

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

任建勋¹, 李磊¹, 尹云泽², 金兆祥², 郭浩¹, 刘建勋^{1*}, 史跃¹, 马彦雷¹

1. 中国中医科学院西苑医院 基础医学研究所, 北京 100091

2. 天津中新药业集团股份有限公司 乐仁堂制药厂, 天津 300112

摘要: **目的** 观察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。**方法** 将 24 只小型猪随机分为假手术组、心肌缺血气阴两虚证模型组、通脉养心丸 (0.36 g/kg) 组和生脉胶囊 (0.14 g/kg) 组, 每组 6 只。除假手术组外, 其他各组采用介入技术球囊封堵冠状动脉左前降支 30 min 后撤出球囊进行再灌注损伤。术后给药 4 周, 检测各组动物无创血流动力学改变; 根据症状分级评分方法, 分析各组动物冠心病气阴两虚证舌象和脉象评分的变化; 数码拍照方法检测各组动物舌面色泽变化; 采用伊文思蓝和 TTC 染色分析心肌缺血和梗死面积。**结果** 与假手术组比较, 模型组小型猪心脏缺血区和梗死区的面积明显增加, 心输出量 (CO)、每搏输出量 (SV) 均明显降低, 而血管外周阻力 (SVR) 和左室做功 (LCW) 上升, 同时舌面色泽出现异常, 相应的舌象和脉象评分明显增加 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 通脉养心丸和生脉胶囊可明显降低小型猪心肌梗死和缺血面积, 增加 CO 和 LCW, 同时舌面色泽变化接近正常, 相应的舌象和脉象评分明显降低; 通脉养心丸还可降低 SVR ($P < 0.01$)。**结论** 小型猪心肌缺血再灌注损伤后期表现出部分气阴两虚证的特点, 通脉养心丸能够改善冠心病气阴两虚证小型猪舌和脉象的变化, 保护心肌组织, 恢复心脏血流动力学的异常状态。

关键词: 通脉养心丸; 心肌缺血再灌注损伤; 气阴两虚; 小型猪; 血流动力学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)07-1612-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.019

Intervening effects of Tongmai Yangxin Pills on miniature pigs with syndrome of deficiency of both *qi* and *yin* in later stage of myocardial ischemia reperfusion injury

REN Jian-xun¹, LI Lei¹, YIN Yun-ze², JIN Zhao-xiang², GUO Hao¹, LIU Jian-xun¹, SHI Yue¹, MA Yan-lei¹

1. Institute of basic medical sciences of Xiyuan hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

2. Tianjin Lerentang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300112, China

Abstract: **Objective** To observe the intervening effects of Tongmai Yangxin Pills on miniature pigs with syndrome of deficiency of both *qi* and *yin* in later stage of myocardial ischemia reperfusion injury. **Methods** A total of 24 miniature pigs were randomly divided into the sham-operated group, the model group (syndrome of deficiency of both *qi* and *yin* in myocardial ischemia), the Shengmai Capsules group (0.14 g/kg), and Tongmai Yangxin Pills groups (0.36 g/kg) with six pigs in each group. Except for the sham-operated group, the left anterior descending artery in other groups had been occluded for 30 min by inflation balloons and arterial reperfusion injury was acquired by withdraw balloons. After the operation, the groups were administered with drugs for four weeks. The parameters of noninvasive hemodynamics were measured at the end of study. The tongue color was recorded by digital camera. The tongue and pulse manifestation of the miniature pigs were evaluated according to the symptom-graded scoring method. The size of myocardial ischemia and infarction was analyzed by Evens and TTC staining. **Results** Compared with the sham-operated group, the area of myocardial ischemia and necrosis in the model group increased significantly. The noninvasive hemodynamics showed a reduction in cardiac output (CO) and stroke volume (SV), an augment in systemic vascular resistance (SVR) and left cardiac work (LCW) of the model group compared with the sham-operated group. Moreover, the scores of tongue and pulse manifestation were also significantly increased in the model group with abnormal color of tongue ($P < 0.05$, 0.01). Compared with the model group, Shengmai Capsules and Tongmai Yangxin Pills reduced the area of myocardial ischemia and infarction, increased the values of CO and SV, decreased the scores of tongue and pulse manifestation and improved tongue color ($P < 0.05$, 0.01). In addition, Tongmai Yangxin Pills also reduced SVR ($P < 0.01$). **Conclusion** The syndrome of

