

· 基础研究 ·

艾灸对慢性心力衰竭大鼠心功能及心肌组织 TNF- α 、NF- κ B 表达水平的影响

贾学昭¹ 李 丹² 王 荃¹ 曾永蕾^{3△} 刘娜娜² 杨佳辉²

摘要 目的 观察艾灸对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)大鼠心功能及心肌组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α) mRNA、核因子- κ B(NF- κ B)表达水平的影响,探讨艾灸对 CHF 心肌保护作用机制。**方法** 采用盐酸多柔比星隔日腹腔注射的方法构建 CHF 模型,将造模成功的 28 只大鼠随机分为模型组、艾灸组、西药组、灸药(艾灸加西药)组,每组 7 只。艾灸组给予温和灸双侧肺俞、心俞,每日 1 次,每次 15 min;西药组灌服卡托普利混悬液(25 mg/kg),每日 1 次;灸药组给予卡托普利混悬液(25 mg/kg)灌服结合温和灸双侧肺俞、心俞,每日 1 次,各组均连续 3 周。检测大鼠心率(HR)、心输出量(CO)、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升或下降速率($\pm dp/dt_{max}$)、心肌组织 NF- κ B 活性及 TNF- α mRNA 表达水平。**结果** 与正常大鼠比较,建模大鼠的行为体征改变明显,心功能指标明显异常($P < 0.01$),心肌组织 HE 染色结果符合 CHF 表现。与正常组比较,模型组大鼠 HR、LVEDP 升高,CO、LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 和 $-dp/dt_{max}$ 降低($P < 0.01$),心肌组织 TNF- α mRNA 表达及 NF- κ B 蛋白结合活性明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,艾灸组、西药组及灸药组 CO、LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 均升高,HR、LVEDP 明显降低($P < 0.01$),TNF- α mRNA 表达及 NF- κ B 核蛋白 DNA 结合活性降低($P < 0.01$);与艾灸组和西药组比较,灸药组 HR、LVEDP 降低,CO、LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 升高明显($P < 0.05$),且 TNF- α mRNA 表达降低明显($P < 0.05$)。**结论** 艾灸联合西药改善大鼠心功能指标,降低 TNF- α mRNA 表达方面优于单用艾灸及西药,可能通过降低 TNF- α mRNA 表达,抑制心肌组织 NF- κ B 核蛋白的 DNA 结合活性,抑制免疫炎症反应,从而改善 CHF 症状。

关键词 艾灸;慢性心力衰竭;肿瘤坏死因子- α ;核因子- κ B

Effect of Moxibustion on Cardiac Function and Expression of TNF- α and NF- κ B in Chronic Heart Failure Rats JIA Xue-zhao¹, LI Dan², WANG Jing¹, ZENG Yong-lei³, LIU Na-na², and YANG Jia-hui² 1 College of Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038); 2 Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038); 3 Department of Chinese Medicine, Anhui Provincial Hospital, Hefei (230001)

ABSTRACT Objective To observe the effect of moxibustion on cardiac function and expression of TNF- α and NF- κ B in chronic heart failure (CHF) rats, and to explore its mechanism underlying improvement of CHF. **Methods** The CHF model was established by intraperitoneal injection of Adriamycin. After successful modeling, 28 rats were randomly divided into the model group, the moxibustion group, the Western medicine group, and the moxibustion + Western medicine group, 7 in each group. Rats in the mild moxibustion group received mild moxibustion on bilateral Feishu (BL13) and Xinshu (BL15) for 15 min. Rats in the Western medicine group were administered by gastrogavage with Captopril (25 mg/kg), While those in the moxibustion + Western medicine group were administered with Captopril

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(No. 81574084, No. 81273856);安徽省自然科学基金面上资助项目(No. 1608085MH230);安徽省高校科研创新平台建设项目(No. 2015TD 033)

作者单位:1. 安徽中医药大学中医学院(合肥 230038);2. 安徽中医药大学研究生院(合肥 230038);3. 安徽省立医院中医科(合肥 230001)

