

· 临床 ·

参桂益心汤对慢性心力衰竭患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 信号通路的影响

冯庆涛*, 杨静, 张燕, 吕尚增, 苗华为
(河北省中医院, 石家庄 050011)

[摘要] 目的:观察参桂益心汤对慢性心力衰竭患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路的影响。方法:124例慢性心力衰竭患者按随机数字表法分为对照组(50例)和治疗组(74例),对照组给予西医常规药物治疗,治疗组在对照组基础上加用参桂益心汤,每日1剂,疗程4周。比较两组治疗前后心功能,包括心率(HR),左室射血分数(LVEF),左室舒张末期内径(LVDD),6 min步行实验距离(6 mWT);测定两组治疗前后外周血单核细胞 TLR4, NF- κ B及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1 β (IL-1 β)mRNA和蛋白表达;患者出院后随访6~18个月,观察两组再住院率、病死率及再住院次数。结果:与对照组比较,治疗组总有效率明显升高($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组HR, LVDD明显降低,LVEF,6 mWT明显增加($P < 0.05$);治疗组较对照组TLR4, NF- κ B, TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA和蛋白表达明显降低($P < 0.05$);二组患者均较治疗前好转($P < 0.05$)。治疗组再住院率、病死率及再住院次数较对照组明显降低($P < 0.05$)。结论:参桂益心汤能够抑制慢性心力衰竭患者外周血单核细胞TLR4/NF- κ B信号通路,抑制炎症,改善患者心功能。

[关键词] 慢性心力衰竭;参桂益心汤;Toll样受体4;核转录因子- κ B

[中图分类号] R287;R543 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0146-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017230146

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1423.044.html>

[网络出版时间] 2017-09-12 14:23

Effect of Shengui Yixin Decoction on Toll-like Receptors 4/Nuclear Factor Kappa B in Patients with Chronic Heart Failure

FENG Qin-tao*, YANG Jing, ZHANG Yan, LYU Shang-zeng, MIAO Hua-wei
(Hebei Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Shengui Yixin decoction on plasma monocyte Toll-like receptors 4/nuclear factor kappa B (TLR4/NF- κ B) signal pathway in patients with chronic heart failure. **Method:** A total of 124 patients with chronic heart failure were divided into control group (50 cases) and treatment group (74 cases) by random number table. The control group was given routine western medicine therapy. The treatment group was given Shengui Yixin decoction for 4 weeks, 1 agent/day in addition to the therapy of control group. Heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVDD), and 6 minute walking distance (6 mWT), TLR4, NF- κ B, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin1 β (IL-1 β) mRNA and protein expressions in two groups before and after treatment were observed. Patients were followed up for 6 to 18 months after discharge. Rate of rehospitalization, fatality and the number of rehospitalization were compared between two groups. **Result:** Compared with control group, the total efficiency of treatment group increased significantly ($P < 0.05$). After the treatment, HR, LVDD,

[收稿日期] 20170524(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573698);河北省中医药管理局科研计划项目(2014025)

[通讯作者] *冯庆涛,硕士,主治医师,从事中医药防治心血管疾病研究,Tel:0311-69095269,E-mail:hxzhang76@163.com

TLR4, NF- κ B, TNF- α , IL-6 and IL-1 β mRNA and protein expressions of treatment group were significantly lower than those of control group; LVEF, 6 mWT of treatment group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). both groups showed alleviations compared with before hospitalization ($P < 0.05$). Rehospitalization rate, death rate and frequency of rehospitalization of treatment group were lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shengui Yixin decoction in treating patients with chronic heart failure can significantly inhibit TLR4/NF- κ B signal pathway and inflammation and improve the patients' cardiac function.

