

• 心血管病临床观察/研究 •

养心氏片治疗冠心病合并焦虑或抑郁状态的新机制——调节体内炎症状态



王明宇^{1,2}, 杨丽娜^{1,3}, 仝雅琪^{1,2}, 张淑楠^{1,4}, 吴维霞^{1,4}, 丁彦春¹

摘要:目的 观察养心氏片对冠心病不稳定型心绞痛病人血清炎症因子水平与 9 条目病人健康问卷(PHQ-9)评分及广泛性焦虑自评量表(GAD-7)评分的影响,探讨养心氏片治疗冠心病合并焦虑或抑郁的新机制调节体内炎症状态。**方法** 入选冠心病不稳定型心绞痛病人 100 例。所有入选者行 GAD-7、PHQ-9 评分。ELISA 法检测血清中白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度,并分析其与 PHQ-9 评分及 GAD-7 评分的相关性。将病人随机分为两组,A 组在常规内科治疗及心理疏导的基础上加用养心氏片口服 3 个月,B 组予常规内科治疗及心理疏导治疗。比较两组治疗前后血清炎症因子 IL-10、IL-12 和 TNF- α 的变化及 PHQ-9 评分、GAD-7 评分变化情况。**结果** A 组 PHQ-9 评分、GAD-7 评分与血清促炎症因子 TNF- α 、IL-12 表达水平呈正相关关系($P < 0.05$),与血清抗炎症因子 IL-10 表达水平呈负相关关系,均有统计学意义($P < 0.05$)。A 组治疗后 PHQ-9 评分及 GAD-7 评分较治疗前明显改善($P < 0.05$),B 组 PHQ-9 评分及 GAD-7 评分改善不显著,且治疗后组间比较 A 组优于 B 组($P < 0.05$)。治疗后 A 组血清 IL-10 较治疗前升高,IL-12、TNF- α 较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后组间比较 A 组优于 B 组($P < 0.05$)。**结论** 冠心病不稳定型心绞痛病人血清炎症状态与焦虑抑郁程度有关,养心氏片能使冠心病不稳定型心绞痛病人体内抗炎症因子表达上调,促炎症因子表达下降,调整体内炎症状态,改善焦虑抑郁状态,这可能是养心氏片治疗冠心病合并焦虑抑郁状态的新机制。

关键词:冠心病;养心氏片;炎症状态;焦虑抑郁;广泛性焦虑自评量表;9 条目病人健康问卷

中图分类号:R541.4 R289.5 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.03.019

近些年免疫-炎症功能紊乱在焦虑和抑郁症发生发展中发挥着重要作用。研究表明 70% 的冠心病病人合并有不同程度的焦虑和抑郁。焦虑和抑郁是冠心病发病率和病死率的独立危险因素。抑郁症不仅增加冠心病的治疗难度,而且降低生活质量。心理障碍与冠心病的发生及预后关系密切,且均受免疫炎症反应影响。因此炎症反应不仅能提供重要的免疫机制线索,还能作为冠心病合并抑郁症的生物标记物和免疫治疗的靶点。研究发现焦虑抑郁病人中血单核巨噬细胞表型与病人的疾病状态有关。调整机体炎症状态成为抗焦虑抑郁治疗的一个潜在靶点。

养心氏片是一种中药复方制剂,源于著名老中医周次清的临床经验方,包含人参、黄芪、丹参、醋延胡索、山楂、党参、灵芝、葛根、当归、淫羊藿、地黄、黄连、炙甘草共 13 味中药成分^[1]。养心氏片成分中人参、灵

芝等具有益气活血、安神定志作用。人参有改善或调节机体免疫功能状态^[2-3]、降低冠状动脉阻力和总外周血管阻力、抗动脉粥样硬化^[4]、镇静抗惊厥作用^[5]。灵芝有安神镇静^[6]、提高特异性体液免疫功能作用^[7]。临床观察表明在一般治疗基础上加用养心氏片,心脏神经症病人的治愈率升高^[8]。《中西医结合治疗双心疾病指南》指出养心氏片可以治疗焦虑抑郁^[9]。传统观点认为养心氏片通过通络活血,化瘀止痛,除烦解郁安心宁神来改善心肌供血、缓解临床症状,同时稳定情绪,适用于冠心病双心治疗。本研究观察养心氏改变冠心病病人体内炎症状态的机制是否与其抗焦虑抑郁机制有关^[10],观察冠心病不稳定型心绞痛病人血清炎症因子水平与广泛性焦虑自评量表(GAD-7)、9 条目病人健康问卷(PHQ-9)评分的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 观察对象 收集 2016 年 3 月—2017 年 12 月就诊于大连医科大学附属第二医院心内五科的冠心病不稳定型病人 100 例,男 48 例,女 52 例,年龄(66.38±10.72)岁。