通讯作者:王 荃, Tel: 13955189703, E-mail: wangjing2161@126.com

△现在单位为安徽中医药大学第二附属医院肿瘤科(合肥 230061)

DOI: 10.7661/j. cjim. 20170821. 201

(25 mg/kg) and mild moxibustion. Once a day for 3 weeks. After treatment, heart failure(HR), cardiac output(CO), left ventricular systolic pressure(LVSP), left ventricular end-diastolic pressure(LVEDP), maximal rate of the decrease/ increase of left ventricular pressure($\pm dp/dt_{max}$) and the expression of NF- κ B and TNF- α mRNA were observed respectively. Results In comparison with normal rats, characteristic behaviors and cardiac function were significantly different with modeling rats($P < 0.01$). The results of HE stain in myocardium were in accordance with the performance of CHF. Compared with the normal group, HR and LVEDP increased, CO, LVSP and $\pm dp/dt_{max}$ decreased($P < 0.01$), and the expression levels of NF- κ B and TNF- α mRNA decreased significantly in the model group($P < 0.01$). Compared with the model group, CO, LVSP and $\pm dp/dt_{max}$ increased, HR and LVEDP were decreased and the expression levels of NF- κ B and TNF- α mRNA were decreased significantly in the other three treatments groups($P < 0.01$). Compared with the moxibustion group and the Western medicine group, HR and LVEDP decreased, CO, LVSP and $\pm dp/dt_{max}$ increased more obviously($P < 0.05$), and the level of TNF- α mRNA was decreased in the moxibustion + Western medicine group($P < 0.05$). Conclusions Moxibustion combined with medication could better improve the heart function and down-regulate the expression of TNF- α mRNA than using moxibustion or Western medicine alone, and could suppress CHF induced down-regulation of using expression of myocardial TNF- α mRNA and NF- κ B in rats, which may contribute to its effect in regulating the immune response and relieving myocardial injury.

KEYWORDS moxibustion; chronic heart failure; tumor necrosis factor- α ; nuclear transcription factor kappa B

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF),是由多种原因引起的心室充盈或射血能力障碍,继而导致心输出量减少,循环淤血的一种复杂的临床综合征,多见于各种心血管疾病的后期,发病率高,严重影响患者的生活质量和生命,属于临床最重要的心血管疾病之一^[1,2]。目前临床治疗 CHF 的药物种类多样,但由药物导致的严重不良反应多会影响患者的依从性,且其疗效提高缓慢^[3];随着研究的深入,越来越多的研究报道肯定了中医药在 CHF 防治中的重要性和必要性^[1,4,5]。近年来该课题组采用中西医结合的方法,运用艾灸结合西药防治 CHF,在实验研究和临床研究中均取得了一定的进展^[6-8]。为进一步证实艾灸在防治 CHF 中的作用,该实验在前期研究基础上,观察艾灸结合西药对 CHF 大鼠心功能的影响,并以心肌组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和核转录因子- κ B(NF- κ B)为观测指标,进一步探讨艾灸治疗 CHF 的机制,为艾灸改善 CHF 心功能在临床中的运用提供实验依据。

材料与方法

1 动物 50 只成年雄性 SD 大鼠,SPF 级,体重 200 ~ 240 g,由安徽中医药大学实验动物中心提供(合格证号:0000205),正常饲养 1 周后用于实验。该实验对动物的处理严格遵守中华人民共和国科技部 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》。

2 药物 注射用盐酸多柔比星(10 mg/支,山西普德药业股份有限公司,生产批号:H14023143);卡托普利片(25 mg/片,上海旭东海普药业有限公司,生产批号:H31020564);艾条(直径 1 cm,购于南阳市卧龙汉医艾绒厂)。

