

· 基础研究 ·

复心合剂对心力衰竭大鼠 β_1 -AR-cAMP-PKA 通路的影响薛一涛¹ 李 焱¹ 焦华琛¹ 刘秀娟¹ 鲁月凤^{2△}

摘要 **目的** 观察复心合剂对心力衰竭大鼠 β_1 -肾上腺素能受体抗体(β_1 -adrenergic receptor, β_1 -AR)-环腺苷酸环化酶(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路的影响。**方法** 将成年雄性 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、卡托普利组、复心合剂(中药)低剂量组、高剂量组及模型组。建立心力衰竭大鼠模型,干预 6 周后,分离大鼠左室,分析左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI),检测心肌组织 β_1 -AR mRNA 表达,测定大鼠血浆 cAMP 水平和大鼠脾组织匀浆 OD 值及 PKA 含量。**结果** 与空白对照组比较,模型组大鼠 LVMI、血浆 cAMP 升高($P < 0.05$), β_1 -AR mRNA 表达、脾组织匀浆 OD 值及 PKA 降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药高剂量组、卡托普利组 LVMI 降低($P < 0.01$), β_1 -AR mRNA 相对表达量升高($P < 0.05$);各给药组大鼠血浆 cAMP 水平降低($P < 0.01$),脾组织匀浆 OD 值、PKA 表达升高($P < 0.01$)。与卡托普利组比较,中药低剂量组 β_1 -AR mRNA 相对表达量、脾组织匀浆 OD 值及 PKA 表达降低($P < 0.01$), LVMI 及 cAMP 水平升高($P < 0.05$)。与中药低剂量组比较,中药高剂量组 LVMI、cAMP 水平降低($P < 0.05$), β_1 -AR mRNA 相对表达、脾组织匀浆 OD 值及 PKA 表达升高($P < 0.01$)。**结论** 复心合剂通过调节 β_1 -AR-cAMP-PKA 通路发挥抗心力衰竭作用。

关键词 复心合剂;心力衰竭; β_1 -AR-cAMP-PKA 通路;大鼠

Effect of Fuxin Mixture on The β_1 -AR-cAMP-PKA Pathway of Rats with Heart Failure XUE Yi-tao¹, LI Yan¹, JIAO Hua-chen¹, LIU Xiu-juan¹, and LU Yue-feng² 1 Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan(250014); 2 Department of Cardiology, The People's Hospital of lingxian, Shandong(253500)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Fuxin Mixture(FXM) on the β_1 -AR(adrenergic receptor)-cAMP(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-PKA (protein kinase A, PKA) pathway of rats with heart failure. **Methods** Male Wistar rats were randomly divided into blank control group, captopril group, FXM low dose group, FXM high dose group and model group. Models of CHF were established. After drug intervention for 6 weeks, the left ventricular mass index(LVMI) was analysed, the expression of β_1 -AR mRNA in myocardial tissue was measured, the level of cAMP in rat plasma, the OD value PKA content of spleen tissue homogenate were detected. **Results** Compared with the blank control group, the LVMI and the cAMP in plasma of model group were increased ($P < 0.05$), the expression of β_1 -AR mRNA, the OD value of spleen tissue homogenate and PKA were decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the LVMI were decreased, and the expression of β_1 -AR mRNA were increased in FXM high dose group and captopril group ($P < 0.01$, $P < 0.05$); the level of cAMP in plasma of each drug group were decreased ($P < 0.01$), the OD value of spleen tissue homogenate and PKA were increased ($P < 0.01$). Compared with the captopril group, the expression of β_1 -AR mRNA, the OD value of spleen tissue homogenate and PKA were decreased, and the LVMI and the cAMP were increased in the FXM low dose

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81273703)

作者单位:1.山东中医药大学附属医院心病科(济南 250014);2.山东省陵县人民医院内科(山东 253500)

通讯作者:李 焱, Tel:15194122455, E-mail:liyan88130@163.com

△作者现在扬州市中医院心内科(江苏 225009)

DOI: 10.7661/j.cjim.20170207.014

group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the FXM low dose group, the LVMI and the cAMP of FXM high dose group were decreased ($P < 0.05$), the expression of β_1 -AR mRNA, the OD value of spleen tissue homogenate and PKA were increased ($P < 0.01$). Conclusion FXM could play the role of anti-heart failure through regulating β_1 -AR-cAMP-PKA pathway.

