

益气逐瘀法干预择期 PCI 围手术期对 EPCs 动员与归巢影响研究

张玉灵^{1,2} 邢文龙¹ 尚菊菊¹ 周琦¹ 李享¹ 刘红旭¹

(1 首都医科大学附属北京中医医院心血管科,北京,100010; 2 北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:探讨益气逐瘀法对择期 PCI 围手术期 EPCs 动员与归巢影响。方法:采用随机、双盲、安慰剂、对照试验方法,研究对象为首都医科大学附属北京中医医院心血管科 2016 年 7 月至 2016 年 11 月成功接受 PCI 治疗的证属气虚血瘀证非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者。64 名符合纳入标准的患者被随机分为试验组($n=33$)和对照组($n=31$),对照组予常规西药治疗+安慰剂,试验组在常规西药治疗基础上加服参元丹胶囊,分别采用流式细胞仪、ELISA 法进行检测 2 组择期 PCI 前后 3 个时点(术前、术后 24 h、术后 1 周)外周血 EPCs 计数及促血管内皮生成因子 VEGF 水平,探索益气逐瘀法对 NSTE-ACS 患者择期 PCI 围手术期 EPCs 动员与归巢的影响。结果:2 组受试者 PCI 术前外周血 EPCs 计数、VEGF 水平比较差异无统计学意义($P=0.35$ 、 $P=0.48$),2 组 PCI 术后外周血中 EPCs 计数及 VEGF 水平较术前均升高($P<0.05$),但接受参元丹治疗的患者外周血中 VEGF 水平高于对照组。2 组 PCI 术后 7 d 和术后 24 h 比较,外周血 EPCs 计数及 VEGF 水平均变化不大($P>0.05$)。结论:参元丹益气活血胶囊(参元丹)干预 NSTE-ACS 患者 PCI 围手术期可促进骨髓 EPCs 动员与归巢,其机制可能与 SYD 增加循环中 VEGF 水平有关。

关键词 冠心病;参元丹;围手术期心肌损伤;内皮祖细胞

The Effect of Qi-enhancing and Stagnation-removing Therapy on EPCs Mobilization and homing in PCI Perioperative Period

Zhang Yuling^{1,2}, Xing Wenlong¹, Shang Juju¹, Zhou Qi¹, Li Xiang¹, Liu Hongxu¹

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Qi-enhancing and Stagnation-removing therapy on EPCs mobilization and homing in PCI perioperative period. **Methods:** A randomized, double blind, placebo controlled trial was conducted. A total of 64 NSTE-ACS patients who received PCI and belongs to Qi-deficiency and blood-stasis syndrome were concluded in this study. Patients were randomized into Shen Yuan Dan(SYD) group ($n=33$) and the control group ($n=31$). The control group was given conventional western medicine treatment + placebo, on that basis, the treatment group was given SYD. Using flow cytometry instrument and ELISA method to detect EPCs count and VEGF levels of the two groups before and after elective PCI 3 points (preoperative and postoperative 24 hours, after 1 week). **Results:** Before treatment, the EPCs count and VEGF level were of no statistically significant difference between the two group ($P=0.35$, $P=0.48$). After treatment, the EPCs count in the peripheral blood and VEGF levels increased in both groups ($P<0.05$). While SYD group had higher VEGF than the control group. After treatment 7 d and 24 h, EPCs count and the level of VEGF in the peripheral blood of the two groups had no significant difference($P>0.05$). **Conclusion:** Shen Yuan Dan in patients can promote bone marrow EPCs mobilization and homing in patients with NSTE-ACS PCI in perioperative period, it may be related to boosting VEGF levels.

