

# 针刺治疗双心疾病的作用机制研究概述

黄渺苗, 崔燕



**摘要:**综述近 10 年来针刺治疗双心疾病的作用机制研究。提示针刺通过对神经内分泌、神经递质、自主神经功能、炎症过程等方面作用,调节突触间隙神经递质的含量,减少血小板聚集,改善机体炎症反应,治疗双心疾病。

**关键词:**双心疾病;针刺;心理障碍;心血管疾病;双心医学;综述

**中图分类号:**R541 R256.2 **文献标识码:**A **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.21.020

现代医学模式已经从生物医学转变为生物-心理-社会医学模式,强调了社会因素及心理因素在疾病治疗中的重要性。随着社会压力的增加,双心疾病已成为我国最严重的健康问题之一。一项从 2000 年—2016 年的调查结果分析表明,急性心肌梗死病人发生抑郁患病率为 42.7%<sup>[1]</sup>;调查显示,我国住院冠心病病人焦虑、抑郁及两者并发的发病率分别为 7.9%、28.3% 和 14.3%<sup>[2]</sup>。两者相互影响,在一项队列研究中发现患有抑郁症者发生冠心病的风险为 1.93<sup>[3]</sup>;而高度抑郁病人较正常者发生心血管事件的相对危险度为 1.46<sup>[4]</sup>。两种疾病互为因果,互相影响,导致病情恶化,双心疾病已成为最严重的健康问题之一,应引起临床工作者的高度重视。

研究发现抑郁病人大脑皮层、视皮层、海马区、杏仁核、黑质、纹状体等区域突触间隙的 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)等单胺类神经递质减少是心理障碍疾病主要病理特征之一,因而提高突触间隙递质含量进而增强单胺类神经传递是药物治疗的主要策略<sup>[5]</sup>。抗焦虑抑郁的药物主要通过抑制中枢神经系统 5-HT、多巴胺(DA)和 NE 的再摄取,增加突触间隙单胺类物质的含量,从而发挥抗抑郁作用。然而三环类抗抑郁药(TCAs)有严重的心脏毒性,可增加恶性心血管事件;选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)可引起心率下降。因此对于合并心血管疾病的病人慎用,且此类药物存在起效慢、服药疗程长、病人依从性差、易成瘾性及药物副作用等问题。针灸作为一种安全、有效、经济的疗法,让人们看到新的希望。本研究综述近 10 年来针刺治疗双心疾病的作用机制研究,为针刺治疗双心疾病提供思路。

## 1 中医对双心疾病的认识

心理障碍在中医学属情志病范畴,情志是人们对

外界所发生的状况所表现出的反应,是形体外在所表现出的精神活动。《素问·举痛论》曰:“百病生于气也,怒则气上、喜则气缓、悲则气消、恐则气下、惊则气乱、思则气结。”说明情志失度可致人体气机紊乱,升降出入失常,引发疾病。宋代陈无择提出七情为主要致病因素,当机体受到强烈刺激时,超过人体的适应和调节能力,导致脏腑精气损伤,引发疾病,称之为“七情内伤”;《素问·阴阳应象大论》有言:“人有五脏,化五气,以生喜怒思忧恐。”可见情志是由五脏所化生,是人体脏腑生理和精神活动对内外环境变化所产生的情志反应。五脏的气血阴阳为情志的生理基础,志是五脏功能的外在反映,情志的不同表现间接反映了五脏气血阴阳是否平衡协调<sup>[6]</sup>。反之,如果五脏精气发生病变,就会出现异常的情志反应。《灵枢·本神》有言:“肝气虚则恐,实则怒……心气虚则悲,实则笑不休。”正说明了五脏疾病的发生对于人体情志的不同影响。

