

通脉养心方及其化学成分治疗心肌缺血/再灌注损伤的作用机制研究进展

王旭, 于鲁, 李珠, 何媛媛, 高杉, 李琳*, 于春泉*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 心肌缺血/再灌注损伤 (myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI) 是急性心肌梗死患者术后预后不良的关键问题。通脉养心方具有益气养阴和通脉止痛的功效, 含有黄酮类、木脂素类和皂苷类等化学成分, 其药理作用各有侧重, 尤其是具有雌激素活性的化学物质在治疗 MI/RI 方面的作用日益显现。通脉养心方及其化学成分具有调节线粒体途径、抑制炎症反应、改善血管内皮功能和抑制钙离子超载等作用, 有着良好的应用潜力。近年来, 关于通脉养心方治疗心血管疾病的临床研究也逐渐增多, 且临床效果显著。从该方的化学成分、作用机制和临床应用等方面对其治疗 MI/RI 进行整理和分析, 为其进一步开发和治疗心血管疾病提供参考。

关键词: 心肌缺血/再灌注损伤; 通脉养心方; 心血管疾病; 雌激素活性成分; 抗炎

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)09-3012-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.09.033

Research progress on mechanism of Tongmai Yangxin Recipe and its chemical components in treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury

WANG Xu, YU Lu, LI Zhu, HE Yuan-yuan, GAO Shan, LI Lin, YU Chun-quan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Myocardial ischemia/reperfusion injury (MI/RI) is the key problem of poor prognosis in patients with acute myocardial infarction after operation. Tongmai Yangxin Recipe (通脉养心方) has the effects of invigorating *qi*, nourishing *yin*, dredging collaterals and relieving pain, and contains flavonoids, lignans, saponins and other chemical components. Its pharmacological effects are different, especially the effect of estrogenic chemicals in the treatment of MI/RI is increasingly apparent. Many studies have shown that this recipe and its chemical components have the functions of regulating mitochondrial pathway, inhibiting inflammatory reaction, improving vascular endothelial function and inhibiting calcium overload, and have good application potential. In recent years, the clinical application on treating cardiovascular diseases with Tongmai Yangxin Recipe has gradually increased, and the clinical effect is remarkable. In this paper, the chemical composition, mechanism of action and clinical research of this prescription will be sorted out and analyzed to provide reference for its further development and treatment of cardiovascular diseases.

Key words: myocardial ischemia/reperfusion injury; Tongmai Yangxin Recipe; cardiovascular disease; estrogen active ingredients; anti-inflammatory

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是造成患者残疾和死亡的主要疾病之一^[1]。介入治疗和溶栓治疗是《2021年美国冠状动脉血运重建指南》推荐的 AMI 患者的有效治疗方案^[2]。然而, 这些干预措施可能会加重组织受损, 即心肌缺血/再灌注损伤 (myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)。MI/RI 除了降低再灌注的治疗效果和加重

脉管病变程度, 甚者还可导致心源性猝死或恶性心律失常等^[3]。鉴于目前缺乏治疗 MI/RI 的特效药物及方法, AMI 患者的 MI/RI 的病死率依然很高^[4]。此外, 在中医理论中, MI/RI 可归属于“心痛”“胸痹”和“心悸”等范畴^[5]。Sun 等^[6]研究发现中医药可广泛用于治疗 MI/RI, 并展现出了良好的治疗效果。一项系统评价证实了通脉养心方在治疗心血管

收稿日期: 2022-11-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104565)

作者简介: 王旭 (1994—), 女, 博士研究生, 主要研究方向为心血管疾病。Tel: 15031678908 E-mail: wgxu607@163.com

*通信作者: 李琳 E-mail: llbianji@163.com

疾病方面具有较高的有效性和安全性^[7]。

通脉养心方是以《伤寒论》中的炙甘草汤和《医学启源》中的生脉散为基础方，经天津名医董晓初拟方，国医大师阮士怡进行药味调整，最后由国医大师张伯礼院士进行再次开发的现代中成药^[8-9]。本方综合炙甘草汤和生脉散的组方理念，先去 2 味药物：滋阴润肠之麻仁和温补心阳之生姜，并融合《温病条辨》的加减复脉汤和三甲复脉汤等温病学治法，最后加入 3 味药物：活血脉以制滋腻之鸡血藤，镇肾气以止心痛之醋龟甲，滋肾阴以复津液之何首乌。由此可见，该方是在寒温一统思想下将治法进行融合的经典药方^[7]。全方以甘草、生地为君药，具有益气养阴之功效，以补心之气血阴阳的不足；麦冬、党参、五味子和制何首乌为臣药，共助君药益气滋阴；龟甲、阿胶和鸡血藤为佐药，可滋阴养血、活血通脉止痛；大枣和桂枝为使药，具有温经通脉及调和诸药之功^[9-10]。本文从通脉养心方的化学成分、作用机制和临床研究等方面对其治疗 MI/RI 进行整理和分析。

1 通脉养心方治疗 MI/RI 的化学成分

通脉养心方中已检测出包括黄酮类、木脂素类和皂苷类等近百种化学成分^[11-16]。Wang 等^[17]发现通脉养心方中含有 2 种血管紧张素转化酶抑制活性的化合物。另外，Li 等^[18]研究发现，通脉养心方中有 4 种促血管生成化合物，分别为甘菊素 A、甘香豆素、甘草异黄酮 A 和甘草异黄酮 A。通脉养心方中可用于治疗 MI/RI 的化学成分及其作用机制见表 1。

多数植物雌激素的结构与人体内雌激素的结构类似，包括 2 个羟基和 1 个酚环。以通脉养心方中有效成分的化学结构为依据，发现该方中许多化学成分具有雌激素活性，包括芒柄花黄素、甘草酸、甘草次酸、槲皮素、甘草苷、毛蕊异黄酮和毛蕊花糖苷等，化学结构见图 1。雌激素活性成分与雌激素受体的结合取决于结构中酚环^[77]，二者结合后可直接作用于血管壁，发挥修复血管内皮损伤、舒张血管和调血脂等作用^[78-79]。由此可见，该方中具有雌激素活性的化学物质对 MI/RI 具有重要的保护作用。

2 通脉养心方治疗 MI/RI 的作用机制

通脉养心方中诸药合用，共奏益气养阴和通脉止痛之功，标本兼顾，既可补气血阴阳，又能温通复脉，可用于治疗 MI/RI。通脉养心方可通过调节线粒体途径、抑制炎症反应、改善血管内皮功能、