3 试剂及仪器 PCR 试剂盒,购于南京诺维赞生物科技有限公司(生产批号:09080401);Immobilon 尼龙膜,购于美国密理博公司(生产批号:K3AA7487SK);丙烯酰胺、甲叉双丙烯酰胺、过硫酸铵、TEMED、PMSF、TBE 溶液、PBS 溶液,均购于南京生兴生物技术有限公司;EMSA 试剂盒,购于美国赛默飞世尔科技公司(货号:20148);DNA 探针,购于南京金斯瑞生物科技有限公司,标准探针 P1 序列:上游:5'-AGTTGAGGGGACTTTCCAGGC-3';下游:3'-TCAACTCCCCTGAAAGGGTCCG-5',标准探针 P2 序列:上游:5'-AGTTGAGGCGACTTTCCAGGC-3';下游:3'-TCAACTCCGCTGAAAGGGTCCG-5'。BX53 光学显微镜(日本 Olympus 公司);ABI-2720PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司);电泳仪、转膜仪(北京六一生物科技有限公司);Tanon5200 化学发光成像系统(上海天能科技有限公司);微量杜恩斯组织匀浆器(美国 Kimble 公司);BSA224s 电子天平(德国 Sartorius 公司);vortex-genie3 旋涡混匀器、MS3 圆周振荡摇床、RM2235 切片机(德国 IKA 公司);2-16pk 冷冻离心机(德国 Sigma 公司);超纯水系统(德国 Mer-

ck Millipore 公司);TS-12U 生物组织自动脱水机(孝感市宏业医用仪器有限公司);EC360 包埋机(北京美康仪器设备有限公司);RT-330 生物组织摊片烤片机(湖北博太电子科技有限公司)。

4 动物模型的制备 取 10 只大鼠作为正常组,另外 40 只建模,采用盐酸多柔比星隔日腹腔注射的方法构建 CHF 大鼠模型^[9],注射剂量依次递增,8 次注射累积剂量 20 mg/kg。注射结束后正常饲养 3 周,每日密切观察大鼠的行为体征,以心功能指标、左心室肌 HE 染色结果结合大鼠行为体征改变,作为模型构建成功的判定标准^[9,10]。从正常组和建模组中各随机抽取 3 只用于模型鉴定;建模过程中,建模组大鼠死亡 9 只。

5 动物分组及干预方法 将建模成功的 28 只大鼠随机分为艾灸组、西药组、灸药(艾灸+西药)组和模型组,每组 7 只。艾灸组:取小艾条温和灸大鼠双侧肺俞穴、心俞穴(《实验针灸学》^[11]大鼠标准穴位图谱),每日 1 次,每穴 15 min;西药组:用生理盐水配制的卡托普利混悬液(5 mg/mL),25 mL/kg 灌服,每日 1 次;灸药组采用温和灸和卡托普利灌服共同干预;模型组和正常组均正常饲养,不进行任何干预;各组均持续 3 周。

6 观察指标及检测方法

6.1 心功能指标 干预结束后,将大鼠麻醉后仰卧位固定,心电极头插入大鼠四肢皮下检测心率(heart rate,HR),待 HR 稳定后记录。大鼠颈部备皮,沿颈部正中中线剪开延伸至胸部,分离气管,气管正中剪一倒“T”字口,行气管插管;接小动物呼吸机,频率 70 次/min,潮气量 0.8~0.9 mL;开胸暴露心脏,在升主动脉根部安置内径 2 mm 电磁血流量计探头,测量心输出量(cardiac output, CO);用直径 1 mm 含肝素(3 g/L)的心导管,经压力转换器接 16 导生理记录仪后,迅速将导管插入左心室并固定,同时观察示波器,记录左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP),左室内压最大上升或下降速率(maximal rate of the decrease/increase of left ventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$)。

