

以有效相态为视角的生脉饮有效迭代相态研究及药效学验证

窦金金¹, 张喜武^{2#}, 王璐璇², 徐坐帝³, 李永吉², 刘振强², 包 蕾^{2*}

1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 黑龙江珍宝岛药业股份有限公司, 黑龙江 哈尔滨 150060

摘要: **目的** 在以有效相态为视角的中药药性传递理论指导下完成生脉饮有效相态拆分、表征及药效学验证, 指认生脉饮对气阴两虚型 SD 大鼠心力衰竭模型治疗的有效迭代相态。**方法** 采用膜透析及离心等方法, 进行生脉饮有效相态拆分; 通过马尔文激光粒度仪对拆分后的生脉饮各相态及生脉饮全溶液进行粒径、Zeta 电位、PDI 值测定, 以及采用盐度计及电导率仪对拆分后的生脉饮全溶液各相态及生脉饮全溶液的盐度和电导率进行测定, 完成生脉饮有效相态表征研究; 在气阴两虚型 SD 大鼠心力衰竭模型上验证生脉饮的药效学研究。**结果** 各相态的粒径大小的分布规律为混悬相态>生脉饮全溶液>胶体相态>真溶液; PDI 的大小排列顺序为生脉饮全溶液>混悬相态>胶体相态>真溶液; 各相态 Zeta 电位值的排列顺序为真溶液>胶体相态>生脉饮全溶液>混悬相态; 各相态电导率的大小排列顺序为生脉饮全溶液>混悬相态>胶体相态>真溶液; 各相态盐度的大小排列顺序为混悬相态>生脉饮全溶液>胶体相态>真溶液。生脉饮全溶液组和胶体相态组大鼠的各项指标与模型组大鼠比较均有明显改善 ($P<0.05$), 而真溶液组和混悬相态组大鼠的各项指标与模型组比较没有显著性差异, 证实胶体相态为生脉饮全溶液的有效迭代相态。**结论** 在中药药性传递理论指导下, 以药效学研究为评价指标, 以有效相态为视角进行生脉饮有效迭代相态指认, 进而以有效迭代相态为评价指标指导新药开发, 可为中药新药开发提供一种新的思路。**关键词:** 中药药性传递理论; 有效相态; 有效迭代相态; 生脉饮; 心衰; 药效学; 气阴两虚; 盐度; 电导率; 混悬相态; 全溶液; 胶体相态; 真溶液

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)04-0993-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.011

Research of effective iterative phase state and pharmacodynamic verification of Shengmai Yin from perspective of effective phase

DOU Jin-jin¹, ZHANG Xi-wu², WANG Lu-xuan², XU Zuo-di³, LI Yong-ji², LIU Zhen-qiang², BAO Lei²

1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. Heilongjiang Zhenbaodao Pharmaceutical Co., Ltd., Harbin 150060, China

Abstract: Objective To complete the effective phase state separation, characterization and pharmacodynamic verification of Shengmai Yin (Pulse-activating Decoction, 生脉饮) under the guidance of the traditional Chinese medicines (TCM) pharmaceutical delivery theory from the perspective of effective phase, and to identify the effective iterative phase of treatment of Shengmai Yin on the heart failure model of SD rats with deficiency of both *qi* and *yin*. **Methods** Membrane dialysis and centrifugation were used to carry out effective phase separation of Shengmai Yin; The separated phases, particle size, Zeta potential, and PDI of solution were measured by using Malvern laser particle size analyzer. The salinity and conductivity of the separated Shengmai Yin solution were

收稿日期: 2020-10-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81703719); 黑龙江省博士后特别资助 (博士后青年英才计划, LBH-TZ1620); 黑龙江省博士后科研启动基金项目 (LBH-Z11276); 黑龙江省博士后科研启动基金项目 (LBH-Q16215); 黑龙江省自然科学基金项目 (H2018050); 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2019H102); 黑龙江中医药大学校基金项目 (201831); 黑龙江中医药大学校基金项目 (2019MS40)