Key Words Coronary heart disease; Shen Yuan Dan; Perioperative myocardial injury (PMI); Endothelial progenitor cells

中图分类号:R285.6;R242;R541 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.005

介入治疗(PCI)已成为冠心病的最重要治疗手段,围手术期心肌损伤(PMI)是 PCI 常见并发症,是影响 PCI 患者预后的一个重要危险因素。PMI 的发生机制主要与手术操作(如球囊扩张和支架植入等)对血管内皮破坏所导致的微循环损伤相关^[1]。内皮祖细胞(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)是一

类能够迁移、增殖,并分化为血管内皮细胞的前体细胞,当组织缺血缺氧时,促血管生成因子、应激、缺血缺氧等内外因素刺激下,可促使骨髓 EPCs 动员至外周循环,并参与人胚胎血管生成、出生后血管新生及内皮损伤后的修复过程^[2-5]。以“益气逐瘀法”研制的参元丹(SYD)具有血管保护作用,如抗氧化应激、

减轻炎症反应、上调一氧化氮合酶(NOS)等内源性心肌保护作用,及促进内皮祖细胞增殖、粘附作用。而氧化应激、炎症反应、NOS与内皮祖细胞(EPCs)动员、归巢密切相关,本研究通过对 NSTEMI-ACS 患者 PCI 前后不同时点外周血 EPCs 计数及促血管生成细胞因子 VEGF 水平进行实时动态监测,探索益气逐瘀方 SYD 干预 PCI 围手术期对 EPCs 动员与归巢的影响及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 7 月至 2016 年 11 月于首

都医科大学附属北京中医医院成功行 PCI 治疗且中医证属气虚血瘀证的非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTEMI-ACS)患者。最终纳入 64 名受试患者,试验组 33 例,对照组 31 例,其中对照组男 18 例,女 13 例,年龄 49~86 岁,平均年龄(68.81 ± 9.68)岁;试验组男 20 例,女 13 例,年龄 35~86 岁,平均年龄(67.91 ± 11.09)岁,以上患者均根据自身基础疾病,如规范服药积极控制血压、血糖、血脂等情况。2 组患者在年龄、性别、危险因素、既往疾病等方面差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 2 组 PCI 术前患者临床基线资料比较

组别	年龄(岁)	男性(例)	吸烟(例)	高血压(例)	糖尿病(例)	高脂血症(例)
试验组($n=33$)	67.91 ± 11.09	20(60.6)	14(42.4)	15(45.5)	10(30.3)	15(45.5)
对照组($n=31$)	68.81 ± 9.68	18(58.1)	14(45.2)	13(41.9)	8(25.8)	14(45.2)
P	0.2	0.836	0.825	0.777	0.689	0.981

注:变量由均数 $\pm$ 标准差或率(%)表示;n:组内人数。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照欧洲心脏病学会 2012 年 NSTEMI-ACS/NSTEMI 的诊断和治疗指南^[6]和美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)2014 年 NSTEMI-ACS 患者管理指南制定^[7]。PCI 操作依据主要参考中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组 2012 年颁布的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[8]。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中华人民共和国国家标准—中医临床诊疗术语证候部分》^[9]和《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)制订^[10],选择气虚血瘀证作为观察证型。

1.3 纳入标准 1)年龄在 18~86 岁;2)符合 NSTEMI-ACS 诊断标准(不稳定性心绞痛(Unstable Angina Pectoris,UAP)和非 ST 段抬高心肌梗死(non-ST Elevated Myocardial Infarction,NSTEMI)诊断标准;3)同意择期冠状动脉造影,并接受包括球囊扩张及置入支架在内的 PCI 治疗;4)符合中医胸痹心痛病气虚血瘀证候诊断标准;5)入院前 2 月未规律服用任何含中药成分的制剂;6)受试者或法定代理人自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)急性 ST 段抬高型心肌梗死或稳定性心绞痛;2)高危的非 ST 段抬高 ACS(包括 UAP 和 NSTEMI)患者,需要行急诊 PCI;3)需要行冠状动脉旁路移植术的患者;4)严重心功能不全(左室射血分数 $<30\%$);5)合并其他能引起 CK-MB、TnT 水平升高的疾病,如心肌炎、心力衰竭、心肌病等;6)恶性肿瘤或血液性疾病;7)肝功能异常

(ALT 或 AST 高于正常值上限 2 倍)、肾功能异常($Cr>3\text{ mg/dL}$);8)对试验药物过敏者;9)术前 1 月已经使用益气逐瘀法中药制剂或临床研究过程中要求服用其他中药者。

