

注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭大鼠肠道菌群的影响

王蕴华^{1,2}, 魏 栋³, 梅雨航⁴, 李 智^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 鞠爱春^{1,2}, 万梅绪^{1,2*}, 李德坤^{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

4. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

摘要: 目的 探讨注射用益气复脉(冻干)(YQFM)对慢性心力衰竭(CHF)大鼠的肠道菌群的影响。方法 采用腹主动脉缩窄法制备CHF大鼠模型,选取造模成功的大鼠随机分为3组:模型组和YQFM低、高剂量(464.3、928.6 mg·kg⁻¹, 464.3 mg·kg⁻¹为临床等效剂量)组;假手术组大鼠进行切口和缝合,但不进行结扎缩窄。每天尾iv给药1次,连续给药14 d,假手术组和模型组尾iv给予0.9%氯化钠注射液。给药前后采用超声诊断仪检测大鼠心功能;给药14 d后取血,ELISA法检测大鼠血清心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、内皮素(ET)、丙二醛(MDA)水平;取出盲肠位置粪便,进行高通量16S rRNA测序分析。结果 与模型组比较,YQFM组大鼠的左室短轴缩短率(LVFS)和左室射血分数(LVEF)均显著升高($P < 0.01, 0.001$),ANP、BNP、CK-MB、ET、MDA水平均显著下降($P < 0.001$)。Venn图结果显示,CHF模型可以使大鼠肠道菌群数量下降; α 多样性分析结果显示,与模型组比较,YQFM组的Chao1、Shannon、Simpson指数均显著上升($P < 0.05, 0.01$);在非度量多维尺度(NMDS)和主坐标分析(PCoA)中,YQFM组与假手术组的差异比模型组与假手术组的差异小;在门水平下,与模型组相比,YQFM组的厚壁菌门相对丰度升高,高剂量组差异显著($P < 0.01$),YQFM组的拟杆菌门相对丰度有降低趋势,YQFM低、高剂量组的厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)呈升高趋势。在丰度等级曲线中,模型组与假手术组的差距大,YQFM组更接近假手术组,肠道菌群的均匀度明显回升。结论 YQFM改善CHF大鼠的心功能,缓解炎症反应,改善肠道菌群紊乱。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 心力衰竭; 心功能; 肠道菌群; 16S rRNA基因测序

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1652-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.004

Effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on gut microbiota in rats with chronic heart failure

WANG Yunhua^{1,2}, WEI Dong³, MEI Yuhang⁴, LI Zhi^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, JU Aichun^{1,2}, WAN Meixu^{1,2}, LI Dekun^{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

4. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on intestinal microbiota in rats with chronic heart failure (CHF). **Method** The rat model of CHF was established by constriction of abdominal aorta. The rats that successfully established the model were randomly divided into three groups: model group and YQFM low and high dose (464.3, 928.6 mg·kg⁻¹, 464.3 mg·kg⁻¹ as clinical equivalent dose) groups. The rats in the sham-operated group were cut and sutured, but not ligated or narrowed. The drug was administered iv once a day for 14 consecutive days, and 0.9% sodium chloride injection was administered intravenously in the sham-operated group and the model group. Ultrasound diagnostic equipment was used to detect the cardiac function of rats before and after administration; Blood samples were taken 14 days after administration, and the serum levels of cardiac natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), creatine kinase isozyme (CK-MB), endothelin (ET), and

