

· 基础研究 ·

芪苈强心胶囊对心肌梗死后心力衰竭大鼠
肺结构重塑作用及机制韩安邦^{1,2} 张 健³ 赵明镜⁴ 赵一舟⁴ 何姚姚^{1,2} 张丹丹^{1,2} 崔向宁¹

摘要 **目的** 观察芪苈强心胶囊防治心肌梗死(心梗)后心力衰竭大鼠肺结构重塑的作用及机制。**方法** 结扎大鼠冠脉左前降支,建立急性心梗模型,随机分为模型组(灌胃蒸馏水 1 mL/100 g, $n=13$),芪苈强心组[中药组,灌胃芪苈强心胶囊药液 1 g/(kg·d), $n=9$],另设假手术组(灌胃蒸馏水 1 mL/100 g, $n=10$)。干预 4 周后,应用超声心动图检测大鼠的心功能;取肺组织采用 HE 染色、Masson 染色方法观察肺的结构学变化;用 Western blot 方法、免疫组织化学法检测肺组织 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达情况。**结果** 与假手术比较,模型组 EF、FS 降低($P<0.05$),LVIDD、LVIDS、EDV、ESV、 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达升高($P<0.05$),模型组肌型血管比例及肺组织胶原面积升高($P<0.05$)。与模型组比较,中药组 EF、FS 升高($P<0.05$),LVIDS、ESV、肺 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达降低($P<0.05$),中药组肌型血管比例及肺组织胶原面积降低($P<0.05$)。**结论** 芪苈强心胶囊可改善心梗后心力衰竭大鼠肺结构重塑程度,其作用机制可能通过调控 TGF- β_1 /Smad3 信号通路实现。

关键词 慢性心力衰竭;肺结构重塑;芪苈强心胶囊;TGF- β_1 /Smad3 信号通路

Effects of Qili Qiangxin Capsule on Lung Structural Remodeling in Heart Failure Rats after Myocardial Infarction and Its Mechanism HAN An-bang^{1,2}, ZHANG Jian³, ZHAO Ming-jing⁴, ZHAO Yi-zhou⁴, HE Yao-yao^{1,2}, ZHANG Dan-dan^{1,2}, and CUI Xiang-ning¹ 1 Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Sales Department, Naton Medical Group, Beijing (100082); 4 Beijing Key Laboratory and Ministry of Education of Chinese Internal Medicine, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Qili Qiangxin Capsule (QQC) in improving lung structural remodeling on heart failure (HF) rats after myocardial infarction (MI) and to study its possible mechanism. **Methods** The proximal left anterior descending branch of coronary artery was ligated using a terylene suture to establish acute myocardial infarction (AMI) rat model. After successful AMI modeling rats were randomly divided into the model group (intragastrically administered with distilled water at 1 mL/100 g, $n=13$) and the QQC group (intragastrically administered with QQC at the daily dose of 1 g/kg, $n=9$). And the sham-operation group (intragastrically administered with distilled water at 1 mL/100 g, $n=10$) was also set up. After four weeks intervention heart functions of rats were detected using echocardiography. The pathological changes of lung structures were observed by HE and Masson staining method. Protein expressions of lung α -SMA, Collagen I, TGF- β_1 , and p-Smad3 of the lung tissue were detected by immunohistochemistry and Western blot. **Results** Compared with the sham-operation group, ejection fraction (EF) and fraction shortening (FS) decreased ($P<0.05$), protein expressions of lung left ventricular internal diastolic diameter (LVIDD), left ventricular internal systolic diameter (LVIDS), end diastolic volume (EDV), end systolic volume (ESV), α -smooth muscle actin (α -SMA), Collagen I, tumor growth factor- β_1 (TGF- β_1), and p-Smad3 increased ($P<0.05$) in the

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81273945)

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院心内科(北京 100053);2.北京中医药大学研究生院(北京 100029);3.纳通医疗集团销售部(北京 100082);4.北京中医药大学附属东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室(北京 100700)