抑制钙离子超载等机制治疗 MI/RI。

2.1 调节线粒体途径

线粒体功能障碍可出现线粒体内氧代谢异常、Ca²⁺超载和线粒体跨膜电位崩溃等表现，导致三磷酸腺苷缺失，影响心肌细胞能量供应。由此可见，线粒体功能障碍不仅是 MI/RI 发病的关键^[80]，而且也是导致心脏病理性变化的基础^[81]。有研究发现，在再灌注前对雄性和卵巢摘除的雌性大鼠静脉给予雌二醇后，雌二醇可通过结合 G 蛋白偶联雌激素受体促使线粒体通透性转换孔延迟开放，抑制 Ca²⁺超载，减少心肌组织活性氧生成，并减小心肌梗死面积^[82]。可见，在机体中雌激素活性成分结合雌激素受体可减少线粒体的耗氧量，并可逆转膜电位从而发挥心肌保护作用^[83]。

核转录因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件 (antioxidant reaction element, ARE) 通路是体内调控氧化应激的重要通路，其中 Nrf2 是过氧化物酶体增殖子活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的下游调控元件^[84]。相关研究发现，通脉养心方中的雌激素活性成分之一甘草查耳酮 A 可能通过增强 PPAR γ 的表达，从而促使 Nrf2 表达上调^[85-86]，将 Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 分离，Nrf2 进入胞核与 ARE 结合后启动血红素加氧酶 1 等抗氧化酶基因的表达，抑制活性氧产生，从而发挥抗氧化作用^[87]。Thu 等^[88]证实，甘草素具有雌激素活性，其可以通过调节 Ca²⁺-ATP 酶将胞浆内游离的 Ca²⁺主动转运出至细胞外，抑制细胞 Ca²⁺超载^[89]，从而来抑制 MI/RI 所致的细胞死亡。通脉养心方通过调节线粒体途径治疗 MI/RI 的主要作用机制见图 2。

2.2 抑制炎症反应

MI/RI 可诱发心肌细胞发生强烈的急性炎症反应，将各种炎症细胞募集至缺血区域，然后释放多种炎症因子，进而加重心肌损伤^[90]。有研究显示，核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是抗炎的重要靶点，在调控与 MI/RI 有关的介质的转录方面起重要作用，其转移和活化是导致炎症发生的重要原因之一^[91]。当机体发生 MI/RI 后，NF- κ B 处于异常激活状态，会增加其下游靶基因如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子的表达，进

表1 通脉养心方中可用于治疗心肌缺血/再灌注损伤的化学成分及其作用机制

Table 1 Chemical components in Tongmai Yangxin Recipe for treating myocardial ischemia/reperfusion injury and their mechanism

活性成分	所属类型	主要分子靶点	主要作用通路	文献
木犀草素	黄酮类	↑: p-Akt、p-GSK3β、Nrf2、HO-1, ↓: NF-κB、PI3K/Akt 通路、TLR4/NF-κB 通路 TNF-α、IL-6、TLR4		19-25
槲皮素	黄酮类	↑: AMPK、TSC2、mTOR, ↓: NF-κB	AMPK/TSC2/mTOR 通路、NF-κB 通路	26-35
二氢槲皮素	黄酮类	↑: PI3K、Akt	PI3K/Akt 通路	36-37
异槲皮素	黄酮类	↓: Wnt、β-catenin、Caspase-9、Caspase-3	Wnt/β-catenin 通路	38
异甘草素	黄酮类	↓: NF-κB、IL-6、TNF-α	NF-κB 通路	39-40
芒柄花素	黄酮类	↓: TNF-α、IL-1β		41
柚皮素	黄酮类	↑: PI3K、Akt、Nrf2, ↓: NF-κB、ICAM-1、PI3K/Akt/Nrf2 通路、NF-κB 通路 TNF-α、IL-1β		42-49
甘草素	黄酮类	↑: Bcl-2, ↓: TNF-α、IL-6		50
甘草苷	黄酮类	↑: SIRT1	SIRT1 通路	51
毛蕊异黄酮	黄酮类	↑: Nrf2、HO-1	Nrf2/HO-1 通路	52
地黄多糖	多糖及苷类	↑: Bcl-2/Bax, ↓: Caspase-3		53-54
麦冬多糖-1	多糖及苷类	↑: S1P、Akt、ERK	S1P/Akt/ERK 通路	55-56
白首乌 C ₂₁ 甾苷	多糖及苷类	↓: TNF-α、IL-6		57
甘草酸	多糖及苷类	↑: Bcl-2, ↓: MKK、JNK、Caspase-8、Bax、MKK/JNK 通路 Caspase-3、Bax、p38MAPK		58-59
甘草酸二铵	多糖及苷类	↑: Bcl-2, ↓: p38MAPK	MAPK 通路	60-62
麦冬皂苷 D	多糖及苷类	↓: PI3K、Akt	PI3K/Akt 通路	63-64
二苯乙烯苷	多糖及苷类	↑: PI3K、Akt、SIRT1	PI3K/Akt 通路	65-66
五味子乙素	木脂素类	↑: AMPK、mTOR、ULK1, ↓: Caspase-3、Caspase-9	AMPK/mTOR/ULK1 通路	67-69
原儿茶酸	黄烷醇类	↑: CD36、AMPK	CD36/AMPK 通路	70-71
没食子酸	黄烷醇类	↑: Bcl-2/Bax, ↓: iNOS		72-73
黄连素	生物碱类	↑: Bcl-2、JAK2、STAT3, ↓: NF-κB、Caspase-3、Bax/Bcl-2	JAK2/STAT3/NF-κB 通路	74-76

