

茯苓温肾胶囊对慢性心力衰竭患者 心肌细胞凋亡的干预作用

张叶祥 胡业彬 程晓昱 姚淮芳 汪健

230031 安徽合肥, 安徽中医药大学第一附属医院老年心内科

通讯作者: 程晓昱, Email: cxy478@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.005

【摘要】 **目的** 探讨茯苓温肾胶囊治疗慢性心力衰竭(CHF)的作用机制。**方法** 选择2015年1月至2017年4月安徽中医药大学第一附属医院收治的60例美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ CHF患者,中医辨证为气虚血瘀、阳虚水泛型,按治疗方法不同将患者分为研究组和对照组,每组30例。对照组采用CHF常规治疗方案;研究组在常规治疗基础上加服茯苓温肾胶囊(每次2粒、每日3次口服)。两组疗程均为4周。观察两组患者治疗前后临床症状和体征、NYHA心功能分级改善情况以及中医证候积分、血浆B型钠尿肽(BNP)、血清可溶性细胞凋亡因子(sFas)、sFas配体(sFasL)水平的变化,并评价其安全性。**结果** 治疗后研究组NYHA心功能分级总有效率明显高于对照组[96.7%(29/30)比80.0%(24/30), $P < 0.05$]。两组治疗后中医证候积分、BNP、sFas、sFasL均较治疗前降低,且研究组的下降程度较对照组更显著[中医证候积分(分): 33.90 ± 2.99 比 41.47 ± 2.75 , BNP(ng/L): 336.83 ± 50.32 比 395.17 ± 136.08 , sFas($\mu\text{g/L}$): 3.02 ± 0.86 比 3.50 ± 0.85 , sFasL($\mu\text{g/L}$): 0.25 ± 0.10 比 0.61 ± 0.13 , 均 $P < 0.05$]。**结论** 茯苓温肾胶囊能明显改善CHF患者的心功能、中医证候积分、BNP水平,对CHF心肌细胞凋亡的干预作用可能是其机制之一。

【关键词】 茯苓温肾胶囊; 心力衰竭,慢性; 中医证候学; B型钠尿肽; 可溶性细胞凋亡因子; 可溶性细胞凋亡因子配体

基金项目: 国家自然科学基金(81373774);安徽省医药卫生中医药科研项目(2014zy04);安徽中医药大学临床科研基金项目(2009LC1-025B)

Interfering effects of Fulinwenshen capsule on apoptosis of myocardial cells in patients with chronic heart failure

Zhang Yexiang, Hu Yebin, Cheng Xiaoyu, Yao Huaiyang, Wang Jian

Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China

Corresponding author: Cheng Xiaoyu, Email: cxy478@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the mechanism of Fulinwenshen capsule for treatment of patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Sixty patients with CHF whose cardiac functions were classified as Ⅱ - Ⅳ grades of New York Heart Association (NYHA), and they were admitted to the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine (TCM) from January 2015 to April 2017. TCM syndrome differentiation was qi deficiency and blood stasis, edema due to yang insufficiency. The patients were divided into a study group and a control group according to difference in treatment methods, 30 cases in each group. The control group received conventional CHF treatment; the study group was treated with Fulinwenshen capsules (2 capsules each time, 3 times per day orally) on the basis of conventional treatment. And the course of treatment lasted for 4 weeks in both groups. The clinical symptoms and signs of the patients, the improvement of NYHA cardiac function classification, changes of TCM syndrome score, and the levels of plasma B-type natriuretic peptide (BNP), serum soluble apoptotic factor (sFas) and sFas ligand (sFasL) were observed before and after treatment in the two groups, and the safety was evaluated. **Results** After treatment, the total effective rate of NYHA cardiac function grading in the study group was significantly higher than that in the control group [96.7% (29/30) vs. 80.0% (24/30), $P < 0.05$]. The TCM syndrome score, the levels of BNP, sFas and sFasL were all decreased after treatment compared with those before treatment in both groups, and the decline degrees of the study group were more significant than those of the control group [TCM syndrome score: 33.90 ± 2.99 vs. 41.47 ± 2.755 , BNP (ng/L): 336.83 ± 50.32 vs. 395.17 ± 136.08 , sFas ($\mu\text{g/L}$): 3.02 ± 0.86 vs. 3.50 ± 0.85 , sFasL ($\mu\text{g/L}$): 0.25 ± 0.10 vs. 0.61 ± 0.13 , all $P < 0.05$]. **Conclusion** Fulinwenshen capsule can significantly improve the cardiac function, TCM syndrome score and BNP level of patients with CHF, and it is possible that the intervention on myocardial cell apoptosis is one of its mechanisms.

