

【综述】

芪参益气滴丸治疗心血管疾病药理作用与临床应用研究进展

马莉¹, 刘志超¹, 高晟玮¹, 谷旭放², 王保和^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要: 芪参益气滴丸是由黄芪、丹参、三七、降香组成的复方制剂, 具有补气活血、化瘀的功效。其药理作用主要包括抗炎、抗氧化应激、抑制纤维化、抗凋亡、促血管生成、改善能量代谢、抗血小板等, 在冠心病、冠状动脉血运重建术后、高血压合并心脏病、糖尿病合并心脏病等心血管疾病方面有较好的应用前景。从药理作用、临床应用方面研究进展总结芪参益气滴丸的心血管保护特性, 以期为该制剂的深度开发及临床合理用药提供理论支持。

关键词: 芪参益气滴丸; 心血管疾病; 抗炎; 抗氧化应激; 抑制纤维化; 抗凋亡; 促血管生成; 改善能量代谢

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 04-0780-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.023

Research progress of pharmacological action and clinical application of Qiushen Yiqi Dropping Pill in treating cardiovascular diseases

MA Li¹, LIU Zhichao¹, GAO Shengwei¹, GU Xufang², WANG Baohe²

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

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Qiushen Yiqi Dropping Pill (QYDP) is a compound preparation composed of *Astragalus membranaceus*, *Salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng*, and *Dalbergia odorifera*, which has the effect of invigorating *qi* and promoting blood circulation and removing blood stasis. Its pharmacological effects mainly include anti-inflammatory, anti-oxidative stress, inhibition of fibrosis, anti-apoptosis, promotion of angiogenesis, improvement of energy metabolism, anti-platelet, and so on. It has a good application prospect in coronary heart disease, coronary artery revascularization, hypertension with heart disease, diabetes with heart disease, and other cardiovascular diseases. The cardiovascular protective properties of QYDP were summarized from the aspects of pharmacology and clinical application to provide theoretical support for the in-depth development and rational clinical use of this preparation.

Key words: Qiushen Yiqi Dropping Pill; cardiovascular disease; anti-inflammatory; antioxidant stress; inhibit fibrosis; resistance to apoptosis; angiogenesis promotion; improved energy metabolism

心血管疾病已经成为全球范围内致死人数最多的疾病, 而中国心血管病患者约有2.9亿, 约占国民疾病死亡构成的2/5, 位居病死率的首位, 并呈现逐年上升的趋势^[1], 带来巨大的经济负担。芪参益气滴丸是经国家食品药品监督管理局批准用于治疗心血管疾病的中成药^[2], 是由黄芪、丹参、三七、降

香提取物组成的复方制剂^[3], 具有补气活血、化瘀的功效^[4], 其有效成分主要有黄酮类、醌类、有机酸类、皂甙类、氨基酸类等。黄酮类主要包括木犀草素、黄芩苷等, 可保护血管内皮、抗炎、改善心室功能、抑制心室重构等^[5]。醌类主要包括丹参酮II_A、隐丹参酮等, 能够减少心肌梗死面积、抗动脉粥样硬化、

收稿日期: 2021-10-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873149); 国家科技重大专项重大新药创制项目(2018ZX09734-002)

第一作者: 马莉, 女, 在读硕士, 主要从事心脑血管疾病临床研究、中药临床药理研究。E-mail: 582293164@qq.com

*通信作者: 王保和, 男, 博士生导师, 研究方向为心脑血管疾病中医药防治、中药临床药理研究及中药临床评价。E-mail: wbh3423@sina.com

抗心肌缺血及改善心脏微循环等^[6]。皂苷类化合物主要是人参皂苷,具有抗高血脂、抗高血压、抗高血糖作用等^[7]。氨基酸类可介导或互补其他活性成分的生物学功能,增强复方制剂中各成分的协同作用^[8]。随着药理和临床研究的深入,芪参益气滴丸在心血管疾病中的抗炎、抗氧化应激、抑制心肌纤维化、抑制凋亡、促血管生成、调节能量代谢、抗血小板聚集等作用确切,在心绞痛、心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病中的疗效显著^[9]。此外,安全性评价研究表明,芪参益气滴丸具有不良反应少的优点^[10]。现阶段对芪参益气滴丸的文献研究主要围绕于心血管疾病的动物模型、临床疗效观察等方面,缺少对其药理作用机制、临床配伍应用的深入研究,因此本文拟对其治疗心血管疾病的药理作用、临床应用两个方面的研究进展进行比较全面的梳理,旨在为临床合理用药提供依据,为今后研究提供理论支持。

1 芪参益气滴丸的药理作用

聚焦芪参益气滴丸在心血管疾病中的药理作用,通过相关动物实验和体外细胞实验研究证实,芪参益气滴丸在心血管疾病治疗中的作用主要与炎症反应的调节、高氧化程度的逆转、心肌纤维化的抑制、血管生成的调控、心肌能量代谢的调节以及血小板聚集的抑制作用密切相关。

