

## · 基础研究 ·

参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠  
心肌线粒体呼吸功能的影响

谢世阳 王幼平 崔琳 李彬 程彦玲 郝轩轩 朱明军

**摘要** **目的** 观察参附益心颗粒对心力衰竭大鼠线粒体呼吸功能的影响。**方法** 采用结扎大鼠左冠状动脉前降支的方法复制心肌梗死后心力衰竭大鼠模型。将造模成功的 40 只大鼠随机分为模型组、参附益心颗粒(简称参附)常用剂量组[1.76 g/(kg·d)]、大剂量组[8.8 g/(kg·d)]和氯沙坦组[10 mg/(kg·d)],每组 10 只,同时设假手术组 10 只。分别给予相应的药物或相同体积的蒸馏水灌胃 4 周。利用颈动脉导管法测量相关血流动力学指标:心率(HR)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)及左室压最大上升和下降速率( $\pm dp/dt_{max}$ );采用 Seahorse 法检测线粒体呼吸功能相关参数:基础呼吸、最大呼吸、态 3 呼吸(T3)、态 4 呼吸(T4)和控制率(RCR);Western Blot 法检测心肌线粒体呼吸链复合酶 I~V 的蛋白表达量。**结果** 与假手术组比较,模型组 HR、LVEDP 明显升高( $P < 0.01$ ),LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$  降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );T3、最大呼吸及 RCR1、RCR2 值均降低( $P < 0.01$ ),T4 明显升高( $P < 0.01$ );呼吸链复合酶 III 和 IV 表达降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。与模型组比较,各药物干预组 LVEDP 降低( $P < 0.01$ ), $\pm dp/dt_{max}$  升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),参附常用量和大剂量组 LVSP 增高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),参附常用量组和氯沙坦组中 HR 降低( $P < 0.05$ );各药物干预组 T3、最大呼吸和 RCR 值均上升( $P < 0.01$ ),参附常用量组和氯沙坦组 T4 下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );各药物干预组呼吸链复合酶 III 均升高( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),参附大剂量组和氯沙坦组中呼吸链复合酶 IV 升高( $P < 0.05$ )。**结论** 参附益心颗粒能够改善心衰大鼠线粒体呼吸功能、增加心肌收缩力,其机制可能与抑制线粒体呼吸链复合酶 III 和 IV 含量的降低有关。

**关键词** 参附益心颗粒;心力衰竭;线粒体;能量代谢

Effect of Shenfu Yixin Granule on Myocardial Mitochondrial Respiratory Function in Rats with Heart Failure after Myocardial Infarction XIE Shi-yang, WANG You-ping, CUI Lin, LI Bin, CHENG Yan-ling, HAO Xuan-xuan, and ZHU Ming-jun Central Laboratory and Center of Cardiology, First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou (450000)

**ABSTRACT** **Objective** To observe the effect of Shenfu Yixin Granule on mitochondrial respiratory function in rats with heart failure. **Methods** The rat model of heart failure after myocardial infarction was established by ligating the anterior descending branch of the left coronary artery. Totally 40 rats were randomly divided into model group, Shenfu Yixin Granule common dose group ( $1.76 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), high dose group ( $8.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) and losartan group ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 10 in each group. Meanwhile, 10 rats were recruited in a sham operation group. The corresponding drugs or distilled water of the equal volume were given intragastrically for 4 weeks. The related hemodynamic indexes were measured by carotid catheterization: heart rate (HR), left ventricular systolic blood pressure (LVSP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) and left ventricular pressure maximum rise and fall rate ( $\pm dp/dt_{max}$ ). The parameters related to mitochondrial respiratory function were measured by Seahorse method: basic

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81373853, No. 81503419, No. 81603466);河南省中医药防治心血管疾病创新型科技团队(No. C20130050);河南省高校科技创新团队支持计划(No. 13IRTSTHN012)

作者单位:河南中医药大学第一附属医院中心实验室及心脏中心(郑州 450000)

