

Research on the Mechanism of Gualou Xiebai Banxia Decoction in the Treatment of Acute Coronary Syndrome Based on Network Pharmacology

Chenghuai Hu¹ Wanpeng Gao² Linbin Guo¹

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300000, China

2. Emergency Department of The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin, 300000, China

Abstract

Objective: To study the mechanism of action of Gualou Xiebai Banxia Tang in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) based on network pharmacology. **Method:** The TCMSP database was used to screen the main active ingredients and potential targets of the three traditional Chinese medicines of Gualou Xiebai Banxia Tang; Constructing an active ingredient target network diagram using Cytoscape software; Retrieve relevant targets for acute coronary syndrome using the Genecards database; Extract drug targets and PPI networks, and use the CytoHubba plugin in Cytoscape software to screen the key targets of Gualou Xiebai Banxia Tang for the treatment of acute coronary syndrome; Use Metascape IL6, TNF, VEGFA, IL1B, CCL2, CXCL8, IL10, ACT1, CRP, ICAM1. Key biological processes and pathways may include Lipid and atherosclerosis, Pathways in cancer, Chagas disease, Hepatitis C, Transcriptional disorder in cancer, HIF-1 signaling pathway, T-cell receptor signaling pathway, Longevity regulating pathway, Osteoclast differentiation, Complement and complement pathway. oscillation cascades). **Conclusion:** This study preliminarily revealed the mechanism of multi component, multi target, and multi pathway treatment of acute coronary syndrome with Gualou Xiebai Banxia Tang, providing a basis for the clinical development and utilization of Gualou Xiebai Banxia Tang.

Keywords

network pharmacology; acute coronary syndrome; gualou xiebai banxia decoction

基于网络药理学研究瓜蒌薤白半夏汤治疗急性冠脉综合征的作用机制

胡成槐¹ 高万朋² 郭林彬¹

1. 天津中医药大学研究生院, 中国·天津 300000

2. 天津中医药大学第二附属医院急诊科, 中国·天津 300000

摘要

目的: 基于网络药理学研究瓜蒌薤白半夏汤治疗急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的作用机制。 **方法:** 应用TCMSP数据库筛选瓜蒌薤白半夏汤三味中药的主要活性成分及潜在靶点; 利用Cytoscape软件构建活性成分-靶点网络图; 应用Genecards数据库检索急性冠脉综合征的相关靶点; 提取药物靶点与PPI网络, 并利用Cytoscape软件中CytoHubba插件筛选出瓜蒌薤白半夏汤治疗急性冠脉综合征的关键靶点; 使用MetascapeIL6、TNF、VEGFA、IL1B、CCL2、CXCL8、IL10、ACT1、CRP、ICAM1。关键的生物学进程和通路可能包括脂质与动脉粥样硬化 (Lipid and atherosclerosis)、癌症的途径 (Pathways in cancer)、恰加斯病 (Chagas disease)、丙型肝炎 (Hepatitis C)、癌症中的转录失调 (Transcriptional misregulation in cancer)、HIF-1信号通路 (HIF-1 signaling pathway)、T细胞受体信号通路、寿命调节途径 (Longevity regulating pathway)、破骨细胞分化 (Osteoclast differentiation)、补体途径 (Complement and coagulation cascades) 等。 **结论:** 本研究初步揭示了瓜蒌薤白半夏汤多成分、多靶点、多途径治疗急性冠脉综合征的机制, 为瓜蒌薤白半夏汤的临床开发利用提供了依据。

关键词

网络药理学; 急性冠脉综合征; 瓜蒌薤白半夏汤

1 引言

急性冠脉综合征 (Acute Coronary Syndromes, ACS) 是

指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征, 涵盖了 ST 段抬高型心肌梗死 (ST elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA), 其中 NSTEMI 与 UA 合称非 ST 段抬高型急性冠脉