双心疾病病位在心,可涉及肝、脾、肺、肾多脏。《素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官也,神明出焉”,即心为五脏六腑之大主,通过统帅各脏腑之气,调控各脏腑功能。《类经·疾病类》曰:“忧动于心则肺应,思动于心则脾应,怒动于心则肝应,恐动于心则肾应,此所以五志唯心所使也。”说明情志发于五脏应于心,情志之伤,虽五脏各有所属,然求其所由,无不从心而发,七情内伤,必伤于心。由此可见,心既可“主血脉”,推动和调控血液在脉道中的运行,流注全身,发挥营养和滋润作用,又可“藏神”,主司意识、思维、情志等精神活动。心气血充足则脉动有力,脉管舒缩有度,血行畅通,人体神志清楚,思维敏捷;心之气血阴阳受损则心搏无力,血运失常,精神委顿,引起心悸气短、失眠健忘,精神神志异常,双心病由此而生。

## 2 针刺对神经内分泌、神经递质的影响

### 2.1 针刺对下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPV)的调节

HPV 轴是维持内环境稳定的重要机制之一,双心疾病的发生与 HPV 轴的亢进有关。机体处于抑郁状态时,下丘脑室旁核神经元增加促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的合成,并促进垂体前叶释放促肾上腺皮质激素

作者单位 上海市中西医结合医院(上海 200082)

通讯作者 崔燕, E-mail: cuiyan2040@sina.com

引用信息 黄渺苗, 崔燕. 针刺治疗双心疾病的作用机制研究概述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3348-3351.

素 (ACTH) 等激素<sup>[7]</sup>。HPV 轴的亢进促进皮质醇 (CORT) 的释放, 皮质醇增加导致血管内皮功能紊乱, 这是动脉粥样硬化病变的基础<sup>[8]</sup>; 高水平的儿茶酚胺会增加心肌的兴奋性, 引起心率加快, 心肌细胞耗氧量增加, 导致心律失常和心绞痛的发生<sup>[9]</sup>。针刺作为一种外源性刺激, 可调节下丘脑室旁核分泌 CRH, 调控 CORT 和 ACTH 的水平。研究发现针刺焦虑大鼠内关、神门穴后血浆 CORT 的含量较模型组明显降低<sup>[10]</sup>。吴雪芬等<sup>[11]</sup>发现针刺可以降低大鼠下丘脑血清中 CRH、ACTH 及 CORT 的含量。研究发现, 针刺抑郁大鼠百会、肾俞穴可以下调大鼠脑垂体中的 ACTH, 上调海马中的 5-HT, 且与氟西汀组疗效相当<sup>[12]</sup>。以上说明 HPV 轴在抑郁状态下亢进, 促进 CRH、ACTH、CORT 合成, 导致机体儿茶酚胺类物质增多, 增加心血管事件的发生, 而针刺通过激活下丘脑区域, 降低体内肾上腺皮质激素分泌, 减少儿茶酚胺等物质的释放, 减少双心疾病的发生。

**2.2 针刺促进单胺类物质释放, 降低血小板活化** 研究发现抑郁病人额叶、基底节、海马等参与构成大脑情绪调节的重要区域中神经突触间的 5-HT 相对或绝对不足<sup>[13]</sup>。抑郁症病人在 5-HT 减少的情况下, 一方面使血小板黏附聚集、血管收缩及血栓形成<sup>[14]</sup>; 另一方面, 血小板活性增加后与白细胞相互作用, 促进了内膜的损伤, 导致斑块的不稳定, 增加冠心病的死亡率<sup>[13]</sup>。所以增加中枢神经突触间 5-HT 的含量可减少血小板活化, 抗抑郁药 SSRIs 的作用实质就是阻断中枢中 5-HT 再摄取, 使突触间隙 5-HT 含量升高, 研究发现, 针刺也有这一疗效。肖伟等<sup>[15]</sup>通过针刺抑郁大鼠的百会、神门、太冲穴位, 发现脑皮质、海马、中缝核、蓝斑核 5-HT 含量、5-HT 受体 mRNA 表达升高, 且针刺组与氟西汀组疗效相当。研究发现“通督解郁”针刺法可以提高病人血清中 5-HT、NE 的水平<sup>[16]</sup>。周秀芳等<sup>[17]</sup>通过“扶阳解郁”针刺法治疗抑郁病人, 6 周后发现血清中 5-HT 的水平较治疗前显著提高。针刺通过提高病人血清中 5-HT、NE 等单胺类物质的水平, 抑制血小板活化, 减少血栓的形成, 治疗双心疾病。

