

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.034

心通口服液联合美托洛尔对冠心病心绞痛患者血管内皮功能、心肌损伤指标和血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 的影响 *

童杏 姜峰[△] 沈俐 秦辉 奚银燕

(长沙市第三医院(湖南中医药大学附属长沙医院)心血管内科 湖南 长沙 410015)

摘要 目的: 观察心通口服液联合美托洛尔对冠心病心绞痛患者血管内皮功能、心肌损伤指标和血清基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 的影响。**方法:** 按照随机数字表法,将我院 2021 年 1 月~2022 年 5 月期间收治的 72 例冠心病心绞痛患者分为对照组(n=36)和研究组(n=36)。在常规治疗的基础上,对照组患者接受美托洛尔治疗,研究组患者接受心通口服液联合美托洛尔治疗。对比两组疗效、不良反应发生率、心功能指标[左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)]、临床指标(心绞痛发作次数、每次发作持续时间、含服硝酸异山梨酯片剂量)、血管内皮功能指标[一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)、6-酮前列素 F1a (6-keto-PGF1a)]、心肌损伤指标[心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、脑钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]和血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平。**结果:** 研究组的临床治疗总有效率(94.44%)高于对照组(75.00%)($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组 LVEF、CO 高于对照组($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组含服硝酸异山梨酯片剂量、心绞痛发作次数少于对照组,每次发作持续时间短于对照组($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组 NO、VEGF、6-keto-PGF1a 高于对照组($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平低于对照组($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组 CK-MB、BNP、cTnI 低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比未见明显差异($P>0.05$)。**结论:** 心通口服液联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛患者,可改善临床症状,改善机体血管内皮功能、心肌损伤指标、心功能和血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平。

关键词: 心通口服液;美托洛尔;冠心病心绞痛;血管内皮功能;心肌损伤;基质金属蛋白酶

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)09-1776-05

Effects of Xintong Oral Liquid Combined with Metoprolol on Vascular Endothelial Function, Myocardial Injury Index and Serum MMP-2, MMP-7, MMP-8 and MMP-9 in Patients with Coronary Heart Disease with Angina Pectoris*

TONG Xing, JIANG Feng[△], SHEN Li, QIN Hui, XI Yin-yan

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Changsha Third Hospital(Changsha Hospital Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese Medicine), Changsha, Hunan, 410015, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Xintong oral liquid combined with metoprolol on vascular endothelial function, myocardial injury index and serum matrix metalloproteinases (MMP) - 2, MMP-7, MMP-8 and MMP-9 in patients with coronary heart disease with angina pectoris. **Methods:** According to the random number table method, 72 patients with coronary heart disease with angina pectoris who were admitted to our hospital from January 2021 to May 2022 were divided into control group (n=36) and study group (n=36). On the basis of conventional treatment, patients in the control group received metoprolol treatment, and patients in the study group received Xintong oral liquid combined with metoprolol treatment. The curative effect, adverse reaction rate, cardiac function indicators [left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO)], clinical indicators (number of angina attacks, duration of each attack, dose of isosorbide nitrate tablets), endothelial function indicators [nitric oxide (NO) and vascular endothelial growth factor (VEGF), 6-ketone front row F1a (6-keto-PGF1a)], myocardial injury indicators [cardiac troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB)] and serum MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9 levels of two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the study group (94.44%) was higher than (75.00%) of the control group ($P<0.05$). 2 weeks after treatment, LVEF and CO of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). 2 weeks after treatment, the dose of isosorbide nitrate tablets, number of angina attacks of the study group were less than those of the control group, and the duration of each attack was shorter than that of the control group ($P<0.05$). 2 weeks after treatment, the NO, VEGF and 6-keto-PGF1a of the study group were higher

* 基金项目:湖南省科技创新项目(2014658)

作者简介:童杏(1989-),女,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病,E-mail: tong436023225@163.com

[△] 通讯作者:姜峰(1979-),男,本科,副主任医师,研究方向:心血管疾病,E-mail: 2015030@qq.com

(收稿日期:2022-09-27 接受日期:2022-10-23)

than those of the control group ($P<0.05$). 2 weeks after treatment, the serum MMP-2, MMP-7, MMP-8 and MMP-9 levels of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). 2 weeks after treatment, CK-MB, BNP and cTnI of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Xintong oral liquid combined with metoprolol in the treatment of patients with coronary heart disease with angina pectoris can improve clinical symptoms, vascular endothelial function, myocardial injury indicators, cardiac function and serum MMP-2, MMP-7, MMP-8 and MMP-9 levels.

