

四逆汤及其不同配伍方对心力衰竭大鼠的保护作用及机制探讨

缪萍^{1,2}, 裘福荣¹, 曾金¹, 符胜光³, 李秋月¹, 陈文文¹, 沈淑娇¹, 贺敏¹, 王猛猛¹, 蒋健^{1*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 宁波市鄞州人民医院, 宁波 315040;
3. 上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] **目的:**研究四逆汤及其不同配伍方对阿霉素诱导大鼠心力衰竭的保护作用及可能的作用机制。**方法:**SPF 级雄性 SD 大鼠 85 只, 其中 75 只大鼠采用 *ip* 阿霉素 (2.5 mg·kg⁻¹) 法, 每周 1 次, 共 6 周, 建立大鼠慢性心力衰竭模型。将造模成功大鼠随机分为模型组, 附子组 (1.5 g·kg⁻¹), 附子-甘草组 (3 g·kg⁻¹), 附子-干姜组 (2.5 g·kg⁻¹), 四逆汤组 (4 g·kg⁻¹) 及卡托普利阳性药组 (6.25 mg·kg⁻¹), 并另设正常组 10 只。各治疗组连续 *ig* 给药 4 周, 模型组和正常组予同体积蒸馏水。末次给药后, 称取各组全心和左心室质量, 计算心重指数; 取左心最大横切部位 HE 病理染色, 观察心肌组织形态学变化; ELISA 法检测血液中大鼠脑钠肽 (BNP)、大鼠血管紧张素 II (Ang II) 和大鼠醛固酮 (ALD) 水平。**结果:**与正常组比较, 心衰模型组大鼠左心室质量指数 (LVWI) 和全心质量指数 (HWI) 明显增加 ($P < 0.05$), 大鼠血清 BNP, Ang II 和 ALD 含量较正常组显著升高 ($P < 0.01$), 组织形态学观察发现正常组心肌细胞排列整齐, 细胞大小均一, 模型组出现心肌纤维排列紊乱, 胞质疏松, 细胞肿胀等现象。与模型组比较给予四逆汤干预后, 各用药组大鼠心肌病变情况均较模型组有不同程度改善, 以四逆汤组改善情况显著, HWI 指数明显减低 ($P < 0.05$), 各治疗组较模型组大鼠血清 BNP, Ang II 和 ALD 含量及 LVWI 指数均有不同程度的下降 ($P < 0.05$), 且四逆汤组在降低 BNP 和 ALD 水平上优于附子组 ($P < 0.05$)。**结论:**四逆汤及其不同配伍方通过减轻心衰大鼠的症状, 减缓心脏重塑, 抑制神经内分泌因子的过度激活, 多靶点、多途径的预防和缓解 CHF 的发生和发展, 以四逆汤全方抗心衰效应更为明显, 附子配干姜能部分改善相应指标, 附子配甘草的强心作用较弱, 单用附子的作用最弱。

[关键词] 四逆汤; 组分配伍; 心力衰竭; 阿霉素; 心室重构; 神经内分泌

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0138-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050138

Effect and Mechanism on Doxorubicin-induced Heart Failure of Sini Tang and Its Components Compatibility in Rats MIAO Ping^{1,2}, QIU Fu-rong¹, ZENG Jing¹, FU Sheng-guang³, LI Qiu-yue¹, CHEN Wen-wen¹, SHEN Shu-jiao¹, HE Min¹, WANG Meng-meng¹, JIANG Jian^{1*} (1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Yinzhou Hospital Affiliated to Medical School of Ningbo University, Ningbo 315040, China; 3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To study the protective effect and mechanisms of Sini Tang (SNT) and its components compatibility on chronic heart failure (CHF) induced by doxorubicin in rats. **Method:** The CHF rat model was induced by intraperitoneal injection of doxorubicin (ADR, 2.5 mg·kg⁻¹) once a week for 6 weeks. The successful model rats were randomly divided into 6 groups: the model group, the Aconiti Lateralis Radix Praeparata group (ALRP, 1.5 g·kg⁻¹), the ALRP-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma group (ALRP-GRR, 3 g·kg⁻¹), the ALRP-Zingiberis Rhizoma group (ALRP-ZR, 2.5 g·kg⁻¹), the SNT group (4 g·kg⁻¹) and the captopril group (6.25 mg·kg⁻¹). Meanwhile, another 10 normal rats were assigned to the normal group. The rats in the treatment

