

注射用益气复脉(冻干)对心血管系统的药理作用及机制研究进展

李智^{1,2}, 李汶泽³, 万梅绪^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 王蕴华^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 注射用益气复脉(冻干)临床用于冠心病劳累型心绞痛属气阴两虚证, 以及冠心病导致的心功能不全等心血管系统疾病, 对改善气阴两虚型的心力衰竭的心功能、调节血压疗效显著。综述近10年来注射用益气复脉(冻干)改善心功能、增强心肌收缩力、调节心肌能量代谢及调整血压的药理作用及机制[其作用机制包括抑制核转录因子- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)降低心肌损伤、提高T-ATPase、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATPase和 Na^{+} 、 K^{+} -ATPase酶活力改善心肌能量代谢, 降低肾上腺素 β 受体激动药物异丙肾肾上腺素及相关血管内皮因子血管紧张素II(AngII)影响], 以期为后续的深入研究提供参考, 为临床合理用药提供数据支持。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 心功能; 能量代谢; 调节血压; 丝裂原活化蛋白激酶; 血管紧张素II; 作用机制

中图分类号: R285.5; R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)11-2386-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.029

Review on pharmacological effects and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on cardiovascular system

LI Zhi^{1,2}, LI Wenzhe³, WAN Meixu^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, WANG Yunhua^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

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

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

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

Abstract: Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) is clinically used in coronary heart disease fatigue angina pectoris which is a syndrome of Qi and Yin deficiency, and cardiovascular diseases such as cardiac dysfunction caused by coronary heart disease. It can improve the heart function of heart failure with Qi and Yin deficiency and regulate the blood pressure significantly. It was reviewed the main pharmacological effects of YQFM in recent years to improve cardiac function, regulate myocardial energy metabolism and adjust blood pressure and related mechanisms of action include enhanced the cardiac function by inhibiting the phosphorylation of NF- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway; enhanced the activity of T-ATPase, Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase and Na^{+} , K^{+} -ATPase to regulate myocardial energy metabolism. To reduce the effects of epinephrine β -agonist isoproterenol and the related vascular endothelial factor angiotensin II (AngII), in order to provide reference for further research and improvement of subsequent products, and provide data support for clinical medicatio.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM); cardiac function; energy metabolism; adjust blood pressure; mitogen-activated protein kinase (MAPK); angiotensin II (AngII); mechanisms of action

注射用益气复脉(冻干)(简称YQFM)来源于经典古方“生脉散”, 采用先进提取技术, 从红参、麦冬、五味子中提取人参总皂苷、麦冬皂苷、五味子醇等多种有效成分制成的现代复方中药冻干粉针, 临

床主要用于治疗气阴两虚证的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。现代药理研究表明YQFM具有增强心脏收缩功能、延缓心室重构、改善能量代谢、改善微循环障碍以及抗氧

收稿日期: 2022-08-20

第一作者: 李智, 女, 研究方向为药理毒理学及药物安全性评价。E-mail: tasly-lizhi2016@tasly.com.

*共同通信作者: 王蕴华, 女, 高级工程师, 研究方向为中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: wangyunhua@tasly.com

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

化等药理作用^[1-2]。心力衰竭是由心脏结构或心室充血和射血功能损伤导致的临床综合征,是由心肌损伤,导致心室异构或泵血障碍,发病率高、死亡率高的慢性疾病,可导致心脏供氧减少、心肌能量代谢障碍,心功能降低最终不能支持心脏正常工作。临床研究表明,在常规西医常规治疗的基础上联用YQFM能更好地改善慢性心力衰竭患者心功能、缓解气阴两虚症状、稳定患者血压^[3-4],提高患者生存质量,但其具体的作用机制还不清楚。本文以YQFM的临床疗效为依据,搜集近10年的资料,主要从YQFM改善心脏功能、增强心脏收缩能力、改善能量代谢及调节血压等方面的药理作用及相关的的作用机制进行综述,以期为进一步深入开展YQFM的作用靶点及药理作用机制研究提供方向,为临床用合理药提供支持。