通讯作者:崔向宁, Tel:010-88001246, E-mail:cuixiangning@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1329

model group. The muscularized small arteries ratio and collagen area of the lung tissue increased in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, EF and FS increased ($P < 0.05$), protein expressions of LVIDs, ESV, α -SMA, Collagen I, TGF- β_1 , and p-Smad3 decreased ($P < 0.05$) in the QQC group. The muscularized small arteries ratio and collagen area of the lung tissue decreased in the QQC group ($P < 0.05$). Conclusion QQC could improve lung structural remodeling degree of HF rats after MI, and its possible mechanism might be achieved by regulating TGF- β_1 /Smad3 signaling pathways.

KEYWORDS chronic heart failure; lung structural remodeling; Qili Qiangxin Capsule; TGF- β_1 /Smad3 signaling pathways

肺高压是慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者重要的临床并发症,严重的左心室收缩功能不全患者中 60% 出现肺高压,单纯左心室舒张功能不全患者中 70% 出现肺动脉高压^[1]。CHF 患者一旦出现肺高压和右心室功能障碍则提示疾病的进展,肺高压已成为 CHF 预后不良的独立危险因素^[2],目前缺乏治疗心力衰竭相关性肺高压的特异性药物,也不推荐在此类患者中使用肺动脉高压靶向治疗药物。肺结构重塑是 CHF 继发肺高压形成过程中的重要发病机制,其主要病理特点是成纤维细胞增殖,大量细胞外基质积聚,肺血管及肺间质纤维化伴随白细胞浸润^[3,4]。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)是目前所发现的最强的致纤维化因子,其过度表达在肺纤维化机制中起关键作用,是肺纤维化治疗的关键靶点。

芪苈强心胶囊是具有循证医学证据疗效确切治疗 CHF 的中成药^[5]。临床广泛用于治疗冠心病、高血压病及肺源性心脏病等多种原因导致的 CHF^[6,7],能显著改善 CHF 患者的心肺功能^[8]。实验研究证实,芪苈强心胶囊能够通过抑制神经内分泌过激活,减轻炎症反应、改善心肌能量代谢等多途径抑制心室重构^[9-11]。本实验拟通过观察芪苈强心胶囊对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后 CHF 大鼠肺组织形态学的影响,检测肺组织胶原蛋白含量、纤维化相关因子 TGF- β_1 及其信号蛋白 Smad3 的表达,探讨其防治 AMI 后 HF 大鼠肺纤维化的作用和可能的机制。

材料与方法

1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 36 只,体质量 220 ~ 250 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物使用许可证编号:SCXK(京)2012-0001,饲养于中国中医科学院广安门医院实验动物中心动物房。饲养条件:温度(20 ± 2)℃,湿度 50% ± 2%,标准 12 h 光照/12 h 黑暗节律,标准饲料和饮水。

2 药物、试剂及仪器 芪苈强心药粉,药物组成:黄芪、人参、附子、丹参、红花、葶苈子、泽泻、玉竹、香加

皮、陈皮及桂枝,石家庄以岭药业股份有限公司,生产批号:Z20040141。将药粉加入蒸馏水,以 1 mL/100 g 体重灌胃,配制成药液浓度为 0.1 g/mL。Collagen I 抗体,美国 Abcam 公司,批号:ab88147; α -SMA 抗体,美国 Abcam 公司,批号:ab119952; TGF- β_1 抗体,美国 Abcam 公司,批号:ab64715; p-Smad3 抗体,美国 CST 公司,批号:9520P; 通用型二抗,北京中杉金桥生物技术有限公司,批号:ZB-2306。自动脱水、透明、浸蜡机,德国 Leica 公司;包埋机,德国 Leica 公司;病理切片机,德国 Leica 公司;3K18 小型台式冷冻离心机,德国 Sigma 公司;CX21 显微镜,日本奥林巴斯;Vivid 7 Dimension 彩色多普勒超声诊断仪,美国通用电气有限公司;图像分析软件:Image-Pro Plus Version 6.0 (IPP, USA) 型图像分析软件,Quantity One (Bio Rad, USA) 型图像分析软件。

