

益气消癥法方药治疗冠心病的疗效及其对 ERK12 信号转导通路、Omentin-1 的影响

朱 薇 孙宝军 贾满仓

(郑州大学附属郑州中心医院中医科, 郑州, 450007)

摘要 目的:探究益气消癥法方药治疗冠心病的疗效及其对 ERK12 信号转导通路、Omentin-1 的影响。方法:选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月郑州大学附属郑州中心医院收治的冠心病患者 90 例作为研究对象,按照随机数表法随机分为对照组和观察组,每组 45 例,对照组使用氯吡格雷治疗,观察组在对照组基础上联合益气消癥法方药治疗。比较 2 组患者的临床疗效。检测并比较 2 组患者治疗前后血清 hs-CRP、TNF- α 和 Omentin-1 水平。并通过 qRT-PCR 反应检测 MEK 和 ERK mRNA 的表达水平。结果:观察组的有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后 2 组心功能指标均得到显著改善($P < 0.05$);治疗后观察组的 LVEF 显著高于对照组, LVEDD 显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗后 2 组炎症反应因子均显著降低,治疗后观察组 hs-CRP、TNF- α 显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗前 2 组 MEK 和 ERK 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均显著降低($P < 0.05$),治疗后观察组 MEK 和 ERK 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。术前 2 组 Omentin-1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),术后均显著升高(均 $P < 0.05$),术后观察组血清 Omentin-1 显著高于对照组($P < 0.05$)。结论:益气消癥法方药对冠心病具有更好的临床疗效,并可上调血清 Omentin-1 水平,提高预后;进一步的研究显示益气消癥法方药可抑制 MEK/ERK 通路水平,降低炎症反应因子水平,可能是取得更好疗效的作用机制。

关键词 冠心病;益气消癥法方药;细胞外信号调节激酶;网膜素-1;信号转导通路

Therapeutic Effects of Yiqi Xiaozheng Method on Coronary Heart Disease and Its Effects on ERK12 Signal Transduction Pathways and Omentin-1

Zhu Wei, Sun Baojun, Jia Mancang

(Department of Chinese Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China)

Abstract Objective: To explore the therapeutic effects of Yiqi Xiaozheng method in the treatment of coronary heart disease and its effects on ERK12 signal transduction pathway and Omentin-1. **Methods:** A total of 90 patients with coronary heart disease treated in the Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from March 2017 to March 2018 were selected as the study object. They were randomly divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 45 cases in each group. The control group was treated with clopidogrel, and the observation group was prescribed medicine of Yiqi Xiaozheng method, on the basis of the treatment of the control group. The clinical effects of the 2 groups of patients were compared. Serum hs-CRP, TNF- α , and Omentin-1 levels were detected before and after the treatment of both groups. The expression levels of MEK and ERK mRNA were detected by qRT-PCR reaction. **Results:** The effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the cardiac function indexes of both groups were significantly improved ($P < 0.05$). The LVEF of the observation group was significantly higher than that of the control group after treatment, and the LVEDD was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The inflammatory factors of the 2 groups were significantly decreased after treatment. The levels of hs-CRP and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance of the difference in MEK and ERK levels between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of MEK and ERK in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of Omentin-1 between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$), while the level in both groups was significantly increased after the treatment ($P < 0.05$). The serum Omentin-1 level of the observation group after the treatment was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqi Xiaozheng method has better clinical efficacy for coronary heart disease, and can up-regulate serum Omentin-1 level and improve prognosis. Further studies have shown that prescriptions of Yiqi Xiaozheng method can further inhibit the level of MEK/ERK pathways, and reduce the level of inflammatory factors, which may be related to better efficacy.

