

苗药理气活血滴丸对慢性心力衰竭模型大鼠的保护作用研究[△]

陈向云^{1*}, 李尧锋¹, 刘 杨¹, 陈云志¹, 张永萍², 徐 剑², 田紫平³, 熊仕芳³, 杨长福^{1#} (1. 贵阳中医学院基础医学院, 贵阳 550025; 2. 贵阳中医学院药学院, 贵阳 550025; 3. 贵州益佰制药股份有限公司, 贵阳 550008)

中图分类号 R285; R541.6¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2233-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.16

摘要 目的: 研究苗药理气活血滴丸对慢性心力衰竭(CHF)模型大鼠的保护作用。方法: 将60只SD大鼠随机分为正常组(10只)和造模组(50只), 造模组大鼠皮下注射异丙肾上腺素(ISO)以复制CHF模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、依那普利组(阳性对照, 20 mg/kg)和理气活血滴丸低、中、高剂量组(43.75、87.50、175.00 mg/kg), 每组10只。各给药组大鼠每天灌胃相应药物1次, 正常组和模型组大鼠均灌胃等容生理盐水。连续给药4周后, 监测大鼠心功能指标[左室内压峰值(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升速率(+dp/dt_{max})、左室内压最大下降速率(-dp/dt_{max})]; 计算左心质量指数; 采用苏木精-伊红染色观察心肌组织形态学变化; 采用Masson染色观察心肌纤维化情况, 并计算胶原容积分数(CVF); 采用酶联免疫吸附测定法检测血清中脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)的含量。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠心肌组织损伤严重, 心肌纤维化程度明显加重, 其LVSP、 \pm dp/dt_{max}均显著降低, LVEDP、左心质量指数、CVF以及血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠心肌组织损伤和心肌纤维化程度均明显减轻, 其LVSP、 \pm dp/dt_{max}均显著升高, LVEDP、左心质量指数、CVF以及血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 理气活血滴丸对ISO诱导的CHF模型大鼠具有一定的保护作用, 能显著改善其心功能指标, 减轻心肌组织受损和心肌纤维化程度, 降低血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量。

关键词 苗药; 理气活血滴丸; 慢性心力衰竭; 心功能; 心肌纤维化; 炎症细胞因子; 大鼠

Study on Protective Effects of Miao Medicine Liqi Huoxue Dripping Pills on Chronic Heart Failure Model Rats

CHEN Xiangyun¹, LI Yaofeng¹, LIU Yang¹, CHEN Yunzhi¹, ZHANG Yongping², XU Jian², TIAN Ziping³, XIONG Shifang³, YANG Changfu¹ (1. School of Basic Medicine, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. School of Pharmacy, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 3. Guizhou Yibai Pharmaceutical Co.Ltd., Guiyang 550008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the protective effects of Miao medicine Liqi huoxue dropping pills on chronic heart failure (CHF) model rats. METHODS: Totally 60 SD rats were randomly divided into normal group (10 rats) and modeling group (50 rats). Modeling group was given subcutaneous injection of isoproterenol (ISO) to induce CHF model. After modeling, CHF model rats were randomly divided into model group, enalapril group (positive control, 20 mg/kg) and Liqi huoxue dripping pills low-dose, medium-dose and high-dose groups (43.75, 87.50, 175.00 mg/kg), with 10 rats in each group. Administration groups were given relevant medicine intragastrically once a day; normal group and modeling group were both given constant volume of normal saline intragastrically. After 4 weeks of administration, the cardiac function indexes (LVSP, LVEDP, +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max}) of rats were monitored. The left ventricular mass index was calculated. The morphologic changes of myocardial tissue were observed by HE staining. The myocardial fibrosis was observed by Masson staining, and CVF was calculated. The serum contents of BNP, TNF- α and IL-6 were detected by ELISA. RESULTS: Compared with normal group, there was severe myocardial tissue injury of rats and the degree of myocardial fibrosis increased significantly in model group; the levels of LVSP and \pm dp/dt_{max} were decreased significantly, while LVEDP, left ventricular mass index, CVF, serum contents of BNP, TNF- α and IL-6 were increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with model group, myocardial tissue injury and the degree of myocardial fibrosis were relieved significantly in enalapril group and Liqi huoxue dripping pills medium-dose and high-dose groups; while the levels of LVSP and \pm dp/dt_{max} were increased significantly; LVEDP, left ventricular mass index, CVF, serum contents of BNP, TNF- α and IL-6 were decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CONCLUSIONS: Liqi huoxue dripping pills can protect ISO-induced CHF model rats, improve cardiac function indexes, relieve myocardial tissue injury and the