【Key words】 Fulinwenshen capsule; Chronic heart failure; Traditional Chinese medicine syndrome; B-type natriuretic peptide; Soluble apoptotic factor; Soluble apoptotic factor ligand

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81373774); Traditional Chinese Medicine Research Project of Health Department of Anhui Province (2014zy04); Clinical Research Fund Project of Anhui University of Traditional Chinese Medicine (2009LC1-025B)

慢性心力衰竭(CHF)是由多种原因导致心室充盈和(或)射血能力下降而引起的一组临床综合征。目前已经认识到心力衰竭(心衰)是一种心功能恶化不断进展的疾病,是各种心脏病的严重阶段^[1]。据世界卫生组织(WHO)估计,到2020年心衰将成为人类死亡的首要病因^[2]。美国心脏协会(AHA)及我国2014年CHF诊断和治疗指南均推荐“金三角”治疗方案,但对于降低患者发病率及病死率方面仍疗效不佳。因此,探寻新的心衰防治靶点具有重要临床价值。细胞凋亡能显著影响衰竭心脏的结构和功能,心肌细胞凋亡参与了CHF的基本病理生理过程^[3-4]。因此,抗凋亡干预疗法对于改善心衰具有重要的临床意义,成为治疗心衰的新方向。中医学将CHF归属于“喘证”“心水”等疾病范畴。多数中医学者认为CHF的主要病理基础是心肾阳虚,以及在此基础上兼有血瘀、水停等病理因素。本课题组在《伤寒论》真武汤基础上酌加少许人参、丹参研制出茯苓温肾胶囊(原名温肾益心丹,批准号ZB20080003),前期研究表明茯苓温肾胶囊治疗CHF疗效显著^[5]。本研究拟从抗心肌细胞凋亡角度出发,进一步探讨茯苓温肾胶囊干预CHF的可能机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:选择2015年1月至2017年4月本院心血管科收治的CHF患者60例。

1.1.1 诊断标准:西医诊断参照《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[6];中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[7],辨证为气虚血瘀、心肾阳虚、肾气不足,兼水泛、血瘀、痰浊阻滞,并进行中医证候学评分。

1.1.2 纳入标准:①符合CHF西医诊断和中医辨证标准;②年龄40~90岁;③能按医嘱坚持服药;④符合伦理学要求,患者自愿加入,并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准:①急性心肌梗死(AMI)、肺梗死、急性心衰;②严重肝肾功能不全;③伴认知能力下降无法完成量表测定;④未规定观察期而中断治疗或资料不全。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,所有治疗和检测方法取得患者或家属知情同意。

1.2 分组及一般资料:按治疗方法不同将患者分为研究组和对照组,每组30例。两组性别、年龄、病程、原发病和美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级II~IV级患者数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表1),说明两组一般资料均衡,有可比性。

1.3 治疗方法:参照CHF治疗方案给予常规抗心衰综合治疗。一般治疗包括监测患者体质量变化、记录24h出入量等;药物治疗包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI,培哚普利4mg、每日1次)、 β 受体阻滞剂(美托洛尔11.875mg,逐渐加量,直至达到患者最大耐受剂量)、醛固酮拮抗剂(螺内酯20mg、每日1次),必要时可给予洋地黄类药物(西地兰0.4mg静脉注射,每日1~2次,3d后改为口服地高辛)、利尿剂[氢氯噻嗪25mg、每日2次和(或)呋塞米20mg、每日1次]等;研究组在上述抗心衰治疗基础上加服茯苓温肾胶囊(每粒0.4g,由安徽中医药大学第一附属医院制剂中心提供,该方含熟附子、茯苓、白术、白芍、丹参、生姜、红参等药物)每次2粒、每日3次。两组疗程均为4周。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 临床症状及体征:每日记录患者呼吸困难、心悸、胸闷、咳嗽、咳痰、疲乏、腹胀纳差、畏寒肢冷等症状,以及口唇、肺部啰音、肝肿大程度、颈静脉充盈程度、双下肢水肿、心率、血压等体征和舌苔、脉象;中医证候分级量化表标明轻、中、重;并判断NYHA心功能分级。

