

• CMVD 专题研究 •

葛兰心宁软胶囊对 PCI 后合并冠状动脉微血管疾病的冠心病患者生长分化因子 15 及精氨酸酶的影响

扫描二维码
查看更多王依阳¹, 赵慧¹, 蒋红英¹, 梁宸源¹, 许百灵², 方伟³, 程功¹

作者单位: 1.710068 陕西省西安市, 陕西省人民医院心血管内二科 2.65211 美国哥伦比亚, 密苏里哥伦比亚大学核科学暨工程研究所 3.100037 北京市, 中国医学科学院阜外医院核医学科

通信作者: 程功, E-mail: xianchenggong@163.com

【摘要】 目的 探讨葛兰心宁软胶囊对 PCI 后合并冠状动脉微血管疾病 (CMVD) 的冠心病患者生长分化因子 15 (GDF-15)、精氨酸酶的影响。**方法** 选取 2021 年 7 月—2022 年 7 月陕西省人民医院收治的 PCI 后合并 CMVD 的冠心病患者 78 例为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为试验组 ($n=38$) 和对照组 ($n=40$)。对照组给予常规治疗, 试验组在对照组的基础上给予葛兰心宁软胶囊, 两组患者均连续治疗 2 个月。比较两组治疗前后 GDF-15、精氨酸酶, 采用西雅图心绞痛量表 (SAQ) 评价患者生活质量, 观察治疗期间两组不良反应发生情况。**结果** 治疗后两组 GDF-15、精氨酸酶分别低于本组治疗前, 且试验组 GDF-15、精氨酸酶低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组 SAQ 评分分别高于本组治疗前, 且试验组 SAQ 评分高于对照组 ($P<0.05$)。两组肠胃不适、恶心呕吐、过敏、出血、肝肾功能异常发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 葛兰心宁软胶囊可降低 PCI 后合并 CMVD 的冠心病患者 GDF-15、精氨酸酶, 提高患者生活质量, 且安全性好。

【关键词】 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗; 冠状动脉微血管疾病; 葛兰心宁; 生长分化因子 15; 精氨酸酶**【中图分类号】** R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.059**Effect of Gelanxinning Soft Capsule on Growth Differentiation Factor 15 and Arginase in Coronary Heart Disease Patients with Coronary Microcirculation Disease after PCI**WANG Yiyang¹, ZHAO Hui¹, JIANG Hongying¹, LIANG Chenyuan¹, XU Bailing², FANG Wei³, CHENG Gong¹

1. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

2. Institute of Nuclear Science and Engineering, University of Missouri-Columbia, Columbia 65211, USA

3. Nuclear Medicine Department, Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: xianchenggong@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of Gelanxinning soft capsule on growth differentiation factor 15 (GDF-15) and arginase in coronary heart disease patients with coronary microcirculation disease (CMVD) after PCI. **Methods** A total of 78 coronary heart disease patients with CMVD after PCI admitted to Shaanxi Provincial People's Hospital from July 2021 to July 2022 were selected as the study subjects. The patients were divided into experimental group ($n=38$) and control group ($n=40$) using a random number table method. The control group was given routine treatment, and experimental group was given Gelanxinning soft capsule on the basis of control group. The treatment time of both groups was 2 months. GDF-15 and arginase were compared between the two groups before and after treatment. Quality of life of patients was evaluated by the Seattle Angina Questionnaire (SAQ), and the occurrence of adverse reactions during treatment of the two groups was observed. **Results** After treatment, the GDF-15 and arginase of the two groups were lower than those before treatment respectively, the GDF-15 and arginase in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the SAQ score of the two groups was higher than that before treatment respectively, the SAQ score in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of gastrointestinal discomfort, nausea and vomiting, allergies, bleeding, and liver and kidney dysfunction between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Gelanxinning soft capsule can reduce the GDF-15 and arginase in coronary heart disease patients with CMVD after PCI, improve the quality of life, and has good safety.