[△] 基金项目: 贵州省科技计划项目(No.黔科合LH字[2016]7120); 贵州省教育厅普通高等学校科技拔尖人才支持计划(No.黔教合KY字[2016]075); 贵州省教育厅国内一流建设学科项目(No. GNYL[2017]008号-7); 贵州省中医药管理局中医药、民族药科学技术研究课题(No.QZYY-2016-015); 贵阳中医学院博士科研启动基金项目(No.中医研[2015]016)

* 讲师, 博士。研究方向: 中西医结合基础。电话: 0851-8308013。E-mail: chenxyunxy@163.com

通信作者: 教授。研究方向: 中医基础理论。电话: 0851-5606145。E-mail: yangchangfu@126.com

degree of myocardial fibrosis and reduce the serum contents of BNP, TNF- α and IL-6.

KEYWORDS Miao medicine; Liqi huoxue dripping pills; Chronic heart failure; Cardiac function; Myocardial fibrosis; Inflammatory cytokine; Rat

近年来,慢性心力衰竭(CHF)已成为全球性的健康问题,对人类健康造成严重威胁^[1]。美国心脏协会(AHA)将CHF定义为一种复杂的临床综合征,是各种心脏结构或功能疾病损伤心室充盈和(或)射血能力的结果,是各种病因所致心脏疾病的终末阶段。临床主要采用利尿药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗药、 β 受体阻断药等药物对CHF进行治疗,虽然上述治疗药物可明显改善CHF患者的预后,但仍存在治疗费用高、不良反应多等问题^[2]。中医药因在提高生活质量、减少毒副作用、降低复发率、延长远期存活时间等方面具有明显的优势,使得越来越多的CHF患者选用中药或中成药与西药联合治疗的方法^[3-4]。

CHF归属于中医学心悸、怔忡、心痹等病症范畴,中医认为该症多由外邪反复侵袭、过度劳累思虑所致。心主身之血脉,外邪久客血脉,气血运行不畅,故而气滞血瘀。苗药理气活血滴丸(曾用名“米槁心乐滴丸”)是根据贵州苗族民间验方及传统中医药理论研制而成的中药复方制剂,由苗药米槁(又名大果木姜子)以及川芎、薤白、艾片等药材组成,具有理气活血、温阳宽胸的功效。临床研究表明,该药治疗冠心病心绞痛等症的效果较好^[5]。本课题组前期实验研究也表明,理气活血滴丸对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的心肌组织具有明显的保护作用^[6-7]。在此基础上,本研究以异丙肾上腺素(ISO)诱导复制大鼠CHF模型,通过监测其心功能指标,分析心肌组织病理学变化及心肌纤维化情况,检测血清中脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)的含量,初步探讨理气活血滴丸对CHF模型大鼠的保护作用,以期为其临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

BL-420F型生物机能实验系统、HX-101E型动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司);RM2016型转轮式切片机(德国Leica公司);E200型正置显微镜(日本Nikon公司);Arioskan Flash型全波长扫描式多功能读数仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.2 药品与试剂

理气活血滴丸(贵州益佰制药股份有限公司,批准文号:国药准字Z20120037,批号:20161002,规格:每丸重25 mg);马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,批准文号:国药准字H32026567,批号:20160806,规格:10 mg);盐酸异丙肾上腺素(批号:I8480,规格:5 g)、苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(批号:20170618)、Masson三色染色试剂盒(含苏木素、丽春红