**2.3 针刺调节神经递质, 改善睡眠质量** 睡眠是人和高等动物普遍存在的生理节律现象, 人类的正常睡眠对于机体功能的修复十分重要。睡眠障碍是抑郁症最常见的症状之一, 可加重抑郁症的病情, 长时间睡眠障碍容易增加病人自杀率<sup>[18]</sup>。且长期失眠引起交感活性增强, 促进 CRH 和 CORT 的分泌, 增加心血管疾病发生率<sup>[19]</sup>。针刺可通过对下丘脑、杏仁核、中缝背核、脑干、蓝斑核等区域中枢神经递质的调节, 改善睡眠质

量和心理障碍。研究发现, 针刺可使失眠大鼠下丘脑 CRH 及血清 ACTH、CORT 的含量降低, 提示针刺可能通过调节神经递质分泌起到镇静安神的作用<sup>[20]</sup>。研究发现, 5-HT 直接或间接参与对睡眠的生理调节过程, 针刺通过对抑郁症睡眠障碍大鼠 5-HT 水平的调节, 增加睡眠时间, 提高睡眠质量<sup>[21]</sup>。氨基丁酸 (GABA) 是与睡眠和焦虑相关的中枢神经递质, 通过 GABA 受体发挥其抑制作用。针刺可使失眠大鼠脑内 GABA、GABA 受体的阳性细胞数增加, 通过增强 GABA 和 GABA 受体安神镇静的功能, 达到治疗失眠和抗抑郁的目的<sup>[22]</sup>。总之, 针刺疗法可通过调节大脑神经中枢 5-HT、CRH、GABA 的含量, 改善双心疾病病人的睡眠质量。

**2.4 针刺增加一氧化氮 (NO) 的含量, 保护血管内皮** 血管内皮细胞产生的 NO 具有强大的舒血管、维持血管张力和抗血小板聚集黏附的作用<sup>[23]</sup>; NO 也是神经系统重要的信使分子和神经递质, 可以通过对 CRH 的调节而影响 HPV 轴功能, 调节中枢单胺类神经递质的释放, 改善焦虑抑郁状态<sup>[24]</sup>。抑郁病人常出现血管内皮的损害, 陈玉珍等<sup>[25]</sup>发现抑郁症病人血浆 NO 水平低于健康对照组, NO 减少导致血管内皮舒张功能障碍, 引发血管痉挛和血栓形成, 造成心肌缺氧, 导致心血管疾病的发生。针刺通过调节缩血管物质和舒张血管物质的平衡, 减少急性冠脉综合征 (ACS) 的发生。阳晶晶等<sup>[26]</sup>发现针刺内关穴可以触发血液中 NO、腺苷的活性和含量, 可在针灸 48 h 后产生心肌保护作用。王超等<sup>[27]</sup>通过实验发现针刺内关穴组大鼠心肌组织中 NO 含量较非针刺组明显升高。针刺通过对血液中 NO 的调节, 改善血管痉挛, 保护血管内皮, 维持 HPV 轴的正常功能, 改善焦虑抑郁, 减少心肌缺血和抑郁的发生。

### 3 针刺调节自主神经功能

自主神经系统主要功能在于调节机体内脏、血管、平滑肌及腺体的活动, 参与机体对内外环境刺激的反应<sup>[28]</sup>。心率变异性 (HRV) 反映交感神经和副交感神经在调节心率方面的相互作用和平衡关系, 是评价自主神经功能的一个常用指标<sup>[29]</sup>。5-HT、NE、DA、乙酰胆碱等可参与调节 HRV, 焦虑时自主神经功能紊乱, 增加交感神经张力, 导致血压升高、恶性心律失常、心源性猝死等严重不良事件。研究表明抑郁症病人 HRV 明显降低, 而降低的 HRV 可以导致心血管系统的功能损害<sup>[30]</sup>。针刺可通过调节抑郁病人 HRV, 调节自主神经功能, 使交感神经和副交感神经系统达到平衡, 从而改善抑郁状态和心血管的功能<sup>[31]</sup>。针刺可对

