

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.06.008

加味真武汤对慢性心衰大鼠心肌结构及炎症因子的影响*

李 杨^{1,5} 高 晶² 贾海波³ 王 兵^{4△} 刘春婷²

(1 黑龙江中医药大学附属第一医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150040;

3 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150080; 4 黑龙江中医药大学基础医学院 黑龙江 哈尔滨 150040;

5 哈尔滨医科大学心肌缺血教育部重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:观察加味真武汤对慢性心力衰竭大鼠心肌组织结构以及炎症因子水平情况,并探讨其作用机理。**方法:**雄性 SD 大鼠 48 只随机分为空白组、模型组、地高辛组、加味真武汤组。采用盐酸阿霉素腹腔注射的方法建立慢性心力衰竭大鼠模型。各组分别给药治疗后,光镜观察心肌细胞结构并进行病理评分;酶联免疫法测定白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)以及血清脑钠肽(BNP)水平情况。**结果:**模型组大鼠心肌纤维断裂,伴炎性浸润,模型组病理评分显著高于空白组,有统计学差异($P < 0.05$);地高辛组和加味真武汤组病理评分显著低于模型组,有统计学差异($P < 0.05$);加味真武汤组与地高辛组病理评分比较无统计学差异($P > 0.05$)。与模型组相比,加味真武汤组和地高辛组血清 IL-6、IL-1、BNP 水平明显减低,加味真武汤组效果更显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**加味真武汤可能有增加心肌收缩力,抑制炎症因子的释放,减慢心室重构,保护心肌细胞的作用。

关键词:慢性心力衰竭;加味真武汤;心肌细胞结构;炎症因子

中图分类号:R-33; R541.61; R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)06-1040-04

Effect of Jiawei Zhenwutang on Myocardial Cell Structure and Inflammatory Factors in Chronic Heart Failure Rats*

LI Yang^{1,5}, GAO Jing², JIA Hai-bo³, WANG Bing^{4△}, LIU Chun-ting²

(1 Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; 2 School of Clinical medicine, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, 150040, China;

3 Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150080, China;

4 School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; 5 The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Harbin Medical University, Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Jiawei Zhenwu Tang on chronic heart failure rats myocardial tissue structure and the level of inflammatory factors, and explore its mechanism. **Methods:** 48 male SD rats were randomly divided into control group, model group, digoxin group, Jiawei Zhenwu Tang group. Chronic heart failure rat model was established by intraperitoneal injection of doxorubicin hydrochloride. The rats in each group were treated after administration, the myocardial cell structure and pathological score were observed under light microscope; the levels of interleukin -1, interleukin -6 and serum brain natriuretic peptide were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** In the model group, the myocardial fibers were broken and accompanied by inflammatory infiltration. The pathological score of the model group was significantly higher than that of the control group, with statistical difference ($P < 0.05$); The pathological scores of the digoxin group and the Jiawei Zhenwu Tang group were significantly lower than that of the model group, with statistical difference ($P < 0.05$); There was no significant difference in the pathological scores between the Jiawei Zhenwu Tang group and the digoxin group ($P > 0.05$). Compared with the model group, the levels of IL-6, IL-1 and BNP in the Jiawei Zhenwu Tang group and the digoxin group were significantly decreased, the effect of the Jiawei Zhenwu Tang group was more significant, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** The Jiawei Zhenwutang may have some effects, such as increase increasing myocardial contractility, inhibiting the release of inflammatory factors, slowing ventricular remodeling, and protecting cardiomyocytes.

Key words: Chronic heart failure; Jiawei Zhenwu Tang; Cardiomyocyte structure; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.61; R285.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2018)06-1040-04

* 基金项目:心肌缺血教育部重点实验室开放课题(KF201614)

作者简介:李杨(1980-),博士研究生,主任医师,主要研究方向:中医药防治心血管疾病的研究,

电话:15846601685, E-mail: 19911737@qq.com

△ 通讯作者:王兵,博士研究生,副教授,主要研究方向:主要从事《内经》理论的临床运用与研究, E-mail: 10490842@qq.com

(收稿日期:2017-10-21 接受日期:2017-11-15)

