

活血化瘀药物防治冠心病:循证与展望



刘玥^{1,2}, 高铸焯^{1,2}, 付长庚^{1,2}, 徐浩^{1,2}, 史大卓^{1,2}, 陈可冀^{1,2}

1. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

2. 中国中医科学院心血管病研究所(北京 100091)

【摘要】 活血化瘀防治心血管疾病的理论创新与新药研究,是我国中西医结合领域六十年来研究最为活跃、成果最为突出的标志性成就之一。“血瘀证与活血化瘀研究”曾获得建国以来第一个中医药领域的国家科学技术进步一等奖。六十年来,以陈可冀院士为首的研究团队,以临床重大心血管疾病—冠心病为切入点,在“血瘀证”病证结合诊断标准的制定、“活血化瘀”现代内涵的阐释、系列活血化瘀中药新药的研发、临床疗效评价及作用机制探究等方面获得了丰厚成果,推动了传统中医药的标准化和国际化进程,形成了高质量的临床转化应用证据,为心血管疾病的中医药防治做出了突出贡献。本文回顾了建国后活血化瘀疗法防治心血管疾病的历史,重点阐述了国内多个学术团队六十年来代表性的研究成果,以期为推动、创新活血化瘀研究提供参考。

【关键词】 活血化瘀; 血瘀证; 心血管疾病; 循证医学

Activating blood circulation herbs to prevention and treatment of coronary heart disease: the evidence and prospect

LIU Yue^{1,2}, GAO Zhuyue^{1,2}, FU Changgeng^{1,2}, XU Hao^{1,2}, SHI Dazhuo^{1,2}, CHEN Keji^{1,2}

1. Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, P.R.China

2. Institute of Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Chinese Medical Science, Beijing, 100091, P.R.China

Corresponding author: SHI Dazhuo, Email: shidazhuo@126.com; CHEN Keji, Email: kjchenvip@163.com

【Abstract】 The theoretical innovation and new drug research on the prevention and treatment of cardiovascular diseases by activating blood circulation, which is one of the most active and outstanding achievements in the field of integrated Chinese and western medicine for past 60 years. Research on blood stasis syndrome (BSS) and activating blood circulation (ABC) was the first research to win the first prize of National Award for Science and Technology Progress in Chinese Medicine since the founding of the People's Republic of China. The research team headed by prof. Keji CHEN has obtained the abundant research achievement. Taking coronary heart disease, a major clinical cardiovascular disease, as the entry point, the team explored the development of the diagnostic criteria for the combination of BSS, the interpretation of the modern connotation of ABC, the development of a series of new drugs for ABC, clinical efficacy evaluation and mechanism of its action. It promotes the standardization and internationalization of traditional Chinese medicine and forms high-quality evidence for clinical transformation. It also has made outstanding contributions to the prevention and treatment of cardiovascular diseases with original features. In this paper, the history of prevention and treatment of cardiovascular diseases by ABC after the founding of the People's Republic of China is reviewed, and the representative research results of several domestic academic teams, including prof. Keji CHEN's team, over the past 60 years are expounded emphatically, in order to provide references for promoting and innovating research on activating blood circulation and removing blood stasis.

【Key words】 Activating blood circulation; Blood stasis syndrome; Cardiovascular disease; Evidence-based medicine

DOI: 10.7507/1672-2531.201809110

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81403266); 北京市科技新星人才计划(编号: No.Z171100001117027)

通信作者: 史大卓, Email: shidazhuo@126.com; 陈可冀, Email: kjchenvip@163.com

《中国心血管报告 2017》显示中国现有 2.9 亿心血管疾病患者,其死亡率居我国城市及农村死亡率的首位,且其患病率与死亡率均呈快速增长趋势^[1]。心血管疾病目前已成为我国最重要的公共卫

