

4种中药注射剂改善大鼠慢性心力衰竭的药效研究

翟 优¹, 刘思远², 陈善夫³, 赵英强^{3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 北京中医药大学, 北京 100029

3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要:目的 对比注射用益气复脉、生脉注射液、参麦注射液和参附注射液在改善大鼠慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的药效。方法 选取10只Wistar大鼠作为对照组,90只大鼠建立CHF模型;CHF大鼠随机分成模型组、注射用益气复脉(0.46 g/kg)组、生脉注射液(5.4 mL/kg)组、参麦注射液(5.4 mL/kg)组、参附注射液组(5.4 mL/kg)和卡托普利(3.67 mg/kg)组,每组15只,给予药物干预2周后,通过多普勒超声检测4种中药注射剂对CHF大鼠心脏左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣血流频谱E峰/A峰(E/A)等心功能指标的影响;采用ELISA试剂盒检测各组大鼠血清中心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、和肽素(copeptin, CCP)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)、肌钙蛋白(troponin, Tn)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等水平的变化;采用苏木素-伊红(HE)和Masson染色法观察4种中药注射剂对CHF大鼠心脏组织病理变化的影响。结果 与对照组比较,模型组大鼠心功能指标LVEF、LVFS和E/A均显著降低($P < 0.01$),血清中ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP和LDH水平显著升高($P < 0.01$),大鼠心肌细胞病变、纤维组织增生;与模型组比较,各给药组大鼠LVEF、LVFS和E/A均显著升高($P < 0.01$),注射用益气复脉组大鼠血清中ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP和LDH水平均显著降低($P < 0.05$ 、 0.01),参麦注射液组和参附注射液组大鼠血清中BNP、CCP、IL-6和CRP水平显著降低($P < 0.05$ 、 0.01),各给药组大鼠心肌组织损伤及纤维化得到明显改善。结论 注射用益气复脉、生脉注射液、参麦注射液和参附注射液能够通过提高CHF大鼠心脏的射血能力和收缩能力改善心功能,通过改善心脏组织形态的变化及心肌纤维化缓解心室重构,通过降低血液中心肌损伤指标水平缓解大鼠心力衰竭,其中注射用益气复脉疗效最佳。

关键词:心力衰竭;注射用益气复脉;生脉注射液;参麦注射液;参附注射液;心功能;心肌损伤标志物

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)14-4248-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.016

Effects of four traditional Chinese medicine injections on improving chronic heart failure in rats

ZHAI You¹, LIU Si-yuan², CHEN Shan-fu³, ZHAO Ying-qiang³

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To compare the effects of Yiqi Fumai Injection (注射用益气复脉), Shengmai Injection (生脉注射液), Shenmai Injection (参麦注射液) and Shenfu Injection (参附注射液) on improving chronic heart failure (CHF) in rats. **Methods** Ten Wistar rats were selected as control group, and 90 rats were established for CHF model; CHF rats were randomly divided into model group, Yiqi Fumai Injection (0.46 g/kg) group, Shengmai Injection (5.4 mL/kg) group, Shenmai Injection (5.4 mL/kg) group, Shenfu Injection (5.4 mL/kg) group and captopril (3.67 mg/kg) group, 15 rats in each group. After 2 weeks of drug intervention, the

收稿日期: 2021-01-05

基金项目: 国家重点研发项目(2019YFC1710005)

作者简介: 翟 优(1993—),男,博士研究生,从事中医药防治高血压、冠心病、慢性心衰的研究。Tel: 13673995867 E-mail: 519719360@qq.com

