【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.019

综 述

通心络防治急性心肌梗死再灌注后无再流研究进展

袁国强, 常成成, 张凤虹, 李红蓉综述 洪衡审校

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2017YFC1700500); 河北省重点研发计划项目中医药创新专项(223777120D)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院心血管病科/国家中医药管理局中医络病学重点学科(袁国强、张凤虹、洪衡); 河北省中医心血管病临床医学研究中心(常成成); 050000 络病研究与创新中药国家重点实验室(李红蓉)

通信作者: 袁国强, E-mail: m13223401927@163.com

【摘要】 急性心肌梗死再灌注后无再流可导致心肌彻底坏死、心肌梗死面积扩大, 心脏功能受损, 左心室重构和心力衰竭, 严重影响患者近远期预后, 成为心血管界的一大国际难题和研究热点。络病理论代表方药通心络胶囊对心肌无再流的治疗优势日益显现, 文章综述了近 10 余年应用通心络防治该病的有关基础与临床研究方面的进展。

【关键词】 心肌梗死, 急性; 无再流; 络病理论; 通心络

【中图分类号】 R542.2*2 【文献标识码】 A

Research progress of Tongxinluo capsule in preventing and treating no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion Yuan Guoqiang*, Chang Chengcheng, Zhang Fenghong, Li Hongrong, Hong Heng. * Department of Cardiology, Yiling Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China

Correspondent author: Yuan Guoqiang, E-mail: m13223401927@163.com

Funding program: National Key Research and Development Plan "Research on Modernization of Traditional Chinese Medicine" (2017YFC1700500); Hebei Province Key R&D Plan Project Traditional Chinese Medicine Innovation (223777120D)

【Abstract】 Non-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion can lead to complete myocardial necrosis, expansion of myocardial infarction area, damage of cardiac function, left ventricular remodeling and heart failure, which seriously affect the short-term and long-term prognosis of patients, and become a major international problem and research hotspot in the cardiovascular field. *Tongxinluo* capsule, the representative prescription of collateral disease theory, has increasingly shown its advantages in the treatment of myocardial no-reflow. This article reviews the progress of basic and clinical research on the application of *Tongxinluo* capsule in the prevention and treatment of this disease in the past 10 years.

【Key words】 Myocardial Infarction, acute; No-reflow; Collateral Disease Theory; *Tongxinluo* capsule

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)主要是由供应心肌的冠状动脉急性血栓性闭塞所致, 其发病凶险, 病死率高, 是严重危害人类健康的重大疾病。《中国心血管健康与疾病报告 2019》显示, 2002—2017 年 AMI 患者的病死率呈上升趋势, 其中急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者最为危重。

STEMI 冠状动脉再通治疗包括急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)和溶栓, 恢复冠状动脉血流和心肌组织的再灌注治疗是当前国内外指南推荐的首选治疗^[1]。然而, 冠状动脉再通成功的 STEMI 患者, 仍有 30%~60% 发生心肌无再流现象^[2]。无再流可导致心肌彻底坏死、心肌梗死面积扩大, 心脏功能受损, 左心室重构和心力衰竭, 甚至恶性心律失常、心源性休克等严重并发症, 住院病死率显著增加, 严重影响患者近远期预后^[3]。近年来预防 AMI 再灌注治疗无再流研究取得了一定进展, 如应用血栓抽吸、血栓远端保护

装置、避免使用过大的支架及球囊、冠状动脉病变全覆盖等技术, 以及通过冠状动脉注入腺苷、硝普钠、血小板糖蛋白(GP) II b/IIIa 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂等各种血管扩张药物预防无再流, 但迄今为止国际指南对心肌无再流和再灌注损伤的多种防治措施均未推荐^[4-5]。

