

盐酸川芎嗪注射液联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛的临床研究

刘 伟¹, 王 妮²

1. 延安大学附属医院 老年病科, 陕西 延安 716000

2. 延安大学附属医院 干部病房, 陕西 延安 716000

摘 要: **目的** 探讨盐酸川芎嗪注射液联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 10 月—2016 年 1 月延安大学附属医院收治的冠心病心绞痛患者 126 例, 随机分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。对照组在一般治疗基础上口服阿司匹林肠溶片, 1 片/次, 1 次/d; 同时晚餐口服阿托伐他汀钙片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液, 2 mL 加入生理盐水 300 mL 中, 1 次/d。两组患者治疗时间均为 15 d。治疗后观察两组患者综合疗效和心电图疗效。比较两组患者每天心绞痛的发作次数与发作持续时间, 两组患者总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 等血脂指标, 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的综合总有效率分别为 85.71%、95.24%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组心电图总有效率分别为 76.19%、87.30%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者每天心绞痛发作次数及心绞痛持续时间均明显少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 TC、TG 和 LDL-C 的量均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述指标水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 TNF- α 、IL-6、MIF、HMGB1 和 hs-CRP 含量均明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者炎症因子水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸川芎嗪注射液联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛临床疗效较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸川芎嗪注射液; 阿司匹林肠溶片; 阿托伐他汀钙片; 冠心病; 心绞痛; 心电图; 巨噬细胞移动抑制因子; 高迁移率族蛋白 B1

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)04-0602-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.011

Clinical study on Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with aspirin and atorvastatin in treatment of coronary heart disease with angina pectoris

LIU Wei¹; WANG Ni²

1. Department of Geriatrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of Cadre Ward, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with aspirin and atorvastatin in treatment of coronary heart disease with angina pectoris. **Methods** Patients (126 cases) with coronary heart disease with angina pectoris in Yan'an University Affiliated Hospital from October 2014 to January 2016 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 1 tablet/time, once daily. And they were also *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets at dinner, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Ligustrazine Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 2 mL added into normal saline 300 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the comprehensive clinical efficacy and electrocardiogram efficacy were observed, the frequency and duration of angina pectoris, TC, TG, LDL-C, TNF- α , IL-6, MIF, HMGB1, and hs-CRP levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the comprehensive clinical efficacies in the control and treatment groups were 85.71% and 95.24% respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the electrocardiogram efficacies in the control and treatment groups were 76.19% and 87.30% respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in the treatment group were significantly less than

收稿日期: 2016-10-05

作者简介: 刘 伟 (1968—), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向是心血管内科疾病的诊疗。Tel: 13891150019 E-mail: liuwei1968a@163.com

those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the TC, TG, and LDL-C levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these blood lipid indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TNF- α , IL-6, MIF, HMGB1, and hs-CRP in two groups significantly decreased ($P < 0.05$). And these inflammatory factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with aspirin and atorvastatin has a good clinical effect in treatment of coronary heart disease with angina pectoris, which has a certain clinical application value.

Key words: Ligustrazine Hydrochloride Injection; Aspirin Enteric-coated Tablets; Atorvastatin Calcium Tablets; coronary heart disease; angina pectoris; electrocardiogram; MIF; HMGB1

冠心病心绞痛是一组临床较为常见的综合征，主要是由于患者冠状动脉粥样硬化狭窄，造成冠状动脉的供血不足，引起心肌暂时缺氧缺血，最终导致心前区疼痛^[1-2]。近年来，随着人们的生活节奏逐渐加快，生活水平逐渐提高，该病的发病率呈不断升高趋势，严重威胁患者生命健康^[3]。对于冠心病心绞痛的治疗，目前临床常见的药物包括钙离子通道阻滞剂和硝酸类药物等，尽管上述药物均具有一定的治疗效果，但仍存在部分患者症缓解不佳等诸多不足^[4]。有研究表明，中西医结合治疗冠心病心绞痛具有很好治疗效果。盐酸川芎嗪注射液是临床常用的中药制剂，具有减少血栓形成，降低血液黏度，改善心脏局部微循环等作用，对冠心病、脑血栓等缺血性心脑血管疾病具有较好的疗效^[5]。阿司匹林主要通过抑制血小板环氧化酶，阻断花生四烯酸转变成前列环素，达到有效抑制血小板聚集的目的，是冠心病心绞痛治疗中的经典药物之一^[6]。阿托伐他汀可有效抑制机体甲羟戊二酰基辅酶还原作用，并通过减少胆固醇的合成来降低血脂，对于冠心病等多种心血管疾病均具有较好疗效^[7]。因此，本文采用川芎嗪注射液联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛，取得较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年10月—2016年1月延安大学附属医院老年病科收治的126例冠心病心绞痛患者作为研究对象，其中男66例，女60例；年龄55~70岁，平均年龄 (63.3 ± 4.2) 岁；病程1.2~15.1年，平均病程 (8.3 ± 1.4) 年。