[**Key words**] chronic heart failure; Shengui Yixin decoction; Toll-like receptor 4; nuclear factor kappa B

慢性心力衰竭 (CHF) 是患者在原有慢性心脏疾病 (心肌梗死、炎症、心肌病等) 基础上出现的心脏收缩或舒张功能障碍, 是各种器质性心脏病的终末阶段, 发病率和病死率高^[1]。目前临床对 CHF 患者常采用强心、利尿、平喘等对症治疗, 但对于病程长或顽固性 CHF 疗效不甚理想, 患者的生存质量没有显著提高, 且长期服药药物不良反应重^[2]。因此, 对于 CHF 的治疗措施有待进一步改善, 寻找安全有效的治疗药物是当前急需解决的问题。

研究表明, 免疫炎症反应及炎症细胞浸润是 CHF 发生发展的病理机制之一, 炎症反应及其导致的血流动力学紊乱是促进心脏重构及心功能恶化的重要因素, 可作为反映病情进展及预后的独立预测因子。Toll 样受体 (TLRs) 是一类天然免疫受体, TLR4 是该家族的重要成员, 主要表达在单核巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞、内皮细胞和上皮细胞等参与宿主防御功能的细胞上^[3]。近年来研究发现, TLR4 介导的免疫炎症反应的激活促进了动脉粥样硬化、心肌缺血 (再灌注损伤) 等心血管疾病的发生、发展^[4]。核转录因子- κ B (NF- κ B) 是参与免疫炎症反应的重要转录因子, 能够调控肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素 (IL) 等炎症因子基因表达^[5]。现代研究发现, 中医药可通过多种途径治疗 CHF, 改善心功能, 但研究往往仅限于临床的初步观察, 对其机制研究甚少。参桂益心汤为本院治疗 CHF 的汤剂, 源于《伤寒论》中炙甘草汤, 人参甘草益心气, 以资血气生化之源, 桂枝辛行温通, 温心阳, 通心脉; 《金匱要略》中黄芪桂枝五物汤, 黄芪与桂枝配伍, 取其益气温阳之效; 结合河北省中医院实际, 在此基础上化裁, 组成参桂益心汤。本课题组前期临床观察到参桂益心汤治疗 CHF 患者疗效显著, 能够改善患者生活质量, 增强心肌收缩力, 减少心肌细胞损伤及延缓心室重构^[6]。本研究通过分子生物学技术方法观察参桂益心汤对 CHF 患者 TLR4/NF- κ B 信号通路及炎症的影响, 旨在为揭示参桂益心汤的心

脏保护作用提供分子机制方面的依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 12 月至 2014 年 8 月本院心内科诊治的心力衰竭患者 124 例, 均符合《2013 年中国成人慢性心力衰竭诊断和治疗指南的修订草案》相关诊断标准^[7], 按随机数字表法分为对照组和治疗组。对照组 50 例, 其中男性 32 例, 女性 18 例, 年龄 39 ~ 76 岁, 平均年龄 (59.22 ± 12.01) 岁, 病程 1 ~ 15 年, 平均病程 (4.92 ± 3.21) 年; 心功能分级 II 级 10 例, III 级 40 例; 冠心病 24 例, 高血压性心脏病 13 例, 扩张性心肌病 11 例, 风湿性瓣膜病 2 例。治疗组 74 例, 其中男性 44 例, 女性 30 例, 年龄 38 ~ 75 岁, 平均年龄 (57.35 ± 11.78) 岁, 病程 1 ~ 16 年, 平均病程 (5.32 ± 3.77) 年; 心功能分级 II 级 18 例, III 级 56 例; 冠心病 40 例, 高血压性心脏病 19 例, 扩张性心肌病 13 例, 风湿性瓣膜病 2 例。两组年龄、性别、病程、心功能分级及基础疾病构成比等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。试验期间, 两组均无脱落病例。此研究经河北省中医院伦理委员会批准, 批号 2013 伦批第 009 号。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 Framingham 诊断标准^[8], 主要标准, 阵发性夜间呼吸困难, 颈静脉怒张, 肺部啰音, 心脏扩大, 急性肺水肿, 第 3 心音奔马律, 颈静脉压升高 > 16 cmH₂O; 次要标准, 踝部水肿, 夜间咳嗽, 劳力性呼吸困难, 肝肿大, 胸腔积液, 肺活量降至最大肺活量的 1/3, 心动过速 (心率 > 120 次/min), 按心力衰竭治疗 5 d 内体重减少 > 4.5 kg。判断方法, 具有 2 项主要标准或具有 1 项主要标准及 2 项次要标准即可。

1.2.2 中医诊断标准 中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[9], 主证, 心悸气短, 胸胁作痛, 颈部青筋暴露, 肋下痞块, 下肢浮肿。次证, 面色晦暗, 唇甲青紫。舌诊, 舌质紫暗或有瘀点、瘀斑, 脉涩或结代。以上主证必备, 次证兼具 2 项者, 结合舌脉

