

- Pharmacother*, 2018, 105: 742-752.
- [ 2 ] 孙婕怡. 肺癌的中医辨证及用药规律研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(6): 86-87.
- [ 3 ] 王 丹, 裴斯彪, 任小平. 艾叶的制剂开发及临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(1): 83.
- [ 4 ] 王其美, 蒋益兰. 扶正祛邪法联合化疗治疗非小细胞肺癌38例临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(11): 171-173.
- [ 5 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版第一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 89.
- [ 6 ] Jiang Z T, Jing T, Jin T, *et al*. Chemical components and molecular microcapsules of folium artemisia argyi essential oil with  $\beta$ -cyclodextrin derivatives [J]. *J Essent Oil Bear Pl*, 2016, 19(5): 1155-1169.
- [ 7 ] Xiang F, Bai J H, Tan X B, *et al*. Antimicrobial activities and mechanism of the essential oil from *Artemisia argyi* levl. *et Van. var. argyi cv. Qiai* [J]. *Ind Crop Prod*, 2018, 125: 582-587.
- [ 8 ] Chen L L, Zhang H J, Chao J, *et al*. Essential oil of *Artemisia argyi* suppresses inflammatory responses by inhibiting JAK/STATs activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 204: 107-117.
- [ 9 ] 赵志鸿, 王丽阳, 郑立运, 等. 艾叶挥发油对HBV的抑制作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(2): 301-304.
- [ 10 ] 王春杰. 艾叶挥发油抗肝癌作用研究及其 $\beta$ -环糊精聚合物微球的制备[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [ 11 ] 黄开顺. 5-氟尿嘧啶诱导A549细胞凋亡细胞内外药物定量分析及蛋白质组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [ 12 ] 张 琪, 杨 扬. 草果挥发油对肝癌H22荷瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 武汉大学学报(理学版), 2015, 61(2): 179-182.
- [ 13 ] 张艳霞, 蔺兴遥, 安方玉, 等. 当归挥发油对人肺腺癌GLC-82细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(1): 29-33.
- [ 14 ] 张艳霞, 张延英, 张正顺, 等. 当归挥发油对人肺腺癌SPC-A-1细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国药理与临床, 2016, 32(6): 102-105.
- [ 15 ] 刘 平. 艾烟可吸入颗粒物对人肺腺癌A549细胞增殖及基因表达谱的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [ 16 ] Cha J D, Kim Y H, and Kim J Y. Essential oil and 1, 8-cineole from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis in KB cells via mitochondrial stress and caspase activation [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2010, 19(1): 185-191.
- [ 17 ] 张璐敏, 吕学维, 邵邻相, 等. 野艾蒿挥发油诱导HeLa细胞凋亡与坏死[J]. 中药材, 2012, 36(12): 1988-1992.
- [ 18 ] 张璐敏, 吕学维, 邵邻相, 等. 野艾蒿挥发油对HeLa癌细胞形态与结构的影响[J]. 广西植物, 2014, 34(3): 393-397.

## 补益强心片对慢性心力衰竭大鼠的保护作用

冯庆涛, 杨 静, 张 燕, 吕尚增, 苗华为  
(河北省中医院, 河北 石家庄 050011)

**摘要:** 目的 研究补益强心片对慢性心力衰竭大鼠的保护作用。方法 60只大鼠随机分为正常对照组、假手术组、模型组及补益强心片低、中、高剂量组(0.18、0.36、0.72 g/kg), 结扎心脏左冠状动脉前降支的方法建立慢性心力衰竭模型。灌胃给药4周后, 超声仪检测血流动力学参数(LVEDd、LVESd、LVEF), ELISA检测BNP、ANP水平, 流式细胞术检测细胞凋亡率, RT-PCR检测*Bcl-2*、*Bax*、*caspase-3* mRNA表达, Western blot检测*Bcl-2*、*Bax*、*caspase-3*、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt蛋白表达。结果 与模型组比较, 补益强心片组血流动力学参数显著改善( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), BNP、ANP水平, 细胞凋亡率, *Bax*、*caspase-3* mRNA和蛋白表达显著降低( $P < 0.01$ ), *Bcl-2* mRNA和蛋白表达、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 补益强心片对慢性心力衰竭大鼠具有保护作用, 其机制可能与激活PI3K/Akt信号通路、抑制凋亡有关。

