

通心络胶囊治疗冠状动脉微血管病的临床疗效及其作用机制研究进展

郭流漓¹, 杨昊霖², 杨志华¹, 李真真¹, 王淑萍^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 武警特色医学中心, 天津 300162

摘要: 冠状动脉微血管病是诸多心血管事件的高风险因素, 发病率高, 诊断率低, 病因复杂, 并且现代医学尚缺乏针对冠状动脉微血管病的特效治疗药物。通心络胶囊被广泛用于治疗微血管性心绞痛、心脏 X 综合征、经皮冠状动脉介入治疗术后心绞痛、冠状动脉无复流、冠状动脉慢血流, 其作用机制与保护冠状动脉微血管内皮细胞、改善血管内皮功能、抑制炎症反应、改善冠状动脉微循环等途径密切相关。总结了通心络胶囊治疗不同类型冠状动脉微血管病的临床疗效及其作用机制的研究进展, 以期通心络胶囊的临床应用和冠状动脉微血管病的治疗提供参考。

关键词: 通心络胶囊; 冠状动脉微血管病; 微血管性心绞痛; 心脏 X 综合征; 冠状动脉慢血流; 血管内皮功能; 炎症反应; 冠状动脉微循环

中图分类号: R285; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0530-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.044

Research progress on clinical effect and mechanism of action of Tongxinluo Capsules in treatment of coronary microvascular disease

GUO Liuli¹, YANG Haolin², YANG Zhihua¹, LI Zhenzhen¹, WANG Shuping²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Characteristic Medical Center of PAP, Tianjin 300162, China

Abstract: Coronary microvascular disease is a high risk factor for many cardiovascular events, with high incidence rate, low diagnostic rate and complex etiology. Modern medicine still lacks specific therapeutic drugs for coronary microvascular disease. Tongxinluo Capsules are widely used in treatment of microvascular angina, cardiac syndrome X, postoperative angina after percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery no reflow, and slow coronary flow. Its mechanism of action is closely related to the protection of coronary microvascular endothelial cells, improvement of endothelial function, inhibition of inflammatory response, and improvement of coronary microcirculation. This article summarizes the clinical efficacy and mechanism of action of Tongxinluo Capsules in treatment of different types of coronary microvascular diseases, providing reference for the clinical application of Tongxinluo Capsules and the treatment of coronary microvascular diseases.

Key words: Tongxinluo Capsules; coronary microvascular disease; microvascular angina; cardiac syndrome X; slow coronary flow; endothelial function; inflammatory response; coronary microcirculation

冠状动脉微血管病是指在非心外膜血管阻塞因素情况下, 冠状动脉微血管的结构和/或功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征^[1]。冠状动脉微血管病是诸多心血管事件的高风险因素, 发病率高, 诊断率低, 病因复杂。《冠状动脉微血管病中医诊疗指南》将心脏 X 综合征、微血管性心绞痛、微血管功能异常、冠状动脉微循

环障碍、冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤、冠状动脉微血管损伤、冠状动脉无复流、冠状动脉慢血流归属于冠状动脉微血管病的范畴^[2]。冠状动脉微血管病是冠状动脉造影显示冠状动脉正常或接近正常患者发生心肌缺血和心绞痛的主要原因^[3]。目前尚无大样本人群的冠状动脉微血管病流行病学资料。研究发现, 在有胸痛症状但冠状动脉造影

收稿日期: 2023-10-19

基金项目: 天津市研究生科研创新项目 (2021YJSB294); 天津中医药大学研究生科研创新项目 (YJSKC-20211012)

作者简介: 郭流漓, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治心脑血管疾病。E-mail: 912770041@qq.com

*通信作者: 王淑萍, 主任药师, 研究方向为医院药学管理和药物制剂。E-mail: wangshuping10@163.com

正常人群中冠状动脉微血管病的发生率为 45%~60%，且此类患者发生心肌缺血、心绞痛、心肌梗死等心血管事件、病死率均显著升高，推测冠状动脉微血管病可能是导致这些患者不良预后的重要原因^[4]。目前，临床治疗冠状动脉微血管病主要以抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血药物为主，虽有一定的临床疗效，仍有很多患者因心绞痛反复住院和（或）行冠状动脉造影术，严重影响患者的生活质量，现代医学尚缺乏针对冠状动脉微血管病的特效治疗药物^[5-6]。