【Key words】 Coronary disease; Percutaneous coronary intervention; Coronary microvascular disease; Gelanxinning; Growth differentiation factor 15; Arginase

既往研究表明,约30%的冠心病患者成功行PCI后仍然可能出现冠状动脉微血管功能障碍,导致其PCI后仍然存在心绞痛或类似症状,进而对其预后、生活质量造成严重影响^[1-3]。目前,冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)的治疗尚无相关指南,仍以药物治疗为主,包括钾通道开放剂、钙通道阻滞剂、抗血小板药物、硝酸酯类以及他汀类药物等,但其不良反应大且效果不显著^[4]。葛兰心宁软胶囊是全面防治心脑血管疾病的现代植物药,其在冠心病防治及症状改善等方面的疗效已被证实^[5]。本课题组前期研究证实,葛兰心宁软胶囊可提高CMVD的临床疗效,升高血浆adropin蛋白水平,保护血管内皮功能^[6]。本研究进一步探讨葛兰心宁软胶囊对PCI后合并CMVD的冠心病患者生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF-15)、精氨酸酶的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年7月—2022年7月陕西省人民医院收治的PCI后合并CMVD的冠心病患者78例为研究对象。纳入标准:(1)明确诊断为冠心病并成功行PCI;(2)年龄18~85岁,性别不限;(3)PCI后按时口服药物,但仍有心绞痛、劳累性胸闷、气促或其他不典型心肌缺血症状;(4)冠状动脉CT血管造影(CT angiography, CTA)/冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查提示冠状动脉残余狭窄率<50%;(5)单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)测定冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)<2.0;(6)既往未接受过葛兰心宁软胶囊治疗;(7)签署知情同意书,自愿参加本研究。排除标准:(1)合并慢性肺源性心脏病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病者;(2)合并上呼吸道感染者;(3)存在严重肝功能不全[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)>200 U/L]、肾功能不全[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GRF)<60 ml/min]者;(4)左心室射血分数<50%者;(5)存在可能引起血流

动力学不稳定的严重心律失常者;(6)有三磷酸腺苷静脉注射禁忌证或对其过敏者;(7)目前正在服用其他中草药治疗心绞痛者;(8)合并恶性肿瘤,预期生存时间<1年者。采用随机数字表法将患者分为试验组($n=38$)和对照组($n=40$)。两组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、脑梗死病史、ALT、AST、白蛋白、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、脂蛋白a、血尿素、血肌酐、尿酸比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经陕西省人民医院医学伦理委员会审核批准[伦理审查批件号:(2021)伦审第(R002)]。

1.2 治疗方法

对照组给予常规治疗[阿司匹林100 mg/次、1次/d,硫酸氢氯吡格雷75 mg/次、1次/d,根据患者具体情况调整阿托伐他汀、美托洛尔缓释片、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blockers, ARB)用量],避免应用地尔硫草、尼可地尔等可能影响冠状动脉微循环功能的药物。试验组在对照组的基础上给予葛兰心宁软胶囊(西安千禾药业有限责任公司生产,国药准字Z20025490),2粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗2个月。

1.3 GDF-15、精氨酸酶检测方法

治疗前后患者禁食12 h,次日清晨采集外周静脉血5 ml,3 000 r/min离心15 min(离心半径12.5 cm),分离血浆,保存于-80 ℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附试验检测GDF-15、精氨酸酶,试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.4 生活质量评价

治疗前后应用西雅图心绞痛量表(Seattle Angina Questionnaire, SAQ)^[7]评价患者生活质量,量表包括躯体受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意度、疾病认识程度5个方面,共19个问题,总分为100分,评

