

## · 中西医结合研究 ·

## 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血浆多配体蛋白聚糖 1、多配体蛋白聚糖 4 和硫酸乙酰肝素的影响



姜瑞嘉<sup>1</sup>, 程功<sup>1</sup>, 王依阳<sup>1</sup>, 蒋红英<sup>1</sup>, 赵慧<sup>1</sup>, 梁宸源<sup>1</sup>, 许百灵<sup>2</sup>, 方伟<sup>3</sup>

作者单位: 1.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院心血管内科 2.65211美国哥伦比亚, 密苏里大学哥伦比亚分校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: xachenggong@163.com

**【摘要】** 目的 分析葛兰心宁软胶囊对PCI后合并冠状动脉微血管疾病(CMVD)的冠心病患者血浆多配体蛋白聚糖(SDC)1、SDC4、硫酸乙酰肝素(HS)的影响。方法 选取2021年7月—2022年9月陕西省人民医院心血管内科收治的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葛兰心宁软胶囊组(38例)和对照组(40例)。对照组接受常规治疗,葛兰心宁软胶囊组在常规治疗的基础上加服葛兰心宁软胶囊,两组治疗时间均为2个月。比较两组一般资料、临床疗效,治疗前后血浆SDC1、SDC4、HS及其差值,治疗期间不良反应发生率。结果 葛兰心宁软胶囊组临床疗效优于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,葛兰心宁软胶囊组血浆SDC1、SDC4、HS低于对照组( $P<0.05$ );葛兰心宁软胶囊组治疗前后血浆SDC1、SDC4、HS差值大于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗期间胃肠道不适、过敏、出血、肾功能异常发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 葛兰心宁软胶囊可有效降低PCI后合并CMVD的冠心病患者血浆SDC1、SDC4、HS。

**【关键词】** 冠心病; 冠状动脉微血管疾病; 经皮冠状动脉介入治疗; 葛兰心宁软胶囊; 多配体蛋白聚糖1; 多配体蛋白聚糖4; 硫酸乙酰肝素

**【中图分类号】** R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.116

### Effect of Gelan Xinning Soft Capsule on Plasma Syndecan-1, Syndecan-4 and Heparitin Sulfate in Coronary Heart Disease Patients with Coronary Microvascular Disease after PCI

JIANG Ruijia<sup>1</sup>, CHENG Gong<sup>1</sup>, WANG Yiyang<sup>1</sup>, JIANG Hongying<sup>1</sup>, ZHAO Hui<sup>1</sup>, LIANG Chenyuan<sup>1</sup>, XU Bailing<sup>2</sup>, FANG Wei<sup>3</sup>

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

2.Institute of Nuclear Science and Engineering, the University of Missouri in Columbia, Columbia 65211, America

3.Nuclear Medicine Department, Fuwai Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100037, China

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

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of Gelan Xinning soft capsule on plasma syndecan (SDC) -1, SDC-4 and heparitin sulfate (HS) in coronary heart disease patients with coronary microvascular disease (CMVD) after PCI. **Methods** Seventy-eight coronary heart disease patients with CMVD after PCI admitted to the Department of Cardiovascular, Shaanxi Provincial People's Hospital from July 2021 to September 2022 were selected as the study objects. The patients were divided into Gelan Xinning soft capsule group (38 cases) and control group (40 cases) by random number table method. The control group received conventional treatment, and the Gelan Xinning soft capsule group took Gelan Xinning soft capsule on the basis of conventional treatment. The treatment time of both groups was 2 months. The general data, clinical efficacy, plasma SDC1, SDC4, HS and their differences before and after treatment, and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of Gelan Xinning soft capsule group was better than that of control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, plasma SDC1, SDC4 and HS in Gelan Xinning soft capsule group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The difference of plasma SDC1, SDC4 and HS before and after treatment in Gelan Xinning soft capsule group was greater than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of gastrointestinal discomfort, allergy, bleeding and abnormal kidney function between the two groups during treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Gelan Xinning soft capsule can effectively reduce the plasma SDC1, SDC4 and HS of coronary heart disease patients with CMVD after PCI.