1 改善心功能

心力衰竭也称心功能不全,是一种由多种因素导致的的心脏障碍性疾病,临床表现为心肌收缩功能降低或障碍,表现为左心室射血分数(LVEF)、收缩末左心室后壁厚度(LVPWs)、左心室短轴缩短率(LVFS)降低,左心室收缩末期内径(LVDd)升高,心输出量降低,心电图异常ST段抬高,心衰标志物脑钠肽(BNP)及心肌肌钙蛋白I(cTnI)指标的升高^[5]。心室重构是心力衰竭发生的主要因素之一,包括心肌细胞重构和细胞外基质重构2个方面;其主要病理表现为心肌细胞肥大、心肌细胞凋亡及坏死、以及心肌细胞外基质过度纤维化或降解增加,最终会导致心室腔扩大、心肌肥厚、心肌功能恶化及心力衰竭加重等症状,而炎症、氧化应激在心室重构及心衰发生发展中有重要促进作用^[6-8]。研究表明YQFM能改善心功能,增加心输出量,主要包括增加心脏的射血分数、降低心衰标志物BNP、血清肌酸激酶(CK)及乳酸脱氢酶(LDH)含量,从而发挥抗炎、抗氧化作用。

1.1 提高心脏收缩功能、改善心功能的药理作用

张秋月等^[2]考察YQFM对慢性心衰大鼠心功能及心力衰竭标志物的影响,用腹主动脉缩窄法制作大鼠慢性心力衰竭模型,连续14 d尾静脉iv给药YQFM,发现与模型组比较,剂量高于260 mg·kg⁻¹的YQFM能显著降低心衰大鼠左心室收缩期内径(LVIDs),增加LVPWs,提高心功能指标LVEF、LVFS,差异有统计学意义($P < 0.05$),药物干预各组LVEF均回升至60%以上,表明能改善心功能,缓解心力衰竭程度。其中1 040 mg·kg⁻¹高剂量组效果最

显著($P < 0.05$),与模型组比较,各给药组心衰大鼠血清中心衰标志物BNP浓度也显著降低($P < 0.05$ 、0.01),其中1 040 mg·kg⁻¹高剂量组BNP浓度最低。

另有研究显示,YQFM 0.53 g·kg⁻¹剂量组可改善心衰ICR小鼠的左心结构和功能,降低血清LDH、CK、丙二醛(MDA)、III型前胶原氨基端肽(PIIINP)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和羟脯氨酸(HYP)的水平,从而减少心肌组织的损伤^[6]。

Xing等^[7]应用结扎大鼠冠状动脉左前降支(LAD)法建立慢性心衰动物模型,考察了连续尾静脉iv给药14 d YQFM对炎症介质水平的影响。结果显示100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ YQFM能明显抑制血清以及心肌组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 等炎症因子的释放。研究还发现YQFM中8种活性成分具有抗炎作用,分别是人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro和Rg₃,可见人参皂苷在YQFM抑制炎症因子,治疗心衰过程中扮演重要角色,是发挥心肌保护作用的关键成分。自由基对组织细胞损伤、与心血管疾病发生相关,抗氧化剂可以清除体内多余的自由基,避免机体损伤,有利于保护心肌细胞^[9-11]。

Li等^[12]利用人脐静脉内皮细胞(HUVEC)和超高压液相色谱-电喷雾-四级杆-飞行时间串联质谱技术(HPLC-ESI-Q-TOFMS/MS)分析相结合的方法,检测到9种与HUVEC相互作用的化合物,体外实验表明五味子素可以保护HUVEC免受缺氧/复氧的损伤,提高细胞活力,降低一氧化氮(NO)含量,减少LDH、MDA含量和活性氧(ROS)的生成,减轻低氧环境所致的心脏组织氧化损伤,提高心肌对缺氧的耐受性^[13]。

1.2 改善心功能作用机制

Zhao等^[5]应用miRNA表达图谱研究发现YQFM增加慢性心衰模型大鼠LVEF、增加心输出量、显著改善心功能主要与miR-21-3p、miR-542-3p有关,通过逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)进一步验证,建立靶基因网络预测分析潜在的相关信号通路为肌醇磷脂-3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、解离激活因子1(Rap1)。

Li等^[12]研究YQFM能显著提高心衰大鼠的左心室收缩功能和降低血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、酶的转换数(Tn)、肌红蛋白(MYO)、肌纤蛋白(MYOC)等含量时,观察到血清中网膜素(omentin)水平与射血分

