

· 药理 ·

黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠心脏功能的影响

陈倩^{1,2}, 季旭明¹, 阚东方¹, 韩晓春¹, 王媛¹, 于婉晨¹, 王世军^{1*}

(1. 山东中医药大学 中医学院, 济南 250355; 2. 山东医药技师学院, 山东 泰安 271016)

[摘要] **目的:**探讨黄芪甲苷对水饮内停大鼠心脏功能的改善作用。**方法:**SD大鼠采用肩胛区皮下注射异丙肾上腺素(ISO)加气管置管复合干预因素建立上焦水饮内停大鼠模型,建模成功后随机分为模型组、黄芪甲苷低、中、高剂量组及阳性药组(芪蒯强心胶囊),另设立正常组作为对照,每组10只大鼠。分别给予等体积羧甲基纤维素钠(0.5%),黄芪甲苷(20,40,80 mg·kg⁻¹·d⁻¹),芪蒯强心胶囊(1 g·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,持续给药2周,通过大鼠体重(BW),心重指数(HWI),左心室质量指数(LVWI)观察心肌肥厚程度;苏木素-伊红(HE)染色法和胶原容积分数(CVF)观察心脏组织形态学改变;大鼠超声心动图检测左心室射血分数(LVEF)及左心室短轴缩短分数(LVFS)改变;酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血浆肌酸激酶(CK)的表达水平。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠BW显著降低($P < 0.01$),HWI和LVWI显著增高($P < 0.01$),心肌肥厚较为明显,LVEF,LVFS显著降低($P < 0.01$),心肌CVF及血浆CK明显增高($P < 0.05, P < 0.01$),心肌病理损伤较为明显;给药干预后,黄芪甲苷(40,80 mg·kg⁻¹·d⁻¹)剂量组大鼠BW明显增高($P < 0.05$),HWI,LVWI明显升高降低($P < 0.05, P < 0.01$),可以有效缓解心肌肥厚,且升高模型大鼠的LVEF及LVFS($P < 0.05$),改善心脏功能,模型大鼠的CK,CVF明显降低($P < 0.05$),减轻心肌病理损伤。**结论:**黄芪甲苷可以通过抑制上焦水饮内停大鼠心肌纤维化、降低左室厚度、改善血流动力学等方面发挥保护心脏的作用。

[关键词] 黄芪甲苷; 上焦水饮内停; 复合因素; 心脏保护作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0100-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017140100

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1134.046.html>

[网络出版时间] 2017-04-27 11:34

Effect of Astragaloside IV on Cardiac Function of Rats with Complex Harmful Fluid Retention

CHEN Qian^{1,2}, JI Xu-ming¹, KAN Dong-fang¹, HAN Xiao-chun¹,
WANG Yuan¹, YU Wan-chen¹, WANG Shi-jun^{1*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shandong University of TCM, Ji'nan 250355, China;
2. Shandong Medicine Technician College, Taian 271016, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of astragaloside IV on improving the cardiac function of the rats with complex harmful fluid retention. **Method:** Subcutaneous injection of isoproterenol (ISO) in the scapularis region and tracheal intubation were used to establish the rat models of harmful fluid retention in upper warmer. After successful modeling, the rats were randomly divided into model group, astragaloside IV low, middle and high-dose groups, positive control group (Qili Qiangxin capsules) and normal group, $n = 10$ in each group. The rats in the astragaloside IV groups were treated with astragaloside IV at doses of 20, 40, 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ as low, middle and high dose groups respectively; the rats in model group and positive control group were treated with

[收稿日期] 20170302(018)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2013CB531803);山东省重点产业关键技术项目(2016CYJS08A01-4, 2016CYJS08A01-3)