中医古籍无冠状动脉微血管病记载，根据其常见临床表现，将其归属于“胸痹心痛病”的范畴^[2]。临床研究表明，在西医常规治疗的基础上加载中药可进一步减少冠状动脉微血管病患者的心绞痛发作频次，缩短心绞痛持续时间，改善中医证候积分，延长平板运动试验总时间，减少硝酸甘油用量，提高生活质量和运动耐量，改善患者的远期预后^[5-6]。通心络胶囊是由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香（制）、酸枣仁（炒）、冰片组成的中药制剂，其中人参、水蛭、蜈蚣共奏化瘀通络之功效，蜈蚣、蝉蜕、全蝎共奏通络止痛之功效，土鳖虫、赤芍、水蛭共奏行瘀止痛、降脂抗凝之功效，降香、冰片共奏通窍之功效，诸药配伍，具有益气活血、通络止痛的功效，被纳入《冠状动脉微血管病中医诊疗指南》^[2]、《冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南》^[7]、《冠状动脉微血管病中西医结合诊疗专家共识》^[8]。临床研究表明，在西医常规治疗的基础上联合服用通心络胶囊可有效改善冠状动脉微血管病患者的临床症状，提高生存质量，降低不良事件发生率。近年来，通心络胶囊治疗冠状动脉微血管病的临床研究越来越多。通心络胶囊被广泛用于治疗微血管性心绞痛、心脏 X 综合征、经皮冠状动脉介入治疗（PCI）术后心绞痛、冠状动脉无复流、冠状动脉慢血流，其作用机制与保护冠状动脉微血管内皮细胞、改善血管内皮功能、抑制炎症反应、改善冠状动脉微循环等途径密切相关。因此本研究总结了通心络胶囊治疗不同类型冠状动脉微血管病的临床疗效及其作用机制的研究进展，以期通心络胶囊的临床应用和冠状动脉微血管病的治疗提供参考。

1 通心络胶囊治疗冠状动脉微血管病的临床研究

1.1 微血管性心绞痛

王永新^[9]将 60 例女性微血管性心绞痛患者随机

分为对照组（30 例）和治疗组（30 例），对照组给予常规药物治疗，治疗组在对照的基础上加用通心络胶囊 3 粒，3 次/d，疗程均为 3 个月，结果显示，通心络胶囊可提高总有效率，改善患者临床症状、运动心电图试验缺血性段下移改善情况。魏瑛^[10]将 62 例女性微血管性心绞痛患者随机分为治疗组和对照组，每组各 31 例，对照组仅给予化学药常规治疗，治疗组在常规治疗的基础上联用通心络胶囊 4 粒，3 次/d，两组患者连续治疗 120 d，结果表明通心络胶囊可提高临床总有效率，提高患者血清一氧化氮（NO）水平，降低血清内皮素-1（ET-1）水平，保护血管内皮功能。另有临床研究表明，女性微血管性心绞痛患者服用通心络胶囊可改善患者临床症状，提高临床总有效率，改善缺血心电图^[11]。

1.2 心脏 X 综合征

1 项纳入 12 项随机对照试验包含 696 例心脏 X 综合征患者的临床研究表明，在常规治疗基础上加用通心络胶囊在缓解患者心绞痛症状、改善心肌缺血心电图等方面优于单独服用西医常规治疗^[12]。系统评价和试验序贯分析结果显示，与西医常规治疗相比，通心络胶囊联用常规化学药治疗心脏 X 综合征的临床疗效更显著，安全性更高^[13]。吕晓蕾等^[14]将 38 例心脏 X 综合征随机分为通心络组和对照组，对照组给予硝酸甘油和安慰剂治疗，通心络组给予硝酸酯类药物、通心络胶囊 4 粒，3 次/d，疗程为 3 个月，结果显示通心络胶囊可改善心脏 X 综合征患者的运动平板负荷试验，并能保护血管内皮功能，减轻机体炎症反应。此外，多项临床研究表明，在化学药常规治疗的基础上，每天口服通心络胶囊 3 粒可有效改善心脏 X 综合征患者心绞痛症状，减少心绞痛发作次数，缓解心绞痛疼痛程度，缩短心绞痛持续时间，增加冠状动脉血流量，改善心肌缺血心电图异常，保护血管内皮功能^[15-17]。