Key words: Xintong oral liquid; Metoprolol; Coronary heart disease with angina pectoris; Vascular endothelial function; Myocardial injury; Matrix metalloproteinases

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)09-1776-05

前言

冠心病是指冠状动脉管腔狭窄或闭塞,导致血管内皮功能障碍,心肌缺血、缺氧或坏死,从而引起心肌功能障碍^[1]。心绞痛是冠心病常见症状,表现为前区以及胸骨后部疼痛,可直接影响患者身心健康^[2]。西医治疗冠心病心绞痛多以阿司匹林、他汀类、美托洛尔为主,可在一定程度上改善临床症状,但部分患者疗效欠佳^[3]。心通口服液具有化痰通络、益气活血等多种药理作用,主要用于胸痹气虚痰瘀交阻证及有心悸,心痛,脉沉细、弦滑或结代,胸闷气短,心烦乏力等症候的冠心病心绞痛^[4]。近年来研究表明基质金属蛋白酶(MMP)与动脉粥样硬化斑块的破裂有关,考虑可能参与着冠心病疾病的发生、发展^[5]。本研究通过探讨心通口服液联合美托洛尔对冠心病心绞痛患者血管内皮功能、心肌损伤指标和血清基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9的影响,旨在为临床治疗提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取我院 2021 年 1 月~2022 年 5 月期间收治的冠心病心绞痛患者 72 例。纳入标准:(1)诊断依据《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》^[6],并结合冠脉造影检查确诊;(2)美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 I~III级;(3)患者知情同意,签署相关治疗同意书;(4)对本次研究用药无过敏症者。排除标准:(1)合并严重肝肾功能不全;(2)不稳定型心绞痛者;(3)严重感染者;(4)精神障碍、认知障碍,无法配合治疗;(5)有免疫性疾病者。按照随机数字表法将患者分为对照组($n=36$,美托洛尔治疗)和研究组($n=36$,心通口服液联合美托洛尔治疗),对照组女 16 例,男 20 例,病程 8 个月~4 年,平均 (2.16 ± 0.73) 年;年龄 51~79 岁,平均 (63.82 ± 4.59) 岁;NYHA 心功能分级 I 级 16 例,II 级 12 例,III 级 8 例;体质质量指数 $19\sim 28\text{ kg/m}^2$,平均 $(23.59\pm 1.06)\text{ kg/m}^2$ 。研究组女 17 例,男 19 例,病程 10 个月~5 年,平均 (2.33 ± 0.82) 年;年龄 53~78 岁,平均 (64.76 ± 3.84) 岁;NYHA 心功能分级 I 级 14 例,II 级 11 例,III 级 11 例;体质质量指数 $20\sim 27\text{ kg/m}^2$,平均 $(23.18\pm 0.94)\text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料对比无显著差异($P>0.05$),具有可比性。研究方案经我院医学伦理委员会批准进行。

1.2 方法

两组患者均予以低脂饮食、调整血脂、控制血压、吸氧等常

规治疗。对照组口服琥珀酸美托洛尔缓释片(规格:47.5 mg $\times$ 7 片,国药准字 J20150044,阿斯利康制药有限公司)治疗,口服,一次 2 片,一天一次,最好在早晨服用,可掰开服用,但不能咀嚼或压碎,服用时应该用至少半杯液体送服。同时摄入食物不影响其生物利用度。研究组在琥珀酸美托洛尔缓释片治疗的基础上口服心通口服液(规格:每支装 10 mL,国药准字 Z10920014,鲁南厚普制药有限公司),一次 10-20 mL,一日 2-3 次。两组均治疗 2 周。

1.3 疗效判定指标

治愈:运动试验转阴或休息时心电图恢复正常,心绞痛等临床症状消失。好转:经外科或内科治疗后发作次数明显减少,疼痛缓解。无效:上述诊断标准未能达到者。治愈率+好转率为总有效率^[7]。

1.4 观察指标

(1)记录两组治疗期间的心绞痛发作次数、每次发作持续时间、含服硝酸异山梨酯片剂量和不良反应发生情况。(2)治疗前、治疗 2 周后采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司的 DC-T6 彩色多普勒超声系统检测患者左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)。(3)治疗前、治疗 2 周后采集入组患者空腹肘静脉血 6 mL,室温下静置半小时,随后进行离心处理,4100 r/min 离心 11 min,离心半径 10.5 cm,离心完毕后吸取血清放置于低温(-60°C)冰箱中待检测。采用放射免疫法检测心肌损伤指标:心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、脑钠肽(BNP)水平(试剂盒购于北京核海高技术有限公司)。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)、6-酮-前列腺素 F1a(6-keto-PGF1a)、MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平(试剂盒购于山东博冠生物技术有限公司)。采用免疫化学法检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平(试剂盒购于湖南诺曼医疗科技有限公司),操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件进行,计数资料采用率或例(%)表示,采用卡方检验。计量资料均用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间、组内比较分别采用成组 t 检验和配对 t 检验。均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组的临床治疗总有效率 94.44%(34/36),高于对照组 75.00%(27/36)($P<0.05$),见表 1。

