

基于 NF- κ B 信号转导通路的中医药干预冠心病研究进展

于泽胜¹, 李沛纯¹, 姚璐², 高杉^{1*}, 于春泉^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 北京军区总医院 干四科, 北京 100700

摘要: 核转录因子- κ B (NF- κ B) 在许多病理和生理过程中起着重要的调节作用, 是炎症和免疫反应及细胞凋亡和增殖中的重要转录因子, 近年来 NF- κ B 在冠心病发生发展的作用日益受到重视。就 NF- κ B 信号通路 with 冠心病的发展关系及中医药的干预作用进行综述。

关键词: 核转录因子- κ B; 冠心病; 中医药; 炎症; 细胞凋亡; 免疫反应

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)09-1614-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.09.028

Research progress on intervention of traditional Chinese medicine on coronary heart disease through NF- κ B signal transduction pathway

YU Ze-sheng¹, LI Pei-chun¹, YAO Lu², GAO Shan¹, YU Chun-quan¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Forth Cadre, The Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing 100700, China

Abstract: NF- κ B plays an important regulatory role in many physiological and pathological processes and an important transcription factors in inflammation, immune responses, cell apoptosis and proliferation. In recent years, the effect of NF- κ B in coronary heart disease's occurrence and development has been paid much more attention to. This paper mainly reviews the relationship between NF- κ B signaling pathways and development of coronary heart disease, as well as the intervention of traditional Chinese medicine.

Key words: nuclear factor- κ B; coronary heart disease; traditional Chinese medicine; inflammation; apoptosis; immune response

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是一种严重危害人们身体健康的常见疾病, CHD 是由于冠状动脉粥样硬化使冠脉管腔狭窄或斑块不稳定脱落阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏疾病。根据其临床表现可归为中医的“心悸”“胸痹”“卒心痛”“厥心痛”“胸痹心痛”“真心痛”等范畴, 中医所述胸痹发病原因颇多, 临床常见病因有年迈体虚、劳倦内伤、饮食失调、寒邪内侵、情志失节等^[1]。这些因素将导致痰浊阻络、寒凝血瘀、气滞血瘀等, 造成胸阳痹阻、心脉失养, 为现代临床 CHD 治疗提供了研究思路。近年来, CHD 的发病趋势逐年上升, 且发病率趋于年轻化, 因此对 CHD 的早期干预显得尤其重要。在许多病理和生理过程中核转录因子- κ B

(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 起重要的调节作用, 是自身免疫、炎症反应及细胞凋亡和增殖中的重要转录因子, 研究显示, NF- κ B 信号转导通路是各个炎症发生发展的主要通路^[2]。CHD 的发生发展是由多种因素造成的, 研究发现 NF- κ B 可以通过多种机制参与早期 CHD 的发生和发展, 目前已成为医学研究领域的热点之一。近年来大量的研究显示中药可以通过干预 NF- κ B 信号转导通路, 来有效延缓 CHD 的进程, 也可作为预测 CHD 严重程度及预后的一个指标^[3], 来更好地指导临床。本文就 NF- κ B 信号通路 with CHD 的发展关系及中药的干预作用进行综述。

1 NF- κ B 信号转导通路 with CHD 的关系

NF- κ B 可双向调节细胞基因转录表达, 通过控

收稿日期: 2016-01-20

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (“973”) (2014CB542902); 国家自然科学基金资助项目 (81403198)

作者简介: 于泽胜 (1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药学。Tel: 15822387265 E-mail: yuzesheng224@163.com

*通信作者 高杉 E-mail: bianjibugs@163.com

于春泉 E-mail: ycq-4@163.com

制机体自身免疫反应、炎症反应、细胞凋亡等相关基因的表达,进而参与一系列疾病的发生和发展。NF- κ B 作为 Rel 蛋白家族成员并以异源蛋白二聚体的形式存在^[4],它们在形态和信号转导通路上也存在巨大差异^[5],其中 P50/P65 占的比例最大。NF- κ B 大部分与其抑制蛋白 I κ B (inhibition κ B) 结合,以无活的形式存在体内多种胞浆中,NF- κ B 能被多种因素激活,如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)等刺激细胞后,I κ B 激酶(IKK)迅速激活,使 I κ B 在氨基酸末端丝氨酸残基特异位点快速磷酸化,磷酸化后的 I κ B 被 E3 泛素连接酶选择性泛素化后降解,整个过程在胞浆中进行,最终释放出 NF- κ B 进行核易位,引起相应靶基因的转录激活或转录抑制^[6]。大部分的 NF- κ B 二聚体为转录激活因子,但 P52/P52、P50/P50 和 P65/P65 也是转录抑制因子^[7],在转录过程中起双向调节作用。

