

益气活血方干预 PGC-1 α 调控心衰心肌细胞 能量代谢重构的作用机制

王懿¹, 张艳^{2*}, 礼海³

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110847;
3. 沈阳市第二中医医院, 沈阳 110101)

[摘要] **目的:**观察益气活血方对心力衰竭大鼠心肌能量代谢的影响。**方法:**大鼠 80 只,经冠脉结扎法配合力竭式游泳、饥饿等方法造成心衰模型,手术成功 2 周后,将存活大鼠分为模型组、中药组、西药组,另设正常组共 4 组,均以灌胃给药或蒸馏水 28 d。利用蛋白免疫印迹法(Western blot)和 RT-PCR 法分别检测过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助激活因子-1 (PPAR γ -coactivator-1, PGC-1) 的蛋白和基因表达的变化情况,比色法测定高能磷酸盐(adenosine triphosphate, ATP)浓度,ELISA 法测定血清中 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)及心肌肌钙蛋白 I (troponin I, cTnI) 的浓度。**结果:**与正常组相比,模型组及余各组大鼠 ATP 及 PGC-1 α 水平显著降低($P < 0.01$), NT-proBNP 及 cTnI 含量显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,中药组和西药组 ATP 及 PGC-1 α 明显升高($P < 0.01$), NT-proBNP 及 cTnI 含量明显降低($P < 0.01$);西药组与中药组血清中 ATP, PGC-1 α , NT-proBNP, cTnI 含量无明显差异。**结论:**益气活血中药可显著降低心衰大鼠的 NT-proBNP 及 cTnI 含量,改善能量代谢,促进 PGC-1 α 生成,延缓慢性心衰的发展。

[关键词] 益气活血方; 慢性心衰; 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助激活因子-1 α ; 高能磷酸盐; N 末端脑钠肽前体; 心肌肌钙蛋白 I

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0169-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060169

Mechanism of Action Research on Yiqi Huoxue Decoction Intervene PGC-1 α Control Heart Failure Myocardial Cell Energy Metabolismrefactoring WANG Yi¹, ZHANG Yan^{2*}, LI Hai³ (1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 3. The Second Chinese Medicine Hospital in Shenyang, Shenyang 110101, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this article was to observe the effect of Yiqi Huoxue decoction on myocardial energy metabolism of rats with congestive heart failure. **Method:** Eighty rats were subject to exhaustive swimming and hunger to cause heart failure model with coronary artery ligation. Two weeks after operation, the survivals were divided into four groups: model group, Chinese medicine group, western medicine group, and normal group 4 group, treated by gavage or with distilled water for 28 days. We detected the changes of the expression of proteins and genes of peroxisome proliferator activation receptor gamma coactivator 1 (PPAR γ -coactivator-1, PGC-1) by using Western blot and RT-PCR method. The concentration of high-energy phosphate (adenosine triphosphate, ATP) was determined by using colorimetric method, and the contents of serum N terminal pro brain natriuretic peptide (NT proBNP) and cardiac troponin I (cTNI) concentration were determined via ELISA. **Result:** Compared with normal group, the ATP and PGC-1 α levels of rats in model group and other groups were significantly lower ($P < 0.01$), while the contents of NT-proBNP and cTnI were significantly increased

[收稿日期] 20140709(019)

[基金项目] 沈阳市科技计划项目(F13-316-1-10)

[第一作者] 王懿, 硕士, 从事中西医结合心血管内科临床及科研工作, Tel: 13998897086, E-mail: wy19880812@163.com

[通讯作者] *张艳, 博士, 教授, 从事中西医结合心血管内科的临床、科研及教学工作, Tel: 024-31961460, E-mail: yanzhang1016@126.com

($P < 0.01$); compared with the model group, the ATP and PGC-1 α levels of rats in Chinese medicine group and western medicine group, increased significantly ($P < 0.01$), the contents of NT-proBNP and cTnI decreased ($P < 0.01$). In western medicine group and Chinese medicine group, there was no significant difference in the levels of ATP, PGC-1 α , NT-proBNP and cTnI in the serum. **Conclusion:** Yiqi Huoxue decoction can significantly reduce NT-proBNP and cTnI content in rats with chronic heart failure, improve the energy metabolism, promote the production of PGC-1 α , and delay the development of chronic heart failure.