[收稿日期] 20140622(001)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303009-001); 上海市教委重点学科中药临床药理学项目(J50303); 上海市中医临床重点实验室项目(C10dZ2220200)

[第一作者] 缪萍, 在读博士, 从事中医内科临床与基础研究, Tel:021-20256536, E-mail: pingping124miao@sina.com

[通讯作者] * 蒋健, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医证型研究以及中医临床疗效评价研究, Tel:021-53821650, E-mail: jiangjiansg@126.com

groups receive the corresponding medicines by intragastric administration for 4 weeks and the rats in the normal and the model group received the same volume of distilled water. After the last administration, left ventricular weight index (LVWI) and heart weight index (HWI) were measured. The pathological changes in myocardial muscle of rats were observed using HE staining. B-type natriuretic peptide (BNP), angiotensin II (ang II) and aldosterone (ALD) were assayed by ELISA. **Result:** Compared with the normal group, the LVWI and HWI increased obviously ($P < 0.05$), the BNP, Ang II and ALD levels were significantly higher ($P < 0.01$) in the model group. Compared with the model group, HWI was reduced in the SNT group ($P < 0.05$), the BNP, Ang II and ALD level were lower in all treatment groups ($P < 0.05$). Furthermore, the results of SNT were better than ALRP in reducing the level of BNP and ALD in serum. **Conclusion:** SNT and its components compatibility have protective effect on CHF induced by ADR in rats. The mechanism may be related to attenuating cardiac remodeling and inhibiting the excessive activation of neuroendocrine factor. SNT has obvious effect of anti-heart failure. ALRP-ZR group could partly improve the cardiac function of CHF. ALRP-GRR group has superior cardiotonic effect to the application of ALRP alone.

[**Key words**] Sini Tang; components compatibility; chronic heart failure; doxorubicin; cardiac remodeling; neuroendocrine factor

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床常见的危重症,是各种病因导致心脏疾病的终末阶段,病死率高,生存期短^[1]。中药治疗 CHF 正越来越多地被医学界和患者认同,在心衰的防治中发挥着重要作用^[2]。四逆汤为回阳救逆的代表方,临床上多用于治疗慢性心力衰竭、冠心病、心绞痛、动脉粥样硬化等心血管疾病^[3]。目前有关四逆汤的化学成分^[4]和药理作用^[3,5],虽有一定的研究基础,但以君药附子为核心的拆方及药效学配伍规律研究较少。因此本实验通过观察四逆汤及其不同配伍方对心衰大鼠心肌病理形态变化、心室重构及神经内分泌系统的影响,探讨其对 CHF 的保护作用及其机制,诠释配伍机制的科学性,同时为揭示中药复方配伍规律提供一定的借鉴与思路。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 85 只,体重(200 ± 20) g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001,饲养于上海中医药大学实验动物中心,自由进食饮水。

1.2 药物及试剂 生附子购自安徽亳州药材公司,干姜和炙甘草均购自上海养和堂中药饮片有限公司,经上海中医药大学中药学院魏莉副研究员鉴定分别为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* 子根的加工品,姜科植物姜 *Zingiber officinale* 的干燥根茎及豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥根和根茎。按照《中国药典》2010 年版一部^[6]规定的四逆汤处方比例称取相应饮片。各组中药饮片分别加 8 倍量水浸泡 30 min,大火煎煮至沸腾后,小火煮

