

# 银丹心脑血管软胶囊治疗心血管疾病的作用机制研究进展<sup>Δ</sup>

徐启丽<sup>1,2\*</sup>, 邹常超<sup>3</sup>, 莫丽莉<sup>1</sup>, 张蓓<sup>1</sup>, 韦波<sup>1</sup>, 李伟<sup>1</sup>, 胡柏龙<sup>4</sup>, 周海燕<sup>1#</sup>, 刘兴德<sup>1,3#</sup> (1. 贵州医科大学附属医院心内科, 贵阳 550000; 2. 安顺市人民医院肾内科, 贵州安顺 561000; 3. 贵州中医药大学第二附属医院心内科, 贵阳 550000; 4. 贵州医科大学附属医院麻醉科, 贵阳 550000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1137-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.18

**摘要** 目的: 总结银丹心脑血管软胶囊对心血管疾病的作用机制, 为该药的临床应用提供理论参考。方法: 检索中国知网、万方数据、维普、PubMed、Google 学术等数据库(平台)中的相关文献, 对银丹心脑血管软胶囊治疗心血管疾病的作用机制进行归纳、总结。结果与结论: 银丹心脑血管软胶囊可通过多种机制治疗心血管疾病, 包括通过抗氧化应激损伤、抑制炎症反应、改善微循环来减轻心肌缺血-再灌注损伤; 通过调节血脂、抑制斑块形成来改善动脉粥样硬化; 通过抗心肌凋亡、抑制心脏重构来防治心衰等。银丹心脑血管软胶囊通常应用于气滞血瘀型胸痹患者, 临床用药需注意辨证分型。下一步可对其长期随访结果及药物毒副作用等进行深入研究。

**关键词** 银丹心脑血管软胶囊; 心血管疾病; 心肌缺血-再灌注损伤; 动脉粥样硬化; 心衰; 作用机制

心血管疾病严重威胁人类生命健康。《中国心血管病报告 2018》概要指出: 中国心血管病患病率呈持续上

升趋势, 其病死率高达 40% 以上, 占居民总死亡原因首位<sup>[1]</sup>。《柳叶刀》发表的 1990—2017 年中国疾病负担报告

- chin-3-gallate alleviates choroidal neovascularization via down-regulating HIF-1  $\alpha$ /VEGF/VEGFR2 pathway and M1 type macrophage/microglia polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109606.
- [43] KARTHIKEYAN B, HARINI L, KRISHNAKUMAR V, et al. Insights on the involvement of (-)-epigallocatechin gallate in ER stress-mediated apoptosis in age-related macular degeneration[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(1): 72-85.
- [44] KHOO H E, AZLAN A, TANG S T, et al. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits[J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1): 1361779.
- [45] WANG Y, QI W, HUO Y, et al. Cyanidin-3-glucoside attenuates 4-hydroxynonenal- and visible light-induced retinal damage in vitro and in vivo[J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2871-2880.
- [46] SILVÁN J M, REGUERO M, DE PASCUAL-TERESA S. A protective effect of anthocyanins and xanthophylls on UVB-induced damage in retinal pigment epithelial cells[J]. *Food Funct*, 2016, 7(2): 1067-1076.
- [47] YACOUT S M, GAILLARD E R. The anthocyanins, oenin and callistephin, protect RPE cells against oxidative stress[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(2): 590-599.
- [48] ZHAO J, YANG J, XIE Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: an overview[J]. *Int J Pharm*, 2019, 570: 118642.
- [49] TAWANI A, MISHRA SK, KUMAR A. Structural insight for the recognition of G-quadruplex structure at human c-myc promoter sequence by flavonoid quercetin[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3600.
- [50] PAWLOWSKA E, SZCZEPANSKA J, KOSKELA A, et al. Dietary polyphenols in age-related macular degeneration: protection against oxidative stress and beyond[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019[2020-12-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019656/>. DOI: 10.1155/2019/9682318.
- [51] HYTTI M, SZABÓ D, PIIPPO N, et al. Two dietary polyphenols, fisetin and luteolin, reduce inflammation but augment DNA damage-induced toxicity in human RPE cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 42: 37-42.
- [52] AZQUETA A, COLLINS A. Polyphenols and DNA damage: a mixed blessing[J]. *Nutrients*, 2016, 8(12): 785.