[Key words] Yiqi Huoxue decoction; chronic heart failure; PPAR γ -coactivator-1 α ; adenosine triphosphate; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; cardiac troponin I

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是所有不同病因所致的心脏病的终末期。能量代谢贯穿心力衰竭的全过程,是心衰发生、发展的重要因素之一。心衰发生时,使心脏的绝对或相对负荷持续增加,心肌线粒体能量产需失衡^[1]。过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助激活因子-1(PGC-1)是一种多功能的转录调节辅激活因子,能够调节线粒体的高能磷酸盐(ATP)合成和刺激线粒体增殖,是心衰心肌细胞能量代谢重构的重要途径^[2]。随着中医药治疗 CHF 的优势逐渐显现,本研究通过对益气活血中药治疗慢性心衰大鼠的观察,探讨其对能量代谢的影响,研究其作用机制,为中医药治疗慢性心衰提供新策略。

1 材料

1.1 动物 选择体重为 250 ~ 300 g, SPF 级, 12 周龄健康雄性 SD 大鼠 80 只,由辽宁长生生物技术有限公司提供,动物合格证号 SCXK(辽)2010-0001。

1.2 药物及试剂

1.2.1 药物制备 益气活血方:由黄芪 40 g,人参 15 g,红花 15 g,丹参 30 g,益母草 20 g,茯苓 25 g,葶苈子 10 g 组成,由辽宁中医药大学附属医院中药制剂中心制备成颗粒剂,10 g/袋。赖诺普利片,由上海信谊万象药业股份有限公司生产,每片 10 mg,国药准字 H10960265。

1.2.2 试剂 两步法 RT-PCR 试剂盒(北京全式金生物技术有限公司),DNA marker,PGC-1 α PCR 试剂盒(北京全式金生物技术有限公司),Trizol(invitrogen 公司)。引物(北京三博远志生物技术有限公司代为合成),ATP 试剂盒(南京建成生物工程研究所提供),肌钙蛋白试剂盒(武汉优尔生科技股份有限公司,产品编号 SEA478Ra),N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)试剂盒(武汉优尔生科技股份有限公司,产品编号 SEA485Ra)。

1.3 仪器 HX-300 型小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司),SONO S5500 型彩色多普勒超声机

(Agilnet 公司),Biofuge28rs 型低温高速离心机(德国 Htrcetas,公司),anthos2010 型多功能酶标仪(上海天呈医流科技股份有限公司),BioSpec-nano 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司),MyCycler™ thermal cycler 梯度 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 慢性心力衰竭大鼠造模 随机选取 20 只未予任何处理的正常大鼠为正常组。余 60 只正常大鼠参照参考文献[3]制备 CHF 大鼠模型。常规喂养 1 周后,每 100 g 用 10% 水合氯醛 0.3 mL 腹腔麻醉大鼠,将麻醉后,背位固定,行经喉气管插管术连接小动物呼吸机,频率为 80 次/min,潮气量为 0.7 ~ 0.8 mL。胸部备皮,经碘伏消毒后在其左侧第 3,4 肋间横向切开皮肤约 1.5 cm,逐层钝性分离软组织至肋间肌层,再沿第 3,4 肋间隙打开胸腔,剪开心包膜暴露心脏,在左心耳和肺动脉圆锥之间找到左冠状动脉前降支,于其起源点下 2 ~ 4 mm 处用 6 号线结扎至周围心肌变白为度,重置心脏于胸腔,处理好胸腔内瘀血、棉球、线头等外源性污物,用 3 号线快速逐层缝合第 3,4 肋间、肌层及皮肤,并于伤口处予青霉素钠外敷,待动物呼吸状态平稳后停小动物呼吸机,断开经喉气管插管针与小动物呼吸机连接处,恢复胸腔负压,待动物能够自主呼吸后,拔出气管插管针。在小鼠四肢插入电针,连接至心电图机,心电图显示胸导 ST-T 段抬高为结扎成功。术后注射青霉素钠 4 万单位,每天 1 次,持续 3 d,防止感染。常规喂养 1 周后,第 2 周将其饲料减 1/2 量使大鼠饥饿,同时进行每天 1 次的力竭式游泳,把大鼠放置于宽 2 m,长 3 m,深 1 米的水槽中,水温度在 12 ~ 18 度,以大鼠沉入水中,口吐气泡,四肢无摆动来判断大鼠已完全疲劳,即刻捞起。持续 2 周。期间,大鼠出现精神萎靡,活动度减低,毛色无光泽、脱毛,甚者出现喉间哮喘音等体征。经心脏彩照检测左室射血分数(EF) $\leq 50\%$ 为慢性心衰造模成功,列入下一步试验观察对象。造模成功后第 2 天给药。