基金项目: 陕西省中医药管理局委托办事经费任务(2021-ZZ-ZY003); 陕西省人民医院科技发展孵化基金项目(2021YJY-17); 陕西省人民医院科技人才支持计划项目(2022LJ-04)

**【Key words】** Coronary disease; Coronary microvascular disease; Percutaneous coronary intervention; Gelan Xinning soft capsules; Syndecan-1; Syndecan-4; Heparitin sulfate

近年来冠状动脉疾病的诊断和治疗主要集中在心外膜血管,且随着冠状动脉介入治疗技术的发展,用于解决心外膜血管狭窄的工具越来越丰富和先进,然而多达1/3的患者PCI后仍伴有心绞痛<sup>[1]</sup>,在这些患者中,高达60%的患者可能有冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)<sup>[2-4]</sup>。无论心外膜冠状动脉处于何种状态,CMVD均可能损伤冠状动脉自身调节功能,从而引发心绞痛<sup>[5]</sup>。在过去的20年中,研究者对CMVD的认识有所增加,并发现内皮功能异常的CMVD患者主要不良心血管事件发生率明显高于内皮功能正常的CMVD患者<sup>[6-10]</sup>。虽然目前缓解心外膜血管狭窄的介入技术相当成熟,但预防和治疗CMVD的方法相对较少,而冠状动脉微血管内皮细胞(coronary microvascular endothelial coronary, CMEC)的结构或功能损伤是CMVD发生和发展的关键机制<sup>[11]</sup>。血管内皮糖萼(endothelial glycocalyx, eGC)是覆盖在CMEC表面的富含糖的聚合网络,包括多配体蛋白聚糖(syndecan, SDC)1、SDC4和硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)等,其对于CMEC至关重要<sup>[12-13]</sup>。葛兰心宁软胶囊属于中成药,主要成分为山楂提取物、葛根总黄酮、绞股蓝总皂苷,其功效为活血化瘀、通络止痛,多用于冠心病心绞痛的治疗<sup>[14-15]</sup>。本研究旨在分析葛兰心宁软胶囊对PCI后合并CMVD的冠心病患者血浆SDC1、SDC4、HS的影响,以期CMVD患者的治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年7月—2022年9月陕西省人民医院心血管内科收治的PCI后合并CMVD的冠心病患者78例为研究对象。纳入标准:(1)年龄18~80岁,性别不限;(2)明确诊断为冠心病,且成功行PCI并开通心外膜下冠状动脉1个月后存在CMVD,即各支冠状动脉残余狭窄<50%,服药后仍有心绞痛、心前区不适症状,单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)检查测定冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)<2.0<sup>[16]</sup>;(3)对本研究知情同意并自愿参加本研究。排除标准:(1)患有慢性肺源性心脏病、扩张型心肌病等可能对冠状动脉微循环功能有较大影响的疾病者;(2)合并上呼吸道感染等炎症性疾病者;(3)超重(BMI>32.0 kg/m<sup>2</sup>)或偏瘦(BMI<17.0 kg/m<sup>2</sup>)者;(4)伴有严重肝功能不全〔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, GFR)<59 ml/min〕及在过去3个月内接受过侵入性手术者;(5)心脏超声检查提示左心室射血分数<50%者;(6)伴有可能引起血流动力学不稳定的严重心律失常者;(7)有腺苷静脉注射禁忌证或对其过敏者;(8)合并恶性肿瘤,预期寿命<1年者;(9)妊娠或哺乳期妇女。采用随机数字表法将患者分为葛兰心宁软胶囊组(38例)和对照组(40例)。本研究经陕西省

人民医院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

对照组接受常规治疗,葛兰心宁软胶囊组在常规治疗的基础上加服葛兰心宁软胶囊(西安千禾药业股份有限公司生产,国药准字Z20025490,生产批号2017101153、2018051904,规格:0.58 g/粒),2粒/次,3次/d。两组治疗时间均为2个月。

### 1.3 观察指标

(1)一般资料。收集患者一般资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压发生情况、糖尿病发生情况、脑血管疾病发生情况,入院时ALT、AST、白蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白A1、载脂蛋白B、载脂蛋白E、脂蛋白a、尿素、肌酐、尿酸,药物〔阿司匹林、氯吡格雷、 $\beta$ -受体阻滞剂、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)、硝酸酯类药物〕服用情况。(2)临床疗效。依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[17]</sup>判定临床疗效,显效:治疗后1周静息状态下平均心绞痛发作频率较治疗前降低>80%;有效:治疗后1周静息状态下平均心绞痛发作频率较治疗前降低50%~80%;无效:治疗后1周静息状态下平均心绞痛发作频率较治疗前降低<50%甚至增加。