1.2 纳入标准

(1)根据中华医学会心血管病学分会制定的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[8]，诊断为冠心病心绞痛的患者；(2)经过延安大学附属医院伦理委员会批准，且本人和家属均同意参与本研究，并

签署知情同意书的患者。

1.3 排除标准

(1)合并患有严重的肝肾损伤、精神病和晚期癌症的患者；(2)合并患有其他严重心脏病等疾病的患者；(3)对本研究所使用的药物过敏的患者。

1.4 药物

阿司匹林肠溶片由德国拜耳医药保健有限公司生产，规格100 mg/片，产品批号98011422；阿托伐他汀钙片由Pfizer Pharmaceuticals LLC生产，规格20 mg/片，产品批号98110340；盐酸川芎嗪注射液由常州制药厂有限公司生产，规格2 mL:40 mg，产品批号2014081123、2014121982。

1.5 分组及治疗方法

随机将上述患者分为对照组(63例)和治疗组(63例)。其中对照组男34例，女29例；年龄55~70岁，平均年龄 (63.1 ± 4.0) 岁；病程1.2~15.1年，平均病程 (8.1 ± 1.1) 年。治疗组男32例，女31例；年龄56~70岁，平均年龄 (63.1 ± 4.0) 岁；病程1.3~15.1年，平均病程 (8.1 ± 1.1) 年。两组一般资料比较差异均无统计学意义，具有可比性。

对照组患者在一般治疗基础上口服阿司匹林肠溶片，1片/次，1次/d；同时晚餐后口服阿托伐他汀钙片，1片/次，1次/d。治疗组患者在对照组的治療基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液，2 mL加入生理盐水300 mL中，1次/d。两组患者治疗时间均为15 d。

1.6 疗效评价标准

1.6.1 综合疗效评价^[9] 显效：患者在静息状态时心电图检测结果基本恢复正常，且每日平均心绞痛发作次数相比治疗前减少80%以上；有效：患者在静息状态时心电图检测结果出现缓解，且每日平均心绞痛发作次数相比治疗前减少50%~80%；无效：患者在静息状态时心电图无改善，且每日平均心绞痛发作次数相比治疗前减少不足50%。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6.2 心电图疗效评价^[10] 显效: 患者在静息状态时, 心电图倒置 T 波和 S-T 段均基本恢复正常; 有效: 患者在静息状态时, 心电图倒置 T 波变浅 > 50% 且 S-T 段回升 > 0.05 mV; 无效: 患者静息状态时, 心电图无明显改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 症状缓解指标 观察并记录治疗前后各组患者每天心绞痛发作次数及心绞痛持续时间。

1.7.2 血脂指标 治疗前后, 分别抽取两组患者 3 mL 静脉血, 利用 QW-02F 型血脂检测仪 (北京明举实验仪器有限公司) 检测其中总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的量。

1.7.3 炎症因子水平 治疗前后, 分别抽取各组患者 3 mL 静脉血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附测定法检测其中肿瘤抑制因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 和高迁移率蛋白 B1 (HMGB1) 水平; 采用超敏乳胶增强免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。

1.8 不良反应

对各组患者治疗期间出现的不良反应进行观察并记录, 若出现严重的不良反应, 需立即给予停药及对症治疗。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者综合疗效比较

治疗后, 对照组显效 23 例, 有效 31 例, 无效 9 例, 总有效率为 85.71%; 治疗组显效 31 例, 有效 29 例, 无效 3 例, 总有效率为 95.24%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者心电图疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 27 例, 无效 15 例, 总有效率为 76.19%; 治疗组显效 30 例, 有效 25 例, 无效 8 例, 总有效率为 87.30%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者症状缓解情况比较

治疗后, 两组患者每天心绞痛发作次数及心绞痛持续时间均明显减少, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组患者每天心绞痛发作次数及心绞痛持续时间均明显少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血脂指标比较

治疗后, 两组患者血清 TC、TG 和 LDL-C 含量均出现明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后上述指标水平均明显低于对照组患者, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- α 、IL-6、MIF、HMGB1 和 hs-CRP 水平均明显低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者炎症因子水平显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组综合疗效比较