中医典籍中并无“急性心肌梗死”的名称, 但根据其发病特点可将其归属于“真心痛”等范畴。中医络病理论提出其基本病机特点为各种因素引起的脉络完全性阻塞或闭塞导致血流中断, 属于“脉络瘀塞”范畴。即使 PCI 术可开通闭塞冠状动脉, 但由于缺血再灌注引起冠状动脉下游微血管结构与功能完整性破坏导致无再流, 不能实现心肌的有效再灌注, 这种病理变化仍属于“脉络瘀塞”的范畴, 其病机核心为气虚血瘀基础上发生的络道受阻, 瘀塞不通, 应以益气活血、通络止痛为基本治法^[6-7]。随着对 AMI 及其无再流防治探索研究的深入, 具有益气活血、通络止痛功效的络病理论代表方药通心络对心肌无再

流的治疗优势日益显现,其对心肌微血管结构和功能的保护作用以及在 AMI 患者心肌无再流和再灌注损伤的防治领域展示出良好应用前景。现就其近些年的研究进展综述如下。

1 基础研究

1.1 在体实验研究 国内学者在体实验中多采用冠状动脉结扎建立家兔或小型猪 AMI 模型,建立起围心梗期缺血再灌注动物模型及药物评价体系,其中以北京阜外心血管病医院研究内容较多且更为深入。如杨跃进等^[8]将家兔随机分成假手术组、缺血再灌注组、对照组以及通心络、卡维地洛、缬沙坦和抵克力得 + 阿司匹林防治组,每组 8 只。各组灌药 3 d 后行冠状动脉结扎 2 h,再松解 2 h。分别测定 AMI 前、后和再灌注后血一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)含量以及再灌注后血循环内皮细胞数、梗死面积和心肌灶性出血发生率。结果表明通心络和卡维地洛、缬沙坦均对 AMI 晚期再灌注时心肌微血管内皮功能及结构完整性有明显的保护作用,显著减少心肌灶性出血发生率,通心络作用可能更优。

一项应用通心络灌胃对猪 AMI 再灌注晚期(第 7 天)微血管内皮屏障损伤治疗的实验发现^[9],通心络可降低模型猪血清 ET-1、血管性血友病因子(vWF)水平,升高心肌组织中内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)的 mRNA 及蛋白表达,表明通心络灌胃可减轻猪 AMI 再灌注第 7 天微血管内皮屏障损伤,且具有剂量依赖性,对梗死区心肌的作用更显著。

杨跃进等^[10-11]将中华小型猪 40 只随机分成 AMI 模型对照组、通心络小剂量组(0.05 g · kg⁻¹ · d⁻¹)、通心络中剂量组(0.2 g · kg⁻¹ · d⁻¹)、通心络大剂量组(0.5 g · kg⁻¹ · d⁻¹)、假手术组。通心络各组预给药 3 d 后行冠状动脉结扎 180 min,松解 60 min 制备 AMI 再灌注模型。AMI 前、后和再灌注后均行血流动力学测定、心肌声学造影(MCE)检查和病理学分析,结果显示再灌注后 60 min 大剂量通心络组左心室舒张末压(LV-EDP)、心排量及左心室内压最大收缩、舒张变化速率(± dp/dt max)均明显恢复,显著优于对照组;坏死心肌范围与对照组比较明显缩小,而冠状动脉血流量均显著高于对照组。结果表明通心络能有效地防治心肌梗死再灌注后无再流,缩小梗死面积,中剂量有效,大剂量更优。