收稿日期: 2023-05-25

第一作者: 王蕴华,女,高级工程师,研究方向为中药制剂、药物分析和药物警戒研究。E-mail: wangyunhua@asly.com

*共同通信作者: 万梅绪,女,高级工程师,研究方向为中药药理、安全性评价及药物警戒研究。E-mail: wanmx@tasly.com

李德坤,男,高级工程师,主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

malondialdehyde (MDA) were detected by ELISA. Remove feces from the cecal site and perform high-throughput 16Sr RNA sequencing analysis. **Result** Compared with the model group, the left ventricular short axis shortening rate (LVFS) and left ventricular ejection fraction (LVEF) of YQFM group rats were significantly increased ($P < 0.01, 0.001$), and the levels of ANP, BNP, CK-MB, ET, MDA were significantly decreased ($P < 0.001$). Venn diagram results showed that CHF model could reduce the number of gut microbiota in rats. The diversity analysis results showed that compared with the model group, the Chao1, Shannon, and Simpson indices of the YQFM group significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). In non metric multidimensional scale (NMDS) and principal coordinate analysis (PCoA), the difference between YQFM group and sham-operated group was smaller than that between model group and sham-operated group. At the phyla level, compared with the model group, the relative abundance of Bacillota in the YQFM group increased, with a significant difference in the high-dose group ($P < 0.01$). The relative abundance of Bacteroidota in the YQFM group decreased, and the relative abundance of Bacillota/Bacteroidota (F/B) in the low-dose and high-dose YQFM groups increased. In the abundance grade curve, there was a big gap between the model group and the sham-operated group. The YQFM group was closer to the sham-operated group, and the evenness of gut microbiota obviously rised. **Conclusion** YQFM can improve the heart function of CHF rats, alleviate inflammatory reaction, and improve gut microbiota disorder.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; chronic heart failure; cardiac function; intestinal microbiota; 16S rRNA gene sequencing

肠道菌群是分布于胃肠道的与宿主共生的微生物群,喜厌氧和营养丰富的环境。健康的肠道菌群微生物群落分类多样性、基因丰富度相对较高,但受宿主的身体状况、外界环境和饮食、药物等的影响,肠道菌群的多样性易发生变化。目前,有学者认为肠道菌群与高血压、冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭(简称心衰)和心房颤动等心血管疾病相互作用。“心衰的肠道假说”认为心衰病理状态下,心输出量的减少和内脏循环充血会引起肠壁水肿、肠黏膜受损且肠组织的局部缺血等现象,直接导致肠道微生物失调;肠道发生炎症而引起肠通透性的增加,加速了肠道细菌的易位,使更多的脂多糖(LPS)进入循环,进而激活了炎症因子的产生,进一步诱发全身炎症反应,加速了心功能障碍和纤维化的心衰进程。且肠道菌群的代谢产品如氧化三甲胺(TMAO)也可直接参与心衰的发展。同时,有研究发现慢性心力衰竭(CHF)患者粪便中肠道菌群紊乱,引起肠道菌群在组成、结构和免疫球蛋白等方面的改变^[1-2]。因此,心衰和肠道菌群失调二者相互影响,最终导致心衰的进一步加重。因此,改善肠道菌群失调、减轻炎症反应可能是减轻心肌损伤和心衰预后的一个新的研究方向^[3-4]。

注射用益气复脉(冻干)(YQFM)来源于经典名方生脉散,对心血管类疾病具有较好的疗效。前期本课题组已开展过YQFM对阿霉素造成的心肌损伤大鼠的药效和肠道菌群的影响^[5],本研究将继续考察YQFM对心衰大鼠的药效,而心衰的造模方式众多,主要有主动脉缩窄术(胸主动脉和腹主动脉缩窄术2种)、冠状动脉结扎法和化学药物法(阿霉

素法、异丙肾上腺素法和盐酸普罗帕酮法)及心室快速起搏法^[6-8]。本研究选择腹主动脉缩窄术法制备大鼠CHF模型,考察YQFM的药效和对肠道菌群的影响,为其治疗心衰的作用机制拓展新的研究方向。

1 材料

1.1 动物

SPF级雄性SD大鼠50只,体质量170~190 g,6周龄,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2021-0011。实验开始前所有实验大鼠进行适应性饲养1周,并进行统一的检疫工作,每日对动物进行观察,含头部、躯干、尾部、四肢、皮毛以及精神状态等,实验环境为SPF级,实验期间自由饮水、进食,隔日更换垫料1次。所有实验操作均严格按照天士力实验动物管理及福利伦理委员会标准执行(TSL-IACUC-2022-50)。

1.2 药物和主要试剂

YQFM,批号20210946,规格:每瓶装0.65 g,天津天士力之骄药业有限公司;0.9%氯化钠注射液(批号2109271B),华润双鹤药业股份有限公司;注射用青霉素钠(批号10122004073),山东鲁抗医药股份有限公司;异氟烷(批号045742),香港友诚生物科技有限公司;心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、内皮素(ET)、丙二醛(MDA)ELISA检测试剂盒,均购于上海酶联生物科技有限公司。

1.3 实验仪器

T1000电子天平(常熟市双杰测试仪器厂);FSH-2可调高速匀浆机(常州荣华仪器有限公司);

