

注射用益气复脉(冻干)不同给药途径对心力衰竭大鼠的药效作用对比研究

魏 栋¹, 李 智², 万梅绪^{3, 4}, 张燕欣^{3, 4}, 庄朋伟¹, 李德坤^{3, 4*}, 鞠爱春^{3, 4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010107

3. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

4. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要:目的 探讨注射用益气复脉(冻干)(YQFM)不同给药途径对心力衰竭大鼠的药效。方法 将70只经腹主动脉结扎造成心力衰竭模型的SD大鼠随机分为7组:模型组(ig+尾iv 0.9%氯化钠注射液),YQFM尾iv低、高剂量组(ig 0.9%氯化钠注射液+尾iv YQFM 464.3、928.6 mg·kg⁻¹,低剂量为临床等效剂量),益气复脉胶囊组(ig益气复脉胶囊246.3 mg·kg⁻¹+尾iv 0.9%氯化钠注射液),YQFM ig组(ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹+尾iv 0.9%氯化钠注射液),卡托普利片组(ig卡托普利片3.35 mg·kg⁻¹+尾iv 0.9%氯化钠注射液),联合给药组(ig卡托普利片3.35 mg·kg⁻¹+尾iv YQFM 464.3 mg·kg⁻¹),另取10只进行切口不进行结扎SD大鼠为假手术组(ig+尾iv 0.9%氯化钠注射液)。分别于给药后1 h的第1、3、5、7、14天眼内眦取血,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测大鼠血清中心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、内皮素(ET)水平;连续给药14 d,给药结束后对各组大鼠进行心脏超声检测;取出心脏,HE染色后观察病理变化。结果 与模型组相比,给药后1 d,YQFM尾iv低、高剂量组及卡托普利片组和联合给药组血清ANP水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01),YQFM尾iv低、高剂量组和联合给药组血清BNP、ET水平显著降低($P<0.05$);给药后7、14 d,各给药组血清ANP、BNP、ET水平显著降低($P<0.05$ 、 0.001);各给药组的左室短轴缩短率(LVFS)、左室射血分数(LVEF)、E峰与A峰的比值(E/A)均显著上升($P<0.001$);各给药组心肌细胞病理变化有明显好转。与YQFM ig组相比,给药后1 d YQFM尾iv低、高剂量组和给药后14 d YQFM尾iv低剂量组血清ANP水平显著降低($P<0.05$);给药后1、7 d YQFM尾iv低、高剂量组和给药后14 d YQFM尾iv低剂量组血清BNP水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001);给药1 d YQFM尾iv低、高剂量组和给药7、14 d YQFM尾iv低剂量组血清ET水平显著降低($P<0.05$ 、 0.001);YQFM尾iv低、高剂量组的E/A均显著升高($P<0.05$ 、 0.001)。结论 不同给药途径的YQFM均可以对心力衰竭大鼠发挥治疗作用,尾iv途径比ig途径治疗效果更好,也能更早发挥药效。

关键词: 不同给药途径;注射用益气复脉(冻干);心力衰竭;心功能;尾静脉注射;灌胃

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1665-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.006

Comparative study on pharmacological effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection through different administration routes on heart failure rats

WEI Dong¹, LI Zhi², WAN Meixu^{3, 4}, ZHANG Yanxin^{3, 4}, ZHUANG Pengwei¹, LI Dekun^{3, 4}, JU Aichun^{3, 4}

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

2. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China

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

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

Abstract: Objective To investigate the comparative study on the pharmacodynamic effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) on rats with heart failure by different administration routes. **Method** Seventy SD rats with heart failure model induced by abdominal aorta ligation were randomly divided into seven groups: Model group (ig + tail iv 0.9% sodium chloride injection), YQFM tail iv low and high dose groups (ig 0.9% sodium chloride injection + tail iv YQFM 464.3, 928.6 mg·kg⁻¹, low dose is clinical equivalent dose), Yiqi Fumai Capsule group (ig Yiqi Fumai Capsule 246.3 mg·kg⁻¹ + tail iv 0.9% sodium chloride injection),