(收稿日期: 2020-12-31 修回日期: 2021-03-21)

(编辑: 罗 瑞)

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.82060855, No.31760294); 贵州省科技计划项目(No.黔科合基础[2020]1Y298, No.黔科合平台人才[2018]5608); 贵州省教育厅青年科技人才成长项目(No.黔教合 KY 字[2018]182); 贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目(No.黔教合 KY 字[2021]182); 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No.QZYY-2019-013); 贵阳市科技计划项目(No.筑科合同[2017]30-10号)

\* 住院医师, 硕士研究生。研究方向: 心血管疾病。E-mail: 547024912@qq.com

#a 通信作者: 副主任技师, 博士。研究方向: 心肌缺血损伤的防治。E-mail: zhouhaiyan12388@126.com

#b 通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 心肌缺血损伤的防治。E-mail: lxd@gmc.edu.cn

显示,心血管疾病已成为影响国人伤残调整寿命年的主要原因之一<sup>[2]</sup>。银丹心脑血管通胶囊(以下简称为“银丹心脑血管通”)是以苗医理论为依据研制的中成药,临床上应用于气滞血瘀引起的胸痹,症见胸痛、胸闷、气短、心悸等<sup>[3]</sup>。作为治疗心血管疾病的常用药物,银丹心脑血管通先后被纳入《中成药临床应用指南·心血管分册》《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》的推荐用药。

为了明确银丹心脑血管通治疗心血管疾病的作用机制,笔者通过检索中国知网、万方数据、维普、PubMed、Google 学术等数据库(平台)中的相关文献,对该药治疗心血管疾病的作用机制进行归纳、总结,旨在为其临床应用提供理论参考。

## 1 银丹心脑血管通的组成成分及其主要药理学作用

银丹心脑血管通由银杏叶、丹参、灯盏细辛、山楂、绞股蓝、三七、艾片、大蒜 8 味药物组成。方中银杏叶、丹参可活血化瘀、通络止痛,故为君药;灯盏细辛能活络止痛,山楂能活血化瘀、消食行滞,故为臣药,与君药合用可增强君药药性并兼顾消食导滞之功效;绞股蓝可益气健脾,三七能活血化瘀、行气止痛,艾片能温经止痛,故为佐药;大蒜可解毒消肿,为佐使药;纵观全方,功补兼施,故能起到活血化瘀、行气止痛、消食化滞的功效<sup>[4]</sup>。

药理学研究证实,银杏叶、丹参、绞股蓝、大蒜和艾片能提高心肌抗氧化应激能力<sup>[5]</sup>;银杏叶还能通过调节自噬和抑制内质网应激,减轻动脉粥样硬化(AS)<sup>[6]</sup>;丹参可抑制心肌细胞凋亡,减少心肌梗死后的心衰发生率<sup>[7]</sup>;三七能抑制钙超载、抗细胞凋亡<sup>[8]</sup>;绞股蓝和山楂具有调节血脂代谢的作用<sup>[9]</sup>;灯盏细辛可抑制炎症反应、抗血小板聚集<sup>[10]</sup>。

## 2 银丹心脑血管通治疗心血管疾病的机制

临床研究表明,银丹心脑血管通可以降低冠心病患者心绞痛发作频率、缩短心绞痛持续时间和减少硝酸甘油用量<sup>[11]</sup>;改善 2 型糖尿病合并慢性心衰患者的左室功能,如降低左室舒张末期内径和左室收缩末期内径、增加左室射血分数和二尖瓣血流频谱 E 峰/A 峰值<sup>[12]</sup>;增加气滞血瘀型冠心病心绞痛患者的运动耐量和运动最大负荷量<sup>[13]</sup>。此外,银丹心脑血管通可以抑制交感神经活性,增加不稳定型心绞痛患者的心率变异性,降低心血管事件发生率<sup>[14]</sup>。动物实验研究表明,银丹心脑血管通可对抗垂体后叶素引起的心率减慢,降低心肌缺血大鼠的心电图 T 波峰值变化百分率<sup>[15]</sup>,减轻离体大鼠心肌缺血-再灌注损伤(MIRI),延长心肌从缺血到停跳的时间并缩短复跳时间,减少心率失常持续时间,降低室速/室颤发生率<sup>[16]</sup>。以上均说明银丹心脑血管通对于心血管疾病有预防、治疗和防止复发的功效。下面对其作用机制进行阐述。

