

化痰祛痰颗粒对急性冠脉综合征 PCI 术后患者长期预后影响

于乐, 陈韦, 齐静, 周鑫

辽宁中医药大学附属医院心内科, 辽宁 沈阳 110032

摘要: **目的** 评价对于急性冠脉综合征(痰浊血瘀证)患者行经皮冠状动脉支架植入(PCI)术后在常规药物治疗基础上联合化痰祛痰颗粒治疗,对于患者长期预后的影响。**方法** 本研究为随机、双盲、安慰剂对照临床研究。入选辽宁中医药大学附属医院心内科 2017 年 9 月至 2018 年 9 月,符合急性冠脉综合征(痰浊血瘀证)并行 PCI 治疗患者,患者入选后随机分入化痰祛痰颗粒组(化痰祛痰颗粒+常规药物)与安慰剂组(安慰剂+常规药物)治疗 1 个月,随访 12 个月。主要终点指标为 12 个月内净临床心脑血管不良事件发生率(MACCE),包括全因死亡、心肌梗死、卒中、严重出血(出血学术研究联合会 BARC \geq 3 型);次要终点指标为 12 个月内全部出血发生率(出血学术研究联合会 BARC \geq 2 型)。**结果** 本研究共入选 440 例患者,化痰祛痰颗粒组 220 例,安慰剂组 220 例。两组基线资料情况差异无统计学意义。主要研究终点,12 个月 MACE 发生率方面,化痰祛痰颗粒组低于安慰剂组,结果有显著统计学差异(6.8% vs 12.3%, $P=0.047$),心肌梗死发生率(4.5% vs 9.1%, $P=0.057$)、卒中发生率(1.8% vs 1.8%, $P=0.992$)、全因死亡发生率(1.4% vs 0.9%, $P=0.655$) 差异无统计学意义。次要终点 12 个月出血事件发生率,两组差异无统计学意义(6.8% vs 5.9%, $P=0.445$)。**结论** 对于急性冠脉综合征(痰浊血瘀证)患者 PCI 术后在常规药物基础上,联合应用化痰祛痰颗粒 1 个月,可以降低患者术后 12 个月主要心脑血管不良事件发生率,同时并不增加出血发生率。

关键词: 化痰祛痰颗粒; 急性冠脉综合征; 痰浊血瘀证; 经皮冠状动脉介入术; 主要心脑血管不良事件

中图分类号: R 541.4 R 256.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1172-05

Influence of Huayu Qutan granule on long-term prognosis of patients with acute coronary syndrome after PCI

YU Le, CHEN Wei, QI Jing, ZHOU Xin

Cardiovascular Department, the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China

Corresponding author: CHEN Wei, E-mail: zhaowendao@126.com

Abstract: Objective To evaluate the long-term prognosis of Huayu Qutan granule combined with conventional drug therapy in acute coronary syndrome (ACS) patients of phlegm turbid and blood stasis syndrome after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The patients with acute coronary syndrome (phlegm turbidity and blood stasis syndrome) and received PCI treatment at the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine from September 2017 to September 2018 were selected and divided into Huayu Qutan granule group (Huayu Qutan granules + conventional drugs) and placebo group (placebo + conventional drugs) randomly, all the patients were treated for 1 month and followed up for 12 months. The primary endpoint was the incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) within 12 months, including all-cause death, myocardial infarction, stroke, and severe bleeding (bleeding academic research association BARC \geq 3); the secondary endpoint was the incidence of total bleeding within 12 months (bleeding academic research association BARC \geq 2). **Results** A total of 440 patients were enrolled in this study, 220 cases in Huayu Qutan granule group and 220 cases in placebo group. Primary endpoint: There was no significant difference in baseline data between the two groups. The 12 months MACCE incidence rate in Huayu Qutan granule group was significantly lower than that in the placebo group (6.8% vs 12.3%, $P=0.047$). There was no significant difference in the

incidence of myocardial infarction (4.5% vs 9.1%, $P=0.057$), stroke (1.8% vs 1.8%, $P=0.992$) and all-cause death (1.4% vs 0.9%, $P=0.655$). Secondary endpoint: There was no significant difference in the incidence of bleeding events between the two groups at 12 months (6.8% vs 5.9%, $P=0.445$). **Conclusion** For patients with ACS (syndrome of phlegm turbidity and blood stasis), combined application of *Huayu Qutan* granules on the basis of conventional drugs for one month can reduce the incidence of MACCE in 12 months after PCI, and does not increase the incidence of bleeding.