生问题之一。六十余年以来,中国心血管疾病的防治取得了很大进步,但目前防控形势仍很严峻。中西医结合医学作为具有中国特色的医疗模式在心血管疾病的防治中扮演了重要角色,特别是活血化瘀药物防治心血管疾病的临床实践,取得了较为丰厚的研究成果。活血化瘀是对应中医“血瘀证”(blood stasis syndrome, BSS)的治法,凡以“疏通血脉、祛瘀通滞”而使血流通畅为主要功效的中药称为活血化瘀药物(active blood circulation herbs, ABC Herbs),将活血化瘀药物用于心血管疾病的防治并推广应用是中国医学家的独创贡献。

上世纪五十年代,为顺应国家科学技术大协作的浪潮,中国中医研究院(现中国中医科学院)指派陈可冀和赵锡武、郭士魁等6位中医专家前往中国医学科学院阜外医院开展高血压病及冠心病的中医药临床防治研究。在长期研究过程中,陈可冀等发现临床实践中大量冠心病心绞痛患者在服用活血化瘀方剂血府逐瘀汤后不但有助于缓解心绞痛症状,且可以减少硝酸酯类药物的用量,有的病人每周需舌下含服硝酸甘油约百片,经连续服用血府逐瘀汤类药物加减治疗后,可明显减少其消耗量。陈可冀与郭士魁等由此联想将传统中医理论中“气流畅通,百病自已”、“通则不痛”的认识与现代医学中改善心肌供血的治疗方法相结合,发现二者之间具有较好的可通约性,从而率先提出冠心病的主要中医病机为“心血瘀阻、血脉不通”,产生了采用活血化瘀法治疗心血管疾病的临床思路,并通过随机双盲试验证实其有可靠疗效,使活血化瘀成为中医治疗冠心病的主要方法。在此基础上,通过数十年持续不懈的研究,逐渐形成理气活血、益气活血、益气养阴活血、化痰活血法等不同治法并归纳总结了相应方药,使活血化瘀治疗冠心病不断发展和规范,临床疗效进一步提高。随后推广至全国乃至东南亚地区,多次在美国、日本、韩国召开血瘀证与活血化瘀学术研讨会^[2,3],活血化瘀防治心血管疾病的理念深入人心,陆续研发了系列具有活血化瘀功效的中药新药并应用于临床实践,取得较好的临床疗效。六十多年来,包括陈可冀院士在内的国内外诸多学术研究团队,围绕活血化瘀防治冠心病做了大量研究,获得一大批突出研究成果,现将相关研究述评如下。

1 活血化瘀药物治疗冠心病心绞痛

上世纪70年代,陈可冀院士和郭士魁名老中医等倡导活血化瘀治疗冠心病,并研制冠心Ⅱ号

(由川芎、红花、丹参、赤芍、降香五味药组成)应用于临床实践^[4]。陈可冀院士带领研究团队联合中国医学科学院阜外心血管病医院、宣武医院等进行多中心、随机双盲对照的临床研究评价冠心Ⅱ号疗效,研究结果显示此方有显著减少冠心病心绞痛发作、改善心肌缺血和血液流变性异常等作用,1982年的《中华心血管病杂志》发表了相关研究论文^[5],已故的著名中国医学科学院阜外医院心血管病专家陶寿洪教授当期撰写述评,认为此篇论文客观证实了活血化瘀治疗冠心病心绞痛的临床疗效,有较高的学术价值,被认为是我国中医药领域的第一篇多中心随机对照临床研究文献。冠心Ⅱ号此后还被加减变化为“乐脉颗粒”^[6,7](丹参、川芎、赤芍、红花、香附、木香、山楂),迅速投入市场应用于气滞血瘀所致的冠心病心绞痛患者,目前畅销大陆及港澳市场。

