

不同给药途径注射用益气复脉（冻干）对左前降支结扎心力衰竭大鼠的 药效作用对比研究

魏 栋¹, 李 智², 华文浩³, 万梅绪^{4,5}, 张燕欣^{4,5}, 李 智^{4,5}, 原 景^{4,5}, 李德坤^{4,5}, 吕 欣^{4,5*},
蔡金勇^{6*}

1. 邯郸市中心医院, 河北 邯郸 057150
2. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010107
3. 北京大学人民医院, 北京 101109
4. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
5. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410
6. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

摘 要: **目的** 对比注射用益气复脉（冻干, YQFM）尾 iv 和 ig 给药途径对左前降支结扎心力衰竭大鼠的药效, 探讨 YQFM 注射途径在治疗心力衰竭上的必要性。**方法** 构建冠状动脉左前降支结扎心力衰竭大鼠模型, 将造模成功的 70 只大鼠分为: 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), 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); 10 只假手术组进行切口不结扎 (ig+尾 iv 0.9%氯化钠注射液), 连续给药 14 d。分别在给药第 1、3、5、7、14 天进行超声心动检测左室射血分数 (LVEF)、短轴收缩率分数 (LVFS)、二尖瓣 E 峰/二尖瓣 A 峰 (E/A); 利用试剂盒检测大鼠给药第 1、3、5、7、14 天的血清心钠素 (ANP)、脑钠尿肽 (BNP)、肌钙蛋白 (Tn)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、抗环瓜氨酸肽 (CCP) 水平; 末次给药结束后, 取出心脏, 利用苏木精-伊红 (HE) 染色考察 YQFM 对心脏组织病理形态学的影响。**结果** 超声心动检测结果显示, 在 LVEF、LVFS、E/A 指标中, 尾 iv 途径与模型组相比在第 3 天或者第 5 天见效 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), 比 ig 途径起效更快, 与 ig 途径相比改善作用更明显, 显著性差异 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。生化指标检测结果显示, 在 ANP、BNP、Tn、LDH、CK-MB、CCP 指标中, 尾 iv 途径与 ig 途径相比, 起效更快、疗效更好 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。HE 结果显示, 假手术组大鼠心肌细胞排列整齐, 模型组有心肌细胞溶解和出血现象, 给予各组药物后溶解和出血现象减轻, 改善心肌细胞。**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: 注射用益气复脉（冻干）; 心力衰竭; 心功能; 注射; 口服; 给药途径

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)02-0328-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.006

Comparative study on pharmacodynamic effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection by different administration routes on left anterior descending ligation heart failure rats

WEI Dong¹, LI Zhi², HUA Wenhao³, WAN Meixu^{4,5}, ZHANG Yanxin^{4,5}, LI Zhi^{4,5}, YUAN Jing^{4,5}, LI Dekun^{4,5},
LÜ Xin^{4,5}, CAI Jinyong⁶

1. Handan Central Hospital, Handan 057150, China
2. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China
3. Peking University People's Hospital, Beijing 101109, China
4. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

收稿日期: 2024-07-01

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金—天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设 (ZZY20232088)

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

*通信作者: 吕 欣, 女, 副高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制及药物警戒研究。E-mail: lvxin@tasly.com