前言

心力衰竭是心脏各种器质性或功能性疾病导致心室充盈及(或)射血功能受损而引起的一组复杂的临床综合病症。持续存在的心力衰竭状态,则发展为慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)。慢性心力衰竭呈持续进展状态,即使临床状态尚可也不能排除有新的心肌损伤的可能,临床治疗效果欠佳,患者常因泵衰竭或各种心律失常而死亡^[1]。如何提高慢性心力衰竭患者的生存率,改善患者生活质量及预后,成为近年来研究的重要课题^[2]。近年来大量研究表明,中医中药对治疗慢性心力衰竭方面有显著疗效^[3]。真武汤为《伤寒论》中温阳利水的名方,在临床治疗慢性心力衰竭方面疗效显著。现代药理研究表明真武汤具有利尿、强心以及保护心肌的作用。本方在多种心系疾病的治疗中被广泛运用,如充血性心力衰竭、心律失常、高血压病、微血管病变、肺源性心脏病以及雷诺病,且临床效果良好^[4]。本实验选用的加味真武汤为我们临床经验方,效果甚佳。本实验通过建立大鼠的慢性心力衰竭模型,观察加味真武汤对大鼠心肌细胞结构和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)以及血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)的影响,为中医药治疗慢性心力衰竭提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 清洁级雄性健康 Wistar 大鼠,体重 250 ± 20 g,共 48 只,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK(黑)2013-004;大鼠所需的饲料和垫料均由黑龙江中医药大学实验动物中心提供。

1.1.2 实验药品及制备 加味真武汤组成为党参 15 g,炒白术 15 g,甘草 15 g,生姜 10 g,芍药 15 g,制附子 15 g,茯苓 20 g,猪苓 15 g,所有生药均由黑龙江中医药大学附属第一医院中药饮片药房提供,中药汤剂由黑龙江中医药大学附属第一医院煎药室统一煎制,每剂煎取 2 袋,每袋 150 mL。按人与动物体表面积折算,大鼠的剂量为 22.22 mL/kg/d ,考虑到大鼠胃容量的限制,故将药液按 1:3.3 浓缩, 4°C 冰箱保存备用^[5];盐酸阿霉素(百杰斯生物公司提供,批号:MB1087)用 0.9%氯化钠注射液稀释成 2 mg/mL , 4°C 冰箱保存备用;地高辛片,每片 0.25 mg(上海信谊药厂有限公司,国药准字:H31020678)给药时配成地高辛混悬液,浓度为 0.006 g/mL ,灭菌后备用;0.9%氯化钠注射液(黑龙江科伦制药有限公司,国药准字:H23020502)。IL-1 酶联免疫分析试剂盒(由美国 R&D 公司提供,批号:E-30417);IL-6 酶联免疫分析试剂盒(由美国 R&D 公司提供,批号:E-30644);BNP 酶联免疫分析试剂盒(由美国 R&D 公司提供,批号:E-30444)。

1.1.3 实验器材 洗板机(上海三科仪器有限公司,型号:318W 型);电热恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司,型号:DK-8B 型);冷冻离心机(日本日立公司,型号:CR21 型);全自动酶标仪(BioTek Instruments, Inc, 型号:ELX808 型);变通光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司)。

1.2 方法

1.2.1 造模方法 将 Wistar 雄性大鼠 48 只适应性喂养 1 周,

按每笼 5~6 只常规饲料喂养,1 周后随机选取 8 只作为空白组,其余 40 只称重后以 4 mg/kg 盐酸阿霉素腹腔注射,每周 1 次,连续 6 周^[6,7]。第 6 周末之前,均具备了心力衰竭的特征性表现:包括进食水量减少、活动力下降、呼吸急促、腹部肿胀、被抓时反抗减弱等。第 6 周第 7 天完成造模。应用飞利浦 PhilipsHD7 型彩色多普勒超声心动仪,测定左室射血分数(LVEF), $\text{LVEF} \leq 60\%$ 者合格,合格大鼠入选进行分组实验^[8]。

1.2.2 分组及给药 造模成功后合格大鼠 33 只,随机分为模型组($n=11$)、地高辛组($n=11$)、加味真武汤组($n=11$)。① 空白组:不造模,以 0.9%生理盐水灌胃;② 模型组:造模后,以 0.9%生理盐水灌胃;③ 加味真武汤组:造模后,空腹称重,按体重的不同开始给药,给予浓缩后中药汤剂,按 6.667 mL/kg/d 灌胃;④ 地高辛组:造模后,空腹称重,按体重的不同开始给药,给予浓度 0.006 g/mL 的地高辛混悬液,按 0.02 g/kg/d 灌胃。室温 $18 \sim 20^\circ\text{C}$,相对湿度 $40 \sim 70\%$,12 小时交替照明,大鼠自由饮水、摄食,连续观察 14 天。