(3)血浆SDC1、SDC4、HS。分别于治疗前及治疗后采集患者空腹状态肘正中静脉血,使用人SDC1 ELISA试剂盒(美国SAB公司)、人SDC4 ELISA试剂盒(美国SAB公司)、人HS ELISA试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司)检测血浆SDC1、SDC4、HS。(4)不良反应。统计患者治疗期间不良反应发生情况,包括胃肠道不适、过敏、出血、肾功能异常等。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法,等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组年龄、男性占比、BMI、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、高血压发生率、糖尿病发生率、脑血管疾病发生率、ALT、AST、白蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白A1、载脂蛋白B、载脂蛋白E、脂蛋白a、尿素、肌酐、尿酸及服用阿司匹林、氯吡格雷、 $\beta$ -受体阻滞剂、他汀类药物、ACEI/ARB、硝酸酯类药物者占比比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

## 2.2 两组临床疗效比较

对照组显效10例，有效0例，无效30例；葛兰心宁软胶囊组显效32例，有效2例，无效4例。葛兰心宁软胶囊组临床疗效优于对照组，差异有统计学意义 ( $u=5.500, P<0.001$ )。

## 2.3 两组治疗前后血浆SDC1、SDC4、HS及其差值比较

治疗前，两组血浆SDC1、SDC4、HS比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；治疗后，葛兰心宁软胶囊组血浆SDC1、SDC4、HS低于对照组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；葛兰心宁软胶囊组治疗前后血浆SDC1、SDC4、HS差值大于对照组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，见表2。

## 2.4 两组治疗期间不良反应发生率比较

两组治疗期间胃肠道不适、过敏、出血、肾功能异常发生率比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表3。

## 3 讨论

本研究结果显示，葛兰心宁软胶囊组临床疗效优于对照组，提示葛兰心宁软胶囊可有效提高PCI后合并CMVD的冠心

病患者的临床疗效。血浆SDC1水平可反映eGC损伤情况，研究显示，急性冠脉综合征患者血浆可溶性SDC1明显升高，并指出eGC损伤可导致动脉粥样硬化斑块形成<sup>[18]</sup>。一项分析SDC1与冠状动脉微循环关联的研究显示，高水平的SDC1与冠状动脉疾病患者发生CMVD独立相关，且eGC可能通过降低微血管舒张功能而导致CMVD<sup>[19]</sup>。SDC4有调节血管生成的作用<sup>[20-22]</sup>。HS侧链在血管生成中发挥着重要作用<sup>[23]</sup>。一项分析血浆生物标志物与微血管参数（包括eGC厚度）之间关系的动物研究显示，eGC厚度与血浆SDC1、HS水平呈负相关，微血管通透性与血浆SDC1、HS水平呈正相关，并指出血浆SDC1、HS可作为eGC脱落的临床生物标志物<sup>[24]</sup>。本研究结果显示，治疗后，葛兰心宁软胶囊组血浆SDC1、SDC4、HS低于对照组；葛兰心宁软胶囊组治疗前后血浆SDC1、SDC4、HS差值大于对照组；提示葛兰心宁软胶囊可能通过降低血浆SDC1、SDC4、HS而改善PCI后合并CMVD的冠心病患者eGC功能及CMEC功能，从而改善CMVD症状，这可能与葛兰心宁软

