

新加生脉饮对阿霉素所致心肌细胞凋亡及 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响

孙彬栩¹, 李小江¹, 蔡启亮², 贾英杰^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

2. 天津医科大学第二医院, 天津 300211

摘要: **目的** 通过观察新加生脉饮对阿霉素所致大鼠心肌细胞凋亡的逆转和防治作用, 为阿霉素心肌损伤的临床治疗奠定实验基础。 **方法** 利用阿霉素的心脏毒性诱导心肌细胞凋亡大鼠模型。将 40 只雄性 SD 大鼠随机分成 4 组: 对照组、阿霉素模型组、卡托普利 (10 mg/kg) 组、新加生脉饮 (3.75 g/kg) 组, ig 给予相应药物, 每日 1 次, 共给药 6 周。实验过程中观察大鼠的精神、活动、进食、毛色等情况, 治疗 6 周后测定心功能、大鼠左室肥厚指标, HE 染色观察心肌病理变化, TUNEL 染色观察心肌细胞凋亡情况, 免疫组化法检测心肌 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达情况。 **结果** 与对照组比较, 模型组大鼠心功能显著降低。与模型组比较, 各药物治疗后可不同程度改善大鼠心功能情况, 其中新加生脉饮组疗效显著。与对照组比较, 模型组大鼠心体比、左室肥厚指数、心肌细胞凋亡指数均明显升高。与模型组比较, 卡托普利及新加生脉饮可不同程度地改善大鼠心肌肥厚及心肌细胞凋亡情况。与对照组比较, 模型组大鼠心肌 Bcl-2 蛋白表达水平降低, Bax、Caspase-3 蛋白表达水平升高; 与模型组比较, 卡托普利及新加生脉饮可不同程度地增加大鼠心肌 Bcl-2 蛋白表达水平, 减低 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平。 **结论** 新加生脉饮能改善心肌细胞凋亡大鼠心功能情况, 通过降低心肌细胞中 Caspase-3 蛋白的表达或抑制其活性, 增加 Bcl-2 蛋白的表达, 降低 Bax 蛋白的表达, 上调 Bcl-2/Bax, 从而抑制心肌细胞凋亡。

关键词: 新加生脉饮; 阿霉素; 心肌细胞; 凋亡; Bax; Caspase-3; Bcl-2

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)02-0433-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.021

Effect of New Shengmai Decoction on apoptosis and protein expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 of cardiomyocyte induced by adriamycin

SUN Bin-xu¹, LI Xiao-jiang¹, CAI Qi-liang², JIA Ying-jie¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: **Objective** To observe the reversal and prevention effect of New Shengmai Decoction on the rats' cardiomyocyte apoptosis induced by adriamycin, and provide the experimental foundation basis for the clinical treatment of myocardial injury induced by adriamycin. **Method** The rat models with cardiomyocyte apoptosis were established by adriamycin. Forty male SD rats were divided randomly into four groups, including the normal group, the adriamycin model group, the captopril group and the New Shengmai Decoction group. During the experiment, the mental state, activity, feeding, hair color and other conditions of the rats were observed. After 6 weeks of treatment, the cardiac function and left ventricular hypertrophy of rats were measured and the pathological changes of myocardium were observed by HE staining. And the apoptosis of myocardial cells was observed by TUNEL staining and protein expressions of Caspase-3, Bcl-2, and Bax were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the control group, the cardiac function of the model group was significantly decreased. Compared with the model group, the cardiac function of rats after the different drugs' treatment could be improved in the different degrees and the effect of the New Shengmai Decoction group was significant. Compared with the control group, the heart body ratio, left ventricular hypertrophy index and myocardial cell apoptosis index in the model group were all significantly increased. Compared with the model group, the captopril group and the New Shengmai Decoction group ameliorated cardiac hypertrophy and myocardial cell apoptosis in rats. Compared with