30 min(微沸),滤过,药渣加入 6 倍量水,同法煎煮 30 min,合并 2 次滤液,最后浓缩至质量浓度为 0.3 g·mL⁻¹的附子水煎液,0.6 g·mL⁻¹(每 1 mL 含附子 0.3 g,甘草 0.3 g)的附子-甘草水煎液,0.5 g·mL⁻¹(每 1 mL 含附子 0.3 g,干姜 0.2 g)的附子-干姜水煎液,0.8 g·mL⁻¹(每 1 mL 含附子 0.3 g,干姜 0.2 g 和甘草 0.3 g)的四逆汤药液;卡托普利用生理盐水制成 1.25 g·L⁻¹的悬浊液。以上药液均置于 4 ℃冰箱冷藏保存。注射用盐酸多柔比星(阿霉素,浙江海正药业股份有限公司,批号 33021980),卡托普利片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号 H31022986),大鼠脑钠肽(BNP)试剂盒、大鼠血管紧张素 II(Ang II)试剂盒、大鼠醛固酮(ALD)试剂盒(批号分别为 1312263,1312252,1312251),均购自上海西唐生物科技有限公司,其他化学试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器 DENLEY DRAGON Wellscan MK3 型酶标仪(美国 Thermo 公司),Wellwash 4 MK2 型洗板机(美国 Thermo 公司),Avanti J-E 型多用途高效离心机(美国 Beckman 公司),5415R 型小型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),XS-105 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司),TP1020 型自动脱水机(德国 Leica 公司),EG1160 型石蜡包埋机,RM2135 型轮转切片机,H11220 烤片机,ST5020 型全自动染色机,五头共览显微镜,DMRE 型研究型显微镜,均为德国 Leica 公司产品,超低温冰箱(美国 Thermo 公司)。

2 方法

2.1 动物分组 大鼠实验前适应性饲养 7 d。自造

模之日起,按随机数字表将大鼠分为正常组、造模组。造模 5 周后,将造模组随机分为模型组、附子组、附子-甘草组、附子-干姜组、四逆汤组及卡托普利组。

2.2 模型制备 参照文献[7-8]制作 CHF 大鼠模型,将盐酸阿霉素粉针用生理盐水配成质量浓度为 2.5 g·L⁻¹的 ADR 溶液(避光)。除正常组外,造模组大鼠分别于每周 *ip* 阿霉素溶液 2.5 mg·kg⁻¹,每周 1 次,共 6 周,累计总量 15 mg·kg⁻¹。正常组同时 *ip* 等量生理盐水。每天观察大鼠的一般情况(精神状态、活动、进食量、体重和皮毛等)及死亡情况。

2.3 给药 于造模第 5 周起,按分组分别 *ig* 给药。用药剂量根据成人临床日用量,按体表面积折算动物有效剂量,经计算,附子组给药剂量为 1.5 g·kg⁻¹,附子-甘草组给药剂量为 3 g·kg⁻¹,附子-干姜组给药剂量为 2.5 g·kg⁻¹,四逆汤组给药剂量为 4 g·kg⁻¹,卡托普利阳性药组给药剂量为 6.25 mg·kg⁻¹,正常组和模型组给予同体积蒸馏水 *ig*。给药体积为 5 mL·kg⁻¹,每日 1 次,连续 4 周。

2.4 血清 BNP, Ang II, ALD 含量测定 大鼠末次给药后,禁食不禁水 12 h,于次日称体重后,用 25%乌拉坦 4 mL·kg⁻¹ *ip* 麻醉大鼠,腹主动脉取血,静置 4 h 后,4 ℃,3 000 r·min⁻¹ 离心 20 min,分离血清,储存于-80 ℃冰箱中。按照 ELISA 试剂盒说明书进行检测。

2.5 心重指数测定 处死动物后,开胸,剪取心脏,于预冷生理盐水中冲洗干净,滤纸吸干水分,精确称重,记录全心质量(HW),然后去除心房、血管及结缔组织(冰上操作),沿室间隔将左右心室分开,记录左心室质量(LVW),计算全心重指数(HWI=HW/BW)和左心室重指数(LVWI=LVW/BW),评价左室重构程度。

2.6 病理学检测 待左心室质量称重完毕后,在左心室最大横径处横切,放入 10% 中性福尔马林固定,然后脱水、石蜡包埋,5 μm 切片,HE 染色,光镜下进行病理组织学检测。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布采用单因素方差分析进行组间比较,不符合正态分布采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 动物一般情况 整个实验期间,正常组 10 只大鼠状态良好,毛色正常,体重增加 5~7 g·d⁻¹;而造模组大鼠在第 1,2 次 *ip* ADR 后渐渐出现以下症