**关键词:** 补益强心片; 慢性心力衰竭; 血流动力学; 凋亡; PI3K/Akt信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)09-2068-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.09.010

收稿日期: 2018-10-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573698); 河北省中医药管理局2014年度科研计划项目(2014025)

作者简介: 冯庆涛(1978—), 男, 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

## Protective effects of Buyi Qiangxin Tablets on rats with chronic heart failure

FENG Qin-tao, YANG Jing, ZHANG Yan, LÜ Sang-zeng, MIAO Hua-wei

(Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

**ABSTRACT: AIM** To study the protective effects of Buyi Qiangxin Tablets on rats with chronic heart failure. **METHODS** Sixty rats were randomly divided into normal control group, sham operation group, model group and low-dose, medium-dose, high-dose Buyi Qiangxin Tablets groups (0.18, 0.36, 0.72 g/kg), after which the rat models for chronic heart failure were established by ligating left anterior descending coronary artery. After 4-week intragastric administration, hemodynamic parameters (LVEDd, LVESd, LVEF) were detected by ultrasonic apparatus, BNP and ANP levels were detected by ELISA, cell apoptosis rate was detected by flow cytometry, *Bcl-2*, *Bax* and *caspase-3* mRNA expressions were detected by RT-PCR, *Bcl-2*, *Bax*, *caspase-3*, PI3K, p-PI3K, Akt and p-Akt protein expressions were detected by Western blot. **RESULTS** Compared with the model group, the Buyi Qiangxin Tablets groups demonstrated significantly improved hemodynamic parameters ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), markedly decreased BNP and ANP levels, cell apoptosis rate, and *Bax*, *caspase-3* mRNA and protein expressions ( $P < 0.01$ ), obviously increased *Bcl-2* mRNA and protein expressions, p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **CONCLUSION** Buyi Qiangxin Tablets exhibit protective effects on rats with chronic heart failure, whose mechanisms may contribute to the activation of PI3K/Akt signaling pathway and inhibition of apoptosis. **KEY WORDS:** Buyi Qiangxin Tablets; chronic heart failure; hemodynamics; apoptosis; PI3K/Akt signaling pathway

慢性心衰是由多因素所致的病理过程<sup>[1]</sup>, 传统中医药在治疗过程中显示出整体辨证和调节的独特优势。补益强心片是由人参、黄芪、五加皮等组成的复方中药制剂, 临床上用于治疗冠心病、高血压性心脏病所致慢性充血性心力衰竭<sup>[2-3]</sup>, 并在《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》中推荐用于慢性心衰患者的治疗。

PI3K-Akt 信号通路是与细胞生长、增殖密切相关的一条典型信号转导通路, 激活后可抑制细胞凋亡, 改善心脏功能<sup>[4]</sup>。本实验通过结扎心脏左冠状动脉前降支的方法制备慢性心力衰竭大鼠模型, 观察补益强心片对其作用, 并初步探讨该制剂对 PI3K-Akt 信号通路及凋亡的影响, 从而为其临床用药提供实验依据。

### 1 材料

1.1 动物 雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量 200~220 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2016-0011。实验期间大鼠于笼中饲养, 每笼 5 只, 每天光照 12 h, 温度 20~26 °C, 相对湿度 40%~70%。

1.2 试药 补益强心片购自苏州滋露药业有限公司 (国药准字 Z20050077)。大鼠 N-端前脑钠肽 (BNP)、大鼠 N-端前心钠肽 (ANP) 酶联免疫

(ELISA) 试剂盒购自上海易利生物科技有限公司; B 细胞白血病/淋巴瘤抗原-2 (*Bcl-2*)、白血病/淋巴瘤抗原相关 X 蛋白 (*Bax*)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (*caspase-3*)、磷脂酰肌醇-3 羟基激酶 (PI3K) 及磷酸化 (p-PI3K)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 及磷酸化 (p-Akt) 兔多克隆抗体均购自英国 Abcam 公司。

1.3 仪器 POWERLAB-420E 生理记录仪购自澳大利亚 ADInstruments 公司; HX-300 动物呼吸机购自成都泰盟科技有限公司; 小动物超声仪超声诊断系统购自意大利百胜集团公司; Epics XL 流式细胞仪购自美国 Beckman Coulter 公司; SpectraMax M2 酶标仪购自美国分子仪器公司; ABI 300 荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司。