CHD 是严重的血管疾病,NF- κ B 信号通路在 CHD 的发生和发展中起重要的作用^[8],NF- κ B 的高表达提示患者可能存在严重的冠脉狭窄^[9],且与高血压、高脂血症、年龄大于 60 岁、男性相关危险因素呈正相关^[10]。有关研究显示^[11],血浆可溶性血管细胞黏附分子水平-1(sVCAM-1)可能通过促进 NF- κ B 的活化而导致各种促动脉粥样硬化的细胞因子和趋化因子的生成,使斑块生成和破裂,最终促使急性冠状动脉综合征的发生。CHD 以气虚、血瘀多见,不同证候之间 NF- κ B 标志物存在显著差异,有关研究显示^[12],NF- κ B 标志物 sICAM-1、TNF- α 、可溶性 E 选择素(sE-selectin)的表达水平与 CHD (气虚血瘀证、血瘀证、气虚证)发生过程有相关性,也与 CHD 病情轻重程度相关。大量的实验证明,心脏外周血管中 NF- κ B 相关因子的表达水平与 CHD 的发病有密切联系,有望成为检测 CHD 的重要指标^[13],炎症在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发病中起重要的触发作用^[14],显著的炎症表现是不稳定性斑块的重要特点之一。

2 中医药通过 NF- κ B 信号转导通路对 CHD 的干预作用

2.1 临床研究

近年来有关中医药通过干预 NF- κ B 信号转导通路治疗 CHD 的研究比较少,但也积累了许多宝贵的经验。刘志莘^[15]对比不同症型 CHD 患者与正常组血清,发现 NF- κ B 可能参与心肌梗死后的心室重构,并且 NF- κ B 的活性变化可能与 CHD 的预后

有相关性。罗瑛等^[16]在研究 NF- κ B 相关因子时发现,NF- κ B、P65 阳性率、sICAM-1、C-反应蛋白(CRP)浓度与 CHD 不同类型斑块稳定性相关。姜萍^[17]通过对 CHD 患者血中免疫指标检查发现,CRP^[18]、IL-1、TNF- α 水平均明显高于健康人。朱茜等^[19]观察发现 NF- κ B 信号通路在 CHD 心力衰竭病情发展历程中,NF- κ B 水平与心功能指标呈显著负相关,与心脏结构指标呈显著正相关,研究显示 NF- κ B 信号转导通路对 CHD 导致的心衰有一定的作用,从而为治疗 CHD 心力衰竭提供了理论依据。据此推测 NF- κ B 信号转导通路以及相关因子的检测可作为临床检测和预防的有效指标。

2.2 动物实验研究

唐丹丽等^[20]在研究大鼠心肌缺血/再灌注损伤(I/R)时发现,不同治法方药对 I/R 起保护作用是通过抑制 NF- κ B 诱导激酶(NIK)、I κ B 激酶 β (IKK β)的表达和减少 NF 抑制蛋白(I κ B α)的磷酸化水平来抑制 NF- κ B 的活性实现的。郭志祥等^[21]认为早期的大鼠心肌 I/R 损伤可以刺激促炎性因子细胞的活化以及 IL-1、IL-6、TNF- α 水平的升高,并且在缺血区域较前表达有显著增高。进一步研究显示,血清中的炎性因子水平升高是由于心肌舒缩功能受到抑制时灌注压降低,引起肾滤过率下降导致的,高密度脂蛋白(HDL)能抑制 NF- κ B 激活,减少内皮细胞黏附分子表达,抑制单核细胞黏附血管内皮,具有抗 AS 的作用。中医药可以通过控制 NF- κ B 信号转导通路以及相关因子的转入和表达,来有效地抑制 NF- κ B 信号通路的激活,进而有效治疗和延缓动物 CHD 病情的发展。为临床上中医药治疗 CHD 患者提供更多理论支持。

2.3 单味中药通过 NF- κ B 信号转导通路对 CHD 的干预作用

马渝等^[22]以虎杖干预兔 AS 模型,发现虎杖通过控制三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平的升高来有效控制脂蛋白的代谢,进而防止 CHD 的发生,从抗炎机制方面提示虎杖可以通过对 NF- κ B 信号转导通路相关因子的控制来有效防止 CHD 的发生。文川等^[23]通过动物实验发现,丹参、赤芍、川芎、三七、桃仁和酒大黄可能通过干预 ApoE 缺陷小鼠 AS 斑块的形态结构,斑块的稳定来有效治疗 CHD。近年来有关于单味中药治疗 CHD 的资料较少,更多单味中药的药理作用以及在临床上的应用效果还有待于更进一步的深入研究。