自主神经功能进行双向、良性的调节,提高低下或抑制亢进的交感神经功能,兴奋或抑制副交感神经功能,从而减少病人心理障碍和心血管事件的发生。

#### 4 针刺调节机体炎症反应

炎症反应参与了双心疾病的发生发展。研究发现炎症因子超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素和干扰素等导致血管内皮损伤,炎症指标的变化预示心血管事件的可能性增加<sup>[32]</sup>。抑郁病人血清中白介素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、hs-CRP 等炎症因子水平较正常人有明显改变<sup>[33]</sup>。一项横贯性研究发现 674 例 ACS 病人中抑郁组 hs-CRP 显著高于非抑郁组,提示 ACS 病人中抑郁者具有较高的炎性活跃倾向,炎性反应可能是情绪抑郁恶化 ACS 预后的机制之一<sup>[34]</sup>。针刺可以调节炎症因子和抗炎因子分泌的平衡,减少心血管事件的发生。有研究发现针刺结合 SSRIs 治疗可以明显降低抑郁病人血清中促炎性细胞因子白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)水平,升高抗炎性细胞因子白介素-4(IL-4)、白介素-10(IL-10)水平<sup>[35]</sup>。针刺可以降低慢性应激抑郁大鼠血清、海马、额叶皮层炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达,缓解外周和中枢免疫炎症反应<sup>[36]</sup>。针刺能够调节炎症因子和抗炎因子的分泌,使它们趋于一个平衡,保护血管内皮细胞,延缓冠状动脉粥样硬化的发展,改善机体抑郁。

#### 5 结 语

双心疾病严重影响病人的日常生活,加重临床死亡率,应引起临床医生注意,和抗焦虑抑郁药相比,针刺治疗更加安全、经济、有效、便捷、易于接受,针灸通过对特定穴位的适宜刺激启动人体与生俱来的内源性保护体系,这个体系的启动对机体抵御损伤和疾病有着良性保护作用。针刺可通过对神经内分泌、神经递质、自主神经功能、炎症反应等方面作用,抑制 HPV 的亢进,促进单胺类物质的释放,降低血小板活化,保护血管内皮,改善睡眠质量,调节自主神经功能,提高 HRV,抑制机体炎症反应等方面治疗双心疾病。目前临床上,对于针刺治疗焦虑抑郁症、心血管疾病的单独报道很多,但是对于针刺治疗焦虑抑郁合并心血管疾病的研究很少,而且大多数停留在动物实验阶段,在医学模式转变的今天,不仅要注重器质性的疾病,也应该重视心理疾病。今后应该重视心理疾病合并器质性疾病的临床研究,为针刺治疗提供更加可靠的依据。

#### 参考文献:

[1] 艾聪,李光校,周波,等.中国 2000 年后急性心肌梗死患者抑郁患病率的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2017,17(1):47-51.  
[2] 孙鑫,李慧平.冠心病患者伴焦虑抑郁的现状及其护理对策[J].世界

最新医学信息文摘,2018,18(2):242.