ST16R 高速冷冻离心机、902-ULTS -80 °C 低温冰箱(美国 Thermo Fisher 公司); Tecan Infinite M200 多功能酶标仪(日本 Tecan 公司); VEM 型小动物麻醉机(上海赞德医疗器械有限公司); MBR-022UP 往复式恒温振荡器(日本 TAITEC 公司); novaseq6000 型高通量测序仪(美国 Illumina 公司); ABI GeneAmp® 9700 PCR 仪(美国 ABI 公司)。

2 方法

2.1 大鼠 CHF 模型的制备

采用腹主动脉缩窄法^[9]制备大鼠 CHF 模型, 实验大鼠术前 12 h 开始禁食, 通过小动物麻醉机, 用异氟烷持续对大鼠进行麻醉。将大鼠置于仰卧位置进行固定, 固定好大鼠的四肢和头部。大鼠处于麻醉状态后, 腹部鼠毛用兽用理发器褪毛干净, 用碘伏对于腹部手术部位进行消毒, 再用 75% 的乙醇进行脱碘, 沿腹部白线靠左 0.5 cm 处进行纵向切口, 逐层切开分离皮肤、皮下组织、肌肉组织以及腹膜, 充分展现腹腔。在腹腔内将脾胃及部分肠管拉至左侧, 用盐水纱布进行保护, 充分暴露腹主动脉, 在左右肾动脉分支上 0.5 cm 处找到游离的腹主动脉, 平行放置 7 号针头, 针头打磨顿挫, 用缝合线将动脉与针头一并结扎后, 抽出针头剪去多余线头, 造成血管约 70% 的狭窄。内脏归位, 用手术针和线对组织和皮肤进行缝合。所有大鼠术后均给予腿部 im 青霉素, 连续注射 3 d。假手术组的大鼠进行切口和缝合, 但不进行结扎缩窄。

2.2 实验分组及给药

术后 12 周, 用超声诊断仪检测造模成功后存活的 29 只大鼠的心功能, 计算左室射血分数(LVEF), 将 LVEF ≤ 40% 作为 CHF 模型成功的标志。将模型成功的 24 只大鼠随机分为 3 组: 模型组和 YQFM 低、高剂量(464.3、928.6 mg·kg⁻¹, 464.3 mg·kg⁻¹ 为临床等效剂量)组, 每组 8 只; 另取 8 只 SD 大鼠作为假手术组。每天尾 iv 给药 1 次, 连续给药 14 d, 假手术组和模型组尾 iv 给予 0.9% 氯化钠注射液。

2.3 大鼠心功能检测

给药 2 周后再次以超声诊断仪检测大鼠给药后心功能, 记录测量的心脏彩超重要参数——左室短轴缩短率(LVFS)、LVEF。

2.4 大鼠血清生化指标检测

各组大鼠分别于末次给药后腹主动脉取血 5 mL, 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min。使用移液枪取出血清, 放于 -80 °C 冰箱进行保存、备用。ELISA 法检测大鼠血清中 ANP、BNP、CK-MB、ET、MDA 水平。

2.5 肠道菌群 16S rRNA 测序

解剖后收集盲肠末端粪便, 选择 CTAB 法对各种不同来源的样本进行微生物组总 DNA 提取。使用 341F (5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3')、805R (5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3') 作为测序引物, 对 16S rRNA 基因测序区域 V3~V4 可变区进行 PCR 扩增。纯化后采用 Illumina 技术平台的 novaseq6000 测序系统进行测序。上机测序完成后, 得到原始的下机数据 RawData, 利用 overlap 将双端数据进行拼接, 并进行质控、嵌合体过滤, 获得高质量的 CleanData。利用 QIIME 软件对测序序列进行质控及分类学操作分类单元(OTU)聚类, 所得序列与 Greengenes 数据库进行比对分析, 获得 OTU 对应的分类单元及其相对应的丰度。同时, 对 OTUs 进行 α 多样性计算以得到样本内物种丰富度和均匀度信息, 进行多序列比对并构建系统发生树, 通过距离矩阵与主坐标分析(PCoA)、非度量多维尺度(NMDS)分析等降维分析和样本聚类树展示, 可以探究不同样本或组别间群落结构的差异, 选用 T-test、LEfSe、Anosim 等统计分析方法对分组样本的物种组成和群落结构进行差异显著性检验。

2.6 统计学分析

通过 SPSS 21.0 软件进行处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 如果数据同时满足正态性和方差齐性, 多组间比较采用单因素方差分析; 若不满足, 则采用秩和检验。