品红、苯胺蓝染色液,批号:20170826)均购自北京索莱宝科技有限公司;大鼠BNP酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海鑫乐生物科技有限公司,批号:x1-Er0038);大鼠TNF- α ELISA试剂盒(批号:20171006)和大鼠IL-6 ELISA试剂盒(批号:20170912)均购自深圳欣博盛生物科技有限公司;其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

1.3 动物

清洁级SD雄性大鼠60只,体质量(200 \pm 20)g,购自长沙天勤生物技术有限公司[动物生产许可证号:SCXK(湘)2014-0010]。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将60只SD大鼠适应性饲养1周后,随机分为两组:正常组(10只)和造模组(50只)。造模组大鼠皮下注射ISO 170 mg/kg(溶剂为生理盐水),每隔24 h给药1次,共2次;正常组大鼠皮下注射等容生理盐水,注射频次与造模组一致。诱导4周后,测定大鼠血清BNP含量,若其BNP含量显著升高,则表明CHF模型复制成功^[8-9]。将造模成功的大鼠随机分为5组:模型组、依那普利组(阳性对照,20 mg/kg,参照前期预实验结果并根据人用临床剂量的60倍换算而得)和理气活血滴丸低、中、高剂量组(43.75、87.50、175.00 mg/kg,分别根据人用临床剂量的3.5、7、14倍换算而得)。各给药组大鼠均按1 mL/100 g灌胃相应药物(溶剂均为生理盐水),每天1次,连续4周;正常组和模型组大鼠均灌胃等容生理盐水。

2.2 心功能监测

末次给药后,称定所有大鼠的体质量,腹腔注射20%乌拉坦进行麻醉,将其以仰卧位固定于实验台上,行气管插管,并连接动物呼吸机(频率80~90次/min,潮气量2.5 mL/100 g,呼、吸比3:2)。分离右侧颈总动脉,夹闭其远心端和近心端,在动脉壁剪一小口,逆行刺入带肝素的静脉穿刺套管针,慢慢退出穿刺针,缓慢推进套管至左心室,将穿刺套管与生物机能实验系统的压力换能器连接,监测各组大鼠心功能指标,记录其左室内压峰值(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升速率(+dp/dt_{max})和左室内压最大下降速率(-dp/dt_{max})。

2.3 左心质量指数分析

摘取大鼠心脏,称取其左心室质量,计算左心室质量与大鼠体质量的比值,即得左心质量指数^[10-11]。

2.4 心肌组织形态学观察

收集大鼠左心室冠状面中部的环状心肌组织,以4%多聚甲醛固定后,经乙醇脱水、二甲苯透明,浸蜡,包埋,制得常规心肌组织石蜡包埋块。切片(厚度为4 μ m)后,

经常规脱蜡、水化,行HE染色,以中性树胶封片后置显微镜下观察各组大鼠心肌组织形态学变化情况。

2.5 心肌纤维化情况观察

取“2.4”项下心肌组织石蜡包埋块,切片(厚度为4 μm)后,经常规脱蜡、水化,行Masson染色,以中性树胶封片后置显微镜下观察各组大鼠心肌纤维化情况。正常组织中胶原纤维呈蓝色,肌纤维和胞浆呈红色,红细胞呈橘红色,胞核呈黑蓝色。采用ImagePro Plus 6.0图像分析软件测定胶原纤维面积,计算其与心肌组织总面积的比值,即胶原容积分数(CVF)^[12]。

2.6 血清中BNP、TNF-α、IL-6含量的测定

采集大鼠腹主动脉血5 mL,于4℃下以2 500 r/min离心10 min,取上层血清,于-20℃保存,待测。采用ELISA法以全波长扫描式多功能读数仪测定各组大鼠血清中BNP、TNF-α、IL-6的含量,严格按照各试剂盒说