表 1 疗效对比[(%)]

Table 1 Comparison of curative effect[n (%)]

Groups	Cure	Improve	Invalid	Total effective rate
Control group(n=36)	8(22.22)	19(52.78)	9(25.00)	27(75.00)
Study group(n=36)	13(36.11)	21(58.33)	2(5.56)	34(94.44)
χ^2				5.258
<i>P</i>				0.022

2.2 心功能指标对比

治疗前,两组 LVEF、CO 比较无差异($P>0.05$),治疗 2 周

后,两组 CO、LVEF 均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 心功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function indicators ($\bar{x}\pm s$)

Groups	LVEF(%)		CO(L/min)	
	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment
Control group(n=36)	48.92±6.26	57.26±8.29*	3.59±0.62	4.84±0.59*
Study group(n=36)	49.54±7.89	65.73±7.60*	3.67±0.58	5.95±0.47*
<i>t</i>	-0.369	-4.519	-0.565	-8.829
<i>P</i>	0.713	0.000	0.574	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 临床指标对比

治疗前,两组心绞痛发作次数、每次发作持续时间、含服硝酸异山梨酯片剂量比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 2 周

后,两组含服硝酸异山梨酯片剂量、心绞痛发作次数减少,每次发作持续时间缩短,且研究组改善效果优于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 临床指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of clinical indicators ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Number of angina attacks (times / week)		Duration of each attack(min)		Dose of isosorbide nitrate tablets(mg/d)	
	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment
Control group (n=36)	9.77±1.41	6.89±1.02*	8.66±0.91	5.62±0.78*	32.74±6.20	21.65±5.23*
Study group(n=36)	9.34±1.36	4.27±0.91*	8.34±0.82	3.61±0.56*	31.44±5.12	13.28±3.16*
<i>t</i>	1.317	11.500	1.567	12.560	0.970	8.219
<i>P</i>	0.192	0.000	0.122	0.000	0.335	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 血管内皮功能指标对比

治疗前,两组 NO、VEGF、6-keto-PGF1a 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 2 周后,两组 NO、VEGF、6-keto-PGF1a 均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.5 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平对比

治疗前,两组血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 2 周后,两组血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 5。

2.6 心肌损伤指标对比

治疗前,两组 BNP、CK-MB、cTnI 比较差异无统计学意义

($P>0.05$),治疗 2 周后,两组 BNP、CK-MB、cTnI 均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 6。

2.7 不良反应发生率对比

研究组出现 1 例疲劳、1 例便秘、2 例腹痛,不良反应发生率为 11.11%。对照组出现 1 例疲劳、1 例腹痛、1 例便秘,不良反应发生率为 8.33%。两组不良反应发生率对比未见明显差异($\chi^2=0.158$, $P=0.691$)。

3 讨论

心绞痛作为冠心病患者的常见症状,其主要与冠状动脉粥样硬化引起的心肌供血-需氧平衡紊乱存在密切关联性^[8]。且

表 4 血管内皮功能指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of vascular endothelial function indicators ($\bar{x}\pm s$)

Groups	NO($\mu\text{mol/L}$)		VEGF(pg/mL)		6-keto-PGF1a(pg/mL)	
	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment
Control group (n=36)	21.82 $\pm$ 4.62	26.36 $\pm$ 3.68*	46.42 $\pm$ 6.89	59.24 $\pm$ 9.65*	36.35 $\pm$ 5.31	42.01 $\pm$ 7.43*
Study group(n=36)	21.36 $\pm$ 3.64	32.88 $\pm$ 4.99*	45.26 $\pm$ 7.95	81.25 $\pm$ 8.60*	35.30 $\pm$ 4.79	57.98 $\pm$ 6.86*
t	0.469	-6.309	0.662	-10.217	0.881	-9.475
P	0.640	0.000	0.510	0.000	0.381	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.表 5 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of MMP-2, MMP-7, MMP-8, and MMP-9 levels ($\bar{x}\pm s$)

