

灵宝护心丹治疗原发性微血管性心绞痛的疗效观察

王海洋, 杨侃*, 白翠萍, 张晋玮, 张志良, 乔崇, 范春晖
南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 观察研究灵宝护心丹治疗原发性微血管性心绞痛的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2019 年 12 月—2022 年 6 月就诊于南阳市中心医院的原发性微血管性心绞痛患者 76 例, 按随机数字表法分为对照组 (38 例) 和治疗组 (38 例)。对照组患者给予冠状动脉粥样硬化性心脏病二级预防常规治疗, 治疗组在上述治疗基础上口服灵宝护心丹, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者西雅图心绞痛调查量表 (SQA) 评分、运动平板结果和冠脉血流储备 (CFR)。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.11%, 明显高于对照组 (71.05%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 SAQ 评分在各方面均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者运动平板总运动时间明显升高, 而 ST 段最大压低程度明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者运动平板结果改善均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CFR 指标比治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者冠脉血流储备情况显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 灵宝护心丹能够改善微血管性绞痛患者的临床症状, 提高冠脉血流储备, 增强运动耐量并改善患者生活质量。

关键词: 灵宝护心丹; 微血管性绞痛; 西雅图心绞痛调查量表; 运动平板试验; 冠状动脉血流储备

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1210-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.018

Clinical efficacy observation of Lingbao Huxindan in treatment of primary microvascular angina pectoris

WANG Haiyang, YANG Kan, BAI Cuiping, ZHANG Jinwei, ZHANG Zhiliang, QIAO Chong, FAN Chunhui
Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To observe and study the clinical efficacy and safety of Lingbao Huxindan in the treatment of primary microvascular angina pectoris. **Methods** Patients (76 cases) with primary microvascular angina pectoris in Nanyang Central Hospital from December 2019 to June 2022 were divided into control (38 cases) and treatment (38 cases) group according to random number table method. Patients in the control group were administered with routine treatment for secondary prevention of coronary atherosclerotic heart disease. Patients in the treatment group were administered with Lingbao Huxindan on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the SAQ scores, exercise treadmill results, and CFR in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 92.11%, which was significantly higher than that of the control group (71.05%, $P < 0.05$). After treatment, the SAQ score of the two groups was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and which of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total exercise time of treadmill was significantly increased, while the maximum depression of ST was significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the improvement of treadmill results in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CFR index in two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the coronary flow reserve in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lingbao Huxindan can improve the clinical symptoms of patients with microvascular angina pectoris, increase coronary blood flow reserve, enhance exercise tolerance and improve the quality of life of patients.

Key words: Lingbao Huxindan; microvascular angina; exercise treadmill results; exercise treadmill test; coronary flow reserve

收稿日期: 2023-11-19

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1312400)

作者简介: 王海洋, 副主任医师, 硕士, 主要从事心血管病治疗。E-mail: 312111267@qq.com

*通信作者: 杨侃, 主任医师, 主要从事心血管疾病治疗和临床相关研究。E-mail: yangkan9588@163.com

随着人民生活水平的提高,冠心病的发病人群日益增多,据欧洲心脏病学会(ESC)与欧洲经皮心血管介入学会(EAPCI)2020年联合颁布的专家共识统计,全球心绞痛患者约有1.12亿人^[1]。近年来,随着冠心病诊疗技术不断提高,冠脉造影和经皮冠状动脉介入技术日益进步,血流储备分数(FFR)技术以及腔内影像学检查(血管内超声、光学相干断层成像)均在冠状动脉介入治疗中得到了广泛应用,为缺血伴阻塞性冠状动脉疾病的患者带来了近远期的获益。然而临床诊疗中发现部分患者虽然存在典型心绞痛症状,冠脉造影并未显示心外膜冠状动脉显著狭窄病变^[2]。既往研究显示,70%具有典型心绞痛症状且接受介入性血管造影检查的患者无阻塞性冠脉病变^[1],此类患者大多为冠状动脉微血管疾病(CMVD),主要表现为典型心绞痛症状且运动平板试验阳性,但冠状动脉造影并未见冠状动脉明显狭窄病变,且可以排除冠状动脉痉挛引起心绞痛症状^[3]。微血管疾病引起的心绞痛因无法彻底解决病变本身,因此造成患者活动耐量下降、因病反复住院、经济花费增加,严重影响患者的心理健康和生活质量^[4]。病情如果不能得到有效控制,甚至可能诱发急性心肌梗死、心力衰竭等心血管不良事件^[5]。