1.1 抗炎

心肌梗死后炎症反应的加重或延长会导致心室不良重构和心功能障碍^[11]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是炎症级联反应中的关键促炎因子。白细胞介素-1 β (IL-1 β)可增强基质金属蛋白酶的表达,介导心室不良重构。白细胞介素-6 (IL-6)协助诱导炎症反应。研究表明芪参益气滴丸 35 mg·kg⁻¹ 在 3、14、28、56 d 各时间点均可显著降低心肌梗死模型 SD 大鼠梗死区和非梗死区的 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平,缩减梗死面积^[12]。在 SD 大鼠建立缺血再灌模型前,ig 给予芪参益气滴丸 600、300 mg·kg⁻¹ 共 7 d,发现芪参益气滴丸可通过激活 MAPK/P38/JNK/ERK 信号通路抑制炎症介质合成和释放,且呈剂量相关^[13]。采用高脂饮食建立 SD 大鼠动脉粥样硬化模型,ig 芪参益气滴丸 270、300 mg·kg⁻¹ 6 周可通过介导结构蛋白瞬时受体电位通道蛋白 1/基质交互分子 1 (TRPC1/STIM1) 通路的激活,降低动脉粥样硬化大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的水平,进而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[14]。何贵新等^[15]通过建立心肌梗死 eGFP^{+/+} 雄性小鼠模型,造模前 ig

芪参益气滴丸溶液 3.9 mg·kg⁻¹ 共 2 周,发现芪参益气滴丸通过促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化,抑制炎症反应,提高干细胞存活率,发挥心肌保护作用。

1.2 抗氧化应激

机体内过多的氧化物与内源性抗氧化防御系统失衡引发氧化应激^[16],进而抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,增加机体损伤。有研究提示芪参益气滴丸通过清除氧自由基,降低活性氧 (ROS) 含量,增强抗氧化系统的抗氧化作用。马妍等^[17]以心肌细胞缺氧复氧损伤模型证实芪参益气滴丸 0.5 mg·mL⁻¹ 给药 30 min 能够上调热休克蛋白 70 的表达,增加氧自由基的清除,抑制缺氧复氧对心肌细胞的损伤。给 SD 大鼠 ig 芪参益气滴丸 100、200 mg·kg⁻¹ 预处理 7 d,发现芪参益气滴丸可通过增加超氧化物歧化酶 (SOD) 含量,降低 ROS 和丙二醛 (MDA) 水平,降低缺血再灌注损伤过程中的氧化应激,改善心室功能^[18]。

杨雷等^[19]用体外过氧化氢所致心肌细胞损伤模型进行研究,发现与 15、30、45 μ g·L⁻¹ 芪参益气滴丸共同培养 12 h 能够增加模型细胞内还原型谷胱甘肽 (GSH)、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 及过氧化氢酶 (CAT) 的含量,逆转过氧化氢损伤心肌细胞所导致抗氧化系统相关酶含量降低的趋势。

1.3 抑制纤维化

心肌纤维化是细胞外基质成分过度沉积的病理性过程,尤其是胶原蛋白,并可导致心室的顺应性降低,心脏泵血能力下降。结缔组织生长因子 (CTGF) 可通过促进胶原蛋白的合成和抑制其降解促进心肌纤维化的发展,组织生长因子- β 1 (TGF- β 1) 是 CTGF 的上游调节因子。TGF- β 1 也可激活下游靶点 Smads,促进胶原蛋白的沉积。Lü 等^[20]研究发现,芪参益气滴丸 135 mg·kg⁻¹ 给药 4、8 周可通过抑制 TGF- β 1/CTGF 和 TGF- β 1/Smads 信号通路的激活改善压力超负荷诱导心力衰竭大鼠的心室重构。此外,135、270、540 mg·kg⁻¹ 芪参益气滴丸 ig 给药 4 周也可通过介导 PI3K/Akt/mTOR 通路激活自噬,清除细胞外基质异常沉积物,从而降低心脏质量指数、左心室质量指数和心肌胶原体积分数水平^[21]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和花生四烯酸 (AA) 是心肌纤维化发病机制所涉及的分子途径。有研究报道,芪参益气滴丸 175 mg·kg⁻¹ 能够下调心衰大鼠 RAAS 通路中分子表达,从而抑制 AA 通路的激活,进而发挥抗纤维化作用^[22]。