通讯作者:朱明军, Tel: 0371-66289006, E-mail: zhumingjun317@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20191112. 229

respiration, maximum respiration, state 3 respiration (T3), state 4 respiration (T4) and control rate (RCR). The protein expression of respiratory chain complex I - V in myocardial mitochondria was detected by Western Blot method. Results Compared with the sham operation group, the HR and LVEDP increased in the model group ( $P < 0.01$ ), LVSP and  $\pm dt/dp_{\max}$  decreased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). T3, maximal respiration, RCR1 and RCR2 decreased, T4 increased significantly ( $P < 0.01$ ), and the expression of respiratory chain complex enzyme III and IV decreased ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Compared with the model group, LVEDP decreased and  $\pm dt/dp_{\max}$  increased in each treatment group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and LVSP increased in Shenfu normal dose group and high dose group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). HR in Shenfu normal dose group and losartan group decreased ( $P < 0.05$ ). The values of T3, maximum respiration and RCR in each treatment group were significantly increased ( $P < 0.01$ ), T4 respiration decreased significantly in Shenfu normal dose group and losartan group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The respiratory chain complex III was significantly increased in all groups ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The respiratory chain complex IV in Shenfu high dose group and losartan group was significantly higher than that in losartan group ( $P < 0.05$ ). Conclusion Shenfu Yixin Granule could improve mitochondrial respiratory function and increase myocardial contractility in rats with heart failure, which might be related to the inhibition of the content of mitochondrial respiratory chain complex enzyme III and IV.

**KEYWORDS** Shenfu Yixin Granule; heart failure; mitochondria; energy metabolism

心力衰竭(简称心衰)为各种心脏病的严重和终末阶段,是 21 世纪最重要的慢性心血管病症。心衰时能量需求增加而 ATP 产生明显不足,心肌处于“能量饥饿”的一种状态<sup>[1]</sup>。线粒体是产生能源的细胞器,约 80%~90% 的 ATP 是由线粒体的氧化磷酸化作用产生的,而位于线粒体内膜上的呼吸链复合酶与线粒体的呼吸功能和氧化磷酸化能力都密切相关<sup>[2]</sup>。目前中医药对心衰的防治举足轻重,根据现代心力衰竭的分期,中医辨证其早期以气虚为主,后期又交织血瘀、水湿等,故其基本治疗大法为益气温阳、活血利水<sup>[3]</sup>。参附益心颗粒(原名:心衰康颗粒)用于治疗气虚血瘀、阳虚水停型心衰患者疗效显著,前期基础研究显示其能够明显提高心衰大鼠心肌高能磷酸盐含量,改善心脏功能<sup>[4,5]</sup>,离体实验表明参附益心颗粒改善缺氧条件下原代心肌细胞超微结构<sup>[6]</sup>。本研究将通过心梗后心衰大鼠模型,继续观察参附益心颗粒对线粒体呼吸功能和内膜呼吸链复合酶的影响,进一步从能量代谢角度揭示其改善心衰的相关机制。

## 材料与方法

**1 动物** 清洁级健康 SD 雄性大鼠 80 只,体重  $(200 \pm 20)$  g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证编号:SCXK(京)2012-0001。饲养于河南中医药大学第一附属医院中心实验室,温度  $(22 \pm 2)$  °C,相对湿度(50%~60%),自由饮水及摄食。所有实验过程遵循河南中医药大学第一附属医

院实验动物伦理委员会指导规定进行(No. YFYDW2017005)。

**2 药物** 氯沙坦片(50 mg/片,批号:J009104,杭州默沙东制药有限公司)。参附益心颗粒主要药物组成:人参 6 g 制附子 10 g 桂枝 12 g 丹参 30 g 赤芍 15 g 益母草 30 g 猪苓 15 g 泽泻 15 g 葶苈子 15 g 大枣 12 g,以上药物经提取制成干膏粉,1 g 干膏粉  $\approx$  9.5 g 生药,由山东步长集团提供,批号:131101。

