

· 综 述 ·

益气活血法治疗慢性心力衰竭机制研究进展

郭丽君¹ 马晓昌² 陈可冀²

心力衰竭是多种心血管疾病的严重和终末阶段,死亡率和再住院率居高不下^[1],目前我国存在庞大的心力衰竭高危人群。中国心力衰竭患者注册登记研究(China-HF)对 2012—2015 年 132 家医院 13 687 例心力衰竭患者的分析结果显示,住院心力衰竭患者病死率为(4.1±0.3)%^[2]。心力衰竭治疗方法的改善虽然提高了射血分数降低的心力衰竭患者的生存率,降低了住院率^[3],但预后仍不尽如人意。在心力衰竭的防治过程中,中医药因具有多途径、多环节、多靶点的作用特点,在控制症状、降低病死率及再住院率等方面显示出独特优势^[4],因此深入研究中医药的作用机制是中医学领域中亟待解决的重要问题。

1 心力衰竭的中医病机

心力衰竭中医学称为“心衰”,中医学认为心力衰竭属本虚标实之证,病机可用“虚”“瘀”“水”概括,临床流行病学调查研究^[5-8]显示慢性心力衰竭本虚以气虚为主,标实以血瘀为主,益气活血为心力衰竭的治疗大法^[4]。心主血脉,心脏的正常搏动,来源于心气的推动,心气不足,日久致血瘀,血瘀则水停心下而致喘咳、水肿、心悸等。《灵枢·经脉》云:“手少阴气绝则脉不通,脉不通则血不流”,明确指出心气不足,阴亏血少,化生无源,血行滞涩而成瘀,遂致瘀血结于胸中。《血证论》^[9]:“瘀血化水亦发水肿”,表明血瘀导致气机运行不畅,津液输布失常,而生水液。

2 心力衰竭的病理生理机制

心力衰竭的病理生理机制十分复杂,心肌受损或心室负荷过度引起血流动力学障碍,激活机体的代偿机制,但这些适应性代偿调节持续过强的激活,促使慢性心功能障碍不断发展。在心脏损伤后,神经体液、细胞和分子机制被激活,心肌改建及心室重构,是心功能障碍发展、演变的基本机制。不断优化药物治疗方案、新的靶点以及对这些过程的精细调节,都试图将这些

代偿机制保持在生理范围内。为了优化和建立新的治疗方法,需要对其潜在机制进行全面的理解^[10]。早期干预及治疗,可延缓心力衰竭的进展。气虚血瘀是心力衰竭的早期阶段,越早干预心力衰竭患者预后越佳,因此本文从心力衰竭发生的基本机制入手,综述了目前益气活血类药物治疗心力衰竭的作用靶点。

3 益气活血类药物治疗心力衰竭的机制

3.1 抑制神经-体液调节机制的过度激活和调节细胞因子 神经-体液调节机制激活主要是交感神经兴奋性增高和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活,神经系统的过度兴奋引起不断加重的心肌改建,是促进心功能障碍进行性发展的重要因素之一。循环和组织血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和醛固酮水平过高会导致纤维化、炎症和肥大,从而导致心血管重塑和功能障碍^[11]。益心解毒方(由黄芪、丹参、金银花、甘草等中药组成)可以通过调节神经内分泌系统,降低心肌与循环中的肾素和 Ang II 水平,抑制炎症因子和纤维增生,改善能量代谢,保护内皮,进而降低左室僵硬度,增加左室松弛性和心肌收缩储备从而改善气虚血瘀证心力衰竭大鼠的舒张功能^[12]。益气活血化瘀汤防治慢性心力衰竭的可能作用机制在于其能够降低血清 B 型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、Ang II 水平^[13]。

3.2 调节免疫 针对导致心力衰竭的免疫机制是目前心力衰竭治疗研究的热点。大多数针对心力衰竭免疫应答的临床试验都试图调节炎症反应^[14]。心力衰竭是一种以适应性改变为特征的心血管综合征,具有潜在的炎症介导的发病机制。然而,目前的治疗是针对减轻心脏负荷和调节神经激素轴,因此,预后仍然很差^[15]。肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)抑制 β-肾上腺素能受体,导致交感神经激素的反馈增加,进而导致促炎症细胞因子 TNF-α 的前向升高,从而导致自我延续周期,而这种循环独立于由损伤引起的促炎和抗炎反应,导致有害的信号机制,引起心肌肥大、有害重构和心力衰竭^[16]。研究人员尝试使用多种炎症介质作为治疗目标,可溶性

作者单位: 1. 北京中医药大学研究生院(北京 100029); 2. 中国科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者: 马晓昌, Tel: 010-62835906, E-mail: maxiaochuang@x263.net