即可诊断。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合 CHF 诊断标准;②符合中医气阴两虚血瘀水停的证候;③心功能分级 II ~ III 级;④年龄 35 ~ 70 岁;⑤所有患者均签订知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①恶性肿瘤,自身免疫性疾病患者;②严重肝、肾、血液系统疾病患者;③心源性休克、严重室性心律失常、心动过缓、房室传导阻滞、心包填塞、肺栓塞等疾病患者;④过敏体质者;⑤妊娠和哺乳期妇女。

1.4 治疗方法 两组给予卧床休息、低脂饮食,戒烟酒、吸氧、利尿剂,在此基础上,给予西医标准抗心衰药物治疗,包括贝那普利(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20030514),美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20050061),螺内酯片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H22301713),富马酸比索洛尔片(北京华素制药股份有限公司,国药准字 H10970082),地高辛等药物治疗,对照组同时给予芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z20040141),4 粒/次,3 次/d。每位患者具体用药组合剂量等治疗方案依据其实际病情。治疗组同时给予参桂益心汤,方剂组成:太子参 15 g,黄芪 10 g,丹参 10 g,葶苈子 15 g,泽泻 10 g,红花 10 g,桂枝 6 g,陈皮 10 g,泽兰 10 g,甘草 10 g。处方中所有药材均来源于河北省中医院门诊中药房,由河北省中医院药剂科程杰副主任药师鉴定为正品。以上各药均按量称取,加水浸泡 1 h 后,水煎 2 次共取汁 300 mL,分早晚 2 次服,2 周为 1 个疗程,服用 4 周。

1.5 观察指标 观察两组治疗前后心率(HR),左室射血分数(LVEF),左室舒张末期内径(LVDD),6 min 步行实验距离(6 mWT);分别在治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 2 mL,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,分离血清,采用实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)测定外周血单核细胞 TLR4, NF-κB 及下游炎症因子 TNF-α, IL-6, IL-1β mRNA 和蛋白表达。患者出院后随访 6 ~ 18 个月,观察两组再住院率、病死率及再住院次数。

1.6 试剂 trizol(美国 Invitrogen 公司,批号 79402);Trans Script™ One-Step RT-PCR Super Mix(大连宝生物有限公司,批号 RR047A);引物由生工

生物工程(上海)股份有限公司合成;蛋白定量分析试剂盒(美国 Pierce 公司,批号 23225);TLR4, NF-κB, TNF-α, IL-6, IL-1β 单克隆抗体(美国 Abcam 公司,批号分别为 ab13556, ab16502, ab6671, ab6672, ab9722)。

1.7 仪器 7300 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司);Mini protean 3 cell 型电泳仪, Criterion 型转膜仪, Gel Doc XR + 型凝胶成像分析仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.8 检测方法

1.8.1 心功能测定 采用飞利浦 iE33 型多普勒彩色超声诊断仪检测患者 HR, LVEF, LVDD;进行 6 mWT,嘱患者在标测好距离的走廊里尽量步行,测量其 6 m WT,若患者出现晕厥或心脏不适症状即终止试验。治疗前后分别进行 4 次测试,若 4 次结果差异 < 10%,取均值;若 4 次结果差异 > 10% 则增加测试 1 次。

1.8.2 Real-time PCR 检测 mRNA 表达 trizol 提取细胞总 RNA,按照试剂盒说明书进行逆转录反应,ABI 7300 型荧光定量 PCR 仪扩增。引物序列见表 1,用仪器自带的分析软件得到各样本、各基因扩增的 Ct,以 β-actin 为内参照基因,目的基因表达相对值 $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列(5'-3')	长度/bp
TLR4	上游 ACCTGTCCCTGAACCCCTATG	135
	下游 TTCTAAACCAGCCAGACCTTG	
NF-κB	上游 CTGTCTTTCTCATCCCATCT	150
	下游 ACACCTCAATGTCTCTTTCTG	
TNF-α	上游 ACCAGAGAAAGTCAACC	221
	下游 TTCCTTCACAGAGCAAT	
IL-6	上游 CCACTCACCTCTTCAGAACC	115
	下游 CCTCTTTGCTGCTTCACAC	
IL-1β	上游 AACCTCTCGAGGCACAAGG	187
	下游 GGCGAGCTCAGTACTTCTG	
β-actin	上游 GGTATCACCATTGGCAA	105
	下游 GAGTTGAAGCTAGTTTCGTGGA	