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2014ZY02083)

作者简介:朱薇(1969.03—),女,本科,副主任医师,研究方向:中医药和中西医结合诊疗和研究心脑血管疾病,E-mail:1171050959@qq.com

通信作者:贾满仓(1969.01—),男,本科,主任医师,研究方向:中西医结合治疗心脑血管病及感染性疾病,E-mail:549537745@qq.com

Key Words Coronary heart disease; Yiqi Xiaozheng prescription; ERK; Omentin-1; Signal transduction pathway

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.039

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary Atherosclerotic Heart Disease),又称冠心病。近年来冠心病的发病率逐年提高^[1]。冠心病的病程长,需长时间治疗,中药因其具有较好的疗效和较低的不良反应引起了更多的重视^[2]。益气消癥法方药是一种常用的中药方,具有消炎、抗凝等多种作用,在抑制子宫肌瘤血管新生和治疗慢性阻塞性肺疾病中均有较好的效果,然而鲜有其治疗冠心病的研究^[3,4]。Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)调节多种细胞过程,包括增殖、凋亡和转移,最新的研究显示冠心病的发生发展可能与 ERK1/2 有关^[5]。网膜素-1(Omentin-1)作为一种新的脂肪因子,参与动脉粥样硬化和冠心病的形成和发展^[6]。本研究主要观察益气消癥法方药对冠心病患者疗效,并通过分析其对 ERK1/2 以及 Omentin-1 的影响探究其作用机制,为临床更好地治疗冠心病提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月郑州大学附属郑州中心医院收治的冠心病患者 90 例作为研究对象,其中男 51 例,女 39 例,年龄 53 ~ 75 岁。将以上患者按照随机数表法分为对照组和观察组,每组 45 例。对照组中男 26 例,女 19 例,年龄 53 ~ 74 岁,平均年龄(60.45 ± 3.96)岁,病程 3 ~ 27 年,平均病程(18.34 ± 3.98)年;观察组中男 25 例,女 20 例,年龄 54 ~ 75 岁,平均年龄(61.41 ± 4.01)岁,病程 4 ~ 26 年,平均病程(16.43 ± 3.26)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本次研究已经获得伦理委员会批准(伦理审批号:2017038)。

1.2 纳入标准 1)年龄 20 ~ 75 岁;2)经冠脉造影检查确诊为冠心病^[7];3)首次发病;4)资料完整;5)签署知情同意书。

1.3 排除标准 1)在入组前确诊为冠心病并接受过介入治疗或药物治疗的患者;2)合并心力衰竭和急性心肌梗死;3)合并严重肝肾功能不全的患者;4)合并慢性阻塞性肺病或其他严重肺部疾病;5)合并其他部位感染或恶性肿瘤;6)心有脏移植或心脏外科手术史;7)对本次研究药物过敏。

1.4 治疗方法 2 组患者均进行常规治疗,包括扩血管、控制血压、吸氧以及改善循环等。对照组在常

规治疗的基础上使用氯吡格雷(赛诺菲杭州制药有限公司,国药准字 J20130083)治疗,口服,300 mg/次,1 次/d;3 ~ 5 d 后改为 75 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上联合益气消癥法方药治疗,组方为:水蛭 10 g、川芎 10 g、黄芪 30 g、赤芍 10 g、紫菀 10 g、广地龙 12 g、猪牙皂 3 g,每日 1 剂,水煎 400 mL,早晚分 2 次口服。2 组均进行 30 d 的治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 在治疗后评价观察组每位患者疗效^[6]。显效:患者各项实验室指标恢复正常,心绞痛、胸闷、心悸等临床症状的发生减少 80% 以上;有效:患者各项实验室指标基本恢复临床症状发作次数减少 50% 以上;无效:各项临床症状和实验室指标无显著改善。有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.5.2 心功能指标 分别在治疗前和治疗后进行左心室造影检测患者心功能,将导管(4F, TERUMO, 日本)置于左心室,取向为右前位 30°,然后推射造影剂 35 mL,速度 12 ~ 15 mL/s,对左心室进行造影,检测项目包括:左心室射血分数(Left Ventricular Ejection Fractions, LVEF)和左心室舒张末期内径(LVEDD)。

1.5.3 血清炎性反应因子和 Omentin-1 分别在治疗前和治疗后抽取患者清晨空腹外周静脉血 10 mL,其中 2 mL 使用全自动生化分析仪(日立, Hitachi 7180)检测每份样本中血清炎性反应因子水平,检测内容包括超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α);2 mL 静止后离心(3 000 r/min, 10 min)收集血清,使用酶联免疫法检测血清 Omentin-1 水平,试剂盒购买于南京凯基生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书中的方法操作。