1.4.2 血液学指标:于治疗前和治疗4周后清晨空腹取肘静脉血3mL,离心分离血浆、血清标本,置于-20℃冰箱中保存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆B型钠尿肽(BNP)水平和血清可溶性细胞凋亡因子(sFas)、sFas配体(sFasL)水平。

1.4.3 安全性:记录患者血、尿、粪常规,生化指标(肝肾功能、电解质),心电图及不适症状、体征的发生时间和持续时间、是否终止试验等。

1.5 疗效判定标准:①心功能疗效:显效为心衰基

表1 两组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		病程(年)		原发病(例)					NYHA 分级(例)		
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	冠心病	高心病	肺心病	扩张性心肌病	风心病	II级	III级	IV级
对照组	30	19	11	50~88	74.52 ± 9.20	1~30	10.15 ± 6.98	20	3	2	3	2	4	16	10
研究组	30	18	12	49~90	75.70 ± 11.48	1~40	10.70 ± 7.36	21	1	1	4	3	3	15	12

注:冠心病为冠状动脉粥样硬化性心脏病;高心病为高血压性心脏病;肺心病为肺源性心脏病;风心病为风湿性心脏病

表 2 两组治疗前后中医证候积分、BNP、sFas、sFasL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	中医证候积分(分)		BNP(ng/L)		sFas(μg/L)		sFasL(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	73.17 ± 5.07	41.47 ± 2.75 ^a	691.83 ± 207.40	395.17 ± 136.08 ^a	3.53 ± 0.88	3.50 ± 0.85	0.66 ± 0.12	0.61 ± 0.13
研究组	30	73.07 ± 6.59	33.90 ± 2.99 ^{ab}	702.70 ± 130.04	336.83 ± 50.32 ^{ab}	3.55 ± 0.85	3.02 ± 0.86 ^{ab}	0.65 ± 0.11	0.25 ± 0.10 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

本控制或心功能提高 2 级以上;有效为心功能提高 1 级;无效为心功能提高不足 1 级;恶化为心功能恶化 1 级和以上或死亡。② 中医证候疗效:显效为证候积分为 0 或减少 $\geq 70\%$;有效为证候积分减少 $\geq 30\%$;无效为证候积分减少 $< 30\%$ 或升高。

1.6 统计学分析:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较(表 2):两组治疗后中医证候积分均较治疗前降低,且研究组治疗后明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后血浆 BNP 和血清 sFas、sFasL 水平比较(表 2):两组治疗前 BNP、sFas、sFasL 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后均较治疗前降低,且研究组治疗后上述指标均明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组 NYHA 心功能疗效比较(表 3):研究组治疗后 NYHA 心功能分级总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组 NYHA 心功能疗效比较

组别	例数 (例)	心功能疗效[例(%)]				总有效率 (%)
		显效	有效	无效	恶化	
对照组	30	15(50.0)	9(30.0)	6(20.0)	0(0)	80.0
研究组	30	17(56.7)	12(40.0)	1(3.3)	0(0)	96.7 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.4 两组中医证候疗效比较(表 4):研究组治疗后中医证候疗效明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组中医证候疗效比较

组别	例数 (例)	心功能疗效[例(%)]				总有效率 (%)
		显效	有效	无效	恶化	
对照组	30	12(40.0)	11(36.7)	7(23.3)	0(0)	76.67
研究组	30	18(60.0)	10(33.3)	2(6.67)	0(0)	93.33 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.5 安全性分析:两组治疗期间均未见明显不良反应,患者肝肾功能、电解质以及血、尿、粪常规均无特殊改变。

3 讨论

CHF 是多数心脏疾病的最终归宿,具有发病率、复发率和病死率均较高的特点。最新研究显示,心衰是 65 岁以上入院患者的最常见疾病^[8],且每年因此而住院的患者超过 100 万例^[9]。但 CHF 是目前心血管领域的治疗难点,已成为全球非传染性公共卫生问题。

CHF 的主要临床表现为患者劳动耐力下降,表现为气短、极度疲乏、心悸、胸闷、颜面和肢体水肿。目前 BNP 可作为评估心肌损伤的指标和诊断标志物^[10],且有助于心衰患者病情的判断,具有重要临床意义^[11]。戴巍等^[12]研究显示,BNP 水平可用于评估冠心病患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后的左心功能情况,并为患者的后续治疗提供诊疗依据。

