

专题——中西医结合治疗心血管疾病

益气逐瘀法治疗冠心病基础与临床研究进展

牛 芊¹ 邢文龙² 刘红旭²

(1 首都医科大学在读研究生,北京,100010; 2 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 目的:对益气逐瘀法及其组方参元益气活血胶囊(SYYQ)既往研究工作进行回顾、归纳、分析、总结。方法:以参元丹、参元丹胶囊、参元益气活血胶囊、益气逐瘀法为关键词,电子检索 Pubmed、Embase、Web of Science、VIP、CBM、CNKI、万方数据库等中外生物医学数据库,检索年限均为建库起至2018年7月20日,共检索出83篇相关文献,经筛查删除重复及实际内容无关文献,共纳入42篇文献,通过文献研读,对SYYQ的基础和临床研究内容进行归纳、分析、总结。结果:SYYQ在干预缺血性心脏病方面有较丰富的基础工作,临床方面也进行了较多的疗效观察。结论:SYYQ治疗冠心病不稳定性心绞痛安全有效,在冠心病缺血心肌保护方面有较丰富的基础研究成果,应进一步深入研究。

关键词 益气逐瘀法;参元益气活血胶囊;冠心病;心肌保护;药理作用机制

Progress of Basic and Clinical Research on the Treatment of Coronary Heart Disease
by Replenishing Qi and Removing Blood Stasis

Niu Qian¹, Xing Wenlong², Liu Hongxu²

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

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

Abstract Objective: To review, summarize, analyze and conclude previous research work of replenishing qi and removing blood stasis method and its prescription Shen yuan Yiqi Huo xue Capsule (SYYQ). **Methods:** The keywords of Shen yuan Dan, Shen yuan dan capsule, and Shen yuan Yiqi Huo xue capsule, replenishing qi and removing blood stasis method were used to electronically search in Chinese and foreign biomedical databases such as PubMed, Embase, Web of Science, VIP, CBM, CNKI, Wanfang database, etc. The search period was from establishment to July 20th, 2018. A total of 83 related documents were retrieved. After screening and deleting the duplicate and content-independent documents, a total of 42 articles were included. Through literature research, the contents of basis and clinical study of SYYQ were summarized, analyzed and concluded. **Results:** SYYQ had abundant basic work in the intervention of ischemic heart disease and had a lot of clinical efficacy observation. **Conclusion:** SYYQ is safe and effective in the treatment of unstable angina pectoris of coronary heart disease. It has abundant basic research achievements in the myocardial protection of ischemia of coronary heart disease and should be further studied.

Key Words Method of benefiting qi and removing blood stasis; Shen yuan Yiqi Huo xue capsule; Coronary heart disease (CHD); Myocardial protection; Pharmacological action mechanism

中图分类号:R242;R256 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.001

参元丹、参元丹胶囊及参元益气活血胶囊以下共称参元益气活血胶囊(SYYQ)(京药制字Z20053327)是首都医科大学附属北京中医医院刘红旭教授上个世纪80年代针对冠心病不稳定型心绞痛(UA)发病特点创制的院内制剂。UA属中医学“胸痹心痛”范畴^[1],以气虚血瘀证最为常见^[2-3]。SYYQ以益气逐瘀为法,全方以黄芪、党参、土鳖虫、水蛭、丹参、玄参、延胡索等为主要组成,共奏益气养

阴、破血逐瘀、通络止痛之功效。SYYQ自创制至今20余年的临床应用,取得良好的疗效。同时,其在临床疗效观察、扩展应用、基础药理作用及作用机制等方面取得较丰富的研究成果。

本文将分别从基础研究、临床观察研究及中医学理论研究等方面对SYYQ既往的研究进行综述。

1 基础研究

1.1 人体血清学研究 刘红旭等^[4]观察中药益气

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81273741);北京市自然科学基金(7142077);许夏基金(XX-201710)

作者简介:牛芊(1991.12—),男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管相关疾病的临床研究,E-mail:1275052035@qq.com