蔡金勇, 男, 高级工程师, 主要从事中药生产和质量管理。E-mail: mikecai@tasly.com

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

6. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of different administration routes of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) in rats with left anterior descending ligation heart failure, and whether YQFM is necessary in the treatment of heart failure by injection route. **Methods** A rat model of left anterior descending coronary artery ligation induced heart failure was constructed, and 70 successfully modeled rats were divided into: 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 the clinical equivalent dose), YQFM ig group (ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹ + tail iv 0.9% sodium chloride injection), and Captopril Tablet group (ig Captopril Tablets 3.35 mg·kg⁻¹ + tail iv 0.9% sodium chloride injection), continuous administration for 14 days. Ten sham surgery groups underwent incision without ligation (ig + tail iv 0.9% sodium chloride injection). Echocardiography was performed on days 1, 3, 5, 7, and 14 after the first administration to measure left ventricular ejection fraction (LVEF), short axis systolic fraction (LVFS), and mitral valve E/A peak (E/A). The levels of atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), troponin (Tn), lactic dehydrogenase (LDH), creatine kinase-MB (CK-MB) and anti-cyclic guanosine peptide (CCP) in serum of rats on 1, 3, 5, 7 and 14 days were detected by kits. After the last administration, the heart was taken out, and the effect of YQFM on the pathomorphology of heart tissue was investigated by hematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** In the experiment of rat model of heart failure caused by left anterior descending coronary artery ligation, the results of echocardiography showed that the injection route was effective on the 3rd or 5th day compared with the model group ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), faster than the oral route, and there was a significant difference compared with the oral route ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). The results of biochemical indicators showed that in ANP, BNP, Tn, LDH, CK-MB and CCP indicators, the injection route had a faster onset and better efficacy than the oral route ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). HE results showed that the myocardial cells in the sham operation group were arranged neatly, and the myocardial cells in the model group were dissolved and bleeding. After administration of drugs in each group, the dissolution and bleeding were reduced and the myocardial cells were improved. **Conclusion** Different routes of administration of YQFM can play a therapeutic role in rats with heart failure. The tail iv route is better than the ig route, and it can also play a therapeutic effect earlier.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; heart failure; cardiac function; tail vein injection; gavage; administration route

心力衰竭简称心衰,是所有心脏疾病的终末期阶段,也是造成心血管疾病人群高死亡率的元凶^[1]。近些年,随着我国老龄化的加剧,心衰患者发病率持续增加^[2]。在心衰分类中又分为急性心衰和慢性心衰,其中急性心衰主要由于急性心肌梗死或者急性冠状动脉缺血导致,而慢性心衰是由于心脏功能结构发生改变,导致心脏长期供血不足和射血分数下降^[3]。目前,现代医学还尚不能控制心衰的进展,尤其对于心衰患者的反复发作、再住院、高死亡率、造成的生活质量低下和严重的社会经济负担^[4]。

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]。注射用益气复脉(冻干, YQFM)是一种具有改善心功能、抑制心肌细胞凋亡等作用的中药注射剂^[6-7]。YQFM 出自经典名方“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,常用于治疗劳累型心绞痛气阴两虚症和冠心病所致慢性左心功能不全等^[8]。本实验探讨 YQFM 尾 iv 和 ig 给药对左前降支结

扎造成心衰大鼠的药效作用,探讨注射途径的必要性,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 实验动物

SPF 级 SD 实验大鼠 100 只,雄性,体质量 180~220 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号 SCXK(京)2021-0011。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(伦理号 TSL-IACUC-2023-47)。实验开始前所有大鼠适应性饲养 1 周,实验开始后所有大鼠可自由进食和饮水,大鼠垫材每 2 天换 1 次,实验环境为 SPF 级。

1.2 药物和主要试剂

YQFM(天津天士力之骄药业有限公司,批号 20210944,每瓶装 0.65 g,相当于红参 0.5 g、五味子 0.75 g 和麦冬 1.5 g);卡托普利(常州制药厂有限公司,每片 25 mg,批号 22101912);异氟烷(香港友诚生物科技有限公司,批号 G45880);0.9%氯

化钠注射液（华润双鹤药业股份有限公司，批号 2109271B）；注射用青霉素钠[中诺药业（石家庄）有限公司，批号 0171910308]；苏木精、伊红染色液（厦门迈威生物科技有限公司，批号 210420）；二甲苯（天津市风船化学试剂科技有限公司，批号 20200508）；无水乙醇（天津市康科德科技有限公司，批号 220221）；中性树胶（美国 National Diagnostics 公司，批号 HS-110）；高效切片石蜡（上海华永石蜡有限公司）；大鼠心钠素（ANP）ELISA 试剂盒（货号 ml037566）、大鼠脑钠肽（BNP）ELISA 试剂盒（货号 ml025109）、大鼠肌酸激酶同工酶（CK-MB）ELISA 试剂盒（货号 ml059533）、大鼠肌钙蛋白（Tn）ELISA 试剂盒（货号 ml059654）、大鼠乳酸脱氢酶（LDH）ELISA 试剂盒（货号 ml059178）、大鼠抗环肽氨基酸（CCP）ELISA 试剂盒（货号 ml059150），均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 仪器