1.8.3 Western blot 检测蛋白表达 提取细胞总蛋白,半干法电泳转移至 PVDF 膜,10% 脱脂奶粉封闭 2 h。依次加入特异性 TLR4, NF-κB, TNF-α, IL-6, IL-1β 一抗(1:1 000)和辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG,

化学发光法显色、定影。用 UVP 软件扫描测定蛋白条带灰度值, β -actin 作为内参, 以目的蛋白与 β -actin 灰度值比值表示目的蛋白相对表达水平。

1.9 统计学处理 用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 *t* 检验进行分析, 计数资料用百分率表示, 两组比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组治疗后, 治疗组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组疗效高于对照组。见表 2。

表 3 两组患者超声心动图心功能指标, 6 mWT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of echocardiography cardiac function index, 6 mWT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HR/次/min	LVEF/%	LVDD/mm	6 mWT/m
对照	50	治疗前	101.23 ± 12.51	42.23 ± 2.91	62.13 ± 4.23	236.71 ± 34.15
		治疗后	86.02 ± 11.34 ¹⁾	53.44 ± 3.60 ¹⁾	58.24 ± 3.06 ¹⁾	307.26 ± 40.67 ¹⁾
治疗	74	治疗前	99.78 ± 10.26	41.29 ± 3.01	61.34 ± 4.98	240.44 ± 35.20
		治疗后	65.47 ± 8.75 ^{1,2)}	62.72 ± 3.38 ^{1,2)}	53.26 ± 2.86 ^{1,2)}	396.51 ± 48.25 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 ~ 6 同)。

2.3 两组患者 TLR4, NF- κ B mRNA 和蛋白表达比较 与治疗前比较, 治疗后对照组和治疗组 TLR4, NF- κ B mRNA 和蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$); 治

表 2 两组患者疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy between two groups after treatment

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	50	13	21	13	3	68.0
治疗	74	23	46	5	0	93.2 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 7 同)。

2.2 两组患者超声心动图心功能指标, 6 mWT 比较 与治疗前比较, 治疗后对照组和治疗组 HR, LVDD 显著降低, LVEF, 6 mWT 明显增加 ($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 治疗组 HR, LVDD 降低, LVEF, 6 mWT 增加 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 4 两组患者 TLR4, NF- κ B mRNA 和蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TLR4, NF- κ B mRNA and protein expressions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TLR4 mRNA	NF- κ B mRNA	TLR4/ β -actin	NF- κ B/ β -actin
对照	50	治疗前	1.98 ± 0.25	1.84 ± 0.23	1.80 ± 0.22	1.68 ± 0.21
		治疗后	1.32 ± 0.20 ¹⁾	1.26 ± 0.15 ¹⁾	1.14 ± 0.16 ¹⁾	1.09 ± 0.13 ¹⁾
治疗	74	治疗前	2.01 ± 0.28	1.89 ± 0.21	1.92 ± 0.25	1.75 ± 0.22
		治疗后	0.77 ± 0.12 ^{1,2)}	0.54 ± 0.08 ^{1,2)}	0.56 ± 0.08 ^{1,2)}	0.37 ± 0.06 ^{1,2)}

疗后与对照组比较, 治疗组 TLR4, NF- κ B mRNA 和蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。见表 4, 图 1。

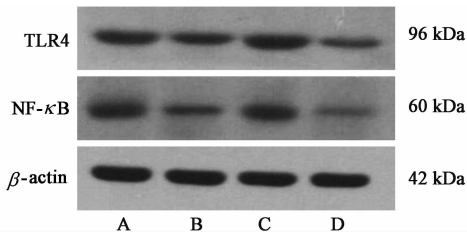
2.4 两组患者 TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA 和蛋白表

达比较 与治疗前比较, 治疗后对照组和治疗组 TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA 和蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$)。见表 5, 6, 图 2。