收稿日期: 2019-07-07

作者简介: 孙彬栩 (1987—), 女, 主治医师, 博士, 主要从事中西医结合肿瘤临床及基础研究。

*通信作者 贾英杰, 教授, 博士研究生导师, 从事中医及中西医结合肿瘤学研究。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

the control group, the expression level of bcl-2 protein in the model group was decreased, while the expression level of Bax and Caspase-3 protein was increased. Compared with the model group, captopril and the New Shengmai Decoction increased the expression level of bcl-2 protein and decreased the expression level of Bax and Caspase-3 protein. **Conclusion** The New Shengmai Decoction can improve the cardiac function and lessen cardiomyocyte apoptosis of rats. It can also decrease the expression of protein Caspase-3 in the cardiac muscle of rats or inhibit its activity. In order to restrain cardiomyocyte apoptosis, the New Shengmai Decoction can increase the expression of protein Bcl-2 and decrease the expression of protein Bax through improving the expression of Bcl-2/Bax in the cardiac muscle of rats.

Key words: New Shengmai Decoction; adriamycin; cardiomyocytes; apoptosis; Bax; Caspase-3; Bcl-2

阿霉素 (adriamycin, ADR) 属蒽环类抗肿瘤药, 是目前最常用的抗肿瘤药物之一, 可抑制 RNA 和 DNA 的合成, 抗瘤谱较广, 对多种肿瘤均有抑制作用, 属周期非特异性药物, 对各种生长周期的肿瘤细胞都有杀灭作用^[1]。其主要不良反应为心脏毒性, 尤其是剂量累积性心脏毒性, 往往呈进展性和不可逆性, 因此早期监测和积极预防蒽环类药物引起的心脏毒性显得尤为重要^[2]。ADR 致心脏毒性的作用机制尚不明确, 目前认为主要与其诱导心肌细胞凋亡, 最终导致心力衰竭、心律失常等心脏不良事件发生有关^[3]。鉴于心肌细胞凋亡是 ADR 所致心脏毒性发生和发展的一个重要的病理及生理基础, 因此, 研究防止 ADR 所致心肌细胞凋亡发生和发展的方法, 阻止或延缓心功能障碍的发展与恶化, 能够为寻求更为有效地治疗心肌损伤的药物提供理论依据。

中药来源丰富, 有着很大的开发潜力, 用药安全、稳定、多靶点、毒性小, 因而研究中医药抗心肌细胞凋亡作用已成为一个突破点。新加生脉饮由太子参、麦冬、五味子、生黄芪、川芎、鸡血藤等药物组成, 具有益气养阴、复脉固脱的作用。前期研究^[4]表明生脉饮对 ADR 心脏毒性的保护具有确定的疗效, 本研究进一步观察新加生脉饮对 ADR 所致大鼠心肌细胞凋亡及心肌 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响, 探讨其在心肌细胞凋亡中的作用, 为新加生脉饮在临床的应用提供实验基础。

1 材料

1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠, 40 只, 体质量 (200±10) g, 购于中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心, 合格证号 SCXK- (军) 2007-004。

1.2 药品与试剂

新加生脉饮 (由太子参、麦冬、五味子、生黄芪、川芎、鸡血藤等组成) 组分药材均购自天津中医药大学第一附属医院, 由本院王津燕主管药师鉴定, 符合《中国药典》2015 年版标准。

ADR (10 mg/支, 批号 H44024359), 深圳万乐药业有限公司; 卡托普利 (批号 100318-200602), 百时美施贵宝公司; Caspase-3、Bcl-2、Bax 多克隆抗体, 北京中山金桥生物技术有限公司; TUNEL 试剂盒、Bradford 蛋白浓度测定试剂盒、Western blotting 试剂盒, 天津灏洋生物制品科技有限公司; ECL 化学发光试剂盒, Santa Cruz 公司; 显影液、定影液, 天津奥凯卫生化学有限公司。

1.3 仪器

TGL-16C 离心机, 上海安亭科学仪器厂; 754 型紫外分光光度仪, 上海光谱仪器有限公司; DYY-8C 型电泳仪、DYCZ-24 系列电泳槽, 北京六一仪器厂; 电转移装置, 连竞迈生物科技有限公司; TY-80S 脱色摇床, 南京大学南达生物技术开发公司。