6.2 左心室肌病理分析 将记录完心功能指标的大鼠转移至冰浴的鼠台上,仰卧位重新固定,足量麻药处死。于大鼠右心耳处剪一小口,4℃预冷的生理盐水灌注,冲洗至无血性液体后取出心脏,清洁滤纸吸干水分,切取左心室肌,保存于液氮中。余下组织在 10%多聚甲醛溶液中固定 30 min 后,常规洗涤、脱水、透明、透蜡、包埋、切片(厚度 5 μm)、展片、脱蜡、HE 染色、封片制备成病理标本,在光学显微镜下采集

图像,并进行形态学分析。

6.3 PCR 法检测心肌组织 TNF- α mRNA 表达 按总 RNA 抽提试剂盒说明书提取总 RNA;取 2 μL RNA 溶液作为模板,总反应体积为 55 μL ,具体步骤按逆转录试剂盒说明书进行逆转录;PCR 反应总体积为 50 μL ,95℃ 3 min 预变性、98℃ 10 s 变性、58℃ 15 s 退火、2℃ 30 s 延伸为一个循环,共循环 30 次,末次循环后 72℃ 再延伸 1 min; β -actin 的反应条件,与目的扩增产物的反应条件相同。反应结束后,1%琼脂糖凝胶电泳分离 PCR 产物,拍照,电子凝胶成像仪上检测灰度值。结果以 TNF- α 与同组 β -actin 电泳带光密度的比值,作为该组标本基因表达的相对数值。

6.4 EMSA 法检测心肌组织 NF- κB 核蛋白表达水平 按照 NE-PER 核蛋白提取试剂盒的方法抽提取大鼠左心室肌中的蛋白;将核蛋白转移到离心管中,置于液氮中保存;在离心管中进行 DNA 探针和蛋白的结合反应,反应体系为 2 μL Binding Buffer, 1 μL 50%甘油,1 μL 100 mmol/L 的 $MgCl_2$, 1 μL Poly (dl·dC), 1 μL 1% 的 NP-40, 10 μL 的核蛋白和 40 fmol 标记探针或 100 倍的非标记竞争探针。化学发光成像系统下曝光 10 s~1 min,收集发光信号,并保存图片。

7 统计学方法 数据采用 SPSS 21.0 软件进行处理,计量资料先进行正态性检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 动物死亡情况 除从正常组和建模组各抽取 3 只大鼠处死用于模型鉴定外,建模期间,建模大鼠死亡 9 只,且死亡大鼠表现为严重腹泻、水肿、四肢皮下出血点、口鼻褐色分泌物,解剖发现心脏肥大变形、大量腹腔及胸腔血性积液等,可能与阿霉素心脏毒性作用及动物耐药性存在差异有关。

2 模型鉴定(表 1,图 1) 建模期间,与正常大鼠比较,建模大鼠均出现不同程度的精神萎靡、毛发脱落、反应迟钝、呼吸困难、进食饮水减少、二便异常、体重减轻等 CHF 表现;心功能指标显示,与正常大鼠比较,建模大鼠心功能指标 HR、CO、LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt_{max}$ 均出现明显改变($P < 0.01$),符合 CHF 心功能诊断标准;HE 染色结果显示,与正常组大鼠相比,建模大鼠心肌细胞排列紊乱、胞浆空泡化形成,心肌纤维局限性断裂、溶解等改变,符合 CHF 的心肌形态学表现。

表 1 正常大鼠与建模大鼠心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

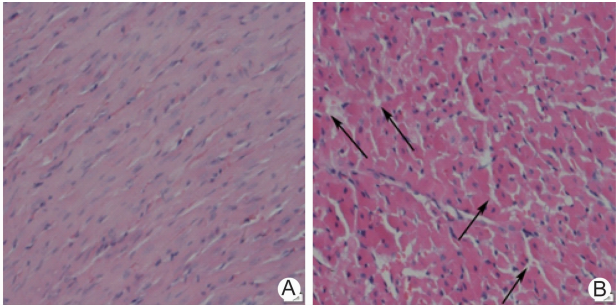
组别	n	HR(次/min)	CO(mL/min)	LVSP(kPa)	LVEDP(kPa)	+dp/dtmax(kPa/s)	-dp/dtmax(kPa/s)
正常	3	332.74 ± 24.41	34.51 ± 2.92	25.24 ± 2.45	0.64 ± 0.16	547.87 ± 41.12	341.45 ± 31.89
建模	3	478.47 ± 43.28 *	21.69 ± 3.01 *	16.35 ± 3.12 *	1.50 ± 0.42 *	383.24 ± 32.15 *	190.22 ± 18.24 *