表1 各组大鼠心功能指标、左心质量指数和CVF检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Determination results of cardiac function indexes, left ventricular mass index and CVF of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	心功能指标				左心质量指数,mg/g	CVF,%
	LVSP,mmHg	LVEDP,mmHg	+dp/dt _{max} ,mmHg/s	-dp/dt _{max} ,mmHg/s		
正常组	142.34 ± 11.21	2.57 ± 0.23	1 934.42 ± 124.43	1 736.06 ± 113.08	1.94 ± 0.04	0.15 ± 0.03
模型组	115.22 ± 10.47*	12.24 ± 0.26*	1 597.39 ± 105.22*	1 423.32 ± 123.21*	2.35 ± 0.12**	89.27 ± 2.27**
依那普利组	139.68 ± 10.56 [#]	3.34 ± 0.57 [#]	1 826.24 ± 121.18 [#]	1 680.26 ± 128.31 [#]	2.04 ± 0.17 [#]	16.25 ± 1.14 [#]
理气活血滴丸低剂量组	117.04 ± 15.27	9.18 ± 0.45	1 654.33 ± 122.10	1 502.38 ± 134.22	2.32 ± 0.18	51.03 ± 6.38
理气活血滴丸中剂量组	136.53 ± 11.04 [#]	5.01 ± 0.13 [#]	1 810.31 ± 102.09 [#]	1 677.15 ± 108.27 [#]	2.18 ± 0.07 [#]	38.35 ± 3.52 [#]
理气活血滴丸高剂量组	139.07 ± 12.34 [#]	3.03 ± 0.22 [#]	1 874.29 ± 103.43 [#]	1 701.09 ± 114.16 [#]	2.02 ± 0.16 [#]	4.08 ± 0.59 [#]

注:与正常组比较,*P<0.05,**P<0.01;与模型组比较,[#]P<0.05,[#]P<0.01

Note: vs. normal group,*P<0.05,**P<0.01; vs. model group,[#]P<0.05,[#]P<0.01

3.2 理气活血滴丸对CHF模型大鼠左心质量指数的影响

与正常组比较,模型组大鼠的左心质量指数显著增加,差异有统计学意义(P<0.01)。与模型组比较,依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠的左心质量指数均显著降低,差异均有统计学意义(P<0.05);而理气活血滴丸低剂量组大鼠的左心质量指数与模型组比较,差异无统计学意义(P>0.05),详见表1。

3.3 理气活血滴丸对CHF模型大鼠心肌组织形态学的影响

正常组大鼠的心肌细胞排列整齐,肌纤维连接紧密,胞核清晰;模型组大鼠心肌细胞结构被破坏,肌纤维断裂,排列极其紊乱,肌束间隙及肌周间隙模糊不清,部分肌纤维坏死,肌细胞出现丝状物或溶解消失、形成空泡;理气活血滴丸低剂量组大鼠心肌细胞无正常结构形态,肌纤维稀疏、排列紊乱,肌束间隙及肌周间隙模糊不清,出现灶性坏死、心肌纤维溶解断裂,部分心肌细胞出现丝状物或颗粒物,心肌细胞间隙明显增宽;依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠心肌细胞排列较整齐,肌纤维断裂较少,部分间隙稍有增宽,详见图1。

3.4 理气活血滴丸对CHF模型大鼠心肌纤维化的影响

与正常组比较,模型组大鼠心肌组织中胶原纤维明显增多,心肌纤维化程度明显加重;与模型组比较,理气

说明书操作。

2.7 统计学方法

采用SPSS 15.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 理气活血滴丸对CHF模型大鼠心功能的影响

与正常组比较,模型组大鼠LVSP、± dp/dt_{max}均显著降低,LVEDP显著升高,差异均有统计学意义(P<0.05)。与模型组比较,依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠LVSP、± dp/dt_{max}均显著升高,LVEDP均显著降低,差异均有统计学意义(P<0.05);而理气活血滴丸低剂量组大鼠LVSP、LVEDP、± dp/dt_{max}与模型组比较,差异均无统计学意义(P>0.05),详见表1(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