收稿日期: 2023-06-02

第一作者: 魏 栋,男,在读硕士研究生,研究方向为中药药理。E-mail:1293484031@qq.com

*共同通信作者: 鞠爱春,男,正高级工程师,主要从事中药工艺、质量控制及药物警戒研究。E-mail:Juac@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

YQFM ig group (ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹ + tail iv 0.9% sodium chloride injection), captopril tablet group (ig captopril tablet 3.35 mg·kg⁻¹ + tail iv 0.9% sodium chloride injection), combined administration group (ig captopril tablet 3.35 mg·kg⁻¹ + tail iv YQFM 464.3 mg·kg⁻¹), and 10 other SD rats without ligation of the incision were taken as sham-operated group (ig + tail iv 0.9% sodium chloride injection). On the 1st, 3rd, 5th, 7th, and 14th day after administration, blood was collected from the inner canthus of the eyes, and the serum levels of central natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), and endothelin (ET) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Continuous administration for 14 days, followed by cardiac ultrasound testing of rats in each group after administration. Take out the heart and observe the pathological changes after HE staining. **Result** Compared with model group, one day after administration, the serum ANP levels in the YQFM tail iv low-dose and high-dose groups, the captopril tablet group and the combined administration group were significantly lower ($P < 0.05, 0.01$), and the serum BNP and ET levels in the YQFM tail iv low-dose and high-dose groups and the combined administration group were significantly lower ($P < 0.05$). At 7 and 14 days after administration, the levels of serum ANP, BNP, and ET in each treatment group were significantly reduced ($P < 0.05, 0.001$). Compared with model group, the left ventricular short axis shortening rate (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), and the ratio of E peak to A peak (E/A) in all groups increased significantly ($P < 0.001$). Compared with model group, the pathological changes of myocardial cells in each treatment group were significantly improved. Compared with the YQFM ig group, the serum ANP levels in the low-dose and high-dose YQFM tail iv groups one day after administration and the low-dose YQFM tail iv group 14 days after administration were significantly reduced ($P < 0.05$), the serum BNP levels in the low-dose and high-dose YQFM tail iv groups at 1 and 7 days after administration, as well as the low-dose YQFM tail iv group at 14 days after administration were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), the serum ET levels were significantly reduced in the low-dose and high-dose YQFM tail iv groups after one day of administration, as well as in the low-dose YQFM tail iv groups after 7 and 14 days of administration ($P < 0.05, 0.001$). Compared with the YQFM ig group, The E/A levels in both low-dose and high-dose YQFM tail iv groups were significantly increased ($P < 0.05, 0.001$). **Conclusion** YQFM of different route of administration can play a therapeutic role in heart failure rats, and the tail iv route was better than the ig route, and can also play a role earlier.

Key words: different administration routes; Yiqi Fumai Lyophilized Injection; heart failure; cardiac function; intravenous; intragastric administration

心力衰竭简称心衰,是心脏功能和结构的异常改变导致心脏充盈和射血能力下降的一种复杂的临床综合征^[1]。随着人口老龄化的不断加剧,心衰的死亡率和发病率不断上升。心衰是所有心脏疾病严重表现和终末期阶段,按照西医诊断标准(《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018版》)^[2],根据左室射血分数(LVEF)的不同,心衰可分为射血分数降低型心衰、射血分数中间值的心衰和射血分数保留型心衰;而按照中医辨证(《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》)来分类,心衰可分为气虚血瘀证、气阴两虚血瘀证和阳气亏虚血瘀证3种^[3]。在对气阴两虚血瘀证的治疗,原则上应益气养阴活血。临床治疗中,专家推荐的中药静脉制剂有生脉注射液、参麦注射液和注射用益气复脉(冻干)(YQFM)^[4]。其中推荐使用YQFM的依据为其可改善患者生活质量、美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,提高运动耐量[6 min 步行距离测试(6MWD)]、LVEF,降低脑钠肽(BNP)水平。

