

葛根素注射液辅助治疗不稳定型心绞痛的临床研究及其代谢组学作用机制

张劲松

天津市第五中心医院 急诊科, 天津 300450

摘要: **目的** 观察葛根素注射液辅助治疗不稳定型心绞痛的临床疗效, 并探讨其代谢组学作用机制。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月天津市第五中心医院收治的不稳定型心绞痛患者 148 例, 随机分为对照组 (68 例) 和治疗组 (80 例)。对照组给予常规治疗, 包括口服拜阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1 次/d; 口服阿托伐他汀钙片, 20 mg/次, 1 次/d; 口服酒石酸美托洛尔片, 25 mg/次, 2 次/d; 口服单硝酸异山梨酯片, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组在常规治疗基础上静脉滴注葛根素注射液, 500 mg 加入到 5% 葡萄糖或生理盐水 250 mL 中, 1 次/d。两组均治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内脂素水平和代谢生物标记物分析。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床症状疗效总有效率分别为 59.7%、87.5%, 心电图疗效总有效率分别为 54.41%、81.25%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 ET-1、IL-6、TNF- α 和内脂素水平均显著下降, 而 NO、IL-10 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组正、负离子模式下代谢谱图和血清样本比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组色氨酸明显高于对照, 而溶血磷脂 1、溶血磷脂 2、花生四烯酸和次黄嘌呤明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 葛根素注射液可从舒张血管、减轻炎症反应、稳定斑块及保护心肌细胞等多个方面起到辅助治疗不稳定型心绞痛的作用。

关键词: 葛根素注射液; 不稳定型心绞痛; 血管内皮因子; 炎症因子; 代谢组学

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)08-1454-07

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.014

Clinical study and metabolomics mechanism on Puerarin Injection in treatment of unstable angina pectoris

ZHANG Jin-song

Department of Emergency, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Puerarin Injection in treatment of unstable angina pectoris, and explore its mechanisms. **Methods** Patients (148 cases) with unstable angina pectoris in Tianjin Fifth Central Hospital from January 2015 to January 2016 were randomly divided into the control group (68 cases) and the treatment group (80 cases). Patients in the control group were given conventional therapy, including oral administration of Aspirin Enteric-coated Tablets, 100 mg/time, once daily; oral administration of Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily; oral administration of Metoprolol Tartrate Tablets, 25 mg/time, twice daily; oral administration of Isosorbide Mononitrate Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Puerarin Injection on the basis of the control group, 500 mg added into 5% glucose solution or normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NO, ET-1, IL-6, IL-10, CRP, TNF- α , visfatin, and metabolic biomarker analysis in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 59.7% and 87.5%, respectively, the electrocardiogram curative effects in the control and treatment groups were 54.41% and 81.25%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, IL-6, TNF- α , and visfatin in two groups were significantly decreased, but the levels of NO and IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2017-02-15

作者简介: 张劲松, 男, 硕士, 主治医师, 主要从事心血管疾病急症、重症治疗研究。Tel: 15822485360 E-mail: TJzhangjinsong@163.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, metabolic chromatograms and serum samples at positive and negative ion modes were significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, tryptophan in the treatment group was significantly higher than that in the control group, but lysophosphatidic 1, lysophosphatidic 2, arachidonic acid, and hypoxanthine in two groups in the treatment group were lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Puerarin Injection can play an important role in adjuvant therapy of unstable angina pectoris by relaxing blood vessels, reducing inflammation reaction, stabilizing plaques and protecting cardiomyocytes.