“↑”表示激活 “↓”表示抑制 PI3K-磷酸肌醇3激酶 GSK3β-糖原合成酶激酶3β Nrf2-核转录因子2 HO-1-血红素加氧酶-1 NF-κB-核因子-κB TNF-α-肿瘤坏死因子-α IL-6-白细胞介素-6 TLR4-Toll 样受体-4 AMPK-一磷酸腺苷活化蛋白激酶 mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 SIRT1-沉默信息调节因子1 ICAM-1-细胞间黏附分子-1 NOX2-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2 PPARγ-过氧化物酶体增殖子活化受体 γ β-catenin-β-连环蛋白 IL-1β-白细胞介素-1β IL-18-白细胞介素-18 ERK-细胞外调节蛋白激酶 S1P-1-磷酸鞘氨醇 JNK-c-Jun 氨基端激酶 MAPK-丝裂原活化蛋白激酶 JAK2-Janus 激活激酶2 iNOS-诱导型一氧化氮合酶 STAT3-信号转导和转录激活因子3
 “↑” represents activation “↓” represents inhibition PI3K-phosphoinositide-3-kinase GSK3β-glycogen synthase kinase 3β Nrf2-nuclear factor erythroid-2 related factor 2 HO-1-heme oxygenase-1 NF-κB-nuclear factor-κB TNF-α-tumor necrosis factor-α IL-6-interleukin-6 TLR4-Toll-like receptor-4 AMPK-adenosine monophosphate-activated protein kinase mTOR-mammalian rapamycin target protein SIRT1-silence information adjustment factor 1 ICAM-1-intercellular adhesion molecule-1 NOX2-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 PPARγ-peroxisome proliferator activated receptor γ β-catenin-β-catenin IL-1β-interleukin-1β IL-18-interleukin-18 ERK-extracellular regulated protein kinase S1P-sphingosine 1-phosphate JNK-c-Jun N-terminal kinase MAPK-mitogen-activated protein kinase JAK2-janus activates kinase 2 iNOS-inducible nitric oxide synthase STAT3-activator of signal transduction and transcription 3

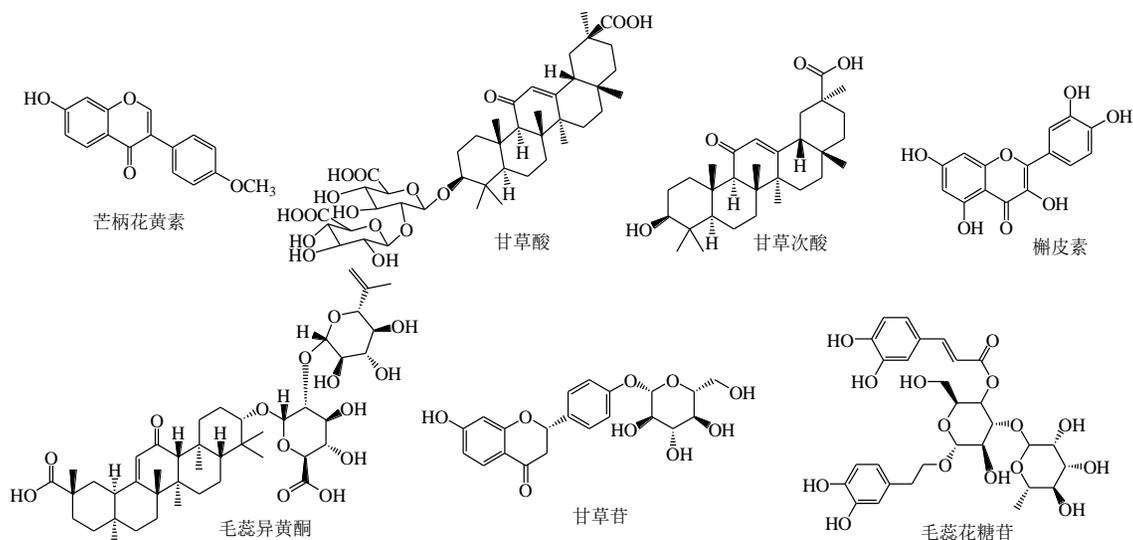


图 1 通脉养心方中具有雌激素活性的部分化学成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of some chemical components with estrogenic activity in Tongmai Yangxin Recipe

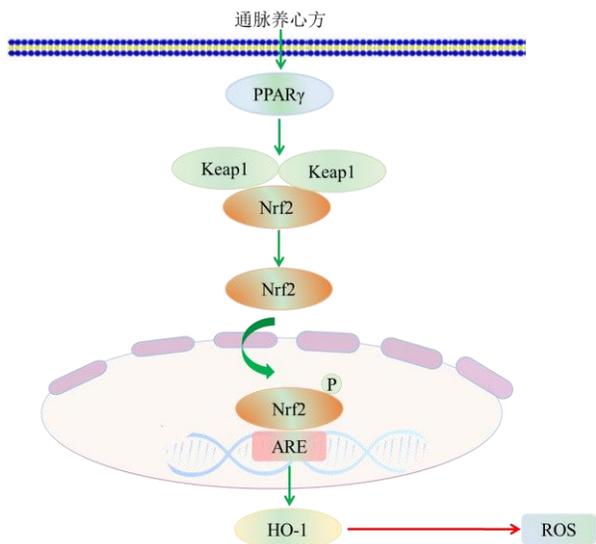


图 2 通脉养心方通过调节线粒体途径治疗 MI/RI 的主要作用机制

Fig. 2 Main mechanism of Tongmai Yangxin Recipe in treatment of MI/RI by regulating mitochondrial pathway

进一步加剧心肌的损伤^[92]。故抑制 NF-κB、IL-6、IL-1β 及 TNF-α 等的过度表达可抑制炎症反应，缩小心肌梗死面积。

Fan 等^[93]研究发现，服用通脉养心方后可以降低患者血清中 NF-κB 水平，并且抑制 NF-κB 通路中的下游炎症因子如 TNF-α 和 IL-6 的释放，进而明显降低缺氧损伤引起的 IL 水平、清除氧自由基，最终达到抗炎的目的^[94]。有研究证实桂枝挥发油可显著下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4,

TLR4)、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和 NF-κB 等炎症因子的表达，通过 TLR4/MyD88/NF-κB 信号途径来抑制过度炎症反应而减少出现不复流的现象，达到减少梗死面积并改善心脏功能的目的^[95-96]。另有 Zhao 等^[97]通过 MI/RI 大鼠模型发现，木犀草素可调控 NF-κB 途径减轻 MI/RI 症状，同时有效降低相关炎症因子水平。既往研究也发现，槲皮素可明显降低 MI/RI 模型大鼠血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6、p-NF-κB 抑制蛋白 α 及 NF-κB 水平，提示槲皮素可显著改善 MI/RI 诱导的炎症反应^[27]。通脉养心方通过抑制炎症反应治疗 MI/RI 的主要作用机制见图 3。

2.3 改善血管内皮功能

血管内皮功能紊乱将导致血管功能不稳定和血栓形成，而血管功能不稳定及血栓正是 MI/RI 发生的病理基础和始动因素之一。有研究发现，一氧化氮 (nitric oxide, NO) 可使血管舒张、降低炎症细胞数目并减少血小板聚集和浸润，改善冠脉血供情况，进而保护心肌内皮细胞^[98-99]。又有研究发现，磷酸肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶 (inositol phosphate-3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/ Akt)、环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路在抗 MI/RI 中发挥重要作用，可以有效调节心肌细胞的 NO 的含量，从而可改善血管内皮功能^[100-101]。