1.1.2 不稳定型心绞痛入选标准 参考 2007 年《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指

作者单位 1.大连医科大学附属第二医院(大连 116000);2.大连医科大学 2016 级研究生;3.大连医科大学 2015 级研究生;4.大连医科大学 2010 级 7 年制研究生

通讯作者 丁彦春, E-mail: yanchunding@aliyun.com

引用信息 王明宇,杨丽娜,仝雅琪,等.养心氏片治疗冠心病合并焦虑或抑郁状态的新机制——调节体内炎症状态[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(3):391-395.

南》。静息性心绞痛：心绞痛发作在休息时，并且持续时间通常在 20 min 以上；初发心绞痛：1 个月内新发生的心绞痛，可表现为自发性发作或劳力性发作并存，疼痛分级在Ⅲ级以上。恶化劳力型心绞痛：既往有心绞痛病史，近 1 个月内心绞痛恶化加重，发作次数频繁、时间延长或痛阈减低。

1.1.3 排除标准 急性心肌梗死、急性心力衰竭，合并严重高血压控制欠佳者、重度心律失常；合并严重糖尿病且血糖控制欠佳者；合并慢性阻塞性肺疾病（COPD）急性发作者；合并严重皮肤病者；合并恶性肿瘤者；有自身免疫性疾病或免疫缺陷病史者；各种急性慢性感染性疾病，严重的肝肾疾病。

1.2 试剂及仪器 人白细胞介素-10（IL-10）、白细胞介素-12（IL-12）和肿瘤坏死因子-α（TNF-α）ELISA Kit 均购于 Abcam 公司。酶标仪（MD190）、高速台式离心机均由大连医科大学附属第二医院科研中心提供。

1.3 研究方法

1.3.1 一般资料 记录入选者的年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、身高、体重、体质指数（BMI），所有入选者均在开始治疗前接受 GAD-7、PHQ-9 评估，在治疗 3 个月后进行随访并重新评估。

1.3.2 研究分组 将 100 例冠心病不稳定型心绞痛病人随机分为两组，两组间年龄、性别、BMI 及应用降压、调脂、抗凝药物基础治疗比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。血肌酐（Scr）、尿酸（UA）、尿素氮（UREA）、胱抑素 C（CysC）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、白蛋白（ALB）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）水平在两组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。详见表 1。

1.3.3 治疗方法 A 组，在常规内科抗血小板、调脂治疗及心理疏导基础上加用养心氏片（上海医药集团青岛国风药业股份有限公司，国药准字 Z37021102）3 片，每日 3 次口服 3 个月。B 组常规内科抗血小板、调脂及心理疏导治疗 3 个月。

1.3.4 实验室检查 所有病人均在入院 24 h 内，于空腹 8 h 后，抽取静脉血检测空腹血糖（FBG）、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、ALB、Scr、UREA、CysC、UA。所有生化指标均为本院检验科应用日立 7600A 全自动生化分析仪及西门子 ADVIA 2400 生化分析仪测定。试剂盒购自北京利德曼公司，血糖、血脂、肝功能、血肌酐及尿素氮采用酶法测定；胱抑素 C 采用液相免疫胶体金技术测定。根据试剂盒说明书规定的参