### 2.1 减轻心肌缺血-再灌注损伤

缺血后的心肌恢复血流灌注过程中,可导致心肌损

伤进一步加重,甚至产生不可逆的损伤。其机制涉及自由基引起的氧化应激损伤、白细胞激活引起的炎症损伤、细胞内钙超载以及微循环障碍等<sup>[17]</sup>。银丹心脑血管通通过抗氧化应激损伤、抑制炎症反应、改善微循环,从而减轻心肌缺血-再灌注损伤。

2.1.1 抗氧化应激损伤 目前认为,受损心肌的线粒体氧化应激反应引起的能量代谢障碍是引起心肌损伤的最主要机制<sup>[18]</sup>。在缺血缺氧条件下,氧自由基生成增多,诱导机体产生氧化应激反应,并启动自噬途径,加重心肌细胞损伤<sup>[19]</sup>。动物实验研究表明,银丹心脑血管通的主要成分可以提高大鼠心肌细胞超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低丙二醛(MDA)含量,下调 Toll 样受体 4 (TLR-4)信号通路的表达,减少乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白的释放,增加心肌抗氧化应激能力,提高心肌细胞活力<sup>[20]</sup>。临床研究也证实,银丹心脑血管通可以通过提高 SOD 水平、降低 MDA 含量来增加 2 型糖尿病合并冠心病患者的抗氧化应激损伤能力<sup>[21]</sup>。

研究表明,硫化氢(H<sub>2</sub>S)能抑制氧化应激反应、保护线粒体,从而增加一氧化氮(NO)含量、减少内皮细胞损伤<sup>[22]</sup>。曲莲莲等<sup>[23]</sup>将 160 例冠心病心绞痛伴高脂血症患者随机均分为 2 组,在给予冠心病基础治疗的同时,对观察组患者加用银丹心脑血管通,12 周后观察组患者的血清 H<sub>2</sub>S、NO 表达增加。

2.1.2 抑制炎症反应 炎性细胞因子可引起血管通透性增加,导致间质水肿,加重心肌缺血-再灌注损伤。王珍等<sup>[24]</sup>给予 87 例冠状动脉造影证实冠状动脉慢血流的微血管性心绞痛住院患者抗血小板、他汀类药物等基础治疗,对治疗组患者加用银丹心脑血管通(每次 0.8 g,每天 3 次),6 个月后治疗组患者的心绞痛程度及血白细胞介素 1β(IL-1β)水平明显低于未加用银丹心脑血管通的对照组患者。C 反应蛋白(CRP)可以作为心血管疾病的危险因素用于疾病预测,个体的基础 CRP 水平和未来心血管病的发病有密切的关系<sup>[25]</sup>。王亮等<sup>[26]</sup>对老年不稳定型心绞痛患者进行常规治疗的同时加用银丹心脑血管通,治疗 3 个月后,患者的血浆 CRP 浓度显著下降,说明银丹心脑血管通通过抑制炎症反应保护心肌。

2.1.3 改善微循环 微循环障碍是心肌缺血-再灌注过程中导致心肌功能障碍的关键原因之一<sup>[27]</sup>。心肌缺血-再灌注过程中,内皮细胞和中性粒细胞分泌多种致炎物质及缩血管物质,导致微血管结构损伤、管径狭窄和血管收缩-舒张功能失衡,加重无复流现象<sup>[28]</sup>。银丹心脑血管通能提高冠心病患者的微循环半更新率,缩短微循环半更新时间、微循环平均滞留时间,降低凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)水平,降低血黏度(WBV)、红细胞比容、纤维蛋白原(FIB)水平和血小板黏附率(PAR),并减少冠心病心绞痛患者心绞痛发作次数和持续时间<sup>[29]</sup>。