注:与正常组比较,* $P < 0.01$

表 2 各组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HR(次/min)	CO(mL/min)	LVSP(kPa)	LVEDP(kPa)	+dp/dtmax(kPa/s)	-dp/dtmax(kPa/s)
正常	7	322.34 ± 24.41	36.12 ± 3.31	24.17 ± 3.01	0.58 ± 0.07	537.37 ± 46.15	331.42 ± 36.27
模型	7	468.24 ± 43.28 *	20.35 ± 2.25 *	13.31 ± 2.02 *	1.62 ± 1.02 *	353.24 ± 28.09 *	176.43 ± 21.23 *
艾灸	7	410.55 ± 24.12 $\Delta\Delta$	28.41 ± 3.02 $\Delta\Delta$	18.63 ± 2.43 $\Delta\Delta$	1.05 ± 0.06 $\Delta\Delta$	467.52 ± 29.5 $\Delta\Delta$	250.13 ± 20.15 $\Delta\Delta$
西药	7	400.13 ± 23.34 $\Delta\Delta$	26.78 ± 2.02 $\Delta\Delta$	17.69 ± 1.15 $\Delta\Delta$	1.09 ± 0.08 $\Delta\Delta$	458.43 ± 28.72 $\Delta\Delta$	256.96 ± 25.42 $\Delta\Delta$
灸药	7	360.13 ± 20.14 Δ	32.34 ± 1.78 Δ	21.56 ± 1.39 Δ	0.87 ± 0.05 Δ	498.43 ± 38.76 Δ	298.34 ± 21.56 Δ

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与灸药组比较, $\Delta P < 0.05$



注:A 为正常组;B 为建模组;↖为胞浆空泡化;↗为纤维溶解
图 1 大鼠心室肌病理图 (HE, ×400)

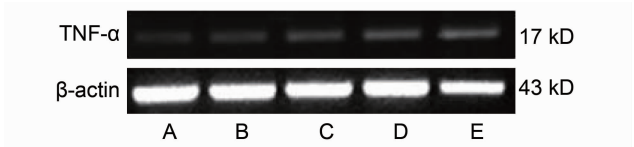
3 各组心功能指标比较(表 2) 与正常组比较,模型组大鼠 HR、LVEDP 升高,CO、LVSP 和 $\pm dp/dt\text{-max}$ 降低(均 $P < 0.01$);与模型组比较,艾灸组、西药组和灸药组大鼠 CO、LVSP、 $\pm dp/dt\text{max}$ 升高,HR、LVEDP 明显降低(均 $P < 0.01$);与艾灸组和西药组比较,灸药组 HR、LVEDP 降低,CO、LVSP、 $\pm dp/dt\text{-max}$ 升高更明显(均 $P < 0.05$)。

4 各组心肌组织 TNF- α mRNA 和 NF- κ B 相对表达水平比较(表 3,图 2、3) 与正常组比较,模型组大鼠心肌组织核 TNF- α mRNA 表达及 NF- κ B 蛋白的 DNA 结合活性明显增加($P < 0.01$);与模型组比较,3 个干预组 TNF- α mRNA 表达及 NF- κ B 蛋白的 DNA 结合活性降低($P < 0.01$);灸药组较艾灸组和西