3 结果

3.1 对 CHF 大鼠心功能的影响

如表 1 所示, 与假手术组相比, 模型组大鼠的 LVFS 和 LVEF 均显著下降, 说明心功能存在严重障碍; 与模型组相比, 在给予 YQFM 干预后大鼠的 LVFS 和 LVEF 均显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001), 说明 YQFM 可以改善 CHF 大鼠的心功能, 其中高剂量组改善的效果更显著。

表 1 YQFM 对 CHF 大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effects of YQFM on heart function in CHF rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVFS/%	LVEF/%
假手术	—	30.41±2.24	64.73±1.98
模型	—	17.32±3.01**	26.43±2.20***
YQFM	464.3	25.65±1.89##	50.17±2.04##
	928.6	31.25±2.78###	57.46±2.31###

与假手术组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs sham-operated group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group

3.2 对CHF大鼠血清中ANP、BNP、CK-MB、ET、MDA的影响

BNP、ANP和ET是反映心脏心功能的经典生物标志物,其水平直接可反映CHF的严重程度;CK-MB和MDA的水平也在一定程度上反映心肌损伤的

生程度。如表2所示,与假手术组相比,模型组大鼠血清中的ANP、BNP、CK-MB、ET、MDA水平显著上升($P < 0.001$);与模型组相比,YQFM组各项生化指标均显著下降($P < 0.001$)。说明YQFM可以减少CHF大鼠的心肌损伤。

表2 对CHF大鼠血清ANP、BNP、CK-MB、ET、MDA水平的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effects of serum level of ANP, BNP, CK-MB, ET, and MDA in CHF rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ANP/(pg·mL ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)	CK-MB/(ng·mL ⁻¹)	ET/(pg·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
假手术	—	120.62±5.88	526.11±14.23	5.23±1.69	57.29±8.19	2.04±0.18
模型	—	287.18±12.55 ^{***}	740.23±19.96 ^{***}	11.67±1.83 ^{***}	103.92±6.95 ^{***}	3.82±0.12 ^{****}
YQFM	464.3	172.67±15.12 ^{###}	584.69±23.24 ^{###}	7.53±0.67 ^{###}	70.40±8.53 ^{###}	2.45±0.16 ^{###}
	928.6	180.96±14.58 ^{###}	660.69±18.75 ^{###}	8.48±0.86 ^{###}	76.69±9.85 ^{###}	2.74±0.17 ^{###}

与假手术组比较:^{***} $P < 0.001$;与模型组比较:^{###} $P < 0.001$

^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs sham-operated group; ^{###} $P < 0.001$ vs model group

3.3 对CHF大鼠肠道菌群的 α 多样性的影响

如图1所示,假手术组菌群有8 563个OTU数,模型组有7 223个OTU数,假手术组和模型组共有1 036个OTU数。说明CHF模型可以使大鼠肠道菌群数量下降。