数呈正相关,与NT-proBNP含量呈负相关,连续iv给药YQFM 14 d,与模型组相比,心衰大鼠体内omentin水平显著提高($P < 0.05$);体外实验表明omentin可以抑制SI/R诱导的心肌细胞的凋亡,其中人参皂苷Rd可能介导了依赖omentin的心肌保护作用,主要通过正向调控MAPK、PI3K/Akt和负向调控MAPK信号通路而发挥作用,其中人参皂苷Ro能抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路。另有研究显示,YQFM可改善心衰ICR小鼠的左心结构和功能,降低血清LDH、CK、MDA和IL-2、IL-6、TNF- α 炎症因子的含量,减少心肌组织的损伤、胶原沉积和纤维化,这可能与药物抑制MAPKs通路的磷酸化有关^[6]。

基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制因子(TIMPs)在心肌细胞外基质(EMC)的降解和胶原网络重构过程中起关键作用。MMP-9又称明胶酶B,参与调节多种心血管疾病,尤其在心衰及心室重构中发挥重要作用^[14-16]。研究发现MMP-9能通过降解心肌细胞外基质、胶原及纤维蛋白;形成基质素,同时诱导生长因子、成纤维细胞因子等异常表达,导致心肌细胞结构和功能受破坏,引起心肌细胞纤维化和心室不可逆性扩张,心肌细胞间隙被其他纤维组织和结缔组织所填充,促进形成心肌重构^[17-20]。

张秋月等^[21]研究表明,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EMC重构,与基质金属蛋白酶系统活性增强有关。质量浓度高于520 mg·kg⁻¹的YQFM通过降低MMP-2、MMP-3、MMP-9的含量,升高TIMP-1、TIMP-2的含量,维持MMP-2/TIMP-2动态平衡,抑制MMPs活性,改善慢性心衰大鼠心肌细胞外基质重构的程度,缓解模型大鼠慢性心衰症状,这说明YQFM能够显著降低MMPs系统的活性,通过降低明胶酶MMP-2和MMP-9、基质分解素MMP-3的含量,升高内源抑制因子TIMP1、TIMP-2,维持MMP-2/TIMP-2动态平衡,从而改善慢性心衰大鼠的心室重构,改善心功能。

2 改善心肌能量代谢

随着现代医学对心血管疾病发病机制的深入研究,发现能量代谢障碍是心血管疾病发生、发展过程中的主要病理变化,心肌能量供应不足及能量利用障碍会导致钙超载、细胞凋亡、心肌细胞坏死、纤维化等,是心血管发展的关键因素^[22]。有文献报道,临床上气阴两虚证与能量代谢关系密切,ATP是

主要供能细胞器,ATP水平是影响心脏收缩功能的因素,ATP/ADP水平表征心肌细胞中ATP水平^[23-25]。为满足氧化代谢ATP合成的需要,心肌细胞具有最高的线粒体体积密度,维持其收缩功需要丰富且充足的能量供应,因此大量的ATP维持心肌收缩和舒张功能,同时细胞内离子的稳定^[26-28]。

2.1 调节能量代谢的药理作用

在心血管疾病发生过程中,心肌细胞线粒体是否能有效地产生能量维持心脏等器官的正常功能,依赖于对底物的利用、关键限速酶的调节和ATP的生成与利用等多个环节。能量代谢主要包括细胞质中的糖酵解和线粒体中有氧氧化过程,丙酮酸和乳酸为糖酵解的产物,刘春华^[26]基于转化医学的研究模式,从临床疗效出发,以药效学为指导,利用慢性间歇性缺氧小鼠模型进行研究,发现YQFM给药2.8 g·kg⁻¹能够促进模型小鼠血清中丙酮酸的增加,降低乳酸的含量,说明其能促进糖的无氧酵解,也能促进糖的有氧氧化,从而抑制糖酵解乳酸的积累。Yu等^[27]通过观察YQFM对冠脉结扎诱导的永久性心衰小鼠的影响,发现0.53 g·kg⁻¹YQFM能改善线粒体形态,增加线粒体数量,显著减轻线粒体功能膜电位($\Delta\psi_m$)升高,降低线粒体ROS生成和促进线粒体融合素基因-2(Mfn2)的表达。