**3 主要试剂与仪器** 主要试剂:线粒体分离试剂盒,批号:1001821053,美国 Sigma 公司;海马 XF 线粒体压力检测试剂盒,批号:9703422,美国安捷伦科技有限公司;Total OXPHOS Rodent 抗体,批号:GR195145-2,英国 Abcam 公司;小鼠单克隆 VDAC-1 抗体,批号:GR183548-14,英国 Abcam 公司。主要仪器:ML880 型 Power Lab 数据采集分析系统,澳大利亚 AD Instruments 公司;Multifuge X1R 型高速冷冻离心机,美国 Thermo Fisher 公司;XFe24 型海马细胞能量代谢实时测定仪,美国 Seahorse Bioscience 公司;蛋白质电泳与转膜装置,美国 Bio-Rad 公司。

**4 动物模型制备、分组及干预方法** 将 80 只健康成年 SD 大鼠随机分为心衰组(70 只)和假手术组(10 只)。心衰组大鼠首先给予结扎左冠状动脉前降支手术,具体方法参照课题组前期制备急性心肌梗死动物模型的相关文献<sup>[7]</sup>。将心梗术后存活大鼠返笼继续饲养 4 周,期间自由饮食、水,4 周后超声测量大

鼠心功能,左室射血分数 <50% 者判定为心衰模型制作成功。

将造模成功的 40 只大鼠(成功率约为 57%)按随机数字表法分成 4 组:模型组、参附益心颗粒常用剂量组(简称参附常用剂量组)、参附益心颗粒大剂量组(简称参附大剂量组)和氯沙坦组,每组 10 只。假手术组大鼠在冠状动脉前降支下只穿线不结扎,其余操作相同。各组动物于分组后经口灌胃给药,参附益心颗粒的给药剂量分别为 1.76 g(干膏,相当于临床成人剂量的等效剂量)/(kg · d)和 8.8 g(干膏,相当于等效剂量的 5 倍)/(kg · d);氯沙坦组给药剂量为 10 mg/(kg · d);假手术组和模型组给予相同体积蒸馏水灌胃,每天灌胃 1 次,疗程 4 周<sup>[8]</sup>。

## 5 检测指标及方法

**5.1 标本收集及血流动力学检测** 药物干预 4 周后,大鼠以 10% 水合氯醛 35 mL/kg 腹腔注射麻醉,固定于鼠板上,行颈动脉插管。具体方法如下:钝性分离出右颈总动脉,逆行插入肝素化的 PE<sub>50</sub> 导管至左心室,连接 Powerlab 生理记录仪,稳定 10 min 后,分别记录心率(heart rate, HR)、左室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LV-EDP)、左室压最大上升速率(maximum rate of increase or decrease in left ventricular pressure, + dp/dt<sub>max</sub>)和左室压最大下降速率(- dp/dt<sub>max</sub>)。血流动力学指标测量后处死大鼠,收集新鲜和(或) -80 ℃ 冻存心肌标本,待用。

**5.2 大鼠心肌线粒体提取** 心肌线粒体的提取严格按照试剂盒说明书进行,简述如下:取新鲜心肌组织 50 ~ 100 mg,置于预冷的提取介质中,充分剪碎后,加胰蛋白酶孵育 20 min,终止反应。组织匀浆后,采用差速离心法分离线粒体:即以 600 × g/min 离心 5 min,弃沉淀;上清液经 11 000 × g/min 离心 10 min,弃上清;将沉淀以储存介质悬浮,以上操作均在冰上进行。线粒体蛋白定量采用 Bradford 法。