作者简介: 窦金金 (1980—), 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合防治心血管病。E-mail: doujinjin1980@126.com

***通信作者:** 包 蕾 (1984—), 女, 助理研究员, 硕士, 研究方向为主要从事经皮给药、中药注射剂及新药开发研究工作。

Tel/Fax: (0451)82107952 E-mail: 154329396@qq.com

#并列一作简介: 张喜武 (1982—), 男, 副研究员, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中药纳米靶向技术研究。

Tel/Fax: (0451)87266988 E-mail: 149772105@qq.com

measured by the salinity meter and the conductivity meter to complete the study on the effective phase behavior of Shengmai Yin; The pharmacodynamic study of Shengmai Yin was verified on the SD rat heart failure model with deficiency of both *qi* and *yin*. **Results** The particle size distribution of each phase was: suspension phase > Shengmai Yin solution > colloidal phase > true solution; The order of PDI was: Shengmai Yin solution > suspension phase > colloidal phase > true solution; The order of Zeta potential values of each phase was: true solution > colloid phase > Shengmai Yin solution > suspension phase; The order of conductivity of each phase was: Shengmai Yin solution > suspension state > colloidal state > true solution; The order of the salinity of each state was: suspension state > Shengmai Yin solution > colloidal state > true solution. The indexes of the rats in the Shengmai Yin solution and the colloidal phase group were significantly improved compared with those of the model group ($P < 0.05$), but the indexes of the true solution group and the suspension phase group were not significant compared with the model group. The difference proved that the colloidal phase was the effective iterative phase state of Shengmai Yin solution. **Conclusion** Under the guidance of the pharmaceutical delivery theory of TCM, the pharmacodynamic research is used as the evaluation index, and the effective iterative phase of Shengmai Yin is identified from the perspective of the effective phase, and then the effective iterative phase is used as the evaluation index to guide the development of new medicine, which can provide a new way of thinking for development of new medicine in traditional Chinese medicine.

Key words: theory of TCM pharmaceutical delivery; effective phase; effective iterative phase; Shengmai Yin (Pulse-activating Decoction); heart failure; pharmacodynamics; deficiency of both *qi* and *yin*; salinity; conductivity; suspension phase; solution; colloidal phase; true solution

中医药现代化是中医药走向世界的有效途径之一,更是研究的热点和难点。目前,中药的现代化在众多中药学和药学科研工作者的共同努力下,取得了较大的进步,推动了中医药事业的快速发展。但也暴露出很多问题,例如从传统剂型丸、散、膏、丹及汤剂变更为片剂、胶囊、口服液、注射剂等现代剂型后,其临床疗效大打折扣甚至无效,导致这种现象的原因有多种,如评价体系采用化药模式,以点带面的方式控制中成药的质量;次如不合理的制备方法破坏了原有中药复方药性结构,使其药性不能传递;再如中药现代化脱离了中医理论指导,丢掉了中医“整体观念”以及“君臣佐使”的配伍关系^[1-2]。

生脉散始见于《医学启源》,为治疗气阴两虚型心衰的代表方,由人参、麦冬、五味子 3 味中药组成^[3-8]对模型动物心肌具有很好的保护作用^[8-11]。基于以上问题,课题组以生脉散为模型方剂提出“以有效迭代相态为视角的中药药性传递理论”^[12],从相态的视角研究中药药性传递规律,对汤剂的理化性质和各化学成分的存在状态及含量等基本理论进行研究,探究汤剂中微观粒子的形成规律及其治疗效果最大化的根源,着力解决中药现代化过程中出现的疗效不佳问题,发展和补充中药药剂学理论,也为后续的中药现代化研究与开发提供借鉴。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Nano-ZS90 马尔文激光粒度分析仪, 马尔文仪