【作者简介】胡成槐 (1998-), 男, 中国湖南长沙人, 本科, 从事中医内科学研究。

综合征 (NSTE-ACS) [1]。ACS 具有起病急、病情变化快、病死率高等特点, 截至目前中国 ACS 发病率、死亡率总体呈上升态势, 严重威胁着人们的生命, 降低患者的生活质量 [2,3]。并给家庭及社会带来了巨大的经济负担 [4]。近几年来, 虽然现代医学在 ACS 治疗中有所发展, 但是在 ACS 术后易发生出血等并发症、抗血小板药起效慢且对血小板的聚集呈不可逆抑制、患者预后不良、生活质量下降等方面缺乏理想的治疗对策 [5]。面对这些问题, 中医药凭借多途径、多环节、多靶点的干预、不良反应轻等特点, 在治疗 ACS 中有显著优势和广阔前景 [6]。中医药在 ACS 各方面进行了大量研究, 积累了一定的经验。现代药理研究表明, 瓜蒌有扩张冠状动脉、降血脂、抗血小板凝聚、增加血流量、提高耐缺氧能力、保护缺血心肌、抑制炎症等作用; 薤白可改善心肌缺氧缺血及缺血再灌注心肌损伤, 并可调节血脂、抗动脉粥样硬化、抗氧化及抑制血小板聚集等; 另外半夏有显著的降血脂作用, 可降低大鼠 TC、LDL-C 及 TC 与 TG、LDL-C 与 HDL-C 的比值, 阻止或延缓高脂血症的形成 [7-10]。又有临床研究表明, 以瓜蒌薤白半夏汤为基础方治疗 ACS, 可明显改善患者临床症状且在延缓病情进展等方面发挥着积极作用 [11-13]。基于此, 网络药理学基于药物疾病相互作用的系统性和整体性构建了一个“药物靶点疾病”网络, 较全面地展示了药物中多个分子对疾病的作用。这与中医药论治的整体动态性原则及复方多成分、多靶点、多途径的作用机制异曲同工。非常契合中医的整体观念与辨证论治原则 [14,15]。基于此, 网络药理学基于药物疾病相互作用的系统性和整体性构建了一个“药物靶点疾病”网络, 较全面地展示了药物中多个分子对疾病的作用。这与中医药论治的整体动态性原则及复方多成分、多靶点、多途径的作用机制异曲同工。非常契合中医的整体观念与辨证论治原则 [14,15]。

2 资料、方法

2.1 瓜蒌薤白半夏汤有效成分筛选和靶点预测

利用 TCMSP 在线数据库检索出半夏、薤白、瓜蒌三个中药的活性成分, 设定其口服生物利用度 $\geq 30\%$, 类药性 ≥ 0.18 以其作为本次试验的筛选条件, 从而得到了符合本次试验的条件的主要活性成分。再根据 TCMSP 的靶点预测功能, 找出瓜蒌薤白半夏汤主要活性成分与之对应的靶点信息, 在 Uniprot 蛋白质数据库中设定本次试验的物种信息为“homo sapiens”, 核对获得的靶点蛋白, 并将其规范为对应的基因名称。

2.2 构建此方“活性成分-靶点”网络

应用 Cytoscape3.7.1 软件, 使用 Cytoscape 中的 Network Analyzer 工具, 运用网络分析得到中心度值。

2.3 ACS 相关靶点检索

在 Genecards 数据库中, Score 值越高则表示该靶点与疾病联系越密切。因检索出的疾病靶点过多, 故选取 Score

值大于中位数的目标靶点作为 ACS 的潜在靶点, 即论文筛选 score 值 ≥ 28.89685059 的靶点, 删除重复值后得到 ACS 靶点。并在 Uniprot 数据库中将所获得的靶点进行统一规范。

2.4 蛋白质互作网络构建及关键靶点筛选

10 个靶蛋白是 PPI 网络中的关键靶点, 由此预测瓜蒌薤白半夏汤的药理作用很可能是通过作用于这些靶点而发挥作用。

2.5 通路富集分析

为进一步探究瓜蒌薤白半夏汤治疗 ACS 的靶点基因功能和主要作用通路, 将上述筛选得到的药物与疾病相关的靶点录入 Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html>) 数据库中, 物种选择“homo sapiens”, 设置阈值 $P < 0.01$ 进行 GO 富集和 KEGG 通路分析。