考值范围示：血肌酐男性 59~104 μmol/L，女性 45~

表 1 两组临床资料比较

项目	A 组 (n = 52)	B 组 (n = 48)
年龄(岁)	68.02 ± 9.70	64.50 ± 11.62
性别(例)		
男	24	24
女	28	24
BMI(kg/m ²)	26.07 ± 2.89	26.77 ± 3.56
Scr(μmol/L)	73.54 ± 28.59	89.09 ± 31.72
Cys - C(μmol/L)	1.14 ± 0.35	1.32 ± 0.45
UA(μmol/L)	375.80 ± 122.13	430.07 ± 201.63
UREA(mmol/L)	6.21 ± 3.17	6.68 ± 2.28
ALT(U/L)	24.57 ± 24.04	26.41 ± 26.27
AST(U/L)	27.87 ± 31.42	26.83 ± 17.09
ALB(g/L)	43.08 ± 3.87	41.91 ± 3.14
TC(mmol/L)	5.13 ± 1.60	4.58 ± 1.08
TG(mmol/L)	1.64 ± 0.80	1.61 ± 0.71
LDL - C(mmol/L)	2.82 ± 1.20	2.43 ± 0.89
HDL - C(mmol/L)	1.29 ± 0.30	1.25 ± 0.29
ACEI(例)		
服	11	8
未服	41	40
ARB(例)		
服	21	20
未服	31	28
CCB(例)		
服	37	30
未服	15	18
α受体阻滞剂(例)		
服	4	1
未服	48	47
β受体阻滞剂(例)		
服	20	27
未服	32	21
利尿剂(例)		
服	9	6
未服	43	42
他汀类调脂药(例)		
服	48	42
未服	4	6
其他调脂药(例)		
服	0	0
未服	52	48
抗血小板药物(例)		
服	44	33
未服	8	15
抗凝药物(例)		
服	3	1
未服	49	47

注：两组各项比较，均 $P > 0.05$

84 μmol/L；尿素氮 2.8~7.1 mmol/L。

1.3.5 标本采集 所有入选者于清晨空腹采集外周静脉血 3 mL，2 000 r/min，10 min 降速离心，取上清于 2 mL 冻存管中，保存于 -80 °C 冰箱待测。

1.3.6 ELISA 法检测血清中细胞因子的浓度 将待测样品及 ELISA 试剂盒取出平衡室温，根据 ELISA 试剂盒提供的实验方法。标准品制备；加入标准品液、待测样品及生物素抗体；覆膜覆盖，室温孵育；洗涤 3 次；加入霉亲和素；室温孵育；加入底色显色液；避光室温孵育 15~20 min 后，立即加入终止液；于 450 nm 波长测定微孔板的 OD 值。画出标准曲线，计算血清中及细

胞悬液中 IL-10、IL-12 及 TNF- α 浓度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,对计量资料进行正态检验,符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的数据组间比较采用非参数检验,以中位数表示。两个变量的相关性分析,符合正态分布采用 Pearson 相关性分析,不符合正态分布采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子与 PHQ-9、GAD-7 评分的相关性分析 冠心病不稳定型心绞痛病人 PHQ-9 评分、GAD-7 评分与血清促炎因子 TNF- α 、IL-12 表达水平呈正相关关系,与血清抗炎因子 IL-10 表达水平呈负相关,均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 PHQ-9 评分、GAD-7 评分与血清炎症因子水平相关性分析

因素	PHQ-9		GAD-7	
	r 值	P	r 值	P
TNF- α	0.474	>0.05	0.686	<0.01
IL-10	-0.417	<0.01	-0.550	>0.05
IL-12	0.811	<0.01	0.557	<0.01

2.2 两组治疗前后 PHQ-9 评分、GAD-7 评分比较

A 组治疗后 PHQ-9、GAD-7 评分明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组治疗后 PHQ-9、GAD-7 评分较治疗前,差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间治疗后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组 PHQ-9 评分、GAD-7 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PHQ-9 评分	GAD-7 评分
A 组	52	治疗前	6.60 \pm 4.25	6.32 \pm 3.90
		治疗后	3.89 \pm 2.50 ¹⁾²⁾	3.87 \pm 2.68 ¹⁾²⁾
B 组	48	治疗前	6.33 \pm 3.57	5.61 \pm 2.78
		治疗后	6.61 \pm 3.92	5.89 \pm 3.42

与本组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与 B 组治疗后比较,2) $P < 0.05$

2.3 两组血清炎症因子表达水平比较(见表 4)

