

黄芪桂枝五物汤加味治疗气虚血瘀证 冠心病的临床疗效观察

于宁 张宪忠 徐东成

(山东省日照市中医医院心血管病二科,日照,276800)

摘要 目的:观察黄芪桂枝五物汤加味治疗气虚血瘀证冠心病的临床疗效,着重探讨其对患者颈动脉粥样硬化斑块、心肌功能、血管内皮功能的影响。方法:选取2017年6月至2018年6月日照市中医医院收治的气虚血瘀证冠心病患者132例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组66例。对照组患者给予阿托伐他汀钙片口服;观察组患者则在对照组基础上加用黄芪桂枝五物汤加味方内服。比较2组患者的临床疗效,检测颈动脉内膜中层厚度(IMT)、斑块面积,观察心功能,监测血管内皮功能指标一氧化氮(Nitric Oxide, NO)、内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、血栓素2(Thromboxane 2, TXB2)、血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)含量。结果:与对照组的有效率78.79%比较,观察组的有效率90.91%明显升高($P < 0.05$);与对照组组间比较,观察组患者治疗后的心绞痛发作情况明显减轻,每周心绞痛平均发作次数明显减少,发作持续时间明显缩短,心肌缺血总负荷明显降低($P < 0.05$);颈动脉粥样硬化斑块IMT厚度、斑块面积明显缩小($P < 0.05$);心肌功能指标心肌耗氧量、LVESD、LVEDD水平明显降低,LVEF水平明显升高($P < 0.05$);血管内皮功能指标NO水平明显上升,ET-1、TXB2、Ang Ⅱ水平则明显降低($P < 0.05$)。结论:黄芪桂枝五物汤加味利于缓解心绞痛症状,降低心肌缺血总负荷,缩小和稳定动脉粥样硬化斑块,改善心肌功能,其机制可能在于通过良性调控血清ET/NO的平衡、TXB2、Ang Ⅱ水平以发挥血管内皮保护作用。

关键词 冠心病;气虚血瘀证;黄芪桂枝五物汤;颈动脉粥样硬化斑块;心肌功能;血管内皮功能

Clinical Observation on Therapeutic Effects of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction in Treatment of Coronary Heart Disease with Syndrome of Qi Deficiency and Blood Stasis

Yu Ning, Zhang Xianzhong, Xu Dongcheng

(Second Department of Cardiovascular Diseases, Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction in the treatment of coronary heart disease with syndrome of qi deficiency and blood stasis, and to focus on discussing the effect of the decoction on carotid atherosclerotic plaque, myocardial function and vascular endothelial function. **Methods:** From June 2017 to June 2018, 132 cases of coronary heart disease patients with syndrome of qi deficiency and blood stasis admitted to Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected and randomly divided into a control group ($n = 66$) and an observation group ($n = 66$) according to the random number table method. Patients in the control group were given atorvastatin calcium tablets orally. Patients in the treatment were given Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on the basis of the control group for oral administration. The therapeutic effects of the 2 groups were compared. The carotid intima-media thickness (IMT), plaque area was detected. The myocardial function, monitor the function indexes endothelial nitric oxide (NO), Endothelin-1 (ET-1), thromboxane2 (TXB2) and angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) were observed. **Results:** Compared with the effective rate of 78.79% in the control group, the effective rate of 90.91% in the treatment group significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the angina attack in the observation group significantly reduced after treatment, the average number of angina attack per week was significantly reduced, the duration of angina attack was significantly shortened, and the total myocardial ischemia load was significantly reduced ($P < 0.05$). The IMT thickness and plaque area of carotid atherosclerotic plaque significantly decreased ($P < 0.05$). Myocardial function indexes, such as myocardial oxygen consumption, LVESD and LVEDD, significantly decreased, and LVEF significantly increased ($P < 0.05$). Endothelial function index of the NO level increased obviously, while the ET-1, TXB2 and Ang Ⅱ levels significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction is beneficial to relieve angina symptoms, reduce myocardial ischemia total load, narrow and stabilize atherosclerotic plaque and improve cardiac function. Its mechanism may be through regulating the balance of serum ET/NO, TXB2 and Ang Ⅱ levels to play a role of vascular endothelial protection.