3 结果

3.1 瓜蒌薤白半夏汤活性成分及靶点获取

本研究从 TCMSP 数据库中通过设置 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的参数为筛选条件, 最终获取瓜蒌薤白半夏汤活性成分 30 个, 其中瓜蒌 9 个, 薤白 10 个, 半夏 10 个, 薤白、半夏共有成分 1 个 (见表 1)。将靶点预测结果合并后排除重复值, 共获得 185 个靶点。

表 1 瓜蒌薤白半夏汤活性成分表

药物	MOLID	标记	MoLName
瓜蒌	MOL001494	GL1	Mandenol
瓜蒌	MOL002881	GL2	Diosmetin
瓜蒌	MOL004355	GL3	Spinasterol
瓜蒌	MOL005530	GL4	Hydroxygenkwanin
瓜蒌	MOL006756	GL5	Schottenol
瓜蒌	MOL007165	GL6	10 α -cucurbita-5,24-diene-3 β -ol
瓜蒌	MOL007171	GL7	5-dehydrokarounidiol
瓜蒌	MOL007172	GL8	7-oxo-dihydrokaro-unidiol
瓜蒌	MOL007179	GL9	Linolenic acid ethyl ester
薤白	MOL001973	XB1	Sitosteryl acetate
薤白	MOL002341	XB2	Hesperetin
薤白	MOL000332	XB3	n-coumaroyltyramine
薤白	MOL004328	XB4	naringenin
薤白	MOL000483	XB5	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide
薤白	MOL000631	XB6	coumaroyltyramine
薤白	MOL007640	XB7	macrostemonoside e qt
薤白	MOL007650	XB8	PGA (sup 1)
薤白	MOL007651	XB9	Prostaglandin B1
薤白	MOL000098	XB10	quercetin
半夏	MOL001755	BX1	24-Ethylcholest-4-en-3-one
半夏	MOL002670	BX2	Cavidine
半夏	MOL002714	BX3	baicalin
半夏	MOL000449	BX4	Stigmasterol

续表 1

药物	MOLID	标记	MoLName
半夏	MOL005030	BX5	gondoic acid
半夏	MOL000519	BX6	coniferin
半夏	MOL006936	BX7	10,13-eicosadienoic
半夏	MOL006957	BX8	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone
半夏	MOL003578	BX9	Cycloartenol
半夏	MOL006967	BX10	beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9
藜白、半夏	MOL000358	A	beta-sitosterol

3.2 瓜蒌薤白半夏汤“活性成分-靶点”网络构建和分析

根据 TCMSP 数据库中的 Related Targets 功能，检索出瓜蒌薤白半夏汤各活性成分对应的靶点共 479 个，然后通过 Uniprot 数据库校正，去除重复靶点，最终获得 185 个药物靶点。利用 Cytoscape3.7.1 绘制和分析瓜蒌薤白半夏汤活性及关系网络，共获得 218 个节点与 387 条关系和结果（见图 1）。根据 degree 值大小显示 β-谷甾醇、槲皮素、柚皮素、卡维丁、黄芩素、豆甾醇等排在前三名。