器有限公司; TGL-16G 高速离心机, 上海安亭科学仪器厂; XS105DU 梅特勒天平, 瑞士 Mettler 公司; HA-140401 水浴振荡器, 哈尔滨东联电子科技技术开发有限公司; 200D 透析袋, Biosharp 公司; AZ8371 盐度测试仪, 衡欣科技股份有限公司; CT3030 电导率仪, 深圳市柯迪达电子有限公司; EnVision 酶标仪, 美国 Perkinelmer 仪器有限公司; BL-820S 小动物电生理仪, 成都泰盟软件有限公司。

1.2 试药

人参、麦冬、五味子药材饮片购自黑龙江中医药大学附属第一医院, 经黑龙江中医药大学药学院王振月教授鉴定饮片符合《中国药典》2020 年版要求, 人参为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎, 麦冬为百合科沿阶草属植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (Linn. f.) Ker-Gawl. 的干燥块根, 五味子为木兰科五味子属植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。

大鼠血清 B 型脑钠肽 (BNP) 试剂盒 (批号 20191226)、大鼠血清肌酸激酶 (CK) 试剂盒 (批号 20190723)、大鼠血清白细胞介素-6 (IL-6) 试剂盒 (批号 20181008), 均购自南京建成生物科技有限公司; 水为双蒸水, 其他试剂均为化学纯。

1.3 动物

雄性 SD 大鼠, 42 只, 体质量 180~220 g, 购于黑龙江中医药大学实验动物中心, 实验动物生产许可证号: SCXK (黑) 2018-003。动物实验遵守《实验动物管理条例》管理规定, 符合 3R 原则。

2 方法与结果

2.1 生脉饮全溶液的相态拆分

2.1.1 生脉饮全溶液的制备 称取人参 100 g、麦冬 200 g、五味子 100 g，将以上 3 味饮片粉碎成粗粉，用 65%乙醇作溶剂，浸渍 24 h 后进行渗漉，收集渗漉液约 4500 mL，减压浓缩至约 250 mL，放冷，加水 400 mL 稀释，滤过，加水至 1000 mL，搅匀、静置、滤过，即得生脉饮全溶液。

2.1.2 相态拆分 采用离心、膜透析等方法将生脉饮全溶液拆分为混悬相态、胶体相态及真溶液 3 个相态，各相态的拆分工艺如下：

(1) 混悬相态的拆分：将生脉饮全溶液置于离心管中 3000 r/min 离心（离心半径为 6 cm）10 min，取下层沉淀物超声分散即为混悬相态。

(2) 真溶液的拆分：将混悬相态拆分后的上清液先后用 0.45、0.22 μm 滤膜滤过，取滤过后液体置于 200D 透析袋（截留相对分子质量为 200）中透析 15 min，透析外液即为真溶液。

(3) 胶体相态的拆分：将真溶液相态拆分后的

透析袋内的液体置于离心管中 12 000 r/min 离心（离心半径为 6 cm）30 min，上清液即为胶体相态，微量的沉淀溶解后合并到混悬相态中。

2.2 生脉饮各相态的表征

2.2.1 外观形态观察 将制备的生脉饮全溶液、胶体相态、混悬相态及真溶液分别置于 10 mL 烧杯中，对其进行外观形态观察，并利用丁达尔效应区分胶体相态及其他溶液。制备得到的生脉饮全溶液呈暗红色，液体浑浊。通过对拆分后的各相态进行观察，可见混悬相态液体浑浊，颜色呈褐色，静置一段时间后大量沉淀产生。胶体相态液体颜色呈现红色，溶液较为澄清且具有丁达尔效应；真溶液为清澈透明液体。具体结果见图 1。

2.2.2 不同相态粒径分布、Zeta 电位及多分散指数 (PDI) 的表征 通过马尔文激光粒度仪对拆分后的生脉饮各相态及生脉饮全溶液进行粒径、Zeta 电位、PDI 值测定，每批样品重复测定 3 次，测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。通过粒径比较可知，拆分后的各相态的粒径符合各分散体系微粒大小的要求，各相态粒