4 模型制备及分组 采用左冠状动脉前降支结扎致 AMI 后心力衰竭大鼠模型,大鼠用 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔内注射麻醉,经口气管插管,接小动物呼吸机,潮气量 2 ~ 3 mL,吸呼比 1:2,呼吸频率 60 次/min。沿左胸骨第 3 ~ 4 肋间开胸,安置小动物开胸器。暴露心脏并打开心包,在左心耳和右心室流出道之间以 5-0 无创丝线结扎左冠状动脉前降支,肉眼观察前降支供血区变苍白,ECG 出现两个或两个以上导联 J 点抬高 > 0.2 mV,提示 AMI 手术成功,然后挤压胸腔排出空气并逐层关闭胸腔。假手术组手术方法同上,选取 10 只术中只穿线,不结扎,术后经腹腔注射青霉素 160 IU/(kg · d),共 3 日,预防感染。AMI 术后 4 周,存活大鼠经超声心动图检查后,可见大鼠心脏前壁变薄,室壁运动减弱,确定为 CHF 大鼠造模成功。术中及术后死亡 4 只,存活率为 84.6%,成功模型按照随机数字表进行分组,现将小鼠一次标为 1、2、3……22 号,然后任意从随机数字表的某一行某一列(选取第 31 行第 1 列)数字开始,抄录 22 个数字,将单数代表模型组,双数代表中药组,分为模型组($n = 13$)和芪苈强心组(中药组, $n = 9$),另选择 10 只为假手术组。

5 干预方法 中药组:芪苈强心药液1 g/(kg·d)灌胃,相当于临床人用药剂量 6.25 倍;假手术组和模型组:蒸馏水每日 1 mL/100 g 灌胃。连续干预 4 周。

6 检测指标及方法

6.1 超声心动图检测 干预前后行超声心动图检测。用 2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔内注射麻醉大鼠,仰卧位固定后胸部备皮,用 Vivid 7 Dimension 彩色多普勒超声诊断仪进行心脏超声检测,探头频率为 13 MHz,深度 3.5 cm,速度 200 mm/s。取得满意的胸骨旁左心室短轴二维图像后,于乳头肌水平将 M 型取样线垂直于室间隔和左心室后壁获得 M 型超声心动图,测定左心室舒张末期内径(LVIDd),左心室收缩末期内径(LVIDs),短轴缩短分数(FS)和射血分数(EF),连续取 3 个心动周期的平均值。

6.2 心脏、肺组织称重及肺组织相对含水量检测 干预结束后将大鼠用 2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔内注射麻醉,开胸分离心脏、肺组织并进行称重。肺组织 58 ℃烘干至恒重,计算肺组织相对含水量。左肺放置于液氮中冷冻用于生化分析。右上叶肺固定在 4%多聚甲醛并包埋于石蜡用于组织学分析。

6.3 组织学染色观察 右上叶肺以 4%多聚甲醛固定后,脱水浸蜡石蜡包埋,切成 4 μm 厚度的石蜡切片,HE 染色,观察各组大鼠肺组织血管肌型化,对肺腺泡内动脉进行分析,分为非肌型、部分肌型、完全肌型,计算相对百分比;Masson 染色观察肺脏纤维化;免疫组化染色法识别平滑肌细胞或肌成纤维细胞,记录肺组织胶原面积。