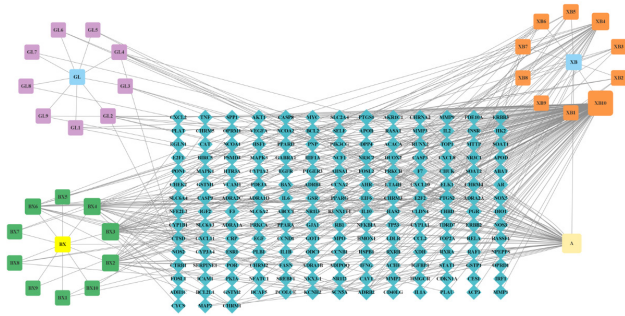


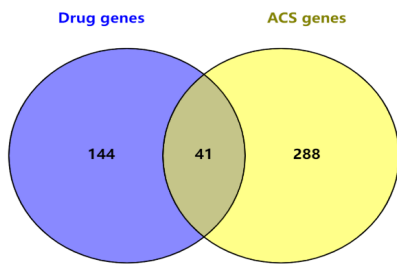
图 1 瓜蒌薤白半夏汤活性成分-靶点网络图

面积代表 degree 值大小；GL 代表瓜蒌，XB 代表藜白，BX 代表半夏；A 为藜白、半夏所共有；对应成分具体见表 1。

3.3 ACS 相关靶点检索

从 Genecards 数据库中检索到 5261 个 ACS 疾病靶点，经筛选并去除重复值后得到 329 个疾病靶点。

瓜蒌薤白半夏汤与 ACS 靶点韦恩图见图 2。



注：蓝色圆为药物靶点，黄色圆为疾病靶点。

图 2 瓜蒌薤白半夏汤与 ACS 靶点韦恩图

3.4 瓜蒌薤白半夏汤治疗 ACS 的 PPI 网络构建与关键靶点筛选

分别为 IL6、TNF、VEGFA、IL1B、CCL2、CXCL8、IL10、AKT1、CRP、ICAM1。说明这 10 个靶蛋白是 PPI 网络中的关键靶点，瓜蒌薤白半夏汤的药理作用很可能是通过作用于这些靶点而发挥。

瓜蒌薤白半夏汤潜在靶点的 PPI 网络图见图 3。

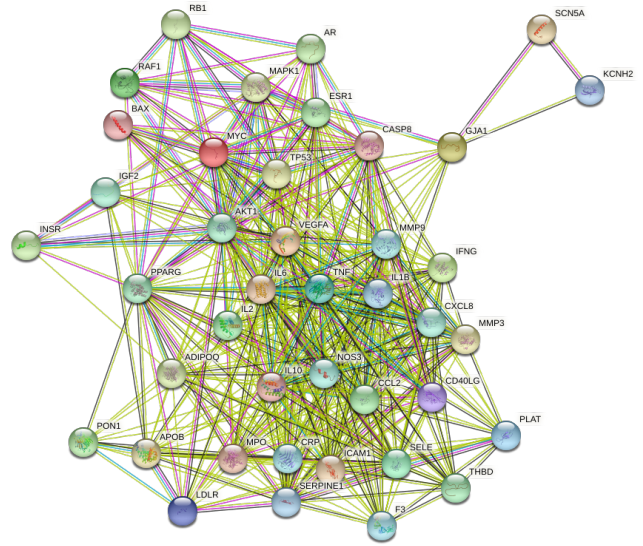


图 3 瓜蒌薤白半夏汤潜在靶点的 PPI 网络图

CytoHubba 筛选关键靶点的网络图见图 4。

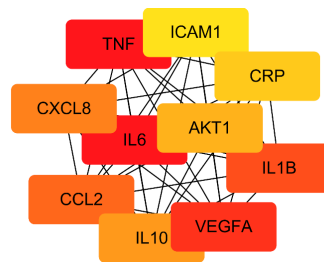


图 4 CytoHubba 筛选关键靶点的网络图

3.5 瓜蒌薤白半夏汤治疗 ACS 的靶点通路富集分析

将上述得到的 41 个潜在相关靶点输入细胞成分、和分子功能条目共 46 个，并绘制 GO 条目柱状图（见图 5）。其中在细胞群增殖的负调控、细胞分化的负调控、蛋白质水解的调节、对脂多糖的反应、炎症反应的调节、对肽的反应、细胞迁移的正调控、生殖结构发育、凋亡信号通路的调控等方面靶点富集较集中。KEGG 通路富集设置 P < 0.05 进行筛选得到 12 条信号通路，其中基因数目在脂质与动脉粥样硬化（Lipid and atherosclerosis）、癌症的途径（Pathways in cancer）、恰加斯病（Chagas disease）、丙型肝炎（Hepatitis C）、癌症中的转录失调（Transcriptional misregulation in cancer）、T 细胞受体信号通路、HIF-1 信号通路等七条通路上富集较多（见图 6）。

