参元丹治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的机制*

张舒文[1]，李明轩[2]，刘红旭[2]，李享[2]

1. 北京中医药大学，北京 100029；2. 首都医科大学附属北京中医医院，北京 100010

摘要：气虚血瘀证为冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）的主要证型之一，气虚血瘀证与自噬、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血小板功能失调相关。益气活血类方药多治疗不稳定型心绞痛，围手术期心肌损伤、缺血性心力衰竭等。临证选用益气逐瘀之品，重用虫类药物，合为益气逐瘀方参元丹，药物组成：炙黄芪、水蛭、党参、土鳖虫、地龙、玄参、丹参、延胡索。参元丹遣方严谨，通过多途径、多靶点实现对 CHD 的治疗作用，其益气活血机制与自噬、炎症、氧化应激、凋亡、血小板功能等分子生物学机制相互印证。然而目前仍存在以下不足：（1）参元丹调控血小板功能以及对自噬反应、细胞凋亡等机制相互作用方面的研究不够深入；（2）炎症、氧化应激、细胞凋亡是气虚血瘀形成机制的一环，关于其中医内涵仍需进一步挖掘；（3）关于气虚、气滞等不同气机失调的微观机制仍需进一步探讨。参元丹相关的临床和基础工作，为益气活血法治疗 CHD 提供依据，为进一步实现中医理论现代化、中西医结合开拓新方向。

关键词：参元丹；冠状动脉粥样硬化性心脏病；益气逐瘀法；参元益气活血胶囊

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.10.331

中图分类号：R259.414　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)10－2109－07

Mechanisms of Shen Yuan Pellet Treatment of Coronary Atherosclerotic Heart Disease

ZHANG Shuwen[1]，LI Mingxuan[2]，LIU Hongxu[2]，LI Xiang[2]

1. Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100029；2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine，Capital Medical University，Beijing China 100010

Abstract：Qi deficiency and blood stasis syndrome is one of the main syndromes of coronary atherosclerotic heart disease（CHD）. Qi deficiency and blood stasis syndrome is associated with autophagy，inflammatory response，oxidative stress，cell apoptosis，and platelet dysfunction. Qi－invigorating and blood－activating herbal formulas mainly used for the treatment of unstable angina pectoris，perioperative myocardial injury，ischemic heart failure，etc. In clinical practice，Qi－invigorating and blood－moving products are selected，with a heavy use of insect－based medicines，combined to form the Qi－invigorating and blood－moving recipe Shen Yuan Pellet，which is composed of the followings：Zhihuangqi（roasted *Astragalus*），Shuizhi（*Leech*），Dangshen（*Codonopsis*），Tubiechong（*Ground beeltle*），Dilong（*Lumbricus*），Xuanshen（*Radix scrophulariae*），Danshen（*Salvia*），and Yanhusuo（*Corydalis tuber*）. The formulation of Shen Yuan Dan is rigorous，achieving therapeutic effects on CHD through multiple pathways and targets，with its Qi－invigorating and blood－activating mechanisms mutually corroborating with the molecular biological mechanisms of autophagy，inflammatory response，oxidative stress，cell apoptosis，and platelet function. However，there are still the following shortcomings：（1）The research on the regulation of platelet function and the interaction mechanisms related to autophagy and apoptosis by Shen Yuan Pellet is not deep enough；（2）Inflammatory responses，oxidative stress，and apoptosis are components of the mechanism of Qi deficiency and blood stasis，and the traditional Chinese medicine connotations within these areas still need further exploration；（3）The micro－mechanisms of different Qi disorders such as Qi deficiency and Qi stagnation still need further investigation. Clinical and fundamental work related to Shen Yuan Pellet

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82174315）；北京市科技计划课题项目（Z221100007422127）

provides a basis for using the Qi – invigorating and blood – activating method to treat coronary heart disease (CHD), paving the way for further modernization of traditional Chinese medicine theory and exploring new directions for the integrative medicine.

Key words: Shen Yuan Pellet; coronary atherosclerotic heart disease; Yiqi Zhuyu method; Shenyuan Yiqi Huoxue Capsule

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease,CHD)是威胁国民生命健康的重大疾病,病死率逐年上升。据国家心血管病中心统计,2023 年 CHD 患病人数为 1 139 万例,2021 年中国城市居民 CHD 病死率为 135.08/10 万例,农村为 148.19/10 万例[1]。CHD 分为慢性冠状动脉疾病和急性冠脉综合征,病理机制涉及冠状动脉粥样硬化形成,斑块稳定或不稳定,破裂或糜烂继发血栓、阻塞血管,心肌缺血及再灌注损伤等阶段,与糖脂代谢紊乱、血管内皮损伤、血小板聚集、炎症反应等多种机制相关[2]。本文旨在从气虚血瘀角度探讨益气逐瘀方治疗 CHD 的作用机制,以期为临床治疗 CHD 提供理论基础。