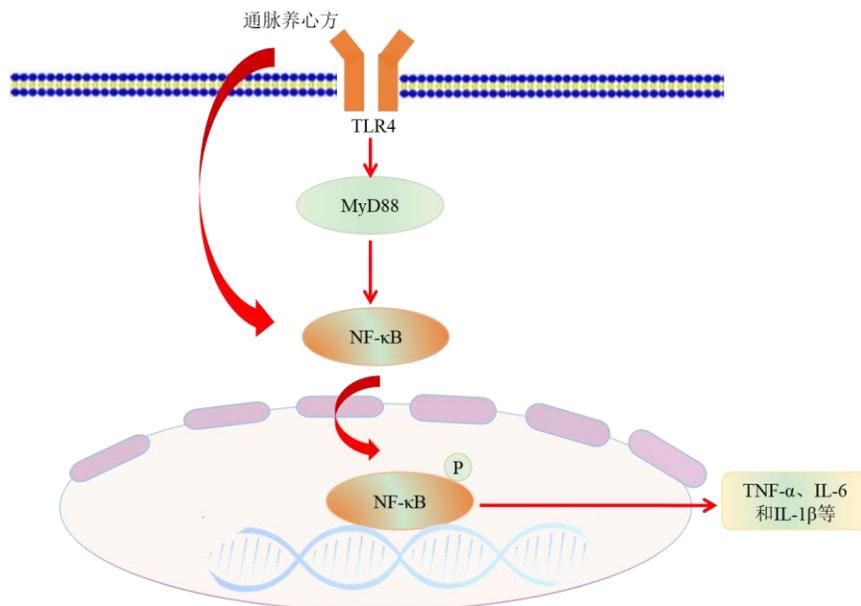


图3 通脉养心方通过抑制炎症反应治疗 MI/RI 的主要作用机制

Fig. 3 Main mechanism of Tongmai Yangxin Recipe in treatment of MI/RI by inhibiting inflammatory reaction

Chen 等^[102]研究发现，通脉养心丸可激活 PI3K/Akt 信号通路，上调 Akt 的表达水平，其中，内皮型一氧化氮合成酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）是 PI3K/Akt 信号通路的下游效应器之一，磷酸化激活后的 Akt 导致 eNOS 活化，由于 eNOS 是产生信号分子 NO 的关键酶和诱导合成 NO 的限速酶，进而增加内源性 NO 的基础含量水平，在 MI/RI 中发挥重要保护作用^[103]。Chen 等^[104]另一项研究发现，通脉养心丸可激活 cAMP/PKA 通路，增强 PKA 的表达促使 eNOS 磷酸化进而提高 NO 的含量，减轻血管内皮功能损伤，减少心肌缺血区域。与此同时，现代药理学研究也证实了鸡血藤和地黄的有效成分能够改善血管内皮功能，有效阻止血管破坏进程^[105-106]。通脉养心方通过改善血管内皮功能治疗 MI/RI 的主要作用机制见图 4。

2.4 抑制钙离子超载

当 MI/RI 诱导心肌损伤时，可出现心肌细胞的过度收缩和线粒体通透性转换孔开放，使 Ca²⁺-ATP 及 Na⁺, K⁺-ATP 2 种酶的活性降低，从而可使 Ca²⁺ 转运能力下降，出现线粒体钙超载和细胞内钙超载现象^[107]，故促进 Ca²⁺-ATP 及 Na⁺, K⁺-ATP 2 种超微量 ATP 酶活性对改善 MI/RI 引起的心功能障碍发挥着重要作用。

何亚磊等^[108]研究发现，槲皮素可显著增加 MI/RI 模型大鼠心肌组织的 Ca²⁺-ATP 及 Na⁺, K⁺-

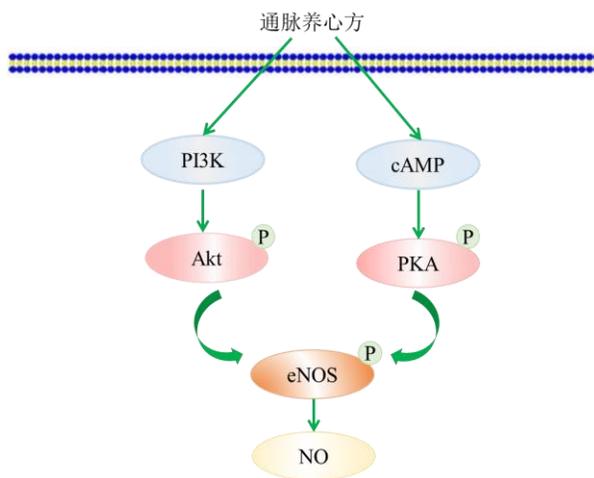


图4 通脉养心方通过改善血管内皮功能治疗 MI/RI 的主要作用机制

Fig. 4 Main mechanism of Tongmai Yangxin Recipe in treatment of MI/RI by improving vascular endothelial function

ATP 超微量 ATP 酶活力，使 Ca²⁺外排，降低心肌细胞内 Ca²⁺含量，避免心肌细胞内 Ca²⁺超载。一项研究发现，通脉养心丸能够通过控制 Ca²⁺通道的开关，调节机体的 pH 值，减弱 Na⁺内流，并促进 Ca²⁺-ATP 酶功能障碍的恢复，从而抑制 Ca²⁺超载来降低心肌细胞凋亡率^[109]。既往研究也发现，通脉养心方中地黄和鸡血藤均具有抑制 Ca²⁺超载，保护心肌细胞的作用^[110-111]。

3 临床研究

MI/RI 主要病机为心脉痹阻不通，多因患者机体管腔狭窄或血流灌注减少，促使正气亏虚；再灌注时，血液骤然增多，加重心脏负担，血液运行不利，产生瘀血；气虚和血瘀在体内进一步生成痰浊，“虚”“瘀”和“痰”相互影响，导致 MI/RI^[112]。外感寒邪，侵犯人体，可使气血津液凝于血脉，不通则痛，形成胸痹；内因年老体弱、饮食失节和情绪不畅等因素，机体可形成气滞和痰饮等病理产物，阻滞心脏脉络运行，可表现为再灌注后无复流和心律失常等^[113]。临床研究发现，通脉养心方可用于治疗胸痹气阴两虚证，既补气血阴阳，又能温通复脉。