1.3 PCI 术后心绞痛

PCI 是当前冠心病治疗领域中重要且有效的治疗方法之一，可缓解或消除心前区疼痛症状，短期内有效改善患者的心肌血供，降低病死率，但 PCI 在改善冠心病患者预后的同时也带来一些新的临床问题，包括 PCI 相关的缺血再灌注损伤、围术期心肌损伤、支架内血栓形成、再狭窄和介入术后胸痛、焦虑、抑郁等^[18]。1 项纳入 19 项随机对照试验结果显示，在常规化学药治疗的基础上加用通心络胶囊治疗 PCI 术后能有效降低心绞痛复发率，改善

患者心绞痛症状^[19]。杨荣来^[20]将 76 例 PCI 术后心绞痛患者随机分为对照组(38 例)和治疗组(38 例),对照组给予西医常规药物治疗,治疗组在对照组的基础上加用通心络胶囊,4 粒/次,3 次/d,两组治疗疗程均为 2 周,结果显示通心络胶囊可明显降低 PCI 术后心绞痛患者心绞痛发作次数,缩短心绞痛持续时间,并降低血脂,改善血管内皮功能,抑制炎症反应。另有临床研究将 102 例 PCI 术后心绞痛患者随机分为对照组(51 例)和观察组(51 例),对照组患者接受常规药物治疗,观察组在对照组基础上口服通心络胶囊,3 粒/次,3 次/d,结果显示通心络胶囊提高冠心病经 PCI 术后心绞痛患者临床总有效率,减少心绞痛发作次数,缩短心绞痛持续时间,降低 ET-1、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,提高 NO 水平,保护血管内皮功能,同时能够抑制炎症反应,调节血脂^[21]。

1.4 冠状动脉无复流

无复流是指急性心肌梗死患者在 PCI 或溶栓治疗后,虽已解除心外膜冠状动脉的机械性阻塞,但心肌组织再灌注并不完全,甚至无再灌注的现象,表现为冠脉血流减慢或无血流^[22-23]。心肌组织灌注不良或无灌注会导致恶性心律失常、心力衰竭等,严重影响患者预后,甚至危及患者生命^[24-25],因此寻找积极有效的治疗药物和方法,减少无复流现象的发生率具有重要意义。临床证据表明,通心络胶囊联合常规化学药可用于治疗急性心肌梗死患者,并降低无复流率(强推荐)^[26]。对于 ST 段抬高型急性心肌梗死患者,急诊 PCI 术前在西医常规治疗的基础上使用通心络胶囊可进一步降低再灌注后无复流发生率,提高心脏功能,降低心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级,同时降低同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)、抑胱素 C(CysC)、脑钠肽(BNP)水平^[26-27]。贺娜等^[28]将 128 例 PCI 术后无复流患者分为对照组(63 例)和治疗组(65 例),对照组接受规范化药物治疗,治疗组在对照组基础上加用通心络胶囊,4 粒/次,3 次/d,治疗周期为 3 个月,结果显示,PCI 术后无复流患者尽早使用通心络胶囊可降低炎症反应,增加心肌微灌注,提高心功能,进而改善患者预后,且安全性良好。