有研究者通过构建缺血再灌注(MI/R)心肌细胞H9C2损伤模型,发现浓度质量20~400 μ g·mL⁻¹的YQFM能够维持线粒体膜电位的稳定,降低心肌细胞的凋亡,同时维持线粒体功能,促进ATP含量增加^[32]。在生成ATP的过程中,ATP酶发挥了巨大作用,刘春华^[26]研究了YQFM对心衰模型大鼠能量代谢的影响,发现YQFM对ATP酶具有良好的调节作用,剂量为2.8 g·kg⁻¹的YQFM促使T-ATPase、Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase和Na⁺, K⁺-ATPase酶活力显著增强($P < 0.05$),且呈一定的剂量相关关系,提高ATP酶活力,从而促进ATP的合成与利用,并发现制剂中的红参成分能显著提高ATP酶活力,促进ATP的生成和利用。

2.2 调节能量代谢的作用机制

ATP酶活力对维持心肌细胞离子稳态十分重要,研究者^[29]开展YQFM改善心脏能量代谢作用机制研究时,发现YQFM促使T-ATPase、Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase和Na⁺, K⁺-ATPase酶活力增强,且呈现一定的剂量关系,蛋白质印记(Western Blotting)法检测糖代谢限速酶6-磷酸果糖激酶(6-PFK)、M2-型丙酮酸激酶(PKM2)、丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)的表

达,发现 $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ YQFM 能促进糖酵解限速酶 6-PFK 和 PKM2 的蛋白表达,促进丙酮酸生成,为氧化磷酸化提供充足的底物,抑制 PDK4 的蛋白水平,从而提高丙酮酸脱氢酶的活性;增加糖的有氧氧化进行,促进 ATP 合成,最终提高缺氧性心肌组织能量代谢的产率。此研究还发现 YQFM 制剂中的麦冬在调节丙酮酸激酶和丙酮酸生成环节中发挥主要作用,能极显著地促进葡萄糖载体蛋白 5 (Glut 5) 的表达,促进葡萄糖为底物的代谢过程,发挥提高糖类能量代谢产率的作用。

Yu 等^[27]研究也表明 $0.53 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ YQFM 能改善线粒体形态,增加线粒体数量,显著减轻线粒体功能障碍膜电位 ($\Delta\psi_m$),降低线粒体 ROS 生成和促进 Mfn2 表达,保护线粒体功能;作用机制为降低磷酸化肌动相关蛋白 1 (p-Drp1)、抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶的活性,显著降低氮氧化物 2 (NOX2)、p67phox 和 NOX4 的表达,抑制 ROS 的产生,调节钙离子/钙调蛋白依赖激酶 II (CaMKII) 信号通路。此外, $0.53 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ YQFM 还能显著下调猪 L-型电压依赖钙离子通道 α_1C 亚基 (CACNA1C) 的表达和磷酸化钙离子/钙调蛋白依赖激酶 II (p-CaMKII) 的磷酸化,进而调节钙离子超载 ($P < 0.05$)。这些结果表明, YQFM 可改善心衰小鼠线粒体功能,其机制可能与抑制氧化酶活性及 ROS 生成和 CaMKII 信号通路有关。

Li 等^[30]从体内和体外的 MI/R 心衰损伤动物模型评估 YQFM 对心损伤的保护作用机制时,发现 YQFM 能够维持 MI/R 模型小鼠线粒体膜电位的稳定,促进 ATP 的生成,主要通过激活 AMPK 信号通路中相关 AMPK 激酶的活性,调节 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 和 Bax 蛋白的表达、抑制胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 的表达而实现的。

3 调节血压

高血压是由遗传因素与多个环境危险因素交互作用而形成的慢性疾病,分为原发性和继发性,原发性无明显病因,主要与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)、交感神经、胰岛素抵抗有关,还包括血管内皮细胞受损、心肌炎症反应及氧化应激损伤等机制^[31]。RAAS 是人体调节血压的重要内分泌系统,当循环血量减少,血钾增多或血钠减少时,肾脏分泌肾素,刺激血管紧张素的释放,在血管紧张素酶的作用下,血管紧张素 I 转变成血管紧张素 II (AngII),刺激血管平滑肌的收缩,收缩血管,还可以刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮,使体内水钠潴