张海涛等^[12-13]将中华小型猪 40 只随机分成假手术组、AMI 对照组、通心络小剂量组(0.1 g/kg)、中剂量组(0.2 g/kg)和大剂量组(0.4 g/kg)。冠状动脉前降支阻断 1.5 h,再灌注 3 h 建立 AMI 再灌注动物模型。各通心络治疗组于 AMI 缺血再灌注前 2 h 行灌胃给药。测定并比较各组 AMI 前、AMI 1.5 h、再灌注后 3 h 血清细胞因子水平变化;于 AMI 后 1.5 h 和再灌注 3 h 后行 MCE,测定并比较心肌无再流面积与范围的变化。结果显示 AMI 猪缺血再灌注后 3 h,大剂量通心络可显著降低再灌注区和无再流区基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 9、P-选择素、细胞间黏附分子-1、白介素-6 等细胞黏附和促炎因子水平,调高抗炎因子白介素-10 以及血管内皮钙黏连蛋白、β 连环蛋白水平,并缩小心肌无再流面积和心肌无再流范围,表明 AMI 缺血再灌注前 2 h 预给予大剂量通心络对心肌微血管内皮结构完整性、

心肌无再流有明确保护作用。

赵京林等^[14]发现中、大剂量通心络可降低 AMI 猪模型血清 ET-1 水平、缺血区心肌组织 ET-1 含量以及 ET-1 mRNA 表达上调幅度。

同样利用 AMI 猪模型,Cheng 等^[15]发现通心络可限制 AMI 后心肌缺血,保护心脏免受再灌注损伤,并通过改变 eNOS 的活性来调节一氧化氮的合成。进一步研究发现^[16],通心络在心肌缺血前 1 h 预处理可以通过 cAMP/PKA 通路激活 eNOS 在 Ser1179 和 Ser635 的磷酸化,增加 eNOS 活性;明显改善再灌注后心肌无再流和再灌注损伤,原因与减轻微血管内皮结构和功能损伤、炎症反应、心肌细胞水肿和细胞凋亡等作用有关^[17]。

段炼等^[18]将中华小型猪 30 只随机分成假手术组、模型组、通心络小剂量(0.05 g · kg⁻¹ · d⁻¹)、通心络中剂量(0.2 g · kg⁻¹ · d⁻¹)和通心络大剂量(0.5 g · kg⁻¹ · d⁻¹)治疗组。冠状动脉阻断 3 h,再灌注 1 h 建立 AMI 再灌注模型。测定并对比 AMI 前、后 3 h 和再灌注后 1 h 血清及再灌注后正常、再灌注和无再流区心肌组织中氧化应激指标总抗氧化能力(T-AOC)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)含量的变化。结果显示通心络可以通过提高机体抗氧化防御能力,抑制心肌局部的氧化损伤,起到减少无再流的作用。

关启刚等^[19]采用小型猪血管外膜包裹吸附白介素-1β(IL-1β)构建冠状动脉痉挛模型,2 周后应用冠状动脉造影观察经导管冠状动脉内给予 5-羟色胺(10 μg/kg)诱发冠状动脉痉挛情况,结果发现通心络可明显抑制 IL-1β 介导的冠状动脉内膜增殖及 5-HT 诱发的冠状动脉痉挛。

庞雪峰等^[20]发现通心络可通过阻断 Rho-kinase 途径和 PKC-δ 途径抑制 ET-1 诱发的日本大耳白兔冠状动脉痉挛。

1.2 离体实验研究 Qi 等^[21]通过数学建模方法证实心肌无再流范围和坏死范围的观察值符合 Sigmoid Emax 模型,随着无再流范围增加,坏死范围也相应增加。基于 Sigmoid Emax 模型对前期数据再分析,证实通心络可同时降低心肌无再流和坏死范围,且对后者的效果与他汀类药物相当,而优于地尔硫草、维拉帕米等钙通道阻滞剂(CCB);证实通心络缩小心肌坏死范围的作用与影响内皮功能(eNOS、iNOS 活性及 eNOS、ser1179p-eNOS 表达)和屏障结构(VE-cadherin、β-catenin、γ-catenin 表达)的关键指标密切相关。此外,离体细胞研究还发现通心络有效保护高糖 + 缺氧/复氧模型中人心脏微血管内皮细胞(CMECs)的屏障结构和功能,通过 MEK/ERK 通路促进 CMECs 自噬,减少 CMECs 凋亡,同时通心络还可调节凋亡,调节 CMECs 自分泌及旁分泌功能,促进微血管内皮细胞保护物质分泌/或减少有害物质释放^[22]。