6.4 α-SMA、CollagenI、TGF-β₁、p-Smad3 蛋白

检测 取左肺组织进行 Western blot 分析。应用以下抗体:鼠单克隆抗 TGF-β₁ 抗体(1:500),兔单克隆抗 Smad3 抗体(phosphor C25A9,1:500),鼠单克隆抗 Collagen I 抗体(1:800),鼠单克隆抗 α-SMA (1:400)。取 40 μg 蛋白经 SDS-PAGE 电泳后电转至 NC 膜,将其与上述抗体在 4 ℃孵育过夜,加辣根过氧化物酶标记抗兔 IgG(用封闭液 1:2 000 稀释)中,室温孵育 2 h;用 ECL 系统进行检测获取图像;QuantityOne (Bio-Rad,USA) 图像分析软件进行分析。

8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间数据比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 假手术组大鼠毛色润泽柔顺,反应敏捷,体重逐渐增加。造模后大鼠均出现精神状态差,活动量及进食量较少,经药物干预后,中药组精神状态,活动量及进食方面均有不同程度改善。实验过程中,模型组死亡 2 只,中药组死亡 1 只,假手术组全部存活。死亡原因可能是心梗导致脏器衰竭。

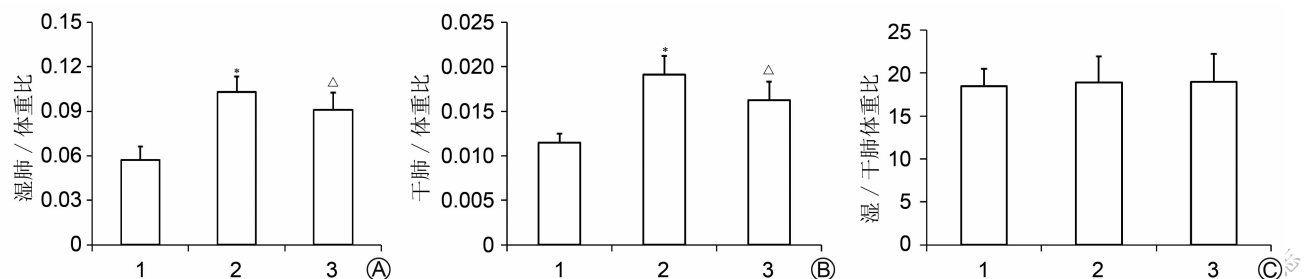
2 各组大鼠干预后超声心动结果比较(表 1) 与假手术组比较,模型组 EF 和 FS 降低($P < 0.05$),LVIDs、LVIDd、EDV 及 ESV 升高($P < 0.05$)。与模型组比较,中药组 EF、FS 升高($P < 0.05$),LVIDs 及 ESV 降低($P < 0.05$)。

3 各组肺/体重比较(图 1) 与假手术组比较,模型组湿肺/体重比、干肺/体重比升高($P < 0.05$)。与

表 1 各组大鼠干预后超声心动结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EF (%)	FS (%)	LVIDd(mm)	LVIDs(mm)	EDV (mL)	ESV (mL)
假手术	10	78 ± 7	48 ± 8	5.9 ± 0.7	3.0 ± 0.6	0.49 ± 0.14	0.07 ± 0.07
模型	11	39 ± 6 *	28 ± 9 *	7.4 ± 1.2 *	6.9 ± 0.4 *	0.92 ± 0.52 *	0.73 ± 0.13 *
中药	8	54 ± 10 ^Δ	34 ± 14 ^Δ	6.5 ± 1.2	5.8 ± 0.7 ^Δ	0.73 ± 0.23	0.51 ± 0.12 ^Δ