Groups	MMP-2(ng/mL)		MMP-7(ng/mL)		MMP-8(ng/mL)		MMP-9(ng/mL)	
	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment
Control group (n=36)	191.65 $\pm$ 21.28	152.36 $\pm$ 18.24*	171.46 $\pm$ 29.40	124.36 $\pm$ 24.01*	13.44 $\pm$ 2.06	8.48 $\pm$ 1.43*	283.66 $\pm$ 28.31	231.84 $\pm$ 22.16*
Study group (n=36)	190.38 $\pm$ 18.29	134.09 $\pm$ 17.18*	170.99 $\pm$ 31.16	89.27 $\pm$ 19.68*	12.89 $\pm$ 1.98	5.83 $\pm$ 1.06*	282.54 $\pm$ 26.91	184.14 $\pm$ 19.42*
t	0.272	4.375	0.066	6.782	1.155	8.932	0.172	9.713
P	0.787	0.000	0.948	0.000	0.252	0.000	0.864	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.表 6 心肌损伤指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 6 Comparison of myocardial injury indicators ($\bar{x}\pm s$)

Groups	CK-MB(IU/L)		BNP(ng/L)		cTnI(ng/mL)	
	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment
Control group (n=36)	28.79 $\pm$ 3.89	21.47 $\pm$ 2.26*	324.33 $\pm$ 23.23	169.74 $\pm$ 24.35*	2.16 $\pm$ 0.29	1.49 $\pm$ 0.26*
Study group(n=36)	27.45 $\pm$ 3.92	15.78 $\pm$ 2.52*	325.98 $\pm$ 23.95	107.32 $\pm$ 15.24*	2.11 $\pm$ 0.34	1.08 $\pm$ 0.21*
t	1.456	10.086	-0.297	13.038	0.671	7.361
P	0.150	0.000	0.768	0.000	0.504	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

冠状动脉粥样硬化的发生、发展过程极其复杂,可导致血管内皮功能障碍、细胞因子分泌异常等^[9]。此外,心肌供氧-需氧平衡紊乱会导致心肌细胞能量供给不足或代谢障碍,从而导致心室重构^[10]。美托洛尔是临床常用的 β -受体阻滞剂,可减少心肌收缩力和氧耗量,进而改善心绞痛症状^[11]。既往已有不少研究证实美托洛尔具有抑制交感神经活性、控制心律失常、逆转心室重塑作用,应用于冠心病可获得较好的效果^[11,12]。但也有不少研究发现,辅助其他药物进行联合治疗可更好地控制冠心病患者的临床症状^[13]。心通口服液主要由淫羊藿、黄芪、丹参、参皂、麦冬、党参、何首乌等组成,药理研究证实其具有改善微循环、提高心肌细胞耐缺氧能力、抗血小板聚集、扩张冠状动脉等功效^[14]。

本次研究结果显示,心通口服液联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛患者,可改善临床症状,减轻心肌损伤,促进心功能恢

复,进一步改善临床治疗效果。心通口服液中的黄芪、党参属益气药,能提高免疫力,增强心肌收缩^[15]。丹参能降低血小板表面活性及聚集性,增加冠状动脉血流量,改善血液动力学,减轻心肌损伤,改善临床症状^[16]。此外,何首乌中含有多种氨基酸类、多糖物质,可提高细胞的携氧能力^[17]。基于血管内皮功能障碍、细胞因子分泌异常在冠心病心绞痛发生、发展过程中的作用,评估上述指标水平也可能成为临床考察治疗效果的目标之一^[18]。VEGF 是一种特异性的增加血管通透性的细胞因子,主要作用是促进内皮细胞增殖和新生血管生成,维持血管功能^[19]。此外 VEGF 能增加 NO 的生成,抑制血小板聚集^[20]。6-keto-PGF1a 具有促进血管收缩和抗血小板聚集的作用,可有效抑制血栓的产生进而降低血管内皮功能损伤^[21]。

冠心病是一种以高度细胞因子反应、特异性炎症因子等为

特征的慢性炎症疾病^[22]。MMP 家族是细胞外基质降解酶,可促使纤维帽厚度减小和斑块破裂^[23]。同时 MMP 家族还可产生胶原碎片,诱导细胞外基质进一步降解^[24]。本次研究结果发现,心通口服液联合美托洛尔可有效改善冠心病心绞痛患者的血管内皮功能和血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平。其中 MMP-8 属于间质胶原酶,可破坏斑块稳定性,并通过激活其他 MMP 诱导细胞外基质进一步降解^[25];MMP-9 广泛分布在巨噬细胞和平滑肌细胞中,可以降解细胞外基质蛋白的主要底物^[26]。MMP-2 可通过降解细胞外基质,降解易损斑块的纤维帽,促使斑块破裂,加重冠心病心绞痛病情^[27]。MMP-7 则通过参与平滑肌细胞的迁徙、生长因子的释放、血管生长及细胞外基质的降解等来促进冠心病病情进展^[28]。现代药理研究证实,黄芪中的黄芪甲苷、黄芪苷等可促进超氧化物歧化酶合成增加,增强机体对氧自由基的清除而缓解患者血管内皮功能损伤;党参含有黄芩素葡萄糖苷、生物碱及皂苷可保护血管内皮功能,提高心肌对缺氧的耐受性^[29-31]。