1　中医对 CHD 的认识

CHD 各阶段均以胸闷胸痛为主要表现,属中医“胸痹心痛病”的范畴。张仲景首次在《金匮要略》中描述其病机“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛”。阳微阴弦,为寸微尺弦的脉象,即上焦阳虚,下焦阴邪乘之,现代医家多认为阳微阴弦乃本虚标实之意[3-5]。邓铁涛教授认为,CHD 早中期多为心气虚兼痰浊,后期兼瘀,治疗上以益气除痰活血为法[6]。张学文教授认为,气虚血瘀、痰凝络阻为 CHD 之因,加之气滞阴虚,阳微水停,共同导致疾病发生,临床当审证求因,随证论治[7]。雷忠义教授认为,痰瘀互结是 CHD 的前提,日久由实化虚,形成痰瘀互结兼气虚,治法上强调活血化瘀,祛痰通络,兼以益气[8]。陈可冀教授重视血瘀在 CHD 的作用,提倡以病证结合应用活血化瘀法治疗 CHD[9]。张伯礼教授认为瘀为 CHD 病理基础,多兼气滞、气虚、痰湿等,日久瘀痰化热伤阴,治疗时谨守病机,辨证论治[10]。吴以岭教授建立络病证治体系,提出 CHD 病机为心之脉络瘀滞或绌急,心失所养,采用“络以通为用”理论治疗 CHD[11]。

2　益气逐瘀方参元丹治疗 CHD 的理论来源

刘红旭教授总结名家经验,在临床中发现气虚血瘀证为 CHD 的主要证型之一,提出以益气逐瘀法治疗 CHD,并根据《血证论》“非寻常行血之品所能治也,故用诸虫啮血之物,以消蚀干血”,选用益气逐瘀之品,重用虫类药物,合为益气逐瘀方参元丹,药物组成:炙黄芪、水蛭、党参、土鳖虫、地龙、玄参、丹参、延胡索,后发展为北京中医医院的院内制剂参元益气活血胶囊[12]。经过 20 余年的临床和基础研究,在临床疗效评价、药物作用机制等方面取得了丰富的研究成果。本文将探讨参元丹多靶点治疗 CHD 的作用,并从现代研究和中医理论结合的角度探讨益气逐瘀法的科学内涵。

3　参元丹多靶点治疗 CHD 的临床研究

3.1　缓解不稳定型心绞痛　不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris,UA)是一种严重而常见的心血管疾病,介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间,病情进展快[13]。多项临床研究显示,参元丹可改善 UA 患者心绞痛发作频率、疼痛程度、中医症状疗效等,改善患者生活质量,其机制可能与调节血浆一氧化氮和组织型纤溶酶原激活物水平,促进血管内皮修复,降低血管张力,减少不稳定血栓有关[14-17]。参元丹在心电图疗效、总疗效等方面与通心络胶囊、盐酸地尔硫卓差异不显著,在改善中医证候积分方面,优于通心络胶囊和盐酸地尔硫卓[18-20]。张竹华等[21]在 CHD 规范化二级预防治疗的基础上分别使用参元丹和其模拟剂治疗 UA,结果提示,参元丹可能通过调节血清线粒体融合蛋白 1、2 水平,改善线粒体的能量代谢,减轻心绞痛症状。

3.2　减少围手术期心肌损伤　经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)相关围手术期心肌损伤(peri – procedure myocardial injury,PMI)是心肌细胞微损伤,与远期心血管不良事件的发生率相关[22-23]。Li 等[24]进行随机双盲双模拟试验,将 UA 择期 PCI 患者分为两组,分别予常规西药联合安慰剂和常规西药联合参元丹治疗,结果提示服用参元丹后 PMI 发生率降低 23.7%。李爱勇等[25]使用超声斑点追踪成像技术探究参元丹对 PCI 围手术期患者左心室心肌运动的影响,结果显示使用参元丹改善了 PCI 术后心脏左心室前壁基底段及心尖段、前间隔中间段及心尖段等长轴应变及应变率。Zhang 等[26]研究显示,参元丹减少择期 PCI 的 UA 患者 PMI 的发生,可能与促进内皮祖细胞动员与内皮修复有关。李爱勇等[27]研究显示,以参元丹干预择期 PCI 的 UA 患者,可降低肌酸激酶、肌酸激酶同工酶(creatine kinase – MB,CK – MB)、超敏 C 反应蛋白、丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平,提