1.4 抗凋亡

细胞凋亡是心血管疾病发生、发展的驱动因素

之一。细胞凋亡的激活主要依靠线粒体依赖性途径和线粒体非依赖性途径。在线粒体依赖性途径中,Bax是Bcl-2家族的凋亡启动子,可在DNA损伤、内质网应激、氧化应激等内部刺激因子的作用下,激活细胞程序性死亡。Bcl-2是Bcl-2家族的抗凋亡成员,可清除细胞内过量的氧自由基,从而抑制细胞凋亡。以往研究证实,通过抑制缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)的表达,ig 芪参益气滴丸 35 mg·kg⁻¹共5周可以逆转慢性缺氧所导致的大鼠心肌组织Bcl-2表达降低的趋势,减少心肌细胞凋亡,改善预后^[23]。线粒体非依赖性途径是由细胞外信号触发,通过刺激与凋亡受体相互作用的Fas受体、肿瘤坏死因子及其相关的凋亡受体激活细胞凋亡。Wang等^[24]研究证实ig 芪参益气滴丸 175 mg·kg⁻¹共28 d通过抑制P53/FasL信号通路,可改善心肌梗死诱导心衰型大鼠的心脏功能,减小梗死面积,达到治疗心力衰竭的目的。

1.5 促血管生成

血管新生是由细胞释放血管生成因子所启动,对心肌梗死的治疗具有较大潜力。Zhang等^[25]发现,心肌梗死大鼠ig 芪参益气 1.45 g·kg⁻¹(黄芪45%、丹参25%、三七5%、降香25%)的芪参益气水溶液)治疗7 d后血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达水平显著上调,心肌毛细血管密度明显增大,心肌梗死面积减小,提示芪参益气滴丸可促进功能性冠状动脉微血管的形成。另外,Dai等^[26]利用基因芯片分析发现,microRNA-223-3p是介导心肌缺血大鼠心脏微血管内皮细胞血管生成的核心miRNA,为进一步探究其机制,建立心肌梗死大鼠模型,取其心脏微血管内皮细胞,用含10%不同浓度芪参益气滴丸(70、35、17.5 mg·kg⁻¹给SD大鼠ig共5 d,制备含药血清)血清培养7 d,发现芪参益气滴丸能够通过激活RPS6KB1/HIF-1 α 信号通路,促进缺血心脏血管内皮细胞生成,同时观察到17.5 mg·kg⁻¹芪参益气滴丸对缺血心肌血管生成的促进能力最强。芪参益气滴丸 25 mg·L⁻¹联合10 μ g·L⁻¹ VEGF培养大鼠主动脉环7 d,结果显示芪参益气滴丸可促进血管持续新生及延缓新生血管退化,从而增加新生血管的分支数和长度,实现对血管生长因子的协同作用^[27]。

1.6 改善能量代谢

三磷酸腺苷(ATP)对心脏的泵血功能至关重要,可通过调节ATP合酶活性、线粒体呼吸链电子转移或无氧代谢等促进其合成。Lin等^[28]观察到心

脏缺血再灌注(I/R)90 min和24 h的大鼠ig 芪参益气滴丸 0.12、0.6、1.2 g·kg⁻¹治疗后ATP合酶ATP5D水平下降受到显著保护,表明芪参益气滴丸的作用是通过上调ATP5D表达水平,介导能量代谢,保护心肌细胞免受I/R的影响。

此外,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)辅酶氧化还原酶和细胞色素C氧化酶均可通过穿过线粒体内膜泵送质子,形成线粒体膜电位,产生ATP。洪诚韬等^[29]应用蛋白组学研究发现,在心肌梗死大鼠的治疗中,ig 芪参益气滴丸 10 mL·kg⁻¹,给药3 d能够逆转这两种酶下降的趋势,改善线粒体电子转移;另一方面,还发现谷胱甘肽过氧化物酶、乙酰辅酶A脱氢酶、甘油醛三磷酸脱氢酶也是芪参益气滴丸改善能量供应的潜在靶点。在阿霉素致大鼠心肌损伤的实验中,芪参益气滴丸 0.2 g·d⁻¹给药2周具有恢复心肌结构、改善心肌血氧和心功能的作用,其机制是通过介导过氧化物酶体增殖物激活受体/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1(PPAR/PGC-1)信号通路,调节线粒体的数量和功能,促进心肌脂肪酸的氧化降解,提高ATP含量^[30]。

1.7 抗血小板聚集

抗血小板聚集是介导心血管疾病治疗的关键策略之一,有效且安全的抗血小板治疗可以避免血栓形成或再次出血的风险,其作用机制涉及血小板活化、聚集、释放等。血栓素B2/6-酮前列腺素F1 α (TXB2/6-keto-PGF_{1 α})的不平衡是血小板聚集和血栓形成的重要原因之一,Wang等^[31]探讨芪参益气滴丸 2.0、1.0、0.5 g·kg⁻¹给药14 d对高脂血症家兔血小板聚集的影响,发现治疗组TXB2/6-keto-PGF_{1 α} 的比值明显低于对照组;此外,还发现芪参益气滴丸 2.0 g·kg⁻¹作用与阿司匹林相同,可显著增加高脂血症兔cAMP水平,介导血小板特异性受体,抑制血小板聚集。