- [3] NABI H,SHIPLEY M J,VAHTERA J, et al. Effects of depressive symptoms and coronary heart disease and their interactive associations on mortality in middle-aged adults: the Whitehall II cohort study[J].Heart,2010,96(20):1645-1650.  
[4] BROWN J M,STEWART J C,STUMP T E, et al. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms[J].Am J Geriatr Psychiatry,2011,19(8):721.  
[5] 张亭亭,薛瑞,李云峰,等.单胺转运蛋白与单胺重摄取抑制剂研究进展[J].中国药理学通报,2013,29(6):741-744.  
[6] 黄涛,陈金亮.历代医家对情志病的认识[J].中医杂志,2012,53(10):893-895.  
[7] 赵志明.心血管疾病与抑郁症[J].临床和实验医学杂志,2008,7(2):167-168.  
[8] 陈巾,陈健,何国欢,等.更年期女性抑郁症与心血管疾病(综述)[J].中国城乡企业卫生,2011,26(5):48-49.  
[9] DAO T K,YOUSSEF N A,GOPALDAS R R, et al. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes[J].Journal of Cardiothoracic Surgery,2010,5:36.  
[10] 姚弘,魏大能,蔡定均,等.针刺对慢性情绪应激焦虑大鼠肾上腺 ANP、CNP 及血浆 CORT 水平的影响[J].中国针灸,2016,36(2):169-174.  
[11] 吴雪芬,岳增辉,郑雪娜,等.按经选穴针刺对失眠大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴相关激素的影响[J].中国中医药信息杂志,2017,24(11):53-57.  
[12] 史榕荇,丁海涛,李辉,等.不同穴位针刺对抑郁大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴相关因子及血清脑源性神经营养因子的影响[J].针刺研究,2015,40(6):444-448.  
[13] 范晋奇,杜华安,殷跃辉.冠心病合并抑郁症的诊治进展[J].心血管病学进展,2009,30(6):1015-1019.  
[14] MOSOVICH S A,BOONE R T,REICHENBERG A, et al. New insights into the link between cardiovascular disease and depression [J].Int J Clin Pract,2008,62(3):423-432.  
[15] 肖伟,章显宝,王震,等.针刺对卒中后抑郁大鼠脑组织神经递质基因表达影响[J].中国针灸,2017,37(6):637-641.  
[16] 聂容荣,莫碧文,曾伟星,等.针灸对脑卒中后抑郁症患者血清 5-HT、NE 和 BDNF 水平的影响[J].西部医学,2017,29(6):808-812.  
[17] 周秀芳,李燕,周振华,等.针刺治疗抑郁症临床观察及对血清 5-羟色胺的影响[J].中国针灸,2015,35(2):123-126.  
[18] 韦颖辉.抑郁症患者伴发睡眠障碍的影响因素探讨[J].智慧健康,2017,3(18):23-25.  
[19] 罗鸿宇,华琦.失眠对心血管疾病的影响[J].中国心血管杂志,2016,21(2):162-164.  
[20] 吴雪芬,岳增辉,郑雪娜,等.按经选穴针刺对失眠大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴相关激素的影响[J].中国中医药信息杂志,2017,24(11):53-57.  
[21] 俞裕天,荣培晶,唐纯志.针药并用对抑郁症睡眠障碍大鼠下丘脑、杏仁核、中缝背核 5-HT 与 5-HIAA 含量及其比值的影响[J].上海针灸杂志,2017,36(3):337-342.  
[22] 周艳丽,高希言,王培育,等.针刺不同腧穴对失眠大鼠下丘脑  $\gamma$ -氨基丁酸和  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体的影响[J].针刺研究,2012,37(4):

- 302-307.
- [23] 杜慧静,陈峰.针刺对缺血导致心肌损伤作用的研究概况[J].光明中医,2015,30(12):2722.
- [24] 王景霞,刘妍,张建军.一氧化氮与抑郁症[J].现代医学,2011,39(1):104-107.
- [25] 陈玉珍,张颖,郭静,等.抑郁症患者血管内皮功能的异常改变[J].临床精神医学杂志,2016,26(3):148-150.
- [26] 阳晶晶,严洁,王超,等. 针灸内关预处理对心肌缺血再灌注损伤血清 NO、NOS 及腺苷含量的影响[J].中国中医急症,2014,23(7):1210-1211.
- [27] 王超,田岳凤,周丹,等.电针“内关”穴对心肌缺血再灌注大鼠心肌组织一氧化氮、一氧化氮合酶和细胞内钙的影响[J].针刺研究,2010,35(2):115.
- [28] 陈芷枫,赵芸芸,汪杏,等.基于心率变异性分析针刺对自主神经功能调节作用研究近况[J].上海针灸杂志,2016,35(6):754-757.
- [29] 赵清珍,刘坤申.抑郁症与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J].新医学,2009,40(11):745-746.
- [30] 李晔.抑郁症与心血管疾病关系的研究进展[J].哈尔滨医科大学学报,2013,47(2):194-196.
- [31] 牛瑛琳,刘承梅,王晓丹,等.针灸并用对卒中后抑郁患者心率变异性的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(2):196-198.
- [32] 孙宇飞,郭大璘.炎症因子与冠心病关系的研究进展[J].中国当代医药,2017,24(1):12-15.
- [33] 王玮玮,王艳玲.抑郁对老年冠心病患者血清炎症因子及血小板活性的影响[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(11):2060-2061.
- [34] 李美婧,马文林,徐颖,等.急性冠脉综合征焦虑抑郁与超敏 C-反应蛋白关系的研究[J].中国实用内科杂志,2008,28(3):187-189.
- [35] 刘义,冯慧,毛洪京,等.针刺联合西药对初发抑郁障碍患者血清 5-HT 及 TH1/TH2 的影响[J].中国针灸,2015,35(6):539-543.
- [36] 金树英,户丽,包伍叶,等.针刺对慢性应激抑郁大鼠血清和脑炎性细胞因子的影响[J].针灸临床杂志,2014,30(5):57-60.