经过对通脉养心方在心血管疾病领域的研究发现，通脉养心方多用于治疗冠心病和心律失常等且临床效果显著，目前在 MI/RI 中的应用较少。心绞痛是冠心病的一种常见类型，是冠状动脉硬化导致冠状动脉管腔狭窄引发心肌供血、供氧不足，从而使患者出现以发作性心前区疼痛为主要临床表现的疾病^[114]。刘如兰等^[115]研究发现，通脉养心方可显著升高冠心病心绞痛患者的血管内皮生长因子和 NO 含量，有效缓解患者的冠心病心绞痛的症状。史建华等^[116]研究发现，通脉养心丸联合替罗非班治疗不稳定性心绞痛时，能有效降低体内炎症因子水平，如人可溶性细胞黏附分子，显著升高超氧化物歧化酶和 NO 水平。田玉静等^[117]研究发现，通脉养心丸联合西医治疗冠心病心律失常能增加缺血心肌的供血供氧，保护心功能，有效改善心律，抑制窦

房结自律性，减缓疾病的发生发展。冠状动脉介入治疗后易诱发 MI/RI，加重心肌缺血或心肌损伤，引起更严重的急性损伤。能海霞^[118]发现，通脉养心汤联合曲美他嗪利于提高冠心病介入术后心肌缺血患者的心功能，其机制可能在于通过调控血清心肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶和超氧化物歧化酶水平以减轻术后 MI/RI 及炎症反应。

4 结语

通脉养心方由甘草和生地黄酒 10 余味中药组方，为益气养阴的经典名方。通过对相关文献及研究分析发现，通脉养心方及其活性成分在防治 MI/RI 的临床症状与其药理作用有相通之处，可能通过调节线粒体途径、抑制炎症反应、改善血管内皮功能和抑制钙离子超载等发挥综合作用（图 5），可见通脉养心方在防治 MI/RI 领域中具有良好的应用前景。

经过对通脉养心方的前期文献进行研究分析发现，现仍然存在以下需要改进的地方：（1）近年来对通脉养心方的基础研究虽然很多，但研究方向较分散，仍需要集中研究方向才可以更好地指导临床应用。（2）通脉养心方中的药效物质基础研究目前尚未完善，在后期研究中除了做药效研究外，还应明确不同给药剂量与其药理作用之间的关系。（3）由于目前通脉养心方的具体作用机制和靶点通路的研究还不够深入，在研究过程中可以借助“成分-靶点-通路”网络关系进行相关研究。除此之外，在接下来的研究过程中，还可以做到：（1）借助核磁和

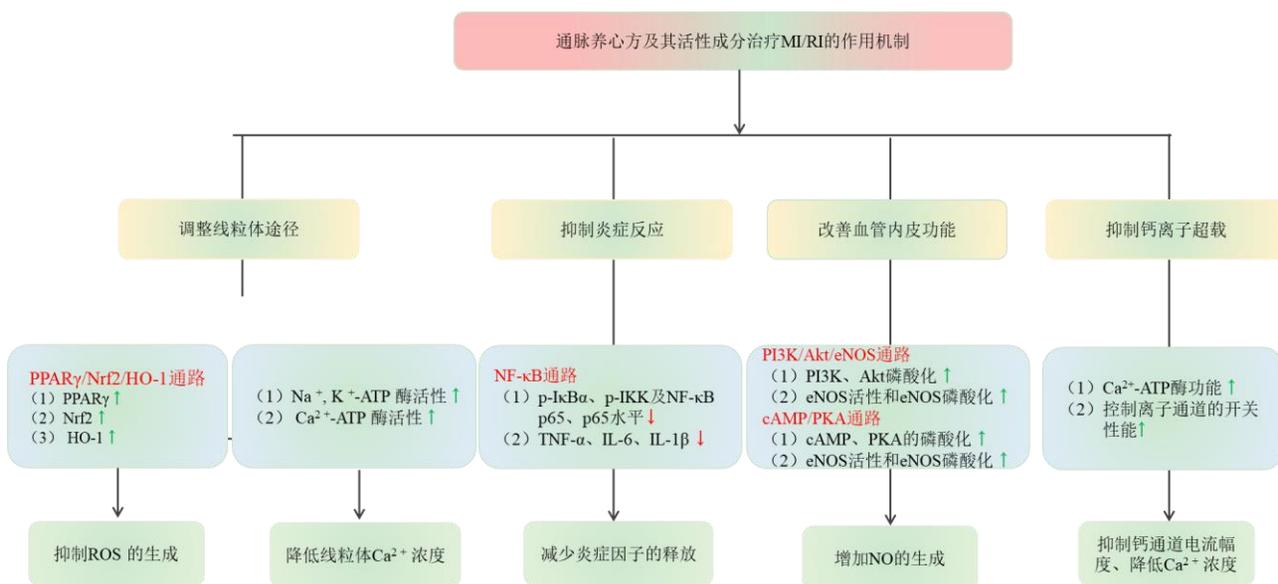


图 5 通脉养心方防治 MI/RI 的药理作用

Fig. 5 Pharmacological action of Tongmai Yangxin Recipe in prevention and treatment of MI/RI

液相-质谱联用技术等新型分子技术,从药方中靶向挖掘活性显著和结构新颖的活性成分,更加精确地开展通脉养心方的药效物质基础的研究。(2)应在中医药理论指导下,综合分子生物学研究对通脉养心方的成分进行筛选,丰富其药理活性,扩大其应用范围,进一步阐明通脉养心方治疗 MI/RI 的作用机制,构建药效物质与药理作用的对应关系。(3)可应用新理论深入阐述通脉养心方中的多种成分在机体中的作用规律,在阐明中药经典方“多成分、多靶点、多通路”作用特点的同时,指导药品质量控制和新剂型开发。(4)鉴于目前通脉养心方在治疗 MI/RI 中的相关研究较少,应不断促进传统剂型向现代化高科技的中药新型药物转变,在提高药物疗效和降低不良反应的基础上,更好地助力通脉养心方防治 MI/RI,扩大通脉养心方的适应证。

致谢: 2022 年中医药重点学建设项目—中医预防医学对本研究工作的支持!