Key words: Puerarin Injection; unstable angina pectoris; vascular endothelial factor; inflammatory factor; metabonomics

冠心病具有发病率高、致死率高、致残率高和并发症多等特点,在我国已成为危害公众健康的主要疾病^[1]。冠心病所致的不稳定型心绞痛是影响患者生活质量的因素之一,其本质是冠状动脉粥样病变而引起的血管狭窄、阻塞,造成心肌缺血、缺氧坏死。已有临床研究发现,葛根素注射液联合常规药物对冠心病所致的不稳定型心绞痛及其他心血管系统疾病有明确疗效^[2-4]。本研究观察了静脉注射葛根素注射液治疗冠心病患者临床效果和血管内皮功能标志内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内脂素水平变化,并检测血清代谢组学变化,为临床应用葛根素注射液治疗不稳定型心绞痛作用机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月天津市第五中心医院收治的不稳定型心绞痛患者 148 例为研究对象。其中男 76 例,女 72 例;年龄 42~83 岁,平均 (63.27 ± 14.15) 岁;病程 2~12 年,平均 (8.45 ± 2.08) 年。

纳入标准:均经 256 层螺旋 CT 或冠状动脉造影术检查确诊为冠心病,符合 2007 年中华医学会心血管病分会制定的临床诊断标准^[5]。

排除标准:急性心肌梗死或曾做过冠状动脉搭桥术患者;恶性高血压、继发性高血压患者;伴有严重肝肾功能不全患者;伴有主动脉夹层、严重心律失常及心源性休克患者;伴有结缔组织病、恶性肿瘤或自身免疫系统疾病患者。

1.2 仪器与药品

Milli-Q 去离子纯水仪由 Millipore 公司生产;Acquity UPLC System 超高效液相色谱仪由沃特世公司生产;Waters xevo G-2s QTOF 质谱仪由沃特世公司生产;IL-6、IL-10、TNF- α 、CRP、内脂素的

酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒由欣博胜公司生产;NO 试剂盒由碧云天生产,批号 S0023。

拜阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产,规格 100 mg/片,产品批号 20160026;阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 1237005,单硝酸异山梨酯片由鲁南贝特制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 D14200002534;酒石酸美托洛尔片由阿斯利康公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 1201060;葛根素注射液 (黑龙江乌苏里江制药有限公司生产,规格 2 mL:100 mg,产品批号 0053389)。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组 (68 例) 和治疗组 (80 例)。对照组男 36 例,女 32 例;年龄 42~82 岁,平均 (62.94 ± 14.87) 岁;病程 2~11 年,平均 (8.32 ± 2.37) 年。治疗组男 40 例,女 40 例;年龄 43~83 岁,平均 (63.89 ± 14.51) 岁;病程 2~12 年,平均 (8.59 ± 1.87) 年。两组年龄、性别、病程比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予常规治疗,包括口服拜阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1 次/d;口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1 次/d;口服酒石酸美托洛尔片,25 mg/次,2 次/d;口服单硝酸异山梨酯片,20 mg/次,1 次/d。治疗组在常规治疗基础上静脉滴注葛根素注射液,500 mg 加入到 5% 葡萄糖 (糖尿病患者加入生理盐水) 250 mL 中,1 次/d。两组均治疗 2 周。

1.4 临床疗效评定标准^[6]

显效:心绞痛等各种不适症状基本消失,静息心电图恢复正常。有效:疼痛发作次数、程度、持续时间有明显减轻;与治疗前比较,静息心电图 ST 断下降 1.5 mV 以上,或主要导联 T 波恢复 50% 以上,或 T 波低平转直立。无效:症状无任何好转或加重,静息心电图基本无变化或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

所有受试者均在治疗前及治疗后 14 d 分别采集静脉血 3 mL, 将血液样本装于促凝管中, 高速离心 10 min, 留取血清并保存于 -80 °C 冰箱中。待样本集齐后一次性检测。NO 检测采用 NO 试剂盒硝酸还原酶比色法测定; 血清 ET-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、内脂素均采用 ELISA 进行检测, 所有试剂盒及仪器均严格按照说明书操作。

1.6 血清代谢组学检测样品的制备

各组血清于 4 °C 融化, 将血清与乙腈按 1 : 4 混合并震荡 30 s 混匀, 将混合样品以 12 000 r/min 低温离心 10 min, 取上清液滤过, 即得。