川芎是“冠心Ⅱ号”方中的理气活血药。陈可冀院士等对川芎的有效成分进行研究,发理研究所合作,应用电子现川芎一号碱对冠心病心绞痛、急性闭塞性脑血管疾病有较好疗效,并与中国科学院生物物理显微镜观察川芎一号碱对冠心病患者治疗前后血小板表面活性和聚集性的影响,发现川芎生物碱不仅可缓解冠心病患者心绞痛症状,而且还观察到对聚积的血小板有解聚作用^[8]。在此基础上,研究团队对川芎嗪抗血小板、抗肺动脉高压^[9]等作用进行系统研究,获得诸多研究成果,川芎嗪成为缺血性疾病应用最为广泛的中药有效成分制剂。陈可冀院士组织同道于1999年编撰出版《川芎嗪的化学、药理与临床应用》^[10]一书,后又于2014年补充了许多新的研究成果再版^[11],对推动川芎嗪的临床与基础研究起到了积极作用。近年来,临床与基础研究^[12]发现川芎嗪具有减少冠脉微血栓形成、改善内皮功能、抗血小板、抗炎和保护受损心肌的作用,其机制与抑制miR-34a-5p表达、促进Sirt1 mRNA和蛋白表达进而增加eNOS表达、抑制NF-κB激活有关,为扩大川芎嗪的临床应用提供高质量的证据。

陈可冀院士等通过临床观察发现,冠心病心绞痛患者的中医病机以“血瘀”为主,多兼有“气虚”证候,根据中医“气为血帅”、“气行血行”的理论认识,结合自己的临床经验,研制出具有益气活血,通脉止痛作用的愈心痛方(由延胡索、红参、三七组成)。基础研究结果表明^[13],愈心痛胶囊具有保护血管内皮功能、减少内皮素释放、抑制血小板活化和血栓形成、抗脂质过氧化损伤、扩张动

脉和改善心肌灌注等药理作用；临床研究结果显示，愈心痛胶囊可缓解冠心病心绞痛、减少硝酸甘油消耗量，尤其对气虚血瘀的心绞痛患者^[14]。目前该药已为国家新药上市且临床广泛应用，取得较好的临床疗效。

除此以外，还有许多具有活血化瘀功效的中成药^[15, 16]，如丹参片、复方丹参滴丸、速效救心丸等，均对冠心病心绞痛具有较好的防治效果。

2 活血化瘀干预介入术后冠心病

上世纪 80 ~ 90 年代，经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 被证实是冠心病治疗的有效方法。然而，PTCA 后约 30% 的患者发生再狭窄 (RS)，成为影响其疗效的主要问题之一。90 年代后，冠脉内支架植入被广泛用于冠心病的临床治疗，但术后仍有 15% ~ 35% 的再狭窄发生率。陈可冀院士带领团队根据再狭窄发生的病理生理改变，提出再狭窄发生与传统中医“血瘀证”有相关性，探索应用活血化瘀方药血府逐瘀汤进行防治。经过国家“八五”、“九五”、“十五”、“十一五”连续攻关研究，取得显著进展，为冠心病介入治疗后患者提供了有效的中药干预手段。

血府逐瘀汤为清代王清任《医林改错》代表性的活血化瘀方剂。陈可冀院士带领课题组在国家“八五”攻关期间通过初步的临床观察证实，血府逐瘀浓缩丸 (血府逐瘀汤水丸剂) 可减少冠心病患者 PTCA 后心绞痛复发，改善 PTCA 患者的血瘀症状，对预防 PTCA 后 RS 有一定的作用^[17]。在此基础上，陈可冀院士带领课题组简化方药制成精制血府胶囊 (由柴胡、枳壳、赤芍、川芎组成)，动物实验和临床观察皆显示有明显的抗心肌缺血作用^[18-21]。然后，进一步选择方中活血化瘀代表药物川芎、赤芍，提取有效作用部位川芎总酚和赤芍总苷制成芍芍胶囊，利用猪冠状动脉球囊损伤后粥样硬化斑块模型进行实验，结果表明该药可诱导细胞凋亡、抑制胶原堆积及病理性血管重塑等再狭窄形成的多种病理环节^[22]。在国家“九五”期间，采用芍芍胶囊进行冠心病介入治疗后再狭窄预防的临床研究，也显示有较好疗效。

国家“十五”期间，陈可冀院士带领课题组采用双盲、随机、安慰剂对照方法，基于循证医学原则评价芍芍胶囊干预 PCI 后 RS 的效果。该研究共纳入 335 例介入术后冠心病患者，双盲随机分为常规西医治疗组和西药常规治疗基础上加芍芍胶囊组，疗程 6 个月，随访 1 年，观察两组患者的死亡、