2.2 动物分组及给药方法 将造模成功后的 41 只大鼠按随机数字表方法随机分为 3 组:模型组(14 只),中药组(14 只),西药组(13 只)。正常组随机取出 14 只以尽量使样本数保持均衡。正常组和模型组予等容积蒸馏水 *ig*, 每次 3 mL, 每日 1 次。用药组按人鼠剂量换算, 给药剂量($g \cdot kg^{-1}$) = 人用剂量(g) \times 系数(0.018)/所求动物体重(kg)。中药组予益气活血复方 $5.75 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$; 西药组予赖诺普利 $1.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。两组药溶于 3 mL 蒸馏水每日 1 次 *ig*, 各组均用药 28 d。

2.3 标本采集处理 在对大鼠灌喂药物(蒸馏水) 28 d 后, 禁食不禁水 12 h, 经大鼠尾静脉采血后, 麻醉处死全部大鼠。取其大鼠心脏心肌组织, 每组取 10 只, 每只大鼠心脏按标准处理, 备 2 份, 其于液氮中冷冻后在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下保存待检测, 蛋白免疫印迹法(Western blot)和 RT-PCR 技术测定 PGC-1 α 的蛋白和基因的表达($n = 5$), 比色法测定 ATP 浓度($n = 10$), ELISA 法测定血清脑钠素(NT-proBNP), 肌钙蛋白浓度($n = 10$)。

2.3.1 RT-PCR 试验 取 100 mg 组织样本, 液氮研磨至粉末状, TRIZOL 一步法提取 RNA, 检测 RNA 纯度及浓度。取 2.5 μg 总 RNA 反转录合成 cDNA 后, 进行 PCR 扩增反应。引物序列为, GAPDH sense primer: 5'-ACCACCATGGAGAAGGCTGG-3', antisense primer: 5'-CTCAGTGTAGCCAGGATGC-3'; PGC-1 α sense primer: 5'-CATGGAGCAATAAAGCAAAGAG-3', antisense primer: 5'-CGTTTAGTCTTCCTTTCCTCGT-3'。反应条件为: $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 min; ($94\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s; $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s; $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s) $\times 30$; $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 min。利用 2% 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 扩增结果, 通过 UV 凝胶成像系统对扩增产物进行分析。以目的基因与内参基因

(GAPDH) 扩增条带的光强度比值来表示各组 mRNA 表达的相对量。使用 Prime5.0 软件设计引物序列。

2.3.2 Western blot 方法 取 100 mg 组织样本剪碎, 加入裂解液, 匀浆, 置于干净离心管中, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $10\ 000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清分装后于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。测定蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 按预定顺序加样, 每孔加 10 ~ 20 μL , 湿转法转移蛋白到 PVDF 膜上, 封闭 2 h, 一抗(1:1 000) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 洗膜, 二抗(1:2 000) 孵育 2 h, 洗膜后 ECL 放光液检测蛋白表达, 紫外凝胶成像系统捕获图像并分析数据。以目的蛋白与内参蛋白(GAPDH) 扩增条带的光强度比值来表示各组蛋白表达的相对量。采用 Image-Pro Plus6.0 图像分析软件分析定量。

2.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间采用单因素方差分析进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 益气活血方对 CHF 大鼠血清 NT-proBNP, cTnI 水平的影响 与正常组相比, 模型组、益气活血方组及赖诺普利组 NT-proBNP, cTnI 水平均升高($P < 0.01$), 组间差异显著, 提示心衰时血清 NT-proBNP, cTnI 含量呈上升趋势; 同模型组比较, 益气活血方组与赖诺普利组 NT-proBNP, cTnI 水平降低($P < 0.01$), 组间差异显著, 说明药物治疗可减少 NT-proBNP, cTnI 的产生; 益气活血方组与赖诺普利组 NT-proBNP 含量比较, 益气活血方组与赖诺普利组 cTnI 含量比较, 组间差异无统计学意义, 说明益气活血方组与赖诺普利组疗效相当。见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 NT-proBNP, cTnI, ATP 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Comparison of NT-proBNP, cTnI, ATP levels in serum of rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	NT-proBNP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	cTnI/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	ATP/ $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$
正常	-	0.35 ± 0.05	154.89 ± 11.55	4.12 ± 0.603
模型	-	$1.56 \pm 0.11^{1)}$	$394.50 \pm 28.34^{1)}$	$0.97 \pm 0.29^{1)}$
益气活血方	5 750	$1.06 \pm 0.07^{1,2)}$	$282.92 \pm 22.93^{1,2)}$	$2.01 \pm 0.32^{1,2)}$
赖诺普利	1.5	$1.05 \pm 0.08^{1,2)}$	$278.89 \pm 17.88^{1,2)}$	$2.32 \pm 0.37^{1,2)}$