[第一作者] 陈倩,在读博士,从事中药药性研究,Tel: 13854843837,E-mail: 13854843837@163.com

[通讯作者] *王世军,博士生导师,教授,从事中药药性研究,Tel:0531-89628077,E-mail: pathology@163.com

0.5% CMC-Na solution and Qiliqiangxin capsule ($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) with equal volume. After treatment for 2 weeks, the degree of myocardial hypertrophy was observed by the body weight (BW), heart weight index (HWI) and left ventricular weight index (LVWI); hematoxylin eosin (HE) staining and collagen volume fraction (CVF) were used to observe the changes of cardiac pathology; left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) were measured by echocardiography; and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the level of plasma creatine kinase (CK). **Result:** As compared with the normal group, the level of BW was significantly lower ($P < 0.01$); HWI and LVWI were significantly higher ($P < 0.01$), with more obvious myocardial hypertrophy; LVEF and LVFS were significantly reduced ($P < 0.01$); and myocardial CVF and plasma CK was significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in model group, with more obvious myocardial pathological injury. After treatment, the level of BW was significantly higher ($P < 0.05$) and the HWI, LVWI were decreased in the astragaloside IV 40, 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ dose groups as compared with the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). This can effectively alleviate myocardial hypertrophy. Moreover, the high-dose and middle-dose astragaloside IV groups significantly increased LVEF and LVFS to improve cardiac function, reduced CK, CVF ($P < 0.05$), and relieved myocardial pathological damages. **Conclusion:** Astragaloside IV can protect the heart by inhibiting the myocardial fibrosis, reducing left ventricular thickness and improving hemodynamics in the rat models of harmful fluid retention in upper warmer.

[**Key words**] astragaloside IV; harmful fluid retention in upper warmer; complex factors; cardiac protective effect

上焦水饮内停证为典型的中医证候,水饮壅塞上焦,阻塞息道,肺气上逆,则胸闷、喘促、咳嗽,与《金匱要略》中“支饮”病证相似^[1],现代中医界认为水饮是心力衰竭过程中重要的病理因素,水饮凌心,则出现心悸,重者可引发心力衰竭。心力衰竭是指由各种心脏疾病导致心功能不全的一种复杂的临床症候群,是各种心脏病的严重阶段,发病率高,临床危害大,5 年存活率与恶性肿瘤相似。中医学虽无心力衰竭诊断,但对心功能的认识是全面的,根据临床表现归属中医“喘证”、“痰饮”、“水肿”、“心悸”、“积聚”等病范畴^[2]。目前临床上常用于治疗心衰的药物如血管紧张素转换酶抑制药、利尿药、强心药及 β -受体阻断药等,虽可以有效地扩张血管、降低心脏负荷、增加心肌收缩力,改善心衰症状,但是也伴随有副作用的产生。因此寻找疗效好、副作用少的天然中药具有重大意义。

黄芪味甘、性温,有补气升阳、固表止汗、托毒排脓、利水消肿等功效,其化学成分主要包括苷类、多糖、氨基酸以及多种微量元素,其中黄芪甲苷在心血管中的作用已被公认^[3],可通过增强心肌收缩力、抑制心肌肥厚、抑制心肌细胞凋亡等机制发挥其抗心力衰竭的作用。现代中医总体认为心衰的病因病机为心气、心阳亏虚,血脉瘀滞,最终导致水饮内停,治疗以益气温阳、活血利水为主要原则^[4]。从近年文献来看,对心衰中气虚和血瘀的论述较多^[5],认为心衰与血瘀证病理结合最相关,而对水

饮阐释相对较少。本课题基于 973 计划资助项目“健脾利湿中药药性研究”(2013CB531803),结合前期上焦水饮内停动物模型建立方法^[6](专利公开号 CN104523348A),采用皮下注射异丙肾上腺素和气管置管复合干预因素建立复合水饮内停大鼠模型,以芪蒴强心胶囊为阳性药观察和比较黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠的心脏功能的改善作用,为进一步探讨黄芪对复合水饮内停模型大鼠的影响机制提供参考。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠,体重(260 ± 20) g,雌雄各半,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号 SCXK(京)2012-0001。SPF 级环境喂养。本研究获得山东中医药大学实验动物伦理委员会批准,实验均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物及试剂 异丙肾上腺素(济南凯恩医药科技有限公司,批号 160401,纯度 97% ~ 101.5%),黄芪甲苷(上海诗丹德标准技术服务有限公司,批号 3510,纯度 100%),芪蒴强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号 160301),TM-100 型医用超声耦合剂(天津市西苑寺制作所),蛋白浓度测定试剂盒(增强型)(碧云天生物技术有限公司,货号 P0010),肌酸激酶测试盒(南京建成生物工程研究所,批号 20161130),0.9% 生理盐水(辰欣药业股份有限公司,批号 1604212162),苏木素-伊红(HE)染