血浆 P-选择素是血小板活化的特异性分子标记物,

当血小板活化时在细胞表面快速表达,从而促进血小板血栓形成<sup>[30]</sup>,因此可以作为衡量血小板活化状态的直接指标,对病情监测、疗效判断意义重大<sup>[31]</sup>。血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体1(PAC-1)是血小板活化过程中释放的特异性标志物,能反映早期血小板活化程度<sup>[32]</sup>。银丹心脑通可以降低冠心病患者体内P-选择素水平<sup>[33]</sup>,减少2型糖尿病患者体内PAC-1和P-选择素的表达<sup>[34]</sup>,从而抑制血小板活化,减少血小板血栓形成。

内皮细胞释放的内皮素(ET)是目前发现的人体内作用最强的血管收缩物质,能通过收缩血管、促进炎症因子释放等机制,增加冠状动脉无复流的风险;并可以通过其A型受体活化蛋白激酶C抑制心肌细胞牛磺酸转运,从而导致细胞膜稳定性减弱和细胞钙稳态破坏<sup>[35]</sup>。银丹心脑通能减少患者ET的释放,提高降钙素基因相关肽水平,增强2型糖尿病患者肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(FMD)<sup>[36]</sup>,增加组织的血流量。体外实验表明,银丹心脑通能明显减少氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )诱导的脐静脉内皮细胞凋亡<sup>[37]</sup>,从而防止内皮细胞损伤,减少微血管堵塞。

## 2.2 抗AS

血脂异常是冠心病患者常伴随的代谢紊乱和危险因素之一。血脂异常可使动脉壁增厚变硬、弹性下降,形成AS,从而增大心血管终末事件的发生概率。早期流行病学研究显示,低密度脂蛋白(LDL)每增加1%,冠状动脉事件的危险度就会增加2%~3%;若合并高密度脂蛋白(HDL)减少,复发冠状动脉事件的危险度还将随之增加<sup>[38-39]</sup>。银丹心脑通联合基础糖尿病治疗方案能显著降低血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL水平,提高HDL水平,并抑制泡沫细胞形成,从而调节血脂代谢、减少动脉内膜脂质渗入,进而防治AS<sup>[22]</sup>。

高同型半胱氨酸(Hcy)血症可促进AS形成。临床研究表明,血浆Hcy水平与心血管疾病之间呈正相关关系,是心血管疾病的独立危险因素<sup>[40]</sup>。银丹心脑通能降低不稳定型心绞痛患者血浆Hcy水平,从而防治AS,并降低心血管不良事件发生率<sup>[41]</sup>。

在AS进程中,转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )具有促进内膜增生、血管平滑肌增厚及纤维化的作用<sup>[42]</sup>。研究表明,银丹心脑通可降低TGF- $\beta_1$ 的表达水平,从而起到抗AS的作用<sup>[43]</sup>。高血压是AS的危险因素,而银丹心脑通联合基础降压方案能更好地控制血压,减少血压变异性,明显降低血浆肾素和血管紧张素水平<sup>[44-45]</sup>。

## 2.3 防治心衰

缺血、缺氧可导致心肌细胞凋亡甚至心肌组织坏死、结构和功能破坏,当未受损的心肌细胞不能代偿满足机体正常活动需要时,就会出现心衰。研究表明,银丹心脑通能降低脑钠肽(BNP)水平,减轻心衰<sup>[46]</sup>。骨桥蛋白(OPN)参与了心肌凋亡的病理过程,而心肌前后负

荷过重、低氧等都会增加OPN的表达<sup>[47]</sup>。OPN表达水平可以作为稳定心绞痛患者发生远期不良心脏事件的独立预测因素<sup>[48]</sup>。研究发现,银丹心脑通可以降低左室非梗死区OPN mRNA表达水平,通过调节Bax/Bcl-2的表达来抑制急性心肌梗死后大鼠的心肌细胞凋亡,减少心肌梗死面积<sup>[49-50]</sup>。