综上所述,美托洛尔联合心通口服液治疗冠心病心绞痛患者,可改善临床症状,促进心功能恢复,改善机体血管内皮功能、心肌损伤指标和血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9 水平。

参考文献(References)

- [1] Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(11): 111
- [2] Zhao Y, Yu X, Cao X, et al. Cluster analysis for syndromes of real-world coronary heart disease with angina pectoris[J]. *Front Med*, 2018, 12(5): 566-571
- [3] Mao P, Liu X, Weng Y, et al. Clinical efficacy of aspirin combination treatment in the treatment of coronary heart disease and its effect on inflammatory factors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 8858-8868
- [4] 张轶英. 心通口服液治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(31): 3473-3475
- [5] Olejars W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3946
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 -2 版[M]. 北京:人民军医出版社, 1998: 16
- [8] Verhagen SN, Rutten A, Meijs MF, et al. Relationship between myocardial bridges and reduced coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3): 883-888
- [9] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533
- [10] Hoffman JI, Buckberg GD. The myocardial oxygen supply: demand index revisited[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000285
- [11] Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Effects of Metoprolol on Exercise Hemodynamics in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(16): 1565-1575
- [12] Jiang J, Cong H, Zhang Y, et al. Effect of Metoprolol Succinate in Patients with Stable Angina and Elevated Heart Rate Receiving Low-Dose β -Blocker Therapy[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(5): 477-483
- [13] Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, et al. Antianginal Efficacy of Ivabradine/Metoprolol Combination in Patients With Stable Angina [J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(12): 697-702
- [14] 格日勒, 安劲松. 心通口服液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(4): 799-802
- [15] 李思耐, 林谦, 高群, 等. 黄芪党参对心肌梗死后小鼠心肌复极时间的干预研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 232-236
- [16] Wang L, Ma R, Liu C, et al. Salvia miltiorrhiza: A Potential Red Light to the Development of Cardiovascular Diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(7): 1077-1097
- [17] 宋士军, 李芳芳, 岳华, 等. 何首乌的抗疲劳及耐缺氧作用研究[J]. *河北中医药学报*, 2003, 18(3): 32-33
- [18] Shaw J, Anderson T. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy[J]. *Vasc Med*, 2016, 21(2): 146-155
- [19] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467
- [20] 殷昌斌, 张健平, 任慧, 等. 血清胆红素、NO、ET-1、VEGF 水平联合检测对冠心病诊断价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(6): 1121-1125
- [21] 刘文兰, 车念聪, 刘汶, 等. 从 TXB2 与 6-Keto-PGF1 α 探索慢性乙型肝炎患者血瘀的形成因素 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(8): 956-959
- [22] Li H, Sun K, Zhao R, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10(1): 185-196
- [23] Ezhov M, Safarova M, Afanasieva O, et al. Matrix Metalloproteinase 9 as a Predictor of Coronary Atherosclerotic Plaque Instability in Stable Coronary Heart Disease Patients with Elevated Lipoprotein(a) Levels[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(4): 129
- [24] Kapoor C, Vaidya S, Wadhwani V, et al. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs)[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(1): 28-35
- [25] 张文洛, 杨璐, 刘娜, 等. ICVD 患者 MMP-8、MPO 及 HCMV 感染与 AS 斑块类型关系研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2020, 34(6): 636-639
- [26] Becirovic-Agic M, Chalise U, Daseke MJ 2nd, et al. Infarct in the Heart: What's MMP-9 Got to Do with It?[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 491
- [27] Wu H, Shou X, Liang L, et al. Correlation between plasma angiotensin-1, angiotensin-2 and matrix metalloproteinase-2 in coronary heart disease[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(6): 1214-1219
- [28] Alp E, Yilmaz A, Tulmac M, et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(2): 78-85
- [29] 白宏, 别蓓蓓, 常翠翠, 等. 黄芪甲苷的药理活性研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(3): 198-202
- [30] 战云, 张英杰, 冷彬. 黄芪甲苷通过 TLR4/NF- κ B 通路改善脂多糖诱导的急性血管内皮损伤[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3): 77-80
- [31] 孙政华, 邵晶, 郭政. 党参化学成分及药理作用研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2015, 43(33): 174-176