留,最终导致血压升高^[32]。中药及其有效成分在血压调节方面具有多途径、多靶点综合干预的优势^[33-34],且在长期用药方面具有加减灵活、个体化、不良反应相对较小等特点,随着中药药理学研究的逐渐深入,发现中药有效成分对机体内的 RAAS、血管内皮功能或心肌细胞钙离子通道等方面起到干预作用以达到降压的目的^[35]。

原发性高血压与 RAAS、交感神经血管内皮细胞受损、心肌组织炎症反应及氧化应激损伤等因素有关。Li 等^[12]发现 YQFM 的主成分五味子醇甲有较好的血管内皮保护作用,研究表明五味子醇甲浓度在 $10 \sim 100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能够减少 HUVECs 的缺氧复氧损伤,增加细胞活力和 NO 水平,降低 LDH、MDA 含量,减少 ROS 的生成,降低血管内皮细胞的氧化损伤。

异丙肾上腺素是肾上腺素 β 受体激动药物,能增强心肌的收缩力,直接升高血压, Wang 等^[36]通过评价 YQFM 对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤模型的作用,发现 YQFM 可显著降低异丙肾上腺素诱导的心肌损伤小鼠的 CK、LDH、MPO 含量,升高 SOD 水平,清除 ABTS+ 氧自由基的活性,减少心肌组织的氧化损伤,改善心肌病理状况,推测 YQFM 通过降低心肌氧化损伤而达到间接降压的效果。

Zhao 等^[5]通过研究发现 YQFM 可以抑制 AngII 诱导的心肌 H9C2 细胞表面积增大,降低 Ang II 诱导的心肌细胞肥大模型中心房钠尿肽 (ANP) 含量,通过对叔丁基过氧化氢 (t-BHP) 诱导的心肌凋亡率的研究进一步证实 YQFM 可能影响 miRNA 的表达发挥对心肌的保护作用,最终使血压趋于正常。

4 结语

YQFM 由红参、麦冬和五味子的提取物配制而成,临床主要用于冠心病劳累型心绞痛 (气阴两虚证)^[37];冠心病所致慢性左心功能不全 II、III 级 (气阴两虚证),临床使用中对提高射血分数、增加心输出量、调节血压及心功能疗效确切且显著^[38]。本文以药效学为指导,总结了 YQFM 能够改善心功能、调节能量代谢和血压的主要作用机制有以下 3 个方面:(1)降低 BNP 水平,降低 CK、LDH、MDA、cTnI、减少炎症介质的释放,抑制 NADPH 酶活力及 ROS 释放,降低心肌组织的氧化损伤,从而发挥增强心肌收缩功能、延缓心室重构,对缺血缺氧的损伤心肌组织保护作用,具体可能是通过调节 miR-21-3p、miR-542-3p 基因表达及 MAPKs 信号通路相关酶的磷酸化,对 NF- κ B/p65 和 ROCK1/MLC 信号通路相

关蛋白和基因 mRNA 表达调节减轻心肌组织坏死及炎症、胶原沉淀和心肌纤维化而实现的。(2)改善线粒体功能损伤、调节能量代谢关键限速酶 6-PFK、PKM2、PDK4 活力及 ATP 酶活性,调节能量代谢从而促进组织中 ATP 的大量合成供心肌收缩舒张利用。(3)通过改善异丙肾上腺素和 Ang II 诱导的心肌细胞的炎症及氧化应激的损伤,降低 LDH、CK、MDA、MPO 水平,间接发挥对血压的调节作用。