图 1 生脉饮的全溶液 (A)、真溶液 (B)、混悬相态 (C)、胶体相态 (D) 以及生脉饮胶体相态丁达尔效应 (E)

Fig. 1 Solution (A), true solution (B), suspension phase (C) colloidal phase (D) of Shengmai Yin, and Dindar effect observation of colloidal phase of Shengmai Yin (E)

径的大小顺序为混悬相态 > 生脉饮全溶液 > 胶体相态 > 真溶液，粒径大小与外观观察结果一致。PDI 大小排列顺序为生脉饮全溶液 > 混悬相态 > 胶体相态 > 真溶液，PDI 值越小表明体系内部粒子分散越均匀，由 PDI 排列结果可知，生脉饮全溶液分散系数较差，表明生脉饮全溶液为真溶液、胶体、混悬 3 种相态共存的混合体系，混悬相态的 PDI 值小于生脉饮全溶液的 PDI 值，胶体相态的 PDI 值小于生脉饮全溶液及混悬相态，表明胶体相态体系内部粒子分散的均匀程度优于生脉饮全溶液及混悬相态。各相态 Zeta 电位值的大小排列顺序为真溶液 > 胶体相态 > 生脉饮全溶液 > 混悬相态，Zeta 电位越大，表明体系中各个粒子间斥力越大，体系状态越稳定，由 Zeta 电位排列结果可知，胶体相态体系具有良好的稳定性。具体结果见图 2 及表 1。

2.2.3 盐度及电导率测定 采用盐度仪及电导率仪

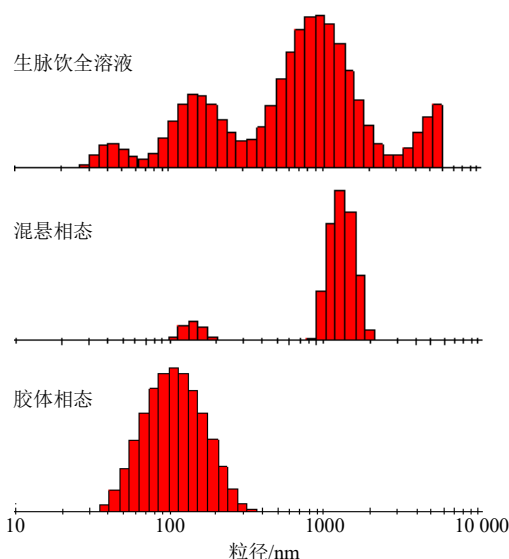


图 2 不同相态及生脉饮全溶液粒径分布图

Fig. 2 Particle size distribution map of different phase states and Shengmai Yin solutions

对拆分后的生脉饮各相态及生脉饮全溶液的盐度和电导率进行测定, 每批样品重复测定 3 次, 测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各相态电导率的大小排列顺序为生脉饮全溶液 > 混悬相态 > 胶体相态 > 真溶液, 盐度的大小排列顺序为混悬相态 > 生脉饮全溶液 >

胶体相态 > 真溶液, 由电导率及盐度的比较结果可知, 生脉饮全溶液与混悬相态的盐度值及电导率值接近, 胶体相态与真溶液的盐度值及电导率值接近, 表明盐度及电导率值可能与粒径大小有关。测定结果见表 1。

表 1 不同相态粒径及 Zeta 电位、PDI、电导率与盐度值测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Results of different phase particle size and Zeta potential, PDI, conductivity and salinity values ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV	盐度/%	电导率/($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$)
生脉饮全溶液	450.80 ± 113.61	0.96 ± 0.57	-6.62 ± 0.57	3.05 ± 0.36	6.77 ± 0.14
真溶液	—	—	-12.07 ± 0.38	0.36 ± 0.01	0.99 ± 0.04
胶体相态	87.53 ± 1.57	0.28 ± 0.01	-9.93 ± 1.08	0.95 ± 0.01	1.95 ± 0.14
混悬相态	2 938.67 ± 168.15	0.63 ± 0.06	-6.07 ± 0.57	3.56 ± 0.01	5.81 ± 0.04