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

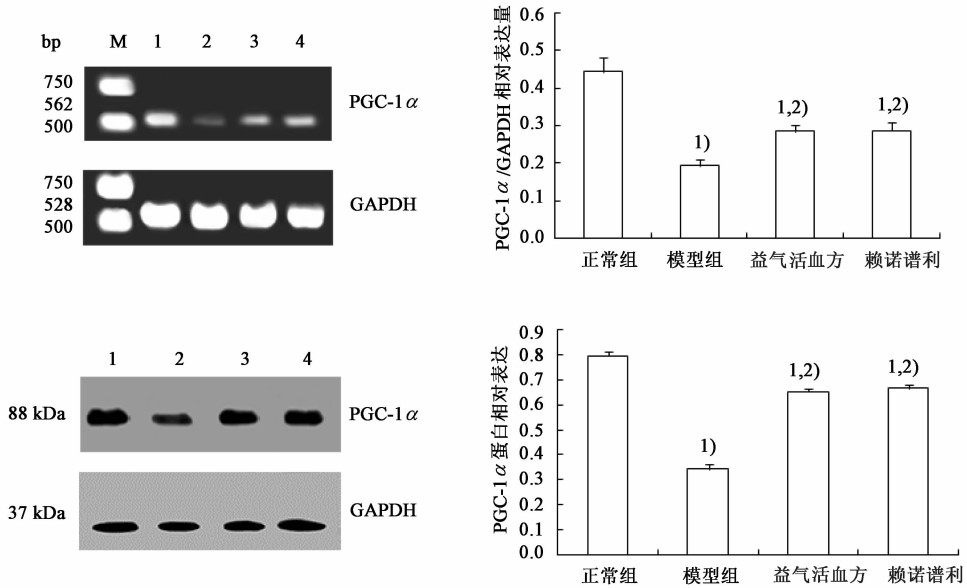
3.2 益气活血方对 CHF 大鼠细胞内 ATP 浓度的影响 与正常组相比, 模型组、益气活血方组与赖诺普利组 ATP 浓度显著降低($P < 0.01$), 组间差异显著, 提示心衰时细胞内 ATP 含量呈下降趋势; 与模型组比较, 益气活血方组与赖诺普利组 ATP

浓度升高($P < 0.01$), 组间差异显著, 说明药物治疗能够提升细胞中的 ATP 含量; 益气活血方组与赖诺普利组 ATP 浓度比较, 组间差异无统计学意义。见表 1。

3.3 益气活血方对 CHF 大鼠心肌组织 PGC-1 α 蛋

白表达和基因表达的影响 与正常组相比,模型组、益气活血方组及赖诺普利组中 PGC-1 α 基因及蛋白表达明显降低($P < 0.01$),组间差异显著,说明心衰时心肌组织内 PGC-1 α 的含量呈下降趋势;与模型组比较,益气活血方组与赖诺普利组中 PGC-1 α 基

因及蛋白表达明显增多($P < 0.01$),提示药物治疗能够心肌组织中 PGC-1 α 的含量;益气活血方组与赖诺普利组 PGC-1 α 基因及蛋白表达比较,组间差异无统计学意义,说明益气活血方组与赖诺普利组疗效相当。见图 1。



M. Marka; 1. 正常组; 2. 模型组; 3. 益气活血方组; 4. 赖诺普利组; 与正常组相比¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组相比²⁾ $P < 0.01$

图 1 各组大鼠心肌组织 PGC-1 α 基因及蛋白表达 ($n = 5$)

Fig. 1 Expression of myocardial tissue of rat PGC-1 α gene and protei ($n = 5$)