KEYWORDS Fuxin Mixture; chronic heart failure; β_1 -AR-cAMP-PKA pathway; rat

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由心室功能障碍引起的一组复杂的临床综合征,在静脉回流和充盈压力正常的情况下,心脏不能泵出足够的血液以满足机体的代谢需要,具有愈后差、病死率高的特点^[1]。

心室重构是导致心力衰竭发生发展的病理生理基础,神经内分泌的激活是其主要机制之一。新近研究认为,心室重构是多因素共同作用的结果,是多条信号通路共同起作用。笔者总结中医古籍及历代医家治疗 CHF 经验,创制了治疗 CHF 的验方——复心合剂,疗效明确^[2,3]。为明确其治疗 CHF 的作用靶点,选取 CHF 大鼠为观察对象,研究复心合剂对 β_1 -肾上腺素能受体抗体(β_1 -adrenergic receptor, β_1 -AR)-环腺苷酸环化酶(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路的影响。

材料与方法

1 动物 健康 Wistar 雄性大鼠 77 只,体重(200 ± 20) g,购自山东大学实验动物中心,合格证号:SCXK(鲁)20090001。本实验遵循山东大学附属医院实验中心实验动物使用管理规定,并通过山东大学附属医院伦理委员会批准。

2 药物 盐酸阿霉素, 25 mg/瓶, 货号:JS10905, CAS 号:25316-40-9, 级别:USP, 上海金穗生物科技有限公司。卡托普利片, 12.5 mg/片, 批号:120701, 湖南汉森制药股份有限公司。复心合剂处方组成:制附子 30 g 仙灵脾 30 g 葶苈子 30 g 泽泻 20 g 当归 15 g 黄柏 30 g。将药材置于清洁的提取罐内,加水量为药材重量的 8 倍,加热,蒸压为 0.1 MPa。2 h 后放出煮提液,并过 80 目滤布。再次加入药材 8 倍重量的水,上述条件下加热 2 h 后放出煮提液,并过 80 目滤布。将两次的煮提液混合浓缩,真空 -0.088 MPa, 温度 42 ℃。使用电炉将药液浓缩至 $d = 1.16$ ($t = 60$ ℃),加入 95% 乙醇,使醇沉液浓度为 60%。醇沉 24 h,然后使用滤板真空抽滤,经电加热提取罐浓缩并回收乙醇。浓缩至无醇味时停止, $d = 1.177$ ($t = 60$ ℃)。趁热灌装成瓶后,药液灭菌,每毫升含生药 7.1 g, 250 mL/瓶,由山东中

医药大学附属医院药剂科煎制,配制批号:20130509。

3 试剂及仪器 大鼠 BNP ELISA 试剂盒,批号:CK-E30445,上海研吉生物科技有限公司;TRIzol 试剂盒,北京康为世纪生物科技有限公司;OligodT、逆转录酶 M-MLV、dNTP、25 mmol/L MgCl₂、RNA 抑制剂、Taq 酶、5 × RT buffer 上海生工生物有限公司;琼脂糖:美国 Promega 公司;大鼠 cAMP ELISA 试剂盒(批号:JRDI000001)、大鼠 PKA ELISA 试剂盒(批号:CSB-11172 h):厦门慧嘉生物科技有限公司。MP200-I 型电子天平,上海第二天平仪器厂;JCS0112 型紫外分光光度计, Gene Company, 美国;PCR 扩增仪, T-Gradient, Biometra, 德国;凝胶成像分析系统, Alpha 2200, 美国;MICROMAX RF 型高速低温离心机, Thermo IEC, 美国;725 型超低温冰箱, Thermo Forma, 美国;Ultra Turrax T-25 basic 型匀浆机, RM2235 石蜡切片机, 德国 IKA 公司;BB16UV/BB5969UV CO₂ 培养箱, 上海力申科技发展有限公司;ELX808 型酶标仪, ELX50 96 - /384 - 孔自动条带洗板机, 美国 BioTex 公司;SW-CJ-1F 型超净工作台, 苏州安泰技术有限公司。