非致命性心肌梗死、冠状动脉搭桥手术、重复冠脉血管成形术等终点事件。该研究结果显示芍芍胶囊可显著降低再狭窄率，增大最小管腔直径，降低 PCI 后 3 个月及 6 个月的心绞痛复发率，在 1 年随访期间无明显不良反应^[23, 24]。该研究结果被 WHO 西太区稳定性心绞痛中医临床实践指南作为 I B 级证据推荐；和青蒿素、三氧化二砷等一起作为中医药研究成果的典范得到国际学术权威期刊 *Nature Medicine* 的引用^[25]。

为进一步证实中西医结合干预治疗介入术后冠心病患者的优势，国家“十一五”期间，陈可冀院士带领团队进行益气活血中药 (心悦胶囊+川芎胶囊) 干预介入术后急性冠脉综合征 (ACS) 患者的随机对照试验，纳入了来自国内 13 个分中心的 PCI 后 ACS 患者 808 例。所有参与者均接受常规治疗，而随机分配至治疗组的患者加服中药六个月。该研究的主要终点指标为心脏死亡、非致死性心肌梗死复发、缺血引起的血管再生发生率，次要复合终点指标为急性冠脉综合征 (ACS) 再次入院、中风、心力衰竭发生率；安全终点指标主要为出血事件发生率。该研究结果显示，治疗组主要终点事件和次要终点事件皆较对照组明显降低，且未增加治疗组的出血风险^[26]，这也是冠心病 PCI 术后益气活血中药临床干预的有效性和安全性的高级别临床证据。

通心络由人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍等十二位药物组成，具有益气活血、通络止痛的功效，用于冠心病心绞痛证属心气虚乏、血瘀络阻者。药理试验显示，通心络具有抗动脉粥样硬化及抗血小板的作用。而血小板高反应性被认为与经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后应用抗血小板药物氯吡格雷导致的缺血事件相关。近期有学者以通心络为干预药物，采用多中心、随机、安慰剂对照、双盲设计，评价通心络在血小板高反应性 (HPR) 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者中的疗效^[27]。该研究共入选了 136 例 HPR 的 ACS 患者，在行 PCI 后进行双联抗血小板治疗并随机加用通心络或安慰剂，采用术后 30 天 P2Y₁₂ 受体单元的平均变化率 (P2Y₁₂ reaction units, PRU) 为主要终点指标，并应用 Kaplan-Meier 曲线评价两组患者的生存率。该研究结果显示，与治疗前相比，术后 30 天两组的 HPR 发生率均明显下降，但是与对照组相比，通心络组的变化更明显 (15.8% vs. 24.8%, $P=0.013$)，尤其是携带一个 CYP2C19 无功能基因的患者变化更明显 ($\chi^2=2.931$, $P=0.047$)。在传统的阿司匹林和氯吡格雷基础上加用通心络胶囊可以进一步降低

PRU 和高敏 C 反应蛋白水平,尤其是对一个携带 CYP2C19 无功能基因的患者。该研究为介入术后出现血小板药物抵抗的冠心病患者应用活血化瘀药物提供了科学依据。

