

· 学术探讨 ·

以中医理论指导的中药大品种临床定位案例研究 ——以益心舒胶囊为例

唐仕欢, 张晶晶, 杨洪军*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 临床价值是决定上市中成药产品的核心要素,明确上市中成药品种的临床定位,最大限度的发挥其临床疗效和价值,对于每一个中成药品种做大做强均具有现实意义。精确的临床定位不仅需要对其现有的文献和临床实践资料进行系统分析和总结,还需要详实的实验数据加以验证和考量,为其提供基础研究的科技支撑。本课题组提出“中医理论-临床实践-基础研究”三维整合技术将对其临床定位及其评价发挥重要作用。本文仅以益心舒胶囊为例探讨中医理论指导的中成药临床定位研究,在阐释冠心病(胸痹)中医病机演变的基础上,结合该品种组成药物的核心功效,认为益心舒胶囊具有补益宗气,安定神志,活血化瘀之功效,结合冠心病的病机演变,其更为合适的临床定位主要在冠心病心绞痛的反复发作,逐步呈现慢性心力衰竭之表现。在中医理论的层面进一步指出益心舒胶囊的临床再定位,并提出深入研究的关键点,为益心舒胶囊的机制研究和临床应用提供参考。在中药大品种临床定位的研究中,以方剂及其组成药物的核心功效为基础,在中医理论的指导下实现其临床定位的精准化分析,将充分发挥中医原创知识的价值,并引导中成药大品种基础研究的方向,发挥中医理论的原創指导作用;另一方面,其研究成果最终回归到中医体系,丰富和发展中医理论,必将促进理论的升华,为中医理论指导下的中成药大品种的精確临床定位提供范式。

[关键词] 中医理论; 临床定位; 中药大品种; 益心舒胶囊

[中图分类号] R2-0;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)15-0197-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191542

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190527.1333.007.html>

[网络出版时间] 2019-05-29 14:38

Case Study on Clinical Positioning of Large Varieties of Traditional Chinese Medicine (TCM) Guided by TCM Theory ——Taking Yixinshu Capsule as an Example

TANG Shi-huan, ZHANG Jing-jing, YANG Hong-jun*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The clinical value is the core factor for determining the products of Chinese patent medicines on the market. It is clear that defining the clinical positioning of Chinese patent medicines and maximizing their clinical efficacy and value are of great practical significance for each Chinese patent medicine. Precise clinical positioning not only requires systematic analysis and summarization of existing literature and clinical practice data, but also requires verification and proof from detailed experimental data, thus to provide scientific support for basic research. In this research, a three-dimensional integration strategy of "traditional Chinese medicine (TCM) theory-

[收稿日期] 20190415(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673700);国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09201021-009);国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2015CB554406)

[第一作者] 唐仕欢,博士,副研究员,从事基于临床的中药新药处方筛选研究,Tel:010-64032656,E-mail:shtang@icmm.ac.cn

[通信作者] *杨洪军,博士,研究员,从事中药新药设计及大品种培育研究,Tel:010-64032656,E-mail:hjyang@icmm.ac.cn

clinical practice-basic research" was proposed to play a vital role in clinical positioning and evaluation of Chinese patent medicines. Yixinshu capsule was taken as an example to discuss clinical positioning of Chinese patent medicines under the guidance of TCM theory. Based on the interpretation of the evolution of the pathogenesis of coronary heart disease (thoracic obstruction), combined with the core efficacy of the drug composition, the effect of Yixinshu capsule in benefiting Zongqi, calming midnd, improving blood circulation and eliminating blood stasis was identified, which was suitable for treatment for the recurrent episodes of angina pectoris, and emergency of symptoms of chronic heart failure. At the level of TCM theory, the clinical positioning of Yixinshu capsule was further defined, and the key points of in-depth research were proposed to provide reference for the mechanism research and clinical application of Yixinshu capsule. Based on the prescription and its score functions, precise analysis of clinical positioning of large varieties of TCM under the guidance of TCM theory, on the one hand will give full play to the value of TCM original knowledge and guide the basic research of Chinese patent medicines, on the other hand the research results will enrich, benefit and sublimate the TCM theory, and finally provide a critical paradigmatic for the clinical positioning of large varieties of TCM under the guidance of TCM theory.