4 动物模型制备、分组及干预方法 将健康成年 Wistar 雄性大鼠 77 只,按随机数字法分为空白对照组、卡托普利组、复心合剂(中药)低剂量组、中药高剂量组各 15 只,模型组 17 只。饲养于恒温、恒湿、人工光照明暗各 12 h 清洁级饲养室内,标准饲料(山东大学动物实验中心提供)和自来水自由饮食。

模型制备参照参考文献[4]:于实验开始取 Wistar 大鼠分别称重,配制浓度为 1 mg/mL 阿霉素溶液备用。模型组和给药组第 1 天腹腔内注射阿霉素溶液(3 mg/kg),空白对照组第 1 天腹腔内注射与阿霉素等体积的生理盐水,2 次/周,共 6 周。造模开始 4 周后随机选取空白对照组与模型组大鼠各 5 只,麻醉后取腹主动脉血液,检测 BNP,进行统计学评价,模型组与空白对照组比较,差异有统计学意义者为造模成功。

干预方法:将卡托普利 100 mg 粉碎,过 200 目筛,溶于 160 mL 生理盐水中备用。各组于造模开始后第 2 周首日开始进行干预,空白对照组和模型组给予双蒸水 2 mL 灌胃(1 次/日);卡托普利组灌胃卡托

普利溶液(6.25 mg/kg,相当于临床成人剂量 5 倍,1 次/日);复心合剂高、低剂量组灌胃复心合剂(分别为 6、4 mL/kg,相当于临床成人剂量 18、12 倍,1 次/日),共 6 周。

5 检测指标及方法

5.1 大鼠左室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)测定 末次给药后禁食 12 h,大鼠称重,腹腔注射 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,取左室与室间隔,用电子天平称取质量(left ventricular mass, LVM),按 $LVMI(mg/g) = LVM(mg)/体质量(g)$,计算 LVMI。

5.2 大鼠心肌细胞 β_1 -AR mRNA 表达测定 采用 RT-PCR 法进行检测,将心肌组织制成匀浆,参照 TRIzol 说明书采用一步法提取总 RNA。运用 Oligo 软件设计 β_1 -AR 的引物,由上海博尚生物有限公司合成,引物序列见表 1。

表 1 引物序列及 PCR 产物长度

引物名称	引物序列	产物长度(bp)
GAPDH	5'-TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3' 5'-AGATCCACAACGGATACATT-3'	308
β_1 -AR	5'-GCTCTGGACTTCGGTAGACG-3' 5'-ACTTGGGGTCGTTGTAGCAG-3'	248

5.3 大鼠血浆 cAMP 水平测定 cAMP 水平采用 ELISA 法进行测定,严格按照试剂盒说明进行操作。

5.4 大鼠脾组织 PKA 表达量测定 采用 ELISA 法进行检测,切片常规脱蜡入水,称取脾脏 200 mg,加入 1×PBS 1 mL 匀浆,3 000 r/min 离心 20 min,仔细收集上清液。分装后取出试剂盒,予室温(20~25℃)放置 15~30 min,按试剂盒说明书操作。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 One-Way-ANOVA,组间两两比较采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 空白对照组大鼠进食、饮水正常,活动自如、活泼,呼吸平稳,毛色光泽,神态正常,体重增长较快,二便未见异常。模型组大鼠随着实验进程逐渐出现心力衰竭症状,且进行性加重,主要表现为进食、饮水减少,精神萎靡不振,活动减少、喜蜷卧,呼吸喘促,伴有痰鸣,毛色暗淡无光泽,部分毛发脱落,口周及鼻腔可见少量出血,体重增长缓慢,大便略稀,小便量少。各药物干预组亦有大鼠出现上述症状,

但时间较晚、程度较轻。造模 4 周后模型组大鼠血浆 BNP 水平[(796±109) pg/mL]明显高于空白对照组[(427±87) pg/mL, $P < 0.01$],表明造模成功。实验结束时,模型组大鼠共死亡 2 只,中药高剂量组死亡 5 只,中药低剂量组死亡 5 只,卡托普利组死亡 5 只,解剖死亡大鼠发现均存在腹水,肝、脾等脏器明显增大表现。