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	高血压史 [n (%)]	糖尿病史 [n (%)]	脑梗死史 [n (%)]	ALT [M (P_{25} , P_{75}), U/L]	AST [M (P_{25} , P_{75}), U/L]	白蛋白 [M (P_{25} , P_{75}), g/L]
对照组	40	61.9 ± 8.1	35/5	24.8 ± 3.7	18 (45.0)	6 (15.0)	20 (50.0)	16 (40.0)	12 (30.0)	22 (17, 36)	22 (18, 29)	46 (43, 47)
试验组	38	60.8 ± 11.3	33/5	24.2 ± 3.5	20 (52.6)	7 (18.4)	21 (55.3)	10 (26.3)	5 (13.2)	21 (14, 36)	21 (18, 26)	43 (40, 47)
检验统计量值		−0.48 ^a	0.06 ^b	−0.60 ^a	0.45 ^b	0.16 ^b	0.22 ^b	1.64 ^b	3.24 ^b	−0.40 ^c	−0.49 ^c	−1.51 ^c
<i>P</i> 值		0.64	0.80	0.55	0.50	0.69	0.64	0.20	0.07	0.69	0.63	0.13

组别	TC [M (P_{25} , P_{75}), mmol/L]	TG [M (P_{25} , P_{75}), mmol/L]	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C [M (P_{25} , P_{75}), mmol/L]	脂蛋白a [M (P_{25} , P_{75}), mg/dl]	血尿素 [M (P_{25} , P_{75}), mmol/L]	血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	尿酸 [M (P_{25} , P_{75}), μmol/L]
对照组	3.47 (3.18, 4.13)	1.11 (0.89, 1.81)	1.15 ± 0.25	1.64 (1.44, 2.18)	249 (119, 494)	6.23 (5.43, 7.87)	70 ± 24	282 (102, 395)
试验组	3.21 (2.61, 3.48)	1.07 (0.87, 1.66)	1.09 ± 0.23	1.66 (1.34, 2.40)	213 (101, 740)	5.78 (5.05, 6.63)	70 ± 15	343 (294, 399)
检验统计量值	−0.97 ^c	−0.37 ^c	−0.94 ^a	−0.24 ^c	−0.14 ^c	−1.08 ^c	0.20 ^a	−1.78 ^c
<i>P</i> 值	0.33	0.71	0.35	0.81	0.89	0.28	0.85	0.08

注:ALT=丙氨酸氨基转移酶,AST=天冬氨酸氨基转移酶,TC=总胆固醇,TG=三酰甘油,HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇;^a表示 t 值,^b表示 χ^2 值,^c表示 Z 值。

分越高表示患者生活质量越好。

1.5 不良反应

观察治疗期间两组不良反应发生情况,包括肠胃不适、恶心呕吐、过敏、出血、肝肾功能异常等。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件处理数据。计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,组内比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDF-15、精氨酸酶

治疗前两组GDF-15、精氨酸酶比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组GDF-15、精氨酸酶分别低于本组治疗前,且试验组GDF-15、精氨酸酶低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后GDF-15、精氨酸酶比较

Table 2 Comparison of GDF-15 and arginase between the two groups before and after treatment

组别	例数	GDF-15 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		精氨酸酶 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	2 967 ± 987	2 695 ± 1 090 ^b	54.6 (47.9, 54.6)	49.4 (41.9, 56.0) ^b
试验组	38	2 941 ± 990	2 083 ± 977 ^b	55.9 (48.6, 66.2)	46.8 (39.0, 53.5) ^b
$t(u)$ 值		-0.11	-2.45	0.28 ^a	-2.07 ^a
P 值		0.92	0.02	0.78	0.04

注: GDF-15=生长分化因子15; ^a表示 u 值; ^b表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.2 SAQ评分

治疗前两组SAQ评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组SAQ评分分别高于本组治疗前,且试验组SAQ评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组治疗前后SAQ评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of SAQ score between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	50.6 ± 4.9	59.4 ± 6.5 ^a
试验组	38	50.7 ± 5.0	70.9 ± 5.0 ^a
t 值		0.30	8.70
P 值		0.98	<0.01