1.2.3 检查、标本采集和麻醉方法 彩色多普勒超声检查前称重,按 $0.35 \text{ mL}/100 \text{ g}$ 体重,腹腔注射 10%水合氯醛进行麻醉^[9]。麻醉后,在检查台上铺一次性无菌巾。将大鼠置于检查台上,利用 10 MHz 高频探头,从胸骨旁长轴切面进行测量。各组分别灌胃之后,通过腹主动脉采血 6 mL,静置 1 h, 3000 r/min ,离心 3 min,收集血清标本后置于 -20°C 冰箱内保存,备检。采血后迅速开胸,取出心脏,滤纸吸拭表面,用生理盐水冲洗后浸泡于中性福尔马林溶液中固定。

1.2.4 检测指标及方法 心肌结构病理学观察:将心脏组织常规石蜡包埋,切片,厚度为 $5 \mu\text{m}$,裱于干净载玻片上, 60°C 烤片机烤片 2 h,二甲苯脱蜡 5 分钟 $\times$ 4 次,乙醇 100%第 1 次、100%第 2 次、95%、90%、85%各 5 min,流水冲洗 5 min,苏木素染细胞核 5 min,流水冲洗 5 min,伊红染胞浆 5 min,乙醇逐渐脱水,二甲苯透明树脂胶封片,光镜观察。取 9 个高倍视野($\times 100$)按照心肌病理评分表对心肌损伤情况进行评分,具体为:无病变 0 分;心肌细胞变性视野中 ≤ 3 个,0.5 分,视野中 > 3 个, ≤ 6 个,1 分,视野中 ≥ 7 个,1.5 分;心肌细胞坏死视野中 ≤ 3 个,2 分,视野中 > 3 个, ≤ 6 个,2.5 分,视野中 ≥ 7 个,3 分^[10]。IL-6、IL-1 及 BNP 检测:IL-6、IL-1 及 BNP 采用酶联免疫吸附剂测定法(ELISA 法)测定,按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学分析

数据以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态性检验计量资料, t 检验服从正态分布的数据,秩和检验不服从正态分布的数据。所有统计学处理均由 SPSS 22.0 软件完成, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况观察

实验期间空白组大鼠精神状态良好,皮毛正常,呼吸均匀,反应灵敏,体重明显增加;模型组大鼠精神萎靡,皮毛枯槁、呈黄白色、散乱、竖起,行动迟缓,在造模 4 周后腹部逐渐膨隆,胀大,呼吸急促,进食水量减少,尿量减少,便溏;地高辛组和真武汤组上述表现较模型组有不同程度减轻,真武汤组更优于地高辛组。处死时模型组大鼠较空白组心脏变大,且有血性胸、腹

水。造模期间大鼠死亡 7 只,存活 33 只。后期灌胃期间,西药对照组死亡 2 只,存活 9 只,死亡率为 18.2%;真武汤组死亡 3 只,存活 8 只,死亡率为 27.3%;模型组死亡 3 只,存活 8 只,死亡率为 27.3%;空白组共 8 只,无死亡。各组死亡率之间无统计学差异($t=0.066, P>0.05$)。

2.2 心肌组织病理形态学改变

HE 染色可见,空白组大鼠心肌细胞排列整齐,心肌间隙正常,无炎性渗出(见图 1-A)。病理评分 0.40 ± 0.11 ;模型组大鼠心肌细胞排列杂乱,胞质呈消融状态,核深染;可见心肌纤维溶解断裂,心肌细胞大片坏死;心肌细胞间隙明显增宽,或有红细胞沉积,中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞浸润(见图 1-B)。病理评分 3.25 ± 0.93 ;地高辛组和加味真武汤组大鼠心肌细胞变性、坏死,但程度和范围减轻;有少量炎性渗出和心肌纤维断裂,心肌细胞间隙增宽但较模型组减轻(见图 1-C、D)。地高辛组病理评分: 1.37 ± 0.50 ;加味真武汤组病理评分: 1.26 ± 0.61 。模型组病理评分显著高于空白组 ($P<0.05$),有统计学差异 ($P<0.05$);地高辛组和加味真武汤组病理评分显著低于模型组,有统计学差异 ($P<0.05$);加味真武汤组与地高辛组病理评分比较无统计学差异 ($P>0.05$)。