1.5 冠状动脉慢血流

韦伟等^[29]将 106 例冠状动脉慢血流患者随机分为对照组和治疗组,每组各 53 例,对照组给予化学药常规治疗,治疗组在对照组的基础上联用尼可地

尔联合通心络胶囊(2 粒/次,3 次/d),治疗 6 个月,结果治疗组可明显改善患者的心绞痛症状,显著增加肱动脉血流介导内皮依赖性舒张功能(FMD)、NO 水平,降低 ET-1、hs-CRP 水平,抑制机体炎症反应,改善血管内皮功能。王治乾等^[30]将 112 例冠状动脉慢血流患者随机分为对照组(56 例)和通心络胶囊组(56 例),对照组给予常规治疗,通心络胶囊组在常规治疗基础上加用通心络胶囊,3 粒/次,3 次/d,两组治疗时间为 3 个月,结果显示通心络胶囊可有效改善冠状动脉慢血流患者的临床症状,显著增加患者的 FMD,同时能够提升患者血浆脂联素(APN)、NO 水平,并显著降低 ET-1 水平。张帆等^[31]临床研究发现,与仅服用尼可地尔相比,尼可地尔联用通心络胶囊(2 粒/次,3 次/d)可进一步改善冠状动脉慢血流患者的临床症状,并降低血清 ET-1、hs-CRP 水平,提高 FMD 和血清 NO 水平,从而改善患者血管内皮功能。

2 作用机制

冠状动脉微血管病发病机制复杂,目前研究显示冠状动脉微血管功能异常、血管内皮功能障碍、炎症反应、冠状动脉微循环障碍等在冠状动脉微血管病发生、发展过程中发挥重要的作用^[6]。现有研究表明,通心络胶囊可通过保护冠状动脉微血管内皮细胞、改善血管内皮功能、抑制炎症反应、改善冠状动脉微循环等途径治疗冠状动脉微血管病。

2.1 保护冠状动脉微血管内皮细胞

在冠状动脉微血管病发生、发展的过程中,冠状动脉微血管内皮细胞的损伤是核心环节,在微血管内皮损伤的情况下,冠状动脉微血管内皮细胞能够降低血管舒缩因子的生物利用度,使舒张因子与收缩因子之间产生动态失衡,引起微血管痉挛,血流缓慢^[32-33],临床上可引起冠状动脉微血管收缩、冠状动脉血流储备降低、心肌供血不足等,是冠状动脉微血管病的早期表现^[34-35]。体内实验表明,通心络胶囊可有效保护心肌缺血再灌注损伤心肌微血管内皮细胞结构和功能,保护微血管、心肌灌注单元,减少无复流和心肌梗死面积^[36]。此外,通心络胶囊能够上调再灌注期间相关内皮细胞黏附蛋白的表达和内皮一氧化氮合酶活性,扭转内皮细胞高渗状态,改善微血管内皮功能屏障损伤,遏制心肌再灌注损伤持续发展^[37]。对于心肌缺血再灌注损伤中华小型猪,连续 7 d 口服通心络胶囊 0.1、0.2、0.4 g/kg,结果通心络胶囊可减轻猪急性心肌梗死再

灌注第 7 天微血管内皮屏障损伤, 且具有剂量相关性, 对梗死区心肌的作用更显著^[38]。此外, 对于心肌缺血再灌注损伤肥胖 2 型糖尿病大鼠, 术前 30 min ig 通心络胶囊 50 mg/kg, 发现通心络胶囊可减少心肌梗死面积, 减轻再灌注损伤, 促进胞膜血管内皮钙黏蛋白表达, 抑制胞浆血管内皮钙黏蛋白表达, 提示通心络胶囊减轻心肌再灌注损伤与保护黏附连接介导的微血管内皮屏障功能有关^[39]。

2.2 改善血管内皮功能

血管内皮细胞通过合成和释放内皮源性舒张因子, 包括前列环素、NO 和内皮源性超极化因子, 在调节血管张力中发挥重要作用^[40]。血管内皮功能异常与可引起多种心血管疾病冠状动脉微血管病的发生、发展密切相关, 保护血管内皮功能对防治冠状动脉微血管病有重要意义^[41]。临床研究表明, 通心络胶囊可改善冠状动脉微血管病患者 FMD、提高血清 NO、APN 水平, 降低血清 ET-1 水平, 保护血管内皮功能, 缓解患者心绞痛等临床症状^[14, 29-30]。陈章强等^[42]报道, 对于急性心肌梗死住院患者, 在常规治疗基础上口服通心络胶囊 (4 粒/次, 3 次/d, 连续服用 1 周), 可预防急性心肌梗死患者延迟 PCI 术后冠脉内血栓形成, 降低血清 ET-1 水平, 提高 NO 水平, 减轻血管内皮损伤, 并可改善 TIMI 血流、提高心脏收缩功能。孟祥旭等^[43]临床报道, 急性心肌梗死 PCI 术后患者口服通心络胶囊 (4 粒/次, 3 次/d, 连续服用 3 个月), 可进一步降低急性心肌梗死、PCI 术后患者天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶和肌酸激酶同工酶水平, 提高患者 NO 水平同时能够降低 ET-1 水平, 提示通心络胶囊减轻患者心肌组织损伤可能与改善血管内皮细胞功能有关。