1.7 色谱和质谱条件

1.7.1 色谱条件 沃特世公司 Acquity BEH-C₁₈ 色谱柱; 流动相: 含 0.1% 甲酸的水溶液 (A) - 甲醇 (B), 梯度洗脱: 1~3 min, 8%~85% B; 3~6 min, 85%~100% B; 6~8 min, 100% B; 8~9 min, 100%~8% B; 9~11 min, 8% B; 体积流量 0.5 mL/min; 柱温 40 °C; 进样量 10 μ L。

1.7.2 质谱条件 ESI 离子源, 采用正、负离子模式, 毛细管电压 2.6 kV, 锥孔电压 60 V, 离子源、雾化温度分别为 110、470 °C, 壳气流速 900 L/h; 负离子模式: 毛细管电压 2.6 kV, 定锥孔电压 40 V, 离子源、雾化温度分别为 70、160 °C, 壳气流速 550 L/h。亮氨酸脑啡肽做为质谱内标, 采用甲酸钠校正质量轴。

1.8 生物标记物筛选及分析

采用 Masslynx V4.1 软件进行峰提取、峰对齐

和归一化处理, 并用 EZinfo 2.0 软件进行主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA) 潜在差异生物标记物, 根据 VIP 值 (VIP>1.0) 和 *P* 值 (*P*<0.05) 筛选出各组治疗后具有差异的生物标志物。通过人类代谢组数据库 (HMDB)、METLIN 等精确质量检索数据库, 筛选出最有可能的一种或几种化合物。将治疗组治疗后与对照组治疗后血清代谢组学质谱、色谱分析所得的数据导入 Heml 软件, 对结果进行热图分析。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 17.00 分析软件分析数据, 计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后变化采用配对 *t* 检验, 组间比较采用成组 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床症状疗效和心电图疗效总有效率分别为 59.7%、54.41%, 治疗组临床症状疗效和心电图疗效总有效率分别为 87.5%、81.25%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 1、2。

2.2 两组血管内皮因子和炎症因子比较

治疗后, 两组 ET-1、IL-6、TNF- α 和内脂素水平均显著下降, 而 NO、IL-10 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 (*P*<0.05); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 3。

表 1 两组临床症状疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	<i>n</i> /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	6	35	27	59.7
治疗	80	27	43	10	87.5*

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 curative effects between two groups

组别	<i>n</i> /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	9	28	31	54.41
治疗	80	29	36	15	81.25*

与对照组比较: **P*<0.05

**P*<0.05 vs control group

表 3 两组血管内皮因子和炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on vascular endothelial factor and inflammatory factor between two groups ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	68	治疗前	115.38 $\pm$ 11.26	148.34 $\pm$ 8.24	3.67 $\pm$ 0.48
		治疗后	86.39 $\pm$ 6.37*	153.87 $\pm$ 12.5*	2.58 $\pm$ 0.44*
治疗	80	治疗前	126.38 $\pm$ 8.36	153.26 $\pm$ 9.54	3.46 $\pm$ 0.56
		治疗后	69.35 $\pm$ 5.17*▲	184.50 $\pm$ 11.27*▲	1.59 $\pm$ 0.34*▲
组别	n/例	观察时间	内脂素/(ng·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)	ET-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	68	治疗前	44.03 $\pm$ 4.87	41.16 $\pm$ 8.24	86.71 $\pm$ 14.28
		治疗后	26.38 $\pm$ 3.21*	58.34 $\pm$ 5.67*	68.24 $\pm$ 9.27*
治疗	80	治疗前	43.29 $\pm$ 5.36	39.27 $\pm$ 6.37	87.16 $\pm$ 13.57
		治疗后	19.68 $\pm$ 3.39*▲	66.90 $\pm$ 10.21*▲	54.55 $\pm$ 9.38*▲

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

2.3 两组代谢轮廓分析

采用 UPLC-Q-TOF MS 正、负离子模式对对照组、治疗组患者治疗后血清进行分析。两组正离子模式下代谢产物数量、信号强度均大于负离子模式。治疗后, 两组正、负离子模式下代谢色谱图比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