2.3 生脉饮相态药效学验证

2.3.1 气阴两虚型心力衰竭模型的制备与评价 采用随机数字表法将大鼠随机分为空白组、模型组, 每组 10 只, 大鼠适应性饲养 7 d。7 d 后空白组大鼠 ip 生理盐水, 模型组大鼠 ip 异丙肾上腺素 5 mg/(kg·d), 连续注射 6 周。造模周期结束后观察大鼠的宏观体征和病理切片, 测量心电图、血清生化指标及脏器指数。

2.3.2 动物分组及给药 将 42 只大鼠随机分为胶体相态组、混悬相态组、真溶液组、生脉饮全溶液组、模型组及空白组, 每组 7 只。将生脉饮全溶液及拆分后的各相态溶液稀释适当倍数进行给药, 稀释倍数及给药剂量按照人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值进行计算, 每天给药 1 次, 连续给药 4 周。模型组及空白组大鼠 ig 给予等量蒸馏水。给药周期结束后测量各组大鼠心电图, 血清生化指标和脏器指数并观察病理切片等指标。

2.3.3 生脉饮相态对气阴两虚型大鼠心衰模型治疗作用

(1) 宏观体征观察结果: 给药期间观察各组大鼠体态, 结果发现空白组大鼠无明显异常, 模型组大鼠有倦怠、行动迟缓、嗜睡等表现; 生脉饮全溶液组及胶体相态组大鼠上述症状均有不同程度缓解, 混悬相态组及真溶液组大鼠症状与模型组比较无明显改变。

(2) 心电图评价: 造模结束后称量大鼠体质量, ip 10%水合氯醛麻醉, 检测大鼠心电图, 大鼠麻醉前禁食 12 h。由图可见, 与空白组大鼠心电图相比, 模型组大鼠心电图 ST 段明显压低, 提示模型组大鼠已出现心力衰竭。给药后生脉饮全溶液组及胶体

相态组大鼠心电图 ST 段与模型组比较均有较大幅度上升, 混悬相态组大鼠心电图 T 波消失。真溶液组大鼠心电图 ST 段也有上升, 但上升幅度不如生脉饮全溶液组及胶体相态组明显。结果见图 3。

(3) 血清生化指标及脏器指数: 大鼠处死后取大鼠心脏, 4 ℃生理盐水洗净血液, 吸水纸吸干, 分析天平称量脏器质量, 计算脏器指数 (脏器质量/体质量)。大鼠麻醉后对大鼠腹主动脉取血, 于真空采血管中室温静置 2 h, 4 ℃ 3000 r/min 离心 (离心半径为 6 cm) 15 min, 分离血清。采用酶联免疫吸附法测量大鼠血清 BNP、IL-6、CK 3 种心衰标志物的浓度, 检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。模型组大鼠的血清生化指标及脏器指数与空白组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$), 且模型组大鼠上述指标数值均有不同程度上升, 表明模型建立成功。对各组大鼠的脏器指数及血清生化指标进行比较, 结果生脉饮全溶液组及胶体相态组大鼠与空白组比较无显著性差异, 而与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。生脉饮全溶液组及胶体相态组大鼠的血清生化指标及脏器指数均接近于空白组, 真溶液组及混悬相态组大鼠的血清生化指标及脏器指数均接近于模型组。结果见表 2。

(4) 组织病理切片观察: 将称量后的脏器用 10%甲醛溶液固定, HE 染色后进行观察。空白组大鼠心肌纤维排列规整, 间隙无扩张, 未见充血或炎细胞浸润, 细胞质、细胞核染色清晰, 无肿胀或核固缩。模型组大鼠心肌纤维排列欠规整, 心肌间隙明显扩张, 细胞质染色明显变淡且不均匀, 局部心肌纤维有断裂或细胞质融合, 细胞核明显固缩, 可见少量充血或炎细胞浸润。混悬相态组及真溶液组