2 芪参益气滴丸的临床应用

临床研究中芪参益气滴丸通常与心血管疾病的常规治疗联用,结果证实芪参益气滴丸能够缓解患者临床症状、增强心脏功能、改善心血管疾病的预后、防止不良心血管事件的发生、提高患者生活质量、增加常规治疗的疗效等。

2.1 冠心病、心肌梗死、心力衰竭

薛玉刚等^[32]将104名冠心病患者随机等数量分为2组,分别口服给予薯蓣皂苷片(每次160 mg、每天2次)和芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次)联合薯蓣皂苷片(每次160 mg、每天1次)治疗,2周后联

合用药组患者临床疗效最佳,血清妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)、IL-1 β 、核转录因子- κ B(NF- κ B)水平均明显低于治疗前,且心室内径和左室射血分数(LVEF)改善程度较单独用药组更明显,提示芪参益气滴丸可通过抑制炎症反应,改善心绞痛症状。

29例冠心病不稳定性心绞痛患者仅接受双抗血小板治疗(阿司匹林0.1 g·d⁻¹+氯吡格雷75 mg·d⁻¹),71例患者接受芪参益气滴丸(1.5 g·d⁻¹)联合双抗血小板治疗。连续口服用药2个月后,联合用药组患者血清C反应蛋白(CRP)、血脑钠肽(BNP)、纤维蛋白原(Fib)的表达水平明显降低,心肌纤维化减轻,实现抑制心绞痛发展的治疗目的^[33]。贺明刚等^[34]口服给予60例冠心病心绞痛患者芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次)和苯磺酸左旋氨氯地平(初始口服剂量每次2.5 mg、每天1次,依据患者临床反应可增大剂量至每次5 mg、每天1次)治疗,1个月后发现其可抑制内皮素(ET)的释放,增强NO的表达,改善血管内皮功能,且较单独服用苯磺酸左旋氨氯地平效果更优。

治疗急性心肌梗死的临床研究显示芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次,口服4周)联合重组链激酶(2×10⁷ UI加入20 mL 0.9%氯化钠注射液中iv,或3×10⁷ UI加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注)能明显增强患者血流动力学指标、降低血清血脂含量,改善心肌梗死预后等^[35]。

在治疗心力衰竭方面,张凯旋等^[36]评估口服用药6个月、12个月的临床疗效,发现试验组(147例,接受常规治疗+芪参益气滴丸每次0.5 g,每天3次)血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、LVEF、左室舒张末期内径(LVEDd)较对照组(144例,仅常规治疗)改善明显,提示芪参益气滴丸可通过抑制心室不良重构,增强心脏功能,提高心力衰竭患者的生活质量,减少不良心血管事件的发生。

2.2 冠状动脉血运重建术后

芪参益气滴丸能够有效防止血运重建后诱导的心脏再灌注损伤,增强其临床疗效。成玲等^[37]将125例经皮冠状动脉介入术(PCI)后患者进行随机对照临床试验,结果显示治疗组(在化学药治疗的基础上于术前3 d开始口服芪参益气滴丸,每次0.5 g、每天3次,连续治疗6个月)患者在术后48 h和术后6个月血清CRP、MDA、ET-1及血浆可溶性细胞间黏附分子-1水平显著降低,且SOD、LVEF、每搏输出量明显高于对照组;治疗组患者6 min步行距离和西雅图心绞痛量表评分(SAQ)在术后6个月均高

于对照组。此外,术后12个月内,再次血运重建率、心绞痛复发率分别较对照组降低16.39%和29.51%。通过联合用药,术后24 h服用芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次、连续口服1年)能够大幅度地增强化学药降低冠状动脉旁路移植术患者血清促炎症因子和NT-proBNP水平,缩小左心室质量指数、LVESD及LVEDd,提高临床治疗效果^[38]。

2.3 高血压合并心脏病

芪参益气滴丸在治疗高血压合并心脏病方面有较好的临床应用,何弄章等^[39]以60例高血压合并轻度心力衰竭患者为随机对照试验的研究对象,口服左旋氨氯地平(5 mg·d⁻¹、每天1次、共4周)联合芪参益气滴丸(5 g·d⁻¹、每天3次、4周)治疗的患者血压控制良好,且左心室收缩和舒张功能改善明显。桑明敏等^[40]通过样本量为100的临床试验发现,芪参益气滴丸(口服、每次0.5 g、每天3次、3个月)联合美托洛尔可以增加原发性高血压病合并慢性心衰患者的LVEF,减小LVEDd、提高E峰流速/A峰流速(E/A)。此外,芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次、口服2周)联合美托洛尔,还可以改善高血压合并早期心衰患者(观察组60例)血流变学,降低全血浓度,减少住院频次和时间等^[41]。1项多中心、大样本(960例)的前瞻性临床研究显示,口服芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次、6个月)联合化学药常规治疗可降低冠心病介入术后合并高血压患者1年内心血管终点事件的发生率,提高患者生存率和生命质量^[42]。王道勇等^[43]应用芪参益气滴丸(口服、每次0.5 g、每天3次、4个月)联合依那普利和硝苯地平治疗高血压合并左室肥厚的患者,发现芪参益气滴丸能够逆转心室肥厚,改善心功能。