VEM 型小动物麻醉机（上海赞德医疗器械有限公司）；XP205 型电子分析天平（美国 Mettler Toledo 公司）；ASP300S 型全自动脱水机、EG1150H 型包埋机、EG1150C 型冷冻台、RM2235 型轮转式切片机、HI1220 型烘片机、HI1210 型恒温展片机（德国 Leica 公司）；ST16R 型高速冷冻离心机（美国 Thermo Fisher 公司）；Infinite M200 型多功能酶标仪（瑞士 TECAN 公司）；902-ULTS 型-80℃低温冰箱（美国 Thermo Fisher 公司）；80i 正置显微镜及图像分析系统（日本 Nikon 公司）。

2 方法

2.1 心衰大鼠模型的制备

采用冠状动脉左前降支结扎法^[9-10]制备心衰模型。具体操作步骤：所有实验大鼠术前 12 h 开始禁食，通过小动物麻醉机，用异氟烷持续对实验大鼠进行麻醉。将实验大鼠采取仰卧位置进行固定，固定好大鼠的四肢和头部。当大鼠完全处于麻醉状态后，实验大鼠心脏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%乙醇进行脱碘，在第 3~4 根肋骨之间切开皮肤，长约 1 cm。逐层分离皮肤肌肉组织，于 3~4 肋骨之间撑开，将心脏从切口挤出，完全暴露心脏，在心脏根部看到心耳和冠状动脉左前降支，用缝合针进行结扎，进针深度控制在 0.1 cm，宽度为 0.1~0.2 cm。结扎结束把心脏归位，挤出胸腔内多余的空气，保

持心脏的持续跳动，观察数分钟逐层缝合肌肉和皮肤。所有大鼠术后均给予青霉素钠每只 8 万 U，连续注射 3 d。假手术组和模型组的操作一样，进行切口，但不进行结扎。

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），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）；10 只假手术组 ig+尾 iv 0.9%氯化钠注射液。每只大鼠尾 iv 按 5 mL·kg⁻¹ 进行给药，连续给药 14 d。

2.3 大鼠超声心动检测

检测各组在第 1、3、5、7、14 天给药后 1 h 的心功能。使用小动物超声心动无创检测平台检测心功能。首先，将实验动物大鼠心脏部位进行脱毛，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，然后计算获得左室射血分数（LVEF）、短轴收缩率分数（LVFS）、二尖瓣 E 峰/二尖瓣 A 峰（E/A）^[11-12]。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。

2.4 不同给药途径大鼠血清生化指标对比^[13]

用毛细玻璃管分别于给药后 1、3、5、7、14 d 对各组大鼠进行眼眶后静脉丛取血 1.5 mL，4℃、3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min。分层后，使用移液枪分离出血清，放于-80℃冰箱进行保存、备用。试剂盒法检测 ANP、BNP、Tn、LDH、CK-MB、CCP、水平。

2.5 大鼠心脏病理 HE 染色

取出甲醛中固定的组织器官，切成小块置于包埋盒中，用清水冲洗 6 h，放进全自动脱水机中进行脱水，进行包埋、切片、展片、烘干。进行常规 HE 染色步骤进行染色操作，然后光学显微镜下观察。

2.6 统计学分析

通过 Graphpadprism9.5 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 心功能指标

3.1.1 不同给药途径大鼠 LVFS 指标对比 如表 1 所示, 与假手术组比较, 模型组 LVFS 显著下降 ($P<0.001$); 与模型组相比, 在给药第 3 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 LVFS 显著升高 ($P<0.05$); 在给药第 5、7、14 天各给药组 LVFS 显著升高 ($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 高、低剂量组分别在给药第 3 天和第 5 天开始见效, YQFM ig 组在给药第 5 天开始见效。与 YQFM ig 组相比, 在给药第 3、7 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 LVFS 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.001), YQFM 尾 iv 低剂量组无显著差异; 在给药第 5、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 LVFS 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