通信作者:刘红旭(1963.01—),男,主任医师,教授,研究方向:中西医结合防治心血管疾病基础与临床研究,Tel:(010)52176633,E-mail:lhx_@263.net

逐瘀法对 UA 患者血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平及临床疗效的影响。结果显示 NO 在 UA 发病过程中起着重要作用;益气逐瘀法的疗效机理可能与改善血管内皮细胞功能,促进 NO 释放有关。温庆祥等^[5]发现经 SYYQ 治疗后的 UA 患者血浆纤溶酶原激活物(t-PA)水平有所上升,纤溶酶原抑制物(PAI)活性下降,提示 SYYQ 可增强纤溶活性,抑制冠脉内不稳定血栓的形成。研究表明内皮祖细胞(EPCs)的动员与归巢在心肌缺血、心肌保护、血管再生等方面发挥着重要作用^[6-7]。张蕾等^[8]观察 SYYQ 含药血清对内皮祖细胞增殖和粘附的影响,结果显示 SYYQ 含药血清能显著促进人外周血 EPCs 增殖和粘附,可能是其对内皮细胞保护作用的机制之一。

围手术期心肌损伤(PMI)是 PCI 常见并发症,是影响 PCI 患者预后的重要危险因素,气虚血瘀证是临床上 PMI 发生较为多见的证型,中医药的应用有益于减少 PMI 的发生率^[9-10]。张玉灵等^[11]的研究显示接受 SYYQ 治疗的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)择期 PCI 患者外周血中 VEGF(促血管内皮生成因子)水平高于对照组,提示 SYYQ 可促进 PCI 围手术期骨髓 EPCs 动员与归巢,减少 PMI 的发生。李爱勇等^[12-13]的研究提示 SYYQ 可提高择期 PCI 患者术后血清一氧化氮合酶(NOS)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(catalase)水平,降低血管紧张素转化酶 2(ACE2)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、蛋白激酶 C(PKC)水平,起到围术期心肌保护的作用。

1.2 实验动物研究 刘红旭等^[14-15]通过建立大鼠主动脉内皮损伤模型,分析应用 SYYQ 对大鼠动脉内皮内膜的增生情况及大鼠血浆 ET、血管紧张素 II(Ang II)、血清 NOS 的影响。结果显示 SYYQ 可抑制大鼠动脉内皮损伤后血管内膜的过度增生,且能够调整 ET/NOS 的比值,降低 Ang II 水平,从而改善血管内皮功能,减轻动脉内皮损伤所造成的血管舒缩功能异常。尚菊菊等^[16]的研究提示 SYYQ 可抑制垂体后叶素诱发的急性心肌缺血大鼠模型血浆去甲肾上腺素(NE)与多巴胺(DA)的释放,减慢心率,减少心肌氧耗量,通过调整大鼠急性心肌缺血时的神经内分泌功能,减轻心肌缺血性损伤。刘红旭等^[17,22]的研究显示 SYYQ 后处理能明显提高缺血/再灌注大鼠血清 SOD 活性、降低丙二醛(MDA)含量。提示 SYYQ 后处理可通过抑制心肌脂质过氧化、清除缺血心肌氧自由基,提高心肌组织抗氧化能