Key Words Coronary heart disease; Syndrome of qi deficiency and blood stasis; Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; Carotid atherosclerotic plaque; Myocardial function; Vascular endothelial function

中图分类号:R256.22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.024

基金项目:山东省五级中医药师承教育项目

作者简介:于宁(1979.01—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合心血管疾病,E-mail:ixym42343@163.com

冠状动脉粥样硬化心脏病(Coronary Atherosclerotic Heart Disease, CHD),简称冠心病,是冠状动脉血管发生狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,患者以气短、心前区疼痛为主要临床表现。目前,普遍认为动脉粥样硬化是CHD的主要病因,而内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生、发展的始动环节^[1]。因此,积极改善血管内皮细胞功能活性利于改善CHD预后。目前,本病仍以硝酸酯类扩冠和抗凝、抗血小板、降脂等为主要治疗手段^[2],阿托伐他汀是新一代羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,有强效降脂作用,能明显改善冠状动脉斑块生物学特征,逆转动脉粥样硬化,减少心血管事件的发生^[3],但是其长期用药易产生胃肠不适、肝损伤等不良反应。近年来临床报道证实,中医药可以通过保护血管内皮功能、抑制炎症反应、抑制血管平滑肌细胞的增殖、调节脂质代谢、改善血液流变学等机制而发挥抗动脉粥样硬化的作用,且在增加心肌血液灌注等方面效果良好^[4]。黄芪桂枝五物汤是《金匱要略》中的经典温里剂,功在益气温经,和血通痹,善治气虚血瘀之证,药理研究证实,其对心肌缺血再灌注损伤具有一定的保护作用^[5];本文结合临床多见CHD患者“气虚血瘀”的病机特点,着重从颈动脉粥样硬化斑块、心肌功能、血管内皮功能变化等角度切入,探讨以黄芪桂枝五物汤加味进行治疗的临床疗效及可能的起效机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2018年6月日照市中医医院收治的气虚血瘀证冠心病患者132例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组66例。对照组中男37例,女29例;年龄40~80岁,平均年龄(59.36±3.45)岁;病程1~14年,平均病程(5.74±1.36)年;吸烟史36例,周围动脉疾病15例,高脂血症32例,糖尿病25例,高血压病37例,脑血管疾病21例;观察组中男40例,女26例;年龄40~80岁,平均年龄(60.41±2.96)岁;病程1~15年,平均病程(5.67±1.32)年;吸烟史32例,周围动脉疾病16例,高脂血症30例,糖尿病21例,高血压病35例,脑血管疾病20例;2组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[6]中气虚血瘀证的标准;2)西医诊断符合《西医内科学》^[7]中有关冠心病的标准;并结合

症状、体征、冠状动脉造影、心电图等临床评估确诊。

1.3 纳入标准 1)年龄40~80岁,男女不限;2)符合上述诊断标准;3)颈动脉彩超检查确诊存在颈动脉粥样硬化者;4)经冠状动脉造影证实有冠状动脉狭窄病变;5)颈动脉内膜中层厚度(IMT) > 1.3 mm为斑块形成,IMT > 1.0 mm为内膜增厚;6)患者心前区疼痛,或肩臂痛,伴有胸闷,反复发作,气短懒言,心悸失眠,纳差,痰多,舌紫暗,有瘀点或瘀斑,苔厚,脉弦滑或弦涩;7)近6个月未发生急性心肌梗死患者;8)家属签署知情同意书,本研究经医学伦理委员会批准。

1.4 排除标准 1)非气虚血瘀证者;2)严重心律失常、重度心力衰竭、肥厚性心肌病、心肌炎、继发性高血压、大动脉炎等其他外周血管疾病者;3)严重感染性疾病、内分泌系统疾病、急性脑血管疾病者;4)恶性肿瘤者;5)肝肾功能不全者;6)妊娠期或哺乳期妇女者;7)其他疾病所致胸痛者;8)精神类疾病,沟通交流有障碍者;9)入院前1个月服用相关药物治疗可能影响研究结果者。

1.5 脱落与剔除标准 1)病历资料不全影响研究结果者;2)未取得知情同意者;3)过敏体质、药物禁忌证者;4)严重并发症需立即退出研究者;5)药物耐受性差、依从性差无法配合完成研究者;6)无故失联、自然脱落者。