### 2 方法

2.1 分组及给药 60 只大鼠随机为正常对照组、假手术组、模型组及补益强心片低、中、高剂量组 (0.18、0.36、0.72 g/kg), 每组 10 只。手术后 24 h 开始给药, 补益强心组大鼠每天灌胃给药, 持续 4 周, 药物分别用纯水配制成 0.018、0.036、0.072 g/mL 混悬液, 而正常对照组、假手术组、模型组大鼠灌胃给予等体积纯水, 各组给药量均为 1 mL/100 g。

2.2 模型建立<sup>[5]</sup> 大鼠腹腔注射水合氯醛麻醉后, 仰卧位固定, 连接生理记录仪, 经气管插管, 连接动物呼吸机, 打开胸腔, 第2、3肋骨之间钝性分离胸膜, 在左心耳下与肺动脉根部约1.5 mm处迅速穿线结扎左冠状动脉前降支, 关闭胸腔后缝合, 生理记录仪可观察到ST-T弓背上抬, 提示造模成功; 假手术组大鼠只穿线而并不结扎; 正常对照组大鼠不作任何处理。

2.3 血流动力学参数检测 给药结束后, 大鼠腹腔注射水合氯醛麻醉, 仰卧位固定, 备皮, 应用超声仪超声诊断系统, 二维超声引导, 根据心室波群的M型曲线测量大鼠左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)、射血分数(LVEF)。

2.4 BNP、ANP水平检测 采用ELISA法。大鼠颈动脉取血, 离心后取上清液, 按照ELISA试剂盒说明书步骤操作, 酶标仪测定OD值, 计算BNP、ANP水平。

2.5 心肌细胞凋亡率检测 采用流式细胞术。取大鼠心脏左室壁心肌组织, 剪碎后充分研磨, PBS缓冲液洗涤, 加入膜联蛋白V和碘化丙啶(Annexin V-PI)进行联合染色, 混匀后置于冰浴中温育, 上机检测凋亡率, 流式细胞仪激发光波长为488 nm。

2.6 大鼠心肌 *Bcl-2*、*Bax*、*caspase-3* mRNA 表达检测 采用RT-PCR法。取大鼠心脏左室壁心肌组织, 加入Trizol Reagent冰浴匀浆, 离心, 提取总RNA, 按试剂盒要求进行反转录, 加入引物等反应体系, PCR仪扩增。*Bcl-2* 正向 5'-GGATGACT-TCTCTCGTCTGCTAC-3', 反向 5'-TGACATCTCCCT-GTTGACGCT-3', 产物片段 100 bp; *Bax* 正向 5'-GGTTGCCCTCTTCTACTTTGC-3', 反向 5'-TCTTC-CAGATGGTGAGCGAG-3', 产物片段 239 bp;

*caspase-3* 正向 5'-GCCGTATTGAGACAGACAGTG-3', 反向 5'-GGGTGCGGTAGAGTAAGCATA-3', 产物片段 95 bp; 内参 *GAPDH* 正向 5'-TGCTGAGTAT-GTCGTGGAGTC-3', 反向 5'-TGCTGAGTATGTCC-TGGAGTC-3', 产物片段 143 bp。采用RT-PCR自带的分析软件, 将正常对照组设定为1, 以目的基因/*GAPDH* 相对定量值反映目的基因表达。

2.7 大鼠心肌 *Bcl-2*、*Bax*、*caspase-3*、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达检测 采用Western blot法。取大鼠心脏左室壁心肌组织, 加入预冷的组织裂解液充分匀浆, 离心后取上清, BCA蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度, 聚丙烯酰胺凝胶电泳变性, 将分离蛋白经转移装置转移至膜, PVDF膜在脱脂奶粉溶液中孵育, 加入一抗或内参*GAPDH*进行抗原抗体结合, 再加入相应二抗以结合一抗, 采用化学发光法, X胶片曝光显影, 分析软件将扫描图片进行条带灰度值数字化, 以*Bcl-2*、*Bax*、*caspase-3*、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt灰度值/*GAPDH*灰度值来校正误差, 所得比值反映目的蛋白相对表达。