表 4 两组血清炎症因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α pg/mL	IL-10 ng/mL	IL-12 ng/mL
A 组	52	治疗前	36.25 \pm 24.11	5.23 \pm 1.10	2.26 \pm 1.10
		治疗后	27.73 \pm 20.62 ²⁾	5.85 \pm 1.43 ¹⁾²⁾	1.70 \pm 1.29 ¹⁾²⁾
B 组	48	治疗前	42.30 \pm 22.59	4.97 \pm 0.92	2.66 \pm 1.11
		治疗后	40.51 \pm 21.94	4.99 \pm 0.91	3.94 \pm 2.72

与本组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与 B 组治疗后比较,2) $P < 0.05$

3 讨论

冠状动脉硬化性心脏病(CHD)是由于冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄甚至堵塞而引起心肌缺血、缺氧及坏死而引起的心脏病^[10]。不稳定型心绞痛是在粥样硬化的基础上发生冠状动脉内膜下出血、斑块破裂、血小板及纤维蛋白原凝集成血栓、冠脉痉挛及远端小血管阻塞引起的急性或亚急性心肌供血减少所致的急性冠脉综合征。动脉粥样硬化病变由各种细胞类型组成,这些细胞类型可产生促抗炎细胞因子,参与血管壁斑块形成的级联过程^[11]。研究表明,冠心病中 70% 的病人合并有不同程度的焦虑和抑郁。焦虑和抑郁是冠心病发病率和病死率的独立危险因素。抑郁症不仅增加冠心病的治疗难度,而且降低病人的生活质量。近些年免疫-炎症功能紊乱在焦虑和抑郁症发生发展中发挥着重要作用。心理障碍与冠心病的发生及预后关系密切,且均受免疫炎症反应影响。因此炎症反应不仅能提供重要的免疫机制线索,还能作为冠心病合并抑郁症的生物标记物和免疫治疗的靶点。

TNF- α 由内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞分泌,是一种具有多种生物学活性的细胞因子,可以抗感染,参与免疫调节及增强单核细胞活性,对于调节免疫-炎症反应平衡具有重要意义。在冠心病病人中,病理状态下主要由巨噬细胞分泌 TNF- α ,且集中在受损血管部位,抑制血管平滑肌胶原基因的表达,促进原癌基因的表达,产生血小板生长因子,促进血栓形成及降低斑块稳定性,临床表现为不稳定型心绞痛^[12]。TNF- α 是冠心病中的独立危险因素,在一定程度上可以作为判断冠心病病人病情严重程度及稳定性的指标。在川崎病合并冠状动脉炎病人中 TNF- α 水平相较于其他炎性介质升高明显,可作为急性期判断的依据^[13]。冠心病稳定型及不稳定型心绞痛病人血清中 TNF- α 水平明显升高,且随着病情严重程度增加而增加,与冠心病不稳定型心绞痛斑块易损性相关^[14-15]。在 ApoE-/- 小鼠体内应用抗 TNF- α 制剂小鼠冠状动脉内皮功能可部分恢复^[16]。本研究中,TNF- α 表达水平与焦虑抑郁严重程度呈正相关,表明炎症因子 TNF- α 的升高参与冠心病不稳定型心绞痛病人伴焦虑抑郁的发生发展中,TNF- α 参与的炎症反应是冠心病不稳定型心绞痛及焦虑抑郁的共同过程,其机制可能为:① TNF- α 在中枢系统中可由血管内皮细胞、星形胶质细胞产生,直接作用于内皮细胞上的 TNF- α 受体,通过与内皮细胞表面的 TNF- α 受体结合促进炎症反应^[17],同时,内皮细胞的损伤进一步促进 TNF- α 的产生和释放,进而加重内皮细胞损伤,机体由于处于高凝状态导

致血管内皮细胞损伤处更易产生血栓^[18]；② TNF - α 的增加导致内皮素等缩血管物质增多，易引起血管痉挛及不良心脑血管发生率增加^[19]，加重对神经细胞的损伤；③ 现有研究表明，TNF - α 通过刺激垂体前叶促肾上腺皮质激素及生长激素释放，促使肾上腺皮质激素释放激素合成，进而影响 HPA 轴功能，导致抑郁的发生^[20]；④ TNF - α 可增加 5 - 羟色胺 (5 - HT) 的表达及再摄取，降低 5 - HT 突触活性，产生抑郁状态。