细胞凋亡即程序性死亡,是细胞死亡的一种重要形式,在基因调控下生物体自主进行细胞凋亡。心肌细胞凋亡为 CHF 病理生理进程的重要机制。死亡受体途径是细胞凋亡的多种途径中重要的一条,它属于外源性途径,是由肿瘤坏死因子(TNF)受体(TNFR)超级家族的亚族介导的,包括 TNFR、Fas 和 TNF 凋亡诱导受体,其中 Fas 家族,即 Fas、FasL、和 sFasL 则是诱导因子。Fas 即 CD95, sFas 以可溶性形式存在。sFasL 是金属蛋白酶裂解膜结合 FasL 形成的一种可溶性形式^[13-14], sFasL 可以与靶细胞表面的 Fas 结合,并向携带 Fas 的靶细胞内部传递信号,触发靶细胞的凋亡程序,进而造成细胞凋亡^[15]。张华芳等^[16]研究显示,真武汤可通过调控 CHF 大鼠血清 sFas、sFasL 水平,进而显著减轻 CHF 大鼠的心衰症状,增强心肌收缩力,从而明显延缓大鼠 CHF 进展。刘中勇等^[17]研究显示,高、中、低剂量真武汤均可明显改善心脏超声指标、心肌纤维化程度,减少心肌细胞凋亡,降低胶原蛋白 I、III 和骨膜蛋白、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)的蛋白以及 mRNA 表达,且以真武汤高剂量组的变化最为明显。因此,真武汤可改善心衰大鼠心室重构,减少心肌细胞凋亡和心肌纤维化,这可能是其治疗心衰的机制之一。邓萌等^[18]研究显示,

参附注射液可降低氧化应激水平,抑制蛋白凋亡,从而改善心衰大鼠的心功能,其机制可能与上调凋亡抑制蛋白 Bcl-2,下调促凋亡蛋白 Bax 的表达有关。

循证医学证实 ACEI、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂治疗心衰有良好疗效,成为治疗心衰的“金三角”,但人类目前仍不能阻止心衰的进展,提高其生存率,尤其是 NYHA IV 级患者的预后极差。因此,开展中医药治疗 CHF 的研究有十分重要的意义。

本课题组遵循张仲景重视阳气温煦作用的理论,提出心肾同治法,创立温阳益气、活血利水方剂,在《伤寒论》真武汤基础上,酌加人参、丹参,研制出本院院内制剂茯苓温肾胶囊,临床疗效满意。方中人参性味甘平,具有温补元气、补脾益肺的作用;熟附片归心、脾、肾经,为回阳救逆第一品,温肾暖土,以助阳气;丹参性苦微寒,归心、肝经,具有活血化瘀、凉血消痈之功效;茯苓健脾渗湿利水;白术健脾燥湿;生姜既能助附子温阳祛寒,又伍茯苓温散水气;白芍一者利小便,一者敛阴缓急,还可制约附子之温燥、生姜之辛散的作用。诸药合用共奏温阳益气、活血利水强心的功效。吴岩等^[19]研究表明,人参四逆颗粒能改善心衰犬心脏质量指数,减轻神经内分泌细胞因子的损害,从而发挥其对心衰犬的保护作用。赵岩等^[20]研究表明,参附注射液能明显减少模型大鼠的心排血量,降低大鼠血清 TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)的含量。因此,参附注射液对心衰实验大鼠具有保护作用,其作用机制可能与降低心衰时炎症因子的水平有关。辛书庆^[21]研究显示,丹参注射液可明显改善扩张型心肌病患者的心功能。

现代中医心血管病学者也多从温阳活血利水角度出发干预 CHF。如周宜轩教授参照传统中医思辨特点,以“虚”“瘀”“水”统领心衰病机,以传统古方为基础,采用益气温阳、活血利水法治疗心衰,临床疗效显著^[22]。杜蕊等^[23]观察温阳益气、化痰利水法联合倍他乐克治疗 CHF 的临床疗效,结果显示,与单用西药治疗组比较,中西医结合治疗组临床疗效显著提高,短期治疗效果和长期治疗效果均明显提高,是治疗心衰的有效方法。赵汉清等^[24]研究显示,利水活血温阳方能提高左室射血分数(LVEF)。王健等^[25]观察温阳活血方对 CHF 大鼠心肌组织 TGF- β 1 的影响,结果显示,模型组左室质量指数(LVMI)、胶原容积分数(CVF)和左室心肌 TGF- β 1 mRNA 表达均较假手术组明显升高,

