作者: 马诗妍,女,本科生,药学专业。E-mail:1459119424@qq.com

*通信作者: 勾向博,女,讲师,研究方向为心血管系统药理学。E-mail:gouxiangbo@163.com

YQFM在治疗心肌病方面的药理作用及其相关机制,以期为YQFM治疗心肌病的合理应用提供理论依据。

1 抗炎

现代药理学研究表明YQFM具有显著的抗炎作用。Xing等^[11]通过结扎大鼠冠状动脉左前降支建立慢性心衰(CHF)模型,研究YQFM对心衰心脏的保护作用,同时使用卡托普利作为阳性对照药,未结扎的假手术组大鼠作为阴性对照。治疗结束后,检查大鼠心脏组织NF- κ B水平。结果显示,YQFM能够有效抑制心衰大鼠心电图ST段下降,同时增加心率,降低血清中脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平,最终对心衰心脏起到保护作用。该作用可能因为YQFM具有多种抗炎作用的活性成分,其能够明显抑制血清以及心肌组织中炎症因子的释放。其中人参皂昔Ro作为NF- κ B抑制剂,在治疗CHF过程中具有重要意义^[12]。此实验结果表明YQFM通过抑制NF- κ B水平,减少炎症因子的释放,从而改善大鼠的心衰症状。

夏远利等^[13]通过脂多糖诱导小鼠急性肺损伤模型,使用地塞米松磷酸钠作为阳性对照药,YQFM分为低、中、高剂量(0.33、0.67、1.34 g/kg)组。通过苏木精-伊红染色法(HE)观察肺组织损伤及炎症程度;收集支气管肺泡灌洗液(BALF)分析BALF中的一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平;最后制备肺组织匀浆,检测髓过氧化物酶(MPO)活力。HE染色结果显示,YQFM治疗组小鼠肺组织损伤及炎症反应明显缓解;与模型组相比较,YQFM治疗组小鼠BALF中NO、MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低;肺组织中MPO活力表达也明显降低;但是,SOD水平明显升高。以上结果表明,YQFM能明显抑制炎症因子水平,减轻全身炎症反应。

李来红等^[14]通过双向颈总动脉结扎建立小鼠短暂的前脑缺血再灌注模型,并用生脉散进行治疗。通过酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测相关炎症因子指标的表达。结果发现,生脉散能够抑制炎症因子TNF- α 生成,从而具有抗炎作用,最终对脑缺血再灌注导致的脑组织损伤具有保护作用。

2 抗氧化应激

因自由基氧化造成的心肌损伤在心血管疾病发病过程中具有重要作用,因此,基于清除自由基

的抗氧化作用成为近年心血管疾病治疗药物的研究靶点之一。王宇卿等^[15]取生脉散和益气复脉粉针经高效液相色谱(HPLC)分析,结果显示YQFM中存在抗氧化活性物质。进一步用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS-MS)分析得出YQFM中清除2,2'-氨基-二(3-乙基-苯并噻唑啉磺酸-6)铵盐自由基活性的主要成分包括糖类、氨基酸类等大极性物质和部分木脂素等,均具有体外抗氧化作用。

李莉等^[16]建立YQFM的体外抗氧化活性测定方法,对30批YQFM的体外抗氧化活性进行测定。将YQFM溶液(12.518 8、11.046 0、9.573 2、7.364 0、5.523 0、3.682 0、1.472 8 mg/mL)与等体积的2,2-二苯基-1-(2,4,6-三硝基苯基)胍基(DPPH)溶液混合放置后,采用紫外可见分光光度法,测定其吸光度值相对于DPPH控制液的变化情况,即DPPH自由基清除情况。检测波长为517 nm,以YQFM随行样品为对照,以YQFM清除DPPH自由基的半数抑制浓度(IC₅₀)和相对抗氧化强度作为衡量其抗氧化活性的指标。结果显示,30批YQFM样品的IC₅₀均值为4.07 mg/mL,表明该制剂具有较强的抗氧化活性。