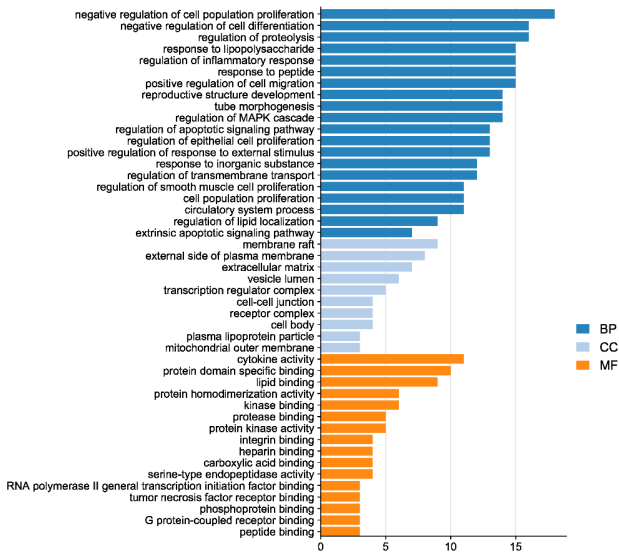


图5 瓜蒌薤白半夏汤靶点的GO富集分析

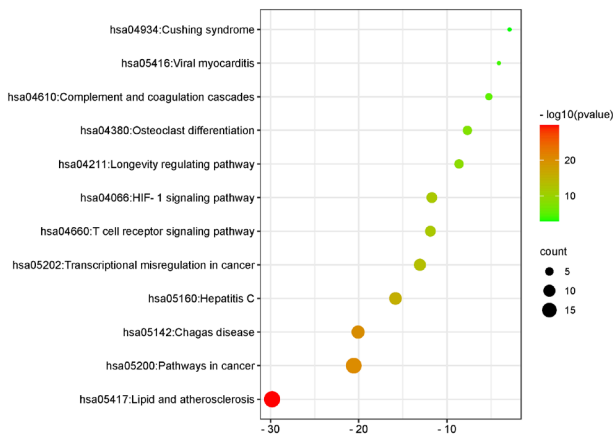


图6 瓜蒌薤白半夏汤靶点的KEGG富集分析

4 讨论

ACS在中医学中属于“胸痹心痛”的重症范畴,《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》曰:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹、心痛者,以其阴弦故也。”指出其病位在心,主要病机为胸阳不振,阴邪搏结。基本病性为正虚邪实,正虚无力鼓动脉血运行,致痰瘀互结于脉中;邪实为痰浊、血瘀、寒凝等阴邪搏结,可见痰瘀贯穿本病的自始至终。《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》又言:“胸痹,不得卧,心痛彻背者,瓜蒌薤白半夏汤主之。”明确提出具有通阳散结、祛痰宽胸功效的瓜蒌薤白半夏汤是治疗胸痹心痛重症的典型代表方,并被后世医家广为应用,且临床疗效显著^[16-19]。另有临床研究及Meta分析结果显示,瓜蒌薤白半夏汤联合西药治疗ACS明显优于单纯西药组,能够有效改善患者症状和血液流变学指标,且安全性较好^[20-25]。但此方治疗ACS的具体作用机制尚不明确,故本研究采用此方法对本方与ACS的作用关系进行系统分析。