**5.3 线粒体呼吸功能测定** 根据文献报

道<sup>[9, 10]</sup>,利用 Seahorse 对大鼠心肌线粒体呼吸功能进行检测,具体如下:检测板线粒体每孔上样量为 3 μg,探针板依次加入 ADP、寡霉素(oligomycin)、FCCP、抗霉素 A (antimycin A) 四种药物,按照海马细胞能量代谢实时测定仪操作规范,描记线粒体呼吸过程中氧消耗速率(oxygen consumption rate, OCR)曲线。用加入 ADP 前的 OCR 值表示基础呼吸;加入 ADP 后的 OCR 值表示态 3 呼吸(T<sub>3</sub>);加入 oligomycin 后的 OCR 值表示态 4 呼吸(T<sub>4</sub>);加入 FCCP 后的 OCR 值表示最大呼吸,计算呼吸控制率(RCR):RCR1 = T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>, RCR2 = 最大呼吸/T<sub>4</sub>。

**5.4 线粒体呼吸链复合酶 I ~ V 的蛋白表达** 取 -80 ℃ 保存心肌组织,加入组织裂解液,匀浆,离心后取上清液,用 Bradford 法测定蛋白浓度。以 50 μg 上样量进行 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后利用半干转法将电泳蛋白转到 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭 1 h,加入一抗(Total OXPHOS Rodent 1:500, VDAC-1 1:10 000)4 ℃ 孵育过夜,加入 1:2 500 稀释的 HRP 标记的二抗,37 ℃ 孵育 1 h, ECL 化学发光法显色。蛋白条带经 Image J 软件进行分析,蛋白表达水平以目的蛋白条带 IOD 值/内参 VDAC 的 IOD 值表示。

**6 统计学方法** 统计分析采用 SPSS 13.0 软件进行。所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 各组大鼠血流动力学指标比较(表 1)** 与假手术组比较,模型组 HR、LVEDP 明显增高( $P < 0.01$ ),LVSP、± dt/dp<sub>max</sub> 降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,参附常用剂量组、大剂量组和氯沙坦组 LVEDP 降低( $P < 0.01$ ),± dt/dp<sub>max</sub> 升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );参附常用剂量和大剂量组 LVSP 增高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );参附常用剂量组和氯沙坦组中 HR 明显降低( $P < 0.05$ )。

表 1 各组大鼠血流动力学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n | HR(B/min)  | LVSP(mmHg)     | LVEDP(mmHg)   | + dt/dp <sub>max</sub> (mmHg/s) | - dt/dp <sub>max</sub> (mmHg/s) |
|-------|---|------------|----------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 假手术   | 7 | 384 ± 11   | 117.6 ± 5.3    | 3.3 ± 0.9     | 4 836 ± 409                     | 3 902 ± 291                     |
| 模型    | 6 | 435 ± 7 ** | 94.0 ± 1.1 *   | 21.5 ± 3.3 ** | 1 957 ± 66 **                   | 1 991 ± 66 **                   |
| 参附常用量 | 8 | 405 ± 4 Δ  | 123.1 ± 7.7 ΔΔ | 12.1 ± 2.1 ΔΔ | 3 246 ± 323 Δ                   | 3 313 ± 347 ΔΔ                  |
| 参附大剂量 | 7 | 411 ± 11   | 116.3 ± 6.3 Δ  | 12.1 ± 1.5 ΔΔ | 3 521 ± 277 ΔΔ                  | 2 981 ± 168 Δ                   |
| 氯沙坦   | 8 | 402 ± 11 Δ | 112.4 ± 6.8    | 10.1 ± 2.5 ΔΔ | 4 008 ± 458 Δ                   | 3 466 ± 316 Δ                   |

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,Δ $P < 0.05$ ,ΔΔ $P < 0.01$



2 各组大鼠线粒体呼吸功能相关指标比较(图1,表2) 各组间基础呼吸差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与假手术组比较,模型组中态3呼吸、最大呼吸及RCR1、RCR2值均降低( $P<0.01$ ),态4呼吸则明显升高( $P<0.01$ );与模型组比较,所有药物干预组态3呼吸、最大呼吸和RCR1、RCR2值均明显上升( $P<0.01$ ),其中最大呼吸在参附两个剂量组表现出明显的剂量依赖性,态4呼吸在参附常用剂量组和氯沙坦组明显下降( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