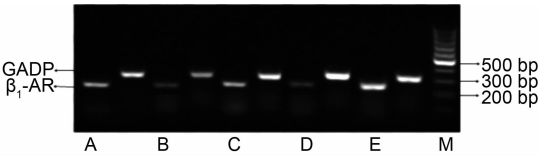
2 各组大鼠 LVMI 比较(表 2) 与空白对照组比较,模型组大鼠 LVMI 升高($P < 0.05$)。与模型组比较,中药高剂量组、卡托普利组 LVMI 降低($P < 0.01$)。与卡托普利组比较,中药低剂量组 LVMI 升高($P < 0.05$)。与中药低剂量组比较,中药高剂量组 LVMI 降低($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠 LVMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVMI(mg/g)
空白对照	10	1.427±0.176*
模型	10	1.815±0.252
卡托普利	10	1.444±0.318**△
中药低剂量	10	1.700±0.017
高剂量	10	1.474±0.271**△

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与中药低剂量组比较,△ $P < 0.05$

3 各组大鼠 β_1 -AR mRNA 相对表达比较(图 1,表 3) 与空白对照组比较,模型组 β_1 -AR mRNA 相对表达量明显降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药高剂量组和卡托普利组 β_1 -AR mRNA 相对表达量升高($P < 0.05$)。与卡托普利组比较,中药低剂量组 β_1 -AR mRNA 相对表达量降低($P < 0.01$)。与中药低剂量组比较,中药高剂量组 β_1 -AR mRNA 相对表达量升高($P < 0.05$)。



注: A 为中药高剂量组;B 为中药低剂量组;C 为卡托普利组;D 为模型组;E 为空白对照组;M 为标记

图 1 各组大鼠心肌组织 β_1 -AR RT-PCR 结果

表 3 各组大鼠心肌组织 β_1 -AR mRNA 相对表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β_1 -AR mRNA
空白对照	10	0.71±0.25**
模型	10	0.35±0.11
卡托普利	10	0.57±0.27*△
中药低剂量	10	0.37±0.09
高剂量	10	0.57±0.22*△

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与中药低剂量组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

4 各组大鼠血浆 cAMP 含量比较(表 4) 与空白对照组比较,模型组血浆 cAMP 水平升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠血浆 cAMP 水平降低($P < 0.01$)。与卡托普利组比较,中药低剂量组 cAMP 水平升高($P < 0.05$)。与中药低剂量组比较,中药高剂量组 cAMP 水平降低($P < 0.05$)。

表 4 各组大鼠 cAMP 含量比较 (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	cAMP
空白对照	10	18.7 $\pm$ 2.5 *
模型	10	40.2 $\pm$ 2.2
卡托普利	10	17.2 $\pm$ 2.3 * [△]
中药低剂量	10	30.3 $\pm$ 2.5 *
高剂量	10	16.4 $\pm$ 2.6 * [△]

注:与模型组比较, * $P < 0.01$;与中药低剂量组比较, [△] $P < 0.05$

5 各组大鼠脾组织匀浆 OD 值及 PKA 表达比较(表 5) 与空白对照组比较,模型组大鼠脾组织匀浆 OD 值、PKA 降低含量($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠脾组织匀浆 OD 值、PKA 表达升高($P < 0.01$)。与卡托普利组比较,中药低剂量组脾组织匀浆 OD 值、PKA 表达降低($P < 0.01$)。与中药低剂量组比较,中药高剂量组脾组织匀浆 OD 值、PKA 表达升高($P < 0.01$)。

表 5 各组大鼠脾组织匀浆 OD 值及 PKA 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OD 值	PKA (nmol/g)
空白对照	10	0.381 $\pm$ 0.019 *	1.52 $\pm$ 0.09 *
模型	10	0.260 $\pm$ 0.011	0.95 $\pm$ 0.05
卡托普利	10	0.329 $\pm$ 0.022 * [△]	1.27 $\pm$ 0.12 * [△]
中药低剂量	10	0.287 $\pm$ 0.009 *	1.06 $\pm$ 0.06 *
高剂量	10	0.323 $\pm$ 0.024 * [△]	1.23 $\pm$ 0.12 * [△]