4.1 药物活性成分分析

由图1和表1可知,瓜蒌薤白半夏汤治疗ACS的主要成分可能为:β-谷甾醇(beta-sitosterol)、槲皮素(quercetin)、柚皮素(naringenin)、卡维丁(Cavidine)、黄芩素(baicalein)、豆甾醇(Stigmasterol)等。β-谷甾醇是薤白、半夏共同含有的化学成分,具有抵抗炎症、降低血脂、抵抗抗氧化、调节免疫系统等生物活性,广泛应用于心血管疾病中。β-谷甾醇可保护大鼠心肌缺血再灌注损伤,参与ERK1/2信号通路,缓解心肌缺血再灌注大鼠出现的氧化应激和炎症损伤,并抑制其心肌细胞的凋亡^[26,27]。槲皮素属于黄酮类化合物,存在于多种植物体内,具有显著的心脏相关益处,如抑制LDL氧化、内皮非依赖性血管舒张作用、减少粘附分子和其他炎症标记物、在氧化应激条件下对一氧化氮和内皮功能的保护作用、防止神经元氧化和炎症损伤以及抗血小板聚集等^[28]。柚皮素可提升心肌抗氧化能力,具有显著的抗血小板、抗动脉血栓作用,且没有明显的出血副作用。能够通过刺激线粒体分泌和激活AMPK-SIRT3信号通路改善线粒体功能,为I/R损伤提供有效保护。还可抑制HMG-CoA还原酶的活性,产生降胆固醇作用,保护心肌免受脂质积累所带来的损伤^[29,30]。卡维丁有抗炎、镇痛镇静等药理作用,通过减少心肌细胞凋亡缓解患者胸痛症状^[31]。黄芩素可抑制心肌纤维化,通过抑制MMP2和MMP9的表达和活性,从而抑制心肌组织凋亡^[32,33]。豆甾醇除了有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理作用;还可降低胆固醇,其机制为通过竞争肠道吸收抑制胆固醇和降低血清胆固醇含量的吸收,从而减少心血管疾病的风险^[34]。

4.2 靶点分析

本研究共筛选出瓜蒌薤白半夏汤治疗ACS的靶点有41个。通过PPI网络分析发现IL6(白细胞介素6)、TNF(肿瘤坏死因子)、VEGFA(血管内皮生长因子A)、IL1B(白细胞介素1beta)、CCL2(CC型趋化因子配体2)等靶点较为重要。IL6作为一种炎症信号通路蛋白可作为冠心病的致病因子。能够刺激基质金属蛋白酶(MMPs)等基质降解酶产生,降解细胞外基质,诱导斑块破裂,还可增加低密度脂蛋白受体表达,进而刺激巨噬细胞摄取低密度脂蛋白,加速动脉粥样硬化,进而引发心血管疾病^[35,36]。有研究结果表明,TNF参与动脉粥样硬化斑块由静止状态向活动状态转化继而斑块破裂的过程,在促进动脉粥样硬化形成及斑块不稳定方面起重要作用^[37,38]。VEGF在推动加速血管动脉粥样硬化的过程中起到了很重要的作用。这种血清学标志物在临床应用中非常重要,它能够判定斑块在血管中是否稳定,还能够预测ACS的发生、发展及预后。VEGFA作为血管内皮生长因子家族中的一员,能够诱导内皮细胞增殖与血管通透性,全程参与ACS病理血管生成^[39,40]。IL1B是动脉粥样硬化CVD(心血管疾病)局部和系统免疫反应的关键驱动因素。能够通过诱导炎症原细胞因子的表达,促进血管平滑肌

细胞的致动脉粥样硬化表型转移,同时降低平滑肌标志物的表达。更有研究表明,IL1B 阻断可能对急性心肌梗死后不良心脏重构有益^[41]。CCL2 可通过趋化单核细胞向内皮下、斑块聚集或侵袭,增加动脉粥样硬化斑块不稳定性,还可诱导细胞表达多种炎性因子,介导炎症反应的级联激活,继发血栓、动脉狭窄,从而诱导急性心肌梗死发生^[40]。

4.3 通路富集分析

GO 富集分析显示,瓜蒌薤白半夏汤对 ACS 的治疗与细胞群增殖的负调控、细胞分化的负调控、蛋白质水解的调节、对脂多糖的反应、炎症反应的调节等有关。并在瓜蒌薤白半夏汤治疗 ACS 中起到了关键作用。