收稿日期: 2017-09-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573650); 中国中医科学院西苑医院苗圃课题 [XYKY-MP (2013)-32]

*通信作者 刘建勋, 研究员, 研究方向为心脑血管药理学。Tel: (010)62835601 E-mail: liujx0324@sina.com.cn

deficiency of both *qi* and *yin* in mini pigs could be partly manifested in later stage of myocardial ischemia reperfusion injury. Tongmai Yangxin Pills can improve tongue and pulse signs, protect myocardial tissue, and recover abnormal hemodynamics, which can establish foundation for the further clinical application.

Key words: Tongmai Yangxin Pills; myocardial ischemia reperfusion injury; deficiency of both *qi* and *yin*; miniature pigs; hemodynamics

近年来随着社会居民饮食结构的改善和生活方式的变化,冠心病的发病和死亡率逐年升高,且发病人群也呈现年轻化的趋势。气虚血瘀和气阴两虚证分别是冠心病的主要证型^[1],从虚证分型的角度看,则以气虚及气阴两虚居多。特别是体现在冠心病心肌缺血后期病理过程中由于心功能的下降而引起的机体重要脏器灌注下降、功能和结构的异常变化所表现出的一系列症状和体征。目前对于冠心病后期气阴两虚证的研究多围绕临床表现、对证治疗以及在此基础上进行客观生物学基础的研究,这些研究为冠心病气阴两虚病证结合动物模型的建立提供了思路和方法^[2]。但是中医药理论体系决定了疾病证候动物模型并不等同或接近于现代医学疾病模型的病理生理过程。冠心病气阴两虚病证动物模型除内在病理指标的变化外,还需要尽可能体现出中医“有诸内,必形诸外”的思维模式以及在此基础上“方证相应”的研究方法。本研究依据当前冠心病气阴两虚证临床研究现状,尝试建立能够模拟临床特征的小型猪心肌缺血再灌注后期气阴两虚证动物模型,并采用通脉养心丸和生脉胶囊分别进行干预,从“以方测证”的角度评价模型的合理性以及益气养阴代表方药的作用效果和特点,为临床有效防治冠心病奠定基础。

1 材料

1.1 实验动物

中国实验小型猪 (CEMS) 24 头,雌雄均可,体质量 20~25 kg,由北京北七家美乐养殖场提供,合格证号 SCXK (京) 2013-0005。

1.2 药品与试剂

通脉养心丸,规格为每 10 丸重 1 g,由天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂提供,批号 C107074;生脉胶囊,0.3 g/粒,由浙江杭州正大青春宝药业有限公司提供,批号 1408001;氯化三苯基四氮唑 (TTC),美国 Amresco 公司,批号 4319B320;伊文思蓝 (EB),美国 Sigma 公司,批号 00801KHV。

1.3 仪器

MP150 多导生理信息分析系统,美国 Biopac 公司;自制 30 点体表心电图;BV Pulsera 型 C 型臂

X 光机,荷兰飞利浦公司;速交换 PTCA 球囊扩张导管,美国 Boston 公司;导引导丝、6F Cordis 血管造影导管和球囊,均由美国 Abbott 公司提供;ICECL31 R 低温离心机,美国 Thermo 公司;TEC-7621C 型心电监护仪,日本光电株式会社;Vivid S5 彩色超声诊断仪,美国 GE 公司;Transilluminator 2020D 数码成像系统,美国 Cold Spring 公司;HMIAS-2000 病理图像分析系统,北京利金阳科技发展有限公司。

2 方法

2.1 模型的制备^[3]

小型猪耳 iv 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉后,分离右侧颈总动脉,结扎远心端,置入 6F 动脉鞘管,从动脉鞘的侧管注入肝素 200 U/kg。在 C 型臂 X 光机视野下,以 6F 35L 右冠导引导管置于左冠状动脉开口行左冠状动脉造影,观察猪冠状动脉的分布情况。冠状动脉前降支拉伤使用快速交换 PTCA 球囊扩张导管。冠脉造影后置入交换导丝,分别将导丝置入冠状动脉前降支 (LAD) 中部,球囊导管 (球囊-管径 1.3:1) 经导丝进入 LAD 中部,视情况打压 8~12 atm (1 atm=1.013×10⁵ Pa) 以封堵 LAD,持续 30 min 后减压撤除球囊。术中连续心电监护。撤除导丝、球囊后,无菌缝合,术后给予抗生素防止感染,单笼喂养。术中连续心电监护。