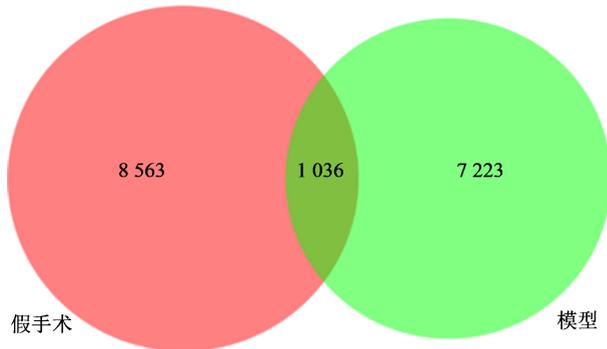


图1 Venn图

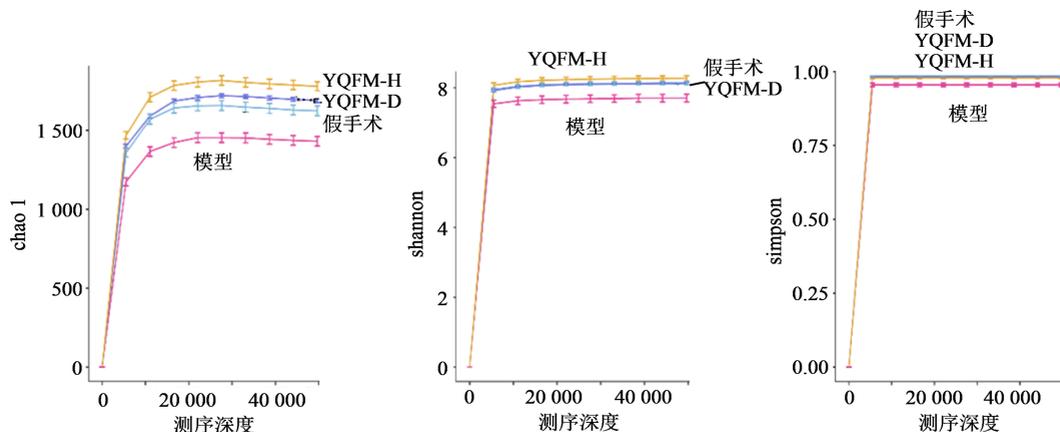
Fig. 1 Venn diagram

如图2稀疏曲线所示,稀疏曲线逐渐平缓,一直延伸到X轴的右端,稀疏曲线平缓程度反映了测序的深度对于观测样本多样性的影响大小,结果表明了测序结果已足够反映当前样本所包含的多样性和丰度,其不会因为测序量的增加而增加,可以用于后面的分析。

如表3所示,对每个样本的物种丰度指数Chao1和 α 多样性指数Shannon、Simpson进行分析,与假手术组相比,模型组的Chao1、Shannon、Simpson指数下降,且有显著性差异($P < 0.05$ 、 0.01);与模型组比较,YQFM组的Chao1、Shannon、Simpson指数均显著上升($P < 0.05$ 、 0.01),且与假手术组值更为接近。

3.4 对CHF大鼠的组间肠道菌群结构的影响

如图3所示,NMDS分析是一种基于样品距离矩阵的排序方法,图中的点表示样品,不同颜色样



YQFM-D-YQFM 464.3 mg·kg⁻¹; YQFM-H-YQFM 928.6 mg·kg⁻¹

图2 稀疏曲线

Fig. 2 Sparse curve

表3 各样本α多样性分析($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 3 α diversity analysis of samples ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	Chao1 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
假手术	—	1 734.86±211.33	8.14±0.43	0.99±0.00
模型	—	1 466.75±155.08 [*]	7.33±0.44 ^{**}	0.93±0.05 ^{**}
YQFM	464.3	1 724.32±125.91 [#]	8.12±0.27 ^{##}	0.98±0.01 ^{##}
	928.6	1 778.89±278.49 [#]	8.27±0.71 ^{##}	0.98±0.02 [#]

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-operated group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

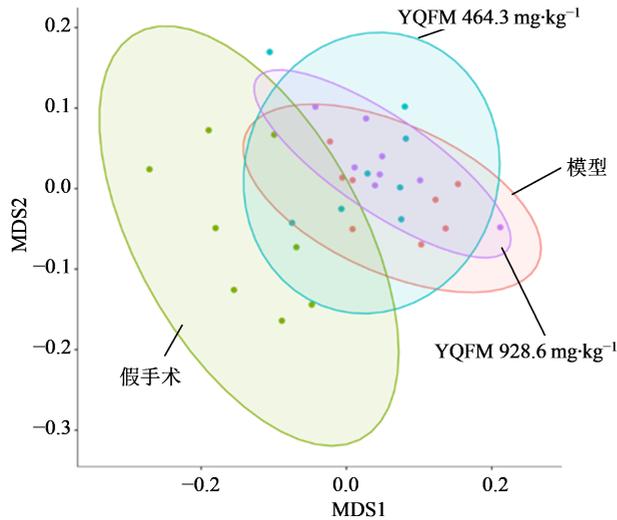


图3 NMDS分析
Fig. 3 NMDS analysis

品属于不同的分组,点与点之间的距离表示样品之间差异程度。检验NMDS分析结果的优劣用胁强系数(stress)来衡量,通常认为当stress<0.2时,可用NMDS的二维点图表示,其图形有一定的解释意义。图3中,4组肠道菌群可以区分开,说明4组肠道菌群具有一定的差异性。

PCoA是考察组间差异性的指标,如图4所示,PCoA1可以对菌群的解释是35.2%,PCoA2对菌群的

的解释是17.64%。假手术组和模型组菌群结构有明显的差异性,而YQFM组与假手术组的差异比模型组与假手术组的差异性小,低剂量组比高剂量组更接近假手术组。说明YQFM对心衰大鼠的肠道菌群具有改善作用,并且低剂量组的效果更好。