KEGG 富集分析显示,瓜蒌薤白半夏汤治疗 ACS 的关键靶点主要的富集主要集中在脂肪与动脉粥样硬化 (atherosclerosis and Lipid)、癌症的途径 (Pathways in cancer)、恰加斯病 (Chagas disease)、丙型肝炎 (Hepatitis C)、癌症中的转录失调 (Transcriptional misregulation in cancer)、T 细胞受体信号通路等相关的信息通路上。这些丰富的途径信息与脂肪代谢、全身的炎症反应、免疫抑制的细胞毒性等密切相关。且通路上所含靶点越多,则表明瓜蒌薤白半夏汤治疗 ACS 通过该通路发挥作用的可能性越大。机制消除细胞毒性来治疗 ACS。

综上所述,本研究应用网络药理学方法总结出瓜蒌薤白半夏汤中的 β-谷甾醇、槲皮素、柚皮素、卡维丁、黄芩素、豆甾醇等显著成分通过脂质与动脉粥样硬化、癌症的途径、恰加斯病、丙型肝炎、癌症中的转录失调、T 细胞受体信号通路、HIF-1 信号通路等信号通路作用于 IL6、TNF、VEGFA、IL1B、CCL2 等靶点发挥降脂、抑制动脉粥样硬化、抗炎、调节免疫等作用。体现了瓜蒌薤白半夏汤多种成分、多个靶点、多条途径治疗 ACS 的作用机制,但存在一定的局限性。后期需进一步对其进行实验验证。

参考文献

- [1] 张新超,于学忠,陈凤英,朱华栋.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].临床急诊杂志,2019,20(4):253-262.
- [2] 刘江萍,木胡牙提.急性冠脉综合征流行病学及危险因素的研究进展[J].国际心血管病杂志,2019,46(1):1-3+7.
- [3] 郑昊钊,龙芳,杨华,李萍.急性冠脉综合征的发病机制及治疗进展[J].中国药房,2014,25(30):2846-2848.
- [4] Zhao, Z., Winget, M. Economic burden of illness of acute coronary syndromes: medical and productivity costs[J]. BMC health services research,2011(11):35.
- [5] 刘小熊,夏豪,张琰,等.替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征疗效比较的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(4):396-399.
- [6] 卢健棋,桑博默.中医药治疗急性冠脉综合征的研究近况[J].现代中西医结合杂志,2013,22(30):3412-3414.
- [7] 李晶晶,黄芳,尹强,等.瓜蒌-薤白药对治疗心血管及肺部疾病作