除以上外,还有活血化瘀中药丹红注射液应用于 PCI 患者围手术期可以减轻心肌损伤,改善 PCI 术后的节段心肌收缩功能的临床研究报道^[28]。

3 益气活血、化浊通腑法防治急性心肌梗死

早在上世纪 70 年代,陈可冀院士等就开展了急性心肌梗死(AMI)防治的研究。陈可冀院士等认为,AMI 患者胸闷、呼吸困难、面色苍白、多汗、脉微欲绝,属中医学“气虚”、“阳虚”甚至“阳脱”的表现,患者冠状动脉管腔狭窄和闭塞,属于中医学“血瘀”的范畴,由此提出“气虚、心脉瘀阻”是 AMI 的主要病机,主张采用“益气活血”法治 AMI,并研制了抗心梗合剂(方由黄芪、丹参、党参、黄精、郁金、赤芍组成)。有临床研究表明,此方结合西医常规治疗,可明显改善患者临床症状,降低 AMI 的住院并发症和病死率^[29,30],至今仍为临床常用治疗 AMI 的有效中药方剂。同时,陈可冀院士在多年的临床实践中发现 AMI 急性期患者多有大便秘结、口气臭秽、舌苔黄腻或厚腻、脉弦滑或滑数等症和体征,认为其病机在气虚血瘀基础上应兼有痰浊、秽浊蕴积。而患者出现动脉粥样硬化斑块破裂、溃疡、出血、脂质成分外溢、血栓形成等病理改变,可归于中医“痰瘀互结”的范畴,提出“痰瘀互结、秽浊蕴积”是 AMI 中医病机的一个重要方面。由此,在以往“益气活血”基础上,主张结合“化浊通腑”法治 AMI,并研制出益气活血、化浊通腑的愈梗通瘀汤(由生晒参、生黄芪、紫丹参、全当归、延胡索、川芎、广藿香、佩兰、陈皮、半夏、生大黄组成)治疗 AMI。经药理研究证实,该方能增加冠状动脉血流量、改善心肌供血、修复损伤心肌、缩小梗死面积。临床观察结果显示,在西医常规治疗基础上,采用此方治疗 AMI 患者,可降低 AMI 住院患者的病死率,减少早期并发症,改善心功能^[31,32]。

芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香油等组成,具有益气通脉、活血止痛之功效。有学者以芪参益气滴丸为观察药物,评价其与阿司匹林相比对于心肌梗死二级预防的临床有效性与安全性^[33]。该项研究共纳入 3 505 名心肌梗死恢复期患者,随机分为干预组(芪参益气滴丸)1 746 例和对照组(阿司匹林)1 759 例,干预周期共 12 个月。第 12

月和第 18 月随访结果均显示两组主要心血管事件发生率无统计学差异,芪参益气滴丸和阿司匹林对心肌梗死的二级预防效果相当,且和阿司匹林相比,芪参益气滴丸的安全性更佳。该研究是国内第一个以心血管事件为终点的中医药心肌梗死二级预防临床研究。

除此之外,也有报道常规西药结合通心络胶囊干预可显著缩小心肌梗死面积,改善左室收缩功能,预防心室重构^[34]等。

4 活血解毒降低冠心病稳定期心血管事件

陈可冀院士等采用病证结合方法,把心血管血栓性疾病发病的病理改变及临床特点与中医“毒”邪致病、起病急骤、传变迅速、直中脏腑和腐肌伤肉等特点相结合,提出心血管血栓性疾病“瘀毒”的中医病因学说,认为“瘀”、“毒”从化联合致病是冠心病心血管病事件发生的主要病因,提出了稳定性冠心病再发心血管事件的“瘀毒致变”理论^[35,36],即在稳定性冠心病阶段,其病因病机以血脉瘀阻为主,瘀久可化热、酿生毒邪,瘀毒互结内蕴,日久正消邪长、毒瘀搏结、痹阻心脉,导致急性冠脉事件。

清心解瘀方(由黄芪、丹参、川芎、藿香、黄连组成)由愈梗通瘀汤精简化裁而来,小样本临床研究表明其对急性心肌梗死和冠心病心绞痛患者具有较好临床疗效,可显著减少急性心肌梗死患者 6 个月内卒中及因心绞痛等引起的再入院率,改善冠心病心绞痛患者临床症状,降低血清胆固醇(TC)水平。在国家“十二五”期间,陈可冀院士带领课题组采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究设计^[37],纳入 1 500 例稳定性冠心病患者,按 1:1 比例随机分为清心解瘀方组和安慰剂组。清心解瘀方组在常规治疗的基础上加用清心解瘀方配方颗粒(每日 2 次,温水冲服),安慰剂组在常规治疗的基础上加服安慰剂(每日 2 次,温水冲服),共服用 6 个月。该研究结果表明清心解瘀方可进一步降低稳定性冠心病患者心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中复合终点事件的发生率,并可降低稳定性冠心病患者全因死亡、卒中、因不稳定性心绞痛、心力衰竭、恶性心律失常再入院次要终点结局的发生率,且安全性良好,为改善稳定性心绞痛预后的中医药干预提供了循证证据^[38]。