DOI: 10.7661/j.cjim.20200828.037

TNF- α 受体依那西普^[17]和 TNF- α 单克隆抗体英夫利昔单抗^[18]的治疗措施并不理想。然而,IL-1 β 靶向卡纳金单抗确实能够减少冠心病患者的炎症标志物和心血管事件^[19]。益气活血复方(黄芪、太子参、红花、丹参、益母草、茯苓、葶苈子)可以降低 TNF- α 、IL-6 水平,改善心脏功能^[20]。目前尚未见到益气活血中药抑制 IL-1 β 的作用机制,今后可以多开展益气活血药物调节免疫机制的研究,挖掘其作用靶点。

3.3 改善氧化应激,减轻氧自由基损伤 对于氧化应激,目前有三种不同的途径:抑制氧化应激产生;提高内源性抗氧化能力;通过补充外源抗氧化剂来提高抗氧化能力。这为中医药治疗心力衰竭研究提供了新的方向。目前研究发现只有提高内源性抗氧化能力这一种途径即通过增加内源性谷胱甘肽水平可以改善患者的预后,无任何不良反应^[21],这表明今后可以深入挖掘益气活血中药提高内源性抗氧化能力的作用机制及环节,为今后治疗心力衰竭提供新的靶点及治疗思路。益气活血方(由太子参、炙黄芪、麦冬、红景天、三七、瓜蒌、桑椹、炙远志、炙甘草等组成)能有效清除氧自由基而发挥抗氧化作用,在保证阿霉素用药剂量前提下有效防治其对心肌的毒性损伤^[22]。有研究显示益气活血复方(黄芪、丹参、当归、桂枝、红花)可能是通过降低心肌线粒体中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活力,减轻氧自由基的损伤^[23]。今后可以深入挖掘益气活血中药对内源性谷胱甘肽水平的影响,提取其有效成分,可能在改善氧化应激方面为治疗心力衰竭提供新的思路。

3.4 改善心肌能量代谢 现代研究表明,心力衰竭实质上是由于能量不足造成基因表达异常而引起的一种超负荷性心肌病^[24]。衰竭心肌中心肌底物利用和能量代谢的改变,包括高能磷酸盐含量的降低,依靠葡萄糖作为底物的增加、脂肪酸氧化利用降低及线粒体功能紊乱,促进心肌重构和慢性心力衰竭的病程进展^[25]。《难经·八难》:“气者,人之根本也”。中医学基础理论认为,“气”是构成人体和维持人体生命活动基本物质之一,人体各种生理活动均有赖于“气”的推动,“气”的不足可以导致各种正常生理机能的下降^[26]。《素问·通评虚实论》指出:“精气夺则虚”,《灵枢·天年》:“五脏皆虚,神气皆去,形骸独居而终矣”。有研究从生物能量角度观察中医学“气”的物质性,通过生物化学及分子生物学方面的研究,认为“气”是人体活动的能量,气虚与机体细胞 ATP 的生

成和利用障碍有一定关系^[27]。

益气活血复方(黄芪、太子参、红花、丹参、益母草、茯苓、葶苈子)可通过升高与心肌能量代谢有关的核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor 1, NRF-1)、线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, mtTFA) mRNA 及蛋白的表达,增加线粒体的产能,抑制或逆转心室重构的过程,以此来改善和纠正慢性心力衰竭^[28]。还可以增加心力衰竭大鼠心肌线粒体肌酸激酶(mitochondrial-creatine kinase, mit-CK) mRNA 及 mit-CK 蛋白的表达、改善 ATP 转运穿梭效率,起到修复心力衰竭心肌能量代谢的作用^[29],显著降低心力衰竭大鼠的 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)及心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTn I)含量,改善能量代谢,促进过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)生成,延缓慢性心力衰竭的发展^[30]。低剂量和高剂量益气活血方(黄芪、党参、丹参、川芎、赤芍、红花)能不同程度抑制心肌梗死后心力衰竭大鼠心室重构,改善心功能,其作用机制可能为调节心肌梗死后心肌组织内质网/线粒体信号调制器 Sigma-1 受体(Sigma-1 receptor, Sig-1R)及相关因子 Ca^{2+} -ATP 酶(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2a)与三磷酸肌醇受体(Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)的表达, Sig-1R 具有抗心肌肥大和心脏保护作用,其水平的降低可诱导心肌细胞凋亡,恢复线粒体形态结构及功能,改善心肌组织能量代谢障碍^[31, 32]。益气活血类中药补阳还五汤可改善舒张性心力衰竭大鼠左室舒张功能,在一定程度上延缓病情发展,上调肌浆网上的 SERCA2a 及受磷蛋白(phospholamban, PLB)的表达^[33]。