4 讨论

慢性心力衰竭发生发展的基本机制是多因素导致的心肌重构,心肌及其间质为适应增加的心脏负荷,细胞结构、功能和数量发生了适应性、增生性的变化。心室重构中心室肌细胞受牵张刺激后释放了 NT-proBNP,它是一项能够反应心脏损伤的指标^[1]。cTnI 是一种高灵敏度、高特异性的心肌损伤的标志物。当心肌缺血、缺氧,细胞能量耗竭,氧自由基损伤等因素造成心肌不可逆损伤时,cTnI 因其相对分子质量小及细胞浆内浓度较高,释放入血^[2]。本研究中冠脉结扎大鼠 NT-proBNP, cTnI 显著升高,提示心功能下降、细胞膜稳定性被破坏,造模成功。经益气活血益气活血方干预 28 d 后,NT-proBNP, cTnI 水平明显下降,提示益气活血复方可明显改善心功能,抑制心室重构。

能量代谢贯穿于心肌从代偿性肥大到衰竭的全过程,是心力衰竭发生、发展和恶化的重要因素之一^[3]。心肌正常的能量代谢是维持内脏内境和心脏舒缩功能的物质基础^[4]。三磷酸腺苷是种不稳定的高能化合物,是生物内最直接的能源,通过水释放能量。人体心脏 24 h 所消耗的 ATP 是心脏自身质

量的 100 倍^[5],作为机体最大的耗能器官,心肌细胞需不断合成 ATP 以满足心脏做功需要。线粒体是能量代谢的主要细胞器,超过 90% 用于心肌活动的 ATP 来源于线粒体。线粒体在维持细胞代谢、结构和功能等方面具有重要作用^[6]。正常心肌能量供应时线粒体的氧化呼吸链和 ATP 的生成是偶联的,在心衰发生时,这种偶联机制被破坏,线粒体机能损伤和三磷酸腺苷产生及利用等方面发生紊乱,最终导致心脏处于“能量饥饿状态”^[7]。线粒体有氧氧化功能受抑制,同时线粒体数量增加,能量代偿期增加,促进了代偿性能量重构,表现为呼吸功能和 ATP 的合成受到抑制。本实验模型组大鼠冠脉结扎后心肌缺血缺氧,ATP 含量减少,心肌细胞利用 ATP 进行收缩的动力减弱,心肌收缩力下降。赖诺普利组与益气活血方益气活血方组干预后,ATP 含量增加,说明药物组均可有效改善心肌能量代谢,改善心脏功能。

PGC-1 是一种多功能的转录调节辅激活因子,能够刺激线粒体生成,PGC-1 α 是 PGC-1 家族的成员之一。PGC-1 α 在人类和啮齿类动物的心肌、棕色脂肪组织、骨骼肌、肝脏中有较高的表达^[8-9]。特别是在心血管系统中,PGC-1 α 信号途径调控的线粒体

生成可能是维持和修复心肌细胞和血管内皮细胞等心血管系统细胞线粒体功能的主要机制之一。PGC-1 α 是心脏代谢和作功必不可少的调控因子,介导心脏作功增加的信号转导通路都会通过 MEF2 刺激 PGC-1 α 表达,PGC-1 α 可以控制核膜和线粒体膜的基因表达而被认为是调控心肌线粒体生化的重要因子。PGC-1 α 与核呼吸因子 (nuclear respiratory factor, NRFS) (NRF1 和 NRF2) 结合调节线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, mtTFA) 及线粒体生物活性。当心脏 PGC-1 缺乏时,PGC-1 α 与 NRF1/NRF2 信号传导途径受影响,进而影响线粒体的能量代谢、影响心肌缺血缺氧,由于心肌收缩力下降,PGC-1 α 基因缺失又能显著增强 NRF1/NRF2,进而加速了心衰进展。PGC-1 α 与 NRFs 集合影响线粒体的能量代谢,影响心肌能量重构,从而减少线粒体增殖,改善心肌细胞肥大。因此,可以说 PGC-1 α 通过调控 NRFs 的基因转录而影响线粒体呼吸表达,进一步调节线粒体的 ATP 合成和线粒体增殖,是心衰心肌细胞能量代谢重构的重要途径。本项目中冠脉结扎大鼠 PGC-1 α 显著下降,提示线粒体合成减少,心肌收缩力下降,造模成功。经益气活血复方干预后,PGC-1 α 水平明显上升,提示益气活血复方可明显改善心功能,抑制心室重构。