3.5 对CHF大鼠肠道菌群丰度的影响

如图5和表4所示,在门水平下各组菌群组成明显不同,与假手术组相比,模型组的厚壁菌门相

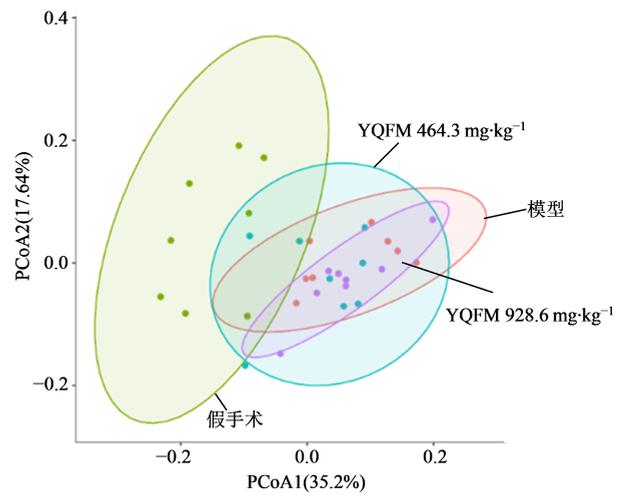


图4 PCoA
Fig. 4 PCoA

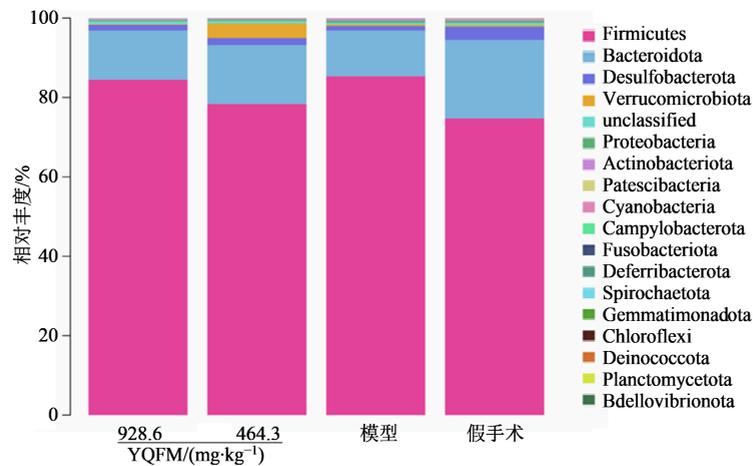


图5 门水平下菌群
Fig. 5 Horizontal microbiota of phylum

表4 门水平下菌群组成 ($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 4 Microbial composition at phylum level ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	相对丰度/%		厚壁菌门/拟杆菌门 (F/B)
		Firmicutes(厚壁菌门)	Bacteroidota(拟杆菌门)	
假手术	—	85.31±5.33	11.54±4.42	7.39
模型	—	74.72±4.50**	19.76±7.86*	3.78
YQFM	464.3	77.12±4.50	18.73±4.23	4.12
	928.6	83.22±4.20##	16.14±4.20	5.16

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

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

对丰度显著降低($P<0.01$),拟杆菌门相对丰度显著升高($P<0.05$),厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)值呈降低趋势。与模型组相比,YQFM组的厚壁菌门相对丰度升高,高剂量组差异显著($P<0.01$),YQFM组的拟杆菌门相对丰度有降低趋势,YQFM低、高剂量组的F/B呈升高趋势。

3.6 对CHF大鼠肠道菌群均匀度的影响

如图6所示,折线的平缓程度反映了群落组成的均匀度,折线越平缓,群落组成的均匀度越高,折线越陡峭,则均匀度越低。与假手术组相比,模型组的肠道菌群的均匀度明显下降;与模型组相比,YQFM组肠道菌群的均匀度明显回升,更接近于假手术组。