注: ^a表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应发生率

两组肠胃不适、恶心呕吐、过敏、出血、肝肾功能异常发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups

组别	例数	肠胃不适	恶心呕吐	过敏	出血	肝肾功能异常
对照组	40	2 (5.0)	1 (2.5)	0	3 (7.5)	1 (2.5)
试验组	38	3 (7.9)	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (7.9)	0
χ^2 值		0.27	0.40	1.07	0.01	0.96
P 值		0.60	0.53	0.30	0.95	0.33

3 讨论

PCI是目前治疗冠心病的主要手段之一,其可以有效开通闭塞血管,缓解胸痛症状,挽救患者生命。而有研究指出,药物洗脱支架的药物涂层可通过典型雷帕霉素哺乳动物靶点通路和FK506结合蛋白12的相互作用而增强冠状动脉血管收缩并促进新的动脉粥样硬化形成^[8]。另一项研究结果也显示,近一半冠心病患者PCI后出现复发性心绞痛,冠状动脉造影显示存在血管功能异常^[9]。此外,有研究证实,PCI后合并CMVD的冠心病患者微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)升高(>25)与患者不良心血管事件存在相关性,且这种关联独立于血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)^[10],提示冠心病患者尽管成功地进行了心外膜血管血运重建,但CMVD对患者预后仍产生影响。研究指出,冠心病患者PCI后CFR降低与心绞痛复发相关^[11-12]。但目前我国只有少部分PCI后合并CMVD的冠心病患者能够得到正确治疗,且关于CMVD的治疗并未有明确指南,而他汀类药物、 β -受体阻滞剂、硝酸酯类等冠心病二级预防药物可通过各自的治疗机制改善CMVD症状^[4]。近期众多研究显示,中成药制剂如天香丹、麝香保心丸等也可以用于CMVD的治疗^[13-14]。既往研究显示,葛兰心宁软胶囊可以改善冠心病患者症状,并降低内皮素、升高一氧化氮水平^[5]。

葛兰心宁软胶囊的有效成分主要为葛根总黄酮、绞股蓝总皂苷以及山楂提取物,其主要药理作用是活血化瘀、化痰降浊、通络止痛及调整血管活性,同时可以防止血小板聚集、黏附,减轻心血管疾病患者尤其是冠心病患者的炎症反应^[15]。现代药理学研究结果提示,葛根素能够抑制炎症反应,修复受损内皮细胞,扩张冠状动脉,有效改善侧支循环,从而进一步增加冠状动脉血流量,改善患者胸痛症状^[16-18]。绞股蓝及山楂均可以扩张血管,减小心脏前后负荷,改善血流动力学,并且降低血脂水平^[19]。动物实验显示,葛根总黄酮能够促进急性心肌梗死模型大鼠的血管形成,起到减轻缺血心肌再灌注损伤的作用^[20]。研究显示,葛兰心宁软胶囊可以保护冠心病患者内皮细胞功能^[21]。

本研究结果显示,治疗后试验组GDF-15、精氨酸酶低于对照组,提示葛兰心宁软胶囊可降低PCI后合并CMVD的冠心病患者GDF-15、精氨酸酶。GDF-15是一种应激反应性细胞因子,在正常和病理状态下,GDF-15在心肌细胞、脂肪细胞、巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞中呈高表达,且其与心脏代谢风险相关^[22],其可以通过激活PI3K/AKT/内皮一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)信号通路