1.5 剔除标准 1)纳入后发现不符合 NSTEMI-ACS 诊断标准而被误纳入者;2)未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者;3)观察中自行服用其他中成药或中药汤剂者。

1.6 中止试验标准 1)服药后,周身出现皮疹,考虑为药物过敏者;2)服药后,出现确定因试验用药引起的临床不适表现:如严重的恶心、呕吐,皮下瘀斑、黑便等情况者;3)服药后,出现严重肝肾功能不全者($Cr>3\text{ mg/dL}$ 或 $265.2\text{ }\mu\text{mol/L}$;ALT、AST $>$ 正常高限 2 倍);4)服药后,出现其他不可预知的紧急病情变化者。

1.7 研究方法 本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂、对照的临床试验方法,采用随机数字表及随机数余数分组法产生随机数字将纳入患者随机分为试验组(参元丹组)和对照组(安慰剂组),并进行分配隐藏,其中盲底由本试验设计指导老师、首都医科大学附属北京中医医院药房工作负责人及其国家药品临床研究基地负责人保存。并设有相应的应急信封。符合纳入标准并且签署本研究知情同意的患者,由临床主管医师按照入组时间的先后顺序向研究员领取编号(由小到大)及相应编号的试验药物。并制作 1 份发放药物记录表,记录每个受试对象的姓名及其获取的药物编号。由护士负责药物发放并看服,每次服药后均记录备案,以备试验过程中和结

束时核查可能出现问题的环节。

1.8 治疗方法 对照组(31例):常规西药治疗+安慰剂;常规西药治疗指拜阿司匹林 100 mg,1次/d,氯吡格雷 75 mg/d(术前12 h 累计服用总量>300 mg),单硝酸异山梨酯片 20 mg,2次/d,阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥)20 mg/次,每晚1次。在常规西药治疗的基础上,从介入治疗前3 d开始,与西药间隔0.5 h后温开水送服安慰剂(北京中医医院制剂室制成胶囊,每粒含炒面粉0.4 g,其外观包装、形状、颜色与SYD制剂完全一致)4粒/次,3次/d,连续服用至术后第7天。试验组(33例):在与对照组常规西药治疗方案相同的基础上,从介入治疗前3 d开始,与西药间隔0.5 h后温开水送服参元丹胶囊(北京中医医院制剂室制成提供胶囊制剂,规格:60 mg/粒,药物组成为黄芪、党参、玄参、丹参、地龙、土鳖虫、水蛭、延胡索,北京市药监局批准文号99京卫字^[056]第F203号)。4粒/次,3次/d,连续服用至术后第7天。

1.9 观察指标 1)检测NSTE-ACS患者择期PCI前后3个时点(术前、术后24 h、术后1周)外周血EPCs,即测量CD45 阴性或低表达,CD34 阳性,VEGFR2 阳性(CD45^{low}+/CD34+/VEGFR2+)的细胞数目,采用流式细胞仪检测外周血单个核细胞中这种细胞的比例。2)用ELISA法检测NSTE-ACS患者择期PCI前后3个时点(术前、术后24 h、术后1周)血清学促血管内皮生成因子VEGF水平。

1.10 统计学方法 采用统计学软件SPSS 15.0(PN:32119001,SN:5045602)进行统计分析。计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示。2组呈正态分布且方差齐性的连续性变量组间比较采用*t*检验。多组呈正态分布且方差齐性的连续性变量组间比较采用完全随机化设计方差分析(One-way ANOVA),多组间两两比较采用SNK-*q*检验。非正态分布连续性变量组间比较采用秩和检验。计数资料组间比较采用卡方检验,当理论频数<5,采用Fisher确切概率检验。VEGF水平与EPC数目变化的相关性由Pearson或Spearman相关分析检验。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPCs水平 2组PCI术前外周血早期EPCs水平间不存在具有统计学意义(*P*=0.35)。受试者接受PCI术后,试验组术后24 h、术后7 d外周血早期EPCs水平均较术前升高(*P*=0.000、*P*=0.000),