中药注射剂是我国独创的一种新剂型,具有生物利用度高、作用迅速、疗效可靠等优势^[5]。YQFM

来源于经典名方“生脉散”,由红参、麦冬、五味子3味中药组成,是经现代工艺精制而成的中药注射冻干粉针^[6]。YQFM具有改善心功能、抑制心肌细胞凋亡等药理作用^[7-8]。本实验探讨不同给药途径的YQFM对心衰大鼠的药效作用,为其临床精准用药和中药注射剂再评价提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF级SD实验大鼠110只,雄性,体质量160~190 g,采购自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),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;益气复脉胶囊(批号210702),海口奇力制药股份有限公司;卡托普利片(批号22101912),常州制药厂有限公司;异氟烷(批号045742),香港友诚生物科技有限公司;甲醛,天津市大茂化学试剂厂;伊红染色液(批号210420),厦门迈威生物科技有限公司;心钠肽(ANP, ml082352)、脑钠肽(BNP, ml003039)、内皮素(ET, ml002890)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,均购自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);VEVO3100 小动物超声心动图仪(加拿大 VisualSonics 公司);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);ASP300S 全自动脱水机、RM2235 切片机、EG1150 包埋机、HI1220 烘片机、HI1210 展片机(德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 心衰大鼠模型的制备

采用腹主动脉缩窄法^[9]制备心衰大鼠模型,所有大鼠术前 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,固定好四肢和头部。腹部鼠毛用兽用理发器褪毛干净,使用碘伏对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,于左右肾动脉分支上 0.5 cm 处找到游离的腹主动脉,平行放置 7 号针头(针头需提前打磨顿挫),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 im 给予青霉素钠,连续注射 3 d。假手术组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

将造模成功的 70 只大鼠随机分为:模型组(ig+尾 iv 0.9% 氯化钠注射液),YQFM 尾 iv 低、

高剂量组(ig 0.9% 氯化钠注射液+尾 iv YQFM 464.3、928.6 mg·kg⁻¹,低剂量为临床等效剂量),益气复脉胶囊组(ig 益气复脉胶囊 246.3 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9% 氯化钠注射液),YQFM ig 组(ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9% 氯化钠注射液),卡托普利片组(ig 卡托普利片 3.35 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9% 氯化钠注射液),联合给药组(ig 卡托普利片 3.35 mg·kg⁻¹+尾 iv YQFM 464.3 mg·kg⁻¹),10 只假手术组大鼠 ig+尾 iv 0.9% 氯化钠注射液。每只大鼠按 5 mL·kg⁻¹ 尾 iv 给药,每天给药 1 次,连续给药 14 d。

2.3 不同给药途径大鼠血清生化指标对比

各组大鼠分别于 1、7、14 d 给药后,用毛细玻璃管内趾取血 1 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。试剂盒法检测 ANP、BNP、ET 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

2.4 不同给药途径大鼠的心脏超声指标对比

使用小动物超声心动无创检测平台检测超声心动图,在末次给药后的当天进行检测。首先,将大鼠进行脱毛,通过小动物麻醉机使用异氟烷持续吸入,使动物麻醉。控制心室率在 300~350 次·min⁻¹,使用探头进行检测。在左室短轴位的乳头肌水平切换 M 型超声,测量左室相关指标,然后计算获得左室短轴缩短率(LVFS)、LVEF、E 峰与 A 峰的比值(E/A)。为保证数据的真实性,对超声测量者隐瞒分组信息,且所有操作均由同一人操作测量,均在同一部位重复测量 3 次,取其平均值。

2.5 不同给药途径的 HE 染色对比

将大鼠进行解剖,取出心脏,放入 10% 的甲醛溶液中进行固定,固定 1 周后取出心脏,进行石蜡切片的制备,后进行 HE 染色的常规操作。制备完成的 HE 染色切片用光学显微镜进行观察和拍照。

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,组间差异性比较选择 *t* 检验。

3 结果

3.1 不同途径给予 YQFM 对血清生化指标的影响

3.1.1 对血清 ANP 水平的影响 如表 1 所示,与假手术组相比,模型组的血清 ANP 水平显著上升($P < 0.001$)。与模型组相比,给药后 1 d, YQFM 尾 iv 低、高剂量组、卡托普利片组和联合给药组血清 ANP 水平显著降低($P < 0.05$ 、 0.01);给药后 7、14 d,各给药