*通信作者: 赵英强,博士生导师,主任医师,从事中医药防治心血管病的研究。E-mail: zhaoyingqiang1000@126.com

effects of four Chinese medicine injections on cardiac function indexes such as left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), and mitral valve blood flow spectrum E peak/A peak (E/A) of CHF rats were detected by Doppler ultrasound; ELISA was used to detect the levels of atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), copeptin (CCP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), troponin (Tn), lactate dehydrogenase (LDH), hypersensitive C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) in serum of rats; Hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining methods were used to observe the effects of four traditional Chinese medicine injections on pathological changes of heart tissue in CHF rats. **Results** Compared with control group, the cardiac function indexes LVEF, LVFS and E/A of model group were significantly reduced ($P < 0.01$), and the levels of ANP, BNP, CCP, Tn, CK-MB, IL-6, CRP and LDH in serum were significantly increased ($P < 0.01$), cardiomyocyte was pathological changed and fibrous tissue were hyperplasia. Compared with model group, LVEF, LVFS and E/A of rats in each administration group were significantly increased ($P < 0.01$), the levels of ANP, BNP, CCP, Tn, CK-MB, IL-6, CRP and LDH in serum of rats in Yiqi Fumai Injection group were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$), levels of BNP, CCP, IL-6 and CRP in serum of rats in Shenmai Injection group and Shenfu Injection group were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$), myocardial tissue damage and fibrosis of rats in each administration group were significantly improved. **Conclusion** Yiqi Fumai Injection, Shengmai Injection, Shenmai Injection and Shenfu Injection can improve heart function by improving the ejection capacity and contractility of heart of CHF rats, alleviate ventricular remodeling by improving the changes of tissue morphology and myocardial fibrosis, and relieve the degree of heart failure in rats by reducing the content of myocardial damage index in blood, and Yiqi Fumai Injection has the best effect.

Key words: chronic heart failure; Yiqi Fumai Injection; Shengmai Injection; Shenmai Injection; Shenfu Injection; cardiac function; myocardial injury markers

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是指慢性原发性心肌病变和心室因长期压力或容量负荷过重, 心肌收缩力不能维持心排血量, 心脏收缩时心室不能完全充盈和充分泵血导致的疾病^[1]。CHF 是多种心血管疾病不断发展的终末阶段, 其发病率和死亡率较高, 长时间的心功能障碍降低了患者的生存质量, 给社会和家庭带来了沉重的经济负担^[2-3]。目前临床上主要以 β 受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂和利尿剂等改善心功能、延缓和抑制心肌重构, 从而治疗 CHF, 但由于适应范围窄、安全系数低等问题, 疗效不佳^[4-5]。临床研究表明, 中西药联用治疗 CHF 对于改善患者临床症状、提高远期疗效具有独特优势^[6]。中药注射剂具有起效快、生物利用度高、无消化道吸收等特点, 在辅助治疗 CHF 中已得到广泛认可^[7]。

中医认为 CHF 属于“心悸”“水肿”“喘症”等范畴, 病位在心, 进而波及五脏, 治则以“扶正祛邪”为主, 因此补益类中药注射剂在 CHF 的治疗中得到广泛应用^[8]。注射用益气复脉、生脉注射液、参麦注射液和参附注射液是以红参为君药, 麦冬或附子为臣药的中药注射剂^[9], 具有扩张冠脉、增加心肌供血、减少心肌耗氧量、去除氧自由基等药理作用, 是临床治疗 CHF 过程应用较广泛的 4 种补益类中药注射剂^[7,10-11]。因此, 本研究选用以上 4 种中药注射剂, 观察其改善大鼠 CHF 的疗效, 为临床用药提供依据。

1 材料

1.1 动物

清洁级雄性 Wistar 大鼠 100 只, 8 周龄, 体重 220~250 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物许可证号 SCXK (京) 2016-0006。动物于温度 (23 ± 1) °C、湿度 30%~40%、12 h 明暗循环的环境中饲养, 自由进食饮水。动物实验严格按照天津中医药大学动物伦理委员会标准执行 (TCM-LAEC2020038)。

1.2 药品与试剂

生脉注射液 (批号 20032409, 25 mL/支)、参附注射液 (批号 19120101001, 10 mL/支) 购自华润三九 (雅安) 药业有限公司; 注射用益气复脉 (冻干) (批号 20190314) 购自天津天士力之骄药业有限公司; 参麦注射液 (批号 109027A1, 10 mL/支) 购自神威药业集团有限公司; 卡托普利片 (批号 19103113, 25 mg/片) 购自中美上海施贵宝制药有限公司; 异氟烷 (批号 045742) 购自北京友诚嘉业生物科技有限公司; 心钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) ELISA 试剂盒 (批号 20200911-30882B)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) ELISA 试剂盒 (批号 20200911-30639B)、和肽素 (copeptin, CCP) ELISA 试剂盒 (批号 20200911-30427B)、肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme-MB, CK-MB) ELISA 试剂盒 (批号 20200911-34981B)、白细胞介素-6 (interleukin-6,