表 1 不同给药途径大鼠 LVFS 指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison of LVFS indexes in rats with different administration routes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	LVFS/%				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	30.75±1.91	31.00±2.28	29.88±2.47	30.25±1.58	30.25±1.75
模型	—	9.38±1.69***	9.00±1.10***	8.00±2.67***	7.25±2.60***	8.38±2.00***
YQFM 尾 iv	464.3	9.25±1.49	11.67±2.25	15.88±1.96###▲▲	16.75±1.04###	19.13±1.96###▲
	928.6	9.50±2.27	12.67±2.25#▲	17.25±1.98###▲▲▲	21.50±2.07###▲▲▲	20.75±1.91###▲▲
YQFM ig	464.3	9.25±1.83	9.33±2.42	12.63±1.92###	15.38±2.00###	17.25±1.49###
卡托普利片	3.35	9.00±1.69	9.50±1.76	16.25±1.83###	16.38±1.69###	21.25±1.91###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

3.1.2 不同给药途径大鼠 LVEF 指标对比 如表 2 所示, 与假手术组比较, 模型组 LVEF 显著下降 ($P<0.001$); 与模型组相比, 在给药第 3 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 LVEF 显著升高 ($P<0.05$); 在给药第 5、7、14 天各给药组 LVEF 显著升高 ($P<0.001$)。

和第 5 天开始见效, YQFM ig 组在给药第 5 天开始见效。与 YQFM ig 组相比, 在给药第 3、7 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 LVEF 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.001), YQFM 尾 iv 低剂量组无显著差异; 在给药第 5、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 LVEF 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

YQFM 尾 iv 高、低剂量组分别在给药第 3 天

表 2 不同给药途径大鼠 LVEF 指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Comparison of LVEF indexes in rats with different administration routes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	LVEF/%				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	66.50±2.26	65.67±3.44	63.50±3.70	64.63±2.62	64.00±2.67
模型	—	24.67±4.37***	23.83±1.17***	20.75±6.34***	19.00±5.88***	21.63±4.50***
YQFM 尾 iv	464.3	23.67±4.18	29.50±5.13	38.50±4.28###▲▲	40.63±2.13###	45.50±3.70###▲
	928.6	23.83±5.31	31.50±5.17#▲	41.75±3.58###▲▲▲	49.63±3.70###▲▲▲	48.25±3.49###▲▲▲
YQFM ig	464.3	22.33±4.80	24.33±5.68	31.50±4.38###	37.63±4.27###	41.63±3.02###
卡托普利片	3.35	22.83±3.49	24.50±3.27	39.75±3.81###	39.88±3.72###	49.13±3.44###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

3.1.3 不同给药途径大鼠 E/A 指标对比 E/A 比值可以用来评估心室的舒张功能。如表 3 所示, 与假手术组比较, 模型组 E/A 显著下降 ($P<0.001$)。与模型组相比, 在给药第 3 天尾 iv 低、高剂量组 E/A 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01); 在给药第 5、7、14 天

各给药组 E/A 显著升高 ($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组在给药第 3 天开始见效, YQFM ig 组在给药第 5 天开始见效。与 YQFM ig 组相比, 在给药第 3、5、7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 E/A 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。

表 3 不同给药途径大鼠 E/A 指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Comparison of E/A indexes in rats with different administration routes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	E/A				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	1.22±0.07	1.19±0.04	1.20±0.04	1.22±0.04	1.22±0.03
模型	—	0.55±0.05***	0.55±0.05***	0.54±0.02***	0.52±0.03***	0.56±0.01***
YQFM 尾 iv	464.3	0.55±0.03	0.62±0.02 ^{##} ▲▲	0.63±0.02 ^{###} ▲	0.71±0.01 ^{###} ▲▲▲	0.79±0.03 ^{###} ▲
	928.6	0.55±0.03	0.60±0.02 [#] ▲	0.71±0.02 ^{###} ▲▲▲	0.90±0.02 ^{###} ▲▲▲	0.91±0.02 ^{###} ▲▲▲
YQFM ig	464.3	0.54±0.04	0.58±0.01	0.60±0.02 ^{###}	0.66±0.02 ^{###}	0.82±0.01 ^{###}
卡托普利片	3.35	0.54±0.04	0.55±0.04	0.62±0.02 ^{###}	0.72±0.01 ^{###}	0.92±0.01 ^{###}