2 方法

2.1 药物制备

新加生脉饮组方 (太子参 15 g, 麦冬 15 g, 五味子 10 g, 生黄芪 30 g, 川芎 10 g, 鸡血藤 10 g) 药材置于煎煮容器中, 用冷水浸泡 1 h, 煮沸 30 min, 将药液倒出, 然后加冷水继续煮沸 20 min, 滤过, 2 次煎煮液混匀, 浓缩药液, 冷却装入灭菌药瓶共 240 mL, 生药量为 0.375 g/mL。UPLC-MS 测定生脉饮中五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子酚质量分数分别为 5.53、14.86、3.80、24.03、17.12、3.09、8.69 μg/mL。

2.2 分组、模型制备与给药

雄性 SD 大鼠 40 只, 5 只 1 笼, 饲养在恒温 (22±2) °C、恒湿 (55±5) %、人工光照暗各 12 h 的饲养室内, 标准饲料和自来水随机取食。大鼠随机分成 4 组, 每组 10 只, 对照组大鼠第 1 天 ip 1 mL 生理盐水, 第 4 天起, 每周 1 次 ip 1 mL 生理盐水, 共 6 周; 模型组大鼠参照文献方法^[5]稍做改良, 第 1 天 ip ADR 2 mg/kg (溶于 1 mL 生理盐水), 第 4 天起每周 1 次 ip ADR 3 mg/kg, 共 6 周, 累计剂量达 20 mg/kg; 卡托普利组大鼠在造模同时

ig 给予卡托普利水溶液 10 mg/kg, 每天给药 1 次; 新加生脉饮组大鼠在造模同时 ig 给予新加生脉饮煎剂 3.75 g/kg (据动物剂量换算表换算^[6], 以生药量计, 60 kg 成人新加生脉饮生药日用量为 608 g), 共给药 6 周。

2.3 一般情况观察

实验过程中, 定期观察大鼠的精神状态、毛色、活动、进食、腹水、体质量等一般情况。

2.4 心功能测定

实验结束处死大鼠前 (实验第 37 天), 记录心脏右颈总动脉压力曲线, 计算心率 (HR)、平均心室收缩压 (mLVSP)、平均心室舒张压 (mLVDP)、平均心室内压最大上升速率 ($+dp/dt_{\max}$)、平均等容舒张期室内压最大下降速率 ($-dp/dt_{\max}$)。

2.5 样本制备

于实验第 37 天, 将 SD 大鼠称体质量 (BW) 后麻醉, 记录心功能指标后处死, 迅速取心脏标本并分别进行标本处理。心脏称质量后沿左室长轴分 2 份, 其中 1 份置于 4% 多聚甲醛溶液固定用于免疫组化、病理检查; 另 1 份心脏组织置于液氮中保存用于 Western blotting 检测。

2.6 左室肥厚指标测定

处死大鼠并取血后迅速取出心脏, 称取心肌质量 (HW) 及左心室 (含室间隔) 湿质量 (LVW), 计算心肌质量指数 (CPI, $CPI=HW/BW$) 和左室质量指数 (LVHI, $LVHI=LVW/BW$), 作为心肌肥厚的指标。

2.7 心肌 HE 染色

新鲜心脏标本心尖部分组织, 以 4% 多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片, 厚约 4 μm , 间隔 100 μm , 每份标本切 5 片, 常规 HE 染色。在光镜下观察心肌组织形态学改变。

2.8 心肌细胞凋亡检测

每张切片在光镜下观察细胞凋亡情况。记数每个视野 TUNEL 阳性细胞数目和心肌细胞总数, 以每个视野计算的阳性细胞数所占的百分比作为凋亡指数 (AI, $AI=\text{心肌细胞凋亡数}/\text{心肌细胞总数}$)。

2.9 Western blotting 检测心肌 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达

将少量心肌组织块置于 1~2 mL 匀浆器中尽量剪碎, 加 400 μL 单去污剂裂解液裂解匀浆; 置于冰上重复碾碎; 裂解 30 min 后, 将裂解液移至 1.5 mL 离心管中, 12 000 r/min 离心 20 min, 取上清, BCA

法定量后, SDS-PAGE 电泳分离, 转膜, 5% 脱脂奶粉溶液中室温封闭 1 h, 加入 Caspase-3 (1:500)、Bcl-2 (1:1 000)、Bax (1:2 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜; TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min; 加入 HRP 标记的二抗 (1:2 000), 室温孵育 1 h。TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min。ECL 化学发光试剂盒检测, 用凝胶成像系统拍照, Image J 软件分析条带的灰度, 以 β -actin 为内参, 测定 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达量。