Wang等^[17]研究YQFM对异丙肾上腺素(ISO)造成小鼠心肌损伤的保护作用,以血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、SOD、MPO和MDA水平为观察指标。结果表明YQFM能显著恢复ISO诱导的心肌损伤小鼠的CK、LDH、MPO、SOD和MDA水平。以上实验结果进一步证实YQFM具有明显的自由基清除功能,从而对心肌损伤具有保护作用。

3 改善能量代谢

杨继英等^[18]以Wistar雄性大鼠为研究对象,静脉滴注脂多糖20 min后,静脉注射YQFM(30、80、160 mg/kg),给药90 min后计数肥大细胞脱颗粒率。结果显示,小剂量YQFM(30 mg/kg)即可抑制细静脉过氧化物的产生,中剂量和大剂量YQFM(80、160 mg/kg)可抑制细静脉血管壁白细胞的黏附和过氧化物产生。表明YQFM能够改善线粒体的能量代谢,减少心肌纤维化,抑制血管内皮细胞缝隙连接蛋白介导的细胞旁途径的血浆白蛋白漏出,从而对心脏具有保护作用。

石佳娜^[19]采用链脲佐菌素(STZ)建立糖尿病大鼠模型,以缬沙坦(20 mg/kg)作为阳性对照药,采用免疫蛋白印迹(Western blotting)法检测心肌脂质代谢相关蛋白的表达。结果显示糖尿病大鼠模型组

心肌磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活 α 受体(PPAR α)蛋白表达降低,而乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、脂肪酸合成酶(FAS)、成纤维细胞生长因子21(FGF21)的表达较对照组升高。进一步研究结果显示,YQFM通过调节AMPK和PPAR α 信号通路相关靶蛋白的表达,改善心肌的脂质代谢,最终发挥保护心肌的作用。

李晓涛等^[20]使用放射免疫法测定充血性心力衰竭(CHF)患者血浆和肽素(CPP)水平,结果显示CHF患者血浆中CPP、BNP水平较非CHF患者明显升高。对于心肌病患者,BNP水平主要反映心室负荷增加程度,其血中浓度直接反映心功能损伤程度或衰竭的状态, CPP水平的检测对心衰程度的判断也具有重要的评价意义。在心功能指标差异不显著时,通过检测心衰标志物BNP和CPP,能更好地评价YQFM对心力衰竭程度及其预后的影响。

张秋月等^[21]采用腹主动脉缩窄法建立大鼠慢性CHF模型。CHF组大鼠分为:空白模型组、卡托普利治疗组(4.88 mg/kg)、YQFM低、中、高剂量治疗组(分别为260、520、1 040 mg/kg)。治疗结束后,通过心动超声测量各组大鼠左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、舒张及收缩期末后壁厚度(LVPWd、LVPWs)、舒张及收缩期末室间隔厚度(IVSd、IVSs)、左室射血分数(LVEF)和左室短轴缩短(LVFS)等指标评价大鼠心功能变化,通过检测血清中BNP和CPP的水平反映心脏损伤程度。实验结果显示,YQFM能显著降低心衰大鼠血清BNP、CPP水平,从而缓解心力衰竭程度。而且,YQFM组大鼠LVIDs显著降低,LVPWs增加,进而改善心衰大鼠的心室重塑;同时YQFM能够升高LVEF和LVFS水平,改善心衰大鼠的心功能。慢性心衰大鼠心肌间质胶原纤维增生、胶原网络结构改变导致心肌细胞外基质(EMC)重构,并且与基质金属蛋白酶系统活性增强有关。

张秋月等^[22]通过腹主动脉缩窄法建立大鼠慢性CHF模型,以卡托普利(4.88 mg/kg)为阳性治疗药,设置YQFM低、中、高(260、520、1 040 mg/kg)剂量组观察大鼠心肌组织病理变化,以及使用Western blotting法检测大鼠心肌基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制因子(TIMPs)的表达。结果显示YQFM能够显著降低MMP-2、MMP-3和MMP-9的含量;升高TIMP-1、TIMP-2的含量;使MMP-2/TIMP-2维持动态平衡。以上结果表明YQFM能显著改善慢性心衰大鼠心肌细胞外周基