表 5 两组患者 TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA expressions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-6	IL-1 β
对照	50	治疗前	2.13 ± 0.30	1.99 ± 0.26	1.92 ± 0.12
		治疗后	1.39 ± 0.21 ¹⁾	1.32 ± 0.16 ¹⁾	1.20 ± 0.14 ¹⁾
治疗	74	治疗前	2.10 ± 0.29	1.96 ± 0.25	1.94 ± 0.14
		治疗后	0.71 ± 0.11 ^{1,2)}	0.58 ± 0.09 ^{1,2)}	0.54 ± 0.07 ^{1,2)}



A, B. 对照组治疗前、后; C, D. 治疗组治疗前、后 (图 2 同)

图 1 两组患者 TLR4, NF- κ B 蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of TLR4, NF- κ B protein expressions between two groups

达比较 与治疗前比较, 治疗后对照组和治疗组 TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA 和蛋白表达明显降低 ($P <$

表 6 两组患者 TNF- α , IL-6, IL-1 β 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of TNF- α , IL-6, IL-1 β protein expressions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α / β -actin	IL-6/ β -actin	IL-1 β / β -actin
对照	50	治疗前	1.90 \pm 0.23	1.73 \pm 0.20	1.69 \pm 0.18
		治疗后	1.07 \pm 0.13 ¹⁾	0.98 \pm 0.11 ¹⁾	1.00 \pm 0.11 ¹⁾
治疗	74	治疗前	1.85 \pm 0.21	1.71 \pm 0.24	1.60 \pm 0.20
		治疗后	0.48 \pm 0.05 ^{1,2)}	0.28 \pm 0.03 ^{1,2)}	1.31 \pm 0.16 ^{1,2)}

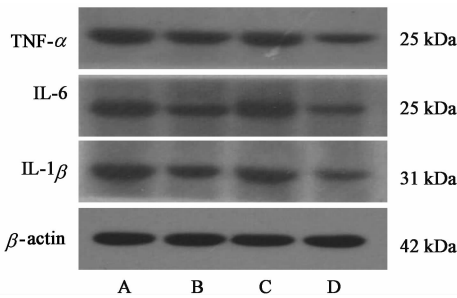


图 2 两组患者 TNF- α , IL-6, IL-1 β 蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoresis of TNF- α , IL-6, IL-1 β protein expressions between two groups

2.5 两组患者再住院率、病死率比较 经 6 ~ 18 个月随访, 治疗组再住院率、病死率较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者再住院率、病死率比较

Table 7 Comparison of rehospitalization rate and mortality rate between two groups 例 (%)

组别	例数	再住院	病死
对照	50	22(44.00)	13(26.00)
治疗	74	13(17.57) ¹⁾	5(6.76) ¹⁾

2.6 两组患者再住院次数比较 治疗组和对照组 2 年再住院次数分别为 (1.37 \pm 0.21), (2.23 \pm 0.34) 次, 治疗组再住院次数较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

2.7 不良反应 两组治疗过程中未发现明显不良反应。

3 讨论

TLR4 是人类发现的第 1 个 TLR 相关蛋白, 主要表达在单核细胞、中性粒细胞等免疫细胞上。基础和临床研究表明, CHF 发生、发展过程中涉及 TLR4 的过度表达, 后者通过介导一系列信号转导通路导致心脏功能进一步减退。MyD88 是 TLR 信号通路的下游效应分子, 其包含的死亡结构域与 IL-1 受体相关激酶 (IRAK) 的死亡结构域结合引起 IRAK 自身磷酸化, 通过活化 κ B 抑制物 (I κ B) 导致 NF- κ B

的激活和核转位, 并诱导 TNF- α , IL-6, IL-1 β 等炎症相关基因转录。TNF- α , IL-6, IL-1 β 主要发挥负性肌力作用, 还能够促使心肌细胞凋亡及心肌纤维细胞增生, 最终导致心肌重构而进一步损害心功能。此外, NF- κ B 激活后还能促使细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 转录及受损细胞间的黏附作用, 并进一步扩大炎症反应形成恶性循环^[10]。实验动物学研究发现, 抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的蛋白表达能够降低炎症因子水平, 从而对大鼠缺血 (再灌注损伤) 发挥保护作用^[11]。Riad 等^[12] 研究也证实, 靶向断裂 TLR4 的小鼠死亡率明显降低, 且心肌梗死后左心室重构进程也明显延缓。因此, TLR4/NF- κ B 炎症信号通路可能是治疗 CHF 的新靶点^[13-14]。