上述基础研究表明,通心络可缩小 AMI 再灌注后心肌无再流区面积和心肌无再流范围,增加冠状动脉血流量,降低心肌灶性出血发生率,减轻再灌注心肌损伤,促进心功能的恢复,其机制与通心络保护心肌微血管内皮结构的完整性及其屏障功能、通过抑制细胞黏附分子与炎症因子的表达,减少再灌注区和无再流区中性粒细胞浸润和炎症反应、抗氧化损伤、抑制心

肌细胞凋亡、缓解冠状动脉痉挛等有关。保护心肌微血管结构和功能完整性是其防治 AMI 心肌无再流发生的核心机制,而降低 ET-1 水平、通过改变 eNOs 的活性来调节 NO 的合成在其中发挥了非常重要的作用。

2 临床研究

由于 STEMI 患者发病的突然性与抢救工作的紧迫性,对临床研究提出了极高的要求,加之中成药在此方面的应用尚未得到相关共识或指南的公认,故难度较大,相关研究较少,然而国内众多学者依然做出了不懈努力。

一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验^[23],入选 219 例 STEMI 并行急诊介入治疗的患者,随机分为通心络组($n=108$)和安慰剂对照组($n=111$),2 组患者分别以起始剂量 2.08 g 给予通心络和安慰剂,在急诊 PCI 治疗前给予阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg,然后给予通心络 1.04 g,每日 3 次,PCI 治疗后连续给药 6 个月。冠状动脉球囊扩张后 1 h、2 h、6 h、12 h、24 h 后,心电图检查记录患者 ST 段抬高情况,评价心肌无再流和 17 段心肌灌注评分,在心肌梗死后第 7 天和第 180 天用静态单光子发射计算机断层成像术(SPECT)测定梗死面积。结果发现与对照组比较,通心络组再灌注 6 h、12 h、24 h 出现了明显的 ST 段恢复;2 组再灌注 24 h 后心肌无再流发生率有显著性差异(34.3% vs. 54.1%);静态 SPECT 检测的 7 d 和 180 d 后心肌灌注评分方面通心络组均明显优于对照组,结果表明通心络可显著降低心肌无再流和梗死面积。

郭月红等^[24]将 38 例急诊入院 AMI 患者随机分为常规组 18 例和通心络组(常规治疗+通心络)20 例,2 组患者均分别于急诊 PCI 治疗后 7 d 及 180 d 行⁹⁹Tc^m-MIBI 心肌灌注断层显像,以评价通心络治疗心肌无再流的效果,结果显示通心络能够缩小 AMI 再灌注治疗后心肌无再流面积,对心肌无再流现象有一定疗效。另一项研究证实^[25],在 AMI 患者溶栓后通心络干预治疗具有提高梗死相关血管再通率,改善心肌再灌注,防止心肌无再流现象,降低病死率等作用。

尤士杰等^[26]将成功实施 PCI 或溶栓治疗的 112 例 AMI 患者随机分为常规药物对照组($n=52$)与常规药物+通心络组($n=60$),于 PCI 或溶栓后不同时间观察多普勒二维超声心动图(2DE)的室壁运动异常节段、左心室舒张末容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)等变化。结果发现血运重建后 1 周、2 周、1 个月、6 个月时在自发改善 2DE 异常运动节段恢复率方面通心络组明显优于对照组;在 3 个月、6 个月时通心络组 LVEDV 显著减少,LVEF 显著改善。表明常规西药结合通心络胶囊干预后可以显著缩小 AMI 心肌梗死面积,改善左心室收缩功能,预防心室重构。

还有研究对 AMI 患者冠状动脉置入支架前使用通心络,结果发现通心络可以提高左心室射血分数,降低血浆脑钠肽水平,改善患者的心功能;升高 TIMI 血流分级,改善冠状动脉前向血流,对无再流具有显著的保护作用^[27]。