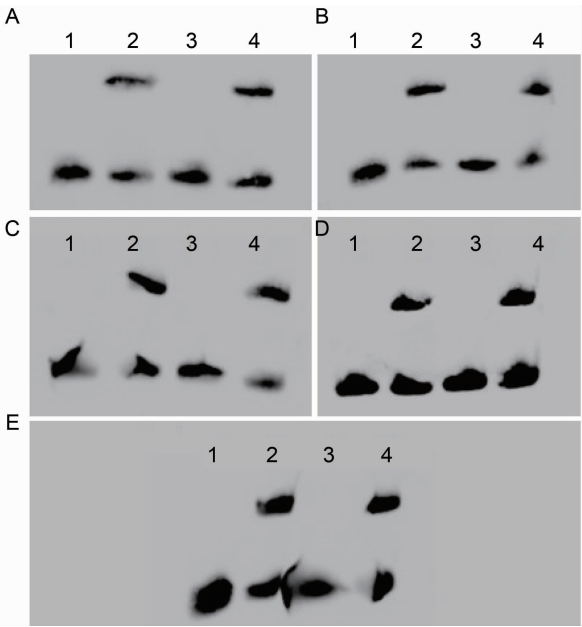
表 3 各组心肌组织 TNF- α mRNA 和 NF- κ B 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α mRNA	NF- κ B
正常	7	0.999 ± 0.256	1.036 ± 0.106
模型	7	5.356 ± 0.824 *	4.796 ± 0.387 *
灸药	7	2.024 ± 0.246 Δ	2.700 ± 0.342 Δ
西药	7	2.695 ± 0.782 $\Delta\Delta$	2.147 ± 0.139 Δ
艾灸	7	2.743 ± 0.954 $\Delta\Delta$	2.037 ± 0.252 Δ

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与灸药组比较, $\Delta P < 0.05$



注:A 为正常组;B 为灸药组;C 为西药组;D 为艾灸组;E 为模型组
图 2 各组大鼠心肌组织 TNF- α mRNA 表达



注:A 为正常组;B 为灸药组;C 为西药组;D 为艾灸组;E 为模型组;泳道 1 为标记的探针 1;泳道 2 为标记的探针 1 + 核蛋白;泳道 3 为标记的探针 1 + 核蛋白 + 100 倍未标记的探针 1;泳道 4 为标记的探针 1 + 核蛋白 + 100 倍未标记的探针 2
图 3 各组心肌组织 NF- κ B 核蛋白的 DNA 结合活性

药组 TNF- α mRNA 表达降低更明显($P < 0.05$)。

讨 论

CHF 的病变机制较为复杂,近年来,免疫炎症学

说正被引入心衰发病和心室重构机制,有研究表明,神经内分泌反应激活的免疫和炎症介质在心衰的发生及进展过程中起着重要的作用^[12,13]。在 CHF 状态下,多种免疫细胞参与病理性免疫应答,激活炎症系统,神经内分泌紊乱导致心肌细胞凋亡、心室重构,从而加重心衰进程^[14,15]。

卡托普利作为血管紧张素转化酶抑制剂,主要作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统,可减轻心脏前后负荷,改善 CHF 的心室重构,从而降低心衰的患病率及病死率,是公认的临床治疗心衰的首选药物之一^[1,4,16],但因其低血压、高血钾症和急性肾衰等不良反应,临床运用往往受限。作为中医学重要治疗手段之一的艾灸疗法,具有温通经络、活血逐瘀、补气回阳、消瘀散结功效和容易操作、作用显著、不良反应少等优势,在多种疾病的防治中都有显著效果^[17-19]。有研究表明,艾灸对免疫系统^[20,21]和心血管系统^[22]等均具有良好的调整作用,在多种免疫性疾病中,艾灸能抑制炎症细胞因子的基因表达,降低免疫细胞对炎症的应答^[23,24],从而减轻炎症损伤。背俞穴分布在足太阳膀胱经距离脊柱 1.5 寸的循行线上,与五脏六腑有特殊联系,有研究表明,针刺心俞和肺俞穴能影响血流动力学参数和肺通气量,从而改善心肺功能^[25,26],在前期研究基础上,该实验也进一步证明艾灸肺俞、心俞穴,能通过调节炎症基因的表达抑制免疫炎症反应,从而改善 CHF 大鼠的心功能。

