

生脉注射液治疗心力衰竭的作用机制研究进展*

宋艳坤¹ 徐晓燕¹ 包 宇¹ 王永霞^{2△}

(1.河南中医药大学,河南 郑州 450046;2.河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

中图分类号:R541.6⁺1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2023)03-0552-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.031.046

【摘要】 本文通过对生脉注射液药理作用的文献进行简要分析,得出生脉注射液能够通过改善线粒体功能、抑制心室重构、保护血管内皮功能、减轻心肌细胞炎症反应等方面改善心力衰竭相关症状。目前对于生脉注射液药理作用方面的研究主要集中在单味药物及其单个药理作用上,虽然其能够改善心力衰竭症状,但仍有部分作用机制未能明确阐述,未来如果能够建立模块联合方式,整合多通道药理作用靶点,将会为生脉注射液的药理作用及临床应用研究提供一定的帮助及参考意义。

【关键词】 生脉注射液 心力衰竭 药理研究 作用机制 综述

心力衰竭是众多心血管基础疾病引起的心血管结构或者功能变化,导致微循环血量不足的末期心血管病变。其发病率逐年增高,最新调查结果显示,国内心力衰竭的发病率已经远超1%,而且这个数字在不断上涨^[1];在发达国家,这个数字更高,据权威专家预测,美国心力衰竭患者在2030年将会达到800万^[2]。目前西医主要采取标准治疗方法(金三角或者新四联):1)ARNI(或ACEI/ARB);2) β 受体阻断剂;3)醛固酮受体拮抗药(MRAs);4)SGLT2抑制药。中医记载中虽无心衰病名,但对心衰相关症状有着详细的描述,可见于“心胀”“水病”“心水”“心痹”等病名。中医认为其发病机制较为复杂,多由他病累及心脏,辨证多为气阴两虚、阳虚水泛、心血瘀阻证等^[3]。生脉注射液在推荐指南中为1B类药物,属于心力衰竭常用药物^[4]。其首见于金代张元素《医学启源》中生脉饮,又名生脉散,是由红参、麦冬、五味子经过现代制药技术提炼而成的灭菌水溶液^[5]。

1 生脉注射液的物质基础研究

红参、麦冬、五味子均有益气之功效,3药相辅相成,构成生脉饮,进而演变为生脉注射液。

1.1 红参化学成分 红参最早出现在明代陈嘉谟著作《本草蒙筌》里,是人参的炮制品之一,性甘、微苦、温,归脾、肺、心、肾经,具有大补元气,复脉固脱,益气摄血的作用,临床上常用于体虚欲脱、肢冷脉微、气不摄血、崩漏下血等症状。现代基础研究发现:红参的活性成分众多,主要包括皂苷类、挥发油类、糖类、氨基酸类、微量元素等^[6]。1)皂苷类:主要包括达玛烷型四环

三萜类、齐墩果酸型五环三萜类^[7]。2)挥发油类:主要包括萜类、芳香族化合物及其含氧衍生物。3)糖类:红参中糖类成分较多,而且与人参本身所含糖类含量无明显差异。4)氨基酸类:研究表明精氨酸双糖苷(AFG)、精氨酸单糖苷(AF)等具有改善微循环、抗氧化、抗疲劳、增强免疫功能等药理活性,同时红参中三七素能够降低药物的毒性。5)红参中微量元素虽然含量不多,但种类较为丰富^[8]。