心室重构是心肌对病变修复和功能代偿而发生的病理生理改变,其发病机制涉及血管重塑、细胞外基质和胶原异常增生等,但过度心室重构可导致心肌结构功能改变,甚至心衰、死亡<sup>[51]</sup>。李意奇等<sup>[52]</sup>对大鼠成功进行颈总动脉球囊损伤术造模后,对治疗组大鼠予以银丹心脑通灌胃处理14天,结果其动脉管腔狭窄程度显著减轻,损伤侧颈总动脉内膜面积及内膜/中膜面积比值(NIA/MA)显著减小,增殖细胞核抗原、核转录因子(NF- $\kappa$ B)的表达显著下降。Cheng等<sup>[53]</sup>研究发现,银丹心脑通能促进平滑肌SM22 $\alpha$ 蛋白的表达、抑制NF- $\kappa$ B信号通路,减少脂蛋白在动脉内膜的沉积,增强细胞抗氧化能力,从而抑制AS大鼠血管重构,改善心肌血供。

基质金属蛋白酶(MMPs)能通过调节细胞外基质的平衡而影响心肌功能和受损心肌的预后<sup>[54-55]</sup>。银丹心脑通能抑制贴壁巨噬细胞分泌MMPs-2和MMPs-9,从而促进梗死后心肌愈合,防止细肌丝上的肌钙蛋白降解,保护心脏收缩功能,从而延缓心室重构<sup>[56]</sup>。

银丹心脑通治疗心血管疾病的机制如图1所示。

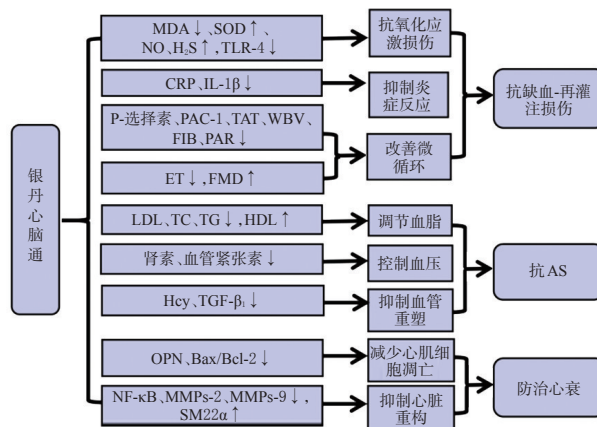


图1 银丹心脑通治疗心血管疾病的机制

## 3 讨论

银丹心脑通可通过减轻心肌缺血-再灌注损伤、抗AS和防治心衰,从而抑制缺血性心脏病发生,改善心血管疾病患者预后。此外,该药还有抑制交感神经张力、调节交感迷走神经平衡的作用<sup>[13]</sup>。该药疗效确切,目前尚未见不良反应报道<sup>[67]</sup>,故具有广泛的应用前景。需要强调的是,银丹心脑通常用于治疗气滞血瘀型患者,临床用药中需结合中医辨证,根据证型指导用药。笔者在查阅资料中发现,目前尚缺乏该药应用于临床的长期随访及毒副作用研究,且该药治疗冠心病在分子靶点、基因水平的研究方面仍显不足。下一步可以利用分子生