Key words: *Huayu Qutan* granule; Acute coronary syndrome; Syndrome of phlegm turbid and blood stasis; Percutaneous coronary intervention; Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events

Fund program: Program of Natural Science Foundation of Liaoning Province (20180550907)

根据《中国心血管报告 2017》^[1] 统计,目前中国心血管疾病呈持续上升趋势,心血管死亡占城乡居民总死亡原因的首位。其中,急性冠脉综合征(ACS)已成为心血管疾病死亡中的首要原因。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是公认有效的 ACS 治疗手段^[2-4],术后需应用双联抗血小板药物治疗 6~12 个月时间^[5-7]。患者虽然在 PCI 术后口服双联抗血小板药物,但仍有一定程度的缺血不良事件发生。如果继续增加抗血小板药物的强度,又可能带来出血等不良事件发生的风险。是否有药物可以在现有治疗方案的基础上,进一步降低缺血不良事件风险,同时不增加出血发生的风险,已成为该领域研究热点。

近年来多项研究证实,新型口服抗血小板药物的出现可以进一步降低缺血事件的发生风险,但同样可能带来出血风险的增加^[8-10]。我国祖国医学中,认为冠心病属于“胸痹”、“心痛”、“真心痛”范畴。虽然胸痹心痛病因比较复杂,但大多是由于外感邪气、正气内虚、痰浊、瘀血、气滞、寒凝而引起心脉痹阻不畅所诱发,而发作期以标实表现为主,血瘀、痰浊为突出,故在疾病的急性期,应主要以活血化瘀为主要的辨证施治方法。化痰祛瘀颗粒组方为党参、黄芪、茯苓、半夏、川芎等,主要功效为化痰祛瘀、活血通脉。前期的基础研究证实,化痰祛瘀颗粒可以通过保护血管内皮功能、防止冠脉痉挛、阻抑血小板活化和血液流变学的异常,预防心肌微循环障碍的发生,并通过抑制局部炎症反应,改善血管内皮功能失调,进而阻止动脉粥样硬化病程的发展。本研究拟在前期研究的基础上,进一步观察在 ACS PCI 术后的患者中,在常规治疗基础上联合应用化痰祛瘀颗粒对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究。纳入 2017 年 9 月至 2018 年 9 月辽宁中医药大学附属医院心内科西医诊断符合 ACS,中医诊断符合痰浊血瘀证,并在住院期间接受 PCI 的患者 440 例。所有患者入选后按 1:1 被随机分入化痰祛瘀

颗粒组($n=220$)与安慰剂组($n=220$)。化痰祛瘀颗粒组患者在术后常规药物治疗的基础上加用化痰祛瘀颗粒(1 袋,3 次/日),安慰剂组患者在术后常规药物治疗的基础上加用安慰剂治疗。入选标准:诊断 ACS(不稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高型心肌梗死、急性非 ST 段抬高型心肌梗死);中医诊断痰浊血瘀证;行 PCI,置入至少一枚药物洗脱支架。排除标准:严重的肝、肾功能不全;心源性休克;妊娠;无法耐受抗血小板药物治疗;预期寿命 < 1 年;仅进行球囊扩张的冠状动脉内形成术(PTCA)治疗;溶栓治疗;需长期口服抗凝药物。研究遵从赫尔辛基宣言,研究方案也经各中心研究机构审核及伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有入选患者入选前均行 PCI 治疗,PCI 术后 24 h 内为患者进行随机化分组。两组患者 PCI 术前均接受符合剂量抗血小板药物治疗(阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg/600 mg、替格瑞洛 180 mg 嚼服),PCI 术后均接受常规药物治疗,包括:抗血小板药物、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、ACEI/ARB 类药物等。化痰祛瘀颗粒组患者在常规药物治疗基础上接受化痰祛瘀颗粒(生产厂家:江阴天江药业,规格:10 g/袋,用法:1 袋口服,3 次/d)治疗 1 个月,对照组给予安慰剂(天江制药生产的颗粒剂)治疗。患者入选后分别于术后 1、3、6 和 12 个月进行四次访视。