红参作为治疗心血管疾病的常用中药,具有抗心肌缺血、抗缺血-再灌注损伤、抗血栓、抗心律失常、抑制心肌肥大、抗氧化的作用;同时还能够增强免疫力、抗衰老、抗疲劳、抗糖尿病、抗肝肾毒性以及抗过敏等作用。红参中人参皂苷的主要包括Rg1、Re、Rf、Rb1、Rc、Rb2、Rd、Rg2、Rb3^[9]。研究表明人参皂苷Rb3通过减少缩血管物质含量,改善心室重构的发生,降低血浆中血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血浆内皮素(ET)及心肌AngⅡ含量,抑制肾素-血管紧张素系统活性,从而延缓心室重构进程,改善心力衰竭的症状^[10]。人参皂苷Rg1可降低ISO诱导的细胞体积增大,蛋白合成增加,增加ISO诱导的线粒体膜电位降低,增加Bcl-2蛋白表达,降低Bax蛋白表达^[11]。

1.2 麦冬的化学成分 麦冬属于百合科,性甘、微苦、微寒,归胃、肺、心经,具有养阴生津,润肺清心之功效,临床上多用于胃阴虚证、肺阴虚证、心阴虚证。基础研究表明,麦冬的提取物主要包括甾体皂苷类、高异黄酮类、多糖类3种。1)甾体皂苷类:它是麦冬的主要活性部位之一,主要包括螺甾烷醇型和呋甾烷醇型,少数是呋甾烷醇型皂苷。2)高异黄酮类:同属于麦冬活性部位,并且是黄酮类化合物中较为特殊的一种。3)多糖类:麦冬中含有糖类种类较多,由单糖和低聚糖类化

*基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1707402)

△通信作者(电子邮箱:wychzhq@163.com)

合物组成,同时包含果糖和多量的低聚糖类^[12]。

麦冬及其提取物具有抗心脑血管疾病、抗衰老、抗炎、抗肿瘤以及免疫调节、保护心肌细胞、清除氧自由基、降低血糖、抗氧化、抗过敏、保护外分泌腺等方面的药理作用。麦冬中含有的鲁斯可皂苷元(Ruscogenin)能够与TP1A1发生作用;麦冬皂苷A不仅能与TP1A1发生作用,同时也能与TNF和PIK3CG发生作用^[13],从而达到改善心力衰竭症状的作用;麦冬皂苷D通过增强心血管功能和抗氧化能力,从而保护血管内皮细胞凋亡、防止钙离子内流增加,对心脑血管和血液系统有广泛的药理作用^[14]。通过对Fan等^[15]研究分析,发现麦冬多糖减轻ISO所致心肌细胞损伤的机制可能是通过提高内源性抗氧化因子来实现的;此外麦冬皂苷D可通过诱导CYP2J3,增强SERCA2a与PLB靶点之间的相互作用,增强内质网钙调蛋白SERCA2a活性,增加内质网钙离子水平,从而改善大鼠心肌细胞心衰症状^[16]。

1.3 五味子的化学成分 五味子是东北地区的道地药材,其性酸、甘、温,归肺、心、肾经,主要作用是收敛固涩、益气生津、补肾宁心。临床上多用于久虚咳喘、自汗盗汗、遗精滑精、久泻不止、津伤口渴、消渴、心悸、失眠、多梦等症状。五味子的化学成分主要包括木脂素类、挥发油类、多糖类,同时含有少量机酸类和三萜类。1)木脂素类:木脂素类能够分离出联苯环辛二烯木脂素类、螺苯骈呋喃联苯环辛二烯木脂素类、4-芳基四氢萘木脂素类、2,3-二甲基-1,4-二芳基丁烷木脂素类、2,5-二芳基四氢呋喃类木脂素类。2)挥发油类:五味子中挥发油类包括丰富的萜类和芳香族成分以及脂肪类化合物^[17]。3)多糖类:研究发现五味子中多糖成分种类众多,包括鼠李糖、半乳糖醛酸、半乳糖、阿拉伯糖和葡萄糖^[18]。