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tsao C W, Aday A W, Almarzoq Z I, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2022 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [2] Lawton J S, Tamis-Holland J E, Bangalore S, *et al.* 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(3): e4-e17.
- [3] Xie D N, Zhao J L, Guo R, *et al.* Sevoflurane preconditioning ameliorates diabetic myocardial ischemia/reperfusion injury via differential regulation of p38 and ERK [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 23.
- [4] Liu K, Liu D M, Cui W. Protective effect and mechanism of traditional Chinese medicine on myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6121407.
- [5] 洪秋语, 招浩熙, 于海洋, 等. 基于维生素 D 探究补肾方药改善心肌缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2022, 39(2): 75-79.
- [6] Sun Y, Cai Y, Xiao M, *et al.* Research trends, hot spots, and prospects for traditional Chinese medicine in the field of ischemia-reperfusion injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4548367.
- [7] 庞稳泰, 张俊华, 翟静波, 等. 通脉养心丸治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2390-2396.
- [8] 任建勋, 李磊, 尹云泽, 等. 通脉养心丸对小型猪心肌缺血再灌注损伤后期气阴两虚证的干预作用 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1612-1616.
- [9] 王显, 安冬青, 中华中医药学会介入心脏病学会分会代表编制组. 通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)临床应用专家共识 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 253-258.
- [10] 杨凯伦, 王莹, 艾乐, 等. 基于网络药理学方法探讨通脉养心方辨治冠心病的研究思路 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 2979-2984.
- [11] Fan Y Y, Man S L, Li H F, *et al.* Analysis of bioactive components and pharmacokinetic study of herb-herb interactions in the traditional Chinese patent medicine Tongmai Yangxin Pill [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 120: 364-373.
- [12] 陈锥. 一种基于磁珠富集的中药药效物质快速发现方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [13] 魏娟, 姚广哲, 欧阳慧子, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 法快速定性分析通脉养心丸中的化学成分 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(4): 393-399.
- [14] 陶珊, 梁欣莹, 王怡, 等. 通脉养心丸中心肌保护活性物质的筛选 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2015, 44(2): 145-153.
- [15] 陶珊. 基于化学计量学及固定化酶的中药药效物质快速发现方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [16] Tao S, Huang Y, Chen Z, *et al.* Rapid identification of anti-inflammatory compounds from Tongmai Yangxin Pills by liquid chromatography with high-resolution mass spectrometry and chemometric analysis [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(11): 1881-1893.
- [17] Wang H B, Huang Y, Zhao X P, *et al.* A novel aggregation-induced emission based fluorescent probe for an angiotensin converting enzyme (ACE) assay and inhibitor screening [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50(95): 15075-15078.
- [18] Li L L, Liu N N, Dai X D, *et al.* Development of a dual screening strategy to identify pro-angiogenic compounds from natural products: Application on Tongmai Yangxin Pills [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(116): 115308-115316.
- [19] 王清岑, 殷新, 周罗慧, 等. 木犀草素心血管保护作用研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 57-60.
- [20] Yang J T, Wang J, Zhou X R, *et al.* Luteolin alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury in the hypercholesterolemic rat via activating Akt/Nrf2 signaling [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(7): 719-728.
- [21] Zhang R Q, Li D Y, Xu T D, *et al.* Antioxidative effect of luteolin pretreatment on simulated ischemia/reperfusion injury in cardiomyocyte and perfused rat heart [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(7): 518-527.
- [22] Wang J, De-Qiong X, Hong D Q, *et al.* Attenuation of Myocardial ischemia reperfusion injury by Geniposide preconditioning in diabetic rats [J]. *Curr Res Transl Med*,

- 2019, 67(2): 35-40.
- [23] Yang J T, Qian L B, Zhang F J, *et al.* Cardioprotective effects of luteolin on ischemia/reperfusion injury in diabetic rats are modulated by *ENOS* and the mitochondrial permeability transition pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(4): 349-356.
- [24] Zhang X, Du Q M, Yang Y, *et al.* The protective effect of Luteolin on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury through TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 1042-1052.
- [25] Wong D V T, Ribeiro-Filho H V, Wanderley C W S, *et al.* SN-38, the active metabolite of irinotecan, inhibits the acute inflammatory response by targeting toll-like receptor 4 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(2): 287-298.
- [26] 宣学习, 张宇, 张华, 等. 槲皮素对心肌缺血再灌注大鼠氧化应激反应及心电图的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5): 848-853.
- [27] Zhang Y M, Zhang Z Y, Wang R X. Protective mechanisms of quercetin against myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 956.
- [28] 刘振华, 张艳红, 董杰, 等. 槲皮素通过上调 SIRT1 降低心肌缺血/再灌注微血管通透性 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(4): 644-651.
- [29] 匡维新, 曹海平, 张晓旭, 等. 槲皮素对大鼠心肌缺血再灌注内质网应激的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(41): 128-129.
- [30] 李冬梅, 张元媛, 徐丽, 等. 槲皮素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(4): 410-413.
- [31] 谢波. 槲皮素调控 PPAR γ /NF- κ B 信号通路在心肌缺血再灌注中的保护作用及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [32] 王兴红, 郑亚萍, 李海霞. 槲皮素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 266-270.
- [33] 万丽丽, 夏家红, 陈军, 等. 槲皮素对兔缺血再灌注心肌还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、一氧化氮合酶基因和蛋白表达的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(2): 319-321.
- [34] 刘敏, 陈志武. 槲皮素-3-葡萄糖苷对心肌缺血及再灌注损伤的保护作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(3): 227.
- [35] 曹文军, 陈瑞芬, 刘国贞. 槲皮素对缺血再灌注大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 首都医科大学学报, 2004, 25(3): 311-313.
- [36] 王武静. 二氢槲皮素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及分子机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [37] 卢宁, 韩吉春, 任博雪, 等. 二氢槲皮素预处理对心肌缺血/再灌注损伤抗氧化作用的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(4): 487-492.
- [38] 曹衡. 异槲皮素对心肌缺血再灌注损伤诱导的细胞凋亡的作用及其机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [39] 刘敬. 异甘草素对小鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用研究 [D]. 烟台: 烟台大学, 2018.
- [40] 任欢欢, 韩吉春, 卢宁, 等. 异甘草素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2016, 34(3): 343-348.
- [41] 包成, 李铁成. 芒柄花素磺酸钠对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 广东医学, 2020, 41(24): 2531-2534.
- [42] 王欢, 李家富, 兰卓, 等. 柚皮素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用 [J]. 重庆医学, 2021, 50(18): 3066-3072.
- [43] 兰卓. 柚皮素对心肌缺血/再灌注损伤大鼠 PI3K/AKT 信号通路和内质网应激及其相关凋亡通路的影响 [D]. 西南医科大学, 2021.
- [44] 兰卓, 王欢, 何夕松, 等. 柚皮素对心肌缺血/再灌注损伤大鼠 PI3K/AKT 信号通路和内质网应激及其相关凋亡通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(1): 41-47.
- [45] 卜秀梅, 王文刚. 柚皮素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(10): 4626-4632.
- [46] 蹇秀芳, 郭喆, 胡常菊, 等. 柚皮素预处理对心肌缺血/再灌注损伤大鼠能量代谢的影响 [J]. 武警医学, 2017, 28(7): 656-659.
- [47] 梅繁勃, 王文妍, 李冬梅, 等. 柚皮素对缺血再灌注损伤心肌保护作用的机制研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 541-544.
- [48] 蹇秀芳, 刘丹, 强烈应. 柚皮素对缺血再灌注损伤细胞间黏附分子-1 和核因子- κ B 的影响 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(10): 582-585.
- [49] 许爱斌, 王飞, 李俊峡, 等. 柚皮素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 416-418.
- [50] 张岩, 冯超, 韩吉春, 等. 甘草素减轻大鼠离体心肌缺血再灌注损伤作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(9): 1492-1497.
- [51] Yuan L, Wang D J, Wu C Y. Protective effect of liquiritin on coronary heart disease through regulating the proliferation of human vascular smooth muscle cells via upregulation of sirtuin1 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2840-2850.
- [52] 李春洁, 邢晓雪, 周正灿, 等. 毛蕊异黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制研究 [J]. 天津中医药, 2017, 34(5): 341-344.
- [53] 彭辉. 地黄多糖对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(10): 918-921.
- [54] 彭辉. 地黄多糖对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6): 39-42.
- [55] 李霞. 麦冬多糖-1 对心肌缺血再灌注大鼠内皮祖细胞