示参元丹通过减轻炎症，改善氧化应激，发挥 PCI 围手术期心肌保护作用。尚菊菊等[28]研究显示，参元丹可降低 UA 择期 PCI 患者的髓过氧化物酶水平，减轻氧化应激损伤。

3.3　治疗缺血性心力衰竭　缺血性心力衰竭通常由急性心肌梗死后心脏收缩功能障碍和不良重塑引起[29]。临床随机对照试验显示，在西医规范化治疗的基础上，参元丹的使用可进一步降低缺血性心力衰竭患者的血清脑钠肽水平，提高左室射血分数和活动耐量，提高生活质量[30-31]。

4　参元丹多靶点治疗 CHD 的基础研究

4.1　改善糖脂代谢　2 型糖尿病是 CHD 的主要危险因素[32]。胰岛素抵抗可能通过直接抑制一氧化氮的产生，导致内皮功能障碍，加快动脉粥样硬化的发展，或间接引起肥胖、血脂异常等危险因素，促进动脉粥样硬化[33]。张颖等[34]研究提示，参元丹通过增加葡萄糖转运蛋白 -4 表达，改善胰岛素抵抗，减轻动脉粥样硬化。

弗莱明翰心脏研究是全球心血管健康最重要的研究之一，提示高脂血症对 CHD 的不利影响[35]。血管内皮损伤，低密度脂蛋白胆固醇在动脉壁内沉积，是动脉粥样硬化的推动因素，而高密度脂蛋白胆固醇通过促进胆固醇的逆向转运，发挥抗动脉粥样硬化作用[36-37]。参元丹可上调高密度脂蛋白胆固醇水平，下调低密度脂蛋白胆固醇水平，调控动脉粥样硬化[34]。参元丹治疗动脉粥样硬化已成功获批国家发明专利[38]。

4.2　保护血管内皮　冠状动脉血管内皮通过调节血管张力、凝血和血管生成等，在心血管病理生理机制中发挥重要作用[39]。糖尿病、高脂血症、高血压、手术等因素诱发炎症，损伤血管内皮，内皮素、一氧化氮等内皮源性的血管舒缩调节因子产生失衡，导致内皮功能障碍，是 CHD 的关键环节[40-41]。有研究采用游离家兔的主动脉环，以去氧肾上腺素使其收缩，模拟心绞痛过程，使用参元丹干预，结果显示参元丹可拮抗血管平滑肌收缩，扩张血管，其作用机制可能需要血管内皮参与[42-43]。刘红旭等[44]应用导管拉伤加高渗液损伤的方法建立大鼠主动脉内皮损伤模型，结果显示，参元丹可调节内皮素/一氧化氮合酶比值，保护血管内皮。贾思涵等[45]以氧化三甲胺诱导人脐静脉内皮细胞损伤，使用参元丹干预，结果提示参元丹可通过抑制炎症反应，减轻内皮细胞损伤。

4.3　抑制血小板聚集　血小板在 CHD 多个病理阶段发挥重要作用。动脉粥样硬化早期，血小板与功能失调的内皮细胞结合，介导炎症反应，参与动脉粥样硬化的形成[46]。晚期斑块侵蚀或破裂，血小板聚集，血栓形成，导致急性冠脉综合征[47]。血小板聚集受血清血栓素 A2（thromboxane A2，TXA2）/前列环素（prostaglandin I2，PGI2）调控[48]。动物实验显示，参元丹可能通过调节高脂喂养的载脂蛋白 E 敲除（apolipoprotein E knockout，APOE$^{-/-}$）小鼠血清 TXA2/PGI2 水平，抑制血小板聚集[49]。

4.4　调节炎症反应　炎症作为心血管病理过程的关键调控机制，驱动氧化应激、细胞凋亡等，参与动脉粥样硬化、血栓形成、PMI、缺血性心力衰竭等心血管事件[50-52]。Zhou 等[53]使用参元丹干预高脂喂养的 APOE$^{-/-}$小鼠，结果显示参元丹可调节胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3 - 激酶（phosphatidylinositol 3 - kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）和核因子 - κB（nuclear factor - κB，NF - κB）通路，抑制炎症反应，抗动脉粥样硬化。Li 等[54]使用维拉帕米诱导斑马鱼心力衰竭，结果显示参元丹可减少心脏扩大面积和静脉充血区域，增加心排血量等，通过调节活性氧诱导的 NF - κB 通路发挥抗炎和抗凋亡作用。