质重构的程度,缓解大鼠慢性心衰症状,从而减少心肌组织胶原沉积、纤维化。

李晓凡等^[23]研究YQFM对过氧化氢(H₂O₂)造成的H9c2心肌细胞损伤的保护作用。通过H₂O₂建立H9c2心肌细胞损伤模型,检测YQFM(0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 mmol/L)对其保护作用,以细胞生存率为检测指标。结果显示,YQFM可以显著提高经H₂O₂处理的H9c2心肌细胞的生存率,以上实验结果表明YQFM对H₂O₂所致的H9c2细胞损伤具有保护作用。

4 调节自噬

Matsui等^[24]通过葡萄糖剥夺(GD)实验建立小鼠心肌缺血模型、且心肌缺血可诱导心肌细胞自噬,通过给予自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤,结果发现心肌细胞存活率降低,且心肌缺血诱导的自噬与AMPK激活和mTOR失活同时发生,以上结果提示AMPK激活和mTOR抑制均参与心肌缺血诱导的自噬。此小鼠缺血模型再灌注后,自噬诱导和心脏损伤现象均明显减弱,主要表现为自噬标志基因Beclin 1的上调。以上实验结果表明,心肌缺血通过AMPK途径刺激自噬,而再灌注通过非AMPK途径减轻自噬。自噬受多途径调控,包括AMPK-mTOR通路。mTOR复合物1(mTORC1)被过度激活时,AMPK活性受到抑制,其下游靶标激酶复合物被抑制,进而导致自噬通量的进一步减少^[25]。

对肥厚型心肌病(HCM)患者心肌组织标本用透射电镜检测,结果发现早、晚期均有自噬空泡聚集,可能是由于自噬标志物LC3-II和Beclin-1蛋白水平升高所致。在HCM发生发展过程中,参与自噬途径的基因(Beclin-1和p62)均上调,而LC3-II水平升高,可能由于自噬体形成增强或清除能力受损所致^[26]。Guo等^[27]建立雄性小鼠右侧大脑缺血再灌注模型,注射3种剂量(4.5、9、18 mg/kg)的生脉散提取物。使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(300 μ g/kg)作为阳性药。结果显示生脉散18 mg/kg能够显著抑制自噬小体的形成,且免疫荧光染色和Western blotting实验结果证实生脉散可显著降低Beclin-1和微管相关蛋白的表达水平。

5 抗细胞凋亡

李智等^[28]检测YQFM、顺铂(DDP)及两药联用(YQFM 16.25 mg/mL+DDP浓度梯度)对A549细胞凋亡的影响。采用Western blotting法检测cleaved-caspase 3、Bax蛋白表达量,并使用荧光探针JC-1染色法检测各组细胞线粒体膜电位变化。结

果发现,随YQFM与DDP浓度升高,其对A549细胞凋亡率显著升高,伴随着Bcl-2族的促凋亡蛋白Bax表达升高,cleaved-caspase 3蛋白表达量显著升高。线粒体膜电位荧光检测结果显示,给药组细胞凋亡率显著升高。表明YQFM能引起线粒体膜电位显著变化、引起凋亡蛋白Bax、caspase-3的活化。相关的经典凋亡蛋白Bax/Bcl-2比值与cleaved caspase-3的表达水平可以反映细胞的凋亡水平。同时,YQFM能够抑制细胞增殖,该机制可能与诱导线粒体调控凋亡有关。

谷悦^[29]以SD大鼠建立多柔比星致心肝肾损伤模型,检测经YQFM(0.481 g/kg)治疗后,大鼠血清中的LDH、肌酸激酶(CK-MB)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,心肌组织中炎症因子水平(NF- κ B、TNF- α 等)及相关凋亡蛋白的表达。结果发现YQFM能够使炎症因子NF- κ B、TNF- α 等水平显著降低;同时凋亡蛋白Bax、Bax/Bcl-2、caspase-3和细胞色素C的水平也明显降低。研究结果表明,YQFM通过抑制炎症反应和细胞凋亡,从而缓解脏器组织中氧化应激损伤和炎症反应,显著改善心肌功能、减轻组织损伤,保护心脏。