活血滴丸低剂量组大鼠心肌纤维化程度并无明显变化,但依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠心肌纤维化程度均明显减轻,详见图2。

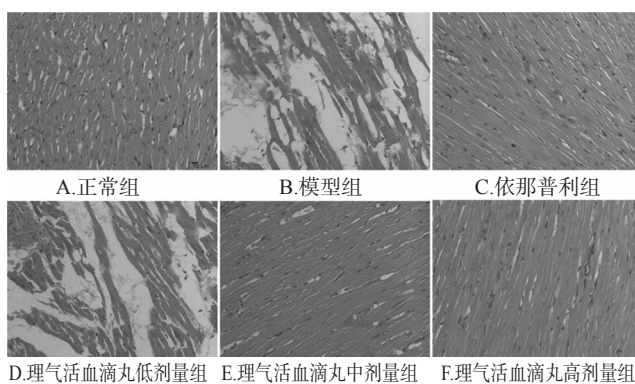


图1 各组大鼠心肌组织形态学观察结果(HE,×400)

Fig 1 Morphological observation results of myocardial tissue in rats of each group(HE,×400)

与正常组比较,模型组大鼠的CVF显著增加,差异有统计学意义(P<0.01)。与模型组比较,依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠的CVF均显著降低,差异均有统计学意义(P<0.05或P<0.01);而理气活血滴丸低剂量组大鼠的CVF与模型组比较,差异无统计学意义(P>0.05),详见表1。

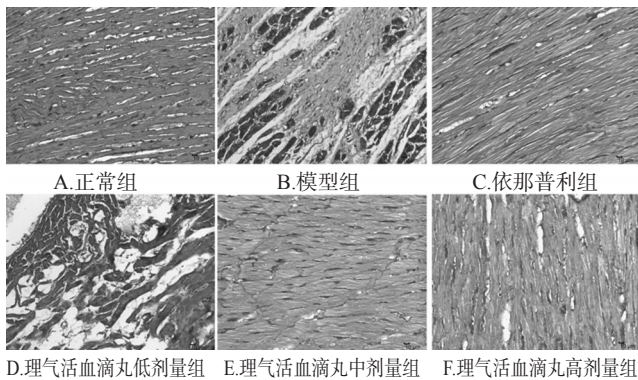


图2 各组大鼠心肌纤维化情况观察结果(Masson,×400)
Fig 2 Observation results of myocardial fibrosis in rats of each group (Masson, ×400)

3.5 理气活血滴丸对CHF模型大鼠血清中BNP、TNF- α 、IL-6含量的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而理气活血滴丸低剂量组大鼠血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量虽较模型组有所下降,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 各组大鼠血清中BNP、TNF- α 、IL-6含量的检测结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Determination results of serum contents of BNP, TNF- α and IL-6 in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	BNP, pg/mL	IL-6, ng/mL	TNF- α , pg/mL
正常组	111.50 \pm 9.09	0.55 \pm 0.28	30.21 \pm 2.08
模型组	130.67 \pm 3.18*	3.23 \pm 3.01*	314.53 \pm 3.13**
依那普利组	119.00 \pm 5.48#	0.70 \pm 0.21###	114.21 \pm 5.27###
理气活血滴丸低剂量组	126.17 \pm 4.83	2.69 \pm 0.14	281.24 \pm 7.66
理气活血滴丸中剂量组	118.07 \pm 5.47#	1.02 \pm 0.06###	136.12 \pm 4.20###
理气活血滴丸高剂量组	115.67 \pm 4.46#	0.69 \pm 0.13###	109.64 \pm 3.76###

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,### $P < 0.01$

Note: vs. normal group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, # $P < 0.05$, ### $P < 0.01$