对照组受试者PCI术后24 h外周血EPCs水平较术前升高(*P*=0.04);除对照组术后7 d(*P*=0.085),其余受试者PCI术后外周血中EPCs水平较术前均升高(*P*<0.05),但接受参元丹治疗的患者外周血中EPCs水平高于对照组。2组PCI术后7 d较术后24 h外周血EPCs水平变化不大(*P*=0.818、*P*=0.542)。见表2。

表2 2组PCI围手术期不同时点EPCs细胞的动态变化(单位:%)

组别	术前	术后24 h	术后7 d
试验组	0.0159±0.002	0.042±0.004	0.043±0.005
对照组	0.0134±0.002	0.0213±0.003	0.019±0.003

注:变量由均数±标准差或率(%)表示。

2.2 VEGF水平 2组PCI术前外周血中VEGF的水平间不具有统计学意义(*P*=0.48)。试验组受试者接受PCI术后24 h、术后7 d外周血中VEGF的水平较术前升高(*P*=0.000、*P*=0.000);对照组受试者PCI术后24 h、术后7 d外周血中VEGF的水平较术前升高(*P*=0.01、*P*=0.004);2组受试者PCI术后外周血中VEGF水平较术前均升高(*P*<0.05),但接受参元丹治疗的患者外周血中VEGF水平高于对照组。2组PCI术后7 d较术后24 h外周血VEGF水平变化不大(*P*=0.517、*P*=0.68)。见表3。

表3 2组PCI围手术期不同时点VEGF的动态变化(单位:pg/mL)

组别	术前	术后24 h	术后7 d
试验组	80.95±4.89	153.61±12.69	163.48±12.83
对照组	86.35±5.87	121.07±8.28	116.69±7.73

注:变量由均数±标准差或率(%)表示。

2.3 VEGF水平与EPC数目变化的相关性分析 以试验组受试者在PCI术前、PCI术后24 h外周血EPCs和外周血中VEGF水平为例,数据经正态性检验后,选择Spearson相关分析,检验结果*r*=0.18,*P*=0.332>0.05,差异不具有统计学意义,即本试验指标检测结果进行统计学检验后提示,尚不能否认二者不存在相关关系。

3 讨论

冠心病患者当冠状动脉缺血后,反应性的侧支血管形成在很大程度上决定了心肌缺血的严重程度和预后。内皮功能障碍的本质是内皮损伤和修复之间的动态平衡遭到破坏。有研究认为缺血组织新血管形成是通过血管生成实现的,即由存在于血管壁的内皮细胞增殖、迁移,以发芽的方式使血管得以延

伸^[11-12]。但随着骨髓来源的内皮祖细胞(EPCs)的发现^[2-3],许多研究显示,缺血组织内皮损伤后的修复过程除了原位血管及原先存在的邻近成熟内皮细胞的参与外,在一些生理应激及病理状态下,骨髓可动员 EPCs 进入血循环,定向分化为成熟内皮细胞在参与其中^[13]。有研究报道,组织缺血通过活化 VEGF 信号通路诱导骨髓 EPCs 动员。VEGF 结合到细胞表面受体 VEGFR2 后诱导受体酪氨酸残基磷酸化,后者激活 PI-3K/Akt 信号通路^[14],EPCs 得以向外周血迁移,因此 EPCs 在保持血管内皮的完整性以及内皮的损伤修复中都起到一定作用。EPCs 数量和功能与心血管疾病及其危险因素密切相关,外周血 EPCs 水平能够预测冠心病患者发生心血管事件的风险性^[15-16]。