2.10 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用完全随机设计的单因素方差分析 (One-way-ANOVA), 两组间两两比较用 q 检验, 相关分析采用直线相关分析。采用 SPSS 22.0 软件包进行统计分析。

3 结果

3.1 一般状态

实验前, 全部大鼠一般状态良好, 毛发光泽, 反应灵敏, 饮食正常。造模给药 4 周后, 对照组大鼠一般状态正常, 体质量良性增长。与对照组比较, 模型组大鼠开始出现心肌损害症状, 表现为不同程度的精神萎靡不振, 活动量减少, 喜蜷卧, 抓取时反抗力减弱, 毛发干燥、无光泽, 伴有脱毛, 个别出现腹泻, 严重者口鼻及两前爪内侧缘可见明显血渍、腹水等症状。各给药组大鼠出现类似症状比较迟, 且程度亦较轻, 大鼠精神状态及活动力尚可。其中, 模型组死亡 4 只、卡托普利组死亡 2 只、新加生脉饮组死亡 1 只。

3.2 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心功能的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 mLVSP 显著降低, 而 mLVDP 显著升高, $+dp/dt_{\max}$ 显著降低 ($P<0.001$)。结合模型组大鼠的一般情况及腹水等体循环淤血表现, 可以明确 ADR 心脏毒性模型制备成功。与模型组比较, 各治疗药物可不同程度地改善心功能相关指标。其中, 新加生脉饮组大鼠 HR、mLVDP 显著降低, mLVSP 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)。卡托普利组与新加生脉饮组间差异不显著, 见表 1。

3.3 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠 CPI 及 LVHI 的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 CPI 及 LVHI 均升高 ($P<0.001$)。与模型组比较, 新加生脉饮 CPI 及 LVHI 均显著降低 ($P<0.001$), 见表 2。

表 1 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Effects of New Shengmai Decoction on myocardial injury of rats induced by ADR ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n	HR/(次·min ⁻¹)	mLVSP/kPa	mLVDP/kPa	+dp/dt _{max}	-dp/dt _{max}
对照	—	10	365.60±16.94	17.79±2.24	0.69±0.29	5 548.90±494.34	4 471.20±372.16
模型	—	6	418.33±21.55	13.00±1.30***	2.78±0.97***	4 605.16±339.32***	2 723.50±295.54
卡托普利	10	8	383.50±13.70##	15.28±1.92#	1.82±0.58#	4 985.13±253.61	3 914.50±317.80###
新加生脉饮	3 750	9	373.56±17.33#	16.62±2.31##	1.30±0.53##	5 135.56±182.08	4 084.11±343.22

与对照组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$, 下表同** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group, same as below tables表 2 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心体比及左室肥厚指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Effect of New Shengmai Decoction on cardio-body ratio and left ventricular hypertrophy index of rats induced by ADR ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n	CPI/(mg·g ⁻¹)	LVHI/(mg·g ⁻¹)
对照	—	10	3.24±0.16	2.24±0.11
模型	—	6	4.19±0.15***	2.97±0.11***
卡托普利	10	8	3.50±0.24###	2.56±0.17###
新加生脉饮	3 750	9	3.42±0.25###	2.31±0.33###

3.4 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响

HE 染色结果表明, 对照组大鼠心肌细胞排列

整齐, 细胞呈短柱状, 有分支, 胞浆横纹、纵纹清晰。细胞核呈椭圆形, 位于细胞中央。间质为少量结缔组织、血管、淋巴管及神经, 未见间质水肿、纤维组织增生及炎细胞浸润(图 1)。模型组大鼠心肌组织受损较为明显。肌纤维排列紊乱, 间质水肿, 部分区域肌纤维及肌束之间胶原增多, 环绕并分隔相邻肌细胞形成间质纤维化。心肌细胞增殖, 细胞核排列不规则, 胞浆发生颗粒变性(变性肌纤维肿胀, 肌原纤维纵纹尚可辨认, 但横纹模糊不清, 肌原纤维之间出现多数细小的嗜伊红颗粒)、空泡变性(肌纤维肿胀, 横纹不甚清晰, 胞浆中出现空泡)及脂肪变性(心肌纤维内出现大小不等的脂滴, 呈空泡状, 在肌原纤维间平行呈串排列), 偶见炎细胞浸润。卡托普利组大鼠心肌组织损伤较为轻微, 受损