IL-6) ELISA 试剂盒(批号 20200911-34981B)、肌钙蛋白(troponin, Tn)ELISA 试剂盒(批号 20200911-35135B)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) ELISA 试剂盒(批号 20200911-35234B)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, CRP) ELISA 试剂盒(批号 20200911-30078B)购自上海酶联生物科技有限公司;苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(批号 20200724)购自南京建成生物工程研究所有限公司;盐酸(批号 20200604)购自北京世纪科博科技发展有限公司;无水乙醇(批号 20200522)购自天津市风船化学试剂科技有限公司;Masson 三色染色试剂盒(批号 20190808)购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 仪器

VME2TM 小动物麻醉机(美国 Matrx 公司);M9 彩色多普勒兽用超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);ST16R 离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);Infinite M200 酶标仪(瑞士 Tecan 公司);ASP300S 全自动脱水机、EG1150H 包埋机、RM2235 切片机、HI1210 展片机、HI1220 烤片机(德国 Lecia 公司);NIU 显微镜(日本 Nikon 公司)。

2 方法

2.1 造模

取 90 只大鼠,采用冠状动脉左前降支结扎法制备大鼠 CHF 模型。用异氟烷麻醉剂行气体麻醉,顺肋间隙方向于肋骨左旁第 3~4 肋骨间撑开胸,暴露心脏,切开心包,在左心耳下缘与肺动脉圆锥间可见左冠状动脉前降支起始部位,用 520 线缝针穿过左冠壮动脉前降支,连同一小束心肌一起结扎,结扎后左心室壁变苍白,室壁运动减弱,彻底止血后逐层关胸,im 抗生素。取 10 只大鼠作为对照组,仅将心脏外表面皮肤剪开后缝合,碘伏消毒。术后 6 周检测心功能,计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),将 LVEF \leq 40%作为 CHF 模型成功的标志^[12]。

2.2 分组与给药

将 CHF 大鼠随机分为模型组、注射用益气复脉(0.46 g/kg)组、生脉注射液(5.4 mL/kg)组、参附注射液(5.4 mL/kg)组、参麦注射液(5.4 mL/kg)组和卡托普利(3.67 mg/kg)组,每组 15 只。卡托普利溶于 0.9%氯化钠溶液,配制成质量浓度为 0.68 mg/mL 的溶液;注射用益气复脉溶于 0.9%氯化钠溶液,配制成质量浓度为 0.08 g/mL 的

溶液。卡托普利组 ig 卡托普利溶液(5.4 mL/kg),其余各给药组尾 iv 相应药物(5.4 mL/kg),对照组和模型组尾 iv 等体积 0.9%氯化钠溶液,1 次/d,连续 2 周。

2.3 4 种中药注射剂对 CHF 大鼠心功能的影响

给药结束后,大鼠 ip 10%水合氯醛麻醉,于左前胸锁骨下至肋骨下缘备皮,使用彩色多普勒兽用超声诊断仪进行超声心动图检查^[13]。经多普勒超声心动图在 B 型超声左室长轴像引导下,于左室内径最大处(即乳头肌水平)显示 M 型超声图像,测量左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、左室舒张末容积、左室收缩末容积、左室二尖瓣舒张期 E 峰和 A 峰,计算 LVEF、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)和 E/A,进行心功能分析。

2.4 4 种中药注射剂对 CHF 大鼠血清中 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP 和 LDH 水平的影响

给药结束后,大鼠腹主动脉取血 5 mL,室温静置 30 min,3000 r/min 离心 20 min,收集上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、LDH、IL-6 和 CRP 水平。