1.6 治疗方法 2组患者均进行低脂饮食、硝酸酯类扩血管药物、 β 受体阻滞剂、降压、降糖、他汀类降脂药等常规对症处理。对照组患者给予硝酸异山梨酯(北京恒生药业有限公司,国药准字H11021331),10 mg/次,3次/d;拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021),100 mg/次,早晨服用;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字J20030048)口服,40 mg/次,1次/d,每晚服用,连续治疗1个月为疗程。观察组患者则在对照组的基础上给予黄芪桂枝五物汤加味方内服,方药组成如下:黄芪20 g、桂枝15 g、白芍30 g、党参20 g、白术15 g、黄精20 g、葛根15 g、薤白12 g、生山楂15 g、丹参12 g、水蛭6 g、炒枣仁15 g、地龙12 g、甘松6 g、虎杖15 g、绞股蓝9 g、陈皮9 g、甘草6 g。随症加减,瘀血甚者加入生蒲黄10 g痰多者加入半夏9 g、瓜蒌15 g;心悸甚者加入茯神15 g;暖气甚者加入黄连4 g、干姜6 g;瘀血甚者加入桃仁15 g、红花10 g。每日1剂,水煎服,连续治疗1个月为1个疗程。

1.7 观察指标 1)治疗前后记录患者每周心绞痛的发作次数及每次发作的持续时间,采用动态心电

图(XAB-M3A G、山东优加利信息科技有限公司) 24 h监测心肌缺血总负荷;2) 治疗前后采用 Philips EPIQ7 型彩色多普勒超声显像仪检测颈动脉内膜中层厚度(IMT)及斑块面积,探头频率 8 ~ 12 MHz;3) 采用彩色多普勒超声诊断仪监测治疗前后心功能指标心肌耗氧量、左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)、左室收缩末期内径(Left Ventricular Endsystolic Diameter, LVESD)、左室舒张末期内径(Left Ventricular End Diastolic Diameter, LVEDD),探头频率设置为 3.5 MHz,连续测 3 个心动周期取平均值;4) 治疗前后采用硝酸还原酶法测定一氧化氮(Nitric Oxide, NO)水平,采用放射免疫法测定外周血清中内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、血栓素 2(Thromboxane 2, TXB2)、血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)含量,试剂盒购于上海申能德赛生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.8 疗效判定标准 显效:静息心电图大致正常,症状明显减轻,心绞痛的发作频率减少 80%,颈动脉粥样硬化斑块明显减小;有效:静息心电图好转,但未恢复正常,心绞痛的发作频率经治疗减少 50% ~ 79%,颈动脉粥样硬化斑块有所减小,房室或室内传导阻滞改善;无效:未达到有效标准^[6]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者有效率比较 与对照组的有效率 78.79% 比较,观察组的有效率 90.91% 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者心绞痛发作情况比较 与对照组组间比较,观察组患者治疗后的的心绞痛发作情况明显减轻,每周心绞痛平均发作次数明显减少,发作持续时间明显缩短,心肌缺血总负荷明显降低,差异有统

计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者颈动脉粥样硬化斑块比较 与对照组组间比较,观察组患者治疗后的颈动脉粥样硬化斑块 IMT 厚度、斑块面积明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者心肌功能比较 与对照组组间比较,观察组患者治疗后的的心肌功能指标心肌耗氧量、LVESD、LVEDD 水平明显降低,LVEF 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者血管内皮功能指标比较 与对照组组间比较,观察组患者治疗后的血管内皮功能指标 NO 水平明显上升,ET-1、TXB2、Ang II 水平则明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 2 组患者有效率比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组(<i>n</i> = 66)	43	17	6	90.91*
对照组(<i>n</i> = 66)	28	24	14	78.79