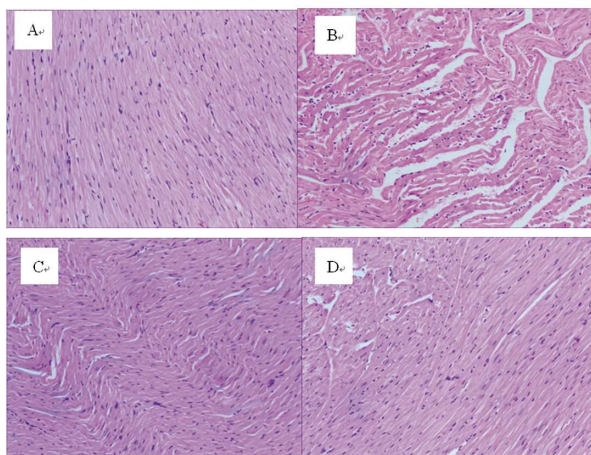


图 1 各组大鼠心肌细胞结构病理改变(HE×100):A:空白组 B:模型组 C:地高辛组 D:加味真武汤组

Fig.1 The pathological changes of myocardial cell structure in rats of each group (HE×100): A: control group B: model group C: digoxin group D: Jiawei Zhenwutang group

2.3 IL-6、IL-1 以及 BNP 的水平变化

实验结果表明,与空白组血清 IL-6 (61.10 ± 9.17)、IL-1 (86.04 ± 14.25)及 BNP (16.67 ± 2.10)水平相比,模型组大鼠

IL-6 (99.42 ± 6.03)、IL-1 (116.17 ± 5.11)及 BNP (31.38 ± 7.29)水平明显升高,差异具有统计学意义 ($P<0.05$);与模型组 IL-6 (99.42 ± 6.03)、IL-1 (116.17 ± 5.11)及 BNP (31.38 ± 7.29)相比,地高辛组 IL-6 (83.51 ± 1.71)、IL-1 (101.54 ± 6.13)及 BNP (23.36 ± 2.23)和真武汤组 IL-6 (81.25 ± 12.07)、IL-1 (100.13 ± 5.52)及 BNP (22.75 ± 3.38)水平明显减低,真武汤组效果更显著,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

3 讨论

"心衰"一词最早见于西晋·王叔和所著的《脉经·脾胃病》"心衰则伏,肝微则沉,故令脉伏而沉";张仲景提出了与心衰有关的"心水""支饮"疾病的概念,"心水者,其身重而少气,不得卧,烦而躁,其人阴肿"^[1]。祖国医学认为,导致心衰的原因大致有久病耗伤、感受外邪、七情所伤以及劳倦内伤等。久患心系疾病,反复迁延,损及心体,血脉瘀阻,心体失荣,水液内聚。心气内虚,加之感受六淫疫毒,则由脉舍心,耗伤心血。暴怒伤肝,疏泄失职,心血逆乱,水饮内生^[2]。本病属本虚标实之证,其病位在心,涉及肺、脾、肾三脏。多以益气温阳,化瘀利水为治疗原则,故本课题选用温阳利水的真武汤来加减。

加味真武汤是由张仲景《伤寒论》中的真武汤化裁而来,是治疗慢性心力衰竭的临床经验方。慢性心力衰竭多由阳气虚衰(以心肾为主,涉及肺、脾)而致,阳虚而水饮之邪上逆,上凌心肺,肺失宣降,脾失运化,故出现喘促、肿满、心悸等症^[3]。加味真武汤中附子回阳救逆、补火助阳,固先天之根本^[4];党参补脾肺气,健运中气,补后天之不足;茯苓、白术、泽泻等健脾益气、利水渗湿。诸药合用,补心阳、温肾阳、通血脉、利水湿,共奏益气温阳、补气健脾之效^[5]。

慢性心力衰竭由各种心系疾病发展而来,有极高的致残率和病死率^[6]。其病因病机复杂,研究显示,慢性心力衰竭可能与心肌损害、心室重构、神经体液的代偿、体液因子的改变以及心肌的舒张功能等方面有关^[7]。