[Key words] traditional Chinese medicine theory; clinical positioning; large varieties of traditional Chinese medicine; Yixinshu capsule

临床价值是决定上市中成药产品的核心要素,“精准化”的临床定位是凸显临床价值的前提条件。我国已经上市的大部分中成药品种来源于临床实践的经方或验方,具有良好的临床基础和应用,但由于我国新药审批制度等历史原因,这些品种对于现代药物研究开发所要求的前期研究工作相对薄弱,相应的科技支撑显得不足,导致中成药的健康价值未能充分体现和彰显。与此同时,现有中药品种普遍存在临床定位不清,药品说明书中描述的适应病证宽泛、临床评价不规范等问题,导致品种的临床优势不明,难以做到错位竞争,影响品种做大做强^[1]。因此,进一步明确上市中成药品种的临床定位,最大限度的发挥其临床疗效和价值,对于每一个中成药品种做大做强均具有现实意义^[2]。

对于中成药宽泛的临床适应症如何进一步精确细化其应用指征,提出“中医理论-临床实践-基础研究”三维整合技术^[3]将对其临床定位及其评价发挥重要作用。精确的临床定位不仅需要对现有的文献和临床实践资料进行系统分析和总结,还需要详实的实验数据加以验证和考量,为其提供基础研究的科技支撑。因此,源于经典名方的中成药品种要充分重视中医理论、临床实践、基础研究 3 个维度。其中,以方剂及其组成药物的核心功效为基础,在中医理论的指导下实现其临床定位的精准化分析,将充分发挥中医原创知识的价值,并引导中成药大品种基础研究的方向,发挥中医理论的原创指导作用;另一方面,其研究成果最终回归到中医体系,丰富和发展中医理论,必将促进理论的升华。本文以益心舒

胶囊为例探讨中医理论指导的中成药临床定位研究,以期为中医理论指导下的中成药大品种的精确临床定位提供范式。

益心舒胶囊由人参片、麦冬、五味子、黄芪、丹参、川芎、山楂等药物组成,具有益气复脉,活血化瘀,养阴生津的功效,主要用于气阴两虚,瘀血阻脉所致的胸痹,症见胸痛胸闷,心悸气短,脉结代;冠心病心绞痛见上述证候者。研究表明,该药物在冠心病心功能不全、冠心病焦虑抑郁状态、冠心病心绞痛等方面的治疗取得一定疗效^[4-8]。虽然如此,用于冠心病心绞痛的中成药品种繁多,该品种个性特点不突出,差异化不明显,其临床适应症仍然有待于进一步精准并加以明确。基于此,本文在阐释冠心病(胸痹)中医病机演变的基础上,结合该品种组成药物的核心功效,仅在中医理论的层面进一步探讨中成药益心舒胶囊的临床再定位,并提出深入研究的关键点,为益心舒胶囊的机制研究和临床应用提供参考。

1 冠心病的中医病机认识

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是指冠状动脉粥样硬化、痉挛使血管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏急性病症,具体病症可有心绞痛、心肌梗死、心律失常、心肌衰竭等。关于冠心病的中医病机认识尚未达到统一,不同学者提出不同的认识。如认为,冠心病(胸痹)之中医病因病机早期以心气(阳)虚,痰瘀阻滞血脉为主;中晚期可发展为心气(阳)损伤、痰瘀闭阻心脉^[9]。也有学者提出“虚、郁、瘀、痰、毒”的致病因素,虚证

是冠心病发病的基础,瘀阻脉络是冠心病发病的关键环节,并强调了“虚、郁、瘀、痰、毒”在冠心病的发病中并不是单一存在的,往往是相互作用,反复交杂^[10]。在其病程进展中,冠心病的病机规律不仅仅在于瘀血阻滞心脉,更多的是与痰、毒、瘀密切相关,是一个动态发展变化的过程,存在“因瘀致毒”的病因病机^[11-12]。