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组患者心绞痛发作情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心绞痛发作频率(次/周)	持续时间(min/次)	心肌缺血总负荷(mm/min)
观察组(<i>n</i> = 66)			
治疗前	8.2 ± 1.6	7.58 ± 1.29	42.37 ± 17.13
治疗后	3.2 ± 0.2* Δ	2.20 ± 0.43* Δ	12.45 ± 6.05* Δ
对照组(<i>n</i> = 66)			
治疗前	8.3 ± 1.2	7.53 ± 1.31	40.85 ± 16.78
治疗后	6.0 ± 0.8*	5.62 ± 0.77*	23.30 ± 11.52*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照片组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 2 组患者颈动脉粥样硬化斑块比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IMT 厚度(mm)	斑块面积(mm ²)
观察组(<i>n</i> = 66)		
治疗前	1.27 ± 0.35	18.35 ± 2.42
治疗后	0.93 ± 0.10* Δ	10.29 ± 0.31* Δ
对照组(<i>n</i> = 66)		
治疗前	1.24 ± 0.32	18.23 ± 2.55
治疗后	1.17 ± 0.22*	14.08 ± 0.83*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 2 组患者心肌功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心肌耗氧量(mL/min)	LVEF(%)	LVESD(cm)	LVEDD(cm)
观察组(<i>n</i> = 66)				
治疗前	124.25 ± 11.38	48.56 ± 4.32	6.35 ± 0.47	5.85 ± 0.64
治疗后	30.40 ± 7.90* Δ	57.45 ± 5.38* Δ	4.12 ± 0.15* Δ	4.63 ± 0.27* Δ
对照组(<i>n</i> = 66)				
治疗前	121.10 ± 13.04	48.67 ± 3.89	6.27 ± 0.44	5.87 ± 0.60
治疗后	91.23 ± 10.65*	50.32 ± 4.33*	5.37 ± 0.28*	5.12 ± 0.41*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表5 2组患者血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NO (mmol/L)	ET-1 (ng/L)	TXB2 ($\mu\text{g/L}$)	Ang II ($\mu\text{g/L}$)
观察组 ($n=66$)				
治疗前	43.74 \pm 8.56	90.45 \pm 21.78	110.44 \pm 22.75	104.25 \pm 14.18
治疗后	78.53 \pm 12.41 * Δ	64.32 \pm 11.04 * Δ	71.25 \pm 13.48 * Δ	72.43 \pm 8.92 * Δ
对照组 ($n=66$)				
治疗前	44.06 \pm 7.93	91.16 \pm 19.80	107.59 \pm 20.63	105.11 \pm 13.84
治疗后	57.45 \pm 9.26 *	82.67 \pm 16.35 *	88.52 \pm 16.31 *	91.15 \pm 10.62 *

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

冠心病属于中医学“胸痹”“卒心痛”的范畴,患者多因年老体弱、劳倦内伤等致心气不足,心脉失养,血行无力且不畅,痹阻心脉而发^[8]。气虚血瘀是其关键病机,治之当以养心气、通血络为治则。本研究应用《金匱要略》中黄芪桂枝五物汤为基础进行加减治疗冠心病气虚血瘀证,该方原为治疗血痹的经典方药,均由气血不足、血脉痹阻不通所致病。其化裁方中黄芪甘温益气,补在表之卫气;现代药理学研究证实,黄芪中含有的黄芪甲苷成分具有保护心肌细胞线粒体,抑制心肌细胞凋亡,改善心肌能量代谢及保护心肌的作用^[9];桂枝与黄芪配伍,可益气温阳,和血通痹;桂枝与芍药配伍,调营卫而和表里,养血和营而通血痹;现代医学认为,桂枝能够显著提高冠状动脉的血流量,改善冠状动脉循环,从而增加心脉营养血流量;白芍总苷能够显著减少心肌缺血和再灌注所致的心肌梗死面积率及细胞凋亡率,发挥心肌保护作用^[10];党参、白术增强益气和中之功;黄精主补脾益气、润肺养阴;葛根辛甘和散,功善舒筋活络、通行血气;薤白功在通阳散结,行气导滞,善治胸痹心痛、脘腹痞满胀痛之证;薤白提取物能够有效对抗大鼠急性心肌缺血,并能有效保护缺血再灌注引起的心肌损伤^[11];山楂长于健脾消积、化痰降脂;丹参功在活血通脉、养心安神;水蛭味咸入血,可逐瘀血而不伤新血,且助祛瘀以扶正;黄芪与水蛭配伍可以有效改善大鼠心肌细胞结构^[12];炒枣仁重在养血活血,化痰通络,补中有行;地龙专入血分,有搜风剔络、通经脉、消顽瘀之功;甘松理气止痛,开郁醒脾;虎杖功可清热解暑,散瘀止痛;绞股蓝功可益气健脾,化痰止咳,清热解毒;陈皮健脾行气,燥湿化痰;甘草健脾和中,调和诸药。诸药合用,寒温并进,气血并调,共奏益气温阳、活血通脉、养心安神之功,使脉络得通,瘀血得除,心痛诸症自愈。张宪忠主任结合临床辨证,对黄芪桂枝五物汤进行化裁论治,取得了良好的临床效果。结合本文研究结果分析可知,采用黄芪桂枝五物汤加味方协同治疗