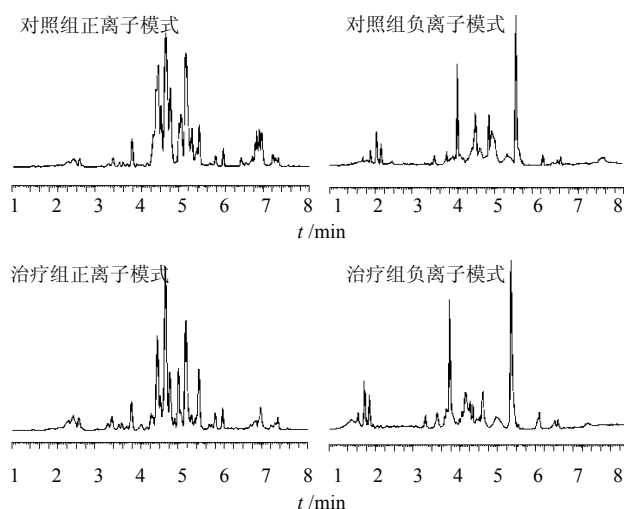


图 1 离子色谱模式下正、负离子基峰强度

Fig. 1 Base peak intensity chromatograms (BPI) under ESI⁺ mode and ESI⁻ mode

2.4 两组代谢生物标记物 PCA 分析比较

采用 PCA 分析, 并用外部模型验证方法排列实验证明模型有效性。正离子模式 ($R^2X=0.912\ 5$, $Q^2=0.893\ 6$) 和负离子模式 ($R^2X=0.908\ 9$, $Q^2=0.889\ 7$) 下, 两组血清样本比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2 (未圈出为对照组治疗后, 虚线圈出为治疗组治疗后)。

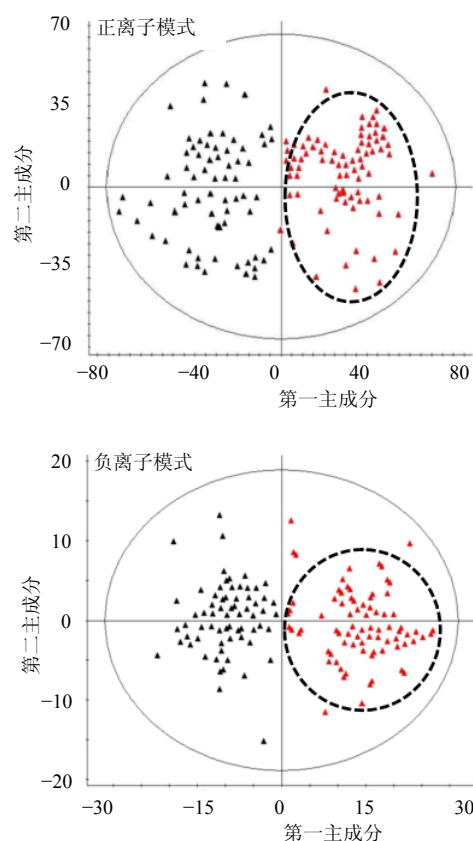


图 2 两组治疗后血清样本主成分

Fig. 2 Main components of serum in two groups after treatment

2.5 两组代谢生物标记物数据库标准图谱比较

通过数据库标准图谱比对或标准品对照验证, 治疗后治疗组与对照组比较, 共确定 5 种潜在的生物标记物, 分别为 2 种溶血磷脂、花生四烯酸、次黄嘌呤、色氨酸, 见图 3、表 4 (图中越接近-1 端为低表达, 越接近 1 端为高表达)。

治疗后, 治疗组色氨酸明显高于对照组, 而溶血磷脂 1、溶血磷脂 2、花生四烯酸和次黄嘌呤明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