2.8 统计学分析 通过SPSS 11.5软件进行处理, 数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 2组间比较采用SNK-q法, 多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

3.1 补益强心片对血流动力学参数的影响 表1、图1显示, 与假手术组比较, 模型组LVEDd、LVESd显著升高, LVEF显著降低( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 补益强心片低剂量组LVESd显著降低, LVEF显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 中、高剂量组LVEDd、LVESd显著降低, LVEF显著升高( $P < 0.01$ )。

表1 各组血流动力学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Tab. 1 Comparison of hemodynamic parameters among various groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	LVEDd/mm	LVESd/mm	LVEF/%
正常对照组	—	5.33±0.91	3.21±0.68	79.02±9.22
假手术组	—	5.41±0.93	3.29±0.73	72.59±10.08
模型组	—	7.89±1.14 <sup>##</sup>	7.11±1.23 <sup>##</sup>	35.16±7.39 <sup>##</sup>
补益强心片低剂量组	0.18	6.79±1.18	5.91±0.97 <sup>*</sup>	47.41±6.26 <sup>**</sup>
补益强心片中剂量组	0.36	6.28±0.93 <sup>**</sup>	5.86±0.81 <sup>*</sup>	53.87±7.08 <sup>**</sup>
补益强心片高剂量组	0.72	6.12±0.89 <sup>**</sup>	5.15±0.77 <sup>**</sup>	57.81±7.79 <sup>**</sup>

注:与假手术组比较, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

3.2 补益强心片对BNP、ANP水平的影响 表2显示, 与假手术组比较, 模型组BNP、ANP水平

显著升高( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 补益强心片组两者水平显著降低( $P < 0.01$ )。

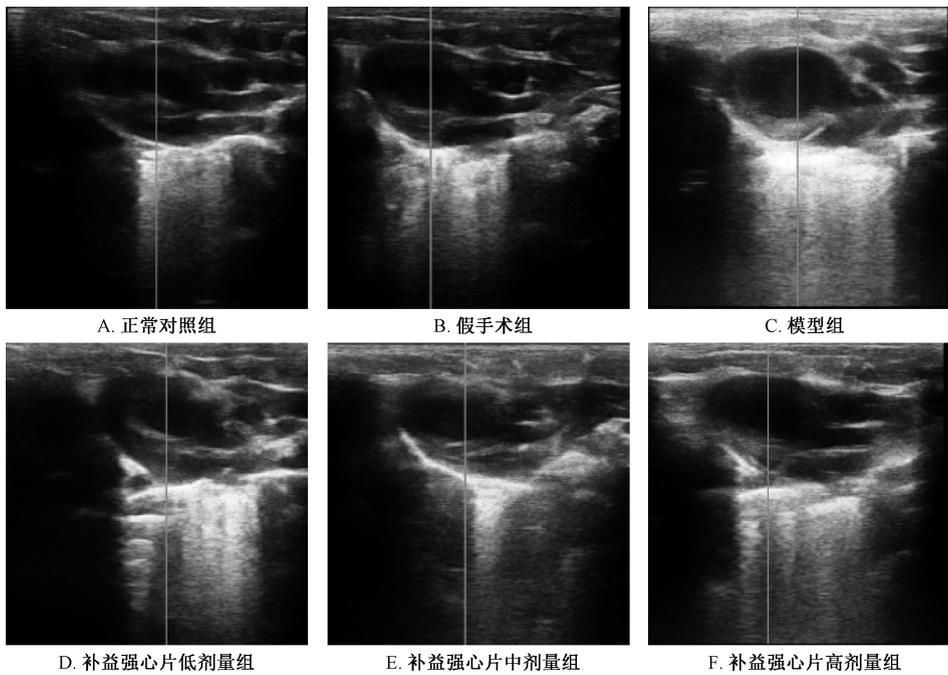


图1 各组大鼠超声心电图

Fig. 1 Ultrasonic electrocardiograms of rats in various groups

表2 各组BNP、ANP水平比较 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Tab. 2 Comparison of BNP and ANP levels among various groups ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ ( $g\cdot kg^{-1}$ )	BNP/ ( $ng\cdot L^{-1}$ )	ANP/ ( $ng\cdot L^{-1}$ )
正常对照组	—	125.86±23.27	35.89±6.01
假手术组	—	127.05±19.35	38.54±6.30
模型组	—	265.57±30.72 <sup>##</sup>	69.05±9.52 <sup>##</sup>
补益强心片低剂量组	0.18	182.72±20.27 <sup>**</sup>	52.84±8.87 <sup>**</sup>
补益强心片中剂量组	0.36	167.48±19.33 <sup>**</sup>	49.27±8.59 <sup>**</sup>
补益强心片高剂量组	0.72	165.81±19.22 <sup>**</sup>	48.89±7.08 <sup>**</sup>