温阳活血方组上述指标均较模型组明显下降。提示温阳活血方通过影响信号通路中 TGF- β 1 mRNA 的表达从而改善心衰大鼠的心肌纤维化程度。

本研究表明,茯苓温肾胶囊能较好地改善 CHF 患者中医证候积分、心功能,降低 BNP 和 sFas、sFasL 水平,其中茯苓温肾胶囊对 CHF 患者心肌细胞凋亡的干预,可能是其发挥作用的机制之一。结果正体现了中医药治疗 CHF 的优势,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:162-166.
Ge JB, Xu YJ. Internal medicine [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 162-166.
- [2] 黄峻.中国心力衰竭流行病学特点和防治策略[J/CD].中华心脏与心律电子杂志,2015,3(2):81-82. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2015.2.002.
Huang J. Epidemiological characteristics and control strategies of heart failure in China [J/CD]. Chin J Heart & Heart Rhythm (Electronic Edition), 2015, 3 (2): 81-82. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2015.2.002.
- [3] Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (7): 1552-1562. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.224915.
- [4] Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications [J]. Cell Death Dis, 2011, 2: e244. DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
- [5] 张叶祥.温肾益心丹对老年慢性心力衰竭患者生活质量的影响[J].中国中医急症,2011,20(6):866-868. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.06.004.
Zhang YX. Effects of Wenshenyixin pill on quality of life in patients with chronic heart failure [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2011, 20 (6): 866-868. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.06.004.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.12.002.
Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35 (12): 1076-1095. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.12.002.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:79-85.
Zheng XY. Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine [M]. Beijing: Medicine Science and Technology Press of China, 2002: 79-85.
- [8] Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture [J]. Lancet, 2015, 385 (9970): 812-824. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
- [9] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study [J]. Circulation, 2014, 129 (14): 1493-1501. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046.
- [10] 范小军.高血压左房内径与E/A值和BNP的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(16):1883-1884. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.16.024.
Fan XJ. Correlation analysis of left atrial diameter with E/A value and BNP [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2015, 13 (16): 1883-1884. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.16.024.
- [11] 余广勤. BNP联合hs-CRP在心力衰竭诊断及预后评估中的应用研究[J].河南医学研究,2017,26(5):906-907. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2017.05.098.
Yu GQ. Application of BNP combined with hs-CRP in diagnosis

and prognosis evaluation of heart failure [J]. Henan Med Res, 2017, 26 (5): 906-907. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2017.05.098.

[12] 戴巍, 骆德强, 陈锐, 等. 血清同型半胱氨酸和 B 型脑钠肽水平在评估冠心病患者 PCI 术后左心功能中的应用价值 [J]. 上海医药, 2017, 38 (7): 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2017.07.018.

Dai W, Luo DQ, Chen R, et al. Application value of Hcy and BNP levels in the assessment of the left heart function of patients with coronary artery disease after PCI [J]. Shanghai Med Pharm J, 2017, 38 (7): 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2017.07.018.

[13] Jacobo PV, Fass M, Pérez CV, et al. Involvement of soluble Fas Ligand in germ cell apoptosis in testis of rats undergoing autoimmune orchitis [J]. Cytokine, 2012, 60 (2): 385-392. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.07.020

[14] Poonyachoti S, Deachapunya C. Modulatory effects of phytoestrogens on the expression of Fas ligand and the release of cytochrome C in normal and cancerous endometrial cells [J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95 Suppl 12: S105-112.

[15] 冯俊, 李树生, 梁黔生, 等. 丹参酮 II A 对心力衰竭大鼠的心肌凋亡及 miR-133 水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (7): 930-933.

Feng J, Li SS, Liang QS, et al. Effects of tanshinone II A on the myocardial apoptosis and the miR-133 levels in rats with heart failure [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2012, 32 (7): 930-933. DOI:

[16] 张华芳, 胡业彬, 何佳, 等. 真武汤对慢性心力衰竭大鼠血清 sFas、sFas-L 的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23 (3): 27.

Zhang HF, Hu YB, He J, et al. Effect of Zhenwu decoction on serum sFas, sFas-L in rats with chronic heart failure [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2014, 23 (3): 27.

[17] 刘中勇, 李林, 方家. 真武汤对心力衰竭模型大鼠心室重构及心肌细胞凋亡、纤维化的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58 (14): 1218-1223. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.14.013.