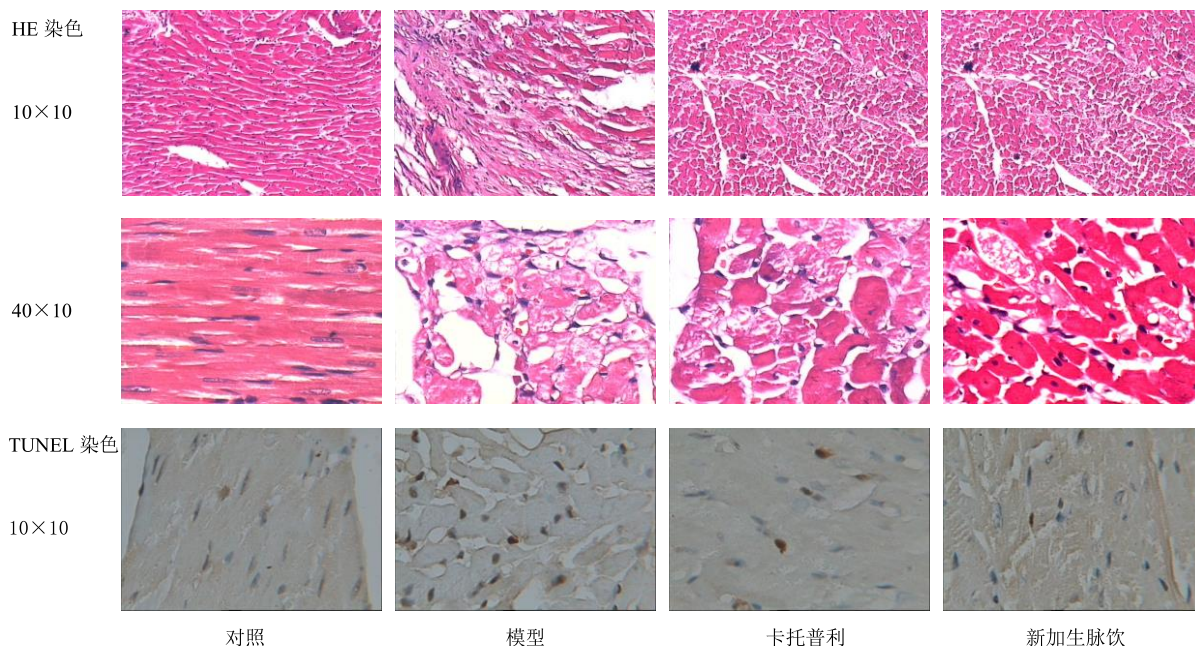


图 1 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响

Fig. 1 Effect of New Shengmai Decoction on cardiomyocyte apoptosis of rats induced by ADR

程度明显优于模型组。肌纤维排列较为整齐，局灶性间质水肿，未见间质纤维化。心肌细胞核排列规则，大多数心肌细胞胞浆内横纹、纵纹清晰可见，少数心肌细胞胞浆内仍可见颗粒变性，偶见空泡变性，未见脂肪变性，未见心肌细胞凋亡及炎细胞浸润。新加生脉饮组大鼠心肌组织损伤轻微，受损程度明显轻于模型组。肌纤维排列整齐，局灶性间质轻度水肿，未见间质纤维化。心肌细胞核排列规则，心肌细胞胞浆内横纹、纵纹清晰可见，局灶性心肌细胞胞浆内可见颗粒变性，偶见空泡变性，未见脂肪变性，未见心肌细胞凋亡及炎细胞浸润。

心肌细胞凋亡的原位检测结果（图 2）显示，TUNEL 阳性染色信号定位于心肌细胞核内，凋亡心肌细胞呈棕黄色或棕红色，正常心肌细胞核呈淡蓝色。对照组、模型组、卡托普利组及新加生脉饮组大鼠心肌细胞 AI 分别为 $(6.29 \pm 1.96)\%$ 、 $(36.80 \pm 7.28)\%$ 、 $(13.29 \pm 6.97)\%$ 、 $(9.60 \pm 4.26)\%$ 。