2.3 抑制炎症反应

炎症反应在冠状微血管内皮功能障碍的发生、发展中发挥着重要作用, 炎症因子不仅导致血管内皮损伤、内膜增厚, 还可导致血管内皮功能异常^[44]。高水平的循环炎症介质 (如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 会导致冠状动脉内皮细胞功能显著损害, TNF- α 、IL-6 和瘦素可降低 NO 生物利用度, 导致冠状动脉微血管内皮细胞功能障碍^[45]。研究表明, 通心络胶囊可显著降低急性心肌梗死患者 PCI 术后 CRP、IL-6 水平, 降低机体的炎症反应, 并提高 TIMI 血流分级^[46]。另有临床研究报告, 通心络胶囊可减少冠心病 PCI 术后患者心绞痛发作次数, 缩短心绞痛持续时间, 降低 hs-CRP 水平, 改善血管内皮功能^[20]。

2.4 改善冠状动脉微循环障碍

心外膜再灌注治疗成功后的短期和长期预后较差, 尤其是心功能进行性恶化或反复发生缺血性心脏事件, 其实质是心肌微循环灌注障碍^[47-48]。在急诊 PCI 的过程中, 无论是斑块破裂和血栓颗粒脱落, 还是粥样斑块的挤压、斑块的脂质碎片脱落, 都可使这些成分向远端血管转移, 引起冠状动脉微循环障碍^[49]。熊亮等^[50]对急性心肌梗死模型家兔 ig 通心络胶囊 (0.4 g/kg) 连续 8 周, 结果显示, 通心络胶囊可显著提高心肌梗死后梗死相关区微循环灌注, 改善冠状动脉微循环障碍, 同时提高心肌梗死后心功能。临床研究表明, 通心络胶囊可有效改善急性 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后患者心肌微循环灌注状况, 改善冠状动脉微循环障碍, 提高血管内皮功能和心功能, 有利于改善患者预后^[51]。

3 结语和展望

目前, 尚无以冠状动脉微血管病为研究对象并以心血管事件为观察终点的大样本随机临床试验, 因此何种治疗方式能够降低冠状动脉微血管病的心血管事件发生率尚不清楚。现有的临床证据表明, 通心络胶囊可治疗微血管性心绞痛、心脏 X 综合征、PCI 术后心绞痛、冠状动脉无复流、冠状动脉慢血流等冠状动脉微血管病, 可有效改善患者心绞痛等临床症状, 提高心功能和生活质量, 降低不良事件发生, 改善远期预后, 且安全性良好。其作用机制与保护冠状动脉微血管内皮细胞、改善血管内皮功能、抑制炎症反应、改善冠状动脉微循环密切相关。

目前通心络胶囊在冠状动脉微血管病方面的临床研究和基础研究取得较多探索性成果, 但仍有许多临床问题和挑战亟待解决。在临床研究方面, 目前开展的临床研究的样本量小, 观察周期短, 随机分配隐藏方案、盲法设计和脱落率的描述不清楚, 导致临床研究质量偏低。今后开展中药治疗冠状动脉微血管病的临床研究应以心血管事件为观察终点的大样本、多中心随机临床试验, 检验特异性针对冠状动脉微血管病的新药物和新疗法改善临床终点的可能性, 建立具有循证医学证据的治疗方法。在基础研究方面, 通心络胶囊中成分复杂, 药物靶点多样, 治疗冠状动脉微血管病的作用机制尚不明确, 应充分利用网络药理学、生物信息学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等现代先进技术, 讲清楚、说明白通心络胶囊治疗冠状动脉微血管病