五味子及其提取物对胃肠道有一定的防护作用^[19],同时对于中枢神经系统性疾病有抗氧化、抗细胞凋亡、镇静、催眠、止咳、保肝、保护心血管等作用,对癌细胞有抑制作用^[20]。有学者通过大鼠实验研究发现,五味子中五味子乙素可以通过抑制转录因子6(ATF6)和PKR样ER激酶(PERK)的表达通路,减轻内质网应激诱导的细胞凋亡,对心肌I/R损伤起到保护作用^[21];五味子乙素能够抑制脂多糖(LPS)的表达,进而抑制Traf6/NF- κ B信号通路的活化,达到保护心肌细胞的作用^[22];此外五味子乙素还能够通过激活Jak2/Stat3信号通路达到保护心肌细胞的作用^[23]。

由此表明,生脉注射液中单个药物化学成分对于保护心血管、改善心肌方面均有一定的疗效,因此在一定的程度上能够治疗心力衰竭。

2 治疗心力衰竭的药理作用

2.1 抑制心室重构 西方医学认为,心室重构是心力衰竭发生发展的基本机制。研究发现心室重构导致心

力衰竭发生的病机主要包括:肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统、炎症因子、细胞凋亡、内皮功能、组织形态学以及细胞外基质胶原生成与降解等^[24]。

在心力衰竭的发生发展过程中,心脏负荷加重会激活多种神经体液系统,最具代表性的是交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统^[25],但是一旦RAAS和SNS系统被过度激活就会导致血管阻力加重、心肌细胞受损、心功能恶化,恶化的心肌细胞进一步激活RAAS和SNS系统,形成恶性循环。研究显示,生脉注射液能显著降低Ang II水平,从而抑制醛固酮的生成,阻断RAAS循环系统的过度激活,逆转心室重构,延缓心衰的发展。

从另一方面来讲,炎症细胞因子、缺血缺氧或者负荷过重都会引起心肌细胞的凋亡,从而激活神经内分泌系统,使得其余心肌细胞进一步肥大和胶原产生,导致心肌细胞纤维化。生脉注射液通过促进腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化来抑制Ang II诱导产生的心肌细胞肥大及细胞凋亡,从而抑制心室重构^[26-27]。生脉注射液可以通过AKT和ERK1+2途径减轻心肌细胞的氧化应激引起的损伤,起到保护心肌细胞的作用^[28]。

2.2 保护血管内皮功能 血管内皮是血管壁和血流之间的一道屏障,其与心力衰竭有着密切的关系,血管内皮的舒张和收缩功能主要受活性物质介导,以血清血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)和内皮素为代表。生脉注射液能够显著降低心力衰竭患者血管内皮中血清VEGF、ET水平,增高NO水平^[28],有效抗氧化,从而达到改善心衰患者内皮功能的作用^[29]。

2.3 改善线粒体功能 心脏消耗的ATP大部分来自线粒体的氧化新陈代谢,线粒体是占据成年心肌细胞体积约三分之一的细胞器,又被称为细胞的“动力源”。心力衰竭时,心肌细胞的凋亡与线粒体密不可分,尤其是钙超载相关的心肌细胞坏死。线粒体通过调节氧化还原状态、基因突变、氧化应激反应为生化反应提供辅助因子以及产生信号转导配体来调节细胞信号。最新的相关研究发现,SERCA2a基因作为线粒体与心力衰竭的靶点,在一定程度上能够影响线粒体K⁺通道,进而调节线粒体细胞中钙离子循环,改善心肌细胞^[30]。生脉注射液能够增强心肌收缩力,抑制心肌细胞膜活性,同时降低氧自由基过氧化,抑制Na⁺-K⁺-ATP酶活性,促进钙离子内流,提高心排量,改善心功能^[31]。生脉类方可抑制缺氧缺糖(OGD)损伤的H9c2心肌细胞线粒体介导的凋亡。提示ESMS调节Ca²⁺稳态,通过钙-钙调神经磷酸酶介导的Drp1信号通路抑制线粒体介导的细胞凋亡,从而减轻心肌梗死所致的心衰^[32]。