6 结语

造成心肌病的原因较多,且涉及机制较复杂。目前,临床上仍没有理想的方案用于心肌病治疗。虽然治疗心肌病的化学药众多,但是部分药物的毒副作用较大,限制了其应用。中药在治疗心肌病时,具有低毒副作用、多靶点的优势,可改善预后和临床疗效,也可提高患者的生活质量。

YQFM是利用现代工艺精制而成的中药制剂,多年来应用于气虚血瘀、痰瘀互阻证型的心肌病,尤其在治疗心力衰竭方面有确切疗效^[2]。主要由于其具有抗炎、抗氧化、改善能量代谢及心功能、调节细胞自噬以及抑制心肌细胞凋亡等多种药理作用;并且对多种信号通路(NF- κ B、mTOR、AMPK等)均有作用。

但是,YQFM的相关药理研究主要在于其对心肌病的治疗,而其他疗效诸如脑保护、调节血压等方面,少有药理作用及相关机制的报道。并且,关于YQFM不良反应作用机制的报道也较少。本文通过讨论YQFM在心肌病方面的药理作用机制,希望以此契机,能有助于其对心血管系统其他方面的药理作用进行深入研究,以揭示其具体的作用靶点,为进一步的临床合理应用提供依据。尤其是发

现YQFM及其有效成分发挥作用的更多靶点及其相关信号通路,从而为扩大YQFM的临床应用范围提供可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Zhao D Y. Progress in clinical application of Yiqi Fumai injection [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2015, 9(14): 272-273.
- [2] 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 Drug, 2019, 50(2): 290-298.
- [3] 谢娜, 戴小华. 注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭疗效的Meta分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(10): 1499-1503.
Xie N, Dai X H. Meta Analysis on Curative effects of Yiqi Fumai Injection (Lyophilization) for heart Failure [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2019, 17(10): 1499-1503.
- [4] 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 Patent Med, 2016, 38(3): 473-480.
- [5] 齐静, 陈韦, 周鑫, 等. 生脉散对心衰大鼠心肌纤维化及TGF- β 1/Smad3通路的影响 [J]. 解剖科学进展, 2020, 26(5): 583-586.
Qi J, Chen W, Zhou X, et al. Effect of Shengmaisann on myocardial fibrosis and TGF- β 1/Smad3 pathway in heart failure rats [J]. Prog Anatom Sci, 2020, 26(5): 583-586.
- [6] Lu Y N, Li S X, Zhai K F, et al. Network pharmacology-based prediction and verification of the molecular targets and pathways for schisandrin against cerebrovascular disease [J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(4): 251-258.
- [7] 袁春丽, 孙立, 袁胜涛, 等. 麦冬有效成分的药理活性及作用机制研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2496-2502.
Yuan C L, Sun L, Yuan S T, et al. Pharmacological activities and possible mechanism of effective components in *Ophiopogonis Radix* [J]. Chin J New Drugs, 2013, 22(21): 2496-2502.
- [8] 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 in the treatment of senile coronary heart disease unstable angina pectoris [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2020, 13(21): 56-57.
- [9] 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 Y 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.
- [10] 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.
- Ma N, Hou Y Z, Wang X L, et al. Literature-based study of adverse effects of Yi-Qi-Fu-Mai sterile powder [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(10): 1197-1200.
- [11] 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 in activation and cytokine suppression [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1): 239-245.
- [12] 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.
- Jiang Y, Shang H C. Clinical evidence and effect mechanism of Yiqi Fumai (Freeze-dried) for treatment of coronary heart disease with heart failure [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med Mater Med, 2018, 20(12): 2141-2144.
- [13] 夏远利, Dolgor S, 吴云皓, 等. 注射用益气复脉(冻干)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.
- Xia Y L, Dolgor S, Wu Y H, et al. Effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 372-379.
- [14] 李来红, 汪俊松, 孔令义. 生脉散及其三个部位对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国天然药物, 2013, 11(3): 222-230.
- Li L H, Wang J S, Kong L Y. Protective effects of Shengmai San and its three fractions on cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(3): 222-230.
- [15] 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分针的体外抗氧化能力 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 51-54.
- Wang Y Q, Zhu D N, Kou J P, et al. Online determination of free radicals scavenging effect of SMS and YQFM by HPLC-ABTS-DAD [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2013, 19(16): 51-54.
- [16] 李莉, 李晓凡, 周焘焘, 等. 注射用益气复脉(冻干)体外抗氧化研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1528-1534.
- Li L, Li X F, Zhou Y Y, et al. Study on antioxidant activity of Yiqi Fumai Lyophilized Injection *in vitro* [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1528-1534.
- [17] Wang Y Q, Liu C H, Zhang J Q, et al. Protective effects and active ingredients of YiQiFuMai sterile powder against myocardial oxidative damage in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2019, 122(1): 17-27.
- [18] 杨继英, 刘育英, 孙凯, 等. 注射用益气复脉(冻干)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.
- Yang J Y, Liu Y Y, Sun K, et al. Amelioration effects of Zhushheyong Yiqifumai post-treatment on lipopolysaccharide-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med Mater Med, 2008, 10(3): 139-144.
- [19] 石佳娜. 生脉饮对STZ诱导糖尿病大鼠脂质代谢作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- Shi J N. Effects of Shengmai Solvent on lipid metabolism of streptozotocin-induced diabetes in rats [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.
- [20] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝, 等. 血浆和肽素、B型利钠肽水平与慢性心力衰竭的关系 [J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(4): 268-270.
- Li X T, Xia Y, Guo X C, et al. The relationship between plasma copeptin, B type natriuretic peptide levels and chronic heart failure [J]. J Clin Cardiol, 2011, 27(4): 268-270.
- [21] 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.
- Zhang Q Y, Wang B H, Liu W S, et al. Effect of Yiqi Fumai Prescription on heart function and markers of heart failure in chronic heart failure rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(11): 2233-2235.
- [22] 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.
- Zhang Q Y, Wang B H, Liu W S, et al. Regulative effects of Yiqi Fumai Injection on the activity of matrix metalloproteinase in rats with chronic heart failure [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2016, 14(8): 825-829.
- [23] 李晓凡, 王秀丹, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)对H₂O₂所致H9c2细胞损伤的保护作用模型的建立及初