表1 两组一般资料比较  
Table 1 Comparison of general data between the two groups

项目	对照组 (n=40)	葛兰心宁软胶囊组 (n=38)	检验统计量值	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	61.9 ± 8.1	60.8 ± 11.3	0.478 <sup>a</sup>	0.635
男性 [n (%)]	35 (87.5)	33 (86.8)	0.063 <sup>b</sup>	0.801
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.8 ± 3.7	24.2 ± 3.5	0.723 <sup>a</sup>	0.472
吸烟史 [n (%)]	18 (45.0)	20 (52.6)	0.454 <sup>b</sup>	0.500
饮酒史 [n (%)]	6 (15.0)	7 (18.4)	0.164 <sup>b</sup>	0.685
高血压 [n (%)]	20 (50.0)	21 (55.3)	0.216 <sup>b</sup>	0.642
糖尿病 [n (%)]	16 (40.0)	10 (26.3)	1.642 <sup>b</sup>	0.200
脑血管疾病 [n (%)]	12 (30.0)	5 (13.2)	3.243 <sup>b</sup>	0.072
ALT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U/L]	21.5 (17.0, 35.8)	21.0 (14.0, 36.5)	-0.403 <sup>c</sup>	0.687
AST [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U/L]	22.5 (18.2, 28.8)	21.0 (18.0, 26.0)	-0.486 <sup>c</sup>	0.627
白蛋白 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), g/L]	46.2 (42.9, 47.5)	43.3 (40.3, 46.6)	-1.512 <sup>c</sup>	0.131
总胆固醇 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	3.47 (3.18, 4.13)	3.21 (2.61, 3.48)	-0.967 <sup>c</sup>	0.334
三酰甘油 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	1.11 (0.89, 1.81)	1.07 (0.87, 1.66)	-0.374 <sup>c</sup>	0.708
高密度脂蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.15 ± 0.25	1.09 ± 0.23	-1.101 <sup>a</sup>	0.274
低密度脂蛋白 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	1.64 (1.44, 2.18)	1.66 (1.34, 2.40)	-0.242 <sup>c</sup>	0.809
载脂蛋白A1 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.31 ± 0.21	1.26 ± 0.18	-1.126 <sup>a</sup>	0.264
载脂蛋白B ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	-0.797 <sup>a</sup>	0.428
载脂蛋白E ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	34.7 ± 12.4	32.7 ± 10.0	-0.771 <sup>a</sup>	0.443
脂蛋白a [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	137.0 (115.0, 440.0)	213.0 (100.6, 740.5)	-0.135 <sup>c</sup>	0.893
尿素 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	6.2 (5.4, 7.9)	5.8 (5.0, 6.6)	-1.083 <sup>c</sup>	0.279
肌酐 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	69.6 ± 24.0	70.5 ± 14.6	0.201 <sup>a</sup>	0.841
尿酸 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μmol/L]	281.5 (102.0, 394.7)	343.2 (293.5, 399.2)	-1.781 <sup>c</sup>	0.075
服用阿司匹林 [n (%)]	38 (95.0)	37 (97.4)	0.002 <sup>b</sup>	0.964
服用氯吡格雷 [n (%)]	14 (35.0)	13 (34.2)	0.005 <sup>b</sup>	0.942
服用β-受体阻滞剂 [n (%)]	39 (97.5)	35 (92.1)	0.321 <sup>b</sup>	0.571
服用他汀类药物 [n (%)]	39 (97.5)	38 (100.0)	—	1.000
服用ACEI/ARB [n (%)]	29 (72.5)	27 (71.1)	0.020 <sup>b</sup>	0.887
服用硝酸酯类药物 [n (%)]	21 (52.5)	17 (44.7)	0.470 <sup>b</sup>	0.493

注：<sup>a</sup>表示t值，<sup>b</sup>表示χ<sup>2</sup>值，<sup>c</sup>表示Z值，—表示采用Fisher's确切概率法；ALT=丙氨酸氨基转移酶，AST=天冬氨酸氨基转移酶，ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂，ARB=血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。

**表2** 两组治疗前后血浆SDC1、SDC4、HS及其差值比较 [  $M(P_{25}, P_{75})$  ]  
**Table 2** Comparison of plasma SDC1, SDC4, HS and their difference before and after treatment between the two groups

组别	例数	SDC1 ( $\mu\text{g/L}$ )			SDC4 ( $\text{ng/L}$ )			HS ( $\text{ng/L}$ )		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	40	5.8 (5.1, 7.7)	4.5 (4.0, 5.7)	1.3 (0.3, 2.8)	31.2 (33.9, 69.8)	44.7 (19.3, 155.4)	0.9 (-105.9, 34.9)	30.8 (28.2, 43.9)	29.6 (26.9, 43.5)	2.7 (-9.6, 11.3)
葛兰心宁软胶囊组	38	6.8 (7.1, 12.0)	3.4 (2.8, 5.2)	3.7 (3.5, 7.7)	50.6 (46.4, 99.7)	36.2 (26.4, 55.4)	19.0 (10.9, 53.4)	33.1 (30.6, 46.4)	16.0 (15.6, 34.6)	11.7 (2.7, 24.0)
Z值		-1.559	-2.119	-2.699	-1.305	-2.114	-2.769	-0.545	-2.384	-2.229
P值		0.119	0.034	0.007	0.192	0.034	0.005	0.586	0.017	0.026