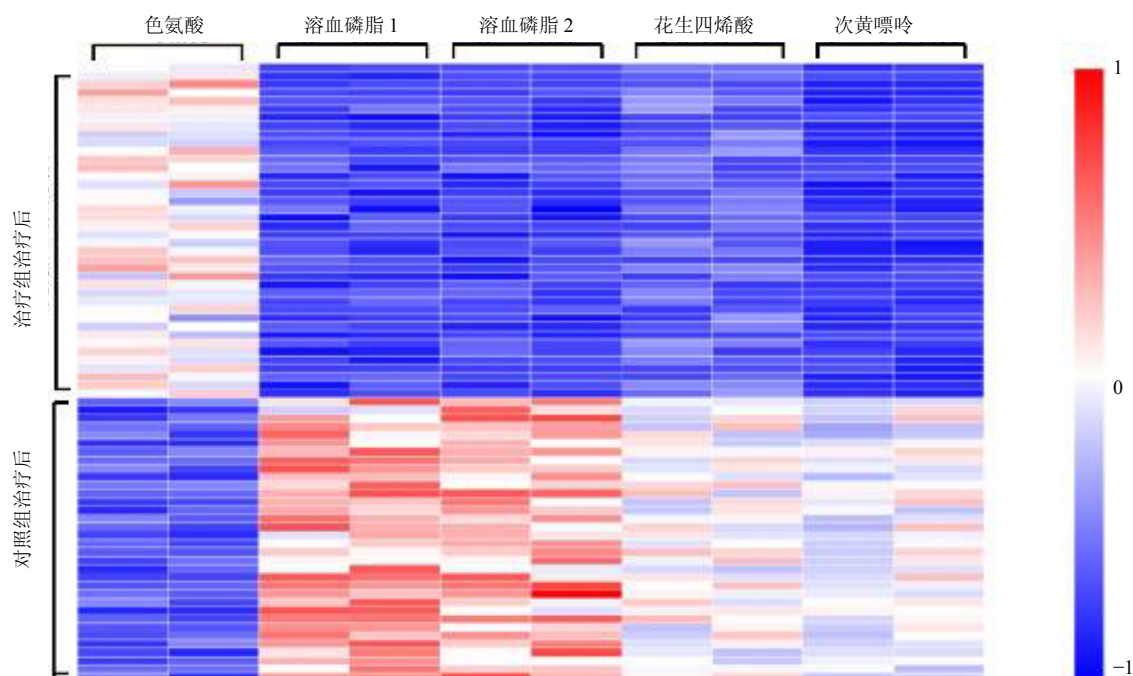


图 3 患者血清中次黄嘌呤、溶血磷脂、花生四烯酸及色氨酸表达差异热图

Fig. 3 Heatmap of metabolites of thermal hypoxanthine, lysophosphatide, arachidonic acid, and tryptophan in serum

表 4 两组血清代谢生物标记物

Table 4 Serum metabolite biomarkers in two groups

生物标记物	测得质量数/Da	理论质量数/Da	保留时间/min	化学式
次黄嘌呤	348.213 4	348.210 0	3.59	$C_{10}H_{13}N_4O_8P$
溶血磷脂 1	496.340 6	496.339 8	4.56	$C_{24}H_{50}NO_7P$
溶血磷脂 2	544.340 2	544.339 8	4.44	$C_{28}H_{50}NO_7P$
花生四烯酸	304.461 7	304.462 1	7.45	$C_{20}H_{32}O_2$
色氨酸	204.236 5	204.236 4	5.08	$C_{11}H_{12}N_2O_2$

表 5 两组血清代谢生物标记物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum metabolite biomarkers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	色氨酸	溶血磷脂 1	溶血磷脂 2	花生四烯酸	次黄嘌呤
对照	6.72 ± 1.04	30.61 ± 4.53	33.28 ± 5.38	15.84 ± 2.08	14.79 ± 3.43
治疗	$21.35 \pm 3.57^*$	$6.54 \pm 0.57^*$	$6.37 \pm 0.62^*$	$8.29 \pm 0.94^*$	$5.31 \pm 0.86^*$