- 用机制的研究进展[J].山东医药,2017,57(41):106-109.
- [8] 黄也,王强,朱晓伟,等.瓜蒌治疗冠心病的药理作用及研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(23):18.
- [9] 严小社.瓜蒌薤白半夏汤对痰浊壅塞型胸痹患者血浆MMP-9、TIMP-1水平的影响[J].临床医学研究与实践,2018,3(19):130-131.
- [10] 钟贛生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [11] 洪行球,沃兴德,何一中,等.半夏降血脂作用研究[J].浙江中医学报,1995(2):28-29+56.
- [12] 朱新年,李英,贾金花.瓜蒌薤白半夏汤与桃红四物汤治疗急性冠状动脉综合征40例[J].陕西中医,2011,32(6):649-651.
- [13] 徐国胜.瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤临床治验举隅[J].浙江中医杂志,2009,44(7):526.
- [14] 李秀云,章新友,吴地尧,等.中药复方网络药理学研究的文献分析[J].中国药房,2021,32(2):182-189.
- [15] 陈海彬,周红光,李文婷,等.网络药理学——中药复方作用机制研究新视角[J].中华中医药杂志,2019,34(7):2873-2876.
- [16] 范永升.金匱要略[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [17] 丛紫东,杜武勋,朱明丹,等.杜武勋教授论中医气化与冠心病的中医中药治疗[J].时珍国医国药,2014,25(4):917-919.
- [18] 解婉莹,方邦江.方邦江教授运用瓜蒌薤白半夏汤治疗急性冠脉综合征经验[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(37):164-165.
- [19] 朱新年,李英,贾金花.瓜蒌薤白半夏汤与桃红四物汤治疗急性冠状动脉综合征40例[J].陕西中医,2011,32(6):649-651.
- [20] 王燕萍,彭丹虹,刘晓琪,等.瓜蒌薤白半夏汤治疗胸痹的Meta分析[J].辽宁中医杂志,2016,43(10):2051-2056.
- [21] 池阔.瓜蒌薤白三方治疗稳定型心绞痛临床疗效的Meta分析[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2021.
- [22] 李诗琪.加减瓜蒌薤白半夏汤治疗不稳定型心绞痛痰瘀互结证的疗效评价[D].沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [23] 朱卫东.瓜蒌薤白半夏汤联合常规西药治疗冠心病稳定型心绞痛40例[J].河南中医,2022,42(1):14-17.
- [24] 郑小波.瓜蒌薤白半夏汤联合西药治疗稳定型心绞痛痰浊闭阻证临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(24):134-137.
- [25] 张兰,李洪雷.瓜蒌薤白半夏汤治疗胸痹研究进展[J].中国中医急症,2019,28(9):1689-1692.
- [26] 陈元莹,曾奥,罗振辉,等.β-谷甾醇药理作用研究进展[J].广东药科大学学报,2021,37(1):148-153.
- [27] 严宁,杨春霞,马娟,等.β-谷甾醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤和ERK1/2信号通路的影响[J].心血管病学进展,2020,41(3):321-325.
- [28] Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, et al. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent[J]. Eur J Med Chem,2018;155:889-904.
- [29] 黄曼婷.柚皮素通过P2Y₁₂(12)受体信号通路抑制血小板活性和动脉血栓形成[D].广州:广州中医药大学,2017.

- [30] 王兆博,王俊志.柚皮素治疗冠心病机制预测及药理学研究进展[J].中医药信息,2021,38(4):77-81.
- [31] 石永辉,黄光业,薛照芸,陈健文,朱建红,伍俊妍.脱氢卡维丁对H₂O₂处理成骨前体细胞MC3T3-E1增殖及凋亡的影响[J].中药材,2020,43(2):457-463.
- [32] 朱亚南,杨七妹,张硕,等.黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展[J].时珍国医国药,2020,31(4):921-925.
- [33] 徐由财,丁文俊,陈思,等.Nrf2在黄芩素抑制氧化应激诱导心肌细胞凋亡中的作用[J].中成药,2022,44(5):1434-1440.
- [34] 周志远,卢群,刘洋,等.豆甾醇的研究及开发进展[J].中国当代医药,2015,22(24):15-17.
- [35] 李飞星,易梦阳,谭俊辉,等.血清超敏C反应蛋白、胱抑素C、白介素6-受体在急性冠脉综合征中的表达水平及临床价值[J].中国医药导报,2018,15(26):34-37.
- [36] 张琼,陈慎,王亚林.白介素6、白介素10及白介素18在急性冠脉综合征患者中的表达及其临床意义[J].中国全科医学,2016,19(S1):126-127.
- [37] 苟连平,吕湛,秦俭,等.白介素-6和肿瘤坏死因子- α 及白介素-10在急性冠脉综合征中的作用[J].中国全科医学,2008(7):559-561.
- [38] 张兆志,孟晓萍,王莉.急性冠脉综合征患者血清TNF- α 、IFN- γ 、MMP-9和oxLDL水平的检测及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2011,37(3):534-537.
- [39] 康宇.ADAMTS-4及血管内皮生长因子(VEGF)与动脉粥样硬化斑块稳定性关系研究[D].大连:大连医科大学,2016.
- [40] 郭志强,李浩平,杨秋娴,等.miR-210、VEGF-A与急性冠状动脉综合征PCI术后心律失常的相关性分析[J].系统医学,2020,5(17):13-15.
- [41] Viana-Huete V, Fuster JJ. Potential Therapeutic Value of Interleukin 1b-targeted Strategies in Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2019,72(9):760-766.