液、马松 (Masson) 染色试剂盒 (武汉谷歌生物科技, 货号分别为 G1005, G1006)。

1.3 仪器 S-Sharp prospect 型小动物超声仪 (台湾冷泉港生物科技股份有限公司); Infinite M200 Pro 型多功能全自动酶标仪 (瑞士 TECAN 公司); JB-P5 型包埋机 (武汉俊杰电子有限公司); RM2016 型病理切片机 (上海徠卡仪器有限公司); Nikon Eclipse Gi 型正置光学显微镜, NIKON DS-U3 成像系统 (日本尼康公司); IVC 型独立通风系统及 DXL-10 型大鼠代谢笼装置 (江苏苏州冯氏实验动物有限公司)。

2 方法

2.1 模型制备 大鼠适应环境 3 d 后, 肩胛区皮下注射异丙肾上腺素 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续给药 $10 \text{ d}^{[7]}$; 给药后观察 2 周; 第 34 天, 使用新型气管插管装置 (包括气管插管外套管、内管, 内置管套于内管顶端) 进行气管内置管的置入^[8]。大鼠仰卧固定, 气道在食道上方, 开口器上挑, 可见气道口, 声门呈鱼嘴状开合, 将插管弧度朝上, 把握好大鼠呼吸节奏, 趁声门打开瞬间迅速将准备好的插管装置插入大鼠气管至标记部位, 声门下 1 cm, 先将内管抽出, 顶端的气管内置管受外套管阻挡后断开与装置连接, 抽出外套管, 内置管便被置入动物气管中, 保留 7 d; 造模过程中, 观察大鼠一般状况。

2.2 分组与给药 随机选取 10 只正常大鼠为正常组, 50 只造模成功大鼠随机分为模型组、黄芪甲苷低、中、高剂量组以及芪蒯强心胶囊组, 每组 10 只。黄芪甲苷低、中、高剂量组分别按照 $20, 40, 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 芪蒯强心胶囊组按照 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃, 每日 1 次, 连续 2 周, 正常组和模型组给予同体积 0.5% 羧甲基纤维素钠灌胃。记录大鼠体重 (BW) 变化情况。

2.3 大鼠一般状况 实验期间, 每日观察各组大鼠体重、神态、被毛光泽、活动度等。

2.4 大鼠心脏超声检测 干预结束后, 各组大鼠均进行高频心脏超声检查, 通过腹腔内注射戊巴比妥钠全身麻醉大鼠后, 大鼠胸部备皮, 仰卧位固定, 用 PB207 探头 (探头频率 20 MHz) 对大鼠进行超声检查。探头置于其左胸, 在取得满意的胸骨旁左心室短轴二维图像后, 在乳头肌水平将 M 型取样线垂直于室间隔和左心室后壁获得 M 型超声心动图。超声测量计算左心室射血分数 (LVEF) 及左心室短轴缩短分数 (LVFS) 等指标。

2.5 心脏重构情况测量 大剂量水合氯醛处死大鼠, 腹腔取血, 室温静置 2 h, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离

心 10 min, 取上清置于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存, 用于生化指标测定。开胸取心脏, 剪去心脏周围组织及血管, 冰生理盐水洗净残血, 滤纸吸干后称全心质量。沿冠状沟将左心房剪下, 沿室间沟将右心室游离去除称量左心室质量, 计算心重指数 ($\text{HWI} = \text{HW}/\text{BW}$), 左心室质量指数 ($\text{LVWI} = \text{LVW}/\text{BW}$), 分析心脏重构情况。称量结束后将各组大鼠心脏于多聚甲醛中固定 72 h, 待下一步制作病理切片。