2.2 动物分组及给药方案

24 只小型猪随机分为 4 组 (每组 6 只,雌雄各半),分别为假手术组 (进行冠状动脉血管造影,但不进行冠状动脉 LAD 血管封堵)、心肌缺血气阴两虚证模型组 (冠状动脉 LAD 血管封堵后再灌注)、通脉养心丸组 (冠状动脉 LAD 血管封堵后再灌注,并给予通脉养心丸 0.36 g/kg,剂量相当于临床等效剂量)、生脉胶囊组 (冠状动脉 LAD 血管封堵后再灌注,并给予生脉胶囊 0.14 g/kg)。术后第 2 天每天上午分别将不同药物拌于饲料中喂养,喂养人监视小型猪将伴有药物的少量饲料全部吃完,每天 1 次,连续给药 4 周。

2.3 指标检测

2.3.1 舌象分析 实验第 5 周,小型猪麻醉后水平俯卧于特制的可移动平台上,由一名助手用手掰开

小型猪的嘴令其暴露舌头,由另外一名助手用无齿镊夹住舌尖约 1 cm 处将猪舌轻轻展平,拍摄舌面。采集舌底时,将小型猪体位改为仰卧,其他与采集舌面时方法相同。舌象照片输出 JPG 格式,用 Adobe Photoshop CS5 软件选取舌体区域 3 点,获得红(*R*)、绿(*G*)、蓝(*B*)数值。

2.3.2 无创血流动力学参数测定 在不同时间点分别记录无创血流动力学指标,包括心输出量(*CO*)、每搏输出量(*SV*)、外周血管阻力(*SVR*)以及左心做功(*LCW*)。经过改装的针式电极分别固定于小型猪的两侧颈部和肋下缘中点等 8 个部位,以上血流动力学参数分别记录于无创血液动力学监测系统(BioZ 公司,美国)。实验过程中的动物心电监护记录于心电监护仪(TEC-7621C, Nihon 公司)。

2.3.3 心肌缺血程度分析 实验结束后于冠状动脉左前降支球囊所处位置穿线,结扎冠状动脉左前降支,于心尖位置向心室内注入 2%伊文思蓝(1 mL/kg)。约 1 min 后取出心脏,用冷冻生理盐水冲洗后,于结扎线以下按顺序将心肌切成 4~5 mm 厚的横断面切片(5 片),将心肌切片放入 37 °C 温育的 1% TTC 溶液(pH 7.4)中 30 min。以病理图像分析系统描记心室面积、缺血面积和梗死面积。

2.3.4 中医舌象评分 进行数码拍照模拟病理图像分析进行舌象及舌下脉络评分,0 分:舌质淡红,苔薄白;1~2 分:舌质暗或舌下脉络紫胀,苔腻或黄或白滑;3~4 分:舌质紫暗或舌下脉络紫胀,苔腻或黄或白滑;5~6 分:舌质紫暗、紫斑或舌下脉络紫胀,苔腻或黄或白滑。

2.3.5 中医脉象评分 通过记录无创血流动力学指标,包括心率(*HR*)、*CO*、*SV*、*SVR*、*LCW* 5 项主要参数进行脉象评分。0 分:上述参数基本与假手术组无统计学差异;1~2 分:上述参数有 1~2 项出现与假手术组有显著性差异;3~4 分:上述参数有 3~4 项出现与假手术组有显著性差异;5~6 分:上述参数有 5~6 项出现与假手术组有显著性差异。

2.3.6 数据统计分析 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 One-Way ANOVA(单因素方差分析)方法,方差齐性应用 Student-Newman-Keuls 检验,方差不齐采用 Tamhane's *T2* 检验。

3 结果

3.1 动物整体外在表现的变化

实验 5 周(手术 4 周)后,与假手术组比较,模型组小型猪精神不振,萎靡,唤食活动度降低,

皮肤被毛杂乱、无光泽,抓取时反应差,挣扎力弱,叫声低沉,进食、饮水量减少,麻醉后观察到口腔黏膜苍白。其余各组小型猪相对模型组精神略有好转,进食量基本正常,抓取时逃脱反应力较强,吼声响亮,其余未观察到异常改变。但是个别小型猪仍表现类似模型组的外在征象。