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$



注:1 为假手术组;2 为模型组;3 为中药组;A 为各组湿肺/体重比;B 为各组干肺/体重比;C 为各组肺湿/干重比;与假手术组比较,

* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

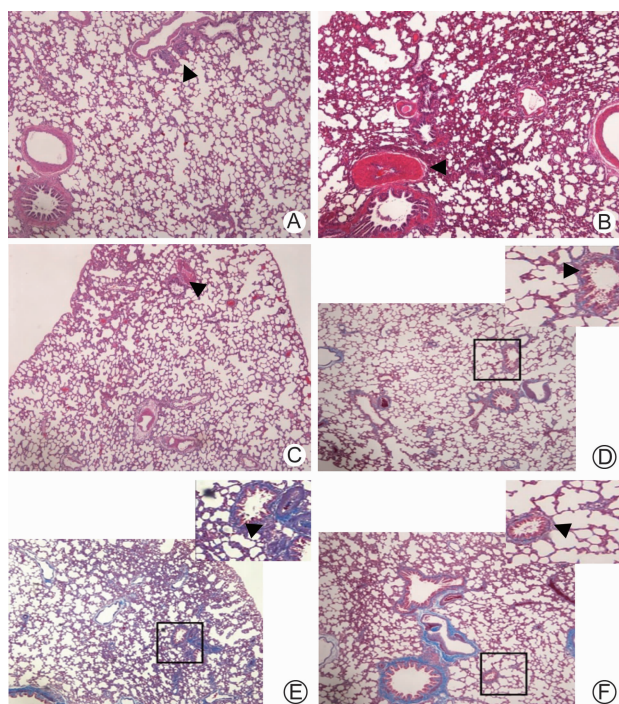
图 1 各组肺/体重比较

模型组比较, 中药组湿肺/体重比、干肺/体重比降低 ($P < 0.05$)。

4 各组大鼠肺组织病理学结果比较 (图 2、3) 肺组织 HE 染色: 假手术组比较, 模型组肺泡壁明显增厚, 肺泡破坏严重, 并有较明显的淋巴细胞浸润; 与模型组比较, 中药组肺泡壁增厚较轻, 肺泡破坏程度减轻, 淋巴细胞浸润缓解。

肺组织 Masson 染色: 假手术组肺泡充气良好, 肺间质及血管周围无明显胶原蛋白沉积; 模型组肺泡壁增厚, 肺血管及肺间质有较多胶原蛋白沉积, 被破坏的肺泡间内充满胶原蛋白; 与模型组比较, 中药组肺泡壁增厚较轻, 肺血管及肺间质胶原蛋白沉积明显减少, 被破坏的肺泡比例减少。

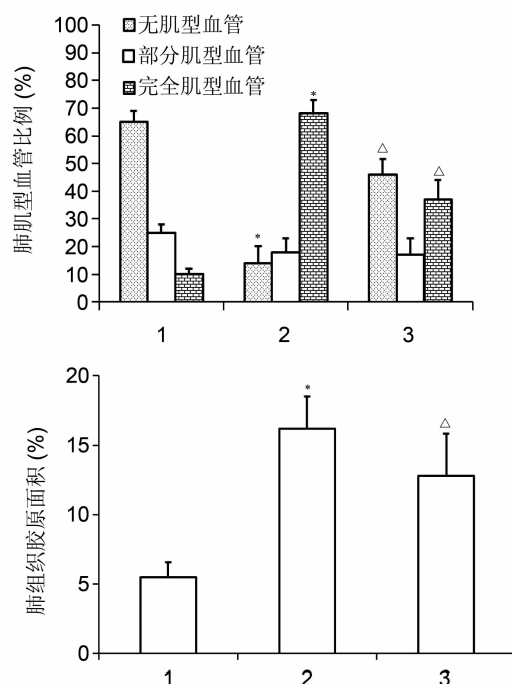
与假手术组比较, 模型组肌型血管比例及肺组织胶原面积升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 中药组肌型血管比例及肺组织胶原面积降低 ($P < 0.05$)。



注: A、D 为假手术组; B、E 为模型组; C、F 为中药组; A-C 为 HE 染色 ($\times 40$ 倍); D-F 为 Masson 染色; 箭头所示病理改变区域

图 2 各组大鼠肺组织病理学结果 ($\times 40$ 倍)

5 各组肺组织 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达比较 (图 4 - 6) 与假手术组比较, 模型组肺组织 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 中药组肺 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。



注: 1 为假手术组; 2 为模型组; 3 为中药组; 下图同; A 为大鼠肺肌型血管比例; B 为肺组织 Masson 染色胶原面积比较; 与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