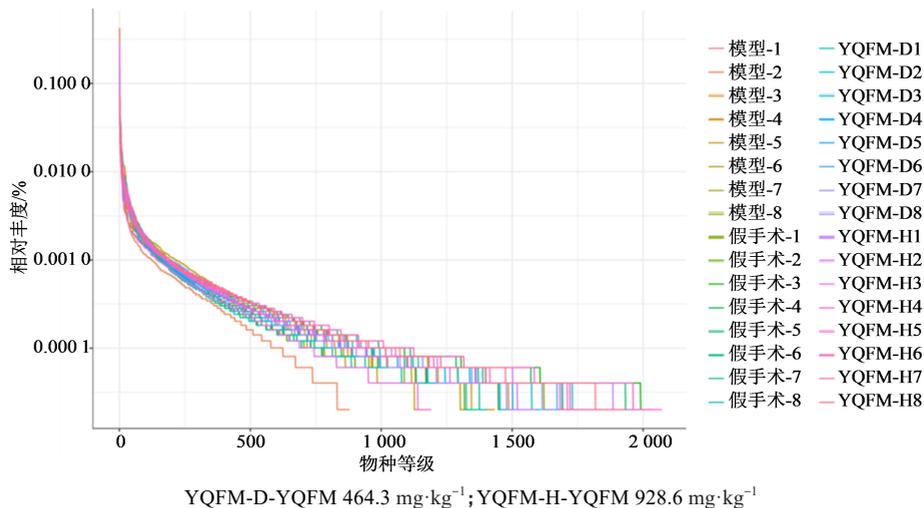


图6 丰度等级曲线

Fig. 6 Abundance grade curve

4 讨论

心衰会导致肠屏障功能的改变,有研究报道,中、重度充血性心衰患者的肠通透性增加了78.3%^[10],且右心房压力与肠道通透性也显著相关。这可能与心衰病理情况下,心输出量减少,导致肠道灌注不足和黏膜缺血,发生缺氧和高碳酸血症,降低了肠黏膜的pH,小肠转运减少,导致发生肠屏障功能的改变。而肠屏障功能一旦发生破坏,直接导致肠道通透性的增加、细菌易位和循环中的内毒素增加,直接诱导炎症因子的增加,进一步加剧了心衰恶化^[11-12]。

中医学的“五脏相关”学说认为,心衰部分虽在心,但不止于心。心、肝、脾、肺、肾均双向影响,古今众多学者认为调和脾胃才能气机条达、气血通

调,才能达到心气旺^[13-14]。

YQFM是由红参、麦冬、五味子组成。红参具有补元气、复脉固脱之功效,麦冬具有滋阴生津、提高耐缺氧能力的功效,五味子具有增强收缩力,改善微循环的功效^[15-16]。3味药物联用,共同发挥了清除氧自由基、抗脂质过氧化、保护和修复心肌/内皮细胞损伤、增强心肌收缩力、降低心肌耗氧量、改善心肌缺血和缺氧状态、增加冠脉流量的作用,从而明显改善CHF患者的临床症状,提高其生存质量^[17]。

在本实验中,YQFM可以提高CHF大鼠的射血分数和心脏舒缩功能,降低血清中ANP、BNP、CK-MB、ET、MDA的水平,改善心功能;同时对肠道微生物环境改善具有积极的作用,抑制致病菌生