白介素-1 (IL-1),根据分子结构分为 IL-1 α 和 IL-1 β ,IL-1 β 可降低心肌收缩,具有负性肌力作用^[8]。同时 IL-1 β 也是促进心室重构的重要因素,而循环血流中主要是 IL-1 β 发挥作用;白介素-6 (IL-6)是心衰时血清浓度增高的炎症因子,介导免疫和炎症反应,直接降低心肌收缩力,促进心肌肥厚和重构^[9]。白介素-6 (IL-6)水平与心功能分级呈正相关,对心衰的预后起着至关重要的作用。并且在心衰早期,IL-6 水平就会有所升高,是检测心衰的一个敏感性指标^[10]。本次实验结果显示,地高辛组和真武汤组 IL-6、IL-1 水平明显减低,说明加味真武汤可能通过

表 1 各组 IL-6、IL-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of IL-6,IL-1 and BNP levels in each group

Groups	Amount(n)	IL-6(ng/L)	IL-1(ng/L)	BNP(ng/L)
control group	8	61.10 $\pm$ 9.17	86.04 $\pm$ 14.25	16.67 $\pm$ 2.10
model group	8	99.42 $\pm$ 6.03*	116.17 $\pm$ 5.11*	31.38 $\pm$ 7.29*
digoxin group	9	83.51 $\pm$ 1.71**	101.54 $\pm$ 6.13**	23.36 $\pm$ 2.23**
Jiawei Zhenwutang group	8	81.25 $\pm$ 12.07**	100.13 $\pm$ 5.52**	22.75 $\pm$ 3.38**

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the model group, ** $P<0.05$.

降低 IL-6、IL-1 浓度,抑制体内炎症因子的释放,增加心肌收缩力,减慢心室重构,保护心肌细胞,达到对慢性心力衰竭的治疗作用。

血清脑钠肽(BNP)是一种心脏内分泌激素。当心室负荷加重或室壁压力增大时会刺激左心室释放 BNP,并进入血液循环^[21]。心肌负荷是刺激其释放的主要因素,但同时心肌缺血、激素和细胞因子的调节也是重要的影响因素^[22]。BNP 水平与心功能分级、心衰程度和预后呈正相关,是心衰诊断以及临床事件评估的一个重要指标^[23]。本次实验结果显示,地高辛组和真武汤组 BNP 水平明显减低,说明真武汤可有效降低血清 BNP 浓度。可能参与了抑制神经内分泌的激活,增强心肌收缩力,降低心室负荷和室壁压力,达到改善心衰患者症状的作用。

心肌细胞膜是由具有选择通透性的双层脂质结构构成的,其结构和功能的改变可直接影响细胞的生存^[24]。实验结果显示,地高辛组和真武汤组大鼠心肌细胞变性、坏死,有少量炎性渗出和心肌纤维断裂,心肌细胞间隙增宽但较模型组减轻。通过 HE 组织切片染色证实了加味真武汤对慢性心衰大鼠心肌细胞结构的保护作用。但加味真武汤组和地高辛组病理评分比较无统计学差异可能是由于用药时间较短所致。