4.5　减轻氧化应激　氧化应激是活性氧与抗氧化防御系统失衡，活性氧蓄积，损伤细胞的病理状态[55]。缺血再灌注损伤及 PCI 会造成氧化应激，通过自噬、凋亡、坏死等导致细胞死亡[56-58]。有学者采用结扎左前降支并恢复灌注的方式建立心肌缺血再灌注模型，予参元丹干预，结果提示参元丹可通过降低蛋白激酶 C 的 mRNA 表达，改善氧化应激，减少再灌注心律失常发生，并减少梗死面积[59-62]。邢文龙等[63]以球囊扩张 + 拉伤 + 大支架置入法建立 PCI 相关 PMI 小型猪模型，以参元丹进行干预，研究显示，参元丹降低 CK - MB、肌钙蛋白 I、MDA 的水平，升高 SOD、还原性谷胱甘肽水平，且存在量效关系。

4.6　调节细胞自噬　自噬是维持机体内环境稳定及物质与能量代谢平衡的机制，具有双向调节作用[64-65]。动物研究显示，参元丹通过抑制 PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白 C1 通路，或调节自噬相关基因的甲基化，促进自噬，减轻高脂喂养 APOE$^{-/-}$小鼠的动脉粥样硬化[66-67]。细胞实验显示，参元丹通过抑制 PI3K、自噬相关蛋白 Beclin - 1 和半胱氨酸蛋白酶 -3 基因表达或抑制假定激酶 1/E3 泛素连接酶通路而抑制线粒体自噬，减轻缺血再灌注损伤[68-69]。

4.7　调控细胞凋亡　作为一种细胞程序性死亡方式，过度凋亡可促进冠状动脉粥样硬化、心肌缺血及

再灌注损伤、心肌梗死后心脏重塑等发生[65,70]。有研究采用冠状动脉左前降支结扎法构建心肌梗死模型，以低、中、高剂量的参元丹干预，结果显示，参元丹可提高心肌梗死大鼠左室短轴缩短率及射血分数，降低左室舒张和收缩末期内径，其机制与调控微小 RNA－24/促凋亡蛋白 Bim 通路，降低心肌细胞凋亡程度有关，且存在量效关系[71－73]。体内和体外实验提示，参元丹调节 PI3K/AKT 通路或减轻内质网应激而减少细胞凋亡，发挥缺血再灌注心肌保护作用[74－75]。参元丹还可通过减少细胞凋亡，减轻维拉帕米诱导的斑马鱼心力衰竭症状[54]。

5　益气逐瘀法的内涵

5.1　传统理论认识　《素问·六微旨大论》曰："出入废则神机化灭，升降息则气立孤危……是以升降出入，无器不有。"气是维持生命正常功能的基础。"百病生于气也"，气的平衡对于身体健康至关重要，阳气充足，血液输布有序，"气血冲和，万病不生"。阳气亏虚，血液津液留滞为邪，损害身体机能。气太过，则引起阳病，"气有余便是火"。CHD 作为慢性疾病，日久耗伤人体正气，正气亏虚，无以推动血液运行，故气虚血瘀证为 CHD 常见证型[76]。参元丹以益气扶正、破血逐瘀为法，实现对 CHD 的治疗作用。

5.2　现代研究内涵　相关研究显示，参元丹对 CHD 的治疗与自噬、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血小板聚集等分子生物学机制有关。而这些机制与中医之气虚血瘀理论存在相似性。

5.2.1　气与自噬相符　自噬与气都具有双向调节作用，自噬可能为气的作用在微观层面上的体现[77]。当线粒体能量代谢失调，或炎症反应、氧化应激失调，侵袭细胞，自噬发挥作用，清除废物，维持细胞内环境稳态，延缓细胞凋亡[78－79]，乃中医之"正气存内，邪不可干"。自噬功能存在一定的限度，自噬功能不足以消除炎症因子、脂质代谢产物等有害物质，可导致疾病的发生。若自噬功能过度，破坏细胞稳态，反而促进炎症、氧化应激反应，致使细胞凋亡[80]。

5.2.2　血瘀与血小板功能相关　血小板功能活动与血瘀形成相关。血小板由巨核细胞分化，血小板的活化、黏附、聚集等可导致血栓的形成，阻塞血管，改变血流动力，成"脉不通，血不流"之象。正如"气行则血行，气滞则血瘀"，自噬影响血小板的功能活动，而炎症反应、氧化应激、细胞凋亡在这一过程中发挥重要作用。一方面，自噬可以减轻炎症、氧化应激，减少血小板凋亡，维持血小板功能，抑制血栓形成[81]。Song 等[82]研究提示，含有雷帕霉素的血小板膜包被的纳米颗粒可激活自噬，发挥抗炎作用，减少血栓形成，延缓动脉粥样硬化的进展并稳定斑块。另一方面，自噬可诱发炎症反应、氧化应激，促进血小板凋亡或活化，导致血栓形成[83]。Zhou 等[84]研究提示，血小板活化是心肌缺血再灌注损伤的主要生理机制，线粒体自噬、炎症的发生促进了血小板活化和微血栓的形成，增加了心肌梗死面积，而抑制自噬和炎症可以抑制血小板激活，保护缺血再灌注心肌。