目前普遍认为冠心病属于慢性疾病,存在复杂的发病机制,包括的疾病亚型较多,合并症变化多样,且由于疾病发展的阶段不同,其临床表现不一,但病机转化基本一致。即该病以“阳微阴弦”为基本病机,是本虚标实之证,本虚为气、血、阴、阳亏虚,心脉失养;标实为寒凝、气滞、血瘀、痰浊等痹阻胸阳、阻滞心脉。证候要素离不开血瘀证、气虚证、阴虚证、痰浊证、气滞证、阳虚证、寒凝证等^[13-14]。从冠心病病机演变规律进行阐述,即阳微阴弦为冠心病病性总括,痰瘀相兼互结为冠心病基本病机并贯穿始终^[15]。

2 益心舒胶囊核心功效分析

益心舒胶囊由人参片、麦冬、五味子、黄芪片、丹参、川芎、净山楂等组成,由生脉散为核心,并加用了益气圣药黄芪,具有补益宗气的功效,综合了生脉散和升陷汤之意,只是升陷之力不如升陷汤。生脉散,出自医家张元素之《医学起源》:“麦门冬,气寒,味微苦甘,治肺中伏火,脉气欲绝,加五味子、人参片二味,为生脉散,补肺中元气不足。”从中可以看出,此方为肺中元气不足、脉气欲绝而设。之后在《内外伤辨惑论》《医学纲目》《古今医鉴》等医籍中均有记载,并有所发挥,作为治疗暑热汗多、耗气伤液之代表方。明代吴昆所著《医方考》则指出此方主治“正气少,邪气多,多喘少言”。通常认为,生脉散功效为益气复脉,养阴生津为主,但仔细分析,生脉散乃补益宗气之代表方。理由如下:①本方的最初记载为补益肺中元气,在《医方考》中进一步说到“多喘少言”,说明本方具有补益肺气之功。②本方人参、麦冬、五味子三药均可入心经,人参能“安精神,定魂魄,止惊悸”(《神农本草经》),麦冬“补心气之劳伤”(《本草新编》),五味子“入心而补肺”(《本草纲目》)心主血脉通神明,三药合用正是可以补心安神,且在心系疾病中广泛应用^[16]。③生脉散既可补益肺中元气,又可补益心气,安神定志,而宗气为心肺之合气,重在参与心肺之心搏和呼吸,生脉散的功能正为宗气而设,补肺气而调呼吸,益心气而行血脉。因此,生脉散为补益宗气之代表方,也为宗气不

足而定的基础方剂。升陷汤出自张锡纯《医学衷中参西录》,由黄芪片、知母、北柴胡、升麻、桔梗组成,不仅可以补益宗气,而且具有升提之力,为宗气亏虚到一定程度,出现下陷表现而设,为升补宗气之代表方。宗气亏虚,推动乏力,必然导致血运不畅,瘀血内停,正如王清任《医林改错》提出:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,因此,少佐丹参、川芎,活血化瘀,配伍山楂,既可消食和胃,与黄芪、人参片、麦冬合用,补益脾胃,运化水谷,升清阳气,达到补益宗气之源,又可活血散瘀,助力丹参和川芎活血。此外,本方人参片、麦冬、五味子、丹参均可入心,补益心气,安定神志。纵观全方,补益宗气,安定神志,活血化瘀,养阴复脉,可以广泛用于宗气不足引起的心肺及脾胃病变。

3 益心舒胶囊临床再定位的思考

如上所述,益心舒胶囊含有生脉散和升陷汤之意,并加用了活血之川芎、丹参、净山楂,具有补益宗气,安定神志,活血化瘀之功效,结合冠心病的病机演变,其更为合适的临床定位主要在冠心病心绞痛的反复发作,逐步呈现慢性心力衰竭之表现,如胸闷、胸痛、气短、乏力、心悸、头晕、汗出等宗气亏虚之证。具体可从以下3个方面进行阐述。