- 与缺血修饰白蛋白变化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5449-5450.
- [56] 王硕, 林晓, 沈岚, 等. 麦冬多糖通过诱导 S1P、bFGF 表达保护缺血心肌生存及促进血管生成作用 [A] // 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集. [C]. 天津: 中国药学会, 2010: 5210-5220.
- [57] 惠勇, 徐雷. 白首乌 C₂₁ 甙苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国食物与营养, 2015, 21(6): 68-71.
- [58] 余鑫鑫, 陈阳. 甘草酸对缺血/再灌注大鼠心肌细胞凋亡的影响及机制探讨 [J]. 山东医药, 2018, 58(6): 38-40.
- [59] 王军, 张虹, 谢凤杰, 等. 甘草酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及 Bcl-2 和 Bax 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 126-132.
- [60] 刘流, 周海洋, 冉珂, 等. p38MAPK 信号通路在甘草酸二铵减轻兔心肌缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2): 298-300.
- [61] 蒋建刚, 吴基良, 陈金和, 李立中, 汪道文. 甘草酸二铵对大鼠心肌缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响 [J]. 微循环学杂志, 2004, 14(4): 31-33, 81.
- [62] 余修洪, 李远重, 蒋建刚. 甘草酸二铵对大鼠心肌缺血再灌注损伤脂质过氧化及心肌酶活性的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(8): 921-924.
- [63] 赵玲琳, 张勇, 薛慧, 等. 麦冬皂苷 D 对大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(2): 178-184.
- [64] 林毅, 杨春启, 连闻雨, 等. 麦冬皂苷 D 通过铁死亡途径减轻麦冬皂苷 D' 所致心肌细胞损伤 [J]. 药学报, 2021, 56(8): 2241-2247.
- [65] 林忠晓. 二苯乙烯苷通过 PI3K/AKT 途径影响缺血再灌注心肌细胞凋亡的研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [66] 甘受益, 李彩蓉, 曾令勇, 等. 二苯乙烯苷上调 SIRT1 蛋白防治心肌缺血再灌注损伤 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2014, 28(3): 188-190.
- [67] 武卫党, 张丹凤, 郭纪文, 等. 五味子乙素对心肌缺血再灌注心肌细胞及线粒体损伤的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 1875-1879.
- [68] 武卫党, 郭继文, 张丹凤, 等. 五味子乙素改善糖酵解反应大鼠心肌缺血再灌注损伤实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(1): 12-15.
- [69] 卢长青, 贾合磊, 雷震, 等. 五味子乙素通过诱导线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(3): 418-422.
- [70] 韩林, 王敏. 原儿茶酸通过 CD36/AMPK 信号通路改善高脂诱导血管内皮氧化损伤及作用机制研究 [A] // 中国食品科学技术学会第十七届年会摘要集 [C]. 西安: 中国食品科学技术学会, 2020: 244-245.
- [71] 覃华, 张琰, 杜小燕, 等. 原儿茶酸对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(6): 709-712.
- [72] 齐奕尧. 表儿茶素没食子酸酯及茶黄素-3, 3'-双没食子酸酯预处理对大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的保护作用 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2018.
- [73] 于艳华, 卜丽梅, 赵丽红, 等. 没食子酸对缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(20): 2935-2937.
- [74] 陈强, 姜益, 郝军军, 等. 黄连素抑制心肌细胞凋亡改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 56-58, 63.
- [75] 曾瑜, 邓毅文, 尹湘湘, 等. 黄连素对脏器缺血-再灌注损伤保护研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(3): 368-370.
- [76] 张童. 黄连素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 四川医学, 2018, 39(4): 393-396.
- [77] 林飞, 施兴华. 含植物雌激素相关中药研究进展 [J]. 河南中医, 2022, 42(5): 790-795.
- [78] 孟园, 李平, 刘欣, 等. 植物雌激素对心血管内皮祖细胞的类雌激素保护作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(8): 1457-1463.
- [79] 蔡心银, 张紫佳. 植物雌激素药理作用及相关中药的研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(2): 75-78.
- [80] 周曼丽, 俞赞丰, 冯宇, 等. 线粒体质量控制体系介导心肌缺血再灌注损伤的治疗策略 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6381-6390.
- [81] 张文静, 李晓峰, 孙明明, 等. 线粒体自噬在心肌梗死中的作用及研究进展 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(7): 1194-1198.
- [82] Mahmoodzadeh S, Dworatzek E. The role of 17 β -estradiol and estrogen receptors in regulation of Ca²⁺ channels and mitochondrial function in cardiomyocytes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 310.
- [83] 刘艳华, 杨欣. 雌激素对心肌缺血再灌注损伤的影响及作用机制研究进展 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 214-216.
- [84] 李兵. 丹参多酚酸盐对 H₂O₂ 所致心肌细胞氧化应激损伤及 PPAR γ /Nrf2/HO-1 通路的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(20): 3493-3499.
- [85] Dovinova I, Kvandová M, Balis P, et al. The role of Nrf2 and PPAR γ in the improvement of oxidative stress in hypertension and cardiovascular diseases [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 4): S541-S553.
- [86] 凌坤, 吴梦玮. 甘草查尔酮 A 对 H₂O₂ 所致心肌细胞损伤的保护作用研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1544-1548.
- [87] Chou H C, Chen Y W, Lee T R, et al. Proteomics study of oxidative stress and Src kinase inhibition in H9C2 cardiomyocytes: A cell model of heart ischemia-reperfusion injury and treatment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(1): 96-108.
- [88] Thu V T, Yen N T H, Ly N T H. Liquiritin from *Radix glycyrrhizae* protects cardiac mitochondria from