3.2 舌象变化

从舌面外观看,心肌缺血前,各组小型猪舌面色泽淡红、舌面湿润;实验 5 周(手术 4 周)后,模型组小型猪舌面略干白,偏暗;与假手术组比较,模型组 *R* 值明显减小($P < 0.01$)。与模型组比较,通脉养心丸组及生脉胶囊组 *R* 值明显升高($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 各组小型猪给药 4 周后舌象 *R*、*G*、*B* 值变化($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Values of *R*, *G*, and *B* in tongue of miniature pigs after four weeks administration in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	<i>R</i> 值	<i>G</i> 值	<i>B</i> 值
假手术	—	191 ± 5	137 ± 2	139 ± 4
模型	—	179 ± 4**	138 ± 5	138 ± 5
通脉养心丸	0.36	191 ± 3 ^{##}	136 ± 3	137 ± 9
生脉胶囊	0.14	192 ± 4 ^{##}	134 ± 5	135 ± 5

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{##} $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs Sham group; ^{##} $P < 0.01$ vs model group

3.3 无创血流动力学参数变化

与假手术组比较,模型组小型猪 *CO*、*SV* 值均明显降低,而 *SVR* 和 *LCW* 则增加($P < 0.01$);与模型组比较,通脉养心丸组小型猪 *CO* 明显升高而 *SVR* 降低($P < 0.05$ 、 0.01)。同时生脉胶囊组小型猪 *CO* 和 *LCW* 也明显升高($P < 0.05$)。结果见表 2。

3.4 心肌缺血程度变化

与假手术组比较,模型组小型猪心肌出现明显的缺血性变化(组织颜色变浅),心肌梗死区明显增加,缺血区面积/心室面积、梗死区面积/心室面积均明显增加($P < 0.01$)。与模型组比较,生脉胶囊组、通脉养心丸组小型猪心肌缺血区面积/心室面积、梗死区面积/心室面积均明显降低($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 3 和图 1。

3.5 舌象与脉象评分

与假手术组比较,模型组小型猪舌象和脉象评分明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,通脉养心丸及生脉胶囊组小型猪的舌象和脉象评分则有一定

表 2 各组小型猪无创血流动力学参数的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Changes on parameters of noninvasive hemodynamics of miniature pigs in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	CO/(L·min ⁻¹)	SV/(mL·次 ⁻¹)	SVR/(kPa·s·L ⁻¹)	LCW/(kg·m)
假手术	—	1.85±0.29	12.51±4.97	674.1±253.2	1.68±0.76
模型	—	0.51±0.14**	4.89±1.95**	1 690.0±382.5**	0.69±0.13**
通脉养心丸	0.36	0.72±0.20 [#]	6.09±1.78	985.5±264.1 ^{##}	0.97±0.23 ^{##}
生脉胶囊	0.14	0.78±0.19 [#]	6.15±2.67	1 395.9±547.1	0.89±0.27 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$, 下同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs Sham group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group, same as below

表 3 各组小型猪心肌缺血面积的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Area of myocardial ischemia of miniature pigs in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	缺血区面积/心室面积	梗死区面积/心室面积
假手术	—	—	—
模型	—	0.44±0.15**	0.23±0.04**
通脉养心丸	0.36	0.21±0.12 ^{##}	0.17±0.03 ^{##}
生脉胶囊	0.14	0.18±0.15 ^{##}	0.14±0.04 ^{##}

程度的下降 ($P < 0.05$ 、 0.01)。其余各组与模型组比较, 舌象和脉象评分变化不显著。见表 4。

4 讨论

气阴两虚证是冠心病的常见证型^[4], 特别是对于心肌缺血再灌注损伤后心功能不全所引起的体循环灌注不足的病理状态。笔者认为心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞丧失导致心功能下降, 一定程度上体现了心气虚的状态。同时在机体体循环长期有效灌注不足状态下, 必然引起血管内和组织间隙液体