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 4 不同给药途径 ANP 水平对比($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Comparison of ANP indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	ANP/(pg·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	173.30±22.97	177.34±20.38	188.45±24.99	191.10±22.50	184.66±18.30
模型	—	273.49±26.88***	320.71±21.03***	386.28±28.16***	431.96±23.44***	555.10±24.86***
YQFM 尾 iv	464.3	236.82±21.81 [#]	280.79±21.82 ^{###} ▲▲▲	337.04±19.60 ^{###}	362.22±22.25 ^{###} ▲	383.00±19.37 ^{###}
	928.6	229.10±23.77 ^{###}	279.36±23.12 ^{###} ▲▲▲	335.70±22.62 ^{###}	358.09±24.19 ^{###} ▲	372.93±24.62 ^{###}
YQFM ig	464.3	253.08±24.32	327.94±9.00	355.10±22.25	395.41±25.71 [#]	383.00±19.37 ^{###}
卡托普利片	3.35	229.66±21.31 ^{###}	262.46±22.87 ^{###}	325.46±21.33 ^{###}	334.77±23.95 ^{###}	379.89±18.66 ^{###}

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.

说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.2 生化指标

3.2.1 不同给药途径大鼠 ANP 水平对比 如表 4 所示, 与假手术组相比, 随着时间变化, 模型组的 ANP 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, 各组上升趋势减缓。与模型组相比, 在给药第 1、3、5 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和卡托普利组 ANP 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001); 给药第 7、14 天各给药组 ANP

水平均显著下降($P<0.01$ 、 0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 ANP 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 相比, 给药第 3、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 ANP 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.2.2 不同给药途径大鼠 BNP 水平对比 如表 5 所示, 与假手术组相比, 随着时间变化, 模型组的 BNP 水平显著上升($P<0.001$)。给药后各给药组呈现缓慢上升后下降的趋势。与模型组相比, 在给药

表 5 不同给药途径 BNP 水平对比($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 5 Comparison of BNP indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	250.18±27.70	262.96±24.36	239.41±22.33	267.16±25.70	263.30±22.72
模型	—	431.10±33.55***	519.62±30.47***	601.42±32.53***	583.58±30.33***	741.35±31.80***
YQFM 尾 iv	464.3	392.60±32.38	450.92±32.96 ^{##} ▲	478.48±38.82 ^{###} ▲▲	478.11±32.99 ^{###}	429.85±34.24 ^{###}
	928.6	396.76±26.13	437.54±32.91 ^{###} ▲▲	474.64±36.78 ^{###} ▲▲	445.25±27.50 ^{###} ▲	402.66±30.03 ^{###} ▲▲
YQFM ig	464.3	420.03±26.94	505.03±33.97	585.91±33.78 [#]	488.05±32.60 ^{###}	456.34±20.25 ^{###}
卡托普利片	3.35	378.28±27.56 [#]	414.15±38.29 ^{###}	450.34±30.93 ^{###}	426.71±33.65 ^{###}	317.65±28.74 ^{###}

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

第 1 天卡托普利组 BNP 水平显著下降($P<0.05$);在给药第 3 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和卡托普利组 BNP 水平显著下降($P<0.01$ 、 0.001);在给药第 5、7、14 天各给药组 BNP 水平均显著下降($P<0.01$ 、 0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 BNP 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 组相比,在给药第 3、5 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 BNP 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01);在给药第 7、14 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 BNP 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快,疗效更好。

3.2.3 不同给药途径大鼠 Tn 水平对比 如表 6 所示,与假手术组相比,模型组的 Tn 水平显著上升($P<0.001$)。与模型组相比,在给药第 3 天 YQFM 尾 iv 高剂量组、卡托普利组 Tn 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01);在给药第 5、7、14 天各给药组 Tn 水平均显著下降($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 Tn 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 组相比,在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 Tn 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01);在给药第 7 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 Tn 水平显著下降($P<0.05$)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快,疗效更好。