与对照组比较，模型组大鼠心肌细胞 AI 均明显升高（ $P < 0.01$ ）。与模型组比较，卡托普利组和新加生脉饮组大鼠心肌细胞 AI 均明显降低（ $P < 0.01$ ）。而卡托普利组与新加生脉饮组差异不显著。

3.5 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心肌细胞 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的影响

Western blotting 检测结果（图 3 和表 3）显示，与对照组比较，模型组大鼠心肌 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低（ $P < 0.01$ ），Bax、Caspase-3 蛋白表达水平显著升高（ $P < 0.01$ 、 0.001 ）。与模型组比较，卡托普利及新加生脉饮可不同程度的升高大鼠心肌 Bcl-2 蛋白表达水平，降低 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平（ $P < 0.05$ 、 0.01 ）。

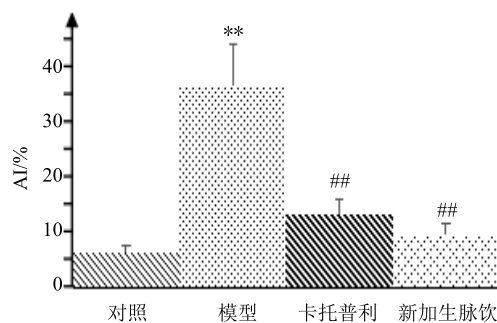
表 3 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心肌细胞 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的影响（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Effect of New Shengmai Decoction on protein expression of Caspase-3, Bcl-2, and Bax of rats induced by ADR ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n	蛋白相对表达量			
			Bax	Bcl-2	Caspase-3	Bcl-2/Bax
对照	—	10	1.48 ± 0.29	1.95 ± 0.40	1.59 ± 0.47	1.20
模型	—	6	2.27 ± 0.29***	1.35 ± 0.30**	2.37 ± 0.40**	0.64
卡托普利	10	8	1.77 ± 0.24##	1.84 ± 0.33#	1.83 ± 0.40#	1.04
新加生脉饮	3 750	9	1.65 ± 0.31##	1.75 ± 0.36#	1.69 ± 0.29##	1.06

4 讨论

ADR 所致的急、慢性心脏毒性是临床上较为常见的并发症之一^[7]，呈弥漫性损害^[8]，早期心脏结



与对照组比较：** $P < 0.01$ ；与模型组比较：## $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group

图 2 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心肌细胞 AI 的影响（ $\bar{x} \pm s$ ）

Fig. 2 Effect of New Shengmai Decoction on myocardial AI of rats induced by ADR ($\bar{x} \pm s$)

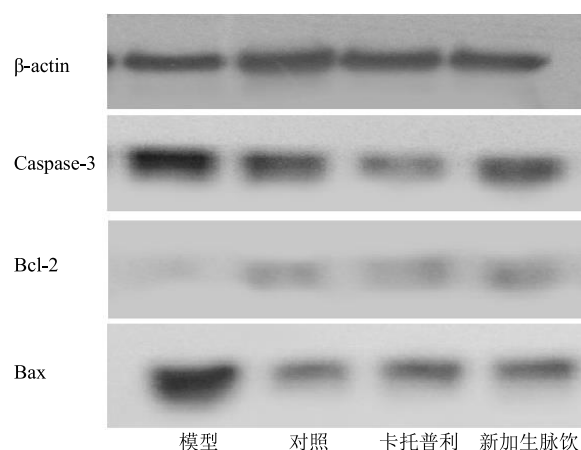


图 3 新加生脉饮对 ADR 所致心肌损伤大鼠心肌细胞 Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的影响

Fig. 3 Effect of New Shengmai Decoction on protein expression of Caspase-3, Bcl-2, and Bax of rats induced by ADR