在治疗上,这类患者无需行介入治疗,主要以药物治疗为主要目标,以缓解心绞痛症状。常用的药物有硝酸酯类药物、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等。既往有研究显示使用硝酸酯类药物和 β 受体阻滞剂可使80%患者的症状得到改善,但是钙离子拮抗剂的疗效不确切^[6]。Cannon等^[7]研究认为钙离子拮抗剂能明显减少微血管心绞痛患者的胸痛程度及发作次数,但另有研究表明钙离子拮抗剂对微血管心绞痛患者无明显疗效^[8]。 β 受体阻滞剂通过降低心肌氧耗减轻症状,然而对于冠状动脉微血管疾病患者的疗效不显著。以上均表明,这一类患者服用常规抗血小板、稳定斑块、扩张血管药物效果较差。灵宝护心丹具有强心益气、通阳复脉、芳香开窍、活血镇痛的功效,临床常用于治疗气虚血瘀所致的胸痹。研究发现灵宝护心丹可抑制炎症因子的表达、降低心肌组织炎症反应、减轻心肌缺血情况,从而缓解心肌细胞的损伤^[9-11]。本研究在常规化学药治疗基础上联用灵宝护心丹,以观察其治疗冠状动脉微血管疾病的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2019年12月—2022年6月南阳市中心医院收治的微血管性心绞痛住院患者76例,其中男37例,女39例,年龄32~76岁,平均年龄(62.3 ± 6.37)岁,吸烟史患者32例、高血压病史23例、糖尿病病史16例、高脂血症病史13例。本研究经伦理委员会审核批准,所有患者及家属均同意并签订知情同意。

1.2 诊断标准^[3]

根据《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》,冠状动脉微血管疾病的诊断标准:(1)典型劳力性心绞痛症状,发作情况下含服硝酸酯类药物效果不佳;(2)具有心肌缺血的客观证据(静息或符合状态下),表现为ST段压低、心肌代谢产物增多或心肌灌注缺损等,但心脏彩超未见阶段性室壁运动异常;(3)有创或无创冠状动脉血流储备 <2.0 ;(4)冠状动脉造影无明显心外膜下冠状动脉狭窄($<20\%$);(5)排除其他心脏疾病和非心源性胸痛。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:(1)18~80岁;(2)符合《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》的诊断标准;(3)自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)年龄 <18 岁或 >80 岁;(2)近3个月有消化道出血病史;(3)出血性疾病或凝血障碍;(4)近期有创伤或重大手术史;(5)严重的呼吸系统疾病;(6)合并严重肝肾功能障碍;(7)甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退者;(8)临床资料不全者。

1.4 药物

灵宝护心丹由雷允上药业集团有限公司生产,规格0.08 g/10丸,产品批号RA05002。

1.5 分组及治疗方法

按照随机数字表随机将患者分为对照组(38例)和治疗组(38例)。其中对照组男19例,女19例;年龄39~76岁,平均年龄(61.90 ± 6.75)岁;其中合并吸烟史15例,高血压病史11例,糖尿病患者7例,高脂血症患者6例。治疗组男18例,女20例;年龄32~73岁,平均年龄(62.70 ± 5.63)岁;合并吸烟史17例,高血压病史12例,糖尿病患者9例,高脂血症患者7例。两组患者的年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、高脂

病史比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组给予常规冠心病二级药物治疗，包括阿司匹林片、他汀类、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、尼可地尔等。治疗组在上述治疗基础上口服灵宝护心丹，4粒/次，3次/d。两组患者均连续治疗4周。在治疗周期内不可联用其他同类治疗冠心病的中药或中成药，原先治疗基础疾病（如高血压、糖尿病）的药物保证剂量不变或酌情减量。治疗4周后分别比较各项指标。

1.6 临床疗效评价标准^[12]

显效：临床症状消失或明显减轻，心绞痛发作次数及程度减轻 $\geq 80\%$ ，或心绞痛无发作，无需硝酸甘油；有效：临床症状缓解， $50\% \leq$ 心绞痛发作次数及程度减轻 $< 80\%$ ，硝酸甘油用量减少大于50%；无效：临床症状未见改善或加重，心绞痛发作次数 $< 50\%$ ，硝酸甘油用量减少小于50%。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 西雅图心绞痛调查量表 (SAQ) 观察心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、躯体受限程度、治疗满意度以及疾病认知程度。共分大项19条目，总分为100分，评分越高，说明患者生活质量及机体功能状态越好^[13]。每周通过微信或电话随访的方式进行随访并记录结果。