刘积伦等^[28]研究认为术前服用通心络不能降低 AMI 支架术中无再流的发生率,但仍可以提高冠状动脉前向血流,改善心功能。

此外,通心络可以预防 PCI 术后冠状动脉内血栓形成,降低阿司匹林及氯吡格雷抵抗,预防急性心肌梗死 PCI 术后狭窄和心血管事件(心脏死亡、心肌梗死、心律失常、心绞痛反复发作)的发生^[29-32]。

上述临床研究表明,在西医常规双联抗血小板治疗基础上,AMI 患者行血管再灌注之前加服通心络(包括 2.08 g 顿服或常规术前 1 周口服),术后常规剂量持续给药 3~6 个月,能够有效预防心肌梗死无再流,降低无再流发生率;改善冠状动脉前向血流和心肌的再灌注,缩小心肌梗死面积;提高左心室射血分数,显著改善心脏功能,充分体现出传统中医药在急性心肌梗死这一急危重症治疗中的独特应用价值。

综上所述,心肌无再流是 AMI 再灌注时代的难点与热点问题,众多基础与临床研究显示通心络在心肌微血管结构和功能保护方面表现突出,在防治无再流领域具有良好的疗效与应用价值,然而大规模高质量的临床循证医学研究以及“真实世界”研究相对较少。应用现代医学研究手段,以临床终点事件为观察指标,开展更多的临床研究以证实通心络是否能使 AMI 患者中远期获益具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] 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.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003
- [2] Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, et al. No-reflow: update on diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies[J]. Giornale Italiano Di Cardiologia (2006), 2020, 21(6):4-14. DOI:10.1714/3373.33487.
- [3] Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, et al. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy[J]. J Interv Cardiol, 2010, 23:429-436. DOI:10.1111/j.1540-8183.2010.00561.x.
- [4] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2013, 61(4):485-510. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.018.
- [5] 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]. European Heart Journal, 2018, 39(2):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- [6] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京:中国科学技术出版社,2010,429-430.
- [7] 国家中医药管理局重大疑难疾病(急性心肌梗死)中西医临床协作试点项目组,通心络防治急性 ST 段抬高型心肌梗死心肌无再流专家共识编制组. 中药通心络防治急性 ST 段抬高型心肌梗死心肌无再流中国专家共识(2022 年)[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7):675-682. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.002.
- [8] 杨跃进,张健,吴永健,等. 通心络、卡维地洛、缬沙坦对兔急性心