Table 1 Comparison on comprehensive clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	23	31	9	85.71
治疗	63	31	29	3	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiogram efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	21	27	15	76.19
治疗	63	30	25	8	87.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组症状缓解情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on symptoms relief between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	心绞痛发作次数/(次·d ⁻¹)		心绞痛持续时间/(min·次 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	2.22±0.21	1.53±0.20*	6.60±2.42	4.01±0.82*
治疗	63	2.25±0.22	1.01±0.13*▲	6.53±2.41	2.71±0.53*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表 4 两组患者血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on blood lipid indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		TG/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	6.41±1.24	3.61±0.78*	3.74±1.21	2.28±0.49*	3.24±0.72	2.63±1.16*
治疗	63	6.32±1.13	2.82±0.61*▲	3.63±1.13	1.63±0.37*▲	3.14±0.86	1.92±0.91*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表 5 两组患者炎症因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)Table 5 Comparison on contents of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	观察时间	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	MIF/(ng·mL ⁻¹)	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)	hs-CRP/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	1.94±0.41	55.5±15.1	63.1±11.8	49.2±19.4	113.2±17.6
	治疗后	1.20±0.31*	37.2±10.3*	28.5±14.2*	38.2±16.3*	79.4±13.5*
治疗	治疗前	1.93±0.42	56.2±14.1	62.3±12.6	48.7±18.0	112.3±19.1
	治疗后	0.81±0.23*▲	29.4±7.3*▲	19.6±7.8*▲	27.2±13.1*▲	57.1±11.7*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

所有患者治疗期间均无严重出血不良反应, 其中对照组出现瘙痒 1 例, 腹泻 2 例; 治疗组出现瘙痒 1 例、腹泻 2 例及恶心呕吐 1 例, 上述不良反应在未停药情况下自行消失。

3 讨论

冠心病心绞痛的主要临床表现为胸痛, 是由于病变冠脉的血流量无法满足患者心肌的正常需求而导致心肌出现的缺血缺氧, 造成严重的胸闷及疼痛等症状, 该疼痛给患者带来了巨大的精神负担, 严重影响患者的生活质量^[11]。从发病机制上看, 对于冠心病心绞痛主要从以下两个方面入手: 一方面需尽快恢复心脏缺血区的正常灌注, 即快速进行局部血流重建, 防止由于心肌细胞大范围凋亡所导致的心肌损伤^[12]; 另一方面, 还应改善局部微循环, 阻止血栓的扩展, 主要包括建立侧支循环, 加快血流动力学, 最终达到减轻再灌注损伤^[13]。近年来随着我国传统医学治疗方法的不断发展, 中西医结合治

疗冠心病心绞痛的应用逐渐广泛, 该治疗手段往往较单独西药治疗具有更好的治疗效果。

川芎嗪注射液被广泛运用于脑梗死、冠心病等缺氧缺血性血管疾病, 可有效降低血液黏度, 抑制血小板聚集, 减少血栓的形成, 改善患者心脏局部微循环, 从而达到缓解症状及保护心脏的目的^[14]; 此外, 川芎嗪还可能抑制心脏局部炎症介质的释放, 改善机体炎症水平, 减轻患者炎症的发生情况; 同时该药可解除患者血管痉挛, 从而增加心脏冠状动脉的血流量, 改善心肌供血^[15]。总之, 盐酸川芎嗪注射液具有抑制血栓形成、减少血小板聚集及改善微循环等药理作用, 对于冠心病心绞痛的治疗具有重要意义^[16-17]。阿托伐他汀是一种新型的他汀类药物, 可有效抑制肝细胞中甲戊二酰基辅酶的还原作用, 具有降血脂、抗炎及保护血管等药理活性, 可通过促进心肌缺血再灌注来缓解冠心病心绞痛相关症状^[18-19]。阿司匹林可有效抑制血小板环氧化酶活性, 阻断花生四烯酸转变成血栓烷 A₂, 防止血小

板聚集及血栓形成^[20-21]。

研究表明, 高血脂水平是促进冠心病心绞痛发展的重要因素, 其可引起血中游离脂肪酸水平增高, 葡萄糖氧化偶联与葡萄糖酵解失调, 机体能耗逐渐增加, 最终导致心肌细胞酸中毒与心肌功能障碍, 故通过观察 TC、TG 和 LDL-C 等血脂指标水平可有效评价相关治疗效果^[22-23]。近年来, 多项信号传导及基因调控水平的研究结果表明, 炎症是冠心病心绞痛发生的关键因素之一, 炎症细胞因子水平的增加可加重冠状动脉局部炎症过程, 并能够直接介导血管组织的损伤, TNF- α 、IL-6、MIF、HMGB1 和 hs-CRP 均是与冠心病进展密切相关的常见炎症因子, 对其进行检测有利于从炎症方面评价治疗情况, 具有十分重要的意义^[24-26]。