2.4 糖尿病合并心脏病

糖尿病心肌病是糖尿病患者死亡的主要原因,有研究报道口服芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次、3个月)联合比索洛尔治疗糖尿病合并心衰有效率为91.67%,能显著降低血糖及糖化血红蛋白,抑制心室重构和氧化应激,改善心室功能等^[44]。芪参益气滴丸(每次0.5 g、每天3次、口服2个月)联合化学药常规治疗可明显提高糖尿病合并冠心病患者的临床疗效,其作用机制可能与调节血清网膜素1和高迁移蛋白B1的表达量有关^[45]。

3 结语

芪参益气滴丸用于气虚血瘀型胸痹的治疗,对心血管疾病显示较好的疗效,而且滴丸剂具有质量稳定、使用方便、起效迅速等优势。其在冠心病治

疗中得到了广泛的应用,在常规化学药治疗的基础上加用芪参益气滴丸治疗冠心病合并慢性心力衰竭,可更为有效地改善患者的心功能,减轻心力衰竭程度,提高患者活动能力^[46]。

本文综述了芪参益气滴丸在冠心病、冠状动脉血运重建术后、高血压合并心脏病、糖尿病合并心脏病等心血管疾病应用的研究进展。大量文献研究表明其作用机制主要与抗炎、抗氧化应激、抑制纤维化、抗凋亡、促血管生成、改善能量代谢、抗血小板聚集等机制相关,是治疗心血管疾病有潜力的药物之一,具有广阔的应用前景。目前以抗炎和抑制纤维化的研究较为深入,如通过激活 MAPK/P38/JNK/ERK 信号通路及 TRPC1/STIM1 通路抑制炎症介质合成和释放;通过介导 TGF- β 1/CTGF、TGF- β 1/Smads 及 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制心肌纤维化,逆转心室重构。血管新生和能量代谢对心血管疾病治疗具有较大的潜力,是今后研究的方向。

但值得关注的是,目前芪参益气滴丸的临床应用主要以联合化学药常规治疗为主,达到联合用药增效的目的,而相较于芪参益气滴丸在动物实验及体外细胞实验中对心血管疾病的药效机制的验证和解释,其临床应用研究仍存在一定局限性。因此后续临床试验需从芪参益气滴丸制剂的标准化、配对抗凝剂的使用、双盲前瞻性的、足够多的样本量、多中心及足够长周期的临床试验设计以弥补其临床研究的局限性,并提高临床上单独使用芪参益气滴丸循证研究的可靠性、推广性。另一方面,随着蛋白组学及代谢组学等组学技术的发展及应用,临床研究中应充分利用组学技术,全面而系统地探析和阐释芪参益气滴丸多靶点及多途径药效机制的内涵。此外,尚需通过动物在体或细胞心血管疾病模型进一步阐释芪参益气滴丸的生物活性成分和药理作用机制及靶点,为其后续的临床研究提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Hu S S, Gao R L, Liu L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] 王伊丽,李 澜,徐赞晟,等.芪参益气滴丸在心血管系统疾病模型中的药理作用研究进展[J].天津中医药大学学报,2018,37(2):169-172.
Wang Y L, Li L, Xu Y S, et al. Advances in pharmacological effects of Qishen Yiqi dripping pills in cardiovascular system disease models [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2018, 37(2): 169-172.
- [3] He G X, Xie J, Jing H, et al. Effects of Qishen Yiqi Dripping Pills in reducing myocardial injury and preserving microvascular function in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: A pilot randomized study [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(3): 193-199.
- [4] 韩晶岩.心气虚血瘀的科学内涵和芪参益气滴丸补气活血的作用机理[J].世界科学技术:中医药现代化,2019,21(2):139-147.
Han J Y. Scientific connotation of Cardiac Qi Deficiency and Stasis of Blood, and the mechanism of Qishen Yiqi Dropping Pills in Invigorating Qi and Activating Blood [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med Mater Med, 2019, 21(2): 139-147.
- [5] 左莉华,周 霖,张晓坚,等.UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 结合主成分分析的芪参益气滴丸质量评价研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(8):805-810.
Zuo L H, Zhou L, Zhang X J, et al. The quality assessment study of Stilbene Yiqi Dropping Pills based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS combined with principal component analysis [J]. Chin Jo Hosp Pharm, 2019, 39 (8): 805-810.
- [6] 辛来运,路迎冬,高嘉良,等.黄芩苷防治动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J].中华中医药学刊,2021.(2021-09-15) [2021-12-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20210913.0943.004.html>.
Xin L Y, Lu Y D, Gao J L, et al. Progress in prevention and treatment of atherosclerosis with baicalin [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, (2021-09-15)[2021-12-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20210913.0943.004.html>.
- [7] 郑庆虎,刘 萍,陈祯祥,等.丹参酮类成分的生物活性研究进展[J].皮肤病与性病,2021,43(2):184-187.
Zheng Q H, Liu P, Chen Z H X, et al. Research progress on the biological activities of tanshinones [J]. Dermatol Venereol, 2021, 43(2): 184-187.
- [8] 尤京超,田宏彦.人参皂苷活性对冠心病作用的研究进展[J].食品安全质量检测学报,2021,12(9):3585-3591.
You J CH, Tian H Y. Research progress of ginsenosides activity on coronary heart disease [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(9): 3585-3591.
- [9] 陈景瑞,魏 静,朱利洁,等.芪参益气滴丸对心血管系统疾病的药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2015,26(2):434-437.
Chen J R, Wei J, Zhu L J, et al. R progress of