1.3 观察指标 本研究主要终点指标为 12 个月内净临床心脑血管不良事件发生率(MACCE),包括全因死亡、心肌梗死、卒中、严重出血(出血学术研究会 BARC ≥ 3 型)。次要终点指标为 12 个月内全部出血发生率(出血学术研究会 BARC ≥ 2 型),12 个月心肌梗死、卒中、全因死亡、严重出血事件各单独发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以构成比或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验;临床终点事件采用 Kaplan-Meier 曲线表示,比较用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料情况 研究入选 440 例患者,全部患者完成 12 个月随访。化痰祛痰颗粒组 220 例,安慰剂组 220 例。两组各基线资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 累积不良事件发生情况 本研究主要研究终点 12 个月 MACCE 发生率,化痰祛痰颗粒组低于安慰剂组,差异有统计学意义 (6.8% vs 12.3%, Log-rank $P=0.047$)。两组在 12 个月心肌梗死发生率、卒中发生率、全因死亡率均差异无统计学意义 ($P>0.05$)。次要终点 12 个月出血事件发生率、严重出血发生率两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 生存曲线情况 两组 12 个月 MACCE 发生率 Kaplan-Meier 曲线,化痰祛痰颗粒组低于安慰剂组,

两组有统计学差异 (6.8% vs 12.3%, Log-rank $P=0.047$)。见图 1。出血事件发生率 Kaplan-Meier 曲线,两组差异无统计学意义 (6.8% vs 5.9%, Log-rank $P=0.445$)。见图 2。

表 1 两组基线资料情况 [n=220,例(%)]

项目	化痰祛痰颗粒	安慰剂	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	144/76	155/64	1.43	0.21
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.65 \pm 10.30	60.59 \pm 10.21	0.96	0.34
BMI($\bar{x} \pm s$)	25.01 \pm 2.96	24.84 \pm 2.99	0.60	0.55
糖尿病	52(23.6)	48(21.8)	0.21	0.65
高血压病	125(56.8)	122(55.5)	0.08	0.77
高脂血症	37(16.8)	41(18.6)	0.25	0.62
冠心病家族史	15(6.8)	12(5.5)	0.36	0.55
心肌梗死病史	35(15.9)	34(15.5)	0.02	0.89
脑卒中病史	26(11.8)	23(10.5)	0.21	0.65
既往曾行 PCI	12(5.5)	9(4.1)	0.45	0.50
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	60.6 \pm 7.7	61.6 \pm 7.3	1.40	0.17

注: BMI: 体质指数; LVEF: 左室射血分数。

表 2 累积不良事件发生情况 例(%)

组别	例数	心肌梗死	卒中	全因死亡	大出血	全部出血
化痰祛痰颗粒组	220	10(4.5)	4(1.8)	3(1.4)	6(2.7)	15(6.8)
安慰剂组	220	20(9.1)	4(1.8)	2(0.9)	3(1.4)	13(5.9)
χ^2 值		3.578	0.127	0.000	0.454	0.153
P 值		0.059	0.721	1.000	0.500	0.696