长,促进有益菌生长。这也与本课题组前期的文献报道^[8]YQFM对阿霉素造成的心肌损伤大鼠的肠道菌群有一定的改善作用一致,说明YQFM可以改善心肌损伤和心衰大鼠的肠道菌群紊乱,缓解炎症反应达到治疗心肌损伤和心衰的疗效,这也为研究YQFM治疗心衰的作用机制提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张倩,钟森杰,熊霞军,等. 主动脉弓缩窄术诱导心力衰竭大鼠的肠道菌群变化特征 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(3): 257-262, 268.
Zhang Q, Zhong S J, Xiong X J, et al. Characteristics of gut microbiota in rats with heart failure induced by transverse aortic constriction [J]. Chin J Microecol, 2023, 35(3): 257-262, 268.
- [2] Odenwald M A, Turner J R. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(1): 9-21.
- [3] 孙夕童,陈博,张世亮. 肠道菌群失调与心血管疾病及其中医药调控研究进展 [J/OL]. 中国动脉硬化杂志, 2023, doi: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.009.
Sun X T, Chen B, Zhang S L. Research progress on the relationship between gut microbiota and cardiovascular diseases and the regulation of TCM [J/OL]. Chin J Arterioscler, 2023, doi: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.009.
- [4] 谭展飞,李浩,马晓昌,等. 基于"心-肠"轴理论重塑肠道菌群干预动脉粥样硬化的研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 174-177.
Tan Z F, Li H, Ma X C, et al. Research progress of intervention in atherosclerosis through gut flora based on "heart-gut" axis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(6): 174-177.
- [5] 李云锋,李琳. 心力衰竭中医证候动物模型研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(8): 188-190.
Li Y F, Li L. Research progress on animal models of TCM syndromes of heart failure [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2021, 37(8): 188-190.
- [6] 黄明,熊可,李霄,等. 心力衰竭动物模型的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(6): 534-540.
Huang M, Xiong K, Li X, et al. Advances in animal models of heart failure [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2019, 38(6): 534-540.
- [7] 陈明,魏易洪,侯玉鸣,等. 心力衰竭动物模型研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(7): 1103-1105.
Chen M, Wei Y H, Hou Y M, et al. Research progress of animal models of heart failure [J]. J Med Theory Pract, 2021, 34(7): 1103-1105.
- [8] 魏栋,杜韩,原景,等. 注射用益气复脉(冻干)对阿霉素所致心肌损伤大鼠药效及肠道菌群的影响 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2231-2238.
Wei D, Du H, Yuan J, et al. Effects of Yiqi Fumai Injection (freeze-dried) on pharmacodynamics and intestinal flora in rats with adriamycin-induced myocardial injury [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2231-2238.
- [9] 谭巍,任澎. 腹主动脉缩窄法建立大鼠心衰模型的研究 [J]. 实验动物科学, 2020, 37(3): 19-24.
Tan W, Ren P. Research of the establishment of rat model of heart failure by abdominal arterial constriction [J]. Lab Animal Sci, 2020, 37(3): 19-24.
- [10] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(3): 220-227.
- [11] 刘倩倩. 芪参益气方调控肠道菌群/FXR轴改善心力衰竭的机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
Liu Q Q. Mechanism of Qishen Yiqi recipe regulating intestinal flora/FXR axis to improve heart failure [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [12] 赵震宇,胡炎芝,董振华,等. 参附注射液对阿霉素诱导的心力衰竭大鼠肠道细菌多样性的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(7): 2334-2340.
Zhao Z Y, Hu Y Z, Dong Z H, et al. Effect of Shenfu injection on intestinal bacterial diversity in rats with adriamycin-induced heart failure [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(7): 2334-2340.
- [13] 杨葛巍. 基于肠道菌群探讨参芪养心汤治疗扩张型心肌病的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
Yang G W. Study on the mechanism of Shenqi Yangxin Decoction in treating dilated cardiomyopathy based on intestinal flora [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [14] 郭宗耀. 基于"心与小肠相表里"探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠肠道菌群的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
Guo Z Y. Based on "Heart and small intestine are exterior to interior", this paper discusses the effect of Yangxin Tongmai recipe on intestinal flora in rats with coronary heart disease and blood stasis syndrome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2017.

(下转第1664页)

- [16] 张语澎, 王欢, 薛文池, 等. 氧化应激-炎症-血栓之恶性交互网络研究新进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(9): 983-994.
Zhang Y P, Wang H, Xue W C, et al. The vicious loop between inflammation, oxidative stress, and coagulation in thrombus formation and development [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(9): 983-994.
- [17] Wang F J, Sun Z Y, Li R L, et al. Protection of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection (Lyophilized) against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammatory response [J]. Chin Herb Med, 2018, 10(1): 46-53.
- [18] 王凯华, 黄龙坚, 郑光珊, 等. 急性缺血性脑卒中的临床研究进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2016, 19(4): 72-76.
Wang K H, Huang L J, Zheng G S, et al. Clinical research progress of acute ischemic stroke [J]. J Guangxi Univ Chin Med, 2016, 19(4): 72-76.
- [19] 魏陵博, 戎冬梅, 吉中强, 等. 角叉菜胶致大鼠尾部血栓形成的机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 542-543.
Wei L B, Rong D M, Ji Z Q, et al. Mechanism of caudal thrombosis induced by carrageenan in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis, 2008, 6(5): 542-543.

[责任编辑 兰新新]

(上接第1658页)

- [15] 张磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
Zhang L, Su X Q, Li D K, et al. Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5741-5750.
- [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.
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.
- [17] 石丹, 徐小雅, 赵天华, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病合并慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2291-2295.
Shi D, Xu X Y, Zhao T H, et al. Clinical observation on the treatment of coronary heart disease complicated with chronic heart failure with Yiqi Fumai Injection (freeze-drying) [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2291-2295.

[责任编辑 兰新新]