2.5 4 种中药注射剂对 CHF 大鼠心脏组织病理变化的影响

给药结束后,大鼠腹主动脉放血处死,暴露胸腔,取出完整的心脏组织,于 10%甲醛溶液中固定 24 h,石蜡包埋,切片(4~5 μ m)后脱水,进行 HE 染色,于显微镜下观察心脏组织病理变化。

心脏组织切片按照 Masson 染色试剂盒说明书进行染色,胶原组织呈蓝色,正常组织呈红色,于显微镜下观察心脏组织纤维化或胶原沉积程度。

2.6 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件 Graphpad prism 8.0 进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 4 种中药注射剂对 CHF 大鼠心功能的影响

如图 1 和表 1 所示,给药后,与对照组比较,模型组大鼠心脏 LVFS、LVEF、E/A 均显著下降($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠心脏 LVFS、LVEF、E/A 均显著升高($P < 0.01$),表明注射用益气复脉、生脉注射液、参麦注射液、参附注射液、卡托普利能够改善 CHF 大鼠心脏的射血能力和收缩能力。

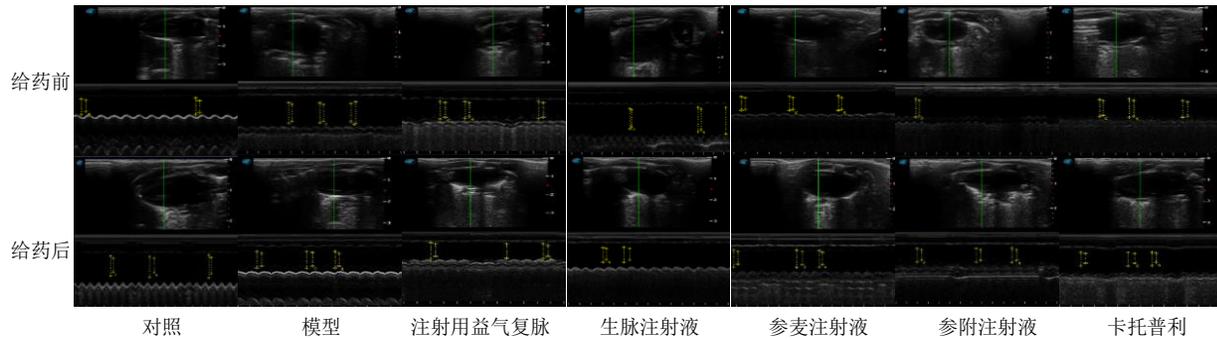


图 1 4种中药注射剂对 CHF 大鼠心功能的影响

Fig. 1 Effect of four kinds of traditional Chinese medicine injections on heart function of CHF rats

表 1 4种中药注射剂对 CHF 大鼠心功能的影响

Table 1 Effect of four kinds of traditional Chinese medicine injections on heart function of CHF rats

组别	剂量	n	给药前			给药后		
			LVEF/%	LVFS/%	E/A	LVEF/%	LVFS/%	E/A
对照	—	10	57.75±3.00	26.68±1.75	1.19±0.04	61.23±2.77	28.87±1.61	1.21±0.08
模型	—	15	35.66±0.63 ^{##}	14.80±0.63 ^{##}	0.93±0.09 ^{##}	38.82±4.39 ^{##}	16.28±0.44 ^{##}	1.00±0.07 ^{##}
注射用益气复脉	0.46 g·kg ⁻¹	15	37.05±2.61	15.42±1.25	0.98±0.11	54.74±0.68 ^{**}	24.75±0.35 ^{**}	1.19±0.05 ^{**}
生脉注射液	5.4 mL·kg ⁻¹	15	38.30±1.25	16.19±0.59	0.98±0.04	53.47±1.41 ^{**}	24.09±0.73 ^{**}	1.14±0.06 ^{**}
参麦注射液	5.4 mL·kg ⁻¹	15	38.10±1.24	15.89±0.70	1.02±0.11	53.87±1.01 ^{**}	24.11±0.56 ^{**}	1.04±0.05 ^{**}
参附注射液	5.4 mL·kg ⁻¹	15	35.71±2.00	14.79±0.93	1.04±0.01	55.78±0.58 ^{**}	25.18±0.21 ^{**}	1.26±0.03 ^{**}
卡托普利	3.67 mg·kg ⁻¹	15	35.46±0.81	14.68±0.39	1.03±0.04	60.62±1.06 ^{**}	28.34±0.87 ^{**}	1.26±0.03 ^{**}