而影响eNOS的表达,进一步保护内皮细胞,并且可以促进内皮细胞释放内皮型一氧化氮,这些效应均可以改善CMVD症状^[22]。在健康人群中,GDF-15水平较低,其是人群全因死亡的有力预测因素^[23-24]。在心血管疾病中,GDF-15水平升高与女性心血管事件的风险相关^[25]。有研究指出,GDF-15水平与女性CMVD相关,且与心肌血流储备(myocardial bloodflow reserve, MBFR)呈负相关^[26]。精氨酸酶也可通过影响eNOS而对内皮功能产生相应作用^[27]。精氨酸酶和eNOS通过将L-精氨酸作为其共同底物来相互作用。精氨酸酶活性增加导致一氧化氮生成减少,最终导致内皮功能障碍^[28]。因此,抑制精氨酸酶活性可以提高一氧化氮的生物利用度,降低超氧化物水平,从而改善内皮功能^[29-30]。而既往有荟萃分析指出,葛兰心宁软胶囊可以有效改善冠心病患者心绞痛症状,升高NO水平^[5]。

SAQ可从整体反映冠心病患者的生活质量,本研究结果显示,治疗后试验组SAQ评分高于对照组,提示葛兰心宁软胶囊可以提高PCI后合并CMVD的冠心病患者的生活质量。在观察期间,部分患者出现了一些不良反应,但两组之间未见统计学差异,考虑这些不良反应与其他药物有关,提示葛兰心宁软胶囊的药物安全性较好。

4 结论

综上所述,葛兰心宁软胶囊可降低PCI后合并CMVD的冠心病患者GDF-15、精氨酸酶,提高患者生活质量,且安全性好,有望成为治疗PCI后合并CMVD的冠心病患者的新一线药物。然而,本研究存在一定局限性:单中心,样本量偏小;本研究采用SPECT测量CFR,进而筛选入组病例,该方法检测费用较为昂贵;随访时间短。后期将联合多中心、扩大样本量、延长随访时间,进一步验证本研究结论的可靠性。

作者贡献:王依阳、赵慧、蒋红英提出主要研究目标,负责研究的构思与设计,研究的实施;王依阳负责论文撰写及修订;赵慧、梁震源进行数据的收集与整理,统计学处理;许百灵、方伟负责实验室检查及指标检测;程功进行文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BONELLO L, ATT MOKHTAR O, LEMESLE G, et al. Incidence and predictors of microvascular dysfunction assessed by the index of microcirculatory resistance following primary PCI for ST-elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146 (3): 465-467. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.134.
- [2] HERRMANN J, KASKI J C, LERMAN A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (22): 2771-2782. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs246.
- [3] BROSH D, ASSALI A R, MAGER A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99 (4): 442-445. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.054.
- [4] 王依阳,程功,李兆,等.冠状动脉微循环障碍治疗策略[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30 (6): 7-12. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.128.
- [5] 孙元隆,王肖龙,李益萍,等.葛兰心宁软胶囊治疗冠心病临床疗效和安全性的Meta分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (5): 513-519. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.05.001.
- [6] 蒋红英,程功,王依阳,等.葛兰心宁治疗冠状动脉微血管疾病的效果及其对患者血浆adropin蛋白和鸢尾素水平的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (11): 81-85. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.194.
- [7] SPERTUS J A, WINDER J A, DEWHURST T A, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25 (2): 333-341. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00397-9.
- [8] HARARI E, GUO L, SMITH S L, et al. Direct targeting of the mTOR (mammalian target of rapamycin) kinase improves endothelial permeability in drug-eluting stents—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (9): 2217-2224. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311321.
- [9] RERIANI M, SARA J D, FLAMMER A J, et al. Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared with standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27 (3): 213-220. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000347.
- [10] NISHI T, MURAI T, CICCARELLI G, et al. Prognostic value of coronary microvascular function measured immediately after percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: an international multicenter study [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (9): e007889. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007889.
- [11] LI Y, YANG D Y, LU L H, et al. Thermolabelled confirmation of coronary microvascular dysfunction in patients with recurrent angina after successful percutaneous coronary intervention [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31 (8): 989-997. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.03.004.
- [12] MILO M, NERLA R, TARZIA P, et al. Coronary microvascular dysfunction after elective percutaneous coronary intervention: correlation with exercise stress test results [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (1): 121-125. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.059.
- [13] 马学宽,古丽葛娜·萨吾尔,张华,等.天香丹减轻大鼠冠脉微血栓及调节Nrf2/ARE信号通路的机制[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27 (4): 573-578. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.04.014.
- [14] 薛增明,李雅超,杨彦立,等.麝香保心丸联合尼可地尔对心绞痛后冠脉微循环障碍患者的疗效及一氧化氮、血管紧张素Ⅱ、内皮素-1、C-反应蛋白的变化研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47 (6): 112-114. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.06.034.
- [15] 王阶,许军,李十红.葛兰心宁治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4 (3): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2006.03.009.
- [16] XIONG S, LIU W, LI D L, et al. Oral delivery of puerarin nanocrystals to improve brain accumulation and anti-parkinsonian