2.6 大鼠心脏病理检测 取左心室心肌, 10% 多聚甲醛固定 24 h 后, 石蜡包埋, 常规组织切片, 石蜡切片脱蜡至水, 分别做 HE 和 Masson 染色, 进行病理学观察。对 HE 染色切片镜下观察心肌细胞有无肥大、排列紊乱、细胞间质胶原纤维有无增生等情况; 对 Masson 染色的切片通过 IPP6.0 图像分析系统计算胶原纤维容积分数 (CVF)。

2.7 血浆心肌酶测定 采用肌酸激酶 (CK) 酶联免疫检测试剂盒测定大鼠血浆中 CK 的水平。

2.8 统计学分析 采用 SPSS 19.0 数据处理系统以 One-way ANOVA 方式进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 $P < 0.05$ 表示差异有明显统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般状态的观察 与正常组比较, 模型组大鼠出现皮毛干枯晦暗, 活动量差, 伴有喘鸣音, 唇舌黏膜紫暗, 鼻部有少量血性分泌物等症状, 体重显著减轻, 差异有统计学 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪甲苷中、高剂量组和芪蒯强心胶囊组大鼠皮毛、唇舌黏膜色泽、活动量等一般状况有所改善, 体重明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

3.2 对复合水饮内停大鼠心脏重构情况的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 HWI 和 LVWI 显著增高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪甲苷中、高剂量组和芪蒯强心胶囊组大鼠 HWI 和 LVWI 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

3.3 对复合水饮内停大鼠 LVEF 和 LVFS 变化的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 LVEF, LVFS 显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪甲苷中、高剂量组和芪蒯强心胶囊组大鼠 LVEF, LVFS 出现升高 ($P < 0.05$)。见图 1, 表 2。

3.4 对复合水饮内停大鼠心肌组织形态变化的影响 与正常组比较, 模型组大鼠心肌 HE 染色显示心肌细胞增粗肥大、排列紊乱、细胞间质增多, 炎细胞浸润; 与模型组比较, 黄芪甲苷中、高剂量组心肌细胞肥大程度明显减轻、排列尚整齐, 细胞间质增多不明显, 见图 2。对 Masson 染色切片 CVF 计算后发

现,与正常组大鼠比较,模型组大鼠心肌 CVF 显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,黄芪甲苷高剂量组及

芪苈强心胶囊组大鼠心肌 CVF 明显下降($P < 0.05$)。见图 3,表 3。

表 1 黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠体重、心脏重构情况的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	BW/g	HWI/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	LVWI/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$
正常	-	311.3 ± 15.7	2.96 ± 0.14	2.41 ± 0.16
模型	-	266.8 ± 16.5 ²⁾	3.95 ± 0.13 ²⁾	3.37 ± 0.23 ²⁾
黄芪甲苷	20	270.2 ± 24.1	3.87 ± 0.19	3.16 ± 0.26
	40	291.8 ± 21.3 ³⁾	3.58 ± 0.12 ³⁾	2.96 ± 0.15 ⁴⁾
	80	294.3 ± 18.7 ³⁾	3.41 ± 0.09 ³⁾	2.91 ± 0.22 ⁴⁾
芪苈强心胶囊	1 000	303.6 ± 2.0 ⁴⁾	3.05 ± 0.21 ⁴⁾	2.58 ± 0.10 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

表 2 黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠超声心动图参数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	LVEF	LVFS
正常	-	76.3 ± 7.9	46.6 ± 5.2
模型	-	60.6 ± 15.5 ²⁾	32.2 ± 8.5 ²⁾
黄芪甲苷	20	62.9 ± 10.3	33.1 ± 6.5
	40	66.8 ± 6.4 ³⁾	36.7 ± 4.7 ³⁾
	80	67.5 ± 8.3 ³⁾	37.8 ± 6.6 ³⁾
芪苈强心胶囊	1 000	68.9 ± 10.4 ³⁾	39.3 ± 9.7 ³⁾