力,从而保护心肌细胞膜,保护缺血/再灌注损伤的心肌。李爱勇等^[18]通过将实验大鼠随机分组,检测心肌缺血前及缺血 30 min,再灌注 180 min 时大鼠心肌梗死面积和血清乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶同工酶(CKMB)的变化。发现 SYYQ 能减小缺血/再灌注损伤大鼠心肌的梗死面积,并可能通过减少 LDH、CK-MB 的释放,起到保护心肌的作用。张颖等^[19]观察 SYYQ 优化方对高脂喂养 Apo E 基因敲除(Apo E^{-/-})小鼠动脉粥样硬化(AS)胰岛素抵抗及血清血栓素 A2(TXA2)/前列环素(PGI2)比值和 DNA 甲基化(5-mC)水平的影响,结果提示 SYYQ 优化方降低血清胰岛素、5-mC 水平和 TXA2/PGI2 比值均优于原方,改善血脂和 AS 效果与原方相当。邢文龙等^[20]通过对中华小型猪 PMI 模型比较观察实验,发现 SYYQ 具有改善 PMI 的内源性心肌保护作用,SYYQ 的心肌保护作用可能呈剂量相关,且氧化应激反应可能参与到了 PMI 的发生发展过程。张颖等^[21-22]对随机分组小鼠的血脂水平、空腹血糖和空腹血清胰岛素水平进行观察,发现 SYYQ 可较好地调整血脂、减少动脉斑块面积、降低血清胰岛素和胰岛素指数,提示 SYYQ 可能通过调控葡萄糖转运蛋白 4(GLUT-4)表达改善胰岛素抵抗,达到抗动脉粥样硬化的作用。朱雨孜等^[23]研究 SYYQ 对急性心肌梗死(AMI)/抑郁大鼠血清 5-羟色胺(5-HT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响,发现高剂量 SYYQ 干预对模型大鼠的炎症反应有调控作用。郭郡等^[24]的研究显示 SYYQ 可改善抑郁症模型动物行为异常,提高海马神经递质的生成,并增强 5-HT 递质系统功能。以上研究提示 SYYQ 在 AMI 合并抑郁症的治疗中存在潜在的应用价值。

1.3 离体组织研究 周萍等^[25]的研究提示 SYYQ 对内皮完整及去内皮家兔主动脉环去氧肾上腺素(PHE)引起的血管收缩均有拮抗作用,对内皮完整动脉环作用明显强于去内皮动脉环,提示 SYYQ 具有拮抗 PHE 引起的血管平滑肌收缩作用。刘红旭等^[26]通过在鼠体外实验中,测定细胞活性和细胞凋亡。发现 SYYQ 通过将 bcl-2 蛋白水平恢复到正常水平,降低 Bax 蛋白水平,起到促进细胞活力,抑制心肌细胞凋亡的作用。提示 SYYQ 药理后处理对体外模型的心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用,这与激活磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt(PI3K/Akt)通路有关。张天星等^[27]通过 SYYQ 组与对照组实验大鼠比较发现,SYYQ 组大鼠模型 ST 段抬高幅度和缺血预处理组比较显著降低;心肌形态病理改变较轻,细

胞破裂较少,界限较为清楚;提示 SYYQ 和缺血预处理均能显著减小心肌梗死面积。郭郡等^[21]通过光镜下对实验大鼠海马 CA3 区结构的对比观察研究,显示 SYYQ 能对抗应激损伤并能诱导海马神经元的新生,逆转海马神经细胞凋亡的发生,表明 SYYQ 在双心调节方面具有的巨大潜力。

1.4 细胞功能及细胞器研究 杨志海等^[28]的研究显示 SYYQ 能够提高体外培养乳鼠心肌细胞缺氧/复氧模型的细胞存活率,降低细胞损伤程度;其机制可能是通过抑制核因子 NF- κ B 及其介导的氧化应激和炎症反应降低细胞损伤,起到围手术期心肌损伤的保护作用。佟彤等^[29]的研究观察 SYYQ 对离体培养大鼠心肌细胞葡萄糖调节蛋白 78 (Grp-78)、转录因子同源蛋白 (CHOP) 因子表达的影响。结果显示 SYYQ 组的 Grp78 及 CHOP 因子的表达较模型组均有明显下降,提示 SYYQ 可以通过减轻内质网应激减少心肌细胞的凋亡。张蕾等通过建立大鼠心肌缺血细胞模型,测定细胞活性、上清培养 LDH 含量、微管相关蛋白 LC3 蛋白 (LC3I 及 LC3II) 表达及哺乳动物自噬相关基因 Beclin1-m RNA 表达。结果提示 SYYQ 含药血清对心肌细胞缺血损伤有保护作用,并可以在心肌细胞缺血较长时间后抑制自噬的活性。解欣然等^[30]的研究通过建立心肌细胞缺氧复氧模型,并进一步发现 SYYQ 含药血清可降低细胞 LC3 蛋白表达,抑制自噬性细胞死亡,其作用机制可能与激活 PI3K 通路,下调自噬基因 Beclin-1 和凋亡因子 Caspase-3 有关。