1.7.2 经胸超声心动图 通过经胸超声来测定冠状动脉血流储备 (CFR)，主要测定舒张期峰值血流速度比值 (D/R PDV) 及收缩期峰值血流速度比值 (D/R PSV) 的检测及比较，以评估冠脉血流改善情况。在基线、治疗4周后进行检查。

1.7.3 心电图运动平板试验 记录运动负荷试验过程中，运动的总时间以及 ST 段压低的最大程度。在基线、治疗4周后进行检查。运动平板试验阳性判定标准：运动过程中 R 波占优势的导联上 ST 段下移 ≥ 0.1 mV 且持续 2 min，或在原 ST 段下移导联上再下移 ≥ 0.1 mV 且持续 ≥ 2 min。平板运动试

验终止标准：(1) 胸部不适症状加重，患者无法忍受；(2) 严重心律失常，如频发多形性室性早搏、室性心动过速、二度及以上房室传导阻滞等；(3) ST 段压低 ≥ 0.2 mV 或 T 波倒置；(4) 收缩压 ≥ 230 mmHg (1 mmHg = 133 Pa) 或/和舒张压 > 115 mmHg，或收缩压下降 ≥ 15 mmHg；(5) 心率降低 > 25 次/min 或达到最大目标心率。

1.8 不良反应观察

主要观察的不良反应内容包括心悸、多汗、食欲下降、恶心、呕吐、头晕、头痛等。

1.9 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 19.0 软件，计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验，符合正态分布的计量资料数据，采用方差分析，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者的总有效率为 92.11%，明显高于对照组 (71.05%)，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 SAQ 评分比较

治疗后，两组疾病主观感受评分、心绞痛发作情况评分、心绞痛稳定情况评分、躯体活动受限情况评分、治疗满意程度评分均明显高于同组治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗后治疗组 SAQ 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组运动平板结果比较

治疗后，两组运动平板总运动时间明显升高，而 ST 段最大压低程度明显下降 ($P < 0.05$)，且治疗组在总运动时间和 ST 段压低最大程度方面的改善均显著优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组冠脉血流储备比较

治疗后，两组患者 D/R PDV、D/R PSV 比治疗前明显升高 ($P < 0.05$)，且治疗后治疗组患者冠脉血流储备情况显著高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	12	15	11	71.05
治疗	38	19	16	3	92.11*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组 SAQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on SAQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SAQ 评分			
			疾病主观感受	心绞痛发作情况	心绞痛稳定情况	躯体活动受限情况
对照 38	治疗前	50.76±6.43	71.87±7.34	68.39±6.42	64.63±5.31	68.23±6.38
	治疗后	60.86±8.07*	82.98±7.32*	79.63±9.85*	78.38±9.89*	80.64±7.19*
治疗 38	治疗前	50.94±6.28	71.06±7.65	70.39±4.72	63.17±7.59	64.27±5.13
	治疗后	73.86±9.54*▲	93.47±6.47*▲	81.36±7.49*▲	81.27±9.47*▲	84.15±7.36*▲

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 3 两组运动平板结果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on exercise treadmill results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	总运动时间/s		ST 段压低最大程度/mV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	342±107	471±72*	1.2±0.4	0.7±0.2*
治疗	38	347±109	539±78*▲	1.1±0.3	0.6±0.1*▲

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 两组冠脉血流储备比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on CFR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	D/R PDV		D/R PSV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	1.67±0.28	2.02±0.28*	1.50±0.23	2.01±0.22*
治疗	38	1.62±0.21	2.38±0.31*▲	1.51±0.25	2.26±0.23*▲

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.

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组有 3 例不良反应发生, 不良反应发生率为 7.89%; 对照组发生 2 例不良反应, 不良反应发生率为 5.26%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

关于冠状动脉微血管疾病的研究, 已有 50 多年的历史, 1967 年 Lidoff 首次提出了该类疾病的特点^[14]。随后的研究中, 先后提出了“X 综合征”“微血管性心绞痛”等概念^[14-15]。2010 年, Lanza 等^[16]为了与继发性微血管性心绞痛相鉴别, 提出微血管心绞痛这一概念, 并将其分为稳定性和不稳定性 2 种类型。2013 年 ESC 将微血管心绞痛纳为冠心病的临床类型^[17]。中华医学会于 2017 年 3 月颁布了《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》^[3]。研究发现, 冠状动脉微血管疾病的发生机制是因微血