3 各组大鼠线粒体呼吸链复合酶(I~V)蛋白表达水平比较(图2) 与假手术组比较,模型组中呼吸链复合酶Ⅲ和Ⅳ表达降低( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ );与模型组比较,各药物干预组中呼吸链复合酶Ⅲ均明显升高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),除参附常用剂量组中呼吸链复合酶Ⅳ升高不明显外,参附大剂量组和氯沙坦组中呼吸链复合酶Ⅳ升高( $P<0.05$ )。各组中呼吸链复合酶I、II和V蛋白表达水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

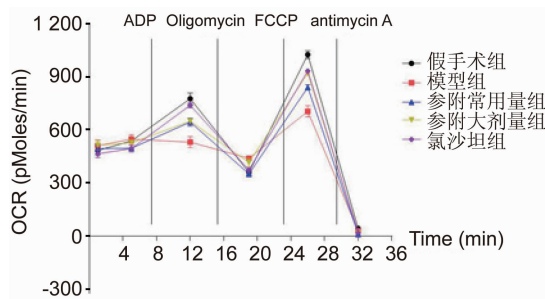


图1 各组大鼠线粒体呼吸过程中OCR曲线图

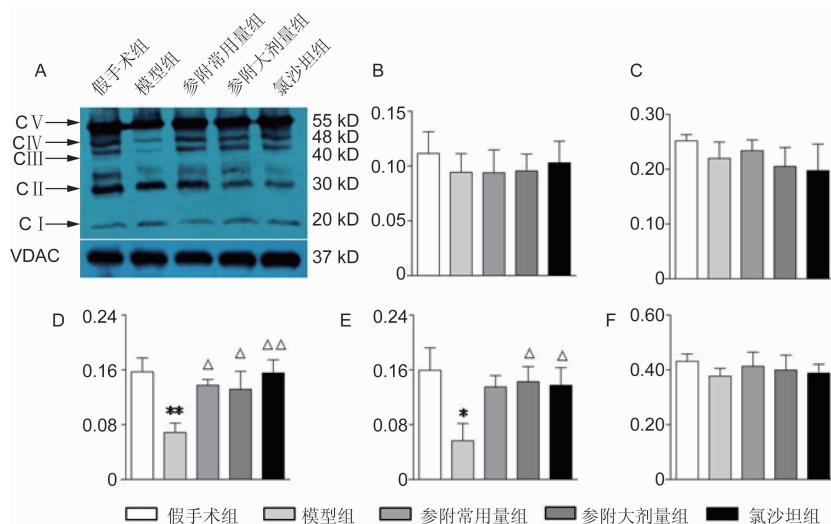
表2 各组大鼠呼吸功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n | 基础呼吸<br>(pMoles/min) | 态3呼吸<br>(pMoles/min)    | 态4呼吸<br>(pMoles/min)    | 最大呼吸<br>(pMoles/min)    | RCR1                       | RCR2                       |
|-------|---|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 假手术   | 4 | 510 ± 36             | 776 ± 64                | 359 ± 32                | 1 025 ± 44              | 2.16 ± 0.02                | 2.87 ± 0.24                |
| 模型    | 4 | 529 ± 54             | 530 ± 62 *              | 439 ± 13 *              | 704 ± 63 *              | 1.21 ± 0.11 *              | 1.60 ± 0.10 *              |
| 参附常用量 | 4 | 495 ± 25             | 644 ± 44 $\Delta\Delta$ | 351 ± 35 $\Delta\Delta$ | 840 ± 29 $\Delta\Delta$ | 1.85 ± 0.29 $\Delta\Delta$ | 2.40 ± 0.17 $\Delta\Delta$ |
| 参附大剂量 | 4 | 519 ± 37             | 649 ± 29 $\Delta\Delta$ | 415 ± 45                | 919 ± 10 $\Delta\Delta$ | 1.58 ± 0.16 $\Delta\Delta$ | 2.24 ± 0.27 $\Delta\Delta$ |
| 氯沙坦   | 4 | 479 ± 38             | 739 ± 29 $\Delta\Delta$ | 372 ± 30 $\Delta$       | 932 ± 27 $\Delta\Delta$ | 1.99 ± 0.14 $\Delta\Delta$ | 2.52 ± 0.24 $\Delta\Delta$ |