注:与假手术组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

3.3 补益强心片对细胞凋亡率的影响 表3、图2显示,与假手术组比较,模型组细胞凋亡率显著升高 ( $P<0.01$ );与模型组比较,补益强心片组其凋亡率显著降低 ( $P<0.01$ )。

表3 各组细胞凋亡率比较 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Tab. 3 Comparison of cell apoptosis rates among various groups ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ ( $g\cdot kg^{-1}$ )	凋亡率/%
正常对照组	—	5.23±1.11
假手术组	—	6.01±1.08
模型组	—	13.05±2.19 <sup>##</sup>
补益强心片低剂量组	0.18	10.23±2.05 <sup>**</sup>
补益强心片中剂量组	0.36	9.44±1.38 <sup>**</sup>
补益强心片高剂量组	0.72	8.19±1.03 <sup>**</sup>

注:与假手术组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

3.4 补益强心片对 Bcl-2、Bax、caspase-3 mRNA 和蛋白表达的影响 表4~5、图3显示,与假手术组比较,模型组 Bcl-2、Bax、caspase-3 mRNA 和蛋白表达显著升高 ( $P<0.01$ );与模型组比较,补益强心片组 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达显著升高, Bax、Caspase-3 mRNA 和蛋白表达显著下降 ( $P<0.05, P<0.01$ )。

表4 各组 Bcl-2、Bax、caspase-3 mRNA 表达比较 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Tab. 4 Comparison of Bcl-2, Bax and caspase-3 mRNA expressions among various groups ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/ ( $g\cdot kg^{-1}$ )	Bcl-2	Bax	caspase-3
正常对照组	—	0.96±0.16	1.03±0.14	0.89±0.09
假手术组	—	1.02±0.17	1.09±0.21	0.93±0.11
模型组	—	1.21±0.18 <sup>##</sup>	2.89±0.23 <sup>##</sup>	3.01±0.37 <sup>##</sup>
补益强心片低剂量组	0.18	1.55±0.21 <sup>*</sup>	1.92±0.19 <sup>**</sup>	2.19±0.21 <sup>**</sup>
补益强心片中剂量组	0.36	2.13±0.25 <sup>**</sup>	1.69±0.17 <sup>**</sup>	1.95±0.28 <sup>**</sup>
补益强心片高剂量组	0.72	2.91±0.28 <sup>**</sup>	1.51±0.15 <sup>**</sup>	1.68±0.19 <sup>**</sup>