IL - 12 又称为自然杀伤细胞刺激因子 (NKSF)，它是由抗原提呈细胞和 B 细胞产生，是一种异源二聚体形式的前炎症细胞因子，并以这种形式分泌到细胞外，由 IL - 12A (p40) 和 IL - 12B (p35) 亚基组成，二者分别与 IL - 6Rα 链和 IL - 6 同源^[21]。冠心病病人血浆 IL - 12 水平显著高于正常人，已经成为冠心病的炎症标志物之一^[22]。其参与冠心病不稳定型心绞痛过程，主要是对 Th1 细胞的极化起到重要作用：IL - 12 诱发 STAT4 转录因子和 T - box 转录因子 T - bet 的激活，促进 Th1 细胞中 IFN - γ 的上调。IL - 12 缺陷的动脉粥样硬化小鼠即使在高脂饮食的基础上斑块进展速度下降，注射 IL - 12 提高 IFN - γ 的产生，促进斑块进展^[23]。本研究中 IL - 12 表达水平与冠心病不稳定型心绞痛病人的焦虑抑郁严重程度呈正相关，提示炎症因子 IL - 12 水平的升高参与冠心病不稳定型心绞痛伴焦虑抑郁的发生发展中，病人体内的炎症-免疫状态失衡。

IL - 10 主要由 Th2 细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞产生，其在冠心病和心血管事件的级联仍有争议，高浓度 IL - 10 在心肌梗死发展过程中可能有保护作用^[24]。有学者通过纵向观察发现 IL - 10 水平升高可增加心肌梗死的风险^[25]。IL - 10 基因缺陷小鼠在早期动脉粥样硬化病损部位发现更多免疫细胞的聚集，T 细胞的激活以及促炎因子的产生增加，更易发生动脉粥样硬化。将 ApoE - / - 小鼠与 IL - 10 基因缺陷小鼠杂交，其后代很大部分的斑块不稳定。若将共轭亚油酸注入动脉粥样硬化小鼠模型中，发现斑块面积减小，IL - 10 表达上调^[26]。上述实验证明 IL - 10 在体内作为抗炎细胞因子存在，一定程度上具有抗动脉粥样硬化作用。IL - 10 抑制炎症反应中炎症细胞的黏附和浸润，又可以抑制各种炎症介质引起的细胞因子的合成及分泌，并且诱导抗炎细胞因子的表达。本研究中，冠心病不稳定型心绞痛病人焦虑抑郁严重程度与抗炎因子 IL - 10 表达水平呈负相关关系，提示冠心病不稳定型心绞痛病人焦虑抑郁的发生发展与体内抗炎水平下降有关。冠心病不稳定型心绞痛病人体内的病理状态

及心理应激状态的刺激下，可诱导 IL - 10 产生，从而使 IL - 10 发挥其抗炎活性，如：① 抑制炎症细胞的激活，IL - 10 通过抑制氧化低密度脂蛋白的聚集和胞吞作用抑制单核/巨噬细胞的激活；② 抑制炎症因子如 IL - 1β、IL - 12、IL - 8、TNF - α 的合成；③ 下调黏附分子和趋化因子如单核细胞趋化蛋白 - 1 (MCP - 1) 的表达，抑制炎症细胞聚集；④ 抑制巨噬细胞和平滑肌细胞合成基质金属蛋白酶 (MMP)，从而抑制 MMP 产生的降解细胞外基质的作用，使斑块更加稳定，抑制血栓形成^[27]；⑤ 抑制由 TNF - α 诱导的血管平滑肌细胞增殖，阻止细胞核因子 - κB (NF - κB)、基质降解金属蛋白酶的转录，抑制因 NF - κB 激活所诱导促炎基因的表达，包括那些编码黏附分子、细胞因子和趋化蛋白的基因，促进显性淋巴细胞转变为 Th2 淋巴细胞，调节血管炎症与斑块稳定，抑制冠状动脉粥样硬化的发生和发展，与冠心病、心肌梗死、急性冠脉综合征密切相关。