5 小结与展望

活血化瘀防治心血管疾病的临床研究走过了

60余年,在继承中医传统理论和经方的基础上创新,发展形成了现代活血化瘀学派^[39],研究团队还创新了心血管疾病中医病因病机学说,初步阐释了血瘀证及活血化瘀的现代科学内涵,制定了血瘀证^[40,41]和冠心病血瘀证^[42]的诊断标准,并由中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会发布,目前已成为行业公认的病证结合证候诊断标准之一,极大推动了传统中医药的标准化和国际化进程。基于以上科学证据,国内中医、中西医结合领域的学者们相继制定发布了《冠心病及急性心肌梗死中医临床辨证标准及防治指南》^[43]、《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》^[44]、《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》^[45]等,同时发布了一系列活血化瘀中药防治心血管疾病的临床应用专家共识^[46-48],为活血化瘀药物防治心血管疾病的临床应用提供了循证依据,目前正在进一步推广和不断更新。

值得关注的是,虽然活血化瘀药物抗血小板及抗动脉粥样硬化的疗效明确^[49],但其在心血管疾病防治中的地位尚未完全明确,目前国际及国内的西医心血管诊疗指南尚未将其纳入循证推荐中。与化学药物相比,活血化瘀中药防治冠心病等复杂疾病多着眼于整体而具有多环节多靶点的优势,其效应是综合作用的结果,随着多效药片(Polypill)在心血管疾病防治的有效性及其安全性越来越受到研究者关注^[50],越来越多的学者认为多效药片的概念与中药复方有相似之处。但两者实亦不同,就其化学成分、药理作用而言前者“明明白白”,后者“模模糊糊”。与国外医疗实践不同,我国的中西医结合治疗的用药特征是西药结合中药,大数据特征在中西医联用的疗效及安全性评价方面尤为显著。因此我们建议未来研究:首先,需要在“精准医学”理念的指导下围绕中医“血瘀证”开展活血化瘀药物研发。按照国家食品药品监督管理总局药品审评中心2018年6月发布的关于公开征求《证候类中药新药临床研究一般考虑》意见的通知,明确指出证候类中药研究可采取中医证统西医疾病的研究模式、中医学的病证结合研究模式或纯中医证候研究模式,这可为活血化瘀药物的临床研究提供新的研究模式。同时严格遵循临床随机对照试验报告规范^[51],采用“特定人群、优势环节、核心病机、精准用药”的病证结合思路,针对冠脉临界病变、冠脉微血管病变、稳定期冠心病高危患者等特定人群,开展基于“精准用药”的活血化瘀药物防治冠心病的“全链条”式的高质量循证临床

研究,明确提高临床疗效的关键环节,明确活血化瘀药物对冠心病到底是预防,还是治疗,亦或协同增效。可喜的是,我们看到很多正在进行中的活血化瘀药物临床试验按照国际规范提前注册并发表了研究方案(protocol)^[52-54],期待这些临床试验的顺利完成为我们提供更加丰富的科学证据。其次,要继续深入研究中医“血瘀证”的现代生物学基础,拓展活血化瘀的现代科学内涵。第三,活血化瘀作为中医药极具特色的代表性治疗方法,应该积极加强多学科交叉,关注活血化瘀中药的多效用特征,分析中西药联用的特点^[55],建立基于大数据的模型库,开发新药或老药新用^[56],协同创新活血化瘀中药复方研发模式,共同为降低心血管疾病的发生率与病死率、延长寿命、改善心血管疾病患者的生存质量做出具有中国特色的贡献。