3.5 减轻心肌纤维化,抑制心室重塑 心肌纤维化导致心肌收缩成分绝对或相对减少,导致心室壁受力不均,同时还导致心肌顺应性降低,影响心肌的收缩和舒张功能。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、转化生长因子(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)均是促心肌纤维化的重要体液因子,如能降低其在心力衰竭发展中的表达含量,将对延缓心肌纤维化、逆转心室重塑起到重要作用。益气活血法能减轻心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的程度,减少心肌 I、III 型胶原的含量^[34]。益气活血中药可通过作用于心肌组织中基质

金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 及其组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP2) 的表达, 抑制或逆转心室重构的过程, 从而达到治疗慢性心力衰竭的目的^[35]。益气活血类中药方剂三参汤 (黄芪、柴胡、升麻、桔梗、知母、人参、丹参、三七粉) 能降低心力衰竭大鼠血清 TGF- β 1、MMP-9、CTGF、BNP 的含量, 减轻心、肝、肺的组织损伤, 抑制心肌纤维化、心室重塑的发展, 对心力衰竭具有治疗作用^[36]。益气活血复方可下调心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌组织中与心室重塑相关因子基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、TGF- β 1 及 CTGF 的表达水平, 上调基质金属蛋白酶抑制剂-3 (tissue inhibitor of metalloproteinases 3, TIMP-3) 的表达, 起到治疗心力衰竭的作用^[37]。益气活血利水方芪丹利心丸能改善心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心功能, 延缓心室重构和心肌纤维化水平, 其机制可能与调控 TGF- β 1/Smads 的信号通路有关^[38]。内皮细胞中 β -链蛋白 (β -catenin) 依赖的典型 Wnt 信号的激活在血管生成和缺血性疾病中起着关键作用^[39], Wnt/ β -catenin 与心室重构密切相关, 益气活血方 (黄芪、丹参、降香、三七粉) 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路的相关因子表达发挥减轻慢性心力衰竭大鼠心室重构、改善线粒体能量代谢的作用^[40]。

3.6 调节心肌细胞自噬和凋亡 在衰竭的心脏中自噬的上调是一种适应性反应, 但自噬的过度增加和减少都会导致正常心脏和血管功能的改变。凋亡是造成心肌细胞死亡的另一种形式, 造成改建心肌细胞数量减少, 过量的心肌凋亡不仅导致心肌收缩成分减少, 还会影响心脏的正常传导。温阳化饮、益气活血法组方强心胶囊高剂量组与西药组比较, 心肌组织中 Bcl-2、Beclin 1 及 Atg 5 蛋白表达增加, LC3B I/LC3B II 转换增加, 细胞凋亡数量减少更为明显。其通过上调慢性心力衰竭大鼠心肌细胞自噬, 抑制细胞凋亡, 发挥改善心脏功能的作用^[41]。心肌 miR-133a 在心肌肥厚、心肌梗死、心力衰竭等多种心脏疾病中的表达变化越来越引人关注, 被认为是干预这些心脏疾病中心室重构的潜在靶点。具有益气活血作用的专利方芪丹利心丸和上市药芪蒯强心胶囊能够不同程度地抑制左室重构, 改善心脏血流动力学, 其机制与上调 miR-133a 表达, 并调节下游纤维化和凋亡通路相关信号分子的基因和蛋白表达有关^[42]。益气活血方药 (黄芪、当归) 可减轻心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能损伤, 逆转组织病理学损伤, 减轻心肌细胞凋亡, 抑制

内质网应激, 这是治疗心力衰竭潜在的靶点^[43]。

3.7 其他 在转录组学方面, 芪参益气滴丸通过下调 mir-223-3p 的表达, 激活 RPS6KB1/HIF-1 α 信号通路, 使血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、丝氨酸-磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, AKT) 等表达水平升高, 促进缺血心肌血管生成, 为益气活血中药干预缺血心肌血管生成提供了理论依据^[44]。在代谢组学方面, 单纯益气活血中药的作用可能体现在干预 β -羟异丁酸、蛋氨酸、果糖、3-甲基组氨酸这 4 个代谢物的通路上^[45]。