注:与假手术组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05, ^{**}$  $P<0.01$

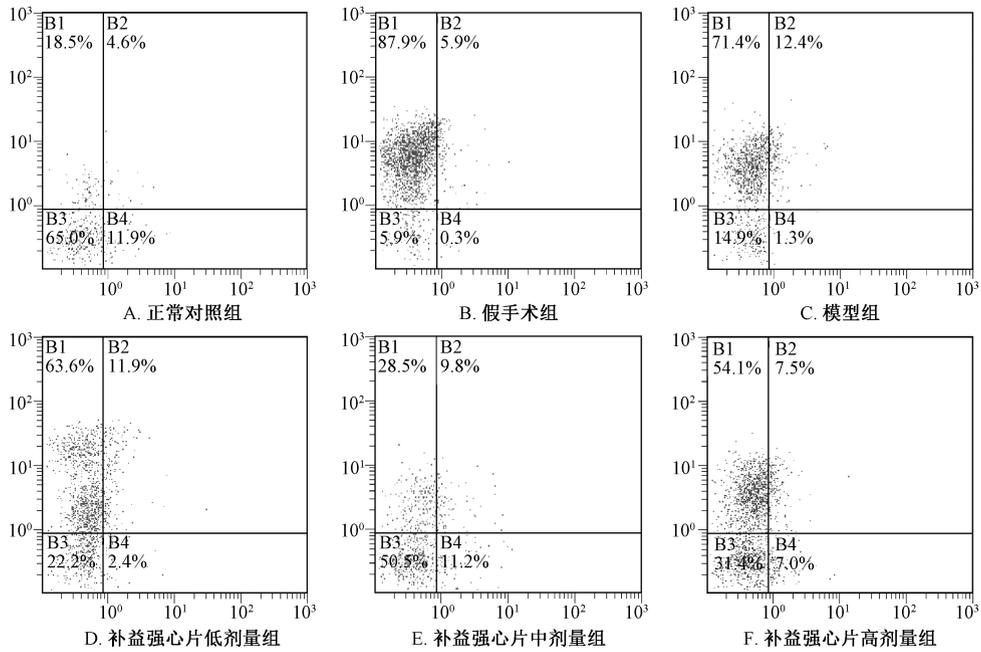


图2 各组大鼠细胞凋亡图

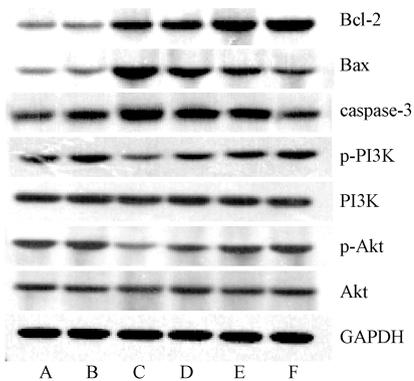
Fig. 2 Cell apoptosis maps of rats in various groups

表5 各组 Bcl-2、Bax、caspase-3 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab. 5 Comparison of Bcl-2, Bax and caspase-3 protein expressions among various groups ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	Bcl-2	Bax	caspase-3
正常对照组	—	0.34±0.06	0.29±0.04	0.41±0.05
假手术组	—	0.36±0.07	0.22±0.03	0.45±0.07
模型组	—	0.48±0.07 <sup>##</sup>	0.93±0.20 <sup>##</sup>	1.09±0.15 <sup>##</sup>
补益强心片低剂量组	0.18	0.54±0.09	0.71±0.15 <sup>**</sup>	0.79±0.11 <sup>**</sup>
补益强心片中剂量组	0.36	0.62±0.15 <sup>*</sup>	0.66±0.12 <sup>**</sup>	0.75±0.18 <sup>**</sup>
补益强心片高剂量组	0.72	0.71±0.13 <sup>**</sup>	0.42±0.05 <sup>**</sup>	0.60±0.08 <sup>**</sup>

注:与假手术组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$



注: A~F 分别为正常对照组、假手术组、模型组、补益强心片低剂量组、补益强心片中剂量组、补益强心片高剂量组

图3 各组大鼠心肌组织免疫印迹条带图

Fig. 3 Immunoblot band diagrams for rat myocardial tissues in various groups

PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 显著降低 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 补益强心片组两者显著升高 ( $P<0.01$ )。

表6 各组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab. 6 Comparison of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt levels among various groups ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	p-PI3K/PI3K	p-AKT/AKT
正常对照组	—	0.69±0.13	0.91±0.15
假手术组	—	0.65±0.18	0.93±0.20
模型组	—	0.21±0.04 <sup>##</sup>	0.22±0.03 <sup>##</sup>
补益强心片低剂量组	0.18	0.37±0.06 <sup>**</sup>	0.42±0.05 <sup>**</sup>
补益强心片中剂量组	0.36	0.54±0.09 <sup>**</sup>	0.66±0.12 <sup>**</sup>
补益强心片高剂量组	0.72	0.59±0.11 <sup>**</sup>	0.71±0.15 <sup>**</sup>

注:与假手术组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

#### 4 讨论

导致慢性心力衰竭的病因很多, 其中心肌梗死所致心力衰竭是重要促发因素, 发生率高达 32% ~

48%<sup>[6-7]</sup>。本实验采用结扎心脏左冠状动脉前降支的方法制备急性心肌梗死大鼠模型,4周后测定其心功能参数,发现心室腔扩大,心尖区或心前壁变薄,LVEDd、LVESd明显升高,左室射血分数降低至45%以下,表明造模成功<sup>[8]</sup>。补益强心片由人参、黄芪、五加皮、丹参、麦冬、葶苈子组成<sup>[2]</sup>,其中人参具有大补元气、复脉固脱之功效<sup>[9]</sup>,黄芪具有益肾补血、泄虚补阳之功效,五加皮具有补中益精、坚筋骨之功效,葶苈子具有行水化痰、理肝顺气之功效,给予该制剂后大鼠心室腔明显缩小,LVEDd、LVESd降低,射血分数升高,表明它能改善慢性心衰大鼠心功能。