3.1 基于冠心病中医病机演变的临床定位 冠心病以“阳微阴弦”为基本病机,是本虚标实之证,本虚为气、血、阴、阳亏虚,心脉失养;标实为寒凝、气滞、血瘀、痰浊等痹阻胸阳、阻滞心脉。证候要素离不开血瘀、气虚、阴虚、痰浊、气滞、阳虚、寒凝等。在冠心病的整个发病过程中,经历了由实转虚的不同阶段,早期的症状主要表现在郁滞,包括寒凝、气滞、血瘀、痰浊等阻滞心脉,随着病情的进展,逐步损伤其正气,导致气虚,最后气损及阳、阴损及阳,气血阴阳皆不足,出现虚损状态,与其相对应的病理过程表现在心脉郁滞不通,心功能逐步下降,出现慢性心力衰竭的趋势。心衰的基本中医证候特征为本虚标实、虚实夹杂。本虚以气虚为主,常兼有阴虚、阳虚;标实以血瘀为主,常兼痰、饮等,发病过程可用气虚血瘀统驭^[17]。不同的病程阶段,应用不同的治法方药,而在郁滞夹虚的阶段,既要补虚,又要通滞,此阶段的治疗原则与益心舒胶囊所代表的方义基本一致。因此,基于冠心病的病机演变,益心舒胶囊适用于冠心病反复发作后出现慢性心力衰竭的阶段。

3.2 基于益心舒胶囊核心功效的临床定位 益心舒胶囊由生脉散为核心,并加用了活血之品,其核心功效表现在补益宗气,活血化瘀,对于宗气不足,血

脉不畅,心肺功能下降的患者是其主要的适应症。对于冠心病而言,反复发作,正气不足,瘀血贯穿始终,尤其对于老年人,正气已衰,心肺功能下降,宗气不足出现胸闷、胸痛、气短、乏力、汗出等临床表现。冠心病反复发作影响心功能,出现慢性心力衰竭阶段,其病机特点不仅表现在心功能的失常,还有肺系的功能受阻,符合中医宗气功能的失调,因此,基于益心舒胶囊的核心功效,其精准的临床定位表现在宗气亏虚,血运不畅,也正是冠心病出现慢性心力衰竭阶段。

3.3 基于基础研究结合的临床定位 前期的实验研究表明,基于多个生物标志物的特征组合,通过利用人源化诱导多能干细胞分化的心肌细胞,并经内皮素-1 诱导的心衰体外细胞模型,以及体内冠状动脉结扎致心衰大鼠模型,对益心舒胶囊抗心衰作用开展了研究。研究表明,益心舒胶囊能提高心衰大鼠的射血分数,改善其心功能,表明益心舒胶囊对心力衰竭产生良好的心脏保护作用。深入研究显示,对于伴随有 FABP3 和 CKAP5 升高的心衰可具有显著的药理效应,可以作为其精准应用于抗心衰时的生物标志物指征^[18]。此项研究为益心舒胶囊的精准临床定位提供了依据和支撑,与中医理论及冠心病心力衰竭的病理分析基本一致。当然,后续需要临床更多的证据加以验证。

4 益心舒胶囊临床再定位的深入研究

4.1 益心舒胶囊的临床应用再定位的循证研究

益心舒胶囊既有的临床应用为气阴两虚,瘀血阻脉所致的胸痹,症见胸痛胸闷,心悸气短,脉结代;冠心病心绞痛见上述证候者。目前,该药物在冠心病的相关临床研究中取得肯定的疗效,并见到相关的临床报道。但这种临床适应症仍然具有一定的宽泛性,缺乏精确性。如前所述,益心舒胶囊综合了生脉散和升陷汤之意,具有补益宗气,安定神志,活血化瘀,养阴复脉之功效,可以作为冠心病慢性心力衰竭的基础方剂。有学者提出,从慢性心力衰竭早期患者乏力、气短、心悸,动则加剧,属上焦心肺之气虚即宗气虚,处于心功能分级Ⅱ,Ⅲ级阶段。在宗气虚的基础上,还可出现瘀血、痰浊、阳虚等兼证。随着心衰加重,心功能进一步减退。当患者出现休息状态时仍有呼吸困难,或夜间阵发性呼吸困难,甚至出现急性肺水肿,这时患者辨证就应该属于中医的“宗气下陷”,属于心功能分级Ⅳ级或患者出现“急性肺水肿”的阶段^[19]。因此,益心舒胶囊可用于慢性心力衰竭心功能分级Ⅱ,Ⅲ级阶段。以此为适应症,组