1.5.4 外周血 ERK1/2 水平 另 5 mL 离心取上层血清,使用全血 RNA 分离试剂盒分离全血 RNA,然后通过 qRT-PCR 反应检测 MEK 和 ERK mRNA 的表达水平。使用逆转录试剂盒(TaKaRa, Japan)对 RNA 样品进行逆转录测定以合成 cDNA。逆转录反应条件反应条件为 37 °C,反应 15 min,逆转录酶失活条件为 85 °C,反应 15 s。用 SYBR Prellix Ex TaqTM 实时 PCR 试剂盒(TaKaRa, Japan)进行 RT-qPCR 实验。通过在 95 °C 下激活 DNA 聚合酶 5 min 进行 PCR,然后进行 40 个循环的两步 PCR(95 °C 10 s 和 60 °C 30 s),最终延伸 75 °C 10 min,保持在

4 ℃。所有引物均获自 Genewiz(中国江苏苏州)公司,使用 2- $\Delta\Delta\text{CT}$ 法分析 mRNA 表达见表 1。

表 1 引物序列		
Primer name	Sequence(5'-3')	Product size(bp)
MEK-Forward	TGAACTCCTGGACTATATTGTG	157
MEK-Reverse	CCGCTTGATGAAGGTGTG	157
ERK-Forward	TACATCCACTCCGCCAAC	154
ERK-Reverse	TAGCCACATACTCCGTCAG	154
β -actin-Forward	CATTACAGAGACCACCTAC	204
β -actin-Reverse	ATCCACACCGAGTATTTC	204

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率(%)表示,采用秩和检验或 2 检验比较;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)进行正态分布检验,组间两两比较使用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组有效率显著

高于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者心功能指标比较 治疗前 2 组的心功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 LVEF 均显著高于对照组($P < 0.05$),LVEDD 显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者炎性反应因子水平比较 治疗前 2 组炎性反应因子差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察 hs-CRP、TNF- α 均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]				
组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	有效 [例(%)]
对照组($n=45$)	13	20	12	33(73.33)
观察组($n=45$)	21	19	5	40(88.89)
U/χ^2 值	7.075		5.325	
P 值	0.000		0.017	

表 3 2 组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)								
组别	LVEF(%)				LVEDD(mm)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组($n=45$)	36.04 $\pm$ 2.35	40.12 $\pm$ 2.43	4.575	0.000	59.06 $\pm$ 4.64	55.86 $\pm$ 4.37	4.096	0.000
观察组($n=45$)	37.07 $\pm$ 2.22	44.24 $\pm$ 2.34	5.972	0.000	59.27 $\pm$ 4.66	51.33 $\pm$ 4.06	5.534	0.000
t 值	0.485	4.424			0.397	4.064		
P 值	0.628	0.000			0.708	0.000		

表 4 2 组患者炎性反应因子比较($\bar{x} \pm s$)								
组别	hs-CRP(mg/L)				TNF- α ($\mu\text{g/mL}$)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组($n=45$)	6.23 $\pm$ 1.31	4.53 $\pm$ 1.03	4.364	0.000	28.53 $\pm$ 4.85	19.97 $\pm$ 3.48	6.437	0.000
观察组($n=45$)	6.46 $\pm$ 1.27	3.53 $\pm$ 0.97	6.021	0.000	27.86 $\pm$ 4.73	13.88 $\pm$ 2.89	7.932	0.000
t 值	0.323	3.972			0.475	5.475		
P 值	0.785	0.000			0.641	0.000		

表 5 2 组患者血清 Omentin-1 比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组($n=45$)	0.71 $\pm$ 0.15	0.99 $\pm$ 0.31	3.943	0.000
观察组($n=45$)	0.77 $\pm$ 0.14	1.34 $\pm$ 0.36	6.032	0.000
t 值	0.435	4.537		
P 值	0.670	0.000		