2.4 中药单体成分及提取物通过 NF- κ B 信号转导通路对 CHD 的干预作用

近年来对中药提取物的研究越来越广泛,随之大量的研究成果进入临床,为临床治疗 CHD 提供了有力保障。李荣等^[24]在研究大鼠心肌 I/R 损伤实验时,发现延胡索碱可以通过控制 NF- κ B 相关炎症因子 bcl-2、促凋亡基因 Fas 的蛋白表达和细胞 Ca^{2+} 水平,来抑制心肌细胞凋亡和活性,从而起到保护心肌细胞的作用。有关研究显示^[12],黄芪多糖在治疗 CHD 时,可以抑制 P38 通路和 NF- κ B 信号通路的转导,减少激活转录因子-2(ATF-2)的基因转录,从而降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、P-选择素(P-selectin)、E-选择素(E-selectin)和内皮细胞黏附因子-1(VCAM-1)^[25]的蛋白表达和基因转录,黄芪多糖不仅对血管内皮细胞的黏附反应与炎症细胞具有一定的抑制作用,而且对细胞炎症损伤也具有一定的保护作用。肖响^[26]对 60 例冠心病不稳定性心绞痛(UA)血瘀证患者临床观察,不仅证实了 UA 患者外周血 NF- κ B 表达显著升高,而且也证明了丹参酮 II_A通过抑制 Toll 样受体 2(TLR2)/T 髓样分子因子 88(LR4/MyD88)/NF- κ B 信号通路,抑制 UA 患者的炎症因子的释放,延缓 CHD 的发展。进一步研究发现丹参酮 II_A 磺酸钠也具有抗炎作用^[27]。周明学等^[28]通过动物实验证明了三七总皂苷、黄连提取物、虎杖提取物、大黄醇提物能通过控制炎症反应,增加斑块稳定性,进而防止 AS 的发生。

2.5 中药复方通过 NF- κ B 信号转导通路对 CHD 的干预作用

姜萍^[17]给予兔不同剂量的调心饮(桂枝、白芍、黄芪、玄参、当归、连翘、甘草、冰片)和丹参滴丸,用饲料(高脂+高肤氨酸)喂养 1 月后,检测血管壁、心肌 NF- κ B 表达情况,研究显示调心饮可以通过降低静脉血中 TNF、IL-1、CRP 水平和抑制血管壁金属基质蛋白酶-2(MMP-2)的表达,有效抑制 NF- κ B 的表达,进而有效改善心肌供血功能。吕琨等^[29]用不同剂量的小陷胸汤(黄连 6 g、半夏 12 g、栝楼 30 g)给雄性大鼠 ig 12 周后,采用 Western blotting 法检测 NF- κ B 的表达,发现小陷胸汤低剂量组 NF- κ B 的表达明显降低,高剂量组斑块面积较模型组显著减小,而低剂量组斑块面积无明显变化,表明小陷胸汤在一定程度上可抑制 AS 大鼠主动脉斑块的形成及其 NF- κ B 的表达。董文娟^[30]以降浊升

清汤(蔷薇红景天、汉防己、葛根等)干预 CHD 模型小鼠,检测 NF- κ B 信号通路的相关因子水平,结果显示降浊升清汤可有效抑制 IKK β 、IKK α 及 NF- κ B 通路的信号转录,有效减小了心血管内壁的斑块面积,延缓了 AS 的进程,进一步说明其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号转导通路有关。范虹等^[31]对丹曲方(丹参、葛根、炙黄芪、水蛭、红曲、法半夏、丹皮、薤白等)在治疗 CHD 方面进行了研究,研究表明丹曲方能有效降低血液中同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hsC-RP)水平及血脂等炎症指标,具有改善心肌供血和微循环、调节脂质水平和稳定斑块等作用,能防止心绞痛恶化和预防心血管疾病的进一步发展。

有关实验显示,苓桂术甘汤^[32]能通过抑制 NF- κ B 信号通路来有效改善心脏结构和功能,进而实现了临床对心脏疾病的有效控制和预防。瓜蒌薤白半夏汤^[33]治疗特定的心肌损伤过程中,通过对 NF- κ B 信号通路转录的相关因子进行标记,检测显示瓜蒌薤白半夏汤对 NF- κ B 信号通路具有明显的抑制作用。