参桂益心汤中太子参补益脾肺, 益气生津; 黄芪益气利水; 丹参活血祛瘀; 葶苈子泻肺利水; 泽泻利尿消肿; 红花活血化瘀; 桂枝温阳化气; 陈皮调畅气机; 泽兰活血祛瘀, 行水消肿; 甘草调和诸药, 诸药合用, 共奏益气温阳、活血通络、利水消肿之功效。现代药理学研究表明, 黄芪具有提高免疫力、降压、抗氧化应激的功效^[15]; 丹参中的有效成分丹参酮具有活血、祛瘀、扩张冠脉、增强心肌收缩力的功效^[16]; 葶苈子中的七里香苷和伊夫单苷具有降低心率、增加心肌收缩力的功效^[17]。本研究证实, 参桂益心汤对 CHF 患者具有良好的治疗作用, 并改善患者预后, 且无明显不良反应。本研究以 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路为靶点, 旨在探讨参桂益心汤治疗 CHF 的分子机制。观察到参桂益心汤治疗后 TNF- α , IL-6, IL-1 β mRNA 和蛋白表达均明显降低, 表明炎症因子参与了心衰发生发展, 抑制炎症因子表达能改善慢性心衰。进一步观察到治疗后 TLR4, NF- κ B 表达下调, 表明参桂益心汤能够直接抑制单核细胞 TLR4 蛋白表达, 进而抑制了 NF- κ B 活化, 阻滞 NF- κ B 磷酸化释放进入细胞核, 调控炎症因子 NF- α , IL-6, IL-1 β mRNA 转录。

总之, 在常规治疗基础上加用参桂益心汤可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活减轻 CHF 患者的炎症反应, 从而提高心功能, 降低患者再住院率、病死率及再住院次数。本研究体现了中西医联合治疗 CHF 的综合优势, 从而为参桂益心汤治疗慢性心衰提供了理论依据和实验依据, 值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population [J]. J Geriatr Cardiol, 2014, 11

- (4):329-337.
- [2] 赵凯,李永健. 药物治疗心力衰竭新进展[J]. 重庆医学,2014,43(3):371-374.
- [3] 唐伦先,张华. Toll 样受体 2/4 在心脏疾病中的作用研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(12):3341-3343.
- [4] Den-Dekker W K, CHENG C, Pasterkamp G, et al. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209 (2): 314-320.
- [5] 王丹阳,朱广瑾,徐成丽. NF- κ B 在某些心血管疾病中的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2011, 31 (9): 1070-1073.
- [6] 冯庆涛. 参桂益心汤治疗慢性心力衰竭患者临床效果分析及其对超声学指标的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (17): 193-197.
- [7] 刘志军,姜晓. 2013 年美国心脏病学会基金会和美国心脏协会心力衰竭指南解读 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16 (1): 109-110.
- [8] Eugene Braunwald. 心脏学 [M]. 陈灏珠,译. 北京:人民卫生出版社,2001:407-426.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233.
- [10] SUN X, Feinberg M W. NF- κ B and hypoxia: a double-edged sword in atherosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181 (5): 1513-1517.
- [11] YANG J, LI Y, HU C. Ischemic preconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting Toll-like receptor 4/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *J Cent South Univ: Med Sci*, 2011, 36 (10): 972-978.
- [12] Riad A, Jager S, Sobirey M, et al. Toll-like receptor 4 modulates survival by induction of left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (10): 6954-6961.
- [13] ZHANG J, ZHANG J, YU P, et al. Remote ischaemic preconditioning and sevoflurane postconditioning synergistically protect rats from myocardial injury induced by ischemia and reperfusion partly *via* inhibition TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (1): 22-32.
- [14] Heiserman J P, CHEN L, Kim B S, et al. TLR4 mutation and HSP60-induced cell death in adult mouse cardiac myocytes [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20 (3): 527-535.
- [15] 李钦,胡继宏,高博,等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23 (2): 199-206.
- [16] 李春霞,余洁,陆远富,等. 丹参酮类心脑血管保护作用与机制的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35 (8): 542-546.
- [17] 孙志强,李超,吴源鸿,等. 南葶苈子提取液对心力衰竭大鼠心功能的影响 [J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16 (6): 427-430.

[责任编辑 张丰丰]