表 6 2 组患者 MEK 和 ERK 水平比较($\bar{x} \pm s$)								
组别	MEK				ERK			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组($n=45$)	0.93 $\pm$ 0.13	0.71 $\pm$ 0.94	4.364	0.000	0.82 $\pm$ 0.11	0.68 $\pm$ 0.07	3.946	0.000
观察组($n=45$)	0.95 $\pm$ 0.11	0.54 $\pm$ 0.07	7.153	0.000	0.84 $\pm$ 0.09	0.49 $\pm$ 0.05	7.032	0.000
t 值	0.395	4.075			0.375	4.153		
P 值	0.712	0.000			0.732	0.000		

2.4 2组患者血清 Omentin-1 比较 术前2组 Omentin-1 水平差异无统计学意义($P>0.05$),术后观察组血清 Omentin-1 显著高于对照组(均 $P<0.05$)。见表5。

2.5 2组患者 MEK 和 ERK 水平比较 治疗前2组 MEK 和 ERK 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 MEK 和 ERK 水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$)。见表6。

3 讨论

随着人口老龄化的加剧和人们生活水平的提高,我国冠心病的发病率呈现逐年升高的趋势。冠心病的基本发病机理为动脉粥样硬化,是由血小板聚集引起脂类等沉积在动脉内膜,引起的动脉堵塞和心脏缺血^[8]。抗血小板药物是治疗冠心病的主要方法,但常用的抗血小板药物如阿司匹林等疗效欠佳,并且易出现不良反应。又由于冠心病病程较长,需要长期服用药物,对于药物不良反应的问题也越来越收到重视,因此,研究新的具有良好效果方法在临床具有重大意义。

临床研究发现使用氯吡格雷的预后具有一定的差异,仍有一部分患者不会从中获益^[9]。益气消癥法方药具有改善血管生成的作用,其中的水蛭具有抗凝以及溶解血栓的作用,从而改善冠状动脉的血液循环^[10]。本次研究结果显示观察组的有效率显著高于对照组;治疗前2组的心功能指标均无统计学意义,治疗后均得到显著的改善,治疗后观察组 LVEF 均显著高于对照组, LVEDD 显著低于对照组。益气消癥法方药中的水蛭中含有水蛭素,是一种抗凝化痰药物,在治疗心脑血管疾病中可以改善血液循环,具有较好的疗效。而高的氧化应激水平和炎症反应水平也是引起动脉粥样硬化发生的重要机制,益气消癥法方药中的川芎、黄芪、紫菀等中含有的活性物质具有抗炎、抗氧化的作用,从而降低氧化应激水平并抑制炎症反应因子的表达,从而降低动脉粥样硬化发生的概率,对于冠心病的治疗具有更好的效果^[11-12],提示益气消癥法方药的使用可进一步提高冠心病的临床疗效。

Omentin-1 是近年来新发现的一种脂肪因子,具有调节和保护代谢、抑制炎症反应和抗氧化的作用,从而参与动脉粥样硬化和冠心病的形成和发展^[13]。本次研究结果显示术后2组 Omentin-1 水平均显著升高,且术后观察组血清 Omentin-1 显著高于对照组。过往研究结果显示低水平的 Omentin-1 是冠心病的独立危险因素^[14]。Nazar 等的研究也显示临床

疗效更佳的冠心病患者血清 Omentin-1 水平显著升高^[15]。此外,也有研究认为血清 Omentin-1 可作为判断冠心病预后的血清因子^[16],提示使用益气消癥法方药联合治疗冠心病具有更好的预后。