物学、网络药理学等研究方法对其潜在的作用机制进行更深层次的探索,从而为其临床应用提供更详细的理论依据。

## 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [3] 贡磊磊.银丹心脑血管软胶囊物质基础及生物活性研究[D].北京:中国中医科学院,2016.
- [4] 王坤富.银丹心脑血管硬胶囊研制工艺和质量标准研究[D].天津:天津大学,2008.
- [5] MADHURI K, NAIK P R. Ameliorative effect of borneol, a natural bicyclic monoterpene against hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 336-347.
- [6] TIAN J F, POPAL M S, LIU Y F, et al. Ginkgo biloba leaf extract attenuates atherosclerosis in streptozotocin-induced diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress via restoration of autophagy through the mTOR signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8134678.
- [7] ZHANG X, WANG Q, WANG X, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108599.
- [8] 张毅,戴胜云,徐冰,等.三七总皂苷抗心肌缺血再灌注损伤的药理研究进展[J].江苏中医药,2017,49(1):82-85.
- [9] LEE H S, LIM S M, JUNG J I, et al. Gynostemma pentaphyllum extract ameliorates high-fat diet-induced obesity in C57BL/6N mice by upregulating SIRT1[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2475.
- [10] 刘伟锐,陈中德.灯盏细辛联合氯吡格雷治疗不稳定性心绞痛疗效及其对hs-CRP和凝血指标的影响[J].中国处方药,2019,17(3):79-80.
- [11] 骆琼,马丽,叶瑞林,等.银丹心脑血管软胶囊治疗慢性稳定性心绞痛临床观察[J].上海中医药杂志,2013,47(1):44-46.
- [12] 黄艳红,刘德泉,由秀,等.银丹心脑血管软胶囊对2型糖尿病合并慢性心力衰竭患者血液流变学及心功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(19):2115-2117.
- [13] 黄培红,林焕锋,周宁智,等.银丹心脑血管软胶囊对气滞血瘀型冠心病病人运动耐量的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(10):1390-1391.
- [14] 马涛,闫红燕.银丹心脑血管软胶囊对不稳定型心绞痛患者心率变异性的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(1):18-19.
- [15] 王钰莹,魏英,夏文,等.银丹心脑血管软胶囊对垂体后叶素致心肌缺血大鼠心电图的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(7):804-805.
- [16] WANG W D, WANG L, YANG H J, et al. Protective effects of Yindanxinnaotong capsule in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(6): 699-709.
- [17] 吕仪,陈蓉,郑雯婧,等.基于氧化应激的心肌缺血再灌注损伤研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(2):815-819.
- [18] BAI Y D, YANG Y R, MU X P, et al. Hydrogen sulfide alleviates acute myocardial ischemia injury by modulating autophagy and inflammation response under oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3402809.
- [19] 蔡伟,杨佳丹,高珊,等.百里香酮对脂多糖诱导大鼠心肌纤维化的保护作用及机制研究[J].中国药房,2019,30(4):464-469.
- [20] 王万丹,王岚,成龙,等.银丹心脑血管及主要成分配伍对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2014,39(9):1690-1694.
- [21] 刘强,邓华聪,李永玲,等.银丹心脑血管软胶囊对2型糖尿病氧化应激及血管内皮功能的影响[J].重庆医学,2015,44(14):1888-1890.
- [22] 宋志明,王敏,刘勇,等.硫化氢通过抑制氧化应激改善高糖诱导的内皮细胞衰老[J].中国病理生理杂志,2014,30(8):1345-1350.
- [23] 曲莲莲,陶晶晶,代雅琪,等.银丹心脑血管联合瑞舒伐他汀钙对冠心病伴高脂血症患者的疗效[J].西北药学杂志,2017,32(6):775-779.
- [24] 王珍,辛东,彭柯,等.银丹心脑血管软胶囊对冠状动脉慢血流微血管性心绞痛患者的作用[J].中国中西医结合杂志,2019,39(4):418-422.
- [25] DE S S, MARIANI M, MARIANI G, et al. C-reactive protein increase in unstable coronary disease cause or effect? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(8): 1496-1502.
- [26] 王亮,朱兵,杜瑞雪.银丹心脑血管软胶囊对不稳定型心绞痛患者高敏C反应蛋白和P选择素的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(5):542-543.
- [27] GAO X M, SU Y D, MOORE S, et al. Relaxin mitigates microvascular damage and inflammation following cardiac ischemia-reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(4): 30.
- [28] KLONER R A, KING K S, HARRINGTON M G. No-reflow phenomenon in the heart and brain[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(3): H550-H562.
- [29] 林静,张颖,蔡雪峰,等.银丹心脑血管软胶囊联合酒石酸美