王玉凤等^[34]以参心麦和颗粒干预 I/R 损伤模型大鼠,实验结束后对各组大鼠的 NF- κ B 信号通路相关因子进行检测,发现参心麦和颗粒具有明显的抗心肌缺血损伤作用,其机制是通过抑制 NF- κ B 信号通路中的炎症因子,激活血管保护因子实现的。彭磊^[35]研究发现方三七颗粒可显著降低大鼠 IL-6、TNF- α 水平,进一步研究显示其可能机制是通过干预 NF- κ B 信号转导通路实现。陈冰^[36]通过临床试验发现,川苏救心软胶囊在治疗 CHD 时,可抑制相关炎症因子的表达和血小板的功能,改善血液流变,从而保护血管内皮,起到防止急性冠状动脉综合征发生的作用。肖珉^[37]研究发现鹅冰舒冠滴丸在保护血管内皮细胞免受损伤过程中,是通过纠正内皮素(ET)和一氧化氮(NO)失衡,降低(ET)水平,升高(NO)的量来实现的。李东晓^[38]研究发现龙牙冠心康胶囊可以通过控制 CHD 心绞痛 ET 和降钙素基因相关肽(CGRP)的水平,来有效延缓 CHD 的发生。孙云霞^[39]通过临床研究发现芦黄颗粒不仅能够通过降低 CRP、TNF- α 、IL-6 水平来干预 CHD 的炎症反应,而且也能够通过降低全血低切黏度、全血高切黏度及红细胞聚集指数来有效防止 AS 的发展和发生。冯培芳等^[40]研究发现麝香保心丸可以通过影响巨噬细胞基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的

表达与分泌,来有效发挥对急性冠状动脉综合征的防治作用。杨丁友^[41]在临床试验和动物实验中发现,舒心益脉煎在治疗 CHD 过程中,不仅可以降低血小板活化因子抗血小板 α -颗粒膜蛋白(CD62P, 又称 P-选择素)和抗血小板溶酶体膜蛋白(CD63)水平,而且也可以通过降低急性心肌缺血模型大鼠红细胞内 Ca^{2+} 水平,进而降低了患者血小板的黏附、聚集和释放反应,减少了血栓的形成,防止了心梗的发生。有关研究显示^[42],速效心痛滴丸可显著降低 AS 家兔的全血和血浆比载度、减小红细胞压积,其对 AS 家兔的血液流变性异常具有良好的改善作用,从而有效延缓 AS 的进程。张文秀^[43]通过临床试验证实胸痹通胶囊可显著降低 CHD 患者血清中炎症因子 hs-CRP 及 IL-6 的水平,以干预炎症反应的各个环节,防止 AS 的发生。

3 结语

NF- κ B 信号转导通路参与 CHD 整个过程的发生发展,中药通过 NF- κ B 信号通路在防治 CHD 方面取得了一定的效果,但尚不能完全治愈 CHD。此外,单味中药研究过少,中药复方主要有效成分尚不明确,不能明确地解释 NF- κ B 信号转导通路与 CHD 的关系及中医药干预治疗的机制。对中药调控 NF- κ B 信号转导通路的机制进行更深一步的研究,有利于实现中医药的现代化,具有广阔的前景。

参考文献

- [1] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [2] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. *New England J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [3] 于景彬. 急性冠脉综合症患者 NF- κ B CPR 活性及干预性治疗的临床研究 [D]. 济南: 山东大学, 2007.
- [4] Rial N S, Choi K, Nguyen T, *et al*. Nuclear factor kappa B (NF- κ B): A novel cause for diabetes, coronary artery disease and cancer initiation and promotion? [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 78(1): 29-32.
- [5] 殷莉群. Rel/NF- κ B/I κ B/IKK 信号转导途径研究进展 [J]. 国外医学: 分子生物学分册, 2000, 22(4): 223-227.
- [6] 刘达, 姚智. NF- κ B 及其活化的研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2001, 7(1): 139-142.
- [7] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle [J]. *Cell*, 2002, 109(2): 81-96.
- [8] 杨丽霞, 郑甲林, 齐峰, 等. 冠心病患者核因子 κ B 的变化及其临床意义 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 204-207.
- [9] 曹选超, 黄改荣, 王丽霞, 等. 冠心病患者外周血