气虚血瘀证与自噬、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血小板功能失调相关。动物实验提示，气虚血瘀证大鼠自噬相关基因表达增加，炎症、氧化应激水平升高，血小板活化、黏附、聚集增强，益气活血类方药可以抑制自噬，改善炎症反应和氧化应激，抑制血小板活化、黏附和聚集程度[85－88]。解长旭等[89]采用无水亚硫酸钠和异丙肾上腺素盐酸盐溶液构建气虚血瘀型斑马鱼模型，该模型的斑马鱼心肌细胞凋亡程度增加，而参元丹的使用可增加斑马鱼体内三磷酸腺苷含量，提高心排血量，减少心肌细胞凋亡，实现心肌保护作用。参元丹可通过影响多途径、多靶点的方式治疗 CHD，为益气逐瘀法提供了新的内涵。

6　结语

参元丹遣方严谨，从多靶点实现对 CHD 的治疗作用，其益气活血机制与自噬、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血小板功能的分子生物学机制相互印证。然而目前仍存在以下不足：(1)参元丹调控血小板功能，以及对自噬、凋亡等机制相互作用方面的研究不够深入；(2)炎症反应、氧化应激、细胞凋亡是气虚血瘀形成机制的一环，关于其中医内涵仍需进一步挖掘；(3)关于气虚、气滞等不同气机失调的微观机制仍需进一步探讨。参元丹相关的临床和基础工作，为益气活血法治疗 CHD 提供依据，为进一步实现中医理论现代化、中西医结合开拓新方向。

参考文献：

[1]刘明波，何新叶，杨晓红，等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J].中国介入心脏病学杂志，2024，32(10)：541－550.
[2]BENTZON J F，OTSUKA F，VIRMANI R，et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. Circ Res，2014，114(12)：1852－1866.
[3]迟佳慧，纪冬梅，牛丽强，等. 从气血趋向角度论胸痹之阳微阴弦脉象[J]. 环球中医药，2024，17(2)：306－309.
[4]仲东生，林建国，李成，等. 基于"阳化气，阴成形"理论探