- pharmacological effects on cardiovascular system diseases of Qishen yiqi dripping pills [J]. *Chin J Evid-Based Cardiovas Med*, 2015, 26(2): 434-437.
- [10] 郭 娇, 刘新灿, 孙天福. 芪参益气滴丸联合西药治疗慢性心力衰竭的临床疗效和安全性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(5): 519-524.
- Guo J, Liu X C, Sun T F. L Clinical efficacy and safety of Qishenyiqi Gutta Pills combined with western medicine in treatment of chronic heart failure [J]. *Chin J Evid-Based Cardiovas Med*, 2020, 12(5): 519-524.
- [11] Frangogiannis N G. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(3): 240-245.
- [12] 朱明丹, 杜武勋, 刘长玉, 等. 芪参益气滴丸对AMI大鼠心肌炎症因子影响的动态观察 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(1): 22-25.
- Zhu M D, Du W X, Liu C Y, et al. Dynamic observation on the effect of Qishenyiqi dripping pills on myocardial inflammatory factors in AMI rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2013, 24(1): 22-25.
- [13] 陈家显, 刘先霞, 陈跃武, 等. 芪参益气滴丸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的MAPK/p38/JNK/ERK信号通路的研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1062-1066.
- Chen J X, Liu X X, Chen Y W, et al. Study on MAPK/p38/JNK/ERK signaling pathway of Qishen Yiqi Dropping Pills on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Evid-Based Cardiovas Med*, 2020, 12(9): 1062-1066.
- [14] 胡武明, 施振华, 叶士勇, 等. 芪参益气滴丸通过TRPC1/STIM1通路调节Ca²⁺稳态发挥抗动脉粥样硬化作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(4): 686-691.
- Hu W M, Shi Z H, Ye S Y, et al. Qishen-Yiqi dripping pills attenuate atherosclerosis by regulating Ca²⁺ homeostasis via TRPC1/STIM1 pathway [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(4): 686-691.
- [15] 何贵新, 秦伟彬, 林 琳, 等. 芪参益气滴丸联合间充质干细胞移植改善小鼠心功能与巨噬细胞表型的相关性研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1554-1557, 1793-1794.
- He G X, Qin W B, Lin L, et al. Correlation between mesenchymal stem cell transplantation combined with Qishen Yiqi Dropping Pills to improve cardiac function and macrophage phenotype in mice [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(7): 1554-1557, 1793-1794.
- [16] Liu Y, Wang M, Liang Y, et al. Treatment of oxidative stress with exosomes in myocardial ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1729.
- [17] 马 妍, 郭利平, 樊官伟, 等. 芪参益气滴丸预适应对缺氧复氧损伤心肌细胞的延迟保护作用及与HSP70的关系 [J]. *西部中医药*, 2018, 31(4): 10-14.
- Ma Y, Guo L P, Fan G W, et al. Delayed protection of QiShen YiQi Dripping Pills-induced preconditioning to hypoxia/reoxygenation injury of myocardial cells and its connections with HSP70 [J]. *West J Chin Med*, 2018, 31(4): 10-14.
- [18] Chen J R, Wei J, Wang L Y, et al. Cardioprotection against ischemia/reperfusion injury by QiShenYiQi Pill® via ameliorate of multiple mitochondrial dysfunctions [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3051-3066.
- [19] 杨 雷, 张培华, 刘银伟, 等. 芪参益气滴丸对过氧化氢所致体外心肌细胞损伤的保护作用 [J]. *南阳理工学院学报*, 2011, 3(4): 104-107.
- Yang L, Zhang P H, Liu Y W, et al. Protection of Qishenyiqiwan on cardiomyocyte in jury induced by hydrogen peroxide *in vitro* [J]. *J Nanyang Inst Technol*, 2011, 3(4): 104-107.
- [20] Lü S C, Wang Q, Wu M, et al. QiShenYiQi Pill improves myocardial hypertrophy caused by pressure overload in rats [J]. *Evid-based Comp Altern Med : eCAM*, 2021, 2021: 5536723. doi: 10.1155/2021/5536723.
- [21] Lü S, Yuan P, Lu C, et al. QiShenYiQi pill activates autophagy to attenuate reactive myocardial fibrosis via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Aging*, 2021, 13(4): 5525-5538.
- [22] Wang J, Lu L, Wang Y, et al. Qishenyiqi Dropping Pill attenuates myocardial fibrosis in rats by inhibiting RAAS-mediated arachidonic acid inflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 375-384.
- [23] Yu F C, Xu Y J, Tong J Y, et al. Therapeutic effects of Qishen Yiqi Dropping Pill on myocardial injury induced by chronic hypoxia in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(10): 776-780.
- [24] Wang J, Li C, Cao Y, et al. Mechanism of QSYQ on anti-apoptosis mediated by different subtypes of cyclooxygenase in AMI induced heart failure rats [J]. *BMC Comp Altern Med*, 2015, 15: 352.
- [25] Zhang L, Wang Y, Yu L, et al. QI-SHEN-YI-QI accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143(1): 105-109.
- [26] Dai G H, Liu N, Zhu J W, et al. Qi-Shen-Yi-Qi Dripping Pills promote angiogenesis of ischemic cardiac microvascular endothelial cells by regulating microRNA-223-3p expression [J]. *Evid-based Comp Altern Med : eCAM*, 2016, doi: 10.1155/2016/5057328.
- [27] 张密霞, 秦袖平, 庄朋伟, 等. 芪参益气滴丸对培养大鼠主动脉环血管新生及稳定的影响 [J]. *天津中医药大学学报*, 2016, 35(4): 248-252.
- Zhang M X, Qin X P, Zhuang P W, et al. Effects of