表1 不同给药途径各组ANP指标起效时间对比($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 1 Comparison of onset time of ANP index in groups of different route of administration ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ANP/(pg·mL ⁻¹)		
		1 d	7 d	14 d
假手术	—	117.10±10.17	118.24±8.14	120.62±5.88
模型	—	289.08±22.73***	280.45±14.87***	287.18±12.55***
YQFM尾iv	464.3	268.73±11.11 [#] ▲	185.00±8.57 ^{###}	172.67±15.12 ^{###} ▲
	928.6	270.84±8.11 [#] ▲	179.06±11.46 ^{###}	180.96±14.58 ^{###}
益气复脉胶囊	246.3	280.78±10.35	227.35±12.14 ^{###}	217.64±13.85 ^{###}
YQFM ig	464.3	287.52±9.59	187.54±5.15 ^{###}	191.44±11.88 ^{###}
卡托普利片	3.35	270.76±9.40 [#]	182.65±10.29 ^{###}	174.22±12.84 ^{###}
联合给药	464.3+3.35	261.23±12.36 [#]	161.28±10.30 ^{###}	152.37±11.75 ^{###}

与假手术组比较:*** $P<0.001$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$;与YQFM ig组比较:▲ $P<0.05$ *** $P<0.001$ vs sham-operated group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ vs YQFM ig group

组血清 ANP 水平显著降低($P<0.001$)。与 YQFM ig 组相比,给药后 1 d YQFM 尾 iv 低、高剂量组,给药后 14 d YQFM 尾 iv 低剂量组血清 ANP 水平显著降低($P<0.05$)。

3.1.2 对血清 BNP 水平的影响 如表 2 所示,与假手术组相比,模型组的 BNP 水平显著上升($P<0.001$)。在给予各组相对应的药物后,与模型组相比,给药后 1 d, YQFM 尾 iv 低、高剂量组和联合给药组血清 BNP 水平显著降低($P<0.05$);给药后 7、14 d,各给药组血清 BNP 水平显著降低($P<0.001$)。与 YQFM ig 组相比,给药后 1、7 d YQFM 尾 iv 低、高剂量组,给药后 14 d YQFM 尾 iv 低剂量组血清 BNP 水平显著降低($P<0.05$ 、0.01、0.001)。

3.1.3 对 ET 水平的影响 如表 3 所示,与假手术组相比,模型组的 ET 水平显著上升($P<0.001$)。在给

予各组相对应的药物后,与模型组相比,给药后 1 d, YQFM 尾 iv 低、高剂量组和联合给药组血清 ET 水平显著降低($P<0.05$ 、0.01);给药后 7、14 d,各给药组血清 ET 水平显著降低($P<0.05$ 、0.001)。与 YQFM ig 组相比,给药 1 d YQFM 尾 iv 低、高剂量组,给药 7、14 d YQFM 尾 iv 低剂量组血清 ET 水平显著降低($P<0.05$ 、0.001)。

从以上结果可以看出,尾 iv 的 YQFM 在给药后 1 d ANP、BNP、ET 3 个指标已经起效,并且和 YQFM ig 组比较差异显著,说明 YQFM 的注射途径起效更快;在给药后 14 d, YQFM 尾 iv 组 ANP、BNP、ET 3 个指标明显降低,并且与 YQFM ig 组具有明显的差异性,说明 YQFM 注射途径的效果更好。

3.2 不同给药途径对心功能的影响

LVFS、LVEF、E/A 是衡量心功能的重要指标,

表2 不同给药途径各组BNP指标起效时间对比($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 2 Comparison of onset time of BNP index in groups of different route of administration ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)		
		1 d	7 d	14 d
假手术	—	534.91±16.83	507.45±10.71	526.11±14.23
模型	—	734.19±16.99***	752.21±19.61***	740.23±19.96***
YQFM尾iv	464.3	711.20±9.57 [#] ▲▲	568.21±22.57 ^{###} ▲▲▲	584.69±23.24 ^{###} ▲▲▲
	928.6	710.49±10.86 [#] ▲	634.87±14.81 ^{###} ▲	660.69±18.75 ^{###}
益气复脉胶囊	246.3	734.61±22.21	691.72±20.06 ^{###}	676.95±15.38 ^{###}
YQFM ig	464.3	728.94±14.65	667.95±23.73 ^{###}	664.17±16.10 ^{###}
卡托普利片	3.35	745.82±13.70	613.51±21.77 ^{###}	627.00±17.86 ^{###}
联合给药	464.3+3.35	712.21±10.93 [#]	549.61±18.70 ^{###}	549.31±15.91 ^{###}