1.5 基因研究 既往研究表明,miR-24 基因在小鼠心肌缺血早期表达明显上调,并可能通过调控其靶基因 Bim 及其下游线粒体细胞凋亡信号通路关键细胞因子基因和蛋白的表达参与缺血心肌自身修复过程^[31-32]。褚福永等^[33-34]观察 SYYQ 对心肌梗死大鼠心肌损伤标志物及缺血心肌组织 miR-24 基因表达的影响。发现 SYYQ 可能通过上调缺血心肌组织 miR-24 基因,降低心肌细胞凋亡指数,减轻心肌梗死大鼠心肌损伤。解欣然等^[35]发现 SYYQ 后处理可降低再灌注心律失常发生率,减小心肌梗死面积;增加组织中 PKC α mRNA、PKC δ mRNA 的表达,发挥抗心肌缺血/再灌注氧化损伤的作用,其作用机制与激活 PKC 介导的信号转导通路有关。

1.6 蛋白研究 尚菊菊等^[36]进行了 SYYQ 对蛋白激酶 C (PKC) 及热休克蛋白 (HSP70) 表达影响的研究,发现 SYYQ 具有药理性预适应的心脏保护作用,且其作用机制可能与 PKC 和 HSP70 的介导有关。

杨洪志等^[37]通过应用免疫组化法观察比较模型大鼠心肌梗死面积的大小、PKC 及 HSP70 的表达等指标,结果提示 SYYQ 能够减少心肌梗死的面积、具有晚期药理预适应样心肌保护作用;其作用机制可能与 HSP70 的介导有关。

1.7 药代动力学研究 李爱勇等^[38]通过测定灌服 SYYQ 后的大鼠血清中丹参素的血药浓度及其药代动力学,发现丹参素在胃肠道能迅速吸收,主要以消除过程为主,属慢消除过程,丹参素分布到组织后停留的时间较长,在体内作用时间持久,这也为 SYYQ 进行广泛临床应用提供了一定的理论支持。

2 临床研究

2.1 临床疗效观察 刘红旭等^[39]应用 SYYQ 煎剂治疗 113 例 UA 患者,结果显示其对各种证候及各种类型的 UA 均有良好疗效,提示 SYYQ 的部分疗效机理可能是促进血管内皮修复,降低血管张力,减少不稳定血栓,改善患者冠状动脉供血来实现的。李享等^[40]报告一位于 5 次冠状动脉介入治疗,1 次冠脉搭桥手术后均出现冠脉内再狭窄的女性患者,因胸痛持续不缓解,生命质量低下而口服 SYYQ 煎剂治疗,2 周后患者胸痛症状开始减轻,此后 2 个月至 4 年期间继续口服中药治疗,其胸痛症状得到缓解,活动耐力增加,日常生活不再受疾病的影响。提示 SYYQ 在复发性冠状动脉再狭窄治疗中有潜在的作用。