4 讨论

ISO是一种 β 受体激动药,能够诱导大鼠弥漫性心肌坏死和间质纤维化,使其左心室增厚,从而引发心肌重构、心肌病和心力衰竭的症状^[10,12-13],主要表现为 $\pm dp/dt_{max}$ 降低、LVEDP升高^[14]。ISO诱导的CHF模型是一种非破坏性模型,具有操作简单、重现性好等特点^[12]。因此,本研究采用ISO诱导的方法复制CHF大鼠模型。依那普利作为第三代血管紧张素转化酶抑制剂,能有效抑制ISO诱导的心肌改变^[15],故本研究将其作为阳性对照药物。

临床上,心功能指标可直接反映心室舒张与收缩功能。本研究发现,在皮下注射ISO复制CHF模型后,大

鼠LVEDP显著升高,LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 均显著降低。其中,LVEDP的升高提示心脏前负荷增加、左心室不完全排空或左心室功能受损,这种现象经常出现在心肌梗死或心力衰竭患者中^[16-17];LVSP的降低提示心肌收缩力降低, $\pm dp/dt_{max}$ 的降低反映心室壁张力变化率减小^[18-19]。以上结果表明,大鼠心室舒张功能发生障碍。经药物处理后,与模型组比较,依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 均显著升高,LVEDP均显著降低,差异均有统计学意义。这表明中、高剂量的理气活血滴丸可显著逆转ISO诱导的CHF模型大鼠LVEDP的上升及LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 的下降,有助于改善其心功能。

经ISO诱导后,CHF模型大鼠左心质量指数、CVF均显著增加,其心肌组织形态学观察结果显示,大鼠心肌组织形态被破坏,胶原纤维明显增多,心肌纤维化程度明显加重,严重影响了大鼠的心功能。心室重构是CHF发展的根本机制,心室肥厚和心肌纤维化是心室重构的重要表现形式,两者均可改变心脏舒张与收缩功能,在CHF发生、发展过程中起着重要的作用^[20]。本研究结果显示,与模型组比较,依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠心肌组织损伤及心肌纤维化程度均明显减轻;且左心质量指数、CVF均显著降低,差异均有统计学意义。这表明中、高剂量的理气活血滴丸能显著改善CHF模型大鼠的左心质量指数和CVF,减轻左心室肥厚和心肌纤维化程度,进而改善心脏的舒张与收缩功能。

BNP是一种主要由心室心肌细胞分泌的利钠肽类激素,具有利钠、利尿、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、扩张血管等抗心力衰竭的作用^[21]。有研究表明,CHF患者血清中BNP的含量持续升高,其升高程度与CHF的严重程度呈正相关,因此检测BNP的含量可作为CHF诊断的一种手段^[22]。本研究发现,ISO诱导的CHF模型大鼠血清中BNP的含量显著升高,提示模型复制成功;而依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠血清中BNP的含量均较模型组显著降低,差异均有统计学意义。这提示中、高剂量的理气活血滴丸均具有明显的抗CHF作用。TNF- α 和IL-6是与CHF密切相关的两种炎症细胞因子^[23]。在正常的心肌细胞中,TNF- α 呈低表达;而当心脏受损时,心肌细胞因受到刺激,TNF- α 表达增加;同时有研究表明,血清中TNF- α 的含量与CHF的严重程度及临床特征密切相关,提示TNF- α 可作为CHF诊断的血清标志物^[24-25]。IL-6亦为多功能细胞因子,其与TNF- α 共同通过抑制心肌收缩力、诱导心室重塑、促使心肌细胞凋亡等方式参与CHF的发生与发展^[26]。本研究发现,ISO诱导的CHF模型大鼠血清中TNF- α 、IL-6的含量均显著升高;而依那普利组和理气活血滴丸中、高剂量组大鼠血清中TNF- α 、IL-6的含量均较模型组显著降低,差异均有统计学意义。这提示中、高剂量的理气活血滴丸可显著降低CHF模型大鼠血清中TNF- α 、IL-6的

含量,对ISO诱导的心肌损伤具有明显的改善作用,可减轻心肌细胞的炎性损伤。

综上所述,理气活血滴丸对ISO诱导的CHF模型大鼠具有一定的保护作用,能显著改善其心功能指标,减轻心肌组织受损和心肌纤维化程度,降低血清中BNP、TNF- α 、IL-6的含量。但理气活血滴丸改善CHF的具体作用机制还有待进一步探究。

参考文献

[1] SHIMOKAWA H, MIURA M, NOCHIOKA K, et al. Heart failure as a general pandemic in Asia[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9):884-892.