管结构或/功能障碍引起的心肌缺血表现^[18], 可能由下列因素引起: (1) 结构性异常: 血管内膜增厚、微血管狭窄引起心肌缺血; (2) 功能性异常: 氧化应激反应造成动脉粥样硬化及一氧化氮生成减少引起的微血管舒张功能异常^[19-21]、内皮细胞依赖性血管舒张异常^[22]、血管活性物质刺激引起的血管舒张功能异常^[23], 这些原因都可导致微血管舒张功能异常, 从而造成弥漫性微血管缩窄, 导致心肌缺血, 从而出现心绞痛症状; (3) 其他血管外因素: 主要包括心肌组织水肿或心室肥厚导致弥漫性微血管受压, 导致冠脉弥漫性狭窄; 此外, 大量吸烟、肥胖, 代谢综合征、高血压等患者发病率也会大大升高^[24]; 同时, 雌激素缺乏的围绝经期及绝经后女性更易出现, 侧面表明了冠状动脉微血管疾病的发生与雌激素缺乏有关^[25]。

目前冠状动脉微血管疾病的临床治疗常用药物

主要包括 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类药物等,以改善患者血管内皮功能、舒张血管、减轻心肌耗氧量;此外也可使用他汀类药物改善动脉粥样硬化,以达到改善心肌供血目的^[26]。然而单纯使用西医治疗临床疗效仍无法达到预期,中医药注重辨证论治,在防治微血管心绞痛领域具有独特的优势^[27]。中医学认为微血管心绞痛属于“胸痹”范畴,主要病机为心脉痹阻^[28]。毕颖斐等^[29]通过 Delphi 法在全国范围内进行专家咨询和研究,发现微血管心绞痛的中医证候要素主要包含血瘀、气滞、气虚、痰浊等。灵宝护心丹由人工麝香、人工牛黄、冰片、蟾酥、丹参、苏合香、红参、三七、琥珀组成,方中药物大多归属心经,有强心益气、通阳复脉的功效,还有芳香开窍、活血镇痛的作用,临床主要用于气虚血瘀型的胸痹^[30]。药理学研究发现灵宝护心丹可能通过调控多种信号通路,抑制白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等炎症因子的表达,降低心肌组织炎症反应,减轻心肌缺血情况,从而缓解心肌损伤^[9-11]。Han 等^[31]通过成分-靶点-通路的网络药理学研究,发现灵宝护心丹可能通过调控肾上腺素能受体、钙离子通道及相关代谢酶的作用,从而调节血管收缩/舒张平衡,改善心功能,并参与心肌缺血预处理,避免心肌细胞缺血而造成心肌损伤。Huang 等^[32]分析了灵宝护心丹药效成分及体内代谢产物,并根据分子对接结果,发现肉桂酸酯和隐丹参酮(及其衍生物)与 HCN4 结合的亲和力最高,人参皂苷(及其衍生物)和三七皂苷(及其衍生物)与 SCN5A 结合的亲和力最高,HCN4 和 SCN5A 基因在哺乳动物心脏发育和动作电位启动的过程中起到了非常重要的作用。

本研究发现常规基础上联合灵宝护心丹治疗 1 个月后可以显著缓解患者临床症状,提高治疗有效率。结果表明,治疗组的总有效率(92.11%)显著高于对照组(71.05%, $P<0.05$);且经治疗后,治疗组患者的运动平板总时间、ST 段压低最大程度较对照组均得到了显著的改善($P<0.05$);同时治疗后治疗组冠脉血流储备也有明显改善。以上结果可能与灵宝护心丹组方的活血化瘀功效有关,在一定程度上验证了灵宝护心丹在心绞痛领域的作用。此外,本研究发现灵宝护心丹对于缓解患者焦虑抑郁状态也有一定的作用。治疗组患者经治疗后,SAQ 评分在疾病主观感受、心绞痛发作情况、心绞痛稳定情况、躯体活动受限情况、治疗满意程度 5 个方

