

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.021

参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗不稳定型心绞痛的疗效 及对 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响*

王秋棠¹ 刘 斐^{1Δ} 马晓华² 陈 颖¹ 李薛梅¹

(1 中国人民解放军东部战区总医院药剂科 江苏 南京 210096; 中国人民解放军东部战区总医院心内科 江苏 南京 210096)

摘要 目的: 观察参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗不稳定型心绞痛(UAP)的疗效及对 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响。**方法:** 纳入我院于 2018 年 3 月~2021 年 1 月间收治的 UAP 患者 119 例, 据入院单双号顺序将患者分为对照组(单号)和研究组(双号), 对照组 59 例, 接受单硝酸异山梨酯片治疗, 研究组 60 例, 接受参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗。观察两组患者疗效、心功能指标、TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标表达、心绞痛发作次数和持续时间、心肌损伤指标及不良反应。**结果:** 研究组治疗 4 周后的心电图疗效、临床疗效均优于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 4 周后的左心室射血分数(LVEF)高于对照组, 左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 4 周后的心绞痛发作次数少于对照组, 持续时间短于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 4 周后的心肌钙蛋白(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 N 末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)水平低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 4 周后的 TLRs2、TLRs4、NF- κ B、MyD88 表达量低于对照组($P<0.05$)。对照组不良反应总发生率为 8.47%, 研究组为 11.67%, 组间对比无差异($P>0.05$)。**结论:** 单硝酸异山梨酯片与参芍胶囊联合治疗可有效缓解 UAP 患者心绞痛症状, 保护患者心功能, 阻止疾病进展, 主要作用机制可能与下调 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标的表达有关。

关键词: 参芍胶囊; 单硝酸异山梨酯片; 不稳定型心绞痛; 疗效; TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)23-4500-05

Curative Effect of Shenshao Capsule Combined with Isosorbide Mononitrate Tablet in the Treatment of Unstable Angina Pectoris and its Effect on TLRs / MyD88 / NF- κ B Signaling Pathway*

WANG Qiu-tang¹, LIU Fei^{1Δ}, MA Xiao-hua², CHEN Ying¹, LI Xue-mei¹

(1 Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu, 210096, China; 2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, General Hospital of Eastern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu, 210096, China)

ABSTRACT Objective: To observe the curative effect of Shenshao capsule combined with isosorbide mononitrate tablet in the treatment of unstable angina pectoris (UAP) and its effect on TLRs / MyD88 / NF- κ B signaling pathway. **Methods:** 119 patients with UAP who were admitted in our hospital from March 2018 to January 2021 were selected, and divided into control group (single number) and study group (double number) according to the order of admission odd-even number. 59 patients in control group, they were treated with isosorbide mononitrate tablet, while 60 patients in study group, they were treated with Shenshao capsule combined with isosorbide mononitrate tablet. The curative effect, cardiac function indexes, TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway related expression, angina attack frequency and duration, myocardial injury indexes and adverse reactions in two groups were observed. **Results:** 4 weeks after treatment, the clinical efficacy and electrocardiogram efficacy of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the left ventricular end systolic diameter (LVESD) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) of the study group were lower than those of the control group, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the number of angina attacks of the study group was less than that of the control group, and the duration was shorter than that of the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the cardiac calcitonin (cTnT), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and N-terminal B-type natriuretic peptide proBNP (NT-proBNP) of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, TLRs2, TLRs4, NF- κ B and MyD88 of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions was 8.47% of the control group, and 11.67% of the study group, and there was no difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Combined treatment with isosorbide mononitrate tablet

* 基金项目: 江苏省科技厅基础研究计划项目(BK20170415)

作者简介: 王秋棠(1984-), 女, 本科, 药师, 研究方向: 药物临床, E-mail: wqtlfgg@163.com

Δ 通讯作者: 刘斐(1982-), 女, 本科, 主管药师, 研究方向: 药物临床, E-mail: 304259964@qq.com

(收稿日期: 2021-04-05 接受日期: 2021-04-27)

and Shensha capsule can effectively relieve angina symptoms in patients with UAP, protect cardiac function, and prevent disease progression, and the main mechanism of action may be related to the down-regulation of TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

Key words: Shensha capsule; Isosorbide mononitrate tablet; Unstable angina pectoris; Curative effect; TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway

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

Article ID: 1673-6273(2021)23-4500-05

前言

不稳定型心绞痛(UAP)发作时伴有严重胸闷和胸痛,是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的状态,如果不及时治疗可进展至急性心肌梗死,危及患者生命^[1]。单硝酸异山梨酯片属于硝酸酯类药物,可通过释放一氧化氮(NO)扩张冠状动脉、松弛血管平滑肌,既往常用于治疗 UAP^[2,3]。由于 UAP 属于一种长期性疾病,过量的单硝酸异山梨酯片应用会导致血管过度扩张,也可能发生高铁血红蛋白血症,降低治疗效果^[4,5]。参芍胶囊是一种中成药,具有益气活血、通络止痛的作用,研究发现该药具有抗炎、稳定斑块的作用,故尝试将其用于 UAP 的治疗中^[6-8],但参芍胶囊的具体作用机制鲜少有文献报道。鉴于此,本研究从 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的角度研究参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗 UAP 的作用机制,以期能够阐明其不同的作用靶点,为临床治疗 UAP 提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2018 年 3 月~2021 年 1 月间我院收治的 119 例 UAP 患者,纳入标准:(1)诊断依据《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[9]中 UAP 相关诊断标准;(2)经心电图和心肌酶学检查确诊;(3)均耐受参芍胶囊或单硝酸异山梨酯片治疗者;(4)患者及家属了解本次研究内容,且书面承诺同意研究。排除标准:(1)ST 段抬高性急性心肌梗死;(2)合并其他疾病引起的胸痛者;(3)伴有尖端扭转型室性心动过速病史者;(4)合并严重肝肾造血功能不全者;(5)严重心律失常者或 NYHA 心功能分级 III~IV 级者;(6)入组后接受其他方案治疗者;(7)合并血液系统疾病、恶性肿瘤、免疫性疾病者。根据入院单双号顺序将患者分为对照组(单号)和研究组(双号),对照组 59 例,男性、女性分别为 36 例、23 例;病程 6 个月~3 年,平均(1.96 $\pm$ 0.41)年;年龄 35~69 岁,平均(53.67 $\pm$ 4.92)岁;体质指数 20~29 kg/m²,平均(24.87 $\pm$ 1.53)kg/m²。研究组 60 例,男性、女性分别为 38 例、22 例;病程 8 个月~3 年,平均(1.92 $\pm$ 0.53)年;年龄 37~70 岁,平均(53.19 $\pm$ 4.21)岁;体质指数 21~30 kg/m²,平均(24.59 $\pm$ 1.48)kg/m²。两组年龄、病程、性别、体质指数组间对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者入院后遵医嘱卧床休息,并合理膳食,在此基础上,接受常规治疗,如 β -受体阻断剂、小剂量阿司匹林、肝素、钙离子拮抗剂等治疗。对照组在常规治疗基础上接受单硝酸异山梨酯片(国药准字 H20083404,规格:20 mg,厂家:石家庄以岭药业股份有限公司)治疗,每次 20 mg,每天 2 次,口服。研究组在对照组基础上联合参芍胶囊(国药准字 Z10960062,规格:每

粒装 0.25 g,厂家:保定天浩制药有限公司)治疗,4 粒/次,每天 2 次,口服。均治疗 4 周,4 周后观察治疗效果。

1.3 疗效判定依据

1.3.1 心电图疗效 总有效率=显效率+好转率,具体为:治疗后静息心电图恢复正常视为显效。治疗后 ST 段回升 1mV 以上,但未到正常水平,主要导联倒置 T 波从平坦转变为直立或 T 波变浅超过 25%视为好转。治疗前后患者心电图表现无显著性差异视为无改变^[10]。

1.3.2 临床疗效 总有效率=显效率+有效率,具体为:硝酸甘油消耗量或者心绞痛发作次数减少超过 80%视为显效;治疗后硝酸甘油消耗量或者心绞痛发作次数减少 50%~80%视为有效;治疗后硝酸甘油消耗量、心绞痛发作次数增多或减少低于 50%视为无效^[11]。

1.4 观察指标

(1)使用彩色超声系统(美国 GE 公司生产,型号:Vivid7)检查两组治疗前、治疗 4 周后左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。(2)记录两组治疗前、治疗 4 周后的心绞痛发作次数和持续时间。(3)记录治疗过程中可能出现药物相关的面色潮红、头痛、胃肠道不适不良反应。(4)抽取治疗前、治疗 4 周后患者空腹静脉血 4 mL,置于 EDTA 抗凝试剂管中,混匀,加入 10 μ L CD14-PC5 标记单核细胞,使用 Navios 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)分析 CD14⁺单核中的 TLRs2、TLRs4、NF- κ B、MyD88 的表达量。(5)抽取治疗前、治疗 4 周后患者空腹静脉血 3 mL,4 $^{\circ}$ C 下经 2500 r/min 的速率离心 12 min,分离上清液待检测。采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 BS-420 型全自动生化分析仪测定血清中心肌损伤指标水平,包括心肌钙蛋白(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 N 末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)。