表 6 不同给药途径 Tn 水平对比($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 6 Comparison of Tn indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	Tn/(pg·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	941.36±52.25	917.45±49.86	955.34±43.25	977.35±71.24	884.89±57.26
模型	—	1 253.08±100.99***	1 572.70±105.46***	1 913.20±131.84***	1 854.00±106.65***	1 903.02±134.79***
YQFM 尾 iv	464.3	1 205.70±88.77	1 519.31±87.77	1 584.31±103.43###▲	1 561.85±100.63###	1 403.19±112.15###
	928.6	1 187.11±115.96	1 416.17±132.87#	1 527.37±121.30###▲▲	1 518.82±84.95###▲	1 442.86±106.59###
YQFM ig	464.3	1 272.61±117.84	1 519.31±87.77	1 719.23±112.77#	1 649.93±105.87##	1 422.37±116.98###
卡托普利片	3.35	1 113.71±130.93	1 364.21±116.16##	1 390.70±129.70###	1 649.93±105.87###	1 344.41±101.79###

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: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs YQFM ig group.

3.2.4 不同给药途径大鼠 LDH 水平对比 如表 7 所示,与假手术组相比,模型组的 LDH 水平显著上升($P<0.01$ 、 0.001)。与模型组相比,在给药第 5、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和卡托普利组 LDH 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.001);在给药第 14 天各给药组 LDH 水平显著下降($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 LDH 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 相比,在给药第

5、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 LDH 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快,疗效更好。

3.2.5 不同给药途径大鼠 CK-MB 水平对比 如表 8 所示,与假手术组相比,随着时间延长,模型组的 CK-MB 水平显著上升($P<0.01$ 、 0.001)。给药后随着时间延长,各给药组呈现缓慢上升后下降的趋势。与模型组相比,在给药第 3 天 YQFM 尾 iv

表 7 不同给药途径 LDH 水平对比($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 7 Comparison of LDH indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	LDH/ (ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	28.30±4.97	29.77±3.64	30.88±4.05	28.89±4.34	29.95±4.70
模型	—	37.75±3.88**	42.97±3.40***	54.17±5.06***	63.78±5.19***	69.01±4.54***
YQFM 尾 iv	464.3	34.96±3.97	42.35±4.63	41.39±3.38###▲▲▲	54.69±4.70#▲	57.73±5.10###
	928.6	35.42±4.90	41.77±5.01	43.06±5.22###▲▲	55.58±3.96#▲	58.07±4.48###
YQFM ig	464.3	39.00±4.12	45.08±2.87	52.68±5.54	61.73±5.75	58.26±3.34###
卡托普利片	3.35	34.90±5.37	38.90±3.42	38.82±4.58###	48.26±5.31###	44.47±3.16###

与假手术组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$;与模型组比较: # $P<0.05$ ### $P<0.001$;与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

表 8 不同给药途径 CK-MB 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 8 Comparison of CK-MB indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	CK-MB/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	10.98±1.04	11.23±0.91	11.64±0.90	10.66±1.17	11.19±0.91
模型	—	13.28±0.97**	15.18±1.09***	18.07±1.43***	19.28±1.34***	20.36±1.34***
YQFM 尾 iv	464.3	12.23±1.38	14.29±1.45	14.22±1.67###	14.28±1.54###▲	14.88±1.75###▲
	928.6	12.40±1.46	12.67±0.78###▲	14.34±1.63###	15.91±1.88###	16.21±1.58###
YQFM ig	464.3	13.22±0.59	15.18±1.09	15.38±1.42###	16.48±1.50###	16.79±1.52###
卡托普利片	3.35	11.70±0.76	13.92±1.23	12.82±1.51###	15.60±1.39###	13.57±1.31###

与假手术组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与模型组比较: ### $P<0.01$ #### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ 。

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs sham-operated group; ### $P<0.01$ #### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ vs YQFM ig group.