图 3 各组大鼠肺组织肌型血管比例及胶原面积比较

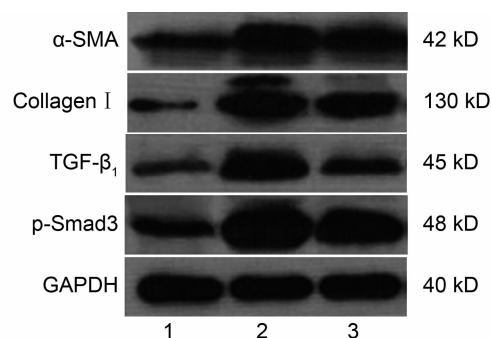
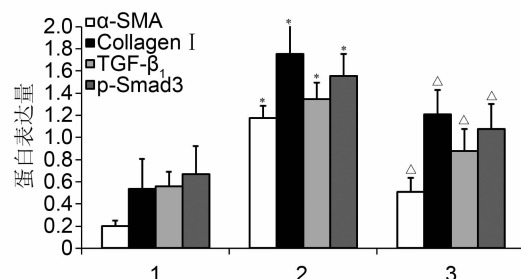
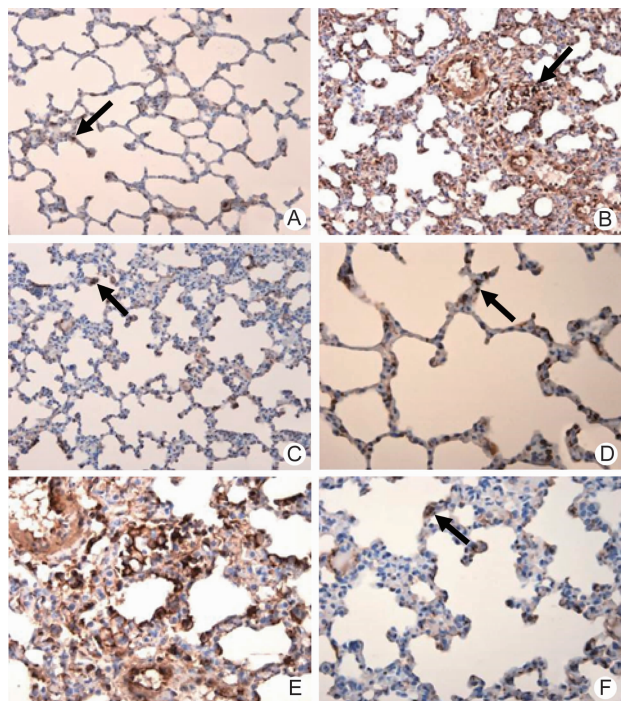


图 4 各组肺组织 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达电泳结果



注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

图 5 各组肺组织 α -SMA、Collagen I、TGF- β_1 、p-Smad3 蛋白表达比较



注: A、D 为假手术组; B、E 为模型组; C、F 为中药组; A~C ($\times 100$ 倍); D~F ($\times 200$ 倍); 箭头所示 α -SMA 阳性表达