- NF- κ B 表达与冠脉危险积分的关系及意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(9): 2202-2203.
- [10] 杨丽霞, 郑甲林, 齐峰, 等. 冠心病患者核因子 κ B 的变化及其临床意义 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 204-207.
- [11] 李银萍. 冠心病患者核因子- κ B 与血管细胞粘附分子-1 的变化及其相关性 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2013.
- [12] 刘蓓. 冠心病患者炎性生物标志物变化规律及黄芪多糖干预调节的机制探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [13] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2129-2138.
- [14] 史立宏, 王守训, 高尔. 核因子- κ B 的活化与动脉粥样硬化的启动 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(11): 90-94.
- [15] 刘志苹. 冠心病患者外周血核因子-kappa B 活性的变化及其意义 [D]. 太原: 山西医科大学, 2008.
- [16] 罗瑛, 谢秀梅, 刘惠霞. 冠心病相关炎症因子测定及其意义 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2004, 29(2): 227-229.
- [17] 姜萍. 调心饮对冠心病免疫损伤的干预研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2004.
- [18] Jialal I, Devaraj S. The role of C-reactive protein activation of nuclear factor kappa-B in the pathogenesis of unstable angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2): 195-197.
- [19] 朱茜, 贾如意, 高佩增. 冠心病心力衰竭患者血清 NF- κ B 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2010, 50(23): 7-9.
- [20] 唐丹丽, 刘寨华, 隋宇, 等. 3 种不同治法方药对大鼠心肌缺血再灌注损伤核因子- κ B 信号转导通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 161-164.
- [21] 郭志祥, 汪欢, 张成鑫, 等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤过程中血流动力学及炎症因子的表达变化 [J]. 山东医药, 2014, 54(44): 45-47.
- [22] 马渝, 史若飞, 文玉明, 等. 虎杖抗动脉粥样硬化作用的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(6): 564-566.
- [23] 文川, 徐浩, 黄启福, 等. 几种活血中药对 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(5): 864-867.
- [24] 李荣. 延胡索碱及延胡索复方抗冠心病室性心律失常的实验与临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [25] 徐冰. 粘附分子与 UAP 中医证候相关规律及黄芪多糖干预机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [26] 肖响. 丹参酮 II_A 磺酸钠对 UA 血瘀证患者外周血单

- 核细胞 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [27] 李思铭. 丹参酮 II_A 磺酸钠对冠心病血瘀证炎症反应增强患者的干预作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [28] 周明学, 徐 浩, 陈可冀, 等. 活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠血脂和动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 126-130.
- [29] 吕 琨, 孙勤国, 江 波. 小陷胸汤对动脉粥样硬化大鼠主动脉斑块面积及 NF- κ B 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(4): 284-286.
- [30] 董文娟. 降浊升清汤对动脉粥样硬化炎症反应 NF- κ B 信号通路的干预作用 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [31] 范 虹, 安 静, 刘超峰, 等. 丹曲方治疗冠心病心绞痛痰瘀毒互结证疗效观察 [J]. 陕西中医, 2014, 35(8): 973-975.
- [32] Huang J L, Wang L, Shi H, *et al.* Effect of Lingguizhugan decoction on myocardial nuclear factor kappa B protein expression in rats with chronic heart failure [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(3): 343-348.
- [33] Zhang H M, Tang D L, Tong L, *et al.* Gualou Xiebai Banxia Decoction inhibits NF-kappa B-dependent inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 338-343.
- [34] 王玉凤, 王 帅, 孟宪生, 等. 基于 NF- κ B 信号通路参心麦和颗粒治疗大鼠冠心病作用机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 133-137.
- [35] 彭 磊. 复方三七颗粒抗动脉粥样硬化临床研究及对实验性大鼠 IL-6、TNF- α 的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2014.
- [36] 陈 冰. 川苏救心软胶囊治疗冠心病心绞痛心血瘀阻证临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [37] 肖 珉. 鹅冰舒冠滴丸治疗冠心病心绞痛 (痰瘀阻滞、阳气亏虚证) 临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [38] 李东晓. 龙牙冠心康胶囊治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [39] 孙云霞. 芦黄颗粒干预冠心病心绞痛 (阴虚瘀热内蕴证) 颈动脉粥样硬化及炎症因子临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2006.
- [40] 冯培芳, 刘 艳, 冯久贤. 麝香保心丸防治急性冠状动脉综合征的临床与实验研究 [J]. 中成药, 2004, 26(S1): 25-28.
- [41] 杨丁友. 舒心益脉煎治疗冠心病心绞痛的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2001.
- [42] 张纯东, 金 玉, 戴 敏, 等. 速效心痛滴丸对家兔实验性动脉粥样硬化的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(6): 52-54.
- [43] 张文秀. 胸痹通胶囊对冠心病炎症因子 hs-CRP、IL-6 血清水平的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.