高剂量组 CK-MB 水平显著下降 ($P<0.01$); 在给药第 5、7、14 天各给药组 CK-MB 水平均显著下降 ($P<0.01$ 、0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 CK-MB 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 组相比, 在给药第 3 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 CK-MB 水平显著下降 ($P<0.05$); 在给药第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 CK-MB 水平显著下降 ($P<0.05$)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.2.6 不同给药途径大鼠 CCP 水平对比 如表 9 所示, 与假手术组相比, 随着时间延长, 模型组的 CCP 水平显著上升 ($P<0.001$)。给药后随着时间延长, 各给药组呈现缓慢上升后下降的趋势。与模型

组相比, 在给药第 5 天卡托普利组 CCP 水平显著下降 ($P<0.05$); 在给药第 7、14 天各给药组 CCP 水平显著下降 ($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 CCP 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 组相比, 在给药第 14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 CCP 水平显著下降 ($P<0.01$)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组疗效更好。

3.3 HE 染色

如图 1 所示, 假手术组心肌细胞排列整齐而紧密, 没有明显的病变。模型组心肌细胞断裂排列松散, 并出现细胞充血水肿和炎性细胞浸润。再给予药物后, 与模型组相比, 各给药组心肌细胞充血水肿和炎性细胞浸润有改善。尾 iv 组改善效果大于 ig。

表 9 不同给药途径 CCP 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 9 Comparison of CCP indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	CCP/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	319.51±27.96	334.81±21.15	342.50±22.53	341.91±26.38	320.98±24.26
模型	—	417.22±25.94***	445.73±29.68***	465.13±27.78***	486.27±26.56***	517.81±34.46***
YQFM 尾 iv	464.3	397.44±27.91	437.08±23.65	449.84±24.74	411.14±30.46###	393.23±29.69###▲▲
	928.6	402.44±27.91	449.32±29.72	426.63±28.82	411.14±30.13###	399.05±26.42###▲▲
YQFM ig	464.3	417.24±30.57	430.05±25.91	474.24±27.52	419.07±26.19###	447.46±30.13###
卡托普利片	3.35	390.66±23.01	410.79±29.97	419.53±25.02#	411.58±26.89###	378.35±22.75###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲▲ $P<0.01$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲▲ $P<0.01$ vs YQFM ig group.

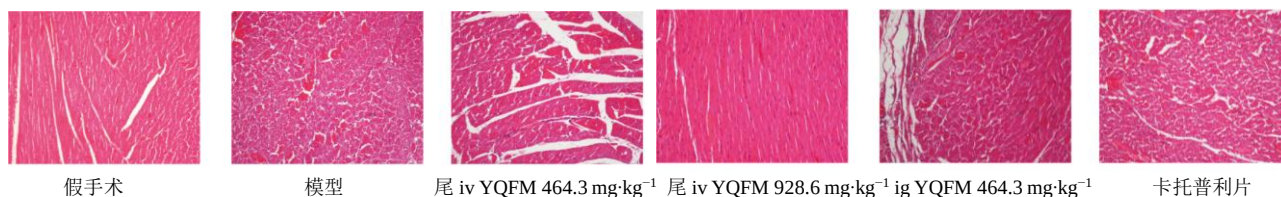


图 1 心脏 HE 染色 (×100)

Fig. 1 HE staining of heart (×100)

4 讨论

随着科学技术的进步,传统治疗心衰的方法已无法满足临床的需求,研究证明中西药联合用药在心衰治疗中发挥更好的作用^[14]。不同剂型之间的治疗效果也不相同,中药注射剂通过注射直接进入血液循环,而口服需要进入胃肠道,通过肠道上皮细胞,再经过肝脏进入血液循环。随着中药注射剂在临床上的应用越来越广泛,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,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。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进行评价,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^[15]。

冠状动脉左前降支结扎法造成大鼠心肌梗死,在无血无氧的状态下,诱发由炎症引起的心肌损伤,刺激促炎因子的释放,导致细胞纤维化和胶原纤维沉淀^[16]。数周数月后,心肌细胞凋亡、肥大、心室重构。主要表现为心室腔变大、心脏收缩和舒张功能丧失,最终导致心衰的发生。由心肌梗死引起的心衰造成的心肌损伤在分子层面主要表现在炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、线粒体功能障碍等^[17]。在实验结果中,通过不同给药途径给予 YQFM 后,心功能指标 LVFS、LVEF、E/A 均有显著提高,改善了心脏收缩舒张功能,尾 iv 途径比 ig 途径起效要快。心衰诊断标志物 ANP、BNP、Tn 水平增加,不同给药途径给予 YQFM 后,ANP、BNP、Tn 水平显著下降,尾 iv 途径比 ig 途径起效要快、疗效更好。当体内发生氧化应激损伤时,LDH、CK-MB 显著升高,在不同给药途径给予 YQFM 后,LDH、CK-MB 水平显著下降,尾 iv 途径比 ig 途径起效要快、疗效更好。CCP 是检测炎症的指标,当体内发生炎症时,该指标升高,在不同给药途径给予 YQFM 后,CCP 水平显著下降,尾 iv 途径比 ig 途径起效要快、疗效更好。HE 染色结果,对心肌细胞改善效果尾 iv 途径大于 ig 途径。