心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)是心脏分泌的重要多肽类激素,在正常生理状态下机体少量分泌,而急性心肌梗死后心肌细胞会合成释放大量该激素,故检测两者水平对心力衰竭诊断、治疗、预后评估至关重要<sup>[10]</sup>,与慢性心衰严重程度密切相关<sup>[11]</sup>。本实验发现,慢性心力衰竭大鼠血浆中ANP、BNP水平高于正常组2倍以上,;给予补益强心片后,它能在很大程度上降低两者水平。

PI3K-Akt信号通路是生命活动中的关键信号分子,也是许多效应分子(如胰岛素、生长因子等)共用的信号转导通路,参与机体多种细胞生长、分化、凋亡等<sup>[12-13]</sup>,被认为是一条重要的内源性心肌肥大调节通路<sup>[14]</sup>,心肌梗死后缺血缺氧,诱导心肌细胞凋亡,平滑肌细胞异常增生,心脏正常结构及功能极大受损;PI3K被激活后,能使其下游信号分子Akt磷酸化为p-Akt,转膜至细胞核,发挥抑制细胞凋亡、促进生长、维持细胞生存等功能。本实验发现,补益强心片能降低细胞凋亡率,抑制凋亡因子Bax、caspase-3表达,升高Bcl-2表达,p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt比值升高,表明它可激活PI3K-Akt信号通路,抑制心衰后的心肌细胞凋亡及Bax、caspase-3表达,上调Bcl-2表达,从而发挥心肌保护作用。

#### 参考文献:

[1] Ponikowski P, Voors A Anker S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.

[2] 姚远,张玉卓,李天发,等.补益强心片对慢性心力衰竭疗效及容量负荷的影响分析[J].*中药药理与临床*, 2017, 33(3): 187-189.

[3] 李济廷,卢洁,刘琛怡,等.补益强心片治疗慢性心力衰竭 Meta 分析[J].*新中医*, 2018, 50(4): 27-31.

[4] Ackermann M A, King B, Lieberman N A P, et al. Novel obscurins mediate cardiomyocyte adhesion and size via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 111: 27-39.

[5] Jiang Y, Wang J, Wang Y, et al. Self-emulsifying drug delivery system improves preventive effect of curcuminoids on chronic heart failure in rats [J]. *Saudi Pharm J*, 2018, 26(4): 528-534.

[6] Bulluck H, Dharmakumar R, Arai A E, et al. Cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: recent advances, controversies, and future directions [J]. *Circulation*, 2018, 137(18): 1949-1964.

[7] 朱敏,李思宁.中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J].*中成药*, 2018, 40(8): 1804-1807.

[8] Zaha V, Grohmann J, Göbel H, et al. Experimental model for heart failure in rats-induction and diagnosis[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 51(4): 211-215.

[9] 林卫东,陈超,梁生旺,等.人参皂苷改善胰岛素抵抗的网络药理学[J].*中成药*, 2016, 38(7): 1455-1461.

[10] 贺抒,戴鸥,刘建林,等.附子水溶性生物碱治疗急性心力衰竭的研究[J].*中药药理与临床*, 2014, 30(2): 89-92.

[11] Shiroto H, Tomita H, Hagii J, et al. Impact of atrial natriuretic peptide value for predicting paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(4): 772-778.

[12] Herschbein L, Liesveld J L. Dueling for dual inhibition: Means to enhance effectiveness of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in AML [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3): 235-248.

[13] Hermida M A, Dinesh Kumar J, Leslie N R. GSK3 and its interactions with the PI3K/AKT/mTOR signalling network [J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 65: 5-15.

[14] Li X, Bilali A, Qiao R, et al. Association of the PPAR $\gamma$ /PI3K/Akt pathway with the cardioprotective effects of tacrolimus in myocardial ischemic/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6759-6767.