1.5 统计学方法

以 SPSS26.0 处理数据。LVEDD、心绞痛发作次数、持续时间等计量资料均经检验符合正态性分布和方差齐性,用($\bar{x}\pm s$)表示,行独立样本 t 检验。心电图疗效、临床疗效、不良反应等计数资料采用率表示,行卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效评价

研究组治疗 4 周后的临床总有效率 93.33%、心电图总有效率 88.33%均高于对照组的 76.27%、71.19%,组间有明显差异($P<0.05$),见表 1~2。

2.2 心功能评价

两组治疗前 LVEF、LVEDD、LVESD 无显著性差异($P>0.05$)。治疗 4 周后,两组 LVEF 较治疗前升高,LVEDD、LVESD

较治疗前降低($P<0.05$)。治疗 4 周后,研究组的 LVEF 高于对照组,LVEDD、LVESD 低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床疗效对比[例(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=59)	13(22.03)	32(54.24)	14(23.73)	45(76.27)
Study group(n=60)	17(28.33)	39(65.00)	4(6.67)	56(93.33)
χ^2				6.746
P				0.009

表 2 两组心电图疗效对比[例(%)]

Table 2 Comparison of electrocardiogram efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	Remarkable effect	Improve	No change	Total effective rate
Control group(n=59)	12(20.34)	30(50.85)	17(28.81)	42(71.19)
Study group(n=60)	17(28.33)	36(60.00)	7(11.67)	53(88.33)
χ^2				5.432
P				0.030

表 3 两组心功能指标变化($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes of cardiac function indexes in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	LVEDD(mm)		LVEF(%)		LVESD(mm)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group(n=59)	62.18 $\pm$ 5.32	57.09 $\pm$ 4.24 ^a	38.97 $\pm$ 4.25	44.31 $\pm$ 5.29 ^a	47.19 $\pm$ 5.33	43.21 $\pm$ 5.27 ^a
Study group(n=60)	61.97 $\pm$ 4.25	51.58 $\pm$ 4.38 ^a	38.51 $\pm$ 5.34	49.09 $\pm$ 6.31 ^a	47.02 $\pm$ 6.26	36.24 $\pm$ 4.28 ^a
t	0.238	6.971	0.519	-4.474	0.159	7.926
P	0.812	0.000	0.604	0.000	0.874	0.000

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

2.3 心绞痛发作次数和持续时间评价

两组治疗前心绞痛发作次数、持续时间对比无差异($P>0.05$)。两组治疗 4 周后心绞痛发作次数较治疗前减少,持续时间

较治疗前缩短($P<0.05$)。治疗 4 周后研究组的心绞痛发作次数少于对照组,持续时间短于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组心绞痛发作次数和持续时间对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of angina attack frequency and duration between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Angina attack frequency(times/week)		Duration(min)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group(n=59)	18.08 $\pm$ 2.33	10.21 $\pm$ 2.53 ^a	8.85 $\pm$ 1.28	4.93 $\pm$ 0.91 ^a
Study group(n=60)	18.24 $\pm$ 3.45	6.79 $\pm$ 2.46 ^a	8.68 $\pm$ 1.34	2.94 $\pm$ 0.61 ^a
t	-0.296	7.476	0.707	14.034
P	0.768	0.000	0.481	0.000

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

2.4 心肌损伤评价

两组治疗前血清 CK-MB、cTnT、NT-proBNP 水平无显著性差异($P>0.05$)。治疗 4 周后,两组血清 CK-MB、cTnT、NT-proBNP 水平较治疗前下降($P<0.05$)。治疗 4 周后,研究组血清 CK-MB、cTnT、NT-proBNP 水平低于对照组($P<0.05$)。详见表 5。

2.5 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标评价

治疗前,两组 TLRs2、TLRs4、NF- κ B、MyD88 表达量无显著性差异($P>0.05$)。治疗 4 周后,两组 TLRs2、TLRs4、NF- κ B、MyD88 表达量均较治疗前下降($P<0.05$)。治疗 4 周后,研究组的 TLRs2、TLRs4、NF- κ B、MyD88 表达量低于对照组($P<0.05$)。见表 6。