- Qishen Yiqi pill on angiogenesis of cultured rat aortic ring [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2016, 35(4): 248-252.
- [28] Lin S Q, Wei X H, Huang P, et al. QiShenYiQi Pills® prevents cardiac ischemia - reperfusion injury via energy modulation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 967-974.
- [29] 洪诚韬, 王毅, 楼剑洲, 等. 芪参益气方对急性心肌梗死大鼠心肌蛋白质组的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(8): 1018-1021.
- Hong C T, Wang Y, Lou J Z, et al. Analysis of myocardial proteomic alteration after Qishenyiqi for myocardial infarction [J]. *China J Chin Mater Med*, 2009, 34(8): 1018-1021.
- [30] Tang D X, Zhao H P, Pan C S, et al. QiShenYiQi Pills, a compound Chinese medicine, ameliorates doxorubicin-induced myocardial structure damage and cardiac dysfunction in rats [J]. *Evid-based Comp Altern Med : eCAM*, 2013, doi: 10.1155/2013/480597.
- [31] Wang Y, Wang J, Guo L, et al. Antiplatelet effects of Qishen Yiqi Dropping Pill in platelets aggregation in hyperlipidemic rabbits [J]. *Evid-based Comp Altern Med : eCAM*, 2012, doi: 10.1155/2012/205451.
- [32] 薛玉刚, 王翊遥, 尚福军, 等. 芪参益气滴丸联合薯蓣皂苷片治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(10): 1832-1835.
- Xue Y G, Wang C Y, Shang F J, et al. Clinical study on Qishen Yiqi Dropping Pills combined with Discornin Tablets in treatment of angina pectoris of coronary heart disease [J]. *Drugs Clin*, 2017, 32(10): 1832-1835.
- [33] 沈秀张, 何小洁. 芪参益气滴丸联合双抗血小板对冠心病不稳定心绞痛患者心功能及脑钠肽的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(5): 102-105.
- Shen X Z, He X J. Study on Effects of Qishen Yiqi Dropping Pills and double antiplatelets on cardiac function and BNP in patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2020, 47(5): 102-105.
- [34] 贺明刚, 周坤, 王聪, 等. 芪参益气滴丸联合苯磺酸左旋氨氯地平治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(2): 355-359.
- He M G, Zhou K, Wang C, et al. Clinical study on Qishen Yiqi Dropping Pills combined with levamlodipine besylate in treatment of coronary heart disease with angina pectoris [J]. *Drugs Clin*, 2019, 34(2): 355-359.
- [35] 王娟娟, 王鹏, 吴尚勤, 等. 芪参益气滴丸联合重组链激酶治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(4): 695-698.
- Wang X J, Wang P, Wu S Q, et al. Clinical study on Qishen Yiqi Dropping Pills combined with recombinant streptokinase in treatment of acute myocardial infarction [J]. *Drugs Clin*, 2021, 36(4): 695-698.
- [36] 张凯旋, 耿巍, 田祥, 等. 常规治疗联合芪参益气滴丸治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(7): 863-867.
- Zhang K X, Geng W, Tian X, et al. Observation on curative effects of conventional treatment combined with Qishen Yiqi Dropping Pill in treating chronic heart failure of coronary heart disease [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2021, 38(7): 863-867.
- [37] 成玲, 孟根托娅, 梁俊国. 芪参益气滴丸对PCI术后患者心肌保护作用及不良心血管事件的防治 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(16): 78-84.
- Cheng L, Meng G T, Liang J G. Myocardial protection effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on patients after PCI and control effect and mechanism on cardiac adverse events [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2019, 25(16): 78-84.
- [38] 解鑫隆, 徐朝军, 项宇, 等. 芪参益气滴丸对冠状动脉旁路移植术后病人心室重构及心功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(8): 1137-1141.
- Xie X L, Xu C J, Xiang Y, et al. The Influence of Qishenyiqi Pills on ventricular remodeling and cardiac function of patient undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis*, 2019, 17(8): 1137-1141.
- [39] 何弄璋, 欧杰, 赵受伟, 等. 左旋氨氯地平联合芪参益气滴丸治疗高血压合并心力衰竭 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2020, 30(4): 24-25.
- He N Z, Ou J, Zhao S W, et al. Treatment of hypertension with heart failure by levamlodipine combined with Qishenyiqi dropping pills [J]. *Shenzhen J Integrated Tradit Chin West Med*, 2020, 30(4): 24-25.
- [40] 桑明敏, 朱芳一, 祝存奎, 等. 芪参益气滴丸联合美托洛尔治疗原发性高血压病合并慢性心衰的疗效 [J]. *医学信息*, 2020, 33(21): 157-159.
- Sang M M, Zhu F Y, Zhu C K, et al. Effect of Qishen Yiqi Dropping Pills and metoprolol in the treatment of essential hypertension with chronic heart failure [J]. *Med Inform*, 2020, 33(21): 157-159.
- [41] 郑才, 何南云, 黎绮霞, 等. 美托洛尔结合芪参益气丸对高血压及合并早期心衰临床疗效、血液流变学的影响研究 [J]. *哈尔滨医药*, 2020, 40(3): 201-203.
- Zheng C, He N Y, Li Q X, et al. Effect of metoprolol combined with Qishen Yiqi Pill on clinical efficacy and hemorheology of hypertension and early heart failure [J]. *Harbin Med J*, 2020, 40(3): 201-203.
- [42] 谷丰, 杨巧宁, 白瑞娜, 等. 芪参益气滴丸治疗冠心病介入术后合并高血压患者的预后研究 [J]. *世界中医药*,