4 展望

从现代医学角度研究中医药治疗心力衰竭的作用机制, 对心力衰竭治疗方案的完善、预防心力衰竭的反复发作、提高患者的生活质量、改善预后都具有临床指导作用^[46]。慢性心力衰竭患者远期预后较差, 不同中医证候预后差异显著, 其中气虚证可能为其早期常见证型, 随着病情的进展, 血瘀证患者预后较差^[47], 因此研究益气活血法治疗心力衰竭具有重要的理论和实践意义。心力衰竭多种发病机制间互相作用, 相互影响, 而中医药多途径、多环节、多靶点的作用特点可以起到综合治疗心力衰竭的作用^[48], 如目前研究较为深入的益气温阳、活血通络、利水消肿药物芪蒯强心胶囊可能通过调节促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡, 以及下调心肌酶信号通路和 Ang II 发挥作用^[49], 抑制心肌细胞凋亡和过度自噬^[49]、促进增殖, 减轻内皮细胞损伤^[50], 减轻心肌重塑^[51], 改善心肌能量代谢^[52] 发挥其治疗心力衰竭的作用。综上所述: 益气活血法可以通过抑制神经-体液调节机制的过度激活, 调节细胞因子和免疫机制, 改善氧化应激, 调节能量代谢、逆转心室重构等多重作用机制发挥治疗心力衰竭的作用。由此可见, 相比于西医治疗, 中医药可通过多组分、多环节、多途径、多靶点发挥治疗心力衰竭的作用, 对提高心力衰竭患者的生活质量和改善预后具有重要意义, 值得中医学者深入研究、创新及发展。由于中药配方由几十种成分组成, 化学分子数量众多, 很难阐明中医的治疗机制, 难以被西方社会所接受^[53]。但是, 所有的科研最终都服务于临床, 中医药可以改善患者的临床症状、提高患者的生活质量, 甚至延长患者的生存期限毋庸置疑, 研究中医药作用机制, 挖掘其新的作用靶点可以为今后的科研工作提供新的方向, 为新药的研发提供理论基础。同时今后应在科学研究的基础上,

开展大规模多中心随机对照临床试验,并以硬终点为结局评价指标,促进中医现代化。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Euro J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [4] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 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] 王娟, 陈婵, 张鹏, 等. 630 例慢性心衰患者中医证候分布规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(8): 567-571.
- [6] 邹旭, 潘光明, 盛小刚, 等. 慢性心力衰竭中医证候规律的临床流行病学调查研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 903-908.
- [7] 毕颖斐, 毛静远, 崔小磊, 等. 心力衰竭中医证候特征的临床横断面调查[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1001-1003.
- [8] 罗良涛, 赵慧辉, 王娟, 等. 中医医院冠心病慢性心力衰竭患者中医证候要素分布特点分析[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 130-134.
- [9] 清·唐宗海著. 血证论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 3.
- [10] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. Compr Physiol, 2015, 6(1): 187-214.
- [11] Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression[J]. J Vet Intern Med, 2019, 33(2): 363-382.
- [12] 冯玄超. 从促进血管新生与防止心室重构解释“益气活血”和“益气解毒”法治疗心衰的机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [13] 李志会, 李国辉, 石占利. 益气活血化瘀汤对慢性心力衰竭大鼠心肌组织 Ang II、BNP 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 394-396.
- [14] Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(11): 1379-1389.
- [15] Brenes-Castro D, Castillo EC, Vázquez-Garza E, et al. Temporal frame of immune cell infiltration during heart failure establishment: Lessons from animal models[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3719.
- [16] Schumacher SM, Naga PS. Tumor necrosis factor- α in heart failure: an updated review[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(11): 117.
- [17] Mann LD. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEW-AL)[J]. Circulation, 2004, 109(13): 1594-1602.
- [18] Chung ES, Milton P, Kim Hung L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial[J]. Circulation, 2003, 107(25): 3133-3140.
- [19] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. New Engl J Med, 2017, 377(12): 1119.
- [20] 张艳, 庞敏, 宋婷婷, 等. 益气活血复方对慢性心力衰竭大鼠 TNF- α 及 IL-6 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(15): 2277-2279.
- [21] van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4): 425-435.
- [22] 郭金栋, 姜毅, 刘颖, 等. 益气活血方抗阿霉素心肌毒性的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 705-707.
- [23] 马静, 龙钢, 王宗仁, 等. 益气活血复方对心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用[J]. 心脏杂志, 2006, 18(2): 178-181.
- [24] 程伟, 史载祥, 武泽民, 等. 心气虚证左室舒张功能的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(3): 139-143, 131.
- [25] 陈游洲, 袁建松, 乔树宾. 心力衰竭中能量代谢重构研究进展[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4): 306-308.
- [26] 农一兵, 苏敬泽, 温志浩, 等. 从补益心气与改善心肌能量代谢的关系探讨慢性心力衰竭中西医结合研究的思路[J]. 中医杂志, 2007, 48(11): 1035-1036.
- [27] 陈颖, 陈长勋. 能量代谢在心力衰竭发病机制与治疗中的研究进展[J]. 中成药, 2014, 36(6): 1272-1276.
- [28] 张强, 胡晓虹, 张艳, 等. 益气活血复方对慢性心力衰竭大鼠 NRF-1、mtTFA 表达的实验研究[J]. 中华中医