状:如食欲差、体重增长缓慢、喜欢聚团蜷卧等。此后症状逐渐加重,第 3 次注射后出现消瘦、便溏、腹水、皮毛凌乱竖起、脱毛、注射部位皮肤溃烂、腹壁有结节、足爪水肿、行走不稳等。造模期间共有 15 只大鼠相继死亡。余 60 只造模大鼠随机分 6 组:模型组 10 只、附子组 10 只、附子-甘草组 10 只、附子-干姜组 10 只、四逆汤组 10 只、卡托普利组 10 只。用药阶段模型组死亡 3 只,附子组死亡 1 只。死亡大鼠解剖发现:口、鼻旁有红色分泌物,腹水呈乳白色、粉红色或血水样,脏器粘连,双肺萎缩等。故最后完整观察到 66 只,其中正常组 10 只、模型组 7 只、附子组 9 只、附子-甘草组 10 只、附子-干姜组 10 只、四逆汤组 10 只、卡托普利组 10 只。而且附子-干姜组、四逆汤组和卡托普利组存活大鼠的症状比附子组、附子-甘草组明显改善(如进食量增加,行动活跃等),但模型组症状无明显改善。

3.2 各组大鼠心肌病理形态变化 正常组心肌细胞排列整齐,细胞大小均一;模型组出现心肌纤维排列紊乱,胞质疏松,细胞肿胀等现象;各用药组大鼠心肌病变情况均较模型组有不同程度改善,以四逆汤组改善情况显著。见图 1。

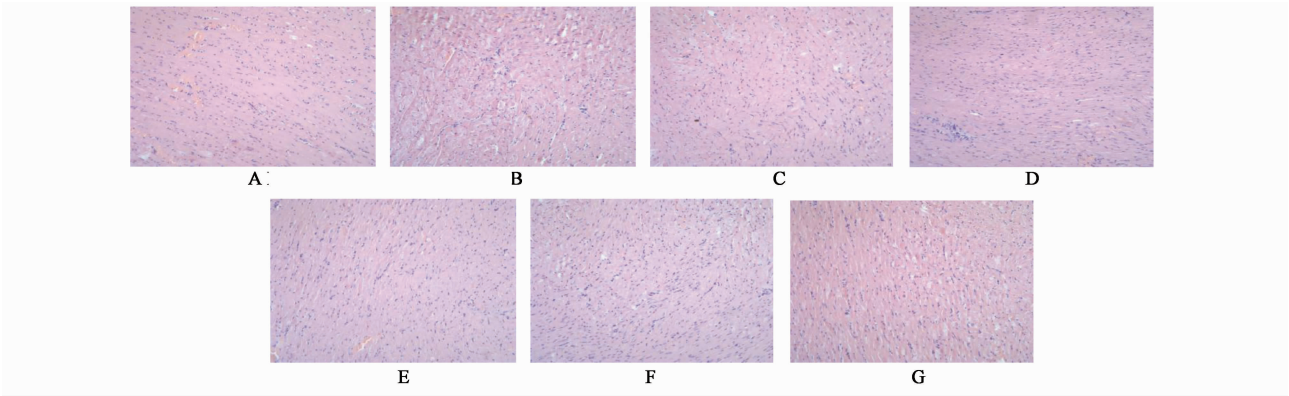
3.3 对心重指数的影响 与正常组比较,模型组的 HWI 明显升高($P < 0.05$);给予四逆汤和卡托普利干预后,该指数与模型组比较明显降低($P < 0.05$)。模型组大鼠 LVWI 较正常组明显升高($P < 0.05$),与模型组比较,卡托普利组可使该指数明显降低($P < 0.05$)。四逆汤组对 LVWI 有降低的作用趋势。见表 1。

表 1 四逆汤及其不同配伍方对心衰大鼠心重指数的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of Sini Tang and its components compatibility on heart heavy index of heart failure in rat($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	<i>n</i>	LVWI/mg·g ⁻¹	HWI/mg·g ⁻¹
正常	-	10	1.48 ± 0.04	2.66 ± 0.09
模型	-	7	1.68 ± 0.06 ¹⁾	2.98 ± 0.15 ¹⁾
附子	1.5	9	1.61 ± 0.13	2.82 ± 0.36
附子-甘草	3	10	1.63 ± 0.14	2.82 ± 0.25
附子-干姜	2.5	10	1.60 ± 0.17	2.74 ± 0.16
四逆汤	4	10	1.54 ± 0.15	2.66 ± 0.26 ²⁾
卡托普利	0.006 25	10	1.49 ± 0.20 ²⁾	2.70 ± 0.33 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3.4 对血清 BNP, Ang II 和 ALD 含量的影响 与正常组比较,模型组大鼠 BNP 含量显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组均可降低 BNP 水平