Toll 样受体(toll like receptor, TLR)信号通路表达增高与压力负荷增加致心肌肥厚、心肌损伤和心衰等关系密切^[27],NF- κ B 是 TLR 信号通路中重要的下游靶点,具有基因转录多向调控作用,可调节多种细胞因子表达,与免疫炎症反应关系密切,在 TLR 信号通路表达中发挥重要作用^[28,29]。当 TLR 信号通路表达增高时,NF- κ B 游离并移位到细胞核中,结合到靶向的 DNA,促使多种炎症基因转录,是与心衰发生发展密切相关的免疫信号传导通路中的重要标记物。TNF- α 作为一种与多种免疫炎症疾病相关的细胞因子,可通过促进细胞增生等方式参与组织损伤与修复,而 TNF- α 的过表达可激活 NF- κ B,导致细胞周期调节紊乱,对疾病的进展和预后产生不良后果^[30-32],该实验也进一步证实在 CHF 过程中,TNF- α mRNA 的高表达与 NF- κ B 的活性一致,可能共同加剧 CHF 大鼠心功能的恶化。

该实验在前期研究成果基础上^[6-8,33],进一步证实温和灸双侧肺俞、心俞穴,可降低 CHF 大鼠的 HR 和 LVEDP,提高心输出量、LVSP 和左室内压最大变

化速率,且艾灸结合西药在改善心功能指标方面效果优于单纯运用艾灸或西药;艾灸肺俞、心俞穴结合西药治疗,能降低心肌组织 TNF- α mRNA 表达量,抑制 NF- κ B 核蛋白与 DNA 结合的活性,减轻炎症反应,发挥改善 CHF 大鼠心功能的效应。但该研究在实验过程中未进一步设置对照验证艾灸治疗 CHF 的效果主要与艾灸的温热效应有关还是和穴位相关,以及尚未完全清楚诱导 NF- κ B 活性的变化后,其具体调控的炎症基因和信号通路。因此,仍需在以后的研究中进一步明确其具体的生物效应,从多方位研究艾灸防治 CHF 的可能机制,以便进一步丰富艾灸理论并早日为临床 CHF 的防治提供可靠的实验依据。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. Circulation, 2013, 128(16): 1810-1852.
- [3] 张骞, 刘小慧, 董建增. 慢性心力衰竭药物治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(4): 272-276.
- [4] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.
- [5] 曾文艳. 艾灸治疗阳虚证充血性心力衰竭的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [6] 王荃, 曾永蕾, 江莉, 等. 艾灸对慢性心衰模型大鼠心功能及 ET 的影响[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(4): 421-423.
- [7] 王荃, 曾永蕾, 汪节, 等. 艾灸肺俞、心俞治疗慢性心衰临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(2): 91-93.
- [8] Wang J, Zeng YL, Wang J, et al. Observation on clinical effects of moxibustion therapy plus medications for chronic heart failure[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2012, 10(6): 349-354.
- [9] 王玉敏, 马琰岩, 高俊虹, 等. 黄芪总提取物及其有效成分改善阿霉素致心衰的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 208-212.
- [10] 高越. 基于组学和网络药理学的养心氏片抗心衰作用机理研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [11] 李忠仁主编. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 27-329.