织专家进行顶层设计,开展多中心临床实验加以验证,寻找循证证据,可为益心舒胶囊的精确定位提供依据。

4.2 益心舒胶囊实验研究的切入点 从益心舒胶囊的药物组成及功效分析,结合中医宗气理论,以慢性心力衰竭为模型,可从以下几个方面进行深入研究。

以交感/副交感为切入,重视中医“神机”的整体调控。中医认为,“得神者昌,失神者亡”(《黄帝内经·素问·移精变气论》)。神机的调控作用,正是中医研究者所关注的。神志安定在疾病的治疗中具有相当重要的作用,心脑血管疾病治疗时尤为重视。神机散乱,不能统摄气血津液,则流散无穷,升降出入全废,气脱、瘀血、出血、水肿、汗出等症皆可出现。益心舒胶囊中人参片、麦冬、五味子、丹参等均可以入心经,能补益心气心阴,宁心安神,对神机具有很好的调节作用。现代研究表明,心脏受到大脑、脑干或脊髓发出的交感神经和副交感神经的双重支配,在心脏疾病的发生发展过程中起着重要作用。在心脏组织中,随着心肌的缺血、损伤、坏死和重构,同一区域的交感神经也随之发生一定程度的损伤、坏死和重构^[20]。中医“神机”的认识与神经支配存在一定的关联,因此,以本方为研究对象,采用网络药理学、化学生物学等方法深入探讨其对交感/副交感神经的调控作用,从离子通道、受体、相关蛋白质等方面进行研究,揭示其作用机制。

以血容量为切入,重视中医“水液”的调节作用。由于慢性心力衰竭导致异常的水、钠潴留,甚则出现水肿,导致血液循环中的血容量相对不足,血液黏稠度增加,类似中医气阴两虚,夹有瘀血,而同时出现水液泛滥,成痰成饮。此时的治疗不能简单的利尿以减少血容量,中医的益气活血,养阴利水最为合拍,目的不在于利尿,而在于使水液归于常道,需要利水不伤正,补益不碍邪。益心舒胶囊的组方中,麦冬配伍黄芪和人参片,大补宗气,利水消肿,养阴生津,正如丁元庆教授认为,麦冬以其甘寒柔润之特长,补气以助气化,益阴而滋水源,清热则能肃通水道,利水又能开水湿之去路,故有利水消肿、通利小便之功。山东中医药大学卢尚岭教授重用麦冬救治心力衰竭尿少水肿的患者,取得良好疗效^[21]。水液代谢失常,溢于肌肤,而成水肿,也可从腠理而出,而成汗液,宗气亏虚,固摄无力,津液外泄,大汗淋漓,急需益气生脉,养阴敛汗固脱,本方所含生脉散加黄芪即有此意。因此,宗气亏虚的水液代谢失

常,或病痰饮,或成汗证,益心舒胶囊皆可应用,加上本方可以安神定志,其作用机制除了影响心肌收缩力以外,还有可能影响了交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进水、电解质之间的交换,恢复正常的水液分布、代谢和排泄,值得深入研究。