Liu ZY, Li L, Fang J. Influence of Zhenwu decoction on ventricular remodeling and myocardial apoptosis and fibrosis in heart failure model rats [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58 (14): 1218-1223. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.14.013.

[18] 邓萌, 郭丽, 张丽. 参附注射液对心力衰竭大鼠氧化应激及细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26 (8): 1401-1404. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.08.025.

Deng M, Guo L, Zhang L. Effects of Shenfu injection on oxidative stress and apoptosis in rats with heart failure [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2017, 26 (8): 1401-1404. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.08.025.

[19] 吴岩, 吴易航, 刘新宇, 等. 人参四逆颗粒对心力衰竭犬的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (20): 4959-4961. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.002.

Wu Y, Wu YH, Liu XY, et al. Protective effect of Renshensini granules on heart failure dogs [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37 (20): 4959-4961. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.002.

[20] 赵岩, 杨坦. 参附注射液对心力衰竭实验大鼠保护作用的研究 [J]. 中医临床研究, 2016, 8 (22): 60-61. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2016.22.022.

Zhao Y, Yang T. A study on treating heart failure in rats with the Shenfu injection [J]. Clin J Chin Med, 2016, 8 (22): 60-61. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2016.22.022.

[21] 辛书庆. 左卡尼汀联合丹参注射液治疗扩张型心肌病心力衰竭效果观察 [J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15 (2): 231-233. DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2017.02.050.

Xin SQ. Effect of levocarnitine combined with Danshen injection on heart failure in patients with dilated cardiomyopathy [J]. J Bethune Mil Med Coll, 2017, 15 (2): 231-233. DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2017.02.050.

[22] 张叶祥. 周宜轩教授辨治慢性心力衰竭经验拾掇 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26 (5): 1225-1226.

Zhang YX. Professor Zhou Yixuan's experience in treating chronic heart failure [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26 (5): 1225-1226.

[23] 杜蕊, 陈民, 李文杰. 倍他乐克联合温阳益气化瘀利水法治疗慢性心力衰竭临床观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25 (6): 1212-1214. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.06.090.

Du R, Chen M, Li WJ. Clinical observation on the treatment of chronic heart failure by betaloc combined with wenyang yiqi and blood stasis [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25 (6): 1212-1214. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.06.090.

[24] 赵汉清, 贾评, 蒋欢欢, 等. 利水活血温阳方对慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 陕西中医, 2016, 37 (12): 1578-1579. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.12.004.

Zhao HQ, Jia P, Jiang HH, et al. Observation of Lishui Huoxue Wenyang decoction the curative effect on chronic heart failure [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37 (12): 1578-1579. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.12.004.

[25] 王健, 刘丽. 温阳活血方对慢性心衰大鼠心肌组织转化生长因子 $\beta 1$ 的影响 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33 (2): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2017.02.001.

Wang J, Liu L. Effects of Wenyang Huoxue decoction on heart muscle tissue transformation growth factor 1 in rats with chronic heart failure [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2017, 33 (2): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2017.02.001.

(收稿日期: 2018-02-26)

• 读者 • 作者 • 编者 •

“黏”与“粘”的用法

“粘”“黏”两个字有其变化历史。

第一阶段,它们是正体字和俗体字的关系。“黏”是正体字,“粘”是俗体字。两个字的造字理据、读音和词汇意义都是一样的。从造字理据来看,“黏”是“黍”加“占”,而“粘”是“米”加“占”。黍和米都是富有黏性的。

第二阶段是从 1955 年到 1988 年,以《第一批异体字整理表》为标志。在整理表中明确规定:米字旁的“粘”是规范字,黍字旁的“黏”是异体字。

第三阶段是以《通用规范汉字表》为标志,从 1988 年开始到现在。在这个阶段,“粘”和“黏”都是规范字,却有不同的意思。这两个字的读音、词性和词汇意义都不一样,于是二者基本有了分工。“黏”读 nián,为形容词,指像糨糊或胶水等所具有的、能使一个物体附着在另一个物体上的性质。“粘”以 zhān 为主要读音,为动词,指黏的东西附着在物体上,或用黏的东西使物体连接起来,只有在作姓氏用时读 nián。

科技文献中凡是与“黏”相关的名词、术语,都应将不规范使用的“粘”改为“黏”,例如“黏液”“黏土”“黏膜”“黏虫”“黏合剂”“黏结力”“黏米”“黏稠”“黏附”“黏性”等。

(杨程伍整理)