表 5 两组心肌损伤指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of myocardial injury indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CK-MB(U/L)		cTnT(μ g/L)		NT-proBNP(mg/L)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=59)	89.73 $\pm$ 9.63	61.56 $\pm$ 8.28 ^a	83.41 $\pm$ 6.12	69.45 $\pm$ 7.83 ^a	717.26 $\pm$ 92.35	474.35 $\pm$ 124.51 ^a
Study group(n=60)	89.01 $\pm$ 10.34	42.61 $\pm$ 9.37 ^a	82.98 $\pm$ 7.27	42.19 $\pm$ 6.02 ^a	709.97 $\pm$ 101.82	293.16 $\pm$ 56.67 ^a
t	0.393	11.683	0.349	21.312	0.409	9.226
P	0.695	0.000	0.728	0.000	0.683	0.000

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

表 6 两组 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标表达变化($\bar{x} \pm s$)Table 6 Changes of TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway index in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TLRs2		TLRs4		NF- κ B		MyD88	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=59)	11.42 $\pm$ 1.16	7.68 $\pm$ 1.37 ^a	7.43 $\pm$ 1.65	3.76 $\pm$ 1.24 ^a	6.35 $\pm$ 1.26	3.15 $\pm$ 0.33 ^a	13.28 $\pm$ 1.39	8.97 $\pm$ 1.18 ^a
Study group (n=60)	11.29 $\pm$ 1.27	4.12 $\pm$ 1.14 ^a	7.52 $\pm$ 1.39	1.41 $\pm$ 0.41 ^a	6.31 $\pm$ 1.29	1.86 $\pm$ 0.44 ^a	12.93 $\pm$ 2.28	5.23 $\pm$ 1.22 ^a
t	0.583	13.813	-0.322	13.108	0.171	18.070	1.009	16.994
P	0.561	0.000	0.748	0.000	0.864	0.000	0.315	0.000

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

2.6 不良反应发生率对比

两组患者不良反应发生后,未予以处理,均于 3~5 d 后自

行缓解。对照组不良反应总发生率为 8.47%,研究组为 11.67%,组间对比无差异($P > 0.05$),见表 7。

表 7 两组不良反应发生率对比【例(%)】

Table 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	Headache	Flushed face	Gastrointestinal distress	Total incidence
Control group(n=59)	2(3.39)	2(3.39)	1(1.69)	5(8.47)
Study group(n=60)	3(5.00)	3(5.00)	1(1.67)	7(11.67)
χ^2				0.334
P				0.563

3 讨论

UAP 的生理病理基础为冠状动脉粥样硬化斑块破裂,导致斑块内出血、纤维帽破裂,致使患者的心肌血流降低,心肌对氧的供需失衡,若得不到有效治疗,极易发生心脏事件^[12,13]。动脉粥样硬化是一种全身性疾病,以往的研究发现,斑块内的炎症反应可导致不稳定斑块破裂,并促使血栓形成,当血栓造成不完全梗塞时即可导致 UAP^[14]。Toll 样受体家族(TLRs)可激活细胞信号转导途径,启动机体固有免疫,是人体适应性免疫的基础^[15,16]。目前已知的 TLRs 中,暂以 TLRs2、TLRs4 的表达变化最为明显且同时具备介导免疫反应的功能^[17]。以往的研究证实^[18],TLRs 激活的细胞信号转导途径可参与动脉粥样硬化的免疫炎症反应,参与着血栓的形成,损伤心肌细胞的过程。MyD88 依赖性途径是 TLRs 的信号转导通路的主要途径,具体

表现为:TLRs2 或 TLRs4 等通过识别各种病原相关分子,与之形成二聚体,刺激信号可传递给 MyD88,MyD88 的接头蛋白与白介素 1 受体相关激酶作用,导致 NF- κ B 抑制蛋白激酶的激活,而 NF- κ B 具有强大的转录调节功能,进入细胞核后,诱导特定基因的表达,激活多个炎症性基因从而扩大炎症过程^[19,20]。相关实验证实^[21],TLRs 信号通路的激活可通过有害炎症反应促使细胞因子异常表达、白细胞聚集、再灌注损伤、心肌缺血、心脏功能障碍等。本次研究针对 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的相关指标表达量进行探索,并选择参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片对 UAP 进行治疗,从分子层面观察该治疗方案的有效性。