- [12] Dhondup Y, Sjaastad I, Scott H, et al. Sustained Toll-Like Receptor 9 activation promotes systemic and cardiac inflammation, and aggravates diastolic heart failure in SERCA2a KO mice [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139715.
- [13] Cahill TJ, Leo V, Kelly M, et al. Resistance of dynamin-related protein 1 oligomers to disassembly impairs mitophagy, resulting in myocardial inflammation and heart failure [J]. J Biol Chem, 2015, 290(43): 25907–25919.
- [14] 陈慧, 李春, 石天娇, 等. 芪参益气滴丸对心衰大鼠 RAAS 系统的实验研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 32(8): 538–542.
- [15] 高子任, 隋殿军. 人参缩心饮通过 β_2 肾上腺素受体对心衰大鼠心肌细胞收缩功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1499–1503.
- [16] 王学惠, 刘慧兵, 赵国安. 神经调节蛋白 1 β 联合卡托普利对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 417–422.
- [17] 沈洁, 沈梅红, 李忠仁, 等. 艾灸肾俞穴对绝经前后亚健康状态女性性激素及 AMH 水平的影响 [J]. 中国针灸, 2017, 37(4): 381–385.
- [18] 俞红五, 朱艳, 潘喻珍, 等. 艾灸辅助治疗类风湿关节炎患者临床疗效观察及机制探讨 [J]. 中国针灸, 2016, 36(1): 17–20.
- [19] 陈向华, 何海明. 艾灸“肺俞”“肾俞”对哮喘大鼠外周血 T 细胞及血清白介素的影响 [J]. 针刺研究, 2017, 42(2): 159–162.
- [20] 武凤琴, 陈庆伟, 王荃. 艾灸调节机体免疫功能的研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(4): 454–456.
- [21] 詹振吉, 王健. 艾灸对机体免疫系统的影响 [J]. 中医学报, 2016, 31(3): 449–452.
- [22] 舒晴, 孙丹红, 王华, 等. 针刺与艾灸对气虚证心率变异性的不同影响: 随机对照研究 [J]. 中国针灸, 2017, 37(1): 25–30.
- [23] 高梓珊, 甘君学, 郭江燕, 等. 艾灸调控 IL-17 对实验性 RA 大鼠血清 RANKL 和 TGF- β 含量的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 543–547.
- [24] 殷媛, 陈天帷, 张瑞, 等. 艾灸对胶原诱导性关节炎大鼠血清白介素-17 和肿瘤坏死因子 α 含量的影响 [J]. 针刺研究, 2017, 42(2): 149–152, 177.
- [25] 郭俐宏, 陈德森, 方伟, 等. 电针“内关”、“心俞”对大鼠急性心肌缺血的保护作用 [J]. 针灸临床杂志, 2009, 25(11): 46–48.
- [26] 吴兆利. 肺俞穴古今研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(4): 504–505.
- [27] Goulopoulou S, McCarthy CG, Webb RC. Toll-like receptors in the vascular system: Sensing the dangers within [J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(1): 142–167.
- [28] Liu YX, Wang GD, Wang X, et al. Effects of TLR-2/NF- κ B signaling pathway on the occurrence of degenerative knee osteoarthritis: an *in vivo* and *in vitro* study [J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 38602–38617.
- [29] Shon WJ, Lee YK, Shin JH, et al. Severity of DSS-induced colitis is reduced in Ido1-deficient mice with down-regulation of TLR-MyD88-NF- κ B transcriptional networks [J]. Sci Rep, 2015, 5: 17305–17317.
- [30] Katanov C, Lerrer S, Liubomirski Y, et al. Regulation of the inflammatory profile of stromal cells in human breast cancer: prominent roles for TNF- α and the NF- κ B pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6(1): 87–94.
- [31] Du Q, Jiang L, Wang X, et al. Tumor necrosis factor- α promotes the lymphangiogenesis of gallbladder carcinoma through nuclear factor- κ B-mediated upregulation of vascular endothelial growth factor-C [J]. Cancer Sci, 2014, 105(10): 1261–1271.
- [32] Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines [J]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 253–266.
- [33] 王荃, 曾永蕾, 武凤琴, 等. 艾灸“肺俞”“心俞”对慢性心力衰竭大鼠心肌组织髓样分化因子、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3 表达水平的影响 [J]. 针刺研究, 2016, 41(5): 429–434.

(收稿: 2016-07-21 修回: 2017-07-30)

责任编辑: 白霞