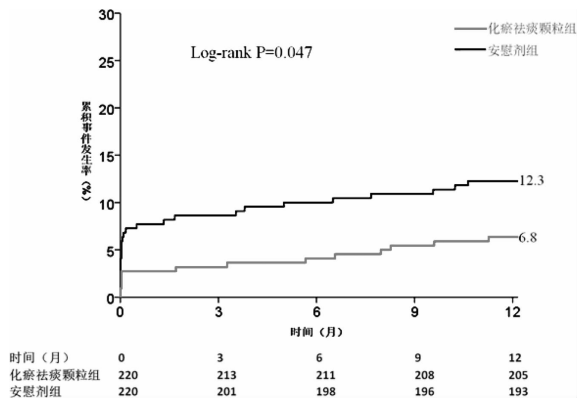


图 1 MACCE 发生率 Kaplan-Meier 曲线

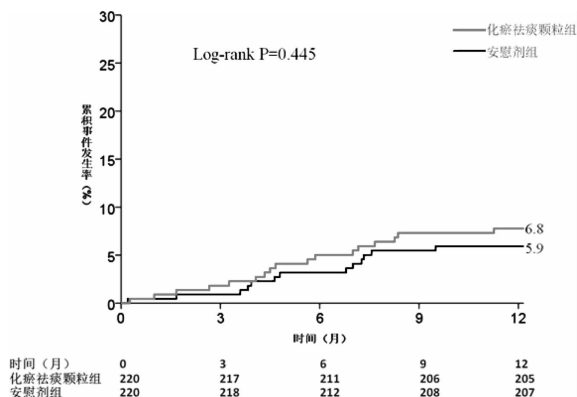


图 2 出血发生率 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

ACS 是一组由急性缺血引起的临床综合征,其

病理生理机制是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂溃疡导致的血栓形成,造成血管完全或不完全闭塞而导致的。主要包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死、ST 段抬高心肌梗死。ACS 是冠心病中最严重的临床类型及表现形式,相较于稳定型冠心病而言,ACS 可能意味着更加不良的临床预后、更沉重的治疗负担、以及更高的死亡风险^[11]。《灵枢·厥病》篇曰“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”,“厥心痛,色苍苍如死状、终日不得太息”。《阴阳十一脉灸经》曰“臂钜阴脉:在于手掌中,出内阴两骨之间,上骨下廉,筋之上,出臂(内阴,入心中)。是动则病:心滂滂如痛,缺盆痛,甚(则)交两手而战,此属臂蹶(厥),(是臂钜阴脉主)治。其所产病:肱(胸)痛,瘖(腕)痛,(心痛),四末痛,段(痕),为五病。”葛洪《肘后备急方·治卒患胸痹痛方第二十九》:“胸痹之病,令人心中坚痞忽痛,肌中苦痹。绞急如刺,不得俯仰,其胸前皮皆痛,不得手犯,胸满短气,咳嗽引痛,烦闷自汗出,或彻引背脊,不即治之。数日害人,治之方。”可见中医也始终认为,冠心病为急危重病,患者症状严重,风险甚高。胸痹心痛有痰浊内生之说,并可由瘀血内停,津液停滞,停而不去。痰浊既生,影响气机,病殃及血,致血行迟滞,瘀血内停。故治疗以活血化瘀、祛痰通络为主。PCI 术是治