面的评分均显著优于对照组($P<0.05$)。同时两组患者治疗后不良反应差异无统计学意义,提示服用灵宝护心丹安全性较好。

综上所述,灵宝护心丹联合化学药常规治疗冠状动脉微血管疾病具有改善冠脉微血管供血、减轻心绞痛症状、提高活动耐量、改善生活质量的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kunadian V, Chieffo A, Camici P G, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3504-3520.
- [2] Patel M R, Peterson E D, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(10): 886-895.
- [3] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430.
- [4] Maddox T M, Stanislawski M A, Grunwald G K, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2014, 312(17): 1754-1763.
- [5] Vidal-Perez R, Abou Jokh Casas C, Agra-Bermejo R M, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions [J]. *World J Cardiol*, 2019, 11(12): 305-315.
- [6] 吕萍. 微血管性心绞痛诊治的研究进展 [J]. *广东医学*, 2003, 24(2): 212-213.
- [7] Cannon R O, Watson R M, Rosing D R, et al. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve [J]. *Am J Cardiol*, 1985, 56(4): 242-246.
- [8] Sütsch G, Oechslin E, Mayer I, et al. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina [J]. *Int J Cardiol*, 1995, 52(2): 135-143.
- [9] 谭宇, 柴华, 马晓娟. 灵宝护心丹对心肌梗死大鼠心肌 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(1): 90-96.
- [10] 谭宇, 史大卓, 柴华, 等. 基于网络药理学探究灵宝护心丹治疗急性心肌梗死的潜在机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(7): 1057-1069.

- [11] Tan Y, Bie Y L, Chen L, *et al.* Lingbao Huxin pill alleviates apoptosis and inflammation at infarct border zone through SIRT1-mediated FOXO1 and NF- κ B pathways in rat model of acute myocardial infarction [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(4): 330-338.
- [12] 国家药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物治疗冠心病心绞痛和女性更年期综合征临床研究技术指导原则的通知 [EB/OL] (2011-07-08) <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20110708113101528.html>.
- [13] 刘同想, 孔素平, 廖忠友, 等. 西雅图心绞痛调查量表对冠心病患者机体功能及生活质量的评估研究 [J]. 中国行为医学科学, 1997(2): 127-129.
- [14] Melikian N, De Bruyne B, Fearon W F, *et al.* The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X) [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008, 50(4): 294-310.
- [15] Cannon R O 3rd. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(10): 877-885.
- [16] Lanza G A, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management [J]. *Circulation*, 2010, 121(21): 2317-2325.
- [17] Members T F, Montalescot G, Sechtem U, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [18] Camici P G, Crea F. Coronary microvascular dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 830-840.
- [19] Ford T J, Rocchiccioli P, Good R, *et al.* Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(46): 4086-4097.
- [20] Ford T J, Yii E, Sidik N, *et al.* Ischemia and No obstructive coronary artery disease: Prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(12): e008126.
- [21] Ong P, Camici P G, Beltrame J F, *et al.* International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250: 16-20.
- [22] Sodha N R, Boodhwani M, Clements R T, *et al.* Coronary microvascular dysfunction in the setting of chronic ischemia is independent of arginase activity [J]. *Microvasc Res*, 2008, 75(2): 238-246.
- [23] Dugaucquier L, Feyen E, Mateiu L, *et al.* The role of endothelial autocrine NRG1/ERBB4 signaling in cardiac remodeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2): H443-H455.
- [24] Vancheri F, Longo G, Vancheri S, *et al.* Coronary microvascular dysfunction [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2880.
- [25] Brar V, Gill S, Cardillo C, *et al.* Sex-specific effects of cardiovascular risk factors on endothelium-dependent dilation and endothelin activity in middle-aged women and men [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121810.
- [26] 曹博涵, 吴光哲. 冠状动脉微血管疾病的研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2018, 27(10): 1024-1028.
- [27] 张冰睿. 微血管性心绞痛中医研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(4): 389-392.
- [28] 姜众会, 高铸烨. 中医药防治稳定型冠心病的特色 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 243-245.
- [29] 毕颖斐, 毛静远. 冠心病稳定性心绞痛与微血管性心绞痛中医证候要素调查 [J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(5): 498-501.
- [30] 傅斌, 范姝, 万军, 等. 灵宝护心丹联合参松养心胶囊治疗窦性心动过缓的临床观察 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2182-2186.
- [31] Han H G, Li Z Q, Ouyang J F, *et al.* Mechanism of Lingbao Huxin Dan (灵宝护心丹) in the treatment of bradyarrhythmia complicated with coronary heart disease: a network pharmacology analysis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(5): 1001-1009.
- [32] Huang F, Wang Z Y, Wang L L, *et al.* Chemical components characterization and *in vivo* metabolites profiling of Lingbao Huxin Dan by gas chromatography-mass spectrometry and ultra-high-performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2024, 47(1): e2300233.

[责任编辑 金玉洁]