[2] 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.

[3] 王永霞,毋领娟,李彬,等. 中医药治疗慢性心力衰竭系统评价现状分析[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2):687-689.

[4] 石瑞丰. 中西药联合在治疗慢性心力衰竭中的应用价值[J]. *中医学报*, 2010, 25(3):491-493.

[5] 孙刚,周琦. 理气活血滴丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(1C):141-142.

[6] 李尧锋,徐剑,陈向云,等. 苗药理气活血滴丸对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用[J]. *中国药房*, 2017, 28(1):76-79.

[7] 李尧锋,彭芳,陈向云,等. 理气活血滴丸对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织形态学和抗氧化性的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(15):54-57.

[8] KRANDYCHEVA V, KHARIN S, STRELKOVA M, et al. Ventricular repolarization in a rat model of global heart failure[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(7):431-437.

[9] 王静,宋耀鸣,李宝石,等. 淫羊藿总黄酮对异丙肾上腺素致心力衰竭大鼠心肌基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9的影响[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(6):949-951.

[10] PARVEEN A, BABBAR R, AGARWAL S, et al. Mechanistic clues in the cardioprotective effect of Terminalia arjuna bark extract in isoproterenol-induced chronic heart failure in rats[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2011, 11(1):48-57.

[11] WANG N, ZHENG X, QIAN J, et al. Renal sympathetic denervation alleviates myocardial fibrosis following isoproterenol-induced heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):5091-5098.

[12] HUANG D, KE J, ZHAO A, et al. Establishment and evaluation of isoproterenol induced chronic heart failure and cardiac remodeling model in rats: an experimental study[J]. *Int J Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2014, 2(5):45-50.

[13] WANG JC, RAU C, AVETISYAN R, et al. Genetic dissection of cardiac remodeling in an isoproterenol-induced heart failure mouse model[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(7):e1006038.

[14] SORAYA H, KHORRAMI A, GARJANI A, et al. Acute treatment with metformin improves cardiac function following isoproterenol induced myocardial infarction in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(6):1476-1484.

[15] MCMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.

[16] GAN XT, ETTINGER G, HUANG CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3):491-499.

[17] DENG ZZ, CHEN XM, SHEN SY, et al. From neuroendocrine activation to intracardiac cyclic nucleotides in chronic heart failure of rats induced by isoproterenol[J]. *J Chin Clin Med*, 2008, 31(11):601-608.

[18] MACZEWSKI M, MACZEWSKA J. Hypercholesterolemia exacerbates ventricular remodeling in the rat model of myocardial infarction[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(5):399-405.

[19] CHANDLER MP, MORGAN EE, MCELRESH TA, et al. Heart failure progression is accelerated following myocardial infarction in type 2 diabetic rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3):1609-1616.

[20] 施洋,李澜,邢晓雪,等. 心肌纤维化与慢性充血性心力衰竭研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(1):87-90.

[21] 白梅. 脑钠肽在心力衰竭诊治中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2005, 3(4):312-314.

[22] OREMUS M, DON-WAUCHOPE A, MCKELVIE R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(4):471-505.

[23] NERI M, FINESCHI V, DI Paolo M, et al. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 13(1):26-36.

[24] KLEINBONGARD P, SCHULZ R, Heusch G. TNF- α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1):49-69.

[25] 农美虹,黄学成. 肿瘤坏死因子 α 与左心室重构关系的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2017, 7(1):6-10.

[26] RAMOS AM, PELLANDA LC, GUS I, et al. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 92(3):221-228.

(收稿日期:2018-02-11 修回日期:2018-05-31)

(编辑:张元媛)