讨益气活血法在冠心病治疗中的应用[J]. 中医学报,2024,39(1):17 - 21.
[5]王建明,卜小涵,刘志华,等. 杜纪鸣治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病经验[J]. 河南中医,2020,40(1):68 - 71.
[6]王嵩,刘嘉芬,何小莲,等. 邓铁涛教授益气除痰活血法治疗冠心病经验[J]. 中华中医药学刊,2019,37(3):699 - 702.
[7]尤金枝,王永刚,李军,等. 张学文教授治疗冠心病的临床经验[J]. 陕西中医学院学报,2012,35(2):21 - 22.
[8]石伊娜,陈金锋,杨波,等. 国医大师雷忠义论治冠心病痰瘀互结致气虚证的探究[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(5):127 - 130.
[9]于子凯. 陈可冀院士治疗常见心血管疾病临证经验[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(16):3083 - 3086.
[10]谢伟,康立源,王硕,等. 张伯礼治疗冠心病经验[J]. 中医杂志,2011,52(18):1539 - 1541.
[11]秘红英,李红蓉,赵齐飞,等. 脉络学说指导下的吴以岭防治冠心病心绞痛学术观点[J]. 中医杂志,2020,61(7):573 - 577.
[12]张赫怡. 基于目诊智能辨析技术探讨中医眼象与冠脉病变及中医证候的相关性[D]. 北京:北京中医药大学,2023.
[13]SU Q F,ZHANG L H,QI Z H,et al. The mechanism of inflammatory factors and soluble vascular cell adhesion molecule - 1 regulated by nuclear transcription factor NF - κB in unstable angina pectoris[J]. J Immunol Res,2022,2022:6137219.
[14]刘红旭,金玫,王振裕,等. 参元丹煎剂治疗不稳定心绞痛(血瘀证)113 例临床观察[J]. 中医杂志,1999,40(4):219 - 221.
[15]仇盛蕾,韩垚,尚菊菊,等. 参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛病人生存质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(10):1157 - 1159.
[16]仇盛蕾,韩垚,戴梅,等. 参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛患者 GRACE 评分的影响[J]. 北京中医药,2016,35(4):302 - 305.
[17]褚福永,刘红旭,张大炜,等. 参元益气活血胶囊联合早期冠脉介入干预不稳定型心绞痛患者近期生活质量的临床研究[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2014,16(12):2593 - 2597.
[18]尚菊菊,刘红旭,王振裕,等. 参元丹胶囊治疗不稳定性心绞痛的临床观察[J]. 北京中医,2006,25(2):67 - 69.
[19]刘红旭,尚菊菊,王振裕,等. 参元丹与通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛血瘀证对比研究[J]. 中国中医急症,2007,16(3):255 - 257.
[20]刘红旭,金玫,王振裕,等. 参元丹与合心爽治疗不稳定型心绞痛血瘀证疗效观察[J]. 中国中医急症,2003,12(4):293 - 294.
[21]张竹华,刘子豪,张大炜,等. 参元益气活血胶囊治疗不稳定型心绞痛的效果及机制研究[J]. 北京中医药,2022,41(12):1364 - 1367.
[22]刘红旭,吴永健,王显,等. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(4):389 - 393.
[23]BABU G G,WALKER J M,YELLON D M,et al. Peri - procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention:an important target for cardioprotection[J]. Eur Heart J,2011,32(1):23 - 31.
[24]LI X,ZHANG Y,LIU H X,et al. A randomized,placebo - controlled,double - blind trial to evaluate efficacy and safety of Shen - Yuan - Dan capsules,a traditional Chinese medicine,for treatment of peri - procedure myocardial injury following percutaneous coronary intervention[J]. Complementary Ther Med,2022,69:102841.
[25]李爱勇,刘红旭,李宏艳,等. 超声斑点追踪成像评估参元益气活血胶囊对气虚血瘀型不稳定心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌运动的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(3):565 - 569,574.
[26]ZHANG Z M,XING W L,LIU H X,et al. Effects of Shen - Yuan - Dan on periprocedural myocardial injury and the number of peripheral blood endothelial progenitor cells in patients with unstable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:9055585.
[27]李爱勇,李享,尚菊菊,等. 参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛血瘀证病人择期 PCI 围术期心肌损伤的保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(5):519 - 522.
[28]尚菊菊,刘红旭,周琦,等. 参元益气活血胶囊对择期 PCI 围手术期心肌保护以及血清 GSH、MPO 水平影响的临床研究[J]. 北京中医药,2017,36(12):1098 - 1102.
[29]马丹,黄楠,鲍荣琦. 基于“风升生”理论探讨风药治疗冠心病[J]. 河南中医,2024,44(12):1798 - 1802.
[30]李享,何刚,刘红旭,等. 参元丹胶囊干预气虚血瘀证缺血性心力衰竭的随机、对照临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(8):1481 - 1485.
[31]邢文龙,尚菊菊,刘红旭,等. 参元益气活血胶囊干预缺血性心力衰竭患者生命质量的随机对照临床试验[J]. 世界中医药,2022,17(7):1013 - 1017,1021.
[32]POZNYAK A,GRECHKO A V,POGGIO P,et al. The diabetes mellitus - atherosclerosis connection:the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci,2020,21(5):1835.
[33]DI PINO A,DEFRONZO R A. Insulin resistance and atherosclerosis:implications for insulin - sensitizing agents[J]. Endocr Rev,2019,40(6):1447 - 1467.
[34]张颖,周明学,李思耐,等. 参元丹胶囊对动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块的干预作用及胰岛素抵抗标志蛋白 GLUT - 4 的影响[J]. 环球中医药,2017,10(7):777 - 782.