2.4 减轻细胞的炎症反应 系统性炎症是急性和慢性心力衰竭的共同病理特征,心力衰竭中hs-CRP值明

显升高, TNF- α 诱导心肌细胞肥大, 激活金属蛋白酶, 抑制金属蛋白酶抑制剂, 导致心肌纤维化。现代研究发现, 血清 irisin、hs-CRP、TNF- α 与心衰都有不同程度的关联^[33]。白细胞介素为反映心衰的一个重要因素, IL-6 等相关炎性因子能够通过鸟氨酸途径阻止钙离子内流, 产生负性肌力作用, 诱导心肌细胞受损或者凋亡, 从而加重心衰。生脉注射液能够明显改善心力衰竭大鼠模型炎性因子 IL-6 和 CRP 水平^[34]。同时临床研究也发现, 生脉注射液能够改善患者炎性因子 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平, 达到改善心肌细胞的作用^[35]。

2.5 改善心室复极及降低 Q-T 离散度 QT-d 表示心室复极的时间长短, QT-d 的延长一般表示心室心肌细胞复极速度减慢, 反映心室复极的紊乱程度。相关研究发现 QT 离散度与心力衰竭的严重程度有关, 是预测心衰发生发展的一个重要指标之一。生脉注射液在一定程度上能够降低 QT 离散度, 预防心力衰竭的发展以及恶性心律失常的发生^[36]。

因此, 在一定程度上, 生脉注射液可能是通过药物之间的相互作用去影响心室重构、保护患者血管内皮功能、增强患者线粒体功能、降低炎性因子反应以及改善心室复极及降低 Q-T 离散度来改善患者心功能, 提高患者生活质量。

3 生脉注射液治疗心力衰竭通路、靶点及作用机制研究

现代研究多从多个通路和靶点对药物进行研究, 随着研究的进一步发展, 基因组学、代谢组学、形态组学也成为近些年研究的重点, 网络药理学多靶点研究也成了热门的话题。中药注射液及其组分从分子学上有多种作用, 能够应对许多复杂的疾病。研究表明, 生脉注射液中含有 Apigenin、Luteolin、7-Methoxy-2-methylisoflavone、Ophiopogonanone, 均为黄酮类物质, 具有明显的抗炎及抗血小板聚集作用, 对冠心病及心力衰竭有明显的治疗作用^[37]。转化生长因子 TGF- β 1 是与组织纤维化最密切的因子, TGF- β 1/Smad 信号转导通路在组织纤维化中更是格外重要, TGF- β 1 通过 TGF- β 1/Smad 信号通路调控心肌细胞, 使得心肌细胞纤维化^[38]。TNF- α 和 TNF 信号通路、NF- κ B 是血管内皮功能损害的重要因子通路, 尤其是 TNF- α 信号通路, 其通过破坏细胞内皮功能, 导致血管内皮功能紊乱, 从而诱发冠心病及心力衰竭^[39]。SRC 能够使细胞的骨架蛋白相连, 影响细胞的结构和功能, 增加血管的通透性。此外, 生脉类方还可以通过调控氧自由基、清除过氧化氢、活性氢发挥抗氧化过激的功能, 进而达到控制心力衰竭的作用^[40]。生脉方优化之后能够通过 PI3K/Akt 通路抑制心衰大鼠心肌细胞凋亡, 改善心功能^[41]。实验表明, 心力衰竭大鼠模型在注射生脉注射液后, 心功能指标有明显改善^[42]。