A. 正常组;B. 模型组;C. 附子 1.5 g·kg⁻¹组;D. 附子-甘草 3 g·kg⁻¹组;E. 附子-干姜 2.5 g·kg⁻¹组;F. 四逆汤 4 g·kg⁻¹组;G. 卡托普利 6.25 mg·kg⁻¹组

图 1 四逆汤及其不同配伍方对心力衰竭大鼠心肌组织病理变化的影响(HE, ×200)

Fig.1 Effects of Sini Tang and its components compatibility on myocardial tissue pathology of heart failure in rat(HE, ×200)

($P<0.01$),且四逆汤组、卡托普利组的 BNP 水平低于附子组($P<0.05$, $P<0.01$)。心衰模型组大鼠血清 Ang II 含量较正常组明显升高($P<0.01$),各治疗组较模型组均显著下降($P<0.05$),四逆汤配伍组之间无明显差异。与正常组比较,模型组大鼠

血清 ALD 含量有显著升高($P<0.01$),而各药物组干预后,ALD 均有明显下降($P<0.01$)。其中,附子-甘草组、附子-干姜组、四逆汤组与卡托普利组的 ALD 水平降低,与附子组相比均有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)。见表 2。

表 2 四逆汤及其不同配伍方对心衰大鼠血浆 BNP,Ang II 和 ALD 水平的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effects of Sini Tang and its components compatibility on plasma BNP, Ang II and ALD levels of heart failure in rat($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	BNP/ng·L ⁻¹	Ang II/μg·L ⁻¹	ALD/ng·L ⁻¹
正常	—	10	4 428.32 ± 868.47	12.48 ± 3.19	131.88 ± 58.37
模型	—	7	10 473.04 ± 1 349.80 ²⁾	24.90 ± 7.92 ²⁾	731.84 ± 163.21 ²⁾
附子	1.5	9	6 295.22 ± 1 350.94 ⁴⁾	16.67 ± 6.87 ³⁾	371.77 ± 173.65 ⁴⁾
附子-甘草	3	10	5 940.96 ± 1 394.29 ⁴⁾	16.06 ± 3.15 ³⁾	226.41 ± 65.50 ^{4,5)}
附子-干姜	2.5	10	5 433.63 ± 866.88 ⁴⁾	15.95 ± 3.17 ³⁾	195.54 ± 176.86 ^{4,6)}
四逆汤	4	10	5 207.19 ± 964.47 ^{4,5)}	15.11 ± 2.68 ³⁾	181.08 ± 147.51 ^{4,6)}
卡托普利	0.006 25	10	4 689.57 ± 1 429.66 ^{4,6)}	15.64 ± 4.60 ³⁾	150.57 ± 77.56 ^{4,6)}

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⁾ $P<0.01$;与附子组比较⁵⁾ $P<0.05$,⁶⁾ $P<0.01$ 。

4 讨论

阿霉素是一种高效、广谱的蒽醌类抗肿瘤药物,常用于治疗白血病和淋巴瘤等,但它具有明显的心脏毒性,长期大剂量使用会引起充血性心力衰竭等^[7]。用阿霉素复制心力衰竭模型被研究者大量采用^[7-9],具有死亡率较低、成模率相对较高等特点。他们大多采用小剂量多次尾静脉或腹腔给药的方法,但由于尾静脉注射操作困难且容易出现烂尾现象,因此本实验选择腹腔注射阿霉素 6 周诱导心衰模型,结果显示该模型在心肌病理改变、心脏指数和神经内分泌系统等方面都表现出对心肌的毒害,表明此模型建立成功。

心室重构的发生,涉及血流动力学异常和神经

内分泌紊乱等多种因素的参与^[10]。同时,神经内分泌的改变也是 CHF 发生发展的重要机制之一^[11]。心衰时,左室充盈压和室壁张力的增高是引起 BNP 分泌增加的关键原因。研究证实^[12],随着心衰的逐渐加重,BNP 水平也随之升高;治疗后,由于心功能情况得到改善,BNP 明显下降,提示 BNP 可作为观察心衰严重程度的标志物之一,评估心衰危险分层和预后。肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统是人体神经内分泌系统中最重要的一部分,其生物学效应主要是通过 Ang II 来实现的^[13]。在正常生理条件下,Ang II 具有维持血管张力,兴奋交感神经和调控 ALD 分泌的作用;病理情况下,Ang II 是导致心室重构的主要因素,并刺激 ALD 分泌增多。同