构和功能无明显变化，长期使用可致心力衰竭。ADR 使心肌组织受损，心肌细胞发生凋亡^[9-10]。近年来，中药汤剂、注射剂等对恶性心律失常、心肌肌钙蛋

白异常表达及心功能不全等 ADR 心脏毒性改善突出^[11]。细胞凋亡是一种非常复杂的分子调控机制^[12]，在凋亡信号调控中，Caspase、Bcl-2 基因调控具有重要价值^[13]。本实验中，模型组大鼠心肌细胞发生了明显的凋亡，而其 Bcl-2 蛋白表达减低，Bax、Caspase-3 蛋白表达增加。从中医学角度，正气亏虚为肿瘤发病的内在因素，癌毒是在正虚的基础上受多种因素诱导而生成又使正气亦虚^[14]，日久，气血渐耗，阴液亏虚，阴阳失调，侵及脏腑。

新加生脉饮以中医经典古方生脉饮为基础，原方（人参、麦冬、五味子）中人参改为太子参，加生黄芪、川芎、鸡血藤等组成，功能益气养阴、复脉固脱。太子参味甘、微苦、性平，归脾、肺经，有近似人参的作用，但力量较弱，是补气药中的一味清补之品。新加生黄芪、川芎、鸡血藤等中药，生黄芪补中益气，川芎活血行气，鸡血藤活血养血，三药合用更助复脉之功。黄芪有强心作用，许多实验证明黄芪具有明显的正性肌力作用^[15]。运用新加生脉饮益气养阴，敛气复脉之功效，对化疗后气阴两虚、瘀毒内阻的患者以“益气复脉”基础治则为指导，发挥中药复方治疗效应。

研究结果表明，新加生脉饮能改善心功能情况，减轻心肌细胞凋亡。其作用机制可能与降低心肌细胞 Caspase-3、Bax 蛋白表达；增加 Bcl-2 蛋白的表达，上调 Bax/Bcl-2，抑制 ADR 诱导内质网应激而致心肌细胞凋亡有关，可用于 ADR 心肌病的临床治疗。

参考文献

- [1] 陈奇彪, 詹雄宇, 吕秀秀, 等. 小檗碱增强阿霉素诱导的膀胱癌 T24 细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(5): 847-851.
- [2] 陈恕之, 祁小明, 钱德元, 等. 参芪扶正注射液预防蒽环类药物心脏毒性临床观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 163-167.
- [3] 陈 弢, 郜俊清, 于宏梅, 等. 银杏内酯 B 对阿霉素致心肌细胞凋亡的保护作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(4): 61-64.
- [4] 张小卿. 复方生脉饮防治吡柔比星心肌毒性的临床分析 [J]. 肿瘤临床与研究, 2003, 15(5): 346-347.
- [5] 李玉玲, 杨建业, 唐俊明, 等. 阿霉素诱导大鼠心衰模型不同方案的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(2): 93-96.
- [6] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004(9): 1069-1072.
- [7] 唐玉婷, 刘艳娟, 童中艺, 等. MicroRNA-126-5p 在阿霉素所致损伤心肌中的表达及作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(4): 637-642.
- [8] Mouhayar E, 洪翔婵, 谭文勇. 肿瘤心脏病学——一门超越心血管毒性管理的学科 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11): 821-830.
- [9] 李玲莉, 张 宁, 魏文迎, 等. 吡格列酮对阿霉素所致小鼠心脏毒性保护作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(8): 862-866.
- [10] 刘蓉芳, 张 辉, 谭 雄, 等. 心康冲剂对慢性心衰大鼠心肌微血管内皮细胞保护作用研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(10): 1389-1392.
- [11] 高 玲, 栗 栗, 杨 婷, 等. 强心活力方对阿霉素引起心脏毒性的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 153-158.
- [12] 林 珑, 史岸冰. 细胞内吞循环运输通路及其分子调控机制 [J]. 遗传, 2019, 41(6): 451-468.
- [13] 黄 燕, 付景丽. 黄芩素通过激活 Caspases 和 Bcl-2 家族蛋白诱导卵巢癌 HO-8910 细胞凋亡 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2620-2624.
- [14] 郭天灏, 周红光. 基于癌毒理论浅谈虫类药在肿瘤治疗中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1163-1165.
- [15] 贺智慧, 邵立群, 宣丽颖, 等. 黄芪注射液对阿霉素性心肌细胞凋亡、内质网应激与缝隙连接蛋白表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(2): 159-163.