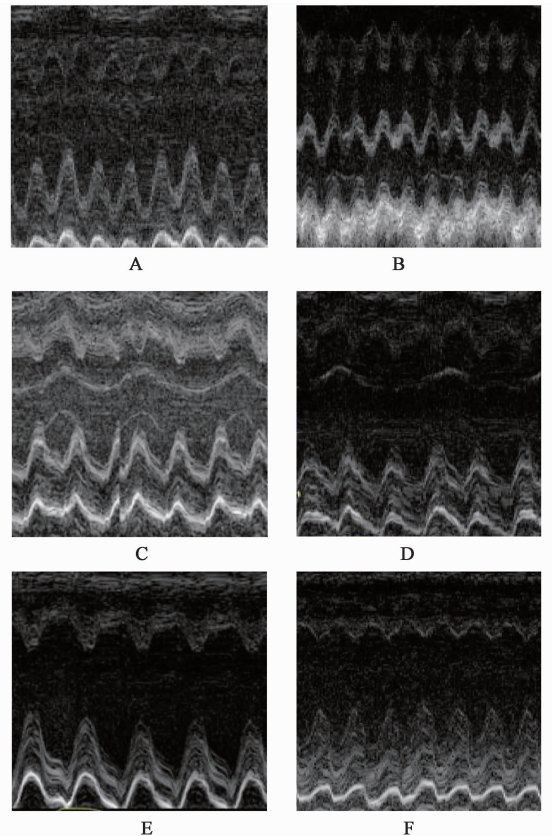
3.5 对复合水饮内停大鼠血浆 CK 的影响 与正常组比较,模型组大鼠血浆 CK 明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,黄芪甲苷中、高剂量组和芪苈强心胶囊组大鼠血浆 CK 明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠心肌 CVF, 血浆 CK 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	CVF/%	CK/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	1.79 ± 0.37	10.4 ± 2.3
模型	-	7.73 ± 0.52 ²⁾	15.9 ± 3.7 ¹⁾
黄芪甲苷	20	7.12 ± 0.44	14.7 ± 1.5
	40	5.21 ± 0.78 ³⁾	12.6 ± 2.9 ³⁾
	80	4.93 ± 0.94 ³⁾	12.3 ± 1.8 ³⁾
芪苈强心胶囊	1 000	4.96 ± 0.66 ³⁾	13.0 ± 1.4 ³⁾

4 讨论

中医理论认为,气血津液密切相关,气为血帅,气虚则无力行血而成瘀;“气为水母”,津液的生成、



A. 正常组; B. 模型组; C. 黄芪甲苷 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; D. 黄芪甲苷 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E. 黄芪甲苷 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; F. 芪苈强心胶囊 1 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(图 2,3 同)

图 1 黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠超声心动图的影响
Fig. 1 Effect of astragaloside IV on echocardiography in CHFR rats

输布、排泄均赖气之升降出入,气虚则气不化水,水饮内停。水饮在心衰病机中的地位与气虚血瘀同样重要,是早期心衰的一个重要病理改变^[9]。黄芪作为补气药,临床常用来治疗慢性心力衰竭。其主要有效成分是黄芪皂苷,其中黄芪甲苷含量最高,其活性较强,是黄芪作用的有效部位^[10]。本实验在前期