中医学上并无“焦虑”“抑郁”的名称，其认为心藏神，指心统帅人体生命活动和主宰意识、思维等精神活动的机能。罹患胸痹心痛给病人带来极大的精神压力，忧思过度，内伤心脾，气血亏虚，心神失养，七情郁结，可见心悸、失眠、多梦等临床表现，因此在缓解胸痛临床症状的同时，也需注意精神调养。高学敏教授认为通过调补心脾，安神定悸，身心同治，胸痹得愈，形神并调。传统观点认为养心氏片通过通络活血，化瘀止痛，除烦解郁安心神来改善心肌供血、缓解临床症状，同时稳定情绪，适用于冠心病双心治疗^[9]，也有研究认为养心氏片通过改变下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，增加血清和海马中 5 - HT、去甲肾上腺素 (NA)、多巴胺 (DA) 的含有量，或通过改变抑郁动物代谢紊乱而改善抑郁症^[28]。养心氏片中含有的人参、黄芪、灵芝、当归、葛根、丹参、延胡索、山楂、淫羊藿、地黄、黄连、甘草均具有调节心血管系统的作用，除此之外，人参、黄芪、灵芝、延胡索、甘草还具有镇静、抗疲劳、调节免疫的作用。其中，陶震等^[29]通过动物实验发现人参总皂苷在小鼠行为绝望模型中可起到抗抑郁作用，甘草有去氧皮质酮样作用，动物实验中其可使动物钠排出减少，模拟肾上腺皮质激素，降低体内肾上腺皮质激素作用，减轻抑郁。本研究发现，应用养心氏片治疗后在心理状态改善的同时，病人血清炎症因子表达水平较前下降，抗炎因子表达较前增加，提示养心氏片具有调节冠心病不稳定型心绞痛病人炎症因子表达水平的作用。养心氏片能抑制巨噬细胞吞噬脂质，干扰泡沫细胞的形成，抑制活化的巨噬细胞分泌 MIF 和 MCP - 1，促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转变，发挥稳定斑块、抑制炎

症、抗动脉粥样硬化的作用^[30]。

冠心病不稳定型心绞痛病人经养心氏片治疗后,随着体内炎症状态的改变,心理状态、焦虑抑郁评分明显改善,养心氏片调节焦虑抑郁除通过安神宁心、补益气血等作用外,亦可能与其能改变体内炎症状态,调整焦虑抑郁状态有关,这可能是养心氏片抗焦虑抑郁的新机制。

参考文献:

[1] 张德芹,高学敏,张聪,等.“养心理论”构建与养心氏片组方理论探析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(2):244 - 247.

[2] 任杰红,陈林芳,张路哈,等.人参皂苷 Rg1 的免疫促进作用[J].中药新药与临床药理,2002,13(2):92 - 93.

[3] 高岩,楚世峰,陈乃宏.人参皂苷 Rg1 通过糖皮质激素受体相关 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用抵抗酒精性肝炎研究[J].湖南中医药大学学报,2015,35(12):1 - 4.

[4] 于震,韩淑燕,李海霞,等.人参和红花提取物配伍对心肌缺血犬心脏血流动力学的影响[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(7):777 - 782.

[5] 龚梦鹃,谢媛媛,邹中杰.基于小鼠游泳计算机自动控制系统的人参抗疲劳作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(3):140 - 143.

[6] 魏怀玲,余凌红.赤灵芝孢子粉水溶性提取物(肌生注射液)对小鼠的催眠镇静作用[J].中药药理与临床,2000,16(6):12 - 14.

[7] 任玮,左丽,钟志强.灵芝孢子粉对糖皮质激素抑制模型小鼠的免疫调节作用[J].中国免疫学杂志,2007,23(11):979 - 984.

[8] 柳丽萍,徐珊珊,于鹏飞,等.养心氏片治疗心血管神经症的临床观察[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(11):1644.

[9] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会双心学组.双心疾病中西医结合诊治专家共识[J].中国全科医学,2017,20(14):1659 - 1662.

[10] 丁彦春,张淑楠,杨丽娜,等.冠心病病人血清 IL-37 的表达变化及养心氏片的干预作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,11(15):2859 - 2863.