深层次的作用机制和科学内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张运, 陈韵岱, 傅向华, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 421-430.
- [2] 刘红旭, 邢文龙, 魏鹏路, 等. 冠状动脉微血管病中医诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2261-2268.
- [3] 杨志华, 葛昭, 刘洋希, 等. 冠状动脉微循环障碍的中医药治疗研究近况 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 207-210.
- [4] Taqueti V R, Di Carli M F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21): 2625-2641.
- [5] Yang Z, Lin S, Liu Y, et al. Traditional Chinese medicine in coronary microvascular disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 929159.
- [6] Yang Z H, Liu Y X, Song Z H, et al. Chinese patent medicines for coronary microvascular disease: Clinical evidence and potential mechanisms [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(8): 1024-1037.
- [7] 《冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南》项目组. 冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(9): 1029-1039.
- [8] 林谦, 吴宗贵, 张立晶, 等. 冠状动脉微血管病中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(21): 3841-3850.
- [9] 王永新. 通心络胶囊治疗女性微血管性心绞痛临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(3): 175-176.
- [10] 魏瑛. 用通心络胶囊对女性微血管性心绞痛患者进行治疗的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(10): 172-174.
- [11] 杨利国, 文燕, 杨五晓. 通心络胶囊治疗女性微血管性心绞痛患者的临床效果观察 [J]. 中国基层医药, 2018, 25(4): 413-415.
- [12] Mao H M, Liu M, Qu H, et al. Tongxinluo Capsule for cardiac syndrome X: A systematic review and meta-analysis [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(4): 296-303.
- [13] 商钰, 刘红旭, 刘巍, 等. 通心络治疗心脏 X 综合征的系统评价及试验序贯分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(12): 2350-2360.
- [14] 吕晓蕾, 赵志强, 冯振勤, 等. 通心络胶囊对心脏 X 综合征患者内皮功能及炎症因子的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(21): 135-136.
- [15] 方永有, 胡正清, 吴钢, 等. 通心络胶囊治疗心脏 X 综合征合并糖尿病的疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 325-328.
- [16] 刘紫燕, 殷旭光, 李振龙, 等. 通心络胶囊治疗心脏 X 综合征的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1390-1391.
- [17] 周利平, 蒋少华, 熊婧. 通心络胶囊治疗心脏 X 综合征的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 868-869.
- [18] 李宪伦, 王显, 吴永健, 等. 经皮冠状动脉介入术后中西医结合心脏康复专家共识 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(11): 1517-1528.
- [19] 张斐斐, 谢海波. 通心络胶囊治疗 PCI 术后心绞痛效果的 Meta 分析 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(21): 132-138.
- [20] 杨荣来. 通心络胶囊对冠心病 PCI 术后心绞痛患者血脂水平及 ET、hs-CRP 的影响 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(17): 200-201.
- [21] 陈小卫, 黄志文, 田丽红, 等. 通心络胶囊对冠心病 PCI 术后心绞痛患者的疗效及炎症反应和血管内皮功能的影响 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(20): 2459-2462.
- [22] Zhao B, Li J, Luo X, et al. The role of von Willebrand Factor and ADAMTS13 in the no-reflow phenomenon: after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Tex Heart Inst J*, 2011, 38(5): 516-522.
- [23] Chen R, Chen T, Wang T, et al. Tongmai Yangxin pill reduces myocardial no-reflow by regulating apoptosis and activating PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113069.
- [24] Resnic F S, Wainstein M, Lee M K Y, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *Am Heart J*, 2003, 145(1): 42-46.
- [25] Schwartz B G, Kloner R A. Coronary no reflow [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(4): 873-882.
- [26] Zhang H T, Jia Z H, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(20): 2858-2864.
- [27] 张波涛, 汤克虎, 任进平, 等. 通心络对急性心肌梗死患者冠状动脉置入支架后无复流的保护作用观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(S2): 252-253.
- [28] 贺娜, 李敏娴, 张旗, 等. 通心络胶囊对 PCI 术后无复流患者心肌微灌注的影响以及远期疗效与安全性 [J]. 临床荟萃, 2021, 36(2): 129-133.
- [29] 韦伟, 徐巧玲, 石丽威, 等. 尼可地尔联合通心络治疗老年冠状动脉慢血流患者的临床研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(4): 507-510.