- 托洛尔片治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(1):30-33.
- [30] JAMALY S, BASAVARAJ M G, STARIKOVA I, et al. Elevated plasma levels of P-selectin glycoprotein ligand-1-positive microvesicles in patients with unprovoked venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(8):1546-1554.
- [31] 马守国.冠脉介入干预前后急性心肌梗死患者MMP-9、IL-6、P选择素动态变化的临床意义[J].中国实验诊断学,2014,18(9):1457-1460.
- [32] ROENCHERA J, ZUILY S, VARENNE O, et al. Acute myocardial infarction secondary to platelet apheresis in a 57-year healthy donor[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(3):119-120.
- [33] 詹琼,傅国华.银丹心脑通软胶囊治疗冠心病的疗效及对血浆GMP-140浓度的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(2):142-143.
- [34] 刘强,邓华聪,何辉,等.银丹心脑通软胶囊对2型糖尿病患者血小板活化因子、血液流变学和血管内皮细胞功能的影响[J].中国现代应用药学,2015,22(1):86-89.
- [35] 柴三葆,徐少平,薛琳,等.内皮素抑制大鼠心肌细胞牛磺酸转运[J].中国病理生理杂志,2001,17(2):116-117.
- [36] 齐丽莎,吕云利,刘吉耀.银丹心脑通对短暂性脑缺血发作患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):953-954.
- [37] 王岚,殷小杰,杨洪军,等.银丹心脑通软胶囊对血管内皮细胞的保护作用[J].中国药物警戒,2014,11(12):709-713.
- [38] ZHAO Y, MALIK S, WONG N D. Evidence for coronary artery calcification screening in the early detection of coronary artery disease and implications of screening in developing countries[J]. *Glob Heart*, 2014, 9(4):399-407.
- [39] CHOI H Y, PARK H C, HA S K. How do we manage coronary artery disease in patients with CKD and ESRD?[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(2):41-54.
- [40] 崔志韬.同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[D].长春:吉林大学,2018.
- [41] 刘利群.银丹心脑通软胶囊对不稳定型心绞痛病人Hcy和血脂水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(4):503-504.
- [42] 刘杨,全翊宁,王新春,等.香青兰总黄酮对ApoE(-/-)小鼠动脉粥样硬化病变中TGF- $\beta_1$ /Smad信号通路及基质金属蛋白酶表达的影响[J].中国中药杂志,2017,42(14):2744-2748.
- [43] 王健,刘全.银丹心脑通软胶囊对大鼠急性心肌梗死后心肌组织TGF- $\beta_1$ 表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(1):46-47.
- [44] 李玉,王崇全,段敬柱.厄贝沙坦联合银丹心脑通软胶囊治疗高血压合并2型糖尿病的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(22):2888-2892.
- [45] 周亚莉,金道群.银丹心脑通软胶囊对高血压病人血压变异性的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(13):1530-1532.
- [46] 杨媛媛,郭琼雅,黄彦生.银丹心脑通软胶囊联合酒石酸美托洛尔对老年冠心病不稳定性心绞痛患者心电图及血清BNP、sICAM-1水平变化的影响[J].国际医药卫生导报,2018,19(2):185-188.
- [47] MOHAMED I A, GADEAU A P, HASAN A, et al. Osteopontin: a promising therapeutic target in cardiac fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 8(12):1558.
- [48] MINORETTI P, FALCONE C, CALCAGNINO M, et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(7):802-807.
- [49] 王树东,丁丽娟,耿嘉男,等.银丹心脑通软胶囊对大鼠急性心肌梗死后心肌组织中骨桥蛋白表达的影响及其心肌保护作用机制[J].吉林大学学报(医学版),2014,40(3):564-568.
- [50] 王树东,丁丽娟,王倩,等.银丹心脑通软胶囊对大鼠急性心肌梗死后Bcl-2、Bax水平的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(3):697-698.
- [51] BURCHFIELD J S, XIE M, HILL J A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2[J]. *Circulation*, 2013, 128(4):388-400.
- [52] 李意奇,张丽梅,杨竞,等.银丹心脑通软胶囊对大鼠颈动脉血管重构和NF- $\kappa$ B(p65)表达的影响[J].中国新药与临床杂志,2014,33(3):307-310.
- [53] CHENG L, PAN G F, ZHANG X D, et al. Yindanxinnaotong, a Chinese compound medicine, synergistically attenuates atherosclerosis progress[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12333.
- [54] LINDSEY M L. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodelling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8):471-479.
- [55] KOLDYSHEVA E V, KLINNIKOVA M G, NIKIYUK D B, et al. role of matrix metalloproteinase-2 in the development of cyclophosphamide-induced cardiomyopathy[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 164(4):483-487.
- [56] 张荣品,李玉芝,张娜,等.银丹心脑通抑制泡沫细胞形成及巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶[J].现代生物医学进展,2013,13(17):3234-3237.
- [57] 王欣,刘玥,成龙,等.银丹心脑通软胶囊治疗心脑血管疾病临床疗效的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2017,17(4):429-439.

(收稿日期:2020-08-11 修回日期:2021-04-13)

(编辑:胡晓霖)