2.2 随机单盲对照研究 刘红旭等通过对比 SYYQ 与合心爽治疗 UA 血瘀证的临床疗效,发现 SYYQ 及合心爽对 UA 血瘀证患者均有较好的临床效果, SYYQ 组在证候积分下降及患者全身症状改善方面优于合心爽组,提示 SYYQ 治疗可更好地提高 UA 血瘀证患者的生命质量。尚菊菊等^[41]通过采用随机单盲对照的原则,观察 SYYQ 与通心络胶囊治疗 UA 患者的疗效及临床应用特点。提示 SYYQ 对气虚血瘀证 UA 患者中医证候积分的改善优于通心络对照组,综合疗效与对照组相当,且各自有其临床应用特点。温庆祥等^[5]通过随机单盲法给药,观察 SYYQ 对 UA 气虚血瘀证患者血清学的影响。结果显示 SYYQ 可以调整患者体内凝血、纤溶的平衡,并可改善血管内皮功能。褚福永等以随机单盲对照法将 78 例 UA 患者分组,冠状动脉造影后行早期 PCI 术。结果提示与使用常规西药治疗的对照组比较,显示 SYYQ 联合早期 PCI 治疗可以更好地改善 UA 患者的近期生命质量和中医主症。仇盛蕾等^[42-43]以随机单盲对照法通过评价 SYYQ 对 UA 气虚血瘀证

患者生命质量及 GRACE 评分的影响。发现在西医规范治疗基础上联合使用 SYYQ,可以改善 UA 患者的中医症状积分,提高患者的收缩压,降低患者 GRACE 评分,提高患者的西雅图心绞痛量表积分。

2.3 随机双盲对照研究 尚菊菊等^[44]通过采用随机、双盲、安慰剂、对照的研究方法,对行择期 PCI 的 UA 患者围术期还原性谷胱甘肽(GSH)、髓过氧化物酶(MPO)水平进行观察,结果提示 SYYQ 具有择期 PCI 围手术期心肌保护作用,且安全性较好,其作用机制可能与减轻心肌氧化损伤相关。张玉灵等^[11]采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂、对照试验方法,将符合纳入标准的 64 名证属气虚血瘀证 NSTEMI-ACS 患者随机分组,观察组在对照组常规西药治疗基础上加服 SYYQ,结果提示 SYYQ 可能通过增加循环中血管内皮生长因子(VEGF)水平,起到促进骨髓 EPCs 动员与归巢的作用。李享等采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂、对照的试验方案观察 76 例择期 PCI 气虚血瘀者患者围术期 PMI 的发生率,并检测炎症反应标记物及氧化应激标记物变化。结果提示 SYYQ 的潜在 PCI 围手术期心肌保护作用可能与 SYYQ 抑制炎症反应和抗氧化应激作用有关,且安全性较好。李爱勇等^[12]的一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂、对照的临床研究,观察 SYYQ 对择期 PCI 气虚血瘀证患者围术期 ACE2 的影响,结果提示 SYYQ 可能通过激活 ACE2-Ang(1-7)-MASR 轴,减轻心肌缺血后的心室重构,从而对择期 PCI 围术期心肌损伤起到保护作用。李爱勇等^[13]的另一项同类型研究提示 SYYQ 通过对择期 PCI 患者围术期的心脏局部 RASS 系统的影响,起到心肌保护的作用。

3 中医理论研究

孙晴等^[45]认为络病理论在冠心病病机理论中体现在“络脉阻滞、络脉空虚、络毒蕴结、络脉损伤”四个方面,运用络病理论可以从血液及血管两方面指导冠心病的治疗,SYYQ 切合络病理论的研究内容,并为从络病理论论治冠心病心绞痛提供实验研究证据支持。SYYQ 的理法内涵由此得到进一步的扩充,并且丰富了络病现代理论研究的领域。

4 结语与展望

SYYQ 制方严明有序,以扶正祛瘀并重为旨,因其有祛瘀之功无伤正之虞,适合冠心病心绞痛患者长期服用,这也更契合了中医制方理论,目前进行的系列研究也从药理作用机制方面进一步探索了药效作用基础。

SYYQ 具有多成分、多靶点、整体调节的特性,

其作用于机体应答系统的内在关联尚需更多、更深入的临床与基础研究,同时期待更进一步药代动力学研究及更大规模临床研究,以利于更加精准地将益气逐瘀法及其制剂 SYYQ 应用于临床,惠及更多患者。