大鼠的心肌病理变化与模型组相比有少许改善，但心肌纤维排列紊乱及心肌间隙扩张现象仍然存在。生脉饮全溶液组和胶体相态组大鼠的心肌病理变

化改善最为明显，表现为心肌纤维排列规整，间隙明显缩小，染色较均匀，断裂或融合减少。结果见图 4。

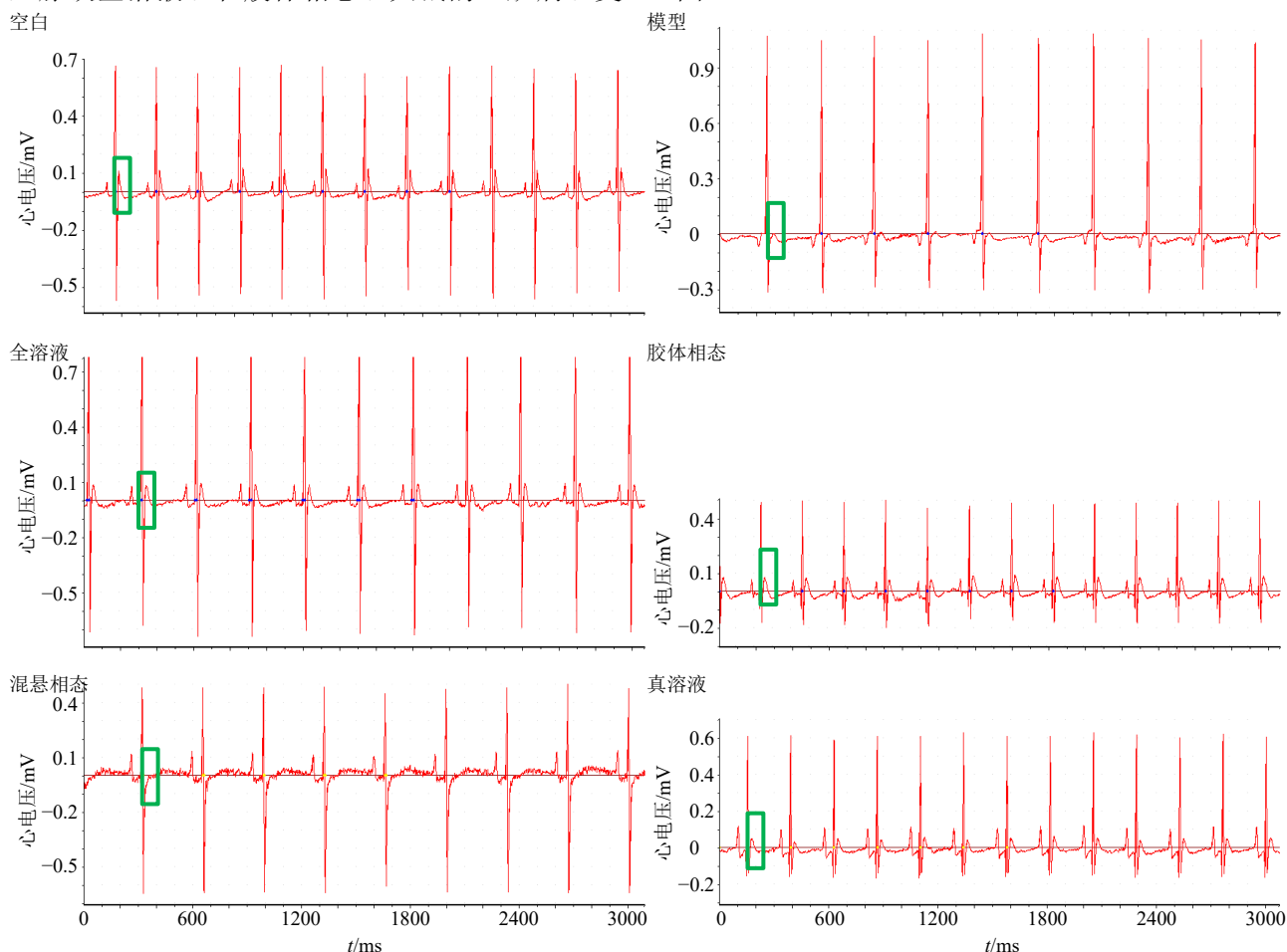


图 3 各组大鼠心电图结果

Fig. 3 Electrocardiogram results of rats in each group

表 2 各组大鼠脏器指数、血清生化指标比较结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Table 2 Comparison results of rat organ index and serum biochemical indicators in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	心脏脏器指数	BNP/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	CK/(U·mL ⁻¹)
空白	0.003 2±0.000 31	1 220.84±43.62	1.79±1.14	1.12±0.33
模型	0.004 1±0.000 32*	1 356.54±93.91*	4.91±1.77*	1.92±0.37*
全溶液	0.003 4±0.000 22 [#]	1 190.92±42.19 [#]	2.43±0.88 [#]	1.13±0.22 [#]