参考文献

- 1 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2017. 北京: 中国大百科全书出版社, 2018.
- 2 陈可冀, 陈贵廷, 张问渠. 日本活血化瘀研究进展. 中国中西医结合杂志, 1985, 5(3): 185-189, 174.
- 3 史载祥. 韩国学者在血瘀证及其治疗方面的新进展. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(5): 307.
- 4 北京地区防治冠心病协助组. 冠心 I 号、II 号方(活血化瘀途径)治疗冠心病心绞痛初步报告. 内部资料, 1972.
- 5 陈可冀, 钱振淮, 张问渠, 等. 精制冠心病片双盲法治疗冠心病心绞痛 112 例疗效分析. 中华心血管病杂志, 1982, 10(2): 85-89.
- 6 聂阳, 焦豪妍, 何盛江, 等. 基于多指标综合评价优选乐脉颗粒提取工艺. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 273-277.
- 7 乔雪, 徐曼, 韩健, 等. 中药复方冠心 II 号的化学成分及药理研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(3): 86-95, 106.
- 8 中医研究院西苑医院内科(陈可冀, 等. 川芎一号碱(川芎嗪)对冠心病患者血小板影响的电子显微镜观察. 中华内科杂志, 1976, 2: 89-91.
- 9 Chang FC, Chen KJ, Lin JG, et al. Effects of tetramethylpyrazine on portal hypertensive rats. J Pharm Pharmacol, 1998, 50(8): 881-884.
- 10 陈可冀. 川芎嗪的化学、药理与临床应用. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- 11 陈可冀. 川芎嗪的化学、药理与临床应用(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- 12 高洁. 川芎嗪调控相关 microRNAs 干预冠心病血栓前状态的研究. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- 13 雷燕, 刘建勋, 周亚伟, 等. 愈心痛胶囊对急性心肌梗死犬血浆内皮素和血清一氧化氮的影响. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(5): 289-291.
- 14 雷燕, 陈可冀, 柯元南, 等. 愈心痛胶囊治疗不稳定性心绞痛临床研究. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(10): 580-584.
- 15 Qiu Y, Xu H, Shi D. Traditional chinese herbal products for coronary heart disease: an overview of cochrane reviews. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 417387.
- 16 Duan X, Zhou L, Wu T, et al. Chinese herbal medicine suxiao jiu xin wan for angina pectoris. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1): CD004473.