参考文献

- [1]刘红旭,金玫.冠心病心绞痛血瘀证疼痛研究[J].北京中医,1998,17(4):14-15.
- [2]张宁,刘文娟,潘丽丽.急性 ST 段抬高型与非 ST 段抬高型心肌梗死临床特点及冠状动脉病变特点比较[J].中国医药,2016,11(4):465-468.
- [3]郝瑞席,陈可冀,史大卓,等.介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价[J].中国中西医结合杂志,2013,33(8):1036-1041.
- [4]刘红旭,邓新荣,金玫,等.不稳定性心绞痛患者血浆内皮素、一氧化氮水平及中药治疗的影响[J].中国中西医结合杂志,1996,26(10):585-587.
- [5]温庆祥,尚菊菊,刘红旭,等.参元丹胶囊治疗不稳定性心绞痛的临床血清学研究[J].北京中医,2005,24(4):247-249.
- [6]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.
- [7]Eguchi M,Masuda H,Asahara T. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis[J]. Clin Exp Nephrol,2007,11:18-25.
- [8]张蕾,王燕,林燕,等.参元丹含药血清对人外周血内皮祖细胞增殖及黏附的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(10):1977.
- [9]刘红旭,吴永健,王显,等.经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2017,37(4):389-393.
- [10]贾平,曾海燕,曾玉杰.参附注射液对急性下壁 ST 段抬高型心肌梗死合并低血压患者经皮冠状动脉介入术后疗效和血管内皮细胞功能的影响[J].中国医药,2016,11(6):789-792.
- [11]张玉灵,邢文龙,尚菊菊,等.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[J].世界中医药,2017,12(2):254-257,265.
- [12]李爱勇,张玉灵,邢文龙,等.参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者择期 PCI 围术期 ACE2 的影响[J].世界中医药,2017,12(2):243-246.
- [13]李爱勇,尚菊菊,邢文龙,等.益气逐瘀法对不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者择期 PCI 围术期心脏局部 RASS 系统的影响[J].北京中医药,2018,37(6):500-503.
- [14]刘红旭,尚菊菊,赵子厚,等.参元丹胶囊对动脉内皮损伤大鼠血管内膜增生的影响研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(2):124-125.
- [15]刘红旭,尚菊菊,赵子厚,等.参元丹胶囊对动脉内皮损伤大鼠血浆内皮素、血管紧张素 II、血清一氧化氮合酶影响的研究[J].中华中医药杂志,2006,21(12):743-746.
- [16]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心肌缺血影响的血液学研究[J].世界急危重病医学杂志,2005,