与假手术组比较:*** $P<0.001$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$;与YQFM ig组比较:▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ *** $P<0.001$ vs sham-operated group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group

表3 不同给药途径各组ET指标起效时间对比($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 3 Comparison of onset time of ET index in groups of different route of administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ET/(pg·mL ⁻¹)		
		1 d	7 d	14 d
假手术	—	59.84±7.19	55.47±9.01	57.29±8.19
模型	—	106.65±6.59***	106.58±9.39***	103.92±6.95***
YQFM 尾 iv	464.3	92.54±4.81 ^{##▲}	62.57±8.35 ^{###▲}	70.40±8.53 ^{###▲▲▲}
	928.6	95.72±5.15 [▲]	75.96±5.70 ^{###}	76.69±9.85 ^{###}
益气复脉胶囊	246.3	103.82±9.13	92.04±7.43 [#]	90.45±3.22 [#]
YQFM ig	464.3	105.61±7.16	79.16±6.91 ^{###}	82.84±10.88 ^{###}
卡托普利片	3.35	104.11±7.76	78.27±8.31 ^{###}	79.31±11.86 ^{###}
联合给药	464.3+3.35	91.93±6.07 ^{##}	62.73±11.36 ^{###}	66.04±10.18 ^{###}

与假手术组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$;与YQFM ig组比较:[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.001$

^{***} $P < 0.001$ vs sham-operated group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs model group; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.001$ vs YQFM ig group

其中LVFS和LVEF是反映左心室收缩功能的常见参数,E/A是反映心脏舒张功能的评价指标^[10]

如图1和表4所示,与假手术组相比,模型组的LVFS、LVEF、E/A均显著降低($P < 0.001$),说明心衰大鼠的心功能下降。在给予各组相对应的药物后,与模型组相比,各给药组的LVFS、LVEF、E/A均显著上升($P < 0.001$)。与YQFM ig组相比,YQFM 尾 iv 低、高剂量组的E/A均显著升高($P < 0.05, 0.001$)。说明在E/A的指标中,YQFM 尾 iv 低、高剂量组比YQFM ig组对心功能的恢复疗效更好。

3.3 不同给药途径对心脏病理的影响

如图2所示,假手术组的心肌细胞排列整齐,没有明显的病理改变。与假手术组比较,模型组的心肌细胞发生断裂,有水肿等现象的发生。在给予药物后,与模型组相比,心肌细胞病理变化有明显好转。说明YQFM对心衰具有良好的改

善作用。

4 讨论

在对慢性心衰患者治疗时,临床上常以对症治疗为主,常用的药物以利尿药、正性肌力药和血管扩张药为主,其目的在于改善患者的血流动力学参数,减轻临床症状,延缓心室和小血管的重塑等,进而达到减少病死率的目的^[4]。近些年随着精准治疗的普及,传统单一药物治疗心衰的方法已经无法满足临床的需求,研究证明中西药联合用药在治疗心衰中发挥更好的作用^[11-13]。卡托普利是一种典型的血管紧张素转化酶抑制剂,可通过阻断血管紧张素I转化为II,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抑制释放去甲肾上腺素和缓激肽,减少体内的抗利尿激素,从而减轻水钠潴留;卡托普利还能降低外周血管阻力,促使血管扩张,缓解心脏负荷,从而发挥降低血压和改善心衰的双重疗效^[11]。有较多医者选