与对照组比较: ^{##}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01, 下同

^{##}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group, same as belows

3.2 4种中药注射剂对 CHF 大鼠血清中 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP 和 LDH 水平的影响

如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP 和 LDH 水平均显著升高 ($P<0.01$), 表明大鼠出现心衰症状和炎症反应; 与模型组比较, 注射用益气复脉组大鼠血清中 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP 和 LDH 水平均显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 参麦注射液组和参附注射液组大鼠血清中 BNP、CCP、IL-6 和 CRP 水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 卡托普利组大鼠血清中 BNP、CCP 和 IL-6 水平显

著降低 ($P<0.05$), 生脉注射液组各指标呈降低趋势, 表明 4 种中药注射剂可以不同程度地改善 CHF 大鼠的心脏功能和炎症反应, 其中注射用益气复脉效果最佳。

3.3 4种中药注射剂对 CHF 大鼠心脏组织病理变化的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠左室心肌细胞排列紊乱, 心肌细胞肥大, 胞质肿胀, 部分心肌细胞核宽大畸形, 心肌细胞间质增加, 炎症细胞浸润; 各给药组上述病理变化明显改善。如图 3 所示, 模型组大鼠左心室纤维组织增生, 左心室壁极薄, 多数心肌细胞为纤维组织替代; 与模型

表 2 4种中药注射剂对 CHF 大鼠血清中 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、IL-6、CRP 和 LDH 水平的影响

Table 2 Effect of four kinds of traditional Chinese medicine injections on levels of ANP, BNP, CCP, Tn, CK-MB, IL-6, CRP and LDH in serum of CHF rats

组别	剂量	n	ANP(pg·mL ⁻¹)	BNP(pg·mL ⁻¹)	CCP(pmol·mL ⁻¹)	Tn(pg·mL ⁻¹)	CK-MB(ng·mL ⁻¹)	IL-6(pg·mL ⁻¹)	CRP(ng·mL ⁻¹)	LDH(ng·mL ⁻¹)
对照	—	10	141.10±11.20	211.86±20.57	1.87±0.13	489.16±57.90	4.57±0.65	42.12±3.49	397.60±36.74	23.60±2.03
模型	—	15	170.22±14.36 ^{##}	264.08±18.77 ^{##}	2.24±0.17 ^{##}	617.37±53.30 ^{##}	6.06±0.53 ^{##}	54.90±5.04 ^{##}	574.71±64.87 ^{##}	26.58±1.88 ^{##}
注射用益气复脉	0.46 g·kg ⁻¹	15	148.04±16.35 ^{**}	217.66±18.44 ^{**}	1.89±0.23 ^{**}	486.56±57.89 ^{**}	4.67±0.43 ^{**}	41.12±4.40 [*]	356.42±49.26 [*]	23.23±0.82 ^{**}
生脉注射液	5.4 mL·kg ⁻¹	15	162.00±13.63	242.70±36.74	2.20±0.22	603.76±72.62	5.95±0.30	50.16±4.17	534.59±44.89	25.13±1.18
参麦注射液	5.4 mL·kg ⁻¹	15	159.39±12.26	229.05±23.52 [*]	1.95±0.19 ^{**}	565.82±63.04	5.55±0.65	49.47±4.73 [*]	498.40±82.52 [*]	24.80±2.61
参附注射液	5.4 mL·kg ⁻¹	15	159.32±12.56	219.40±27.20 ^{**}	2.00±0.21 [*]	599.08±53.71	5.15±0.81	44.51±2.26 ^{**}	469.91±84.43 ^{**}	24.35±2.28
卡托普利	3.67 mg·kg ⁻¹	15	159.60±12.87	227.48±26.99 [*]	1.95±0.06 [*]	566.95±83.57	5.51±0.69	48.81±4.50 [*]	480.10±81.29	25.04±1.86