本次实验结果表明,加味真武汤在治疗慢性心力衰竭方面优于单纯使用地高辛,说明真武汤可能通过参与抑制神经内分泌的激活和体内水液代谢,抑制炎症因子释放,减慢心室重构,达到保护心肌细胞结构的作用。而地高辛治疗心衰主要是通过增加心肌收缩力来增加心室充盈和改善射血功能的,长期使用反而会加重心衰。本实验虽然为中医药治疗慢性心力衰竭提供了实验依据,但其临床疗效和作用机制尚需进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] 邓悦. 中医药在诊治心力衰竭中的地位 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1172-1173
Deng Yue. The Role of Traditional Chinese Medicine in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 37(10): 1172-1173
- [2] 鞠静, 杜武勋. 真武汤治疗慢性心力衰竭的实验动物模型研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2016, (07): 655-658
Ju Jing, Du Wu-xun. Progress In the Study of Experimental Animal Model of Chronic Heart Failure Treated with Zhenwutang [J]. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, (07): 655-658
- [3] 吴俊芳, 李晓. 真武汤治疗阳虚水泛证慢性心力衰竭临床疗效及安全性评价 [J]. 山东中医药大学学报, 2016, 40(05): 458-460
Wu Jun-fang, Li Xiao. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of Zhenwu Decoction in Treating Chronic Heart Failure of Water Overflowing due to Yang Insufficiency Syndrome [J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2016, 40(05): 458-460
- [4] 占新辉, 王徽, 符思. 真武汤治疗慢性心力衰竭研究概述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(02): 204-206
Zhan Xin-hui, Wang Wei, Fu Si. Zhenwu Tang in Treating Chronic Heart Failure [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 17(02): 204-206
- [5] 熊远珍. 实验动物与人用药量的新换算 [J]. 江西医学院学报, 1997, (04): 41
Xiong Yuan-zhen. New conversion of experimental animal to human dosage [J]. Acta Academiae Medicinae Jiangxi, 1997, (04): 41
- [6] 李玉玲, 杨建业, 唐俊明, 等. 阿霉素诱导大鼠心衰模型不同方案的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(2): 93-96
Li Yu-ling, Yang Jian-ye, Tang Jun-ming, et al. Comparison of Different Schemes for Adriamycin Induced Heart Failure in Rats [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2006, 16(2): 93-96
- [7] N K K, Kalaitzakis A, Michalis L. Hsp70 regulates the doxorubicin-mediated heart failure in Hsp70-transgenic mice [J]. Cell Stress and Chaperones, 2014, 19(10): 853-864
- [8] 皇甫海全, 于海睿, 周亚滨, 等. 养心汤对慢性心力衰竭模型大鼠血清 BNP、LVEF 的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(09): 81-84
Huangfu Hai-quan, Yu Hai-rui, Zhou Ya-bin, et al. Effect of Yangxintang on Serum BNP and LVEF in Rats with Chronic Heart Failure [J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 50(09): 81-84
- [9] 钟渝, 孙丹宁. 不同麻醉方法对 SD 大鼠麻醉效果的比较 [J]. 西南国防医药, 2014, 24(11): 1161-1163
Zhong Yu, Sun Dan-ning. Comparison of Anesthetic Effects of Different Anesthesia Methods on SD Rats [J]. Medical Journal of National Defending forces in Southwest China, 2014, 24 (11): 1161-1163
- [10] 何晓华. 曲美他嗪对吡喃阿霉素和阿霉素处理后 Wistar 大鼠心肌保护的实验研究 [D]. 广西医科大学, 2010
He Xiao-hua. The Study on the Protective Role of Trimetazidine against Myocardial Injury of Pirarubicin and Adriamycin in Wistar Rats [D]. Guangxi Medical University, 2010
- [11] 张艳, 礼海, 王彩玲. 浅谈慢性心衰中医病名病机研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(01): 12-13
Zhang Yan, Li Hai, Wang Cai-ling. Discussion on Pathogenesis and Pathogenesis of Chronic Heart Failure [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2011, 38(01): 12-13
- [12] 李彬, 王永霞, 朱明军. 慢性心力衰竭的中医药治疗与思考 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(06): 1913-1915
Li Bin, Wang Yong-xia, Zhu Ming-jun. Treatment and Thinking of Chronic Heart Failure with Traditional Chinese Medicine [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2014, 29(06): 1913-1915
- [13] 邹燕. 真武汤对心力衰竭大鼠心室重构及心功能的影响 [D]. 辽宁中医药大学, 2016
Zou Yan. Effect of Zhenwutang on Ventricular Remodeling and Cardiac Function in Heart Failure Rats [D]. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2016
- [14] 卢志强, 张艳军, 庄朋伟, 等. 附子对急性心力衰竭大鼠血流动力学影响及其机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3223-3227
Lu Zhi-qiang, Zhang Yan-jun, Zhuang Peng-wei, et al. Effect of Fuzi on Hemodynamics in Rats with Acute Heart Failure and its Mechanism [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2015, 46(21): 3223-3227