- hypoxia/reoxygenation damage [J]. *J Anal Methods Chem*, 2021, 2021: 1857464.
- [89] 庞舜予, 张雅琪, 罗佳欣, 等. 中药单体抑制心律失常的离子通道机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4853-4861.
- [90] 崔建梅, 周琛斐, 王卓琳, 等. 跑台运动预干预通过抑制心肌炎症因子和凋亡改善心肌缺血/再灌注大鼠心肌损伤及心功能 [J]. *山东体育学院学报*, 2022, 38(1): 98-104.
- [91] 戴文琴, 黄县立, 汪爱萍, 等. 小鼠心肌缺血再灌注损伤后 NF- κ B 磷酸化状态及炎症因子的表达水平 [J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(1): 26-30.
- [92] 韩敏. NF- κ B 信号通路在老龄心肌缺血再灌注损伤中的作用机制及其靶向干预研究[D]. 新疆医科大学, 2020.
- [93] Fan Y D, Liu J W, Miao J, *et al.* Anti-inflammatory activity of the Tongmai Yangxin pill in the treatment of coronary heart disease is associated with estrogen receptor and NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114106.
- [94] 王怡, 张玲, 肖扬, 等. 通脉养心丸对缺氧诱导心肌细胞损伤炎症因子及氧化应激的影响 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(4): 326-328.
- [95] 徐锋, 王德健, 王凤, 等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4653-4657.
- [96] 徐世军, 沈映君, 金沈锐, 等. 桂枝挥发油干预 LPS 致大鼠急性肺炎模型肺 Toll 样受体 2、4 和 MYD88 基因表达的研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2008, 31(3): 32-34, 37.
- [97] Zhao L L, Zhou Z, Zhu C S, *et al.* Luteolin alleviates myocardial ischemia reperfusion injury in rats via Sirt1/NLRP3/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106680.
- [98] Wu J Y, Huang Y F, Zhang J, *et al.* LncRNA CPhar mediates exercise-induced cardioprotection by promoting ENOS phosphorylation at Ser1177 via DDX17/PI3K/Akt pathway after MI/RI [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 350: 16.
- [99] 王小平, 薛志鹏, 杜少兵, 等. 基于 PI3K/PDK1/Akt 信号通路研究丹参-红花药对对寒凝血瘀型心肌缺血大鼠的保护作用及机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5085-5092.
- [100] 谢延峥, 马金, 邹旭. PI3K/Akt 信号通路串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药防治进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24): 201-210.
- [101] 陈倩, 李查兵, 康路. 七氟醚后处理调控 cAMP/PKA 信号通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(1): 55-60.
- [102] Chen R, Chen T, Wang T Q, *et al.* Tongmai Yangxin pill reduces myocardial no-reflow by regulating apoptosis and activating PI3K/Akt/ENOS pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113069.
- [103] 桑晓宇, 荀丽英, 姜晶晶, 等. 中药有效成分对心肌缺血再灌注损伤的防治作用及机制研究概述 [J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(6): 683-690.
- [104] Chen R, Chen T, Wang T Q, *et al.* Tongmai Yangxin pill reduces myocardial No-reflow via endothelium-dependent NO-cGMP signaling by activation of the cAMP/PKA pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113462.
- [105] 李丽, 王林萍. 鸡血藤总黄酮对大鼠急性心肌缺血的保护作用 [J]. *中成药*, 2015, 37(10): 2303-2306.
- [106] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 218-228.
- [107] 朱明辉, 朱骏昌, 殷珺妹, 等. 心肌缺血患者再灌注损伤的发生机制及临床治疗 [J]. *医学信息*, 2022, 35(13): 49-52.
- [108] 何亚磊, 蔡叶锐, 魏引, 等. 基于 NF- κ B 通路研究槲皮素对心肌缺血再灌注损伤大鼠的影响 [J]. *中医学报*, 2021, 36(7): 1491-1496.
- [109] 肖扬, 张家福, 张玲, 等. 从钙超载角度探讨通脉养心丸心肌保护作用的机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(5): 562-563.
- [110] 陈丁丁, 戴德哉, 章涛. 地黄煎剂抑制异丙肾上腺素诱发的缺血大鼠脑 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活力升高 [J]. *中药药理与临床*, 1996, 12(5): 22-24.
- [111] 江涛, 唐春萍, 李娟好, 等. 鸡血藤对大鼠主动脉环收缩反应的影响 [J]. *广东药学院学报*, 1996, 12(1): 33-35.
- [112] 唐强, 王艳霞, 李宇婷, 等. 针灸治疗心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(14): 36-39.
- [113] 李冀, 丁莹, 王呈祥, 等. 浅谈心肌缺血再灌注损伤的中医新进展 [J]. *中医药学报*, 2016, 44(2): 105-107.
- [114] 范丽, 白果, 谭国秀. 冠心病心绞痛患者经皮冠状动脉介入术后症状自评量表评分及影响因素 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30(29): 5439-5441.
- [115] 刘如兰, 张慧, 郑惠娟, 等. 通脉养心辅助药物对冠心病心绞痛患者疗效与不良反应的影响分析 [J]. *宁夏医学杂志*, 2021, 43(10): 953-955.
- [116] 史建华, 金雷, 柳纪红, 等. 通脉养心丸联合替罗非班治疗老年不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. *实用老年医学*, 2022, 36(3): 269-272.
- [117] 田玉静, 邸杰. 通脉养心丸联合 β 受体阻断剂治疗冠心病心律失常效果研究 [J]. *河北医药*, 2021, 43(1): 71-73.
- [118] 能海霞. 通脉养心汤联合曲美他嗪对冠心病介入术后心肌缺血再灌注损伤患者 cTnI、CK-MB、IMA、SOD、MMP-9 水平的影响 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(11): 1790-1793.

[责任编辑 潘明佳]