MEK/ERK 信号通路在细胞的生长、增殖、凋亡等多种细胞过程中发挥着重要作用,几年来研究显示由于心肌缺血引起的氧化应激激活会激活 MEK/ERK 通路^[17]。有研究显示 MEK 和 ERK 在正常心肌细胞中低表达,而冠心病患者心肌细胞中 MEK 和 ERK 水平显著高于非冠心病患者^[18]。本次研究结果显示治疗前2组炎症反应因子差异无统计学意义,治疗后均显著降低($P<0.05$),治疗后观察 hs-CRP、TNF- α 均显著低于对照组。治疗前2组 MEK 和 ERK 水平无统计学意义($P>0.05$),治疗后均显著降低,治疗后观察组 MEK 和 ERK 水平均显著低于对照组。过往也有研究显示血清中的 MEK 和 ERK 水平与冠心病患者的病情严重程度呈现正相关关系^[19]。而 MEK/ERK 通路的激活可激活炎症反应,促进 TNF- α 以及白细胞介素等的合成和分泌,参与动脉粥样硬化和冠心病的发生和发展^[20]。近年来有研究显示益气消癥法方药具有改善微血管新生和血液循环的作用^[21]。Parthasarathy 等的研究也显示通过抑制 MEK/ERK 通路可以抑制炎症反应^[22],Zhang 等的研究结果也显示下调 MEK/ERK 水平可以通过抑制炎症反应改善血管上皮细胞功能从而治疗冠心病^[23],提示益气消癥法方药可通过抑制 MEK/ERK 通路下调炎症反应因子的水平,这可能是治疗冠心病的作用机制。

综上所述,益气消癥法方药对冠心病具有更好的临床疗效,并可上调血清 Omentin-1 水平,提高预后。进一步的研究显示益气消癥法方药可进一步的抑制 MEK/ERK 通路的水平,降低炎症反应因子水平,可能与更好的疗效有关。但是关于益气消癥法方药治疗冠心病的长期疗效和安全性还需要进一步研究。

参考文献

- [1] EAS Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia — NEJM [J]. New England Journal of Medicine, 2014, 5 (3): 1301-1307.
- [2] 黄伟,张碧华,高素强. 脉血康胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察 [J]. 中国医药, 2013, 8(8): 1051-1052.
- [3] 李爽,刘丽丽,夏天,等. 益气消癥法方含药血清干预 EA. hy926 细胞 MAPK 信号转导通路 ERK1/2 表达的研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(5): 766-770.

- [4]李缙婷,王琦,吴海斌,等. 益气消癥通络方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2699-2701.
- [5]Lv L, Yao Y, Zhao G, et al. Rutin inhibits coronary heart disease through ERK1/2 and Akt signaling in a porcine model[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*,2018,15(1):506-509.
- [6]Wang X H, Dou L Z, Gu C, et al. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*,2014,7(1):55-62.
- [7]沈迎,张奇,沈卫峰. 美国和欧洲稳定性冠心病诊治指南解读[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(1):70-72.
- [8]王波,王临池,赵翼洪,等. 2009-2013 年苏州 20 岁及以上居民冠心病发病率变化趋势及类型分析[J]. 中国全科医学,2015,18(24):2952-2956.
- [9]Liu T, Yin T, Li Y, et al. CYP2C19 polymorphisms and coronary heart disease risk factors synergistically impact clopidogrel response variety after percutaneous coronary intervention[J]. *Coronary Artery Disease*,2014,25(5):593-597.
- [10]白晓旭,王琦,吴海斌,等. 益气消癥方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能和血流变的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,15(12):4257-4260.
- [11]陈志强,方敬,王月华,等. 益气养阴消癥通络中药治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(11):962-964.
- [12]Ramadan R, Dhawan S S, Syed H, et al. Effects of clopidogrel therapy on oxidative stress, inflammation, vascular function, and progenitor cells in stable coronary artery disease[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*,2014,63(4):369-372.
- [13]Du Y, Ji Q, Cai L, et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis[J]. *Cardiovascular Diabetology*,2016,15(1):90-92.
- [14]Klein C, Ninni S, Coisne A, et al. Omentin-1, epicardial fat and coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*,2016,16(255):224-225.
- [15]Nazar S, Zehra S, Azhar A. Association of single Nucleotide Missense Polymorphism Val109Asp of Omentin-1 gene and coronary artery disease in Pakistani population: Multicenter study[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*,2017,33(5):1128-1133.
- [16]王小清,窦灵芝,王秀华. 老年冠心病患者血浆网膜素 1 及内脂素水平分析[J]. 中国动脉硬化杂志,2014,22(6):579-586.
- [17]Wang A, Zhang H, Liang Z, et al. U0126 attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis and autophagy in myocardium through MEK/ERK/EGR-1 pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*,2016,16(788):280-285.
- [18]Lv L, Yao Y, Zhao G, et al. Rutin inhibits coronary heart disease through ERK1/2 and Akt signaling in a porcine model[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*,2018,15(1):506-508.
- [19]章丽霞,王宇,张丽华,等. 转化生长因子 $\beta 1$ 和细胞外信号调节激酶 1/2 在冠心病猝死早期心肌缺血中的表达及意义[J]. 川北医学院学报,2016,31(6):813-815.
- [20]王菁,徐美林,畅昶,等. ERK1/2 信号转导通路参与冠心病致心肌炎症的机制[J]. 天津医药,2016,44(8):938-942.
- [21]刘丽丽,李爽,李海东,等. 益气消癥法中药含药血清干预 ER mRNA 及 VEGFR mRNA 表达抑制 EA. hy926 增殖的研究[J]. 天津中医药,2014,31(1):36-41.
- [22]Parthasarathy G, Philipp M T. The MEK/ERK pathway is the primary conduit for *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation and P53-mediated apoptosis in oligodendrocytes[J]. *Apoptosis An International Journal on Programmed Cell Death*,2014,19(1):76-79.
- [23]Zhang X, Mao H, Chen J Y, et al. Increased expression of microRNA-221 inhibits PAK1 in endothelial progenitor cells and impairs its function via c-Raf/MEK/ERK pathway[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*,2013,431(3):404-408.