[35]MAHMOOD S S, LEVY D, VASAN R S, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective [J]. Lancet, 2014, 383 (9921): 999 - 1008.
[36]FERENCE B A, BRAUNWALD E, CATAPANO A L. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(10): 701 - 716.
[37]CHEN Y L, ZHANG F W, SUN J J, et al. Identifying the natural products in the treatment of atherosclerosis by increasing HDL - C level based on bioinformatics analysis, molecular docking, and in vitro experiment [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 920.
[38]刘红旭,周明学,刘卫红,等. 具有抗动脉粥样硬化作用的中药制剂、制备方法及应用: CN104069183A [P]. 2014 - 10 - 01.
[39]MEDINA - LEYTE D J, ZEPEDA - GARCIA O, DOMINGUEZ - PEREZ M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3850.
[40]VEERASAMY M, BAGNALL A, NEELY D, et al. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review[J]. Cardiol Rev, 2015, 23(3): 119 - 129.
[41]MANGIACAPRA F, DEL BUONO M G, ABBATE A, et al. Role of endothelial dysfunction in determining angina after percutaneous coronary intervention: Learning from pathophysiology to optimize treatment[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(3): 233 - 242.
[42]周萍,刘红旭,金玫,等. 参元丹对去氧肾上腺素诱发家兔主动脉环收缩的拮抗作用及与内皮功能的关系[J]. 北京中医, 2003, 22(4): 56 - 57.
[43]刘红旭,周萍,赵子厚,等. 参元丹治疗不稳定心绞痛的临床与实验研究[J]. 中国医药学报, 2003, 18(2): 87 - 90.
[44]刘红旭,尚菊菊,赵子厚,等. 参元丹胶囊对动脉内皮损伤大鼠血浆内皮素、血管紧张素Ⅱ、血清一氧化氮合酶影响的研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 743 - 746.
[45]贾思涵,尚菊菊,刘红旭,等. 参元丹干预氧化三甲胺诱导人脐静脉内皮细胞损伤的机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(17): 3117 - 3121.
[46]HUILCAMAN R, VENTURINI W, FUENZALIDA L, et al. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression[J]. Cells, 2022, 11(6): 1014.
[47]BAATEN C C F M J, NAGY M, BERGMEIER W, et al. Platelet biology and function: plaque erosion vs. rupture [J]. Eur Heart J, 2024, 45(1): 18 - 31.
[48]李世军,李小鹰. 二氢睾酮和其受体对雄性大鼠血小板激活、TXA2/PGI2 平衡与细胞内钙离子浓度的调节[J]. 血栓与止血学, 2007, 13(5): 197 - 202.
[49]张颖,刘红旭,康群甫,等. 参元丹优化方对动脉粥样硬化小鼠胰岛素抵抗及血清血栓素 A2/前列环素比值和 DNA 甲基化水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 53 - 57.
[50]STEVEN S, FRENIS K, OELZE M, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 7092151.
[51]PARK W, WEI S B, KIM B S, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(8): 1573 - 1594.
[52]ATTIQ A, AFZAL S, AHMAD W, et al. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 966: 176338.
[53]ZHOU M X, LI P, KANG Q F, et al. Shen - Yuan - Dan capsule inhibiting inflammatory reaction by regulating insulin receptor substrate 1/PI3K/Akt/NF - κB signaling pathway in apoliprotein E knockout mice fed with a high - fat diet[J]. Acta Cardiol Sin, 2017, 33(3): 285 - 291.
[54]LI S N, LIU H X, LI Y, et al. Shen - Yuan - Dan capsule attenuates verapamil - induced zebrafish heart failure and exerts antiapoptotic and anti - inflammatory effects via reactive oxygen species - induced NF - κB pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 626515.
[55]KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(11): 42.
[56]WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1650 - 1667.
[57]JUNI R P, DUCKERS H J, VANHOUTTE P M, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(14): 1471 - 1481.
[58]田兆华. 活血通脉汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 河南中医, 2020, 40(10): 1531 - 1535.
[59]解欣然,李爱勇,张蕾,等. 参元丹后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 829 - 833.
[60]刘红旭,李爱勇,解欣然,等. 参元丹后处理对心肌缺血/再灌注大鼠血清 MDA、SOD 水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(1): 1 - 2, 5, 80, 83.
[61]尚菊菊,李爱勇,杨洪志,等. 参元丹药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌梗死面积、蛋白激酶 C 及热休克蛋白 70 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 730 - 733.
[62]张天星,杨洪志,谢小磊,等. 参元丹胶囊对大鼠心肌缺血干预作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(4): 23 - 25.
[63]邢文龙,唐跃,刘红旭,等. 益气逐瘀法对中华小型猪 PMI 模型氧化应激反应的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 402 - 406.