胶体相态	0.003 5±0.000 33 [#]	1 209.35±96.99 [#]	2.98±0.93 [#]	1.22±0.17 [#]
混悬相态	0.003 9±0.000 41	1 377.70±113.56	4.62±2.18	1.38±0.04
真溶液	0.003 8±0.000 38	1 275.31±132.25	3.68±1.37	1.59±0.55

与空白组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs blank group; [#] $P < 0.05$ vs model group

3 讨论

在拆分胶体相态时，分别考察了离心转速和离心时间，最后确定转速为 12 000 r/min、时间为 30 min 时，拆分得到的胶体相态粒径在 100 nm 左右，

达到了胶体分散系粒径要求，即把生脉饮全溶液分成真溶液、胶体溶液和混悬液 3 部分，实验过程中曾将胶体相态分成胶体相态 I 和胶体相态 II，在药效学验证时发现，由于分的太细其药效学效果不够

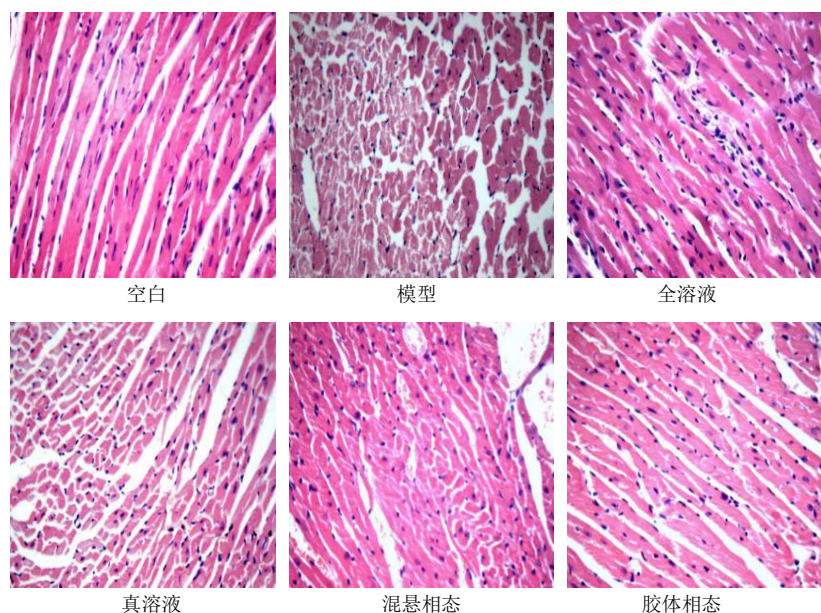


图 4 心脏组织切片

Fig 4 Result of heart tissue section

理想，故未再细分。因真溶液中粒子的粒径极小，可能超出仪器的检测限，故仪器未显示具体粒径大小，在拆分真溶液时，以透析袋外的液体出现颜色为终点，确定透析时间为 15 min。对溶液进行相态拆分时，还可采用膜分离技术，使用适宜孔径的滤膜进行分离^[13-14]。使用该技术得到的粒子的粒径大小更为精确，且该技术操作简单、高效，但该技术所用设备及耗材昂贵，这在一定程度上限制了其广泛应用。