注: SDC=多配体蛋白聚糖, HS=硫酸乙酰肝素。

**表3** 两组治疗期间不良反应发生率比较 [  $n(\%)$  ]

**Table 3** Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment

组别	例数	胃肠道不适	过敏	出血	肾功能异常
对照组	40	3 (7.5)	0	3 (7.5)	1 (2.5)
葛兰心宁软胶囊组	38	5 (13.2)	1 (2.6)	3 (7.9)	0
$\chi^2$ 值		0.202	—	0.129	—
P值		0.653	0.487	0.719	1.000

注: —表示采用Fisher's确切概率法。

胶囊中的葛根总黄酮、山楂具有保护心肌和血管、改善微循环等作用有关<sup>[25]</sup>。但其具体作用机制目前尚不清楚, 仍需要进一步研究。此外, 本研究结果还显示, 两组治疗期间胃肠道不适、过敏、出血、肾功能异常发生率比较, 差异无统计学意义, 提示葛兰心宁软胶囊的安全性较好。

#### 4 结论

综上所述, 葛兰心宁软胶囊可有效降低PCI后合并CMVD的冠心病患者血浆SDC1、SDC4、HS。但本研究样本量较小, 为单中心研究, 且观察时间较短, 这可能导致研究结果存在偏倚, 后期需要进行多中心、大样本量的研究以验证本研究结论。

作者贡献: 姜瑞嘉提出主要研究目标, 负责研究的构思与设计、研究的实施, 撰写论文; 程功负责文章的质量控制与审查, 对文章整体负责、监督管理; 王依阳、蒋红英、赵慧、梁宸源、许百灵、方纬进行数据的收集与整理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] NICCOLI G, MONTONE R A, LANZA G A, et al. Angina after percutaneous coronary intervention: the need for precision medicine [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 14–19. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.105.

[2] DEL BUONO M G, MONTONE R A, CAMILLI M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (13): 1352–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.

[3] FARREHI P M, BERNSTEIN S J, RASAK M, et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns [J]. *Am J Manag Care*, 2002, 8 (7): 643–648.

[4] BRADLEY S M, MADDOX T M, STANISLAWSKI M A, et al.

Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs Healthcare System: insights from the VA CART program (veterans affairs clinical assessment reporting and tracking) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (5): 417–426. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.055.

[5] LIM P O. Angina with coronary microvascular dysfunction and its physiological assessment: a review with cases [J]. *Br J Cardiol*, 2022, 29 (2): 13. DOI: 10.5837/bjc.2022.013.

[6] MURTHY V L, NAYA M, FOSTER C R, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2012, 126 (15): 1858–1868. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.

[7] MURTHY V L, NAYA M, TAQUETI V R, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129 (24): 2518–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.

[8] PEPINE C J, ANDERSON R D, SHARAF B L, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (25): 2825–2832. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.

[9] SUWAIDI J A, HAMASAKI S, HIGANO S T, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2000, 101 (9): 948–954. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.948.

[10] TAQUETI V R, HACHAMOVITCH R, MURTHY V L, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization [J]. *Circulation*, 2015, 131 (1): 19–27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939.

[11] DENG J Y. Research progress on the molecular mechanism of coronary microvascular endothelial cell dysfunction [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021, 34: 100777. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100777.

[12] BECKER B F, CHAPPELL D, BRUEGGER D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87 (2): 300–310. DOI: 10.1093/evr/evq137.