传统中医理论认为:“人之所有者,血与气耳。”气血互根互用,维持生命活动的进行。临床常用“补益气血”“行气活血”“逐瘀通脉”等相关的方药可能有促进血管生成作用^[17-18],但其机制尚不明确。大量临床及基础研究表明 SYD 可以通过降低缺血再灌注大鼠血浆 LDH、CK-MB 的水平,抗脂质过氧化损伤,减少 I/R 后梗死面积的扩大变化发挥心脏多靶点保护作用,且 SYD 能够改善氧化应激损伤、降低炎症反应、上调 NOS 表达,提高缺氧/复氧诱导的心肌细胞活性,通过激活 PI3K/Akt 通路发挥抗心肌细胞凋亡,上述研究基础为 SYD 调控 EPCs 动员、归巢干预择期 PCI 围手术期心肌损伤提供了理论依据^[19-22]。本研究结果显示,择期 PCI 术后参元丹干预的试验组 EPCs 水平、VEGF 水平高于对照组;PCI 术后 2 组外周血 EPCs 水平、VEGF 水平较术前均升高,但试验组 EPCs 水平、VEGF 水平高于对照组水平。研究结果分析过程发现试验组外周血 EPCs 动员增加时,伴有循环中 VEGF 水平升高趋势,这和 EPCs 水平升高可能存在相关性。PCI 术后对照组患者外周血中早期 EPCs 水平的变化,可能是 PCI 手术本身引起的骨髓 EPCs 动员,但也有可能是常规治疗方案干预的促 EPCs 动员作用。综合以上研究结果提示 SYD 干预 NSTEMI-ACS 患者 PCI 围手术期可促进骨髓 EPCs 动员与归巢,其机制可能与 SYD 增加循环中 VEGF 水平有关,并且还可能与激活骨髓中 PI-3K/Akt 信号通路有关,这也可能是改善 NSTEMI-ACS 患者 PCI 围手术期心肌损伤的机制之一。因入选患者数量及临床试验科研条件受限,上述结论存在一定局限性,且具体机制有待更多临床及基础研究。

参考文献

- [1] Hermann J. Peri-procedural myocardial injury;2005 update[J]. Eur Heart J,2005,26:2493-2519.
- [2] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. Science, 1997, 275:964-967.
- [3] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization[J]. Circ Res, 1999, 85:221-228.
- [4] Kunz GA, Liang G, Cuculi F, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity[J]. Am Heart J, 2006, 152:190-195.
- [5] Eguchi M, Masuda H, Asahara T. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis[J]. Clin Exp Nephrol, 2007, 11:18-25.
- [6] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Casey DE. ESC 2023 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. JACC, 2012;50:157.
- [7] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014(130):2354-2394.
- [8] 韩雅玲. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(12):50-59.
- [9] Vannan MA, Pedrizzetti G, Li P, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on longitudinal and circumferential left ventricular mechanics by velocity vector imaging; description and initial clinical application of a novel method using high-frame rate B-mode echocardiographic images[J]. Echocardiography, 2005(10):826-830.
- [10] 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分[S]. GB/T 16751.2—1997.
- [11] Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction; the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. Circ J, 2009, 73:595-601.
- [12] Jackson KG, Poppitt SD, Minihihi AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants[J]. Atherosclerosis, 2012, 220:22-33.
- [13] Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization[J]. Nat Med, 1999, 5(4):434-438.
- [14] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation[J]. Nature, 1999, 399(6736):601-605.
- [15] Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease[J]. Circ Res, 2001, 89(1):e1-7.
- [16] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2003, 348(7):593-600.