注:与假手术组比较,\* $P<0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$

## 讨 论

在本研究观察到心衰大鼠血流动力学相关指标明显恶化,能量代谢关键部位一线粒体发生损害,表现为线粒体呼吸功能的下降及线粒体氧化磷酸化相关酶的改变,如复合酶Ⅲ和复合酶Ⅳ的表达下降。可见,能量代谢障碍是心衰病程进展中的主要病理生理变化,可导致心脏功能的恶化,在心衰的发生发展中起重要作用<sup>[11]</sup>。



注:A~F分别为原始图、C I、C II、C III、C IV、C V与VDAC灰度值比较;与假手术组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$

图2 各组大鼠线粒体呼吸链复合酶(I~V)蛋白水平

线粒体呼吸功能异常是能量代谢紊乱的核心环节。研究显示,从衰竭心脏分离得到的线粒体其呼吸率下降约 26%,并且心脏收缩损害越重其线粒体呼吸比率越低<sup>[12]</sup>。而在有些研究中心心脏衰竭后未观察到线粒体呼吸功能的明显改变,这种矛盾结果可能是由于研究对象的线粒体损伤程度不一致造成的<sup>[13, 14]</sup>,因此,线粒体呼吸功能与心脏损伤(或衰竭)的程度也有明显的关系。本研究中模型组 3 呼吸、最大呼吸、以及 RCR1、RCR2 值都明显降低,表明心肌梗死后心衰大鼠后心肌线粒体呼吸功能下降。线粒体呼吸功能降低,能量生成不足,必然导致心肌的收缩功能受损,在本研究中表现为模型组 LVSP、 $\pm dt/dp_{\max}$  相关血流动力学指标的降低。

线粒体呼吸链即线粒体氧化磷酸化的电子传递链,位于线粒体内膜上,主要由四个分子量很大的跨膜蛋白复合体(线粒体呼吸链复合酶 I、II、III、IV)和 ATP 合酶(复合酶 V)构成,其含量和活性与线粒体呼吸功能密切相关<sup>[15, 16]</sup>。临床上,心衰晚期显示出呼吸链复合酶 I、III 和 IV 的功能失调。Heather LC 等<sup>[12]</sup>通过实验大鼠观察到衰竭心肌线粒体呼吸功能的下降与呼吸链复合酶 III 活性和含量的降低有关。本研究观察到模型组呼吸链复合酶 III 和 IV 的蛋白表达明显降低,而呼吸链复合酶 I、II 和 V 的变化不明显,该结果表明心衰大鼠线粒体呼吸功能发生障碍,呼吸链复合酶 III 和复合酶 IV 可能是衰竭心肌代谢紊乱的一个重要位点。呼吸链复合酶活性降低导致线粒体呼吸功能下降的机制存在氧化应激<sup>[17]</sup>、钙超载<sup>[18]</sup>、电子漏引起质子漏<sup>[19]</sup>等假说。

参附益心颗粒具有益气温阳、活血利水的功效,组方以人参益气,附子、桂枝温肾阳、通心脉,丹参、赤芍、益母草活血化瘀利水,猪苓、泽泻、葶苈子化湿利水、泻肺逐饮,砂仁、大枣健脾利湿、温补中焦,全方标本兼顾,扶正不滞邪,利水不伤阴。该药 2001 年获国家 SDA 临床研究批件,现已完成 III 期临床试验。前期相关研究证实其有明确的抗心力衰竭作用,机制可能与抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统、增强心肌收缩力、利尿有关<sup>[20, 21]</sup>。本研究结果显示,参附益心颗粒能够改善心肌梗死后心力衰竭大鼠血流动力学各项指标,改善心脏舒缩功能,同时提高心衰大鼠心肌线粒体呼吸功能,抑制呼吸链复合酶 III、IV 的降低。