[64]LIU S Z,YAO S J,YANG H,et al. Autophagy:regulator of cell death[J]. Cell Death Dis,2023,14(10):648.
[65]DONG Y,CHEN H W,GAO J L,et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol,2019,136:27 - 41.
[66]ZHOU M X,REN P,ZHANG Y,et al. Shen - Yuan - Dan capsule attenuates atherosclerosis and foam cell formation by enhancing autophagy and inhibiting the PI3K/Akt/mTORC1 signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2019,10:603.
[67]LAI X L,ZHANG Y,LI M J,et al. The effect of Shen - Yuan - Dan capsule on autophagy - related gene Atg13 promoter methylation and genomic methylation levels in atherosclerotic mice[J]. Acta Cardiol Sin,2020,36(3):260 - 267.
[68]解欣然,张蕾,尚菊菊,等. 参元丹含药血清对缺氧复氧心肌细胞自噬的影响[J]. 中华中医药杂志,2012,27(3):559 - 562.
[69]ZHANG Z H,ZHOU M X,LIU H X,et al. Protective effects of Shen Yuan Dan on myocardial ischemia - reperfusion injury via the regulation of mitochondrial quality control[J]. Cardiovasc Diagn Ther,2023,13(2):395 - 407.
[70]LI M,GAO P,ZHANG J P. Crosstalk between autophagy and apoptosis:potential and emerging therapeutic targets for cardiac diseases[J]. Int J Mol Sci,2016,17(3):332.
[71]褚福永,刘巍,刘红旭. 益气逐瘀方对急性心肌梗死大鼠 miR - 24 表达及心肌细胞凋亡的影响[J]. 世界中医药,2016,11(3):392 - 394.
[72]褚福永,刘巍,刘红旭. 益气逐瘀方对心肌梗死大鼠心肌损伤标志物及 miR - 24 基因表达的影响[J]. 北京中医药,2015,34(3):187 - 189.
[73]褚福永,刘巍,尚菊菊,等. 益气逐瘀方改善心肌梗死大鼠心肌损伤及对 miR - 24/Bim 通路相关蛋白表达的影响[J]. 世界中医药,2018,13(8):1837 - 1840.
[74]TONG T,YANG Z H,CHEN J X,et al. Protective effects of Shen - Yuan - Dan capsule against ischemia/reperfusion injury in cardiomyocytes by alleviating endoplasmic reticulum stress[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:7775876.
[75]LIU H X,SHANG J J,CHU F Y,et al. Protective effects of Shen - Yuan - Dan,a traditional Chinese medicine,against myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013,2013:956397.
[76]黄湘龙,李霄,季宏昌,等. 基于 2015—2021 年天津地区临床诊疗数据的冠心病现代中医证候特征回顾性研究[J]. 中医杂志,2024,65(13):1363 - 1368.
[77]高晓宇,吉锋,李星星,等. 基于线粒体自噬探讨扩张型心肌病“虚气留滞”的生物学内涵[J]. 中医学报,2024,39(10):2035 - 2041.
[78]SHAN R T,LIU N,YAN Y Y,et al. Apoptosis,autophagy and atherosclerosis:relationships and the role of Hsp27[J]. Pharmacol Res,2021,166:105169.
[79]LI A Q,GAO M,LIU B L,et al. Mitochondrial autophagy:molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. Cell Death Dis,2022,13(5):444.
[80]LI L L,TAN J,MIAO Y Y,et al. ROS and autophagy:interactions and molecular regulatory mechanisms[J]. Cell Mol Neurobiol,2015,35(5):615 - 621.
[81]汪满意. 瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病心绞痛研究进展[J]. 河南中医,2025,45(5):796 - 802.
[82]SONG Y N,HUANG Z Y,LIU X,et al. Platelet membrane - coated nanoparticle - mediated targeting delivery of Rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E - deficient ($APOE^{-/-}$) mice[J]. Nanomedicine,2019,15(1):13 - 24.
[83]蒋志雄,朱智德,卢健棋,等. 血小板自噬在心血管疾病中的研究进展[J]. 广西医学,2022,44(23):2812 - 2816.
[84]ZHOU H,LI D D,ZHU P J,et al. Melatonin suppresses platelet activation and function against cardiac ischemia/reperfusion injury via PPARγ/FUNDC1/mitophagy pathways[J]. J Pineal Res,2017,63(4):723 - 745.
[85]徐渴阳,苏晓倩,包剑锋. 扶正化瘀胶囊对气虚血瘀型肝纤维化模型大鼠细胞自噬基因 LC3 Ⅱ 和 p62 的干预作用[J]. 浙江中西医结合杂志,2019,29(4):281 - 284,351.
[86]扈新刚,张允岭,郑宏,等. 气虚血瘀大鼠模型糖、脂代谢及氧化应激反应研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(4):249 - 251.
[87]宋文婷,苗兰,孙明谦,等. 益气活血方及其拆方对气虚血瘀型脑梗大鼠影响的比较研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(6):921 - 926.
[88]冯月男,牛雯颖,张玉昆,等. 基于血小板活化和炎症相关指标探讨补阳还五汤对气虚血瘀证调控机制的研究[J]. 时珍国医国药,2023,34(3):581 - 584.
[89]解长旭,郭帅杰,陈思琪,等. 参元丹胶囊对气虚血瘀型斑马鱼的治疗作用[J]. 世界中医药,2023,18(24):3532 - 3537.

收稿日期:2025 - 04 - 24
作者简介:张舒文(1996 -),男,山西忻州人,博士研究生,研究方向:中医药防治心血管相关疾病研究。
通信作者:刘红旭,男,主任医师,研究方向:中医药防治心血管相关疾病研究。E - mail:liuhongxu@ bjzhongyi. com
编辑:纪彬