- Norwegian men and women aged 40-44 years [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(9): 775-783
- [17] Apostolidou C, Adamopoulos K, Lymperaki E, et al. Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2015, 10(6): e224-e233
- [18] Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, et al. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 400-407
- [19] Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, et al. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(10): 1834-1844
- [20] Kassemi M, Thompson D. Prediction of renal crystalline size distributions in space using a PBE analytic model.2.Effect of dietary countermeasures[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(3): F531-F538
- [21] De SK, Liu X, Monga M. Changing trends in the American diet and the rising prevalence of kidney stones[J]. *Urology*, 2014, 84(5): 1030-1033
- [22] Vezzoli G, Dogliotti E, Terranegra A, et al. Dietary style and acid load in an Italian population of calcium kidney stone formers[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(6): 588-593
- [23] Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, et al. Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women [J]. *J Urol*, 2017, 198(4): 858-863
- [24] Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A, et al. Prevalence and complications of hypouricemia in a general population: A large-scale cross-sectional study in Japan[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176055
- [25] Stiburkova B, Stekrova J, Nakamura M, et al. Hereditary Renal Hypouricemia Type 1 and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(4): 268-271
- [26] 李小琴,欧阳炎,陈磊,等.象山半岛渔民肾结石患病现状及危险因素分析[J].*浙江医学*, 2017, 39(14): 1207-1209
- Li Xiao-qin, Ou Yang-yan, Chen Lei, et al. Prevalence and risk factors of kidney stones among fishermen in Xiangshan Peninsula [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2017, 39(14): 1207-1209
- [27] Bartani Z, Heydarpour B, Alijani A, et al. The Relationship Between Nephrolithiasis Risk with Body Fat Measured by Body Composition Analyzer in Obese People[J]. *Acta Inform Med*, 2017, 25(2): 126-129
- [28] Trudeau V, Karakiewicz PI, Boehm K, et al. The Effect of Obesity on Perioperative Outcomes Following Percutaneous Nephrolithotomy[J]. *J Endourol*, 2016, 30(8): 864-870
- [29] Ozgor F, Tepeler A, Elbir F, et al. Comparison of miniaturized percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy for the management of 10-20 mm renal stones in obese patients [J]. *World J Urol*, 2016, 34(8): 1169-1173
- [30] Doizi S, Letendre J, Bonneau C, et al. Comparative study of the treatment of renal stones with flexible ureterorenoscopy in normal weight, obese, and morbidly obese patients [J]. *Urology*, 2015, 85(1): 38-44

(上接第 1043 页)

- [15] 黄丽芳, 陈明.《伤寒论》真武汤证理论探讨 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1): 30-32
- Huang Li-fang, Chen Ming. Discuss the Theory of Zhenwutang Syndrome of "Shanghanlun" [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 34(1): 30-32
- [16] 邱伯雍, 王永霞. 慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(06): 619-621
- Qiu Bo-yong, Wang Yong-xia. Research Progress in Epidemiology and Prevention of Chronic Heart Failure [J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2017, 31(06): 619-621
- [17] 李尚洪, 张斌霞. 中药治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(04): 359-362
- Li Shang-hong, Zhang Bin-xia. Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Chronic Heart Failure [J]. *Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 36(04): 359-362
- [18] Shen yi. Apoptosis of Mouse Cardiomyocytes Induced by Interleukin -1 Beta and its Mechanism in Vitro[D]. Shandong University, 2014
- [19] 邓新桃, 郑金国, 石桂良, 等. IL-6 及 BNP 与心力衰竭的关系[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(10): 1350-1351
- Deng Xin-tao, Zheng Jin-guo, Shi Gui-liang, et al. The Relationship between IL-6 and BNP with Heart Failure [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing(Natural Science)*, 2014, 34(10): 1350-1351
- [20] 韩额尔德木图, 马月宏, 王海燕, 等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, (12): 1349-1352
- 52
- E Er De Mu Tu Han, Ma Yue-hong, Wang Hai-yan, et al. Research Progress of Pathophysiology and Pathogenesis of Chronic Heart Failure [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2016, (12): 1349-1352
- [21] Liao Yu-jie. The Change and the Diagnostic and Prognostic Values of Measurement of Cardiac Troponin I, Highsensitive C Reactiveprotein and B Type Natriuretic Peptide before or after Treatment in Patients with Heart Failure [J]. *Laboratory Medicine*, 2010, 25(2): 92-95
- [22] 韩治伟, 刘晓飞, 王勇. 正确解读 BNP 和 NT-proBNP[J]. *中日友好医院学报*, 2013, 27(02): 113-115
- Han Zhi-wei, Liu Xiao-fei, Wang Yong. Correct Interpretation of BNP and NT-proBNP[J]. *Journal of China-Japan Friendship Hospital*, 2013, 27(02): 113-115
- [23] Chen Han-zhu, Zhong Nan-shan, Lu Zai-ying. Internal Medicine[M]. Eighth Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 166-174
- [24] 刘爱东, 代娜, 王秀华. 稳心颗粒对慢性心力衰竭大鼠血流动力学、血浆内皮素及心肌细胞结构的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, (12): 1069-1070
- Liu Ai-dong, Dai na, Wang Xiu-hua. Effects of Wenxin Granule on Hemodynamics, Plasma Endothelin and Myocardial Cell Structure in Rats with Chronic Heart Failure [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2006, (12): 1069-1070