疗 ACS 的有效手段,但术后长期口服药物疗效仍存较大争议。近年来,数项研究证实应用中药联合治疗,可能使 PCI 术后缺血不良事件发生风险进一步下降。

化痰祛痰颗粒方中多味中药,主要成分为黄芪、党参、绞股蓝、茯苓、法半夏、石菖蒲、甘草、川芎、丹参、芍药、郁金等。对微循环异常、脂质代谢紊乱、血液流变学等均有明显改善作用,化痰祛痰颗粒通过阻抑血小板活化和局部炎症反应、改善血管内皮功能失调,对防治冠状动脉粥样硬化,调血脂具有积极作用^[12]。绞股蓝总皂苷可降低动脉粥样硬化指数,对预防动脉粥样硬化有重要意义。党参或醇提物有减慢心率和降压作用,并有增加内脏血流量,改善心功能和保护血管内皮,改善微循环,降血脂等作用。黄芪皂苷能明显改善红细胞的变形能力,变形能力的改善可能是其防治微循环障碍的作用机制,黄芪多糖可缩小心肌缺血范围,减轻心肌缺血的损伤。丹参素有抑制血小板的黏附、聚集、释放作用,减少红细胞与内皮细胞黏附作用。郁金具抗凝血活性,对高分子右旋糖酐所致家兔微循环障碍有保护的作用,并可降低红细胞聚集指数。郁金的姜黄素对大鼠血清、主动脉、肝脏中的胆固醇和三酰甘油含量升高有明显的抑制作用。赤芍有直接扩张冠状血管的作用,可降低冠脉阻力及心肌氧利用率,并可升高血小板的,抑制血小板聚集,对人红细胞膜酶有明显抑制作用。川芎能扩张冠状动脉,改变红细胞表面的电荷,增加红细胞的变形能,从而使红细胞能顺利通过微血管,防止微循环障碍,增加局部组织的供氧。石菖蒲挥发油在一定浓度下能使冠状动脉扩张。以上诸药合用可改善血流动力学、改善血液流变学、具有较强的钙拮抗作用、抗血栓形成以及降血脂,不但能降低血清总胆固醇、三酰甘油和脂蛋白,而且对主动脉壁的总脂质也有降低作用,从而使斑块消退。诸药合用,共同发挥抗动脉硬化、改善心肌微循环灌注的作用。

基础研究显示,化痰祛痰颗粒具有改善血管内皮功能、抗炎、抗动脉硬化、降低血小板活性及改善微循环的作用。赵钢等^[13]分析应用化痰祛痰颗粒对大鼠内皮单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及蛋白质的影响,以探讨化痰祛痰颗粒抗炎的作用机制。血管炎症反应是动脉硬化发生、发展、致病的重要作用机制,MCP-1 是血管炎症反应中重要的趋化因子^[14]。有研究显示,MCP-1 表达缺失可以减轻动脉脂质沉积,减轻动脉硬化的严重程度,降低疾病预后风险,对于 ACS 急性期及慢性期均有独立的预后价值和意义。该研究结果发现:与对照组相比,化痰祛痰颗粒组

MCP-1 和蛋白表达明显降低,并且在影响 MCP-1 蛋白含量方面存在剂量依赖性。研究结论表明,化痰祛痰颗粒可以通过抑制 MCP-1 蛋白表达,减少单核细胞聚集从而抑制炎症反应,起到抗动脉硬化的作用。在临床研究中,王建等^[15]观察化痰祛痰颗粒对于有心肌缺血的冠心病患者血浆内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)的影响。研究中试验组选择常规西医治疗基础上加用化痰祛痰颗粒,对照组在常规西医治疗基础上加用消心痛,治疗 4 周。研究最终入选 62 例患者,研究结果发现,化痰祛痰颗粒组治疗后 ET-1 水平较治疗前明显下降,NO 水平较治疗前明显升高。与消心痛组对比,化痰祛痰颗粒组治疗后同样 ET-1 水平显著下降,NO 水平明显升高。研究结论,化痰祛痰颗粒可以通过改善患者血浆内皮素-1 及 NO 的含量,从而起到改善血管内皮功能、延缓或阻止冠状动脉粥样硬化进展的作用。王昕等^[16]在临床中应用化痰祛痰颗粒治疗冠心病心绞痛患者,观察该药物治疗的临床效果及有效率的情况。该研究选取 63 例符合冠心病心绞痛(痰浊血瘀证)的患者,所有患者均应用化痰祛痰颗粒治疗 6 周。研究结果显示:与治疗前相比,治疗后患者临床症状明显减轻,心电图缺血变化明显改善,总有效率达到 85.7%。