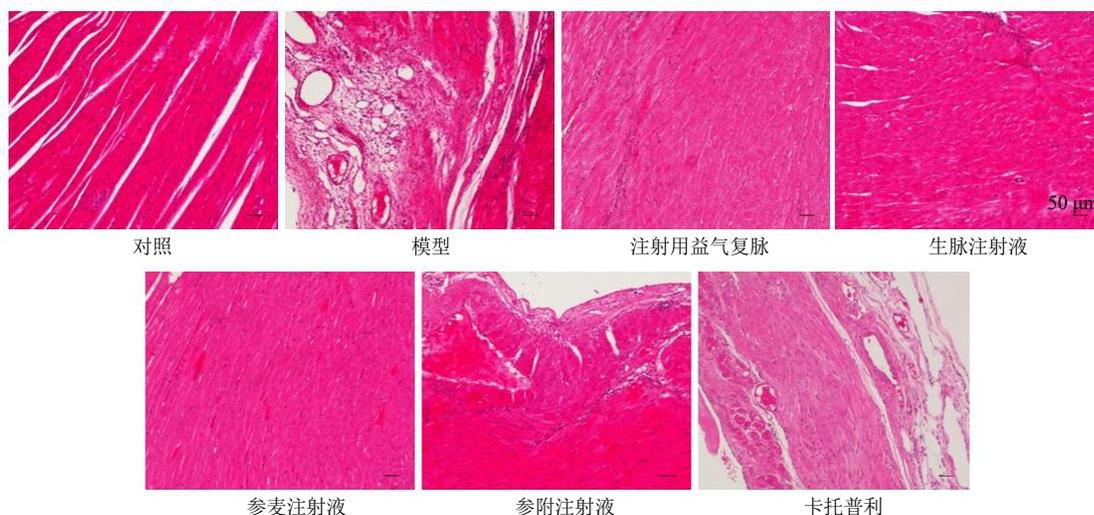


图 2 4 种中药注射剂对 CHF 大鼠心脏组织病理变化的影响 (HE, ×100)

Fig. 2 Effect of four kinds of Chinese medicine injections on pathological changes of heart tissue in CHF rats (HE, × 100)

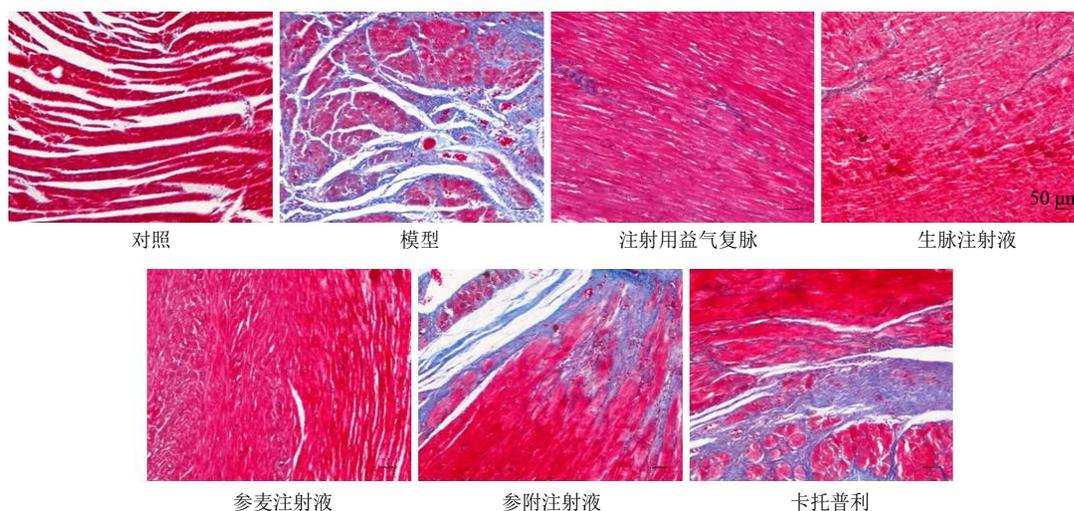


图 3 4 种中药注射剂对 CHF 大鼠心脏组织病理变化的影响 (Masson, ×100)