注:与模型组比较, * $P < 0.01$;与中药低剂量组比较, [△] $P < 0.01$

讨 论

心力衰竭早期神经内分泌系统的激活,通过兴奋交感神经系统,增加心肌收缩力,加快心率,提高心排出量,以增强外周组织的灌注,改善心衰症状。但长期的过度激活,外周血管收缩,导致后负荷加重,心肌耗氧增加,引起心功能进一步恶化;长期激动 β -AR,可导致细胞对儿茶酚胺的敏感性下降,即亲和力改变,且细胞膜上的 β -AR 数量降低,对递质的反应性下降。同时,儿茶酚胺对心肌细胞有直接的毒性作用,促进心肌细胞凋亡,参与心室重构^[5]。因此阻断神经激素和心室重构的恶性循环成为治疗 CHF 的关键。

β_1 -AR 占哺乳动物心肌细胞表面的 70%,可增加心肌收缩性,自律性和传导功能,是心肌细胞表面最重

要的受体^[6]。心脏 β_1 -AR 激活后,发生构象改变,与激活型 G 蛋白三聚体相互作用,继而激活细胞膜内的腺苷酸环化酶(adenylylcyclase, AC),AC 催化 ATP 生成 cAMP, cAMP 作为细胞内第二信使激活 PKA, PKA 可使多种调节蛋白磷酸化,从而调节心肌细胞的正性变时、变力和变传导效应^[7]。

CHF 时心脏对交感刺激敏感性降低, β_1 -AR mRNA 表达减少, AC 对 cAMP 依赖的正性肌力药物敏感性下降,同时刺激肝脏、脂肪组织的 β 受体,使 cAMP 大量产生,瘀血受损的肝细胞对 cAMP 的通透性增加,血浆中 cAMP 的浓度亦随之增加^[8]。研究证实:心力衰竭患者衰竭心肌中 cAMP 含量随心力衰竭的加重逐渐降低,血液中 cAMP 含量随心力衰竭程度加重而增多^[9]。衰竭心肌中 cAMP 含量的降低进一步导致 PKA 表达的减少,导致 Ca^{2+} 转运异常,衰竭心肌细胞收缩期胞质内 Ca^{2+} 浓度、 Ca^{2+} 瞬变幅度低于正常心肌,而在舒张期则因 Ca^{2+} 衰减延迟, Ca^{2+} 浓度较正常心肌升高,从而导致心肌的舒缩功能障碍。

本实验观察到:空白对照组 β_1 -AR mRNA 表达及 PKA 表达高于模型组,且血浆 cAMP 水平低于模型组,说明在正常的生理情况下, β_1 -AR 数量充足,在心肌细胞内有足够的储备,与递质的亲和力高, β_1 -AR-cAMP-PKA 信号通路稳定,对维持心脏正常的功能起至关重要的作用。在心力衰竭程度最重的模型组中, β_1 -AR mRNA 及 PKA 表达明显降低,血浆 cAMP 水平明显增高,由于心力衰竭交感神经系统兴奋,大量去甲肾上腺素递质释放,耗竭 β_1 -AR,敏感性降低,导致其介导的正性变时、变力和变传导效应均显著减弱,促使心肌 cAMP 水平、PKA 表达降低,引起心功能进一步恶化。与模型组比较,各给药组 β_1 -AR mRNA 及 PKA 表达均有所提高,血浆 cAMP 水平降低,说明复心合剂与卡托普利均能通过影响 β_1 -AR-cAMP-PKA 信号通路,恢复其转导能力,改善心力衰竭症状,从而发挥抗心力衰竭作用。中药高剂量组与低剂量组在改善以上指标方面差异有统计学意义,提示在一定剂量范围内,复心合剂在调节 β_1 -AR-cAMP-PKA 信号通路方面呈现剂量依赖性,即复心合剂剂量越高,其改善作用越强。中药高剂量组与卡托普利组比较未见统计学差异,提示二者均可通过调节 β_1 -AR-cAMP-PKA 信号通路,改善心肌功能,延缓左室重构,是复心合剂抗心力衰竭疗效的有力证明。

心力衰竭属于中医学“心悸”、“水肿”等范畴。基本病机为气(阳)虚血瘀水停,属于本虚标实之证,心气、心阳虚衰为本,瘀血、水饮、痰浊为标。本虚标实、虚实夹杂为其病理特点。复心合剂针对其基本病机,