本研究结果显示, 治疗组患者在综合疗效以及心电图疗效评价中, 显效率和总有效率均明显高于对照组, 而治疗后每日心绞痛发作次数及持续时间均明显少于对照组, 提示加用盐酸川芎嗪注射液能够更有效地强化心电图疗效、提高治疗效果及缓解症状。此外, 本研究中, 治疗组患者治疗后血清 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显低于对照组, 提示川芎嗪注射液对于改善患者血脂水平具有一定的作用。治疗后治疗组患者血清 TNF- α 、IL-6、MIF、HMGB1 及 hs-CRP 水平均明显低于对照组, 这说明了川芎嗪注射液可有效改善冠心病心绞痛患者炎症水平, 促进疾病的恢复, 减少心脏由于炎症反应所导致的损伤。

综上所述, 盐酸川芎嗪注射液联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛临床疗效较好, 具有一定的临床推广应用价值。尽管本研究取得了一定的结果, 但由于药物作用机制的不明了, 可能影响本研究的科学性。此外, 尽管治疗期间所有患者均未发生严重的不良反应, 但由于药物安全问题在疾病治疗中至关重要, 此问题仍需要通过长期的观察来进行验证。

参考文献

[1] D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, *et al.* Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays [J]. *Am J Med*, 2015, 128(8): 852-860.

[2] Peng S, Zhao M, Wan J, *et al.* The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 780-785.

[3] Xu M, Yang X. Double hazards of ischemia and reperfusion arrhythmias in a patient with variant angina pectoris [J]. *J Electrocardiol*, 2015, 48(4): 739-743.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000 28(6): 409-412.

[5] Guan D, Su Y, Li Y, *et al.* Tetramethylpyrazine inhibits CoCl₂-induced neurotoxicity through enhancement of Nrf2/GCLc/GSH and suppression of HIF1 α /NOX2/ROS pathways [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(3): 551-565.

[6] Kim M C, Ahn Y, Park K H, *et al.* Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 2333-2334.

[7] Lu J, Liu F, Chen F, *et al.* Amlodipine and atorvastatin improve ventricular hypertrophy and diastolic function via inhibiting TNF- α , IL-1 β and NF- κ B inflammatory cytokine networks in elderly spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 330-339.

[8] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 6-36.

[10] 卫生部心血管系统药物临床药理基地. 心血管系统药物临床研究指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 1988(4): 53-63.

[11] Saraste A, Ukkonen H, Varis A, *et al.* Effect of spinal cord stimulation on myocardial perfusion reserve in patients with refractory angina pectoris [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(4): 449-455.

[12] Badar A A, Perezmoreno A C, Jhund P S, *et al.* Relationship between angina pectoris and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an analysis of the controlled rosuvastatin multinational trial in Heart Failure (CORONA) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(48): 3426-3433.

[13] Kong D, Wang Y, Liu Y, *et al.* The association between blood lipid and phlegm turbidity syndrome of angina pectoris: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(4):801-813.

[14] Zhu X, Wang K, Zhang K, *et al.* Tetramethylpyrazine protects retinal capillary endothelial cells (TR-iBRB2) against IL-1 β -Induced nitrate/oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):21775-21790.

[15] Chang C Y, Kao T K, Chen W Y, *et al.* Tetramethylpyrazine inhibits neutrophil activation following permanent cerebral ischemia in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3): 421-427.

[16] Pu Q H, He J L, Wu M J, *et al.* iTRAQ-based proteomic

- analysis of tetramethylpyrazine inhibition on lipopolysaccharide-induced microglial activation [J]. *Life Sci*, 2015, 121: 46-56.
- [17] Wang C, Wang P, Zeng W, *et al*. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(4): 1287-1291.
- [18] Forood A, Malekpour-Afshar R, Sarnevesht J. Effect of opium addiction on aspirin resistance in stable angina pectoris [J]. *Addict Health*, 2014, 6(1-2):7-13.
- [19] Phankingthongkum R, Panchavinnin P, Chinthammitr Y, *et al*. Aspirin resistance in Thai patients with chronic stable angina. [J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(Suppl 2): S146-S151.
- [20] Zhao D, Lizardo K, Cui M H, *et al*. Antagonistic effect of atorvastatin on high fat diet induced survival during acute Chagas disease [J]. *Microbes Infect*, 2016, 18(11): 675-686.
- [21] Strazhesko I D, Tkacheva O N, Akasheva D U, *et al*. Atorvastatin therapy modulates telomerase activity in patients free of atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 347.
- [22] Marinescu M A, Löffler A I, Ouellette M, *et al*. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(2): 210-220.
- [23] 杨凡, 蒋学俊, 沈耀兵. 麝香保心丸联合阿托伐他汀治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(9): 1087-1090.
- [24] Cusack M R, Marber M S, Lambiase P D, *et al*. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(12): 1917-1923.
- [25] Ong P, Sivanathan R, Borgulya G, *et al*. Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome X) [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(3): 239-244.
- [26] Militaru C, Donoiu I, Craciun A, *et al*. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life [J]. *Nutrition*, 2013, 29(1): 178-183.