以肌肉为切入,重视中医“宗气”的协调作用。慢性心力衰竭的过程中,出现乏力,气短或喘促,动则加重、心悸等表现,心肺功能受到影响,与膈肌、肋间肌、腹肌等为主组成的呼吸肌,以及心肌、血管平滑肌、支气管平滑肌等的协调紧密相关。从中医的角度分析,这与脾肺心三脏进行关联,正好是宗气的整体协调作用失常的表现。中医药治疗慢性心力衰竭的研究中,不仅需要关注心血管本身的变化,如心肌收缩力、血管平滑肌舒缩等,也应该关注呼吸肌的影响调节。研究表明,慢性心力衰竭人群中,外周骨骼肌肌力及呼吸肌肌力均明显下降,可导致患者的运动耐力及生活质量的进一步下降,出现预后恶化,为此,提出针对心力衰竭的患者进行吸气肌肌力的训练,从而提高患者的生活质量,延缓或控制心力衰竭^[22]。益心舒胶囊的药物组成中,人参片、黄芪、麦冬等药物健脾补肺养心,调益宗气,而根据“脾主肌肉”和“肺主治节”的相关理论,该方不仅对心肌有影响,而且对其他肌肉也有影响,尤其是宗气所主的且影响心肺功能的呼吸肌肌群。值得从细胞内钙调节、膈肌结构改变、肌球蛋白、肌张力等角度进行深入研究,以揭示益心舒方及中医“宗气”的整体作用机制。

[参考文献]

[1] 张伯礼,范晓辉,刘洋,等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3797-3800.

[2] 商洪才,张伯礼,李幼平. 上市后中成药再评价临床定位的原则和方法——基于循证医学的理念[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 887-890.

[3] 杨洪军,黄璐琦. 经典名方的研发——中医药传承发展的突破口之一[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 775-779.

[4] 顾宁,黄燕,汪静,等. 益心舒胶囊对冠心病心功能不全患者心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 142-144.

[5] 裴娟慧,李茂荣,甘丰. 益心舒胶囊对冠心病致舒张性心功能不全的临床疗效观察及心率变异性的影响[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2016, 4(4): 228-230.

[6] 宋海萍,赵国定. 益心舒胶囊治疗慢性充血性心力衰

竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(2): 133-134.

[7] 罗静,王明生,刘群,等. 益心舒胶囊治疗冠心病患者焦虑抑郁状态临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 100-101.

[8] 周江,郭靖涛,王青雷,等. 益心舒胶囊治疗心绞痛的临床观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 394-395.

[9] 崔源源,高铸焯,史大卓. 冠心病(胸痹)气虚痰瘀互结病机辨析[J]. 北京中医药, 2014, 33(2): 117-119.

[10] 王永刚,齐婧,钟伟,等. 冠心病中医病因病机的认识与探索[J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1449-1453.

[11] 刘建勋,林成仁,任建勋,等. 小型猪痰瘀互结证冠心病“痰、毒、瘀”病机演变规律的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4138-4143.

[12] 刘龙涛,陈可冀,付长庚,等. 从“因瘀致毒”谈冠心病的病因病机[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(11): 1378-1881.

[13] 王阶,陈光. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 447-450.

[14] 王阶,熊兴江,邢雁伟,等. 冠心病血瘀证标准规范,生物学基础及循证评价——基于病证结合的“证候”研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 1-6.

[15] 胡镜清. 病机兼化理论框架下的冠心病病机解析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 4-8.

[16] 孙云,刘持年. 生脉散源流、衍化及应用[J]. 山东中医学院学报, 1996, 20(5): 320-324.

[17] 冠心病中医临床研究联盟,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中华中医药学会心病分会,等. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.

[18] WEI J Y, GUO F F, ZHANG M Y, et al. Signature-oriented investigation of the efficacy of multicomponent drugs against heart failure [J]. FASEB J, 2018, doi: 10.1096/fj.201800673RRR.

[19] 单春妹. 升补宗气法在心力衰竭治疗中的应用[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(4): 218-219.

[20] 程立君,李广平. 交感神经节在支配心脏中的作用研究进展[J]. 生命的化学, 2016, 36(4): 482-486.

[21] 丁元庆. 麦冬治疗水病的古今应用与机理探讨[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(9): 568-570.

[22] 阿克胡·阿勒马斯,赵威,张福春. 心力衰竭患者心脏康复应关注呼吸肌肌力[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(6): 438-441.

[责任编辑 孙丛丛]