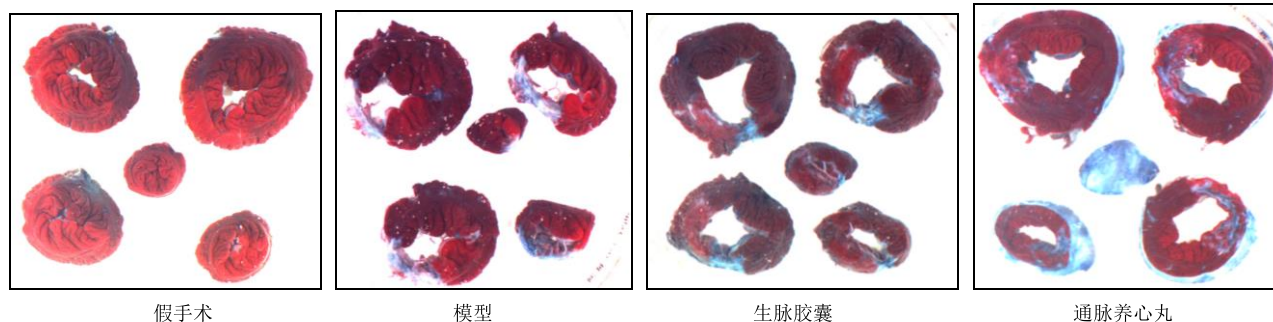


图 1 各组小型猪心肌组织 TTC 染色

Fig. 1 TTC staining of myocardial tissues of miniature pigs in each group

表 4 各组小型猪舌象与脉象评分 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Scores of tongue and pulse manifestation of miniature pigs in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	舌象评分	脉象评分
假手术	—	1.17±0.75	1.33±0.81
模型	—	4.50±1.08**	4.17±0.75**
通脉养心丸	0.36	2.67±0.82 ^{##}	2.33±0.82 ^{##}
生脉胶囊	0.14	3.33±1.03 [#]	2.17±0.75 ^{##}

循环失调, 二者作为关键的病理环节共同参与了气虚不化津、气阴两虚的病机演化过程。已有冠心病气阴两虚证的文献研究显示, 冠心病气阴两虚证临床主要表现在胸闷、胸痛、气短、倦怠懒言、面色少华、头晕目眩、舌红少苔和脉细数等四诊症状变

化方面, 并且可通过症状积分标准显示患病的严重程度, 同时根据症状的改善程度评价治疗药物的治疗效果^[5-8]。在临床病理当中, 冠状动脉造影作为诊断冠心病的“金标准”已经得到公认, 但是心气虚患者研究显示心肌缺血后左室泵功能明显减弱, 表现在 SV、心脏指数和 CO 明显降低等方面^[9-10]。以上的临床研究结果对于尝试探索冠心病气阴两虚证有重要的指导价值。

本研究根据既往病证结合动物模型“拟临床”研究思路与方法^[11], 采用小型猪作为研究对象。小型猪体型较小, 与人类在生理、生化和解剖学方面都有许多共同之处^[12]。在研究中通过冠状动脉血管介入的方法, 利用球囊加压封堵阻断冠状动脉前降支的血流供应及随后血管再灌注, 诱导心室大面积

缺血和梗死, 心功能下降, 模拟临床冠心病的病理过程。长时间心肌损伤、坏死和心肌舒缩能力异常必然导致心室重构, 进一步使心脏功能恶化, 表现在心脏血流动力学紊乱以及外周体征如舌象、脉象的变化之中。结果显示模型组小型猪在心肌缺血再灌注损伤 4 周后, 心脏缺血区和梗死区的面积明显增加, CO、SV 均明显降低, 而 SVR 和 LCW 上升, 同时舌面色泽出现异常, 相应的舌象和脉象评分明显增加, 这些均提示小型猪心肌缺血再灌注损伤后长期心功能的下降引起的类似气阴两虚证的体征和病理生理改变。本研究同时通过“以方测证”方法, 采用生脉胶囊和通脉养心丸做为冠心病气阴两虚证的对证治疗用药。生脉胶囊是防治气阴两虚证的代表方, 由人参、麦冬和五味子共 3 味药组成, 具有益气复脉、养阴生津的功效。研究显示生脉胶囊能够有效改善气阴两虚证的症状和体征^[13-14]。本研究也显示生脉胶囊干预后, 小型猪心肌梗死和缺血面积明显减少, CO 和 LCW 明显升高, 同时舌面色泽变化接近正常, 相应的舌象和脉象评分明显降低, 提示生脉胶囊对模型小型猪在心肌缺血再灌注损伤后期出现的舌、脉及血流动力学异常变化具有一定的改善作用, 这从“证效相关”的角度证实小型猪心肌缺血损伤后期表现出气阴两虚证。