(2018-10-12 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第 1245 页)

- [9]Jeserich M, Olschewski M, Kimmel S, et al. Acute results and long-term follow-up of patients with accompanying myocarditis after viral respiratory or gastrointestinal tract infection[J]. *Int J Cardiol*,2014,174(3):853-855.
- [10]于锡岭. 黄芪注射液联合曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎的临床疗效观察[J]. 国际病毒学杂志,2014,21(5):226-230.
- [11]张小飞. 卡托普利辅助治疗病毒性心肌炎患儿的临床效果[J]. 中国医药,2017,12(2):198-202.
- [12]王军伟,杨光,解翠,等. 炎琥宁注射液联合抗病毒治疗邪毒侵心型急性病毒性心肌炎的疗效影响[J]. 世界中医药,2017,12(12):2988-2991.
- [13]王响,田满荣,杨红梅. 中医药治疗急性病毒性心肌炎临床研究进展[J]. 河北中医,2014,36(12):1905-1907,1908.
- [14]陈苏宁,聂晶晶,张虎. 益心康对体外感染 CVB-3 病毒心肌细胞凋亡相关因子 caspase-3 mRNA 和颗粒酶 B、穿孔素表达的影响[J]. 北京中医药,2016,35(12):1142-1145.
- [15]彭建. 黄芪珍珠母汤对病毒性心肌炎的临床疗效及血清心肌酶谱指标的影响[J]. 四川中医,2017,35(7):76-79.
- [16]温小凤,王显,刘军利,等. 黄芪注射液对病毒性心肌炎患者循环血 miR 及胶原指标的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(16):3669-3670,3676.
- [17]杨蓉,王亚玲,金鑫,等. 替米沙坦对病毒性心肌炎小鼠脂联素及 BNP 表达的影响[J]. 贵州医药,2014,38(7):591-593.
- [18]陶艳丽,曹敏,陈禧. 解毒益气养阴方联合西药对病毒性心肌炎患者心功能及免疫功能的影响[J]. 中医药导报,2016,22(12):88-90.
- [19]叶艳芳,李世林,于涛,等. 黄芪注射液联合生脉饮治疗急性病毒性心肌炎的临床研究[J]. 中医学报,2014,29(7):1034-1035,1038.
- [20]高芸. 黄芪注射液与辅酶 Q₁₀ 联合治疗病毒性心肌炎的临床分析[J]. 中华全科医学,2015,13(3):506-508.

(2018-12-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)