选用制附子为君药,其温阳力宏,心阳复,心气足则鼓动有力,血行得畅,水随血行,则瘀血、水饮得以清除。现代药理表明制附子具有强心作用,且因在炮制过程中将双酯型生物碱热解呈单酯性,而较生附子强心作用维持时间延长^[10]。臣以仙灵脾、葶苈子两药,两药一补一泻,虚实兼顾,辅助君药温补心肾,利水消肿,共奏补虚泻实,扶正祛邪之效。研究显示:仙灵脾、葶苈子均具有强心作用,且仙灵脾提取物淫羊藿总黄酮能够发挥类 β 受体阻滞剂作用、降低心肌一氧化氮水平,葶苈子水提液降低心肌血管紧张素、血浆醛固酮的含量,共同发挥抗心力衰竭作用^[11,12]。佐以泽泻、当归、黄柏三味,通行上中下三焦,三药兼顾气分、血分和水分,与君臣药共同起到温阳复心、活血利水的作用。动物实验证实:泽泻水提物能降低肾脏水通道蛋白 2 发挥利尿作用^[13];当归中性油可降低心肌耗氧量,稳定心肌细胞膜,减轻心肌损伤^[14];黄柏的主要药理成分小檗碱通过影响 Ca^{2+} 通道发挥强心、扩血管改善心功能的作用^[15]。复心合剂在现代药理学层面亦体现出了心力衰竭治疗的基本治疗原则。

综上所述,CHF 时心脏 β_1 -AR 及其信号转导通路可发生明显改变,主要表现为心脏 β_1 -AR mRNA 表达量明显减低,心肌 cAMP 生成减少,进而引起 PKA 含量下降。而复心合剂可通过上调心肌 β_1 -AR 表达,降低血浆 cAMP 水平,上调 PKA 表达,改善 β_1 -AR-cAMP-PKA 信号转导通路,抑制心肌肥厚,延缓心肌重构,显著改善心衰症状,发挥抗心力衰竭作用。

参 考 文 献

- [1] O'Rourke RA, Fuster V, Alexander RW, 等著. 王建昌, 王丛妙主译. 赫斯特心脏病学[M]. 第 11 版. 北京: 人民军医出版社, 2008:651.
- [2] 林鑫. 复心汤对心衰大鼠模型 TNF- α 及心肌细胞凋亡的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [3] 高扬. 复心汤抗心力衰竭机制及其临床疗效的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

- [4] Siveski-Iliskovic N, Kaul N, Singal PK. Probucol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats [J]. Circulation, 1994, 89(6): 2829-2835.
- [5] 苗茜, 闵苏. β -肾上腺素能受体与心衰相关机制研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2006, 27(3): 179-181.
- [6] 薛一涛, 焦华琛, 李焱, 等. 心力衰竭与 β -AR-PKA 通路的关系及中医药研究进展[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 888-891.
- [7] Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, et al. A pilot study on the role of autoantibody targeting the beta1-adrenergic receptor in the response to beta-blocker therapy for congestive heart failure [J]. J Card Fail, 2009, 15(3): 224-232.
- [8] 李科民, 连祖光, 崔普坤, 等. 充血性心衰患者血浆中环核苷酸的变化及意义[J]. 心功能杂志, 2001, 23(4): 21-23.
- [9] 李振魁. β 肾上腺素受体与心力衰竭关系的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2004.
- [10] 王立岩, 张志仁, 王奕琛, 等. 附子炮制前后对急性心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1327-1328.
- [11] 蔡辉, 蔡佳宇, 陆乐, 等. 淫羊藿总黄酮对心力衰竭大鼠心肌一氧化氮水平的影响[J]. 江苏医药, 2010, 36(17): 2054-2056, 2059.
- [12] 郭娟, 陈长勋, 沈云辉. 葶苈子水提液对动物实验性心室重构的影响[J]. 中草药, 2007, 38(10): 1519-1523.
- [13] 伍小燕, 陈朝, 张国伟. 泽泻水提物对正常大鼠利尿活性及肾脏髓质 AQP2 作用研究[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(21): 5-7, 10.
- [14] 侯家玉主编. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 220-223.
- [15] 周祖玉, 徐建国, 蓝庭剑. 黄连素对灌流心脏发生心衰的保护作用[J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(3): 417-418.

(收稿: 2016-07-30 修回: 2017-02-01)

责任编辑: 赵芳芳