总之,大量临床文献报道和药理研究表明 YQFM 改善心功能、调整血压的疗效确切,通过对 YQFM 药理作用及作用机制梳理,发现其增强射血分数、延缓心室重构及心肌纤维化等改善心功能和调节糖代谢酶及 ATP 酶活性的调节能量代谢机制研究比较深入;另外,YQFM 具有抑制氧化应激、保护内皮细胞功能、抗炎等药理作用,而对临床上疗效显著的调节血压作用机制还有待于更加全面、系统、深入的研究,也是未来开展 YQFM 深入研究的一个主要方向,为深入探讨其作用机制和靶点提供有益的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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. Effects of Yiqi Fumai Recipe on cardiac function and markers of heart failure in rats with chronic heart failure [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(11): 2233-2235.
- [3] 沈元丽,陈凯,钱莉莉.益气复脉注射液治疗血液透析相关性低血压的效果[J].中国当代医药,2016,23(19):147-149.
Shen Y L, Chen K, Qian L L. Effect of Yiqi Fumai injection on hemodialysis related hypotension [J]. China Mod Med, 2016, 23(19): 147-149.
- [4] 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(22):56-57.
Liu Z Y, Zhang H L. Effect of Supplementing Qi and Restoring Pulse for Injection on hypotension in maintenance hemodialysis patients [J]. Clin J Chin Med, 2013(22): 56-57.
- [5] Zhao Y, Li Y F, Tong L, et al. Analysis of microRNA expression profiles induced by Yiqi Fumai Injection in rats with chronic heart failure [J]. Front Physiol, 2018, 9: 48.
- [6] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, et al. Yiqi Fumai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 67-77.
- [7] Xing L, Jiang M, Dong L, et al. Cardioprotective effects of the Yiqi Fumai 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.
- [8] Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis [J]. Matrix Biol, 2018, 68-69: 490-506.
- [9] Reyes D, Gomes M J, Rosa C M, et al. N-acetylcysteine influence on oxidative stress and cardiac remodeling in rats during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(6): 2310-2321.
- [10] Li J W, Liu Y F, Fan L P, et al. Antioxidant activities of polysaccharides from the fruiting bodies of *Zizyphus jujuba* cv Jinsixiaozao [J]. Carbohydr Polymers, 2011, 84(1): 390-394.
- [11] 谢静文,苏天德,魏雨亭,等.抗氧化药物在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J].药学学报,2021,56(7):1845-1855.
Xie J W, Su T D, Wei Y T, et al. Research progress of antioxidant drugs in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(7): 1845-1855.
- [12] Li F, Tan Y S, Chen H L, et al. Identification of schisandrin as a vascular endothelium protective component in Yiqi Fumai Powder Injection using HUVECs binding Q5 and HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 1(1): 9.
- [13] Li F, Li Z P, Ling Z, et al. Yiqi Fumai Powder Injection ameliorates chronic heart failure through crosstalk between adipose tissue and cardiomyocytes via up-regulation of circulating adipokine omentin [J]. Biomed Pharmacother, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109418.
- [14] 吴薇,冯相平,陈新山.基质金属蛋白酶与心血管疾病及其法医学意义[J].中国法医学杂志,2005(1):37-40.
Wu W, Fang X P, Chen X S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases and their forensic significance [J]. Chin J Forensic Med, 2005(1): 37-40.
- [15] Cui N, Hu M, Khalil R A. Biochemical and biological