- 2(4):791-794.
- [17] 刘红旭, 李爱勇, 解欣然, 等. 参元丹后处理对心肌缺血/再灌注大鼠血清 MDA、SOD 水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(1):1-2, 5, 80, 83.
- [18] 李爱勇, 吴宝, 谢欣然, 等. 参元丹后处理对缺血/再灌注大鼠心肌梗死面积和 LDH、CK-MB 的影响[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(2):64-65.
- [19] 张建永, 晏仁义, 王岚, 等. 丹参山楂有效组分配伍抗动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12):1987.
- [20] 邢文龙, 唐跃, 刘红旭, 等. 益气逐瘀法对中华小型猪 PMI 模型氧化应激反应的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3):402-406.
- [21] 徐艳玲, 张静, 周琳. 不同调脂方案对动脉硬化大鼠肝肾功能及血管内皮功能的影响[J]. 中国医药, 2013, 8(4):441-444.
- [22] Zhou M, Li P, Kang Q, et al. Shen-Yuan-Dan Capsule Inhibiting Inflammatory Reaction by Regulating Insulin Receptor Substrate 1/PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Pathway in Apolipoprotein E Knockout Mice Fed with a High-Fat Diet[J]. Acta Cardiologica Sinica, 2017, 33(3):285-291.
- [23] 朱雨玫, 胡馨, 刘红旭, 益气逐瘀法对 AMI/抑郁大鼠神经体液的影响及其机制研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(2):251-253.
- [24] 郭郡, 刘红旭, 朱雨玫, 等. 益气逐瘀方对急性心肌梗死合并抑郁大鼠海马结构的影响及其机制研究[J]. 北京中医药, 2017, 36(12):1062-1065, 1161.
- [25] 周萍, 刘红旭, 金玫, 等. 参元丹对去氧肾上腺素诱发家兔主动脉环收缩的拮抗作用及与内皮功能的关系[J]. 北京中医, 2003, 22(4):56-57.
- [26] H Liu, J Shang, F Chu, et al. Protective Effects of Shen-Yuan-Dan, a Traditional Chinese Medicine, against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury In Vivo and In Vitro[J]. Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013(5):956397.
- [27] 张天星, 杨洪志, 谢小磊, 等. 参元丹胶囊对大鼠心肌缺血干预作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(4):23-25.
- [28] 杨志海, 佟彤, 刘红旭, 等. 体外心肌细胞缺氧/复氧模型损伤及参元丹干预的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3):398-401.
- [29] 佟彤, 刘红旭, 尚菊菊, 等. 参元丹对缺血/再灌注心肌细胞内质网应激相关因子 GRP78、CHOP 表达的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3):407-409.
- [30] 解欣然, 张蕾, 尚菊菊, 等. 参元丹含药血清对缺氧复氧心肌细胞自噬的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3):559-562.
- [31] Schirle NT, Sheu-Gruttadauria J, MacRae IJ. Generegulation. Structural basis for microRNA targetin[J]. Science, 2014, 346(6209):608-613.
- [32] Qian L, Van Laake LW, Huang Y, et al. miR-24 inhibits apoptosis and represses Bim in mouse cardiomyocytes[J]. J Exp Med, 2011, 208(3):549-560.
- [33] 褚福永, 刘巍, 刘红旭. 益气逐瘀方对心肌梗死大鼠心肌损伤标志物及 miR-24 基因表达的影响[J]. 北京中医药, 2015, 34(3):187-189.
- [34] 褚福永, 刘巍, 刘红旭. 益气逐瘀方对急性心肌梗死大鼠 miR-24 表达及心肌细胞凋亡的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3):392-394.
- [35] 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.
- [36] 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):730-733.
- [37] 杨洪志, 尚菊菊, 温庆祥, 等. 参元丹晚期药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌 PKC 及 HSP70 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5):560-562.
- [38] 李爱勇, 吴宝, 刘红旭, 等. 参元益气活血胶囊中丹参素的测定及药物代谢动力学研究[J]. 北京中医药, 2015, 34(3):180-182.
- [39] 刘红旭, 金玫, 王振裕, 等. 参元丹煎剂治疗不稳定心绞痛(血瘀证)113 例临床观察[J]. 中医杂志, 1999, 40(4):219-221, 225.
- [40] X Li, JJ Shang, XY Sun, ZH Zhang, et al. Recurrent coronary restenosis treated with Chinese medicine: A case report[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2017, 19:1-5.
- [41] 尚菊菊, 刘红旭, 王振裕, 等. 参元丹胶囊治疗不稳定性心绞痛的临床观察[J]. 北京中医, 2006, 25(2):67-69.
- [42] 仇盛蕾, 韩垚, 戴梅, 等. 参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛患者 GRACE 评分的影响[J]. 北京中医药, 2016, 35(4):302-305.
- [43] 仇盛蕾, 韩垚, 尚菊菊, 等. 参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛病人生存质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(10):1157-1159.
- [44] 尚菊菊, 刘红旭, 周琦, 等. 参元益气活血胶囊对择期 PCI 围手术期心肌保护以及血清 GSH、MPO 水平影响的临床研究[J]. 北京中医药, 2017, 36(12):1098-1102.
- [45] 孙晴, 刘红旭. 参元丹治疗冠心病心绞痛络病理论初探[J]. 北京中医药, 2011, 30(6):403-405.

(2018-07-20 收稿 责任编辑:徐颖)