- 17 史大卓, 李静, 马晓昌, 等. 血府逐瘀浓缩丸预防冠心病病人经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的临床观察. *中医杂志*, 1997, (1): 27-29+4.
- 18 王伟, 马晓昌, 汪晓芳, 等. 精制血府胶囊治疗冠心病心绞痛 30 例临床观察. *中医杂志*, 2000, (8): 471-473, 478.
- 19 汪晓芳, 陈可远, 王伟, 等. 精制血府胶囊治疗冠心病心绞痛的临床研究. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(7): 399-401.
- 20 徐凤芹, 史大卓, 陈可冀, 等. 精制血府胶囊对犬急性心肌梗死心脏血流动力学和心肌耗氧量的影响. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(1): 32-34.
- 21 王伟, 史大卓, 陈可冀, 等. 精制血府胶囊刺激缺氧心肌细胞 RNA 及蛋白质合成的研究. *北京中医药大学学报*, 1997, (2): 18-20, 71.
- 22 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 等. 芎芎胶囊对猪冠状动脉球囊损伤后血管重塑的影响. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(8): 591-594.
- 23 Chen KJ, Shi DZ, Xu H, *et al.* XS0601 reduces the incidence of restenosis: a prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(1): 6-13.
- 24 Zheng GH, Liu JP, Chu JF, *et al.* Xiongshao for restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (5): CD009581.
- 25 Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1217-1220.
- 26 Wang SL, Wang CL, Wang PL, *et al.* Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5c trial): an open-label randomized controlled, multicenter study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 741518.
- 27 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. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(5): 508-515.
- 28 董静, 陈韵岱, 智光, 等. 应用速度向量成像技术评价丹红注射液的 PCI 围术期心肌保护作用. *中华医学杂志*, 2014, 94(30): 2346-2349.
- 29 胡国英, 毛燕玲, 王秀君, 等. 抗心梗剂对心肌梗塞病人血小板聚集功能的变化(摘要). *心肺血管病杂志*, 1983, (1): 15-16.
- 30 翁心植, 赵荔雍, 陈鼎祺. 抗心梗剂治疗急性心肌梗塞的疗效总结(摘要). *心肺血管病杂志*, 1982, (1): 5.
- 31 廖欣, 罗陆一. 愈梗通瘀汤治疗冠心病心绞痛的临床观察. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(10): 594-597.
- 32 李思铭. 愈梗通瘀汤对急性心肌梗死早期预后及生活质量影响的临床研究. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- 33 Shang H, Zhang J, Yao C, *et al.* Qi-shen-yi-qi dripping pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomised clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 738391.
- 34 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. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(7): 604-607.
- 35 徐浩, 史大卓, 殷惠军. “瘀毒致变”与急性心血管事件: 假说的提出与临床意义. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(10): 934-938.
- 36 史大卓, 徐浩, 殷惠军, 等. “瘀”、“毒”从化—心脑血管血栓性疾病病因病机. *中西医结合学报*, 2008, 6(11): 1105-1108.
- 37 Li S, Guo M, Mao H, *et al.* Qing-Xin-Jie-Yu Granules in addition to conventional treatment for patients with stable coronary artery disease (QUEST Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016, 17(1): 451.
- 38 李金根. 清心解瘀方对稳定性冠心病临床终点事件影响的随机双盲对照研究. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- 39 陈可冀. 现代活血化瘀学派的传承创新发展轨迹. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(12): 1413-1414.
- 40 中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准. *中西医结合杂志*, 1987, 7(3): 129.
- 41 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会, 陈可冀, 徐浩, 等. 实用血瘀证诊断标准. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(10): 1163.
- 42 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会, 陈可冀, 史大卓, 等. 冠心病血瘀证诊断标准. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(10): 1162.
- 43 陈可冀, 史大卓. 冠心病及急性心肌梗死中医临床辨证标准及防治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- 44 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(3): 272-284.
- 45 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. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4): 389-393.
- 46 付长庚, 刘龙涛, 王跃飞, 等. 丹红注射液临床应用中国专家共识. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(4): 389-397.
- 47 刘龙涛, 付长庚. 脑心通胶囊临床应用中国专家共识. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9): 1039-1042.
- 48 陈可冀, 付长庚, 丛伟红, 等. 红花黄色素临床应用中国专家共识. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(10): 1167-1173.
- 49 刘玥, 殷惠军, 史大卓, 等. 活血化瘀中药与抗血小板治疗. *科学通报*, 2014, 59(8): 647-655.
- 50 陈可冀, 刘玥. 多效药片与心血管疾病的预防: 证据、评价与思考. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(7): 745-748.
- 51 吴泰相, 卞兆祥, 商洪才, 等. 从中药复方临床随机对照试验报告规范 2017: CONSORT 声明的扩展、说明与详述的正式发表谈我国临床试验的变革. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(9): 993-998.
- 52 Tian PP, Li J, Gao J, *et al.* Efficacy and safety of the Shexiang Baoxin Pill for the treatment of coronary artery disease not amenable to revascularisation: study protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e018052.
- 53 Wang PQ, Li DD, Dong W, *et al.* Danhong injection in the treatment of chronic stable angina: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015, 16: 474.
- 54 胡嘉元, 张晓雨, 赵晨, 等. 母方案设计用于冠心病中医药防治方案循证优化的思路和实施方法. *中国循证医学杂志*, 2018, inpress.
- 55 姜众会, 孟闫燕, 杨巧宁, 等. Thoughts on Chinese and Western Medicine Combined Interaction Analysis Methods on Coronary Heart Disease. *世界中医药*, 2017, 12(12): 3179-3181.
- 56 刘艳飞, 孙明月, 赵莹科, 等. 网络药理学在中药药物重定位研究中的应用现状与思考. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(11): 1344-1349.

收稿日期: 2018-09-24 修回日期: 2018-10-18

本文编辑: 熊鹰