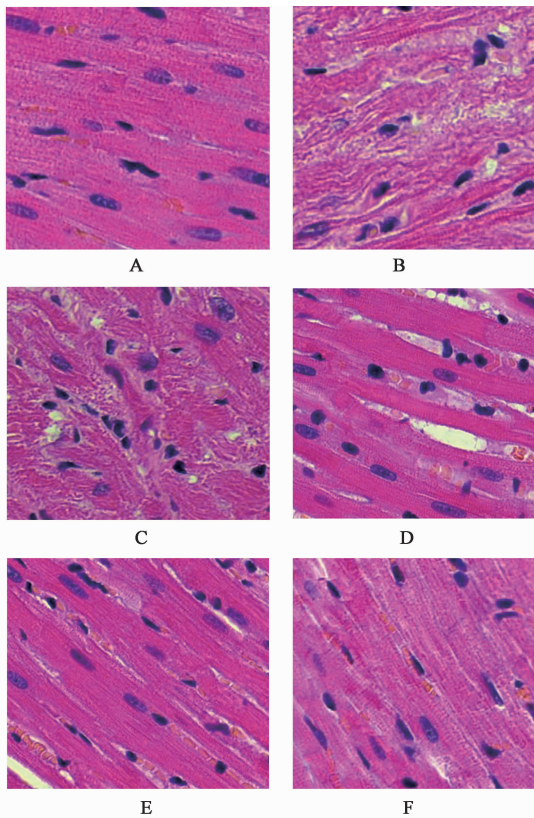


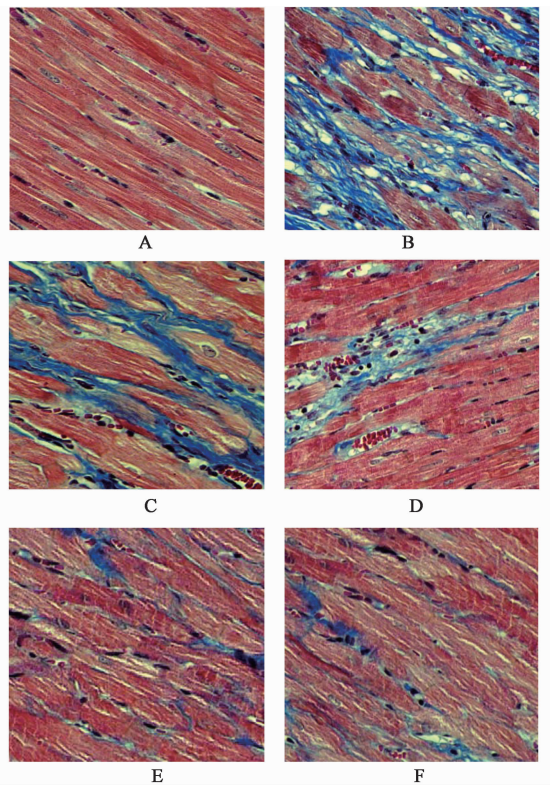
图 2 黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠心肌组织病理结构的影响(HE, ×400)

Fig.2 Effect of astragaloside on myocardial tissue of pathological structures in CHF rats(HE, ×400)

研究的基础上对不同剂量的黄芪甲苷在改善上焦水饮内停大鼠心功能方面进行深入研究。

本课题组在前期的实验研究中成功建立了上焦水饮内停大鼠模型,初步揭示了上焦水饮内停证与现代医学的机体水液代谢、心、肺功能等方面有关。笔者以心脏组织病理学表现和大鼠超声心动图作为评价心脏损伤程度的客观指标,结合其他心脏损伤指标(心脏质量及心脏系数,CK)等来综合评价黄芪甲苷对上焦水饮内停大鼠心功能的影响。

实验中模型大鼠因复合因素导致水饮内停,湿阻上焦,运化失司,出现不同程度的消瘦、皮毛枯槁等状况,给予 40, 80 mg·kg⁻¹黄芪甲苷及芪苈强心胶囊后,均可不同程度改善模型大鼠消瘦等一般状况。组织形态学是反映组织损伤程度最直观的指标^[11-12],实验中 HE 染色和 Masson 染色结果显示,给予 40, 80 mg·kg⁻¹黄芪甲苷和芪苈强心胶囊干预可显著减轻大鼠心肌肌丝排列疏松、紊乱,心肌细胞肥大以及纤维化的现象。脏器指数是指某个脏器的湿重与单位体重的比值,其可以在一定程度上反映动物某些脏器的损伤程度^[13]。本实验结果显示,与



Masson 染色可把胶原纤维染成蓝色,把心肌细胞染为暗红色

图 3 黄芪甲苷对复合水饮内停大鼠心肌组织病理结构的影响(Masson, ×200)

Fig.3 Effect of astragaloside on myocardial tissue of pathological structures in CHF rats(Masson, ×200)