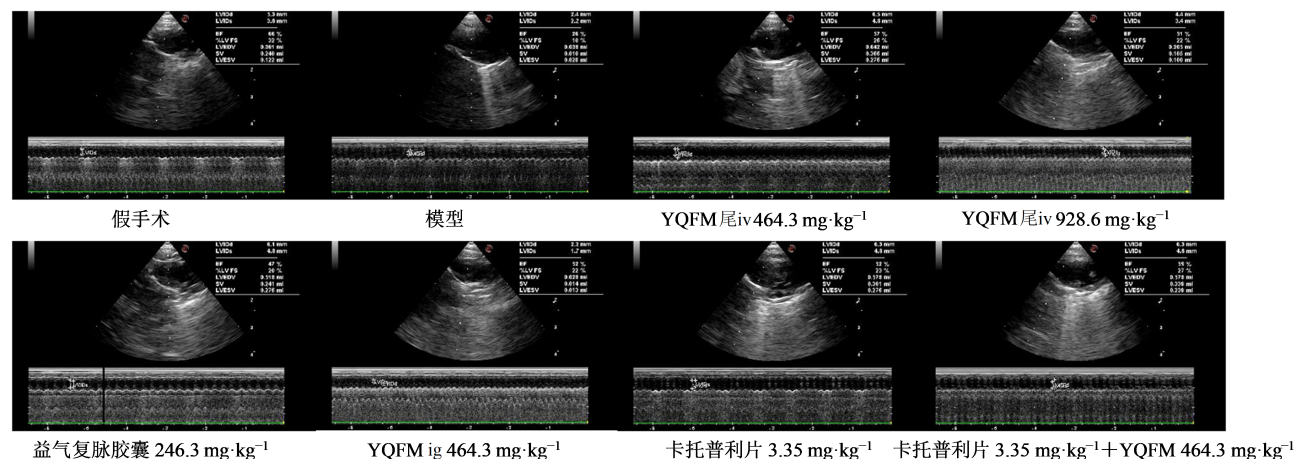


图1 不同给药途径心功能彩超图

Fig. 1 Heart function ultrasound images in different route of administration

表4 不同给药途径心脏超声指标($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 4 Cardiac ultrasound indicators in different route of administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVFS/%	LVEF/%	E/A
假手术	—	29.71±1.15	63.43±1.78	1.229 0±0.044 2
模型	—	12.71±2.44***	32.14±4.85***	0.640 5±0.035 1***
YQFM 尾iv	464.3	24.81±2.07###	55.14±3.39###	0.901 4±0.017 5###▲
	928.6	23.62±1.42###	53.57±2.54###	0.957 6±0.014 9###▲▲▲
益气复脉胶囊	246.3	20.25±1.55###	47.25±2.60###	0.862 5±0.064 7###
YQFM ig	464.3	23.33±0.27###	52.92±1.90###	0.875 8±0.014 2###
卡托普利片	3.35	21.00±1.63###	48.50±2.73###	0.905 8±0.019 7###
联合给药	464.3+3.35	25.75±1.10###	57.08±1.50###	1.003 0±0.017 0###