- [30] 王治乾, 李远, 肖文良. 通心络胶囊对冠状动脉慢血流患者血管内皮功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 2034-2036.
- [31] 张帆, 贺立群, 方勇, 等. 通心络胶囊联合尼可地尔对冠状动脉慢血流患者血管内皮功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12(10): 745-747.
- [32] Eitel I, Nowak M, Stehl C, *et al.* Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(5): 882-890.
- [33] Freixa X, Heras M, Ortiz J T, *et al.* Usefulness of endothelin-1 assessment in acute myocardial infarction [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64(2): 105-110.
- [34] Crea F, Camici P G, Bairey Merz C N. Coronary microvascular dysfunction: An update [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1101-1111.
- [35] Godo S, Suda A, Takahashi J, *et al.* Coronary microvascular dysfunction [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2021, 41(5): 1625-1637.
- [36] Li X D, Yang Y J, Geng Y J, *et al.* Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): H1255-H1261.
- [37] Qi K, Li L, Li X, *et al.* Cardiac microvascular barrier function mediates the protection of Tongxinluo against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119846.
- [38] 张海涛, 康晟, 王春玥, 等. 通心络对猪急性心肌缺血再灌注晚期微血管内皮屏障损伤的治疗作用 [J]. 山东医药, 2020, 60(28): 33-36.
- [39] 齐康, 蒋雷培, 李向东, 等. 通心络减轻糖尿病心肌缺血/再灌注损伤与其改善内皮屏障功能有关 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(12): 1020-1023.
- [40] Vanhoutte P M, Shimokawa H, Feletou M, *et al.* Endothelial dysfunction and vascular disease - A 30th anniversary update [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1): 22-96.
- [41] Shimokawa H. Roles of endothelial and smooth muscle cell dysfunction and vasa vasorum in vasomotor disorders in ischemia with no obstructive coronary artery disease [J]. *Vascul Pharmacol*, 2023, 153: 107234.
- [42] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 通心络对AMI延迟介入治疗后血小板活化因子、血管内皮功能、TIMI血流分级的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4): 415-420.
- [43] 孟祥旭, 王进, 王志谦, 等. 通心络胶囊联合尼可地尔对急性心肌梗死PCI术后患者血管内皮细胞功能及心肌酶谱的影响观察 [J]. 哈尔滨医药, 2023, 43(1): 122-123.
- [44] Marroquin O C, Kip K E, Mulukutla S R, *et al.* Inflammation, endothelial cell activation, and coronary microvascular dysfunction in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease [J]. *Am Heart J*, 2005, 150(1): 109-115.
- [45] Wenzl F A, Ambrosini S, Mohammed S A, *et al.* Inflammation in metabolic cardiomyopathy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 742178.
- [46] 余子兰, 曾军. 通心络胶囊与替罗非班联合应用于AMI患者PCI治疗后对sCD40L、MMP-9及炎症因子水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5491-5494.
- [47] Iwakura K, Ito H, Ikushima M, *et al.* Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(1): 1-7.
- [48] Morishima I, Sone T, Okumura K, *et al.* Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4): 1202-1209.
- [49] Bai Y, Zhang M, Peng S, *et al.* Efficacy of Shexiang Tongxin Dropping Pills in a swine model of coronary slow flow [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 913399.
- [50] 熊亮, 黄从新, 黄鹤, 等. 通心络胶囊对兔心肌梗死后心肌微循环、心功能及心电生理的影响 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(4): 331-335.
- [51] 柴小计. 通心络胶囊联合阿托伐他汀钙对急性ST段抬高型心肌梗死PCI术后患者心肌微循环灌注改善及血清sICAM-1水平的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(2): 156-158.

[责任编辑 解学星]