- efficacy [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16 (4): 1444–1455.DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01012.
- [17] 侯筱婷.葛根素对心脑血管疾病影响的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16 (14): 2002–2004.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2018.14.015.
- [18] 崔书霞, 田炜, 郝志梅.葛根素对心脏疾病的保护作用[J]. *广东医学*, 2013, 34 (7): 1139–1140.DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2013.07.008.
- [19] 李琴, 刘惠美, 李兰芳.常见中药在治疗血脂异常中的研究新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31 (7): 564–572.DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.07.002.
- [20] ZHU L H, WANG L, WANG D, et al.Puerarin attenuates high-glucose-and diabetes-induced vascular smooth muscle cell proliferation by blocking PKC β 2/Rac1-dependent signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48 (4): 471–482.DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.040.
- [21] GAO X, HU X H, ZHANG Q, et al.Exploring lipid biomarkers of coronary heart disease for elucidating the biological effects of gelanxin capsule by lipidomics method based on LC-MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35 (7): e5091.DOI: 10.1002/bmc.5091.
- [22] ADELA R, BANERJEE S K.GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 490842.DOI: 10.1155/2015/490842.
- [23] DANIELS L B, CLOPTON P, LAUGHLIN G A, et al.Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study [J]. *Circulation*, 2011, 123 (19): 2101–2110.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740.
- [24] WIKLUND F E, BENNET A M, MAGNUSSON P K, et al.Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality [J]. *Aging Cell*, 2010, 9 (6): 1057–1064.DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00629.x.
- [25] BROWN D A, BREIT S N, BURING J, et al.Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9324): 2159–2163.DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09093-1.
- [26] SCHRODER J, ZETHNER-MOLLER R, BOVÉ K B, et al.Protein biomarkers and coronary microvascular dilatation assessed by rubidium-82 PET in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 319–327.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.864.
- [27] WERNLY B, PERNOW J, KELM M, et al.The role of arginase in the microcirculation in cardiovascular disease [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 74 (1): 79–92.DOI: 10.3233/CH-199237.
- [28] FÖRSTERMANN U, SESSA W C.Nitric oxide synthases: regulation and function [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (7): 829–837, 837a–837d.DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- [29] ROMERO M J, PLATT D H, TAWFIK H E, et al.Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity [J]. *Circ Res*, 2008, 102 (1): 95–102.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.155028.
- [30] KIM J H, BUGAJ L J, OH Y J, et al.Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107 (4): 1249–1257.DOI: 10.1152/jappphysiol.91393.2008.
- (收稿日期: 2023-11-02; 修回日期: 2024-02-01)
(本文编辑: 陈素芳)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管肺血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南/指南解读、述评、Meta分析/系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后1~2个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后1~2个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后2~3个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种/一组疾病规律的专题研究(由4~6篇文章组成)缴费后2~3个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发/研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后2~3个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生毕业论文(须附导师推荐意见)缴费后2~3个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制15~30 d以内,并可申请网络首发,未尽事宜详询电话:18833006545/0310-2067168,微信号: syxnfxbzz1993, E-mail: syxnfxbzz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)