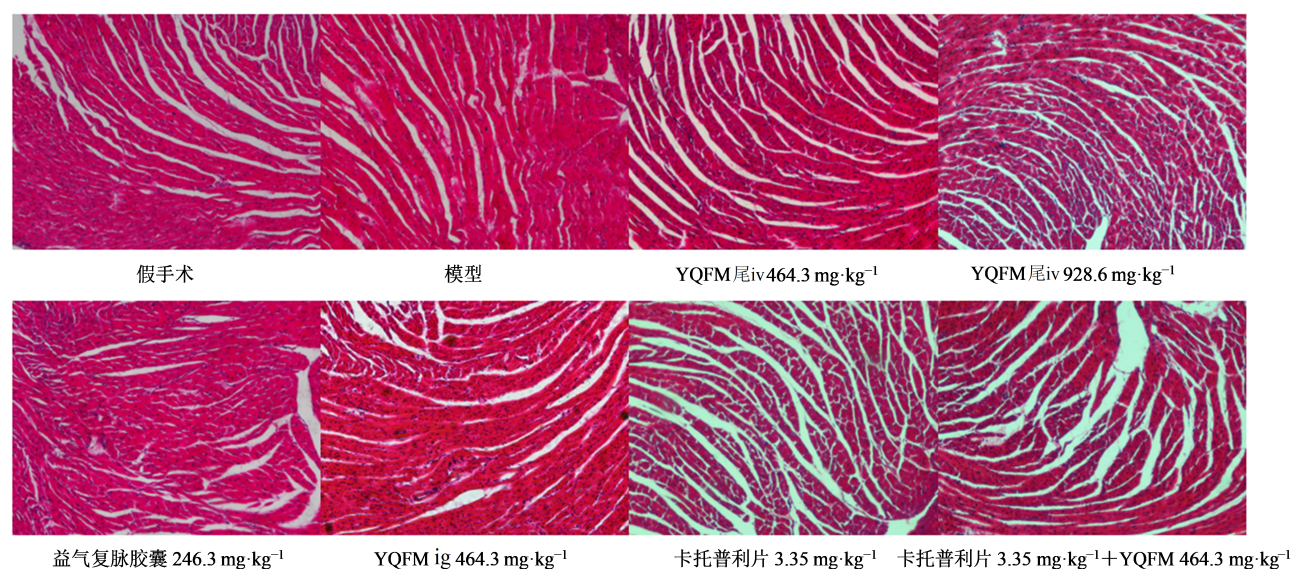
与假手术组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:### $P < 0.001$;与YQFM ig组比较:▲ $P < 0.05$ ▲▲▲ $P < 0.001$ *** $P < 0.001$ vs sham-operated group; ### $P < 0.001$ vs model group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲▲ $P < 0.001$ vs YQFM ig group

图2 不同给药途径大鼠心脏病理结果

Fig. 2 Pathological observation of heart in different route of administration

择卡托普利联合沙库巴曲缬沙坦钠^[12]、美托洛尔^[13]、通心络胶囊^[14]、YQFM^[15]、丹参酮II_A^[16]等用于心衰等的治疗,临床疗效均比单一使用卡托普利疗效更好。联合使用的药物中既有化学药物,也有中药口服剂和注射剂。

近些年中药注射剂在临床上的应用越来越广泛,中药注射剂直接通过注射进入血液进行循环,具有作用迅速、生物利用度高、不良反应率低、作用疗效准确、适用于不能口服的病人等优点,而口服需要进入胃肠道,通过肠道上皮细胞,在经过肝脏进入血液循环。因此中药注射剂在中医药治疗当中发挥着不可或缺的作用。有效性是药品的根本属性,中药注射剂的再评价,要兼顾有效性和安全性评价。有效性评价的目的是对已上市中药注射剂的临床有效性和临床必要性,即中药注射剂用于

临床疑难急症、危症的不可替代性或口服制剂相比具有更加显著的临床疗效^[17]。

在生化指标实验结果中,与模型组比较,给药后的各组ANP、BNP、ET指标明显下降,趋向于假手术组,并且随着时间的变化呈下降趋势。在与YQFM ig组比较中,YQFM 尾iv低、高剂量组的1、7、14 d的ANP、BNP、ET指标明显下降,具有显著性的差异,说明YQFM注射途径比YQFM的口服见效更快,效果更好。在心脏超声实验结果中,与模型组比较,给药后的各组LVFS、LVEF、E/A明显升高,说明药物在改善心功能上有疗效。在与YQFM ig组比较中,YQFM 尾iv低、高剂量组E/A指标明显上升,具有显著性差异,说明YQFM注射途径比YQFM的口服的疗效更好。