综上所述,参附益心颗粒能够改善心力衰竭大鼠心肌线粒体呼吸功能,具有抗心力衰竭的作用,其机制可能是通过抑制呼吸链复合酶 III、IV 的降低来

实现的。

利益冲突:本文无利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Loudon BL, Noordali H, Gollop ND, et al. Present and future pharmacotherapeutic agents in heart failure: an evolving paradigm [J]. Br J pharmacol, 2016, 173(12): 1911–1924.
- [2] Marin-Garcia J, Akhmedov AT, Moe GW. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics [J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(4): 439–456.
- [3] 陈晓虎. 中医药在心力衰竭防治中的地位和作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1157–1158.
- [4] 谢世阳, 王幼平, 王小晓, 等. 参附益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌 ATP 含量及解偶联蛋白-2 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4412–4415.
- [5] 王显, 朱明军, 孙建芝, 等. “心衰康”对电镜下 CHF 模型心肌线粒体的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(1): 33–35.
- [6] 李彬, 王新陆, 谢世阳, 等. 参附益心方对缺氧原代心肌细胞活性氧和能量代谢的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(8): 1018–1024.
- [7] Zhu MJ, Wang YP, Xie SY, et al. Protective effects of Jiashen Prescription on myocardial infarction in rats [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(6): 417–422.
- [8] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069–1072.
- [9] Ma J, Liu T, Wei AC, et al. O-GlcNAcomic profiling identifies widespread o-linked  $\beta$ -N-Acetylglucosamine modification (O-GlcNAcylation) in oxidative phosphorylation system regulating cardiac mitochondrial function [J]. J Biol Chem, 2015, 290(49): 29141–29153.
- [10] Hansson MJ, Llwyd O, Morin D, et al. Differences in the profile of protection afforded by TRO40303 and mild hypothermia in models of cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 760: 7–19.
- [11] Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? [J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(2): 218–226.
- [12] Heather LC, Carr CA, Stuckey DJ, et al. Critical role of complex III in the early metabolic changes

- following myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(1): 127–136.
- [13] Rennison JH, McElfresh TA, Chen X, et al. Prolonged exposure to high dietary lipids is not associated with lipotoxicity in heart failure [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(6): 883–890.
- [14] Rennison JH, McElfresh TA, Okere IC, et al. Enhanced acyl-CoA dehydrogenase activity is associated with improved mitochondrial and contractile function in heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(2): 331–340.
- [15] Lucas DT, Szweda LI. Declines in mitochondrial respiration during cardiac reperfusion: age-dependent inactivation of alpha-ketoglutarate dehydrogenase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(12): 6689–6693.
- [16] Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel [J]. N Engl J Med, 2007, 356(11): 1140–1151.
- [17] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1757(5–6): 509–517.
- [18] Sun HY, Wang NP, Kerendi F, et al. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca<sup>2+</sup> overload [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(4): H1900–H1908.
- [19] Moreno-Sánchez R. Regulation of oxidative phosphorylation in mitochondria by external free Ca<sup>2+</sup> concentrations [J]. J Biol Chem, 1985, 260(7): 4028–4034.
- [20] 王永霞, 张群生, 任红杰, 等. 参附益心颗粒对慢性心力衰竭大鼠血浆与心肌血管紧张素 II 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 226–229.
- [21] 刘建勋, 尚晓泓, 马晓斌, 等. 心衰康对实验性心力衰竭的影响及作用机理的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(S1): 5–8, 274.

(收稿: 2018–03–05 在线: 2019–12–11)

责任编辑: 白 霞

## 欢迎订阅 2020 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”; 2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”, 2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目; 2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003–5370, 国内统一刊号: CN 11–2787/R, 国内邮发代号: 2–52, 国外代号: M640。国内外公开发行, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010–62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010–62876547–815; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。