[13] REITSMA S, SLAAF D W, VINK H, et al. The endothelial

- glycocalyx: composition, functions, and visualization [J]. *Pflugers Arch*, 2007, 454 (3): 345-359. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8.
- [14] 阮小芬, 王英杰, 邵春林, 等. 葛兰心宁软胶囊治疗冠心病心绞痛临床效果及对脂质代谢的影响 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14 (18): 138-141, 152.
- [15] 涂馨元. 葛兰心宁软胶囊治疗不稳定型心绞痛临床观察及对血清Ang II、ICAM-1的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [16] ONG P, CAMICI P G, BELTRAME J F, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250: 16-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- [17] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-77.
- [18] MIRANDA C H, DE CARVALHO BORGES M, SCHMIDT A, et al. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 184-188. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023.
- [19] LIU Y, CHEN S, LIU S Y, et al. Association of endothelial glycocalyx shedding and coronary microcirculation assessed by an angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with suspected coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 950102. DOI: 10.3389/fcvm.2022.950102.
- [20] JANG E, ALBADAWI H, WATKINS M T, et al. Syndecan-4 proteoliposomes enhance fibroblast growth factor-2 (FGF-2) - induced proliferation, migration, and neovascularization of ischemic muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (5): 1679-1684. DOI: 10.1073/pnas.1117885109.
- [21] CAVALHEIRO R P, LIMA M A, JARROUGE-BOUÇAS T R, et al. Coupling of vinculin to F-actin demands Syndecan-4 proteoglycan [J]. *Matrix Biol*, 2017, 63: 23-37. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.12.006.
- [22] IKESUE M, MATSUI Y, OHTA D, et al. Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (5): 1066-1074. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.217703.
- [23] QIANG B P, LIM S Y, LEKAS M, et al. Perlecan heparan sulfate proteoglycan is a critical determinant of angiogenesis in response to mouse hind-limb ischemia [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30 (11): 1444-1451. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.06.003.
- [24] TORRES FILHO I P, TORRES L N, SALGADO C, et al. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310 (11): H1468-1478. DOI: 10.1152/ajpheart.00006.2016.
- [25] RIGELSKY J M, SWEET B V. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59 (5): 417-422. DOI: 10.1093/ajhp/59.5.417.

(收稿日期: 2023-11-10; 修回日期: 2024-03-13)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第87页)

- [16] 王巧玲, 邹正升. 细胞色素P450基因多态性与药物性肝损伤的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36 (5): 1150-1153. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.045.
- [17] 孙铭鸿, 张艳, 肖阳, 等. 冠心病不同类型与中医病机辨证的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (4): 507-508. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.04.037.
- [18] 许鸿燕, 张在勇. 自拟益气化痰汤加味治疗冠心病稳定型心绞痛(气虚血瘀证)临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26 (8): 1479-1481. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.08.052.
- [19] 郟永强, 周会杰. 常规血脂检验诊断冠心病的价值分析与研究 [J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39 (12): 1399-1400. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2018.12.027.
- [20] 代晓光, 苏长兰. 丹参化学成分及药理研究进展 [J]. *中医药信息*, 2018, 35 (4): 126-129. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180135.
- [21] 王永忠, 童树洪. 川芎的传统用法与现代药理研究 [J]. *中国药业*, 2012, 21 (7): 95-96. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2012.07.066.
- [22] 左军, 张文钊, 胡晓阳, 等. 黄芪现代药理及临床研究进展 [J]. *中医药信息*, 2014, 31 (1): 111-112.
- [23] 盛华刚. 薤白的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *药学研究*, 2013, 32 (1): 42-44. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2013.01.011.
- [24] 唐韵彤, 杜正彩, 郝二伟, 等. 基于栝楼不同药用部位化学成分和性效关系的质量标志物分析 [J]. *中草药*, 2020, 51 (6): 1617-1627. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.031.
- [25] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53 (16): 5225-5234. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.16.032.
- [26] 徐如英, 童树洪. 红花的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国药业*, 2010, 19 (20): 86-87. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2010.20.064.
- [27] 吴淦锋, 朱泽宇, 陈靖南, 等. 冰片药理作用及冰片酯的研究进展 [J]. *药学研究*, 2020, 39 (4): 217-224. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2020.04.007.
- [28] 王萍丽, 潘冬辉. 黄酒送服中药对药物疗效的影响分析 [J]. *酿酒科技*, 2020 (1): 136-139. DOI: 10.13746/j.njki.2019157.
- [29] 陈瑶, 王艳, 薛强, 等. 基于“心肝同治法”探讨心痛舒治疗老年冠心病心绞痛的效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (3): 519-522. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.003.

(收稿日期: 2023-10-07; 修回日期: 2024-02-20)

(本文编辑: 陈素芳)