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时的剂型选择,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 iv 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。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程顺昇,徐超凡,康蕊,等. 中药通过促进血管新生抗心力衰竭的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(12): 22-26.
Cheng S S, Xu C F, Kang R, et al. Research progress of traditional Chinese drugs on improving heart failure by regulating angiogenesis [J]. Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis, 2023, 31(12): 22-26.
- [2] 冯文杰,任明. 射血分数保留的心力衰竭研究与治疗新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1073-1078.
Feng W J, Ren M. Recent advances in the study and treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(12): 1073-1078.
- [3] Zhang Y H, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [4] 陈英男,陈铭泰,徐翀,等. 中医药防治心力衰竭进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(12): 1394-1399.
Chen Y N, Chen M T, Xu C, et al. Progress in the prevention and treatment of heart failure with traditional Chinese medicine [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2023, 39(12): 1394-1399.
- [5] 马骏. 中药注射剂的优势、不良反应的原因及应对策略 [J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(3): 1638-1639.
Ma J. Advantages of traditional Chinese medicine injection, causes of adverse reactions and countermeasures [J]. Med Inf, 2011, 24(3): 1638-1639.
- [6] 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, et al. Review on pharmacological effects and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on cardiovascular system [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2386-2392.
- [7] 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.
- [8] 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肥厚大鼠的作用机制 [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.
- [9] 周文武, 林玲, 陈军, 等. 冠脉结扎法制做大鼠心肌缺血模型 [J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(4): 226-230, F003, i001.
- Zhou W W, Lin L, Chen J, et al. Structure of ischemic heart model in rats by coronary artery ligation [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2004, 12(4): 226-230, F003, i001.
- [10] 杨铃, 张轶欧, 贾力莉, 等. 心肌梗死大鼠模型的建立及疾病进程评价 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3733-3737.
- Yang Q, Zhang Y O, Jia L L, et al. Establishment and disease progression in a rat myocardial infarction model [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(23): 3733-3737.
- [11] 王吟春, 林珑, 李晓东, 等. 射血分数降低心力衰竭中医研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(28): 3185-3188.
- Wang Y C, Lin L, Li X D, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on reducing ejection fraction in heart failure [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(28): 3185-3188.
- [12] 何志凌, 招煦杰, 谢雯雯. 参附注射液对心源性休克动物模型心功能指标的影响及通过 NF- κ B 通路的调控机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 248-252, 274-275.
- He Z L, Zhao X J, Xie W W. Effects of Shenfu injection(参附注射液) on cardiac function indexes of cardiac shock animal models and mechanism of regulating NF- κ B pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(9): 248-252, 274-275.
- [13] 聂永伟, 陈璐, 张燕欣, 等. 注射用益气复脉(冻干)改善大鼠急性心肌梗死作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2350-2355.
- Nie Y W, Chen L, Zhang Y X, et al. Study on effect and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on acute myocardial infarction in rats [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2350-2355.
- [14] 邓莹, 李慧, 潘雪瑾, 等. 生脉注射液联合托拉塞米治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 105-109.
- Deng Y, Li H, Pan X J, et al. Clinical study on Shengmai Injection combined with torsemide in treatment of chronic heart failure [J]. Drugs Clin, 2023, 38(1): 105-109.
- [15] 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.
- [16] Van Linthout S, Miteva K, Tschöpe C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells [J]. Cardiovasc Res, 2014, 102(2): 258-269.
- [17] Van Zuylen V L, Den Haan M C, Geutskens S B, et al. Post-myocardial infarct inflammation and the potential role of cell therapy. Cardiovasc [J]. Drugs Ther, 2015, 29(1): 29-73.

[责任编辑 兰新新]