(收稿日期:2018-03-30)

(本文编辑:郭怀印)

## 基因多态性与缺血性脑卒中氯吡格雷抵抗关系的研究进展

胡 畔,何志义



**摘要:**综述基因多态性与缺血性脑卒中氯吡格雷抵抗的研究进展。氯吡格雷抵抗的病人具有极高的心肌梗死、非致命性卒中、死亡等发生的风险,是接收经皮冠状动脉内支架术(PCI)的病人出现支架内血栓的重要影响因素。因此,预先评估病人接受氯吡格雷后血小板的抑制水平,早期筛选及发现氯吡格雷抵抗病人,有助于医生在临床上及时进行相应处理措施的选择,从而获得更为理想的治疗效果,对病人的生存率及生活质量均具有重要作用。

**关键词:**缺血性脑卒中;基因多态性;氯吡格雷;氯吡格雷抵抗;综述

**中图分类号:**R743.1 R255.2 **文献标识码:**A **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.21.021

脑卒中作为一种严重影响人类健康的疾病,由于其导致的高发病率以及高死亡率在所有疾病中排名前三,严重影响人类的寿命和生存质量。而缺血性脑卒中发病率约占全部脑卒中的 80%。有研究指出,抗血小板药物能够对缺血性脑卒中(IS)或短暂性脑缺血发作(TIA)的复发发挥抑制作用<sup>[1]</sup>,降低缺血性脑卒中病人治疗后复发的风险以及致残率。在缺血性脑卒中临床治疗中,包括氯吡格雷(clopidogrel)、阿司匹林(aspirin)等在内的抗血小板药物属于重要的二级预防药物。

在并非由心源性栓塞引起的 IS 或 TIA 病人的治疗中,为降低缺血性事件复发的概率,抗血小板药物成为一种推荐药物<sup>[2]</sup>。在我国,对于缺血性脑卒中二级预防的相关药物已经得到共识:即阿司匹林、氯吡格雷或相关复方制剂在抗血小板治疗中都能够作为首选药物,其中氯吡格雷是重要的二级预防药物<sup>[3]</sup>。

### 1 氯吡格雷的代谢与作用机制

作为一种新型噻吩吡啶类抗血小板药物,氯吡格雷在临床上受到广泛重视。氯吡格雷是不具备活性的一种前体药物,在体内经肝细胞色素 P450 酶系(主要为 CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4/5、CYP2B6、CYP1A2)代谢后转化为活性代谢产物,与血小板膜表面的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体 P2Y12 和 P2Y1,尤其是 P2Y12,发生不可逆的结合,并通过这一竞争性结合抑制血小板活化和聚集。此外,氯吡格雷

**基金项目** 国家自然科学基金(No.81070913)

**作者单位** 中国医科大学附属第一医院(沈阳 110001)

**通讯作者** 何志义, E-mail: hezhayi0301@sina.com

**引用信息** 胡畔,何志义.基因多态性与缺血性脑卒中氯吡格雷抵抗关系的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(21):3351-3354.