4 结语及展望

中医认为心力衰竭是气血、阴阳不足或是痰阻、血瘀所致, 多为阳气亏虚、血瘀水停, 以虚实夹杂为主。生脉注射液目前在临床上应用于心力衰竭的证据是明显的, 其疗效较好, 安全性也较高^[43]。生脉注射液由红参、麦冬、五味子组成, 成分复杂, 具有多靶点、多通路的作用, 不同于单一药物的靶点机制。生脉注射液能够抑制心室重构、改善线粒体功能、减轻炎症反应等药理作用。基于网络药理学分析, 生脉注射液对于抗血小板聚集也有一定的作用, 而且通过不同的靶点相互作用, 通过调控氧化应激反应、改善血管通透性, 从而发挥临床疗效。但仍有部分机制不太明确, 需进一步的研究来阐述。目前生脉方的药理研究主要集中在单味药理方面, 未来应集中临床、细胞、分子基础相关药理研究来进一步阐述, 采用细胞与药理作用相结合: 1) 相关的研究推测出生脉注射液可能在急性炎症白细胞迁移中发挥一定的作用, 但并无明确的证据支持, 需要进一步阐述细胞靶点作用; 2) 进一步探索不同药物配伍之间相互关联的作用, 促进其发挥更多的临床疗效; 3) 探索中药类方及其加减方组分及含量不同给药理学研究及其靶点通路研究带来的区别, 明确更多的研究靶点通路; 4) 建立模块相关联模式, 探讨更多的协同作用, 从而进行多靶点、多通路的研究。

参 考 文 献

- [1] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012–2015 [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2019, 21(11): 1329–1337.
- [2] VIRANI SS, ALONSO A, BENJAMIN E, et al. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2020 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): 139–596.
- [3] 张松, 廖宪勇, 李白雪. 中医治疗慢性心力衰竭的证候分析 [J]. *四川中医*, 2020, 38(2): 208–211.
- [4] 毛静远, 张健, 朱明军. 中成药治疗心力衰竭临床应用指南 (2021年) [J/OL]. *中国中西医结合杂志*: 1–15 [2022-04-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787..20220302.1105.002.html>.
- [5] 国家中医心血管病临床医学研究中心, 中国医师协会中西医结合医师分会, 《生脉类注射剂临床应用中国专家共识》编写组. 生脉类注射剂临床应用中国专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(12): 1430–1438.
- [6] 樊伟旭, 詹志来, 侯芳洁, 等. 红参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(1): 137–149.
- [7] 石婧婧, 陈舒好, 邹立思, 等. 超快速液相色谱–三重四级