通脉养心丸以张仲景《伤寒论》中炙甘草汤为基础, 由国医大师阮士怡教授进行加减化裁, 由甘草、地黄、麦冬、五味子、党参、制首乌、醋龟甲、阿胶、鸡血藤、桂枝、大枣等中药组成, 有益气养阴、通脉止痛的功效。临床研究显示通脉养心丸针对冠心病室性早搏气阴两虚证能够明显改善中医证候总积分, 减少 24 h 动态心电图室性早搏次数^[15]; 同时研究也显示通脉养心丸对冠心病心绞痛症状的改善优于单纯活血化瘀治疗^[16-17]。本研究结果显示通脉养心丸可以明显改善冠心病气阴两虚证小型猪舌和脉象的变化, 保护心肌组织, 改善心肌缺血再灌注损伤后期心脏血流动力学的异常状态, 这不仅从药物对证治疗的角度明确本模型的可靠性, 而且进一步证实通脉养心丸对冠心病气阴两虚证的治疗作用, 为进一步的临床应用奠定基础。但对于冠心病气阴两虚证小型猪的客观评价以及通脉养心丸的作用机制还需要进一步深入研究。

参考文献

[1] 衷敬柏, 董绍英, 王 阶, 等. 2689 例冠心病心绞痛证候要素的文献统计分析 [J]. 中国中医药信息杂志,

2006, 13(5): 100-101.

- [2] 殷 佳, 宋彦奇, 潘 晔, 等. 基于临床文献探讨冠心病气阴两虚证动物模型的评价标准 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 798-802.
- [3] 任建勋, 李 磊, 林成仁, 等. 痰瘀同治方对小型猪冠状动脉粥样硬化炎症反应的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 285-290.
- [4] 赵 琼, 严石林, 陈 为, 等. 论气阴两虚证发展源流 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(10): 853-854.
- [5] 杨 颖, 姜 涛, 王 凤, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 治疗冠心病心力衰竭 (气阴两虚证) 60 例临床研究 [J]. 中医药学报, 2012, 44(4): 115-117.
- [6] 张崇荣, 牛昱光, 李 欣, 等. 注射用益气复脉治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 44(4): 211-212.
- [7] 刘正芳, 刘新桥, 李桂伟, 等. 注射用洋参叶皂苷治疗冠心病心绞痛 (气阴两虚型) 的临床研究 [J]. 北京中医, 2006, 25(8): 456-458.
- [8] 刘湘杰, 程丑夫, 刘思弘. 生脉散合血府逐瘀汤治疗冠心病气阴两虚血瘀证临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(4): 423-425.
- [9] 汤 诺, 袁喆平, 何 燕, 等. 冠心病心绞痛气阴两虚型患者不同冠脉病变程度临床特征研究 [J]. 新中医, 2013, 45(11): 18-20.
- [10] 梁 燕, 袁喆平, 唐靖一, 等. 舒心饮治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 56-59.
- [11] 刘建勋, 李欣志, 任建勋, 等. 中医证候模型拟临床研究概念的形成及应用 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1772-1776.
- [12] 张会永, 庞琳琳, 张 哲, 等. 小型猪中医动物模型进展及在中医药研究中的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1266-1269.
- [13] 孙晓伟, 王 阶, 褚福永, 等. 冠心病心绞痛病证结合方证对应的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1739-1741.
- [14] 孙晓伟, 扈国杰, 孙晓梅, 等. 不稳定性心绞痛方证对应干预下的证候积分变化研究 [J]. 山东中医杂志, 2013, 22(10): 706-708.
- [15] 李 珂, 孙兰军, 高克俭, 等. 通脉养心丸治疗冠心病室性早搏 (气阴两虚证) 多中心临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4): 401-403.
- [16] 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.
- [17] 朱凌华, 王 惠. 通脉养心丸治疗气阴两虚血瘀型冠心病室性早搏的疗效评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(3): 274-275.