Fig. 3 Effect of four kinds of Chinese medicine injections on pathological changes of heart tissue in CHF rats (Masson, × 100)

组相比, 各给药组大鼠心肌纤维化面积减少, 其中注射用益气复脉、生脉注射液、参麦注射液优于参附注射液。

4 讨论

心功能是指心脏的泵血机能。心脏即心泵, 是推动血液循环的动力器官, 通过其有规律的收缩和舒张, 可将静脉回心的血液射入动脉, 维持一定的心输出量和动脉血压, 保证身体各组织器官的血液循环^[14]。LVFS、LVEF、E/A 是衡量心功能的重要指标, 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^[15]。本研究通过超声心动图检测发现各给药组大鼠 LVFS、LVEF、E/A 均显著升高, 表明注射用益气

复脉、生脉注射液、参麦注射液、参附注射液均可以显著改善 CHF 大鼠心脏的射血能力、舒张和收缩能力, 缓解心功能障碍, 可能与 4 种补益类中药注射剂均以红参为君药, 且其中的人参皂苷成分具有保护血管内皮细胞、抗炎、抗凋亡、增加血管灌流量等作用相关^[16-17]。

血液中 BNP、ANP、CCP、Tn、CK-MB、LDH 水平与临床患者心衰的严重程度呈正相关^[18], 左室壁的张力调节影响 BNP 分泌。BNP 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活呈拮抗作用, ANP 是由心房合成、贮存和分泌的活性多肽, 具有利尿、舒张血管、降低血压和对抗肾素-血管紧张素系统和抗利尿激素作用, 能够反映心脏衰竭的严重程度。此外,

心力衰竭导致缺血心肌细胞中线粒体功能障碍,促进活性氧生成,诱导氧化应激,增加坏死、凋亡、纤维化和能量代谢异常^[19-20],从而导致心肌细胞损伤,血液中 Tn、LDH 和 CK-MK 水平显著升高^[21-22]。本研究发现注射用益气复脉、生脉注射液、参麦注射液、参附注射液均能够降低 ANP、BNP、CCP、Tn、CK-MB、LDH 水平,其中注射用益气复脉对各指标的改善作用明显优于其他 3 种补益类中药注射剂。与参麦注射液和参附注射液相比,注射用益气复脉组方中具有五味子,五味子中五味子乙素、五味子丙素、五味子中总木脂素及五味子醇乙等成分均能够通过促进新生血管生成、抗炎和抗氧化等途径发挥保护心脏和血管的作用^[23]。且有研究表明注射用益气复脉中的红参、麦冬和五味子均为有效成分,且五味子对心功能和心肌酶等指标均有改善作用^[24]。

心脏功能受损可以使心脏炎性反应增加,炎性细胞释放大量炎性介质,继而引起心肌细胞凋亡和坏死,CRP 和 IL-6 是评价炎性反应的重要指标^[25]。本研究结果显示,注射用益气复脉、参麦注射液和参附注射液能够不同程度地降低心肌的炎性反应;HE 染色结果显示,4 种补益类中药注射剂均能够缓解 CHF 大鼠心脏左室炎性浸润程度。心衰早期阶段的炎症过程中核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 被激活^[26],后续本课题组将对 4 种补益类中药注射剂通过调节 NF- κ B 信号通路抑制炎性反应的关系进行深入研究,进一步明确其抑制炎症的作用机制。

CHF 导致的心肌损伤后,在缺血区域周围形成缺血瘢痕,I 型和 III 型胶原合成和降解不平衡,导致心肌纤维化,心肌的纤维化涉及心脏重塑,是典型的代偿性肥厚或重塑过程^[27-29]。Masson 染色结果显示,生脉注射液、参麦注射液、参附注射液及注射用益气复脉能够显著降低 CHF 大鼠心脏的纤维化程度,HE 染色结果也表明 4 种中药注射剂明显改善心肌细胞肥大、胞浆肿胀,炎性浸润等病理变化,其具体如何缓解心肌组织的病理变化还有待于进一步研究。