- 杆-线性离子阱质谱法分析人参和红参中皂苷类成分[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(22): 1944-1951.
- [8] CHOI HJ, HA JB, LEW JH, et al. Effects of red ginseng and amino acid complex in exercise in the rat[J]. The Journal of Internal Korean Medicine, 2019, 40(6): 1724-1729.
- [9] 林浩, 庞延, 温志浩, 等. 复方扶芳藤合剂治疗心血管病的研究进展及作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 247-251.
- [10] 陈雪. 注射用益气复脉(冻干)在正常大鼠和慢性心衰大鼠体内的药代动力学对比研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [11] 杨远园, 肖叶青, 袁雪, 等. 人参皂苷Rg1通过calpain-1通路减轻肥大大肌细胞凋亡[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 17-20.
- [12] 彭婉, 马骁, 王建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 477-488.
- [13] 吉米丽汗·司马依, 买买提明·努尔买买提, 艾尼瓦尔·吾买尔, 等. 基于整合药理学研究参麦注射液治疗心力衰竭的生物作用机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(1): 75-77.
- [14] 蒋凤荣, 张旭, 洪艳丽. 麦冬皂苷D对过氧化氢造模的HUV-EC保护作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(9): 1646-1648.
- [15] FAN S, ZHANG J, XIAO Q, et al. Cardioprotective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 147: 233-240.
- [16] 王佳. 麦冬皂苷D诱导CYP2J3增强SERCA2a/PLB相互作用的分子机制[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [17] 邢楠楠, 屈怀东, 任伟超, 等. 五味子主要化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 210-218.
- [18] 李珊珊, 祁玉丽, 华梅, 等. 北五味子多糖的分离纯化及抗氧化活性研究[J]. 食品工业, 2018, 39(4): 233-237.
- [19] HUANG X, DUAN X, WANG K, et al. Shengmai injection as an adjunctive therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Complementary Therapies in Medicine, 2019, 43: 140-147.
- [20] 董培良, 刘浹祺, 韩华. 五味子及其药对的研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 69-73.
- [21] ZHANG W, SUN Z, MENG F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. Inflammation, 2017, 40(6): 1903-1911.
- [22] 陈灵, 周汉明. 五味子乙素介导Traf6/NF- κ B信号通路抑制心肌细胞肥大实验研究[J]. 西部中医药, 2020, 33(1): 33-36.
- [23] 王玲, 黄佳. 五味子乙素调控Jak2/Stat3信号通路抑制心肌细胞氧化应激损伤[J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 11-14.
- [24] 郑义, 张培影. 中医药对心衰心室重构的实验研究进展[J]. 中国中医急症, 2016, 25(6): 1070-1073.
- [25] 高飞, 付强, 包书茵, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭机制的研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(5): 85-89.
- [26] HUANG XH, DUAN XJ, WANG KH, et al. Shengmai injection as an adjunctive therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Complementary Therapies in Medicine, 2019, 43: 140-147.
- [27] 李益萍, 阮小芬, 许笑雯, 等. 生脉注射液抗Ang II诱导的心肌细胞肥大和凋亡的作用以及对能量代谢的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 18-22, 221.
- [28] ZHU J, YE Q, XU S, et al. Shengmai injection alleviates H₂O₂ induced oxidative stress through activation of Akt and inhibition of ERK pathways in neonatal rat cardiomyocytes [J]. Journal of ethnopharmacology, 2019, 239: 111677.
- [29] 朱舜明, 张学军, 张荣怀, 等. 生脉注射液联合靶剂量比索洛尔对高血压伴心力衰竭患者血管内皮功能和心功能的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(10): 1403-1406.
- [30] 张婷, 马喆, 赵久丽, 等. 生脉注射液对心肌缺血再灌注损伤大鼠线粒体融合素2的影响及保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(11): 1959-1964.
- [31] 侯维娜, 丁振江, 董文超, 等. 线粒体转录因子A在心血管疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(2): 180-183.
- [32] YANG Y, TIAN Y, HU S, et al. Extract of Sheng-Mai-San ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating Ca²⁺-calcineurin-mediated drp1 signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): 1825.
- [33] 何就明, 杜广胜, 凌碧珍, 等. 血清irisin、hs-CRP、TNF- α 水平与心衰程度的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(25): 23-25.
- [34] 翟优, 刘思远, 陈善夫, 等. 4种中药注射剂改善大鼠慢性心力衰竭的药效研究[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4248-4254.
- [35] 倪荣. 生脉注射液联合厄贝沙坦治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(6): 122-125.
- [36] 陆璇, 徐强. 生脉注射液治疗慢性心力衰竭机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(3): 334-336.
- [37] 明思彤, 刘柳, 阚默, 等. 基于网络药理学探讨生脉饮对心肌肥大大鼠的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 3038-3045.
- [38] 齐静, 陈韦, 周鑫, 等. 生脉散对心衰大鼠心肌纤维化及TGF- β 1/Smad3通路的影响[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(5): 583-586, 590.
- [39] 欧阳效强, 饶炼, 雷敏, 等. 基于网络药理学探讨生脉散治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中成药, 2021, 43(1): 241-246.
- [40] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1190.
- [41] 谷韶科. 基于PI3K/Akt信号通路探讨优化新生脉散方对心力衰竭大鼠心功能的影响及机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [42] 翟优, 刘思远, 陈善夫, 等. 4种中药注射剂改善大鼠慢性心力衰竭的药效研究[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4248-4254.
- [43] 周亚滨, 夏兆晨, 张晶晶, 等. 中药注射液治疗心力衰竭疗效研究的网状Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9): 1067-1074.

(收稿日期 2022-07-04)