正常组比较,模型组大鼠心脏指数上升,说明笔者采用肩胛区皮下注射异丙肾上腺素,结合大鼠气管置管所构建的复合水饮模型中,导致心脏出现损伤。给予中、高剂量黄芪甲苷和芪苈强心胶囊干预后可明显降低大鼠心脏指数,说明黄芪甲苷可改善大鼠的心脏重构情况。血浆中 CK 表达的升高,是心肌缺血的重要诊断标志之一^[14-15]。正常情况下,血浆中 CK 含量比较低,注射 ISO 后随着血流的减少和心肌耗氧量的增加,心肌组织缺血、缺氧诱发心肌损伤,使细胞膜的通透性急剧增加,细胞内的酶释放,引起血浆中 CK 表达升高^[16]。本实验结果显示与正常组比较,模型组大鼠血浆肌酸激酶表达明显上升,说明异丙肾上腺素造成模型组大鼠心肌细胞坏死,黄芪甲苷中、高剂量组和芪苈强心胶囊组大鼠血浆中的 CK 表达明显降低,说明给予中、高剂量的黄芪甲苷可减轻注射 ISO 引起的心肌细胞坏死。

研究表明,心脏超声心动图检测的 LVEF 和 LVFS 值不仅能准确地反映正常大鼠的心脏功能,也能准确地反映病变心脏功能^[17]。本实验中模型组

LVEF 和 LVFS 明显降低,提示模型组大鼠心脏收缩和舒张功能明显减弱,存在心功能障碍,造模成功。与模型组比较,黄芪甲苷中、高剂量组和芪蒺强心胶囊组 LVEF 和 LVFS 明显增加,提示给予中、高剂量的黄芪甲苷可以改善复合水饮内停大鼠心功能指标。本课题组重点关注功能和疗效的变化,后期可以进一步进行发病机制及药物作用机制和代谢通路的深入挖掘。

[参考文献]

[1] 赵淑平. 浅谈支饮证治[J]. 基层医学论坛, 2013, 17(13): 1734-1735.

[2] 王云振, 杨祥坤. 杨祥坤教授从三焦论治慢性心力衰竭[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(10): 84-85.

[3] 李香华, 王洪新. 黄芪甲苷在心血管疾病中的作用[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(1): 132-136.

[4] 王永霞, 李丰涛. 从痰饮论治慢性心力衰竭的思路与方法[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 111-112.

[5] 曹玉山. 痰瘀同治与温阳利水并治心衰[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(1): 36-38.

[6] 谢伟, 季旭明, 庞张祥, 等. 上焦水饮内停大鼠模型的建立与评价[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(6): 767-770.

[7] 王洋, 徐焯华, 熊爱琴, 等. 氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭及对 ADMA 代谢通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 471-477.

[8] 陈燕华, 胡海波, 李寅, 等. 经改良的气管插管注药方法制备肺纤维化大鼠模型[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(7): 714-716, 722.

[9] 戴雁彦, 张立山, 郭维琴. 微饮与心力衰竭[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(9): 546-547.

[10] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203-3207.

[11] 李雪萍. 丹芪保心方对慢性心力衰竭心室重塑的实验及临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.

[12] 张素萍, 栾爱娜, 鲁美丽, 等. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌肥厚及过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α 的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 65-69.

[13] 张军芳. 芪蒺强心胶囊对心力衰竭微血管损伤、心室重构及代谢重构的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.

[14] 汪云, 李欣, 张曦, 等. 冠心苏合胶囊含药血清对乳鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 28-30.

[15] Herrmann J E, Heale J, Bieraugel M, et al. Isoproterenol effects evaluated in heart slices of human and rat in comparison to rat heart *in vivo*[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 274(2): 302-312.

[16] Bogoyevitch M A, Ngoei K R, ZHAO T T, et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: recent advances and challenges[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2009, 1804(3): 463-475.

[17] 贾玄慧, 史秀超, 田振军, 等. 应用超声心动图检测心肌梗死大鼠恢复期心脏结构与功能改变[J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15(9): 593-596.

[责任编辑 周冰冰]