的CHD观察组患者的临床疗效更突出($P < 0.05$),心绞痛发作明显减轻,心肌功能改善更为明显($P < 0.05$),这说明,黄芪桂枝五物汤加味方治疗CHD更利于减轻心绞痛症状,改善心肌功能,其效果优于单纯的西医疗疗。

现代医学认为,冠心病患者由于脂质代谢异常,血液脂质在动脉内膜沉积形成粥样斑块,进而引起动脉腔狭窄、血流受阻,最终导致心肌缺血,产生心绞痛^[13]。IMT、斑块面积作为颈动脉粥样硬化程度的重要反映指标,对冠心病具有很好的预测价值^[14]。动脉粥样硬化是动脉壁对血管内皮细胞损伤的一种慢性炎性反应,血管内皮是公认的氧化剂产生和攻击的关键点,血管内皮细胞功能障碍是导致及促进动脉粥样硬化形成的始动环节^[15]。诸多报道证实,血管内皮细胞因子含量对维持动脉内皮细胞功能及抑制动脉粥样硬化形成具有重要作用^[16]。本文将颈动脉内膜中层厚度和动脉硬化斑块的面积作为评价动脉硬化的客观指标,并以血清中NO、ET-1、TXB2、Ang II等血管内皮细胞因子水平变化初步探讨用药的起效机制。用药前,CHD患者血清中NO水平异常下降,ET-1、TXB2、Ang II水平则异常升高。现有报道证实,NO能使血管保持舒张状态,NO降低将直接导致血管舒张弹性下降使冠脉扩张反应性降低^[17];ET-1是目前已知作用最强的缩血管因子,与冠脉狭窄程度呈正相关性,具有间接反映冠心病病情及心功能的作用^[18];TXB2由血小板产生,能够发挥收缩血管、血小板凝聚等作用,TXB2水平升高可导致血小板聚集、血栓形成,促使动脉粥样硬化发生^[19];Ang II是肾素-血管紧张素系统的重要效应肽,可使冠脉血管收缩、血流量减少,血浆内Ang II减少,可以缓解血管收缩作用及增加冠脉血流量,从而缓解心绞痛发作^[20];结合研究结果分析可知,黄芪桂枝五物汤加味方治疗的气虚血瘀证CHD患者IMT及斑块面积均较治疗前减小更明显,心肌功能明显改善,血管内皮功能指标NO合成和释放则明显增加,ET-1、TXB2、Ang II合成与释

放明显下降($P < 0.05$),可见,黄芪桂枝五物汤加味方协同治疗更利于改善心功能,其机制可能与组方中药物可保护血管内皮细胞而缓解颈动脉硬化等密切相关。最新药理研究证实,加味黄芪桂枝五物汤辅助治疗能够下调 D-二聚体、NT-proBNP、ET-1 的表达,改善冠脉血液灌注,降低心肌缺血损伤^[21];就单味药物药理作用来看,黄芪多糖、桂枝提取物、白芍总苷等均能抑制血小板聚集,抑制促炎性细胞因子的产生和释放,抗血栓形成,具有抗动脉粥样硬化的作用;葛根素可抑制血管内皮细胞的炎症反应,从而对血管内皮细胞起到保护作用^[22];山楂总黄酮可有效减少冠状动脉斑块数目,降低血清总胆固醇(TC)浓度,发挥抗动脉粥样硬化作用,还能通过降低脂质过氧化反应从而实现血管内皮细胞的保护作用^[23];丹参能通过保护内皮细胞功能、抗氧化作用、抗斑块形成、调理血脂等多靶点作用发挥抗动脉粥样硬化作用^[24];绞股蓝总苷具有保护血管内皮细胞的活性,能提高血管内皮细胞抗氧化活性,从而保护氧化低密度脂蛋白损伤的血管内皮细胞^[25]。

综上所述,黄芪桂枝五物汤加味方符合 CHD “气虚血瘀”的病机特点,药证相应,从改善血管内皮细胞功能的角度进行干预治疗,在改善心绞痛症状、减轻心绞痛发作次数和频率、改善心功能等方面效果更好,其机制初步认为可能与通过保护血管内皮细胞而缓解动脉粥样硬化以增强冠脉血液灌注、减轻缺血损伤等有关,值得临床推广运用。

参考文献

[1] Yuan J. Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2018, 19(1): 19.