本研究结果显示,化痰祛痰颗粒组 12 个月 MACCE 发生率明显低于安慰剂组(6.8% vs 12.3%, $P=0.047$)。其中,两组在 12 个月心肌梗死发生率(4.5% vs 9.1%, $P=0.057$)、卒中发生率(1.8% vs 1.8%, $P=0.992$)、全因死亡发生率(1.4% vs 0.9%, $P=0.655$)差异无统计学意义。可以看到,化痰祛痰颗粒组在心肌梗死发生率要低于安慰剂组,考虑 MACCE 的降低可能主要来自于对于心肌梗死发生率降低带来的获益。而从 MACCE 发生率生存曲线中可以看到,两组曲线在术后早期即出现分离,可见化痰祛痰颗粒可以在术后早期为患者带来 MACCE 获益,而这种获益可能主要来自于化痰祛痰颗粒可以降低 PCI 术后新发心肌梗死的发生率。PCI 术后心肌梗死是 PCI 围术期严重的并发症之一,主要可能由于支架内急性血栓形成,术中操作造成血栓脱落堵塞血管远端所致。一旦出现 PCI 术后心肌梗死,患者心力衰竭、恶性心律失常及猝死发生率增高,提示患者预后不佳。本研究显示,化痰祛痰颗粒可在 PCI 术后早期即为患者带来获益,考虑可能与其可以降低患者血管炎症反应,保护患者血管内皮功能,从而降低血栓发生风险有关。本研究次要终点 12 个月出血事件发生率方面,两组差异无统计学意义(6.8% vs 5.9%, $P=0.445$),严重出血发生率两组差异无统计学意义

(2.7% vs 1.4%, $P = 0.313$)。可见 PCI 术后在常规双联抗血小板药物应用的基础上,联合应用化瘀祛痰颗粒并没有增加患者任何的出血风险,包括致命性大出血的风险。虽然该方中含有丹参、赤芍等传统意义上具有活血化瘀的药物,但与西药的抗血小板药物联用并没有增加患者出血的风险,具有良好的安全性。传统观念认为在西药抗凝的同时加用具有活血化瘀作用的中药可能带来出血风险的增加,这种观念是从药物特性叠加的角度去分析而在临床治疗中并不一定会出现,具体的情况还应在临床研究中进一步观察。

本研究具有一定局限性,作为一项随机对照临床研究,入选病例数相对较少,可能对统计结果造成一定影响,有待于更大样本量临床研究加以验证。本研究结论,对于 ACS(痰浊血瘀证)患者 PCI 术后在常规药物基础上,联合应用化瘀祛痰颗粒 1 个月,可以降低患者术后 12 个月主要心脑血管不良事件发生率,同时并不增加出血发生率。该结论提示,在特定中医辨证分型的患者中 PCI 术后应用化瘀祛痰颗粒可以改善患者预后,降低不良事件发生风险。

参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

[2] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(2):119-177.

[3] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.

[4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.

[5] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华

医学会心血管病学分会冠心病与动脉粥样硬化化学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识(2018)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(6):430-442.

- [6] Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(23 Pt A):2915-2931.
- [7] Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials[J]. Lancet, 2017, 389(10073):1025-1034.
- [8] Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2015, 385(9985):2371-2382.
- [9] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(3):213-260.
- [10] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21):2032-2042.
- [11] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study[J]. Circulation, 2014, 129(14):1493-1501.
- [12] 王健,杨关林,刘玉梅. 化瘀祛痰颗粒剂对 AS 兔血管内皮功能血小板活化的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(12):1057-1058.
- [13] 赵钢,杨关林,李志明. 化瘀祛痰颗粒剂对血管内皮细胞表达 MCP-1 的影响研究[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(5):3-6.
- [14] 蔡雪黎,杨德业. 炎症反应因子在动脉粥样硬化中的角色[J]. 中国临床实用医学, 2007, 1(4):75-78.
- [15] 王健,杨关林. 化瘀祛痰颗粒剂对冠心病患者血管内皮功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5):430.
- [16] 王昕,杨关林. 化瘀祛痰颗粒剂治疗冠心病心绞痛 63 例[J]. 中医药学刊, 2005, 23(4):674.

收稿日期:2020-01-03 修回日期:2020-02-14 编辑:王娜娜