- attributes of matrix metalloproteinases [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147: 1-73.
- [16] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(10): 1914-1920.
Liu M M, Li A L, Xiu R J. Research progress of matrix metalloproteinases [J]. Chin J Pathophysiol, 2018, 34(10): 1914-1920.
- [17] 张冰, 马金国, 吴刚, 等. 普罗布考对心衰大鼠心肌 MMP-3, TIMP-3 及 OPN 表达的影响 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(2): 115-120.
Zang B, Ma J G, Wu G, et al. Effect of probucol on the expression of MMP-3, TIMP-3 and OPN in myocardium of rats with heart failure [J]. J Haerbin Med Univ, 2015, 49(2): 115-120.
- [18] Nandi S S, Katsurada K, Sharma N M, et al. MMP9 inhibition increases autophagic flux in chronic heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(6): H1414-H1437.
- [19] Shi Y, Yan W, Lin Q, et al. Icariin influences cardiac remodeling following myocardial infarction by regulating the CD147/MMP-9 pathway [J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2371-2385.
- [20] 孙洋. 基质金属蛋白酶与心肌梗死后心脏重构 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(8): 1094-1098.
Sun Y. Matrix metalloproteinases and cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2019, 40(8): 1094-1098.
- [21] 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.
Zang Q Y, Wang B H, Liu W S, et al. Experimental study on regulating effect of Yiqi Fumai Recipe on matrix metalloproteinase activity in rats with chronic heart failure [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2016, 14(8): 825-829.
- [22] 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粉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. Hplc-abts-dad online detection of *in vitro* antioxidant capacity of Shengmai Powder and Yiqi Fumai Powder Injection [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2013, 19(16): 51-54.
- [23] Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: Preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(5): H1723-H1741.
- [24] 朱明丹, 杜武勋, 魏聪聪, 等. 不同证型冠心病患者的血浆代谢组学研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(17): 1489-1493.
Zhu M D, Du W X, Wei C C, et al. Study on plasma metabolomics in patients with coronary heart disease of different syndrome types [J]. Tradit Chin Med, 54(17): 1489-1493.
- [25] 严蓓, 阿基业, 郝海平, 等. 气阴两虚证心肌缺血模型方证对应的代谢组学表征 [J]. 药学学报, 2011, 46(8): 976-982.
Yan B, Er J Y, Hao H P, et al. Metabonomic characterization of prescriptions and syndromes of myocardial ischemia model with deficiency of both qi and Yin [J]. Acta Pharm Sin, 2011, 46(8): 976-982.
- [26] 刘春华. 基于能量代谢探讨麦冬在生脉制剂中治疗缺氧诱导的心肌损伤发挥的作用及物质基础 [D]. 南京: 中国药科大学, 2014.
Liu C H. Discussion on the role and material basis of *Ophiopogon japonicus* in the treatment of hypoxia induced myocardial injury based on energy metabolism [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2014.
- [27] Yu B Y, Zhang J P, Ling 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: 381.
- [28] Fillmore N, Mori J, Lopaschuk G D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 2080-2090.
- [29] Wang H, Liu Y, Shi J, et al. ORMDL3 knockdown in the lungs alleviates airway inflammation and airway remodeling in asthmatic mice via JNK1/2-MMP-9 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(3): 739-746.
- [30] Li F, Zheng X, Fan X, et al. Yiqi Fumai Powder Injection attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis through AMPK activation [J]. Rejuven Res, 2016, 19(6): 495-508.
- [31] 赵连生, 王刚, 梁文文, 等. 高血压学 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 10.
Zhao L S, Wang G, Liang W W, et al. Hypertension [M]. Beijing: Science Press, 2019: 10.
- [32] Te Riet L, van Esch J H, Roks A J, et al. Hypertension: reninangiotensin-aldosterone system alterations [J]. Circ Res, 2015, 116(6): 960-975.
- [33] 徐欢, 毛思, 马俐. 中医药治疗高血压病的研究进展 [J]. 大家健康: 学术版, 2016, 10(9): 28-29.
Xu H, Mao S, Ma L. Research progress of hypertension treated with traditional Chinese medicine [J]. Everyone's Health: Acad Ed, 2016, 10(9): 28-29.

- [34] 宋少波, 杨锡燕. 中医药干预高血压的思维转变与思考 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2294-2296.
Song S B, Yang X Y. Thinking transformation and thinking of traditional Chinese medicine intervention in hypertension [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(9): 2294-2296.
- [35] 田丰铭, 余瑞宁, 胡国恒. 中药治疗高血压的分子机制研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(7): 101-105.
Tian F M, She R N, Hu G H. Research progress on molecular mechanism of traditional Chinese medicine in treating hypertension [J]. Chin Med Pharmacol, 2022, 50 (7): 101-105.
- [36] Wang Y Q, Liu C H, Zhang J Q, et al. Protective effects and active ingredients of Yiqi Fumai Sterile Powder against myocardial oxidative damage in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(1): 17.
- [37] 褚延斌, 苏小琴, 周学谦, 等. 基于液质指纹图谱和化学模式识别的注射用益气复脉(冻干)质量综合评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2410-2419.
Chu Y B, Su X Q, Zhou X Q, et al. Comprehensive evaluation of Yiqi Fumai Lyophilized Injection quality by UPLC-Q-TOFMSE fingerprint and chemical pattern recognition [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(10): 2410-2419.
- [38] 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 (freeze-dried) combined with bisoprolol in treatment of congestive heart failure [J]. Drugs Clin, 2021, 36(4): 782-786.

[责任编辑 李红珠]