[2] QimingChen, LinaHan, ShuliGuo. GW28-e0435 Prediction and intervention of coronary heart disease based on data mining[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(16): 136.

[3] 杨晓明, 王审. 长期大剂量服用阿托伐他汀对老年高血压合并冠心病的疗效和安全性评价[J]. 中华全科医学, 2018, 16(12): 2035-2038.

[4] 吴叶丹, 崔晶刚, 安昌善. SU11274 逆转 HGF 诱导非小细胞肺癌对厄洛替尼耐药的作用及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(36): 44-49.

[5] 王雨祯, 武怡, 叶航程, 等. 黄芪桂枝五物汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(10): 80-83.

[6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则: 试行[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 72.

[7] 叶任高, 陆再英. 西医学内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 227-238.

[8] 孙宁宁, 卢尚岭. 从气辨治冠心病经验[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(6): 526-528.

[9] 吴东垣, 刘炜, 李双斌, 等. 黄芪多糖对 5-氟尿嘧啶诱导心肌损伤的干预作用研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1995-1998.

[10] 王雅男, 李红杰, 马艳霞, 等. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达及凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1469-1473.

[11] 雷杰, 段刚峰. 薤白提取物对大鼠急性心肌缺血损伤的保护作用[J]. 江汉大学学报: 自然科学版, 2018, 46(1): 67-71.

[12] 柏艳芳, 李凤姣, 周怡, 等. 改进“人字形”卧位在腹腔镜直结肠癌前切除术中的应用观察[J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(29): 2286-2291.

[13] 王玉华, 佟士骅, 丁毓, 等. 丹参片治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证的临床效果及其对血管内皮功能的影响[J]. 广西医学, 2018, 40(21): 2524-2526, 2530.

[14] 顾健伟, 蒙传文, 经世弟, 等. 通脉降脂汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化的疗效及对患者血脂和颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(10): 1536-1539.

[15] Zhang Y, Jiang X, Bo J, et al. Risk of stroke and coronary heart disease among various levels of blood pressure in diabetic and nondiabetic Chinese patients[J]. J Hypertens, 2018, 36(1): 93-100.

[16] 陈鹏, 林晓慧. 心脑血管液治疗气虚血瘀型冠心病合并颈动脉粥样硬化的临床疗效及对患者血管内皮细胞功能与血栓素 B2、丙二醛、超氧化物歧化酶水平的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(8): 1156-1160.

[17] 沈云峰, 张洪波, 郭浩浩, 等. 冠心病患者 ADMA、eNOS 和 NO 水平变化及与 Gensini 评分的相关性[J]. 微循环学杂志, 2018, 28(3): 35-38.

[18] 黄咏歌. 心达康联合阿托伐他汀用于冠心病不稳定型心绞痛的疗效及对血清 NO、ET-1、VEGF 的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(16): 160-163.

[19] 张晶, 杨璐, 王飞, 等. 冠心病患者血浆 TXB₂ 与 PL₂(AA) 及临床预后的相关性[J]. 中国临床研究, 2018, 31(6): 734-737.

[20] 万雪花, 孙勇, 张宜雅, 等. 益气活血方对稳定性心绞痛患者左室舒张功能及 Ang II 的影响[J]. 福建中医药, 2018, 49(5): 15-16.

[21] 魏凯. 加味黄芪桂枝五物汤联合麝香保心丸治疗冠心病心肌梗死的疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(11): 210-212.

[22] 刘相勇, 董平栓, 汪砚雨, 等. 葛根素注射液联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 796-800.

[23] 罗菁. 虎杖和山楂提取物用于治疗冠状动脉粥样硬化斑块的临床效果分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(5): 28-29.

[24] 杨凯麟, 曾柳庭, 葛金文. 基于网络药理学的丹参干预动脉粥样硬化分子机制的分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(4): 407-413.

[25] 陆晓俊, 常易凡, 任善成, 等. 前列腺黏液腺瘤的临床特点与治疗策略: 多中心 36 例经验总结[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(10): 721-726.