图 6 各组大鼠肺组织 α -SMA 蛋白表达

讨 论

左心疾病是引起肺高压最常见的病因,主要是由于左心室或左心房充盈压增高引起肺静脉压力被动升高。肺静脉压力被动升高破坏肺泡—毛细血管屏障,称为“肺泡—毛细血管应力衰竭(alveolar capillary stress failure)”,引起肺泡壁周期性损伤和修复。该修复过程中肌成纤维细胞增殖,伴随纤维化和细胞外基质沉积,导致肺毛细血管、肺小动脉及肺泡壁增厚,这些形态学改变导致肺血管阻力增加和肺弥散功能受损。肺动脉压力和肺血管阻力的持续升高增加右心室后负荷和右心室做功量,影响右心功能,最终导致右心衰竭。Chen Y 等^[3]对小鼠的左心衰竭模型进行研究,发现主动脉结扎 4 周后,肺动脉压力增高,同时造成肺间质和血管纤维化重塑,白细胞浸润,左室功能障碍。本实验结果显示,干预 4 周后,左心收缩功能明显减退,肺重量明显增加,同时肺间质破坏严重,肺泡壁明显增厚,肺血管及周围间质大量胶原沉积,肺血管肌化明显,伴随淋巴细胞浸润,提示 AMI 后 CHF 大鼠肺血管和肺间质纤维化重构明显。芪茛强心胶囊可改善 AMI 后 CHF 大鼠左室收缩功能,减轻肺重量,减少肺组织胶原面积,降低肺组织 Collagen I 含量,降低肺小动脉肌化程度,表明芪茛强心胶囊对 CHF 大鼠肺

结构重塑具有较确切的治疗作用。

在肺结构重塑过程中,成纤维细胞(fibroblast, FB)不断地增殖并分化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MYFs),进一步促进以胶原蛋白(Collagen)为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肺间质及肺泡间过度异常集聚,并逐渐取代正常的肺组织结构^[12]。MYFs 作为一种特殊的成纤维细胞,可特征性的表达 α -SMA^[13],因此 α -SMA 常被作为 MYFs 的标示物,用来观察组织中 MYFs 的表达。本研究发现,大鼠冠脉结扎后,肺组织 α -SMA 含量明显增加,免疫组化提示 α -SMA 阳性染色主要分布于肺间质及肺血管,与文献报道^[4,14]一致。芪茛强心药液干预后, α -SMA 表达下调,提示芪茛强心胶囊可能通过抑制肌成纤维细胞增殖,从而减少胶原蛋白沉积,达到抗纤维化作用。

TGF- β_1 作为强效的致肺纤维化因子,其在肺纤维化的多个环节中起作用, TGF- β_1 能刺激未成熟 Fb 生长,并促进 Fb 迁移、增殖与分化,诱导 Fb 表型转换为成 MYFs,从而促进肺纤维化的不断进展^[15]。活化的 TGF- β_1 I 型受体使 Smad3 分子磷酸化,然后与 Smad4 结合形成 Smad 复合物,该复合物随即转移至核内,与各种转录因子相互作用以调节相关靶基因的表达,包括 I 型、III 型胶原蛋白,在肺纤维化过程中起重要作用^[16]。模型组大鼠肺组织 TGF- β_1 和 p-Smad3 蛋白表达明显升高,经过芪茛强心胶囊治疗后二者均明显降低,提示芪茛强心胶囊可能通过抑制 TGF- β_1 /Smad3 信号通路活化,进而抑制肌成纤维细胞增殖,从而减少肺组织胶原蛋白含量,达到抑制血管及肺间质纤维化重构目的。

CHF 以气虚血瘀为主要病机,“血不利则为水”而成血瘀水停、痰浊不化,阻滞络脉,日久结聚成形导致络息成积,即心脏络脉中的瘀血、水饮等病理产物胶结积聚在一起,逐渐导致心肌变形、变厚而“成积”,形成心室重塑。心肺同居上焦,心脉与肺相通,心脉起于心中,其直者却上肺,心主血,肺主气,心肺密切相关,久患心病必将损肺。肺“朝百脉,主治节,通调水道”,肺气弱则络脉瘀阻、津凝痰聚,日久肺络络息成积,形成肺血管及肺间质纤维化重塑。“肺伤日久,必及于心”,最终“心肺同病”,相互影响。络息成积的病理改变与胶原蛋白沉积和纤维化具有内在相关性^[17]。因此,治当“益气扶正、心肺同治、气血水分消”。芪茛强心胶囊由黄芪、人参、附子、桂枝、丹参、红花、葶苈子、泽泻等药物组成,方中黄芪为君,益气利水以治心气虚乏之本;人参、黄芪相须为用,人参益元气,黄芪补卫