综上所述,4 种补益类中药注射剂均能够显著提高 CHF 大鼠的心功能指标,降低心肌损伤指标和炎性因子水平,减轻心肌纤维化程度,但 4 种中药注射剂在改善心功能及心肌损伤方面的疗效略有差异,可能与组方、作用机制等方面相关,后续本课题

组将对其组方、作用机制差异等方面进行深入研究和验证,进一步明确造成 4 种补益类中药注射剂药效学差异的原因。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Batista M L, Lopes R D, Seelaender M C L, et al. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: Role of TNF-alpha and IL-10 [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 93(6): 643-651.
- [2] 张碧华, 杨莉萍, 唐鹏. 慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(5): 633-635.
- [3] PUNCHIK B, KOMAROV R, GAVRIKOV D, et al. Can home care for homebound patients with chronic heart failure reduce hospitalizations and costs? [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0182148.
- [4] 贾琼, 李强, 徐兆龙. 心力衰竭新型药物治疗现状 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(7): 745-748.
- [5] 贺建平. 心力衰竭药物治疗现状与评价 [J]. *中国社区医师*, 2015, 31(6): 9-10.
- [6] 金军. 探讨中药治疗心衰的四大优势 [J]. *中医临床研究*, 2015, 7(30): 96-97.
- [7] 李慕云, 张海荣, 张瑞芬, 等. 中药注射液防治慢性心力衰竭的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(93): 95-96.
- [8] 张艳, 礼海, 王彩玲. 浅谈慢性心衰中医病名病机研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(1): 12-13.
- [9] 王淳, 刘丽梅, 宋志前, 等. 心血管疾疾病常用中药注射液及相关中药有效组分研究概况 [J]. *中草药*, 2015, 46(15): 2315-2328.
- [10] 王振刚. 中药注射剂治疗慢性心衰的临床研究进展 [J]. *中国城乡企业卫生*, 2013, 28(2): 126-128.
- [11] 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.
- [12] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠心功能及心衰标志物的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(11): 2233-2235.
- [13] Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(1): 124-130.
- [14] 颜彦, 郭兴明, 肖守中. 心脏功能评价指标及其检测方法进展 [J]. *医疗卫生装备*, 2005, 26(1): 21-23.
- [15] 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.
- [16] 樊伟旭, 詹志来, 侯芳洁, 等. 红参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(1): 137-149.
- [17] 周秋秋, 任谓明, 王艳红, 等. 红参的炮制、化学成分及药理活性研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(2): 97-100.
- [18] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝, 等. 血浆和肽素、B型利钠肽水平与慢性心力衰竭的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(4): 268-270.
- [19] Kelkar A A, Butler J, Schelbert E B, *et al.* Mechanisms contributing to the progression of ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: Possible modulating effects of paracrine activities of stem cells [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(18): 2038-2047.
- [20] Nain S, Ling B, Bandy B, *et al.* The role of oxidative stress in the development of congestive heart failure in a chicken genotype selected for rapid growth [J]. *Avian Pathol*, 2008, 37(4): 367-373.
- [21] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, *et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44-84.
- [22] Ertl G, Frantz S. Healing after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(1): 22-32.
- [23] 马艳春, 冯天甜, 韩宇博, 等. 五味子的化学成分和药理研究进展 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(11): 67-71.
- [24] 王秀丹, 万梅绪, 左娜, 等. 注射用益气复脉(冻干)及其组分对阿霉素所致大鼠急性心肌损伤的保护作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(8): 1522-1527.
- [25] 王成然, 刘艳阳. 关于心衰患者中 HS-crp, IL-6, Fg, D-D 的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(43): 43-44.
- [26] Xing L, Jiang M, Dong L, *et al.* Cardioprotective effects of the YiQiFuMai injection and isolated compounds on attenuating chronic heart failure via NF- κ B inactivation and cytokine suppression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(1): 239-245.
- [27] Biala A K, Kirshenbaum L A. The interplay between cell death signaling pathways in the heart [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(8): 325-331.
- [28] Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(8): 247-252.
- [29] López B, González A, Ravassa S, *et al.* Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: The need for a reappraisal [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(22): 2449-2456.

[责任编辑 李亚楠]