- 药理学, 2017, 35(6): 1541-1544.
- [29] 廖佳丹, 王鹏程, 张艳, 等. 益气活血复方对慢性心衰大鼠心肌能量代谢 mi-CK mRNA 及蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1968-1971.
- [30] 王懿, 张艳, 礼海. 益气活血方干预 PGC-1 α 调控心肌细胞能量代谢重构的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 169-173.
- [31] 王婕, 吴爱明, 李春红, 等. 益气活血方对大鼠心肌梗死边缘区 Sigma-1R、SERCA2a、IP3R mRNA 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(9): 1180-1184.
- [32] 李春红. 益气活血方通过 Sigma-1 受体抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [33] 李洁白, 王臻, 董昕, 等. 补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌钙转运蛋白 SERCA2a 及受磷蛋白的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(7): 1009-1013.
- [34] 王振涛, 高雅婵, 柴松波, 等. 益气升陷活血方对心梗后心衰低血压大鼠心肌 I、III 型胶原的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 628-630.
- [35] 刘晓蕾, 张艳, 礼海. 益气活血中药对心力衰竭大鼠 MMP-1、TIMP-1 影响的实验研究[J]. 天津中医药, 2011, 28(6): 503-505.
- [36] 刘方原. 三参汤对实验性心衰大鼠 MMP-9、TGF- β 1 及 CTGF 的影响研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [37] 张洋. 益气活血复方对心肌梗死后心衰大鼠心室重塑影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [38] 石斌豪, 黄钰婷, 徐宗佩, 等. 芪丹利心丸对心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 天津中医药, 2019, 36(12): 1213-1217.
- [39] Nakagawa A, Naito AT, Sumida T, et al. Activation of endothelial β -catenin signaling induces heart failure[J]. Sci Rep, 2016, 6: 25009.
- [40] 方子寒, 谢盈彧, 王铭扬, 等. 益气活血方对慢性心力衰竭大鼠心室重构的干预作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 82-87.
- [41] 陈晶, 侯志涛, 梅婷婷, 等. 温阳化饮、益气活血法对慢性心力衰竭大鼠自噬-凋亡机制的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(2): 168-170.
- [42] 陈慧洋. 益气活血药对心梗大鼠 miR-133a 表达和左室重构的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [43] Lou L, Wu A, Zhang D, et al. Yiqi Huoxue Recipe improves heart function through inhibiting apoptosis related to endoplasmic reticulum stress in myocardial infarction model of rats[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 745919.
- [44] 刘宁. 益气活血中药促进大鼠缺血心肌微血管内皮细胞血管生成的 microRNA 作用机制及对心肌梗死合并心衰患者 microRNA-223-3p 的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [45] 陈静. 基于证候要素辨证治疗慢性心衰的临床疗效评价及代谢组学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [46] 秘红英, 郎艳松, 李晓琳, 等. 慢性心力衰竭病机及治疗研究进展[J]. 中医杂志, 2014, 55(16): 1430-1432.
- [47] 徐峥, 张并璇, 宋庆桥, 等. 真实世界下不同中医证候要素慢性心力衰竭患者远期预后的比较分析[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(9): 635-640.
- [48] Liu W, Chen J, Xu T, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of cardiac chymase[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(2): 250-260.
- [49] Fan C, Tang X, Ye M, et al. Qi-Li-Qiang-Xin alleviates isoproterenol-induced myocardial injury by inhibiting excessive autophagy via activating AKT/mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1329.
- [50] Wang Y, Han X, Fu M, et al. Qiliqiangxin attenuates hypoxia-induced injury in primary rat cardiac microvascular endothelial cells via promoting HIF-1 α -dependent glycolysis[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(5): 2791-2803.
- [51] Sun X, Chen G, Xie Y, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling in doxorubicin-induced heart failure rats[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 417-426.
- [52] Wang YY, Fu MQ, Wang JF, et al. Qiliqiangxin Improves cardiac function through regulating energy metabolism via HIF-1 α -Dependent and independent mechanisms in heart failure rats after acute myocardial infarction[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1276195.
- [53] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: Evidence and potential mechanisms[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24): 2952-2966.
- (收稿: 2020-05-07 在线: 2020-12-03)
- 责任编辑: 白霞