气,心肺之气并补;丹参、红花活血行血,通利心肺之络;葶苈子泄肺平喘,利水消肿。充分体现了芪苈强心胶囊“心肺同治、气血水分消”用药特点。实验研究表明^[18-20]芪苈强心胶囊既能增强心肌收缩力,增加心排血量,利尿消肿,改善血流动力学,缓解心力衰竭症状,又能明显抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统,降低血管紧张素 II、抑制醛固酮升高,明显抑制室壁厚度的增加,减少心脏指数及减轻心室重构。本实验证实芪苈强心胶囊可通过抑制 TGF- β_1 /Smad3 信号通路改善 CHF 大鼠肺结构重塑。

参 考 文 献

- [1] Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure[J]. J Card Fail, 2010, 16(6): 461 - 474.
- [2] Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Ann Intern Med, 1992, 116(11): 888 - 895.
- [3] Chen Y, Guo H, Xu D, et al. Left ventricular failure produces profound lung remodeling and pulmonary hypertension in mice: heart failure causes severe lung disease [J]. Hypertension, 2012, 59(6): 1170 - 1178.
- [4] Jasmin JF, Calderone A, Leung TK, et al. Lung structural remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: complete reversal with irbesartan[J]. Cardiovasc Res, 2003, 58(3): 621 - 631.
- [5] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin Capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065 - 1072.
- [6] 王宏, 李志樑. 芪苈强心胶囊对慢性肺心病合并心力衰竭患者心功能的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(6): 1673 - 4246.
- [7] 孙利, 谷春华, 高学东, 等. 芪苈强心胶囊对不同病因所致慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 河北中医, 2013, 35(6): 904 - 905.
- [8] 张雪梅, 杨社琴, 侯爱萍. 芪苈强心胶囊对慢性肺源性心脏病心力衰竭患者心肺功能的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(2): 130 - 133.
- [9] Zou Y, Lin L, Ye Y, et al. Qili Qiangxin inhibits the development of cardiac hypertrophy, remodeling, and dysfunction during 4 weeks of pressure overload in mice[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(3): 268 - 280.
- [10] Cui X, Zhang J, Li Y, et al. Effects of Qili Qiangxin Capsule on AQP2, V2R, and AT₁R in rats with chronic heart failure[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: 639450.
- [11] Xiao H, Song Y, Li Y, et al. Qili Qiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction[J]. Cell Immunol, 2009, 260(1): 51 - 55.
- [12] Higashiyama H, Yoshimoto D, Okamoto Y, et al. Receptor-activated Smad localization in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(3): 283 - 289.
- [13] Gabbiani G. The biology of the myofibroblast[J]. Kid Int, 1992, 41(3): 530 - 532.
- [14] Jiang BH, Tardif JC, Sauvageau S, et al. Beneficial effects of atorvastatin on lung structural remodeling and function in ischemic heart failure [J]. J Card Fail, 2010, 16(8): 679 - 688.
- [15] Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response[J]. FASEB J, 2004, 18(7): 816 - 827.
- [16] Bai S, Cao X. A nuclear antagonistic mechanism of inhibitory Smads in transforming growth factor-beta signaling[J]. J Biol Chem, 2002, 277(6): 4176 - 4182.
- [17] 吴以岭, 谷春华, 徐贵成, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭随机双盲、多中心临床研究[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(5): 263 - 266.
- [18] 申素琴, 申玉敏. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者心功能、神经内分泌及细胞因子的影响[J]. 河北中医, 2015, 37(9): 1388 - 1390.
- [19] 李娅, 宋优, 程翔, 等. 芪苈强心胶囊对大鼠心肌梗死后心肌重构及心功能的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2007, 7(4): 201 - 204.
- [20] 徐涛, 李方江, 陈立锋, 等. 芪苈强心胶囊对心力衰竭大鼠心室重构的作用及机制研究[J]. 山东医药, 2012, 52(32): 38 - 40.

(收稿:2015-08-11 修回:2016-08-25)