在气阴两虚型心力衰竭模型建立^[15-16]的过程中，课题组首先采用了皮下注射 170 mg/kg 异丙肾上腺素，给药 2 次，每次间隔 24 h 的方法。造模周期结束后，大鼠心衰的程度并不明显，并且由于注射的过程中药物外漏，导致大鼠背部皮肤破损。随后又采用 ip 小剂量异丙肾上腺素的方法，并对给药剂量 2、5、15 mg/kg 进行考察，结果在给予 2 mg/kg 剂量时，大鼠心衰的效果不明显。在给予 15 mg/kg 剂量时大鼠的死亡率升高，所以确定异丙肾上腺素的给药剂量为 5 mg/kg。随后又对给药时间进行了考察，分别考察给药 4、6、8 周的心衰效果，结果表明给药 6 周时大鼠的心衰效果较明显，心电图 ST 段明显压低并且大鼠的死亡率低，故确定给药时间为 6 周。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 马双成, 王翀, 朱炯, 等. 中成药的整体质量状况及有

关问题分析 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(17): 1369-1373.

[2] 刘静, 王翀, 冯磊, 等. 基于国家药品抽检工作的中成药质量和安全问题分析 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 279-283.

[3] 郑博鸿, 詹淑玉, 周鸿宇, 等. 生脉注射液物质组成、临床前药动学和药效学的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5360-5371.

[4] 齐静, 陈韦, 周鑫, 等. 生脉散对心衰大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smad3 通路的影响 [J]. 解剖科学进展, 2020, 26(5): 583-586.

[5] 殷昆昆, 勾向博, 鞠爱春, 等. 生脉方治疗心力衰竭的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1501-1505.

[6] 国兵爽. 生脉散合血府逐瘀汤加减治疗冠心病慢性心衰(气阴两虚血瘀证)的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.

[7] 荣鸽璇, 李昕玲, 谭弘, 等. 生脉饮联合依那普利治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1657-1661.

[8] 王兴, 侯平. 生脉散加减治疗慢性心力衰竭气阴两虚证疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(11): 91-93.

[9] Ni Q, Wang J, Li E Q, *et al.* Study on the protective effect of Shengmai San on the myocardium in the type 2 diabetic cardiomyopathy model rat [J]. *J Trad Chin Med*, 2011, 31(3): 209-219.

[10] Ni Q, Wang J, Li E Q, *et al.* Study on the protective effect

- of the mixture of Shengmai Powder and Danshen Decoction on the myocardium of diabetic cardiomyopathy in the rat model [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(2): 116-125.
- [11] Zhang Y Z, Wu H Y, Ren L W, *et al.* Study on Modified Shengmai Yin Injection for prevention and treatment of brain impairment in endotoxin shock rats [J]. *J Trad Chin Med*, 2010, 30(4): 272-277.
- [12] 张喜武, 刘美欣, 李秋晗, 等. 以有效相态为视角探讨中药复方药性传递规律 [J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 1-4.
- [13] 张喜武, 李秋晗, 刘美欣, 等. 星点设计-效应面法优化丁香苦甘聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4108-4113.
- [14] 管庆霞, 张伟兵, 张喜武, 等. 马钱子碱纳米结构脂质载体处方与制备工艺的优化 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2557-2563.
- [15] 张松, 廖宪勇, 李白雪. 中医治疗慢性心力衰竭的证候分析 [J]. 四川中医, 2020, 38(2): 208-211.
- [16] 王兴, 侯平. 生脉散加减治疗慢性心力衰竭气阴两虚证疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(11): 91-93.

[责任编辑 郑礼胜]