- 步验证 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1510-1514.
- Li X F, Wang X D, Wan M X, et al. Establishment and preliminary verification of protective model of H9c2 cell injury induced by H₂O₂ by Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1510-1514.
- [24] Matsui Y, Takagi H, Qu X P, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and beclin 1 in mediating autophagy [J]. Circ Res, 2007, 100(6): 914-922.
- [25] 王恺迪, 张丽梅, 黎晓. 自噬及自噬调节剂在脑缺血中的研究进展 [J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(2): 109-114.
- Wang K D, Zhang L M, Li X. Advances in the regulation of autophagy and its regulators in cerebral ischemia[J]. J Gannan Med Univ, 2021, 41(2): 109-114.
- [26] 隋鑫, 牛玉林, 李昆. 自噬与心肌病相关性的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(4): 415-419.
- Sui X, Niu Y L, Li K. Advances in studies on correlation between autophagy and cardiomyopathy [J]. Chin J New Clinic Med, 2020, 13(4): 415-419.
- [27] Guo Z S, Cao G S, Yang H P, et al. A combination of four active compounds alleviates cerebral ischemiareperfusion injury in correlation with inhibition of autophagy and modulation of AMPK/mTOR and JNK pathways [J]. J Neurosci Res, 2014, 92(10): 1295-1306.
- [28] 李智, 宋美珍, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合顺铂对肺癌细胞 A549 增殖的协同作用研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1286-1290.
- Li Z, Song M Z, Wan M X, et al. Synergistic inhibition effect of YiqiFumai Lyophilized Injection combined with cisplatin on lung cancer cell A549 proliferation [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(7): 1286-1290.
- [29] 谷悦. 注射用益气复脉(冻干)安全性评价及对多柔比星诱导脏器损伤的改善作用研究 [D]. 天津: 天津大学, 2019.
- Gu Y. Safety evaluation of Yiqi Fumai lyophilized injection and its protection against doxorubicin-induced tissue toxicity [D]. Tianjin: Tianjin University, 2019.

[责任编辑 李红珠]