[11] PASQUI A L,DI RENZO M,BOVA G, et al .Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes [J].Clin Exper Med,2006,6(1):38 - 44.

[12] AL-KARKHI I H,IBRAHIM A E,YASEEN A K.Levels of insulin,IL-6 and CRP in patients with unstable angina [J].Adv Clin Exp Med,2013,22 (5):655 - 658.

[13] PENG H U,GUANG M J,YUE W B, et al .TNF- α is superior to conventional inflammatory mediators in forecasting IVIG nonresponse and coronary arteritis in Chinese children with Kawasaki disease [J].Clinica Chimica Acta Volume 2017,471,(8):76 - 80.

[14] KUBENSKII G E,ARDASHEV V N,CHERNOV S A, et al .The cell immunity parameters in patients with acute coronary syndrome [J].Klin Med(Mosk),2006,84(2):32 - 35.

[15] TIPPING P G,HANCOCK W W.Production of tumor necrosis fac-

tor and interleukin - 1 by macrophages from human atheromatous plaques [J].Am J Pathol,1993,142(6):1721 - 1728.

[16] CHEN X P,ZHANG H R,MICHAEL A H, et al .Regulation of coronary endothelial function by interactions between TNF - Alpha, LOX - 1 and adiponectin in apolipoprotein e knock out mice [J].J Vasc Res,2015,52(6):372 - 382.

[17] 杨映波,王正国,朱佩芳.肿瘤坏死因子对培养内皮细胞的损伤作用-循环内皮细胞形成机制初探 [J].中国循环杂志,1993,8(6):353 - 356.

[18] VAN HINSBERGH V W,KOOISTRA T,VAN HM PRINCEN E A, et al .Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo [J].Blood,1987,58 (1):1467 - 1473.

[19] 李茵,李淑琴,曾定尹,等.冠心病患者循环血中肿瘤坏死因子、内皮素含量的测定及意义 [J].中国实用内科杂志,1998,18(2):80 - 81.

[20] 朱颖,王冬青,朱彦,等.血清 IL-6、IL-10 及 IFN- α 水平对首发抑郁患者双侧海马区细胞代谢影响的磁共振波谱研究 [J].中风与神经疾病杂志,2013,30(10):891 - 894.

[21] 谷高玲,赵巍峰,杨萌,等.白细胞介素 12B 基因多态性与冠心病的关联研究 [J].西安交通大学学报(医学版),2014,35(3):342 - 345.

[22] 黄瑛,林英忠,陆政德,等.冠心病患者血浆 IL-12 和 IL-27 与左心室射血分数的关系 [J].临床心血管病杂志,2013,29(1):41 - 43.

[23] DAVENPORT P,TIPPING P G.The role of interleukin - 4 and interleukin - 12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E - deficient mice [J].Am J Pathol,2003,163:1117 - 1125.

[24] HEESCHEN C,DIMMELER S,HAMM C W, et al .Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin - 10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes,CAPTURE Study Investigators [J].Circulation,2003,107 (16):2109 - 2114.

[25] CAVUSOGLU E,MARMUR J D,HOJJATI M R, et al .Plasma interleukin - 10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome [J].Am J Med,2011,124(8):724 - 730.

[26] MCCARTHY C,DUFFY M M,MOONEY D, et al .IL - 10 mediates the immunoregulatory response in conjugated linoleic acid - induced regression of atherosclerosis [J].FASEB J 2013,27(2):499 - 510.

[27] MALLAT Z,BESNARD S,DURIEZ M, et al .Protective role of interleukin - 10 in atherosclerosis [J].Circ Res,1999,85(8):17 - 24.

[28] 陈安妮,高越,刘世钰,等.养心氏片抗抑郁症的药理作用 [J].中成药,2017,39(6):1256 - 1260.

[29] 陶震,鲁毅,司梁宏,等.人参总皂苷对小鼠的抗抑郁作用 [J].药学与临床研究,2010,18(4):360 - 361.

[30] 侯亮,路英进,丁彦春.养心氏对巨噬细胞极化及活化的调节 [J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(15):1722 - 1726.

(收稿日期: 2018 - 09 - 17)

(本文编辑 王雅洁)