- 2018, 13(10): 2396-2400.
- Gu F, Yang Q N, Bai R N, et al. Prognoses study on Qishen Yiqi Dropping Pills in treating patients with coronary heart disease and hypertension after percutaneous coronary intervention [J]. World Chin Med, 2018, 13(10): 2396-2400.
- [43] 王道勇, 李柯萱, 邓立兵, 等. 芪参益气滴丸对高血压左心室肥厚影响的临床研究 [J]. 当代医学, 2012, 18(4): 156-157.
- Wang D Y, Li H X, Deng L B, et al. Clinical study on the effect of Qishenyiqi dripping pill on hypertensive left ventricular hypertrophy [J]. Contemp Med, 2012, 18(4): 156-157.
- [44] 侯建伟, 杨 静. 芪参益气滴丸联合比索洛尔对糖尿病合并左心室射血分数保留性心力衰竭患者氧化应激及心脏重构的影响研究——附60例临床资料 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(10): 26-28.
- Hou J W, Yang J. Qishenyiqi dripping pill combined with Bisoprolol for diabetes mellitus complicated with left ventricular ejection effects of oxidative stress and cardiac remodeling in patients with fractional retention heart failure—Clinical data of 60 cases were provided [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2019, 51(10): 26-28.
- [45] 覃松柏, 祝 艳. 芪参益气滴丸对糖尿病合并冠心病患者高迁移率族蛋白B1和血清网膜素1水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(5): 525-528.
- Tan S B, Zhu Y. Qishenyiqi dripping pill has high migration rate in diabetic patients with coronary heart disease Effects of group protein B1 and serum renin 1 level [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 26(5): 525-528.
- [46] 李晓强, 徐砚通, 胡翠敏, 等. 芪参益气滴丸和复方丹参滴丸治疗冠心病应用及作用机制异同的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7373-7378.
- Li X Q, Xu Y T, Hu C M, et al. Research progress on application and mechanism differences and similarities of Qishen Yiqi Dripping Pills and Compound Danshen Dripping Pills in treatment of coronary heart disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(23): 7373-7378.

[责任编辑 李红珠]