根据中医辨证论治的认识,CHF 的病机关键是心(气)阳虚,瘀血内停^[10-11],益气活血益气活血方(参草通脉颗粒)是吾师从医 30 余年总结出来的治疗慢性心力衰竭的经验方之一,已广泛应用于临床,疗效显著。根据“虚则补之,实则泻之”的原则,临床采用益气温阳、活血化瘀的手段恢复阳气,调整脏腑功能,平衡气血阴阳。参草通脉颗粒以益气助阳益气活血方人参和黄芪为君药,二者配伍一表一里,一阴一阳,相互为用,共奏扶正补气之功^[12]。其中黄芪具有正性肌力,抗心律失常,扩张血管,降低血小板黏附率,改善血液流变性,减少血栓形成的作用^[13]。人参具有良好的调脂、提高心肌收缩力的作用抗动脉硬化,改善心肌供血,降低血压,提高心肌耐缺氧能力,增强心肌肌力等作用^[14-15]。本方以活血通脉益气活血方丹参、红花、三七 3 味药为臣药以活血通脉;葶苈子与茯苓泻肺逐水和强心;益母草祛瘀生新,强心利尿,3 药合用共奏利水消肿之功。诸药合用,以使得水湿得化,瘀血得消,则阳气自复,从而达治疗之功。

实验结果显示,赖诺普利与益气活血复方对慢性心衰大鼠血清中 NT-proBNP, cTnI 有抑制其表达

的作用,促进心肌组织中 ATP 的产生,改善心肌能量代谢障碍,加强了 PGC-1 α 的蛋白和基因表达,从而增强心肌收缩力,两组相比疗效相当;充分证明益气活血方可抑制或逆转心室重构的过程,其作用机制与能量代谢有关,处方临证加减更具有特异性,体现了中医药治疗 CHF 的优越性,但其治疗 CHF 的作用机制仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 杨小青. 参附活血化痰饮对 CHF 心功能 I、II 级患者血清 NT-proBNP 的影响[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(2): 29-30.
- [2] 苑春元, 周华, 戎靖枫, 等. 补心方对慢性心衰大鼠脑钠肽、肌钙蛋白 I 及高能磷酸盐的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 235-239.
- [3] 杜柏, 胡元会, 马铁民, 等. 心复康口服液对心肌梗死后心衰大鼠心肌组织 mit-CK mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 461-463.
- [4] Desrois M, Kober F, Lan C, et al. Effect of isoproterenol on myocardial perfusion, function, energy metabolism and nitric oxide pathway in the rat heart—a longitudinal MR study [J]. NMR Biomed, 2014, 27(5): 529-538.
- [5] 史文静, 周华, 戎靖枫. 温补心阳和肾阳方对心力衰竭大鼠心功能和心肌磷酸腺苷含量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(9): 1083-1085.
- [6] 刘茜, 周华, 戎靖枫, 等. 温补肾阳方对心力衰竭大鼠心肌能量代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 180-182.
- [7] 于春泉, 李欣桐, 史芳, 等. 芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心力衰竭大鼠心肌腺苷酸含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 174-177.
- [8] 何圣清, 陈燕铭, 王曼曼, 等. PGC-1 α 辅助激活人 PEPCK 基因转录[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2011, 32(2): 191-196.
- [9] 牟彩莹, 王松. PGC-1A 对线粒体生物合成功能的调控[J]. 四川解剖学杂志, 2011, 19(1): 36-38.
- [10] 董波, 宋婷婷, 董天宝, 等. 益气强心饮对慢性心衰阳虚水泛证大鼠心功能及病理改变的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(11): 1358-1359.
- [11] 钟文华. 参附强心汤治疗心肾阳虚型慢性充血性心力衰竭 21 例[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(6): 420.
- [12] 张胜, 贾波. 黄芪与人参配伍若干问题浅析[J]. 国医论坛, 2004, 19(3): 19-20.
- [13] 高建, 徐先祥, 徐先俊, 等. 黄芪皂苷抗血栓形成作用实验研究[J]. 中成药, 2002, 24(2): 116-118.
- [14] 杨征, 邱敏. 丹参酮 II_A 的心血管作用及机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(4): 372-374.
- [15] 李琳, 孙莉莎, 徐江平. 丹酚酸 B 对犬心肌梗死的治疗作用[J]. 中成药, 2004, 26(3): 215-218.

[责任编辑 邹晓翠]