注射途径给药应该是口服或其他非注射途径

给药不能有效发挥药效的剂型选择,其可能的优势在于药效优势、起效时间更快或组方优势等。本实验通过YQFM的不同途径给药对心衰大鼠的治疗效果来对比探讨YQFM注射途径疗效是否高于YQFM的口服途径,结果证实了YQFM尾ig比YQFM ig的效果更快,且疗效更好。说明了YQFM注射途径给药的必要性。但其作用机制是否仅仅是因为注射途径更快发挥药效的原因还尚不明确,同时大鼠个体差异带来的影响不能完全排除,上述结果有待后续扩大实验样本量进行考证,并通过其他的心衰模型进一步佐证其静脉给药方式在治疗心衰方向的优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(5): 340-347.
Chen K J, Wu Z G, Zhu M J, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of chronic heart failure with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Cardio Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2016, 16(5): 340-347.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
Heart Failure Group of Cardiology Branch of Chinese Medical Association, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. China guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [3] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
Mao J Y, Zhu M J. Consensus of TCM diagnosis and treatment experts on chronic heart failure [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [4] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组, 毛静远. 慢性心力衰竭中医诊疗指南 (2022 年) [J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 743-756.
Project Team of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure in Traditional Chinese Medicine, Mao J Y. Traditional Chinese medicine guideline for diagnosis and treatment of chronic heart failure (2022) [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(7): 743-756.
- [5] 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.
- [6] 孙瑞雪. 基于 $\beta 1$ integrin/FAK/ROCK/MLC 信号通路探讨优化新生脉散方改善心肌梗死大鼠的作用机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
Sun R X. Based on $\beta 1$ integrin/FAK/ROCK/MLC signal pathway, the mechanism of optimizing Xinshengmai Powder to improve myocardial hypertrophy in rats was discussed [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [7] 李智, 李汶泽, 万梅绪, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2386-2392.
Li Z, Li W Z, Wan M X. Review on pharmacological effects and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on cardiovascular system [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2386-2392.
- [8] 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.
- [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] Writing Committee Members, Yancy C W, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2013, 128(16): 240-327.
- [11] 黄家中. 卡托普利联合氨氯地平对冠心病伴高血压患者血压、心功能的影响 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(24): 116-119.
Huang J Z. Effects of captopril combined with amlodipine on blood pressure and cardiac function in patients with coronary heart disease and hypertension [J]. China Pract Med, 2022, 17(24): 116-119.
- [12] 蔡昊, 何乐. 沙库巴曲缬沙坦钠对难治性心力衰竭患者血管内皮功能及心室重塑的影响分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(9): 1391-1392.
Cai H, He L. Effect of shakubatroxobin sodium on

- vascular endothelial function and ventricular remodeling in patients with refractory heart failure [J]. *Mod Diagn Treat*, 2021, 32(9): 1391-1392.
- [13] 徐露明, 曹蓓. 慢性心力衰竭应用酒石酸美托洛尔联合卡托普利治疗的疗效及不良反应 [J]. *中国社区医师*, 2021, 37(11): 53-54.
- Xu L M, Cao B. Efficacy and side effects of metoprolol tartrate combined with captopril in the treatment of chronic heart failure [J]. *Chin Comm Dr*, 2021, 37(11): 53-54.
- [14] 张凤娥, 赖丽娜, 尹玉月. 通心络胶囊联合卡托普利治疗扩张型心肌病的临床研究 [J]. *基层医学论坛*, 2022, 26(11): 33-35.
- Zhang F E, Lai L N, Yin Y Y. Clinical study of Tongxinluo capsule combined with captopril in the treatment of dilated cardiomyopathy [J]. *Med Forum*, 2022, 26(11): 33-35.
- [15] 邵楠. 益气复脉联合卡托普利治疗心力衰竭的临床效果 [J]. *中国城乡企业卫生*, 2022, 37(4): 161-162.
- Shao N. Clinical effect of Yiqi Fumai combined with captopril on heart failure [J]. *Chin J Urban Rural Enterp Hyg*, 2022, 37(4): 161-162.
- [16] 张三强. 丹参酮II_A联合卡托普利治疗高血压并发心力衰竭的临床疗效及血清hs-CRP和BNP水平影响 [J]. *当代医学*, 2020, 26(19): 178-180.
- Zhang S Q. Clinical efficacy of tanshinone II_A combined with captopril in the treatment of hypertension complicated with heart failure and the influence of serum hs-CRP and BNP levels [J]. *Contemp Med*, 2020, 26(19): 178-180.
- [17] 于舒婷, 赵思俊, 秦雪梅, 等. 山西省中药注射剂生产现状及发展思路分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 975-983.
- Yu S T, Zhao S J, Qin X M, et al. Production situation and corresponding development strategy of Chinese materia medica injections in Shanxi Province [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(4): 975-983.

【责任编辑 兰新新】