- 中国循环杂志,2015,30(7):617-622.
- [4]Huo Y. Current status and development of percutaneous coronary intervention in China [J]. J Zhejiang Univ Sci B,2010,11(8):631-633.
- [5]Thygesen K, Alpert JS, White HD. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal Definition of Myocardial Infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50:2173-2195.
- [6]褚福永,王阶. 不稳定型心绞痛冠脉介入期间证候动态演变及方证相应研究 [D]. 北京:中国中医科学院,2010.
- [7]高彦,卢竞前,李易. 步长丹红注射液对冠心病治疗研究进展 [J]. 中国实用医药,2009,4(6):237-238.
- [8]龚向芳,张熙洁. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者 hs-CRP 和 D-二聚体的影响 [J]. 山东医药,2008,48(41):68-69.
- [9]程效,叶椿香,林维庄. 丹红注射液治疗 38 例冠心病疗效观察 [J]. 福建医药杂志,2008,30(3):123.
- [10]管高峰,华先平,王琳,等. 丹红注射液对动脉粥样硬化家兔脂代谢及血管内皮功能的影响 [J]. 临床心血管病杂志,2007,23(4):304-306.
- [11]周明刚,谢兰,罗贵全,等. 丹红注射液对冠心病患者血液流变学的影响 [J]. 首都医药,2012,19(2):40.
- [12]Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [C]//Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011 [OL]. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [13]裴晓宁. 丹红注射液对 PCI 术后高敏 C 反应蛋白及纤维蛋白原的影响 [J]. 亚太传统医药,2014,10(13):101-102.
- [14]周维伟,周迎,张华巍. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的疗效 [J]. 中国循证心血管医学杂志,2015,7(3):336-338.
- [15]董静,陈韵岱,刘红旭,等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者经皮冠状动脉介入术围手术期血管内皮功能的影响 [J]. 中医杂志,2014,58(13):1109-1112.
- [16]张炜,张小兰,邢坤. 丹红注射液对冠脉介入治疗患者高敏 C-反应蛋白的影响 [J]. 陕西医学杂志,2009,37(6):730-731.
- [17]冯凯,季小波,邱伟伟,等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗术后炎症因子、血脂变化及早期心脏事件的影响 [J]. 中国微循环,2007,11(6):390-392.
- [18]董静. 应用速度向量成像技术评价丹红注射液对不稳定型心绞痛患者 PCI 围手术期的心肌保护作用 [D]. 北京:中国人民解放军医学院,2014.
- [19]郑仙福. 丹红注射液对心血瘀阻型冠心病患者 PCI 术后心肌缺血再灌注损伤的疗效观察 [D]. 福州:福建中医药大学,2012.
- [20]史卫国,孙学玉,渠莉,等. 丹红注射液对经皮冠状动脉介入治疗后心肌炎症反应及冠状动脉血流的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(5):288-291.
- [21]李洋威,曾春来,毛威. 丹红注射液对冠状动脉介入围术期心肌损害的保护作用 [J]. 浙江医学,2014,36(21):1795-1797.
- [22]刘洋,许金鹏,邸卫英,等. 丹红注射液对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后内皮损伤、炎症反应程度及心功能的影响 [J]. 海南医学院学报,2016,21(15):1619-1622.
- [23]张永香,张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的 心肌保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):308-311.
- [24]N. Saleh, B. Svane, J. Jensen, et al. Tornvall. Stent Implantation, but Not Pathogen Burden, is Associated with Plasma C-reactive Protein and Interleukin-6 Levels After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Stable Angina Pectoris [J]. Am Heart J, 2005, 149(5): 876-882.
- [25]A. W. Bonz, B. Lengenfelder, M. Jacobs, et al. Cytokine Response After Percutaneous Coronary Intervention in Stable Angina: Effect of Selective Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonism [J]. Am Heart J, 2003, 145(4): 693-699.

(2017-02-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 257 页)

- [17]梁天成,黄家应,向友,等. 补肾生血药促进大鼠缺血后肢血管新生的实验研究 [J]. 中国现代普通外科进展,2006,6(11):110-112.
- [18]张树成,吴志奎,王蕾,等. 补肾生血和补肾调经方药促血管生成作用实验研究 [J]. 中医杂志,2000,41(6):369-370.
- [19]解欣然,李爱勇,林燕,等. 参元丹后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国病理生理杂志,2010,26(10):1977.
- [20]尚菊菊,刘红旭,郭玉红,等. 参元丹对垂体后叶素诱发大鼠急性

性心肌缺血影响的血清学研究 [J]. 世界急危重病医学杂志, 2005,2(4):791-794.

- [21]尚菊菊,李爱勇,杨洪志,等. 参元丹药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌梗死面积、蛋白激酶 C 及热休克蛋白 70 的影响 [J]. 中华中医药杂志,2011,26(8):1730-1733.
- [22]吴宝,尚菊菊,刘红旭. 参元丹后处理对体外心肌细胞缺血/再灌注模型细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Bax 表达的影响 [A]. 中华中医药学会心病分会第十二次学术年会论文集 [C]. 无锡, 2012:47-54.

(2017-02-10 收稿 责任编辑:徐颖)