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

3 讨论

葛根素注射液用于治疗不稳定型心绞痛在临床有较好效果, Gao 等^[7]通过 2015 年 10 月以前发表的葛根素注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性文章进行 Meta 分析, 结果显示葛根素注射液联

合常规药物与单独常规药物治疗效果优势明显, 且安全性较高。陆守荣等^[8]通过建立乳鼠心肌细胞氧化应激模型证实, 葛根素注射液可提高心肌细胞抗缺氧能力, 从而保护心肌细胞。目前葛根素注射治疗心血管疾病的研究和报道较多, 但大多为临床疗

效观察,对于葛根素注射液治疗心血管疾病的分子水平研究报道较少,有深入研究价值。

本研究通过对临床对比研究,发现应用葛根素治疗联合常规药物治疗不稳定型心绞痛在心电图和临床症状上疗效确切,这与俎德玲等^[9]的研究结果相同。陈少青等^[10]报道冠心病患者血清中 IL-6、TNF- α 、内脂素水平升高,其中由白脂肪分泌的内脂素不仅可促进外周血中 IL-6、TNF- α 的表达升高,还可刺激血管内皮产生 NF- κ B,激活 NF- κ B/VCAM-1 信号通路,招募白细胞聚集,参与早期动脉硬化形成^[11-12]。而 IL-6、TNF- α 不仅是早期反映动脉硬化的指标,而且可介导斑块趋于不稳定,增加心肌梗死发生的危险^[13]。IL-10 是目前公认的抗炎因子,可有效抑制血管平滑肌产生的炎症因子,并可促进软斑块硬化,在延缓动脉硬化的同时可有效减少血管不良事件的发生^[14]。本研究发现,葛根素注射液联合常规药物治疗降低不稳定型心绞痛患者血清中 IL-6、TNF- α 及内脂素水平的同时可有效提高 IL-10 在外周血中的水平,说明葛根素注射液可通过抗炎作用稳定冠状动脉斑、延缓冠心病疾病进展速度。NO、ET-1 同是血管内皮分泌的血管因子,ET-1 是目前已知的最强的血管收缩因子,而 NO 是重要的血管舒张因子之一,二者具有拮抗作用^[15]。本研究发现,冠心病患者血清中 NO 水平下降,ET-1 水平升高,而葛根素注射液联合常规治疗与单纯应用常规治疗相比,可明显升高外周血中 NO 水平,降低 ET-1 水平,这与秦汉等研究结果相似^[16]。说明葛根素注射液具有一定的扩张冠脉血管作用,从而改善心肌供血,减轻缺血对心肌的损伤,进而减轻不稳定型心绞痛患者临床症状及心电图等指标。

代谢组学是检测生物体内整体内源性代谢物变化的学科,可检测生物体内最微小化学分子的变化^[17]。为了深入发掘葛根素注射液治疗不稳定型心绞痛的机制,本研究检测了治疗组、对照组治疗后血清代谢组学的变化。持续而严重的心肌细胞缺氧后,可引起心肌细胞坏死、凋亡和自噬,死亡的心肌细胞破裂后,大量磷脂释放到血液中,在磷脂酶的作用下磷脂裂解成溶血磷脂,增加了血液中溶血磷脂的浓度;而心肌细胞核苷酸主要分解为次黄嘌呤和尿苷^[18]。本研究在常规治疗方案基础上应用葛根素注射液后,不稳定型心绞痛患者血清中溶血磷脂、次黄嘌呤水平减少,从核苷酸代谢角度说明葛