时,ALD 的释放增加又会引起心肌细胞凋亡、心肌缺血及心律失常,促进心室重塑,诱发和加重心衰^[14],如此循而往复,造成恶性循环。

君臣佐使是中医方剂配伍的组成原则。四逆汤为温阳的代表方剂,方中以附子大辛大热,温肾壮阳,祛寒救逆,其性走而不守,为君药;干姜温中散寒,性守不走,与附子相配一走一守,加强破阴复阳之力,为臣药;另伍以炙甘草,既可益气温中,调和诸药,又可制约附、姜劫阴之弊,防其迅发而致虚阳暴脱之虞,为佐使药。三药相合,各显其长而避其短,“附子无干姜不热,得甘草则性缓”,力专效宏,共奏回阳救逆之效。现代药理研究证实,单味附子具有增强心肌收缩力、增加冠脉血流量、抗心肌缺血和抗休克等类似洋地黄的效应,但易导致异位性心律失常^[15];干姜也有改善心功能、降低心肌耗氧量、抗氧化等作用^[16];甘草则有抗心律失常和保护心肌细胞的作用^[17];这些作用与现代医学治疗心衰的原则^[1](如强心、扩血管等)不谋而合。

本研究结果也显示四逆汤及其配伍方对阿霉素诱导的心力衰竭具有一定的保护作用,其中以全方位抗心衰效应更为明显,附子配干姜能部分改善相应指标,附子配甘草的强心作用较弱,以单用附子的作用最弱。由此推测:3 味药中的活性成分共同发挥协同增效、拮抗减毒的作用,其机制可能是通过延缓心肌重塑、抑制神经内分泌因子的过度激活等环节,从而发挥抗心衰的功效。

[参考文献]

[1] 葛均波,徐永健.内科学.8 版[M].北京:人民卫生出版社,2013:162-165.

[2] 阮小芬,蒋梅先,姚成增.慢性心力衰竭治疗难点分析及中医策略[J].时珍国医国药,2012,23(11):2828-2830.

[3] 闫旭,张琦.四逆汤研究现状与展望[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(12):70-75.

[4] 缪萍,裘福荣,蒋健.四逆汤化学物质基础及配伍机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):234-238.

[5] 王珏,韩经丹,马大勇.基于经方剂量折算的有毒中

药剂量的探索—四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠血压、心率、呼吸的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):181-184.

[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:650-654.

[7] 卢均坤,刘洋,吕维娟,等.姜黄素对阿霉素诱导的大鼠心脏重构及心功能改变的研究[J].心血管康复医学杂志,2013,22(4):316-321.

[8] 董倩,丁书文.人参健心胶囊对阿霉素所致心衰大鼠神经内分泌系统的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):243-246.

[9] 吴运香,张野,谢春林,等.SD 大鼠阿霉素慢性心力衰竭模型的建立与评价[J].中国药理学通报,2011,27(8):1170-1174.

[10] 梁逸强,潘朝铎,何新兵,等.心室重构防治研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2013,22(4):425-430.

[11] 刘学会,樊光辉.中医药对慢性心衰神经内分泌和细胞因子影响的研究概述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(7):853-859.

[12] 王建湘,谭元生,邓满霞.温阳益气、活血利水法对慢性心衰患者 NT-proBNP 和心功能的影响研究[J].中华中医药学刊,2012,30(8):1912-1918.

[13] Díez J. Angiotensin II and myocardial remodeling: do macrophages hold the key? [J]. Am J Hypertens, 2011,24(6):626-631.

[14] 熊力,王南丽.肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病的研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(2):203-207.

[15] Singhuber J, Zhu M, Prinz S, et al. Aconitum in traditional Chinese medicine—A valuable drug or an unpredictable risk [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 126(1):18-23.

[16] Ali B H, Blunden G, Tanira M O, et al. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): A review of recent research [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(2):409-415.

[17] 刘萍,王平.甘草化学成分及其对心血管系统影响的机理[J].世界科学技术——中医药现代化,2011,13(1):96-99.

[责任编辑 周冰冰]