- 肌梗死晚期再灌注微血管内皮功能及完整性保护作用的对比[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(7): 1366-1369. DOI: 10.3321/j. issn. 1000-4718. 2006. 07. 024.
- [9] 张海涛, 康晟, 王春玥, 等. 通心络对猪急性心肌梗死再灌注晚期微血管内皮屏障损伤的治疗作用[J]. 山东医药, 2020, 60(28): 33-36. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2020. 28. 009.
- [10] 杨跃进, 赵京林, 荆志成, 等. 中药通心络对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(13): 883-888. DOI: 10.3760/j. issn. 0376-2491. 2005. 13. 006.
- [11] 杨跃进, 赵京林, 孟亮, 等. 中药通心络(超微粉碎)对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1): 49-53. DOI: 10.3321/j. issn. 1003-5370. 2006. 01. 014.
- [12] 张海涛, 杨跃进, 程宇彤, 等. 通心络预给药 2 h 对猪急性心肌梗死再灌注后心肌无再流和细胞因子变化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 821-824. DOI: 10.3321/j. issn. 1003-5370. 2009. 09. 013.
- [13] 张海涛, 杨跃进, 吴以岭, 等. 通心络预给药 2 小时对猪急性心肌梗死再灌注后心肌微血管内皮结构完整和无再流的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(20): 1421-1428. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2009. 20. 018.
- [14] 赵京林, 杨跃进, 尤士杰, 等. 通心络对猪急性心肌梗死再灌注后内皮素-1 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, (10): 902-906. DOI: 10.3321/j. issn. 1003-5370. 2005. 10. 011.
- [15] Cheng Y, Yang Y, Zhang H, et al. Pretreatment with Tongxinluo protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury through a nitric oxide related mechanism[J]. Chinese Medical Journal, 2009, 122(13): 1529-1538. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0366-6999. 2009. 13. 011.
- [16] Li XD, Yang YJ, Geng YJ, et al. Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299: H1255-H1261. DOI: 10.1152/ajpheart. 00459. 2010.
- [17] Li XD, Yang YJ, Cheng YT, et al. Protein kinase A-mediated cardio protection of Tongxinluo relates to the inhibition of myocardial inflammation, apoptosis, and edema in reperfused swine hearts[J]. Chinese Medical Journal, 2013, 126(8): 1469-1479. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0366-6999. 20130224.
- [18] 段炼, 杨跃进, 张海涛, 等. 猪急性心肌梗死再灌注后氧化应激损伤及通心络的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 26(3): 430-434.
- [19] 关启刚, 曾定尹, 孙喜琢, 等. 通心络对 IL-1 β 介导的小型猪冠状动脉内膜增殖及 5-HT 诱发的冠状动脉痉挛的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(7): 627-631. DOI: 10.3321/j. issn. 1003-5370. 2008. 07. 013.
- [20] 庞雪峰, 沈剑耀, 宗志红, 等. 通心络抑制 ET-1 诱发的冠状动脉痉挛作用机制探讨[J]. 山东医药, 2009, 49(12): 26-27. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2009. 12. 010.
- [21] Qi K, Li L, Li X, et al. Cardiac microvascular barrier function mediates the protection of Tongxinluo against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119846. DOI: 10.1371/journal.pone.0119846.
- [22] Cui H, Li X, Li N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(2): 180-190. DOI: 10.1097/FJC.000000000000104.
- [23] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial)[J]. Chinese Medical Journal, 2010, 123(20): 2858-2864. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0366-6999. 2010. 20. 021.
- [24] 郭月红, 王铁. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 心肌灌注断层显像评价通心络对急性心肌梗死后心肌无再流的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(2): 127-130. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-2848. 2012. 02. 011.
- [25] 刘结根, 吴建忠, 夏学锋. 急性心肌梗死溶栓后通心络干预治疗 36 例疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(增刊 1): 257-258.
- [26] 尤士杰, 陈可冀, 杨跃进, 等. 通心络胶囊干预急性心肌梗死早期血运重建后自发性改善的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(7): 604-607. DOI: 10.7661/CJIM. 2005. 7. 604.
- [27] 高磊. 通心络在急性心肌梗死再灌注后无复流中保护作用及长期疗效观察和安全性评价[J]. 淮海医药, 2016, 34(6): 656-658. DOI: 10.14126/j. cnki. 1008-7044. 2016. 06. 012.
- [28] 刘积伦, 何亚军, 武胜, 等. 通心络胶囊对急性心肌梗死患者急诊支架置入术中无复流的临床观察[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(1): 80-82. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2014. 01. 028.
- [29] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后不同时期血小板活化及血管内皮功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(4): 311-315.
- [30] 刘颖, 张稳, 范建民. 通心络胶囊对冠心病患者血管内皮功能影响的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(2): 139-144, 150. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 007.
- [31] Zhang L, Li Y, Yang BS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study of the effects of tongxinluo capsules in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(5): 508-515. DOI: 10.4103/0366-6999. 226064.
- [32] Li M, Li C, Chen S, et al. Potential effectiveness of Chinese patent medicine Tongxinluo Capsule for secondary prevention after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 830. DOI: 10.3389/fphar. 2018. 00830.

(收稿日期: 2022-09-17)