根素注射液改善血管内皮因子水平后,心肌缺血状态得到有效改善。色氨酸是人体必需氨基酸之一。色氨酸/犬尿氨酸代谢途径若过多分解,其中间产物喹啉酸、吡啶羧酸虽然可以诱导诱导型一氧化氮合酶(iNOS)合成增加,但却使 iNOS 生成的四氢生物蝶呤水平降低后,精氨酸在 iNOS 作用下生成 NO 水平降低^[19],从而使血管舒张力降低,诱发心绞痛等症状。本研究证实,加用葛根素注射液后,不稳定型心绞痛患者血清中色氨酸水平升高,说明葛根素注射液可能通过减少色氨酸/犬尿氨酸代谢途径的分解,增加了四氢生物蝶呤水平,进而使 NO 水平升高。已有研究报道,剧烈的心绞痛可刺激交感神经系统,使血中儿茶酚胺增高,致使机体合成所需物质效率降低,加快分解脂肪、糖元、脂肪酸,增加花生四烯酸在血液中的水平^[20],本研究发现葛根素注射液可降低不稳定型心绞痛患者血清中花生四烯酸水平,这可能是因为不稳定型心绞痛患者心绞痛等症状缓解,患者自身应激性降低,使脂代谢趋于正常。

综上所述,葛根素注射液可通过影响心肌细胞核苷酸代谢、氨基酸代谢和脂代谢,进而起到扩张血管、减少炎症因子水平、稳定斑块、改善心肌供血的作用,从而减轻不稳定型心绞痛患者症状临床,提高不稳定型心绞痛患者生存质量。

参考文献

- [1] 王国位,刘宏斌. 冠心病患者 426 例远期随访研究及影响因素分析 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21(4): 230-234.
- [2] 张培影,王忠良,刘敏,等. 葛根素注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(5): 3-5.
- [3] 连宝涛,徐景利,郭振浪,等. 葛根素注射液联合西药常规治疗心力衰竭疗效的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 189-194.
- [4] 陈吉萍,张峰,王宏涛. 葛根素注射液抗心肌缺血实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22): 2749-2753.
- [5] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛与非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-303.
- [6] 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.
- [7] Gao Z S, Wei B Z, Qian C. Puerarin injection for treatment of unstable angina pectoris: a meta-analysis and

- systematic review [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 14577-14594.
- [8] 陆守荣, 王 滨, 万鹤鸣, 等. 从氧化应激角度探讨葛根素注射液对心肌的保护作用机制 [J]. *医药导报*, 2012, 31(12): 1539-1541.
- [9] 俎德玲, 诸葛毅, 蒋一鸣, 等. 葛根素、血栓通注射液治疗心绞痛的效果比较 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(9): 2012-2014.
- [10] 陈少青, 单晓彤, 王伊林, 等. 口服银杏叶软胶囊辅助治疗冠心病患者血清炎症因子、氧化应激标志物及血浆内脂素水平变化 [J]. *山东医药*, 2016, 56(3): 44-45.
- [11] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, *et al*. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [12] Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2292-2301.
- [13] Ognjanovic S, Bryant-Greenwood G D. Pre-B cell colony enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(4): 1051-1058.
- [14] Zhang D F, Song X T, Chen Y D, *et al*. Prognostic performance of interleukin-10 in patients with chest pain and mild to moderate coronary artery heart lesions — an 8-year follow-up study [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(3): 244-251.
- [15] 韩 旭, 王高丹. 冠心病的发病机制及与内皮素、一氧化氮相关性研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11(11): 167-168.
- [16] 秦 汉, 胡志希, 李 琳, 等. 雪莲通脉丸对冠心病气虚血瘀证小鼠血管内皮细胞功能相关指标 ET-1、NO、ACE 的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(2): 25-28.
- [17] 王广基, 阿基业, 严 蓓, 等. 代谢组学研究冠心病中医分型的体内物质基础 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2009, 11(1): 127-133.
- [18] 孔 红, 朱鼎良. 色氨酸/犬尿氨酸代谢途径与心血管疾病 [J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(5): 433-435.
- [19] Jiang M, Kang L, Wang Y, *et al*. A metabonomic study of cardioprotection of ginsenosides, schizandrin, and ophiopogonin D against acute myocardial infarction in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 350.