单硝酸异山梨酯片可松弛血管平滑肌,促使供氧量增多,心肌耗氧量减少,心绞痛得以缓解^[22,23]。张德龙等学者的研究却认为^[24],在单硝酸异山梨酯片治疗的基础上辅助丹参川芎嗪注

射液治疗,可更好的改善机体血脂水平,提高治疗效果,故笔者考虑联合治疗可能可以获得比单药治疗更好的治疗效果。参芍胶囊主要成分为白芍、人参茎叶皂苷,两者共同发挥活血止痛、益气养阴的功效。本次研究结果显示,参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片可有效缓解 UAP 患者心绞痛症状,保护患者心功能,减轻心肌损伤,阻止疾病进展,明显提升临床疗效、心电图疗效。刘林松等人^[29]的研究认为参芍胶囊联合盐酸维拉帕米片治疗 UAP 疗效优于单用西药治疗,佐证了本研究。药理研究显示,白芍可有效抑制血小板凝聚,抑制冠脉痉挛,对抗心肌缺血,保护心功能;人参茎叶皂苷可有效降低心肌耗氧量、外周血管阻力,改善冠脉血流量,抗血小板聚集并保护心肌细胞。本次研究结果还显示,治疗 4 周后,研究组的 TLRs2、TLRs4、NF- κ B、MyD88 表达量低于对照组,可见参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗可下调 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的表达,抑制炎症因子激活,从而控制 UAP 病情进展。相关研究表明,参芍胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠心脏具有保护作用,而抑制 NF- κ B 炎症通路的过度激活是其作用机制之一,但有关参芍胶囊如何具体的影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 这一信号通路的机制尚未完全明确,有待后续深入研究证实。另观察两组安全性可知,参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片是一种较为安全的治疗方案,不会明显增加不良反应发生率。本研究尚存在一些不足,如纳入的病例少且来源单一,未考察远期预后,有待进一步的研究以弥补以上不足。

综上所述,与单独应用单硝酸异山梨酯片治疗相比,参芍胶囊联合单硝酸异山梨酯片治疗 UAP 患者疗效更好,患者心绞痛症状缓解更为明显,心功能恢复情况更好,其可能是通过下调 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标的表达量发挥相关功效。

参考文献(References)

- [1] Song H, Wang P, Liu J, et al. Panax notoginseng Preparations for Unstable Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(8): 1162-1172
- [2] Shahraki Z, Ganjali Y, Ghajarzadeh M. Misoprostol and Isosorbide Mononitrate for Cervical Ripening before Hysteroscopy: a Randomized Clinical Trial[J]. *Maedica (Bucur)*, 2019, 14(3): 260-263
- [3] Mirteimouri M, Pourali L, Najaf Najafi M, et al. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate for cervical ripening in prolonged pregnancy: a randomised clinical trial [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(6): 792-796
- [4] Zhang G, Liu X, Xu J, et al. Comparative analysis of cost-effectiveness between isosorbide-5-mononitrate and isosorbide: a retrospective real-world evaluation[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(6): 405-412
- [5] Zhang Y, Zhao Y, Dong D, et al. Effects of isosorbide mononitrate loaded nanoparticles conjugated with anti-Staphylococcus aureus alpha-toxin on Staphylococcus aureus biofilms [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1267-1274
- [6] 刘羿妍,李浦媛,李晟琰,等.参芍胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(11): 1541-1544
- [7] 袁莲芳,李勇强,吴洁,等.参芍胶囊联合美托洛尔改善更年期女性心律失常的疗效评价及安全性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(3): 338-341
- [8] 李泰城.参芍胶囊在不稳定型心绞痛治疗中的应用 [J]. *山东医药*, 2015, 55(38): 34-35
- [9] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社, 2010: 185
- [10] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会.冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准(1979,上海) [J]. *中国药事*, 1987, 1(2): 71-74
- [11] 卫生部心血管系统药物临床药理基地.心血管系统药物临床研究指导原则[J]. *中国临床药理学杂志*, 1988, 4(4): 245-254
- [12] Cui H, Li XY, Gao XW, et al. A Prospective Randomized Multicenter Controlled Trial on Salvianolate for Treatment of Unstable Angina Pectoris in A Chinese Elderly Population[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(10): 728-735
- [13] 陈群,赵艳芳,王砚青,等.阿托伐他汀联合替格瑞洛对冠心病不稳定型心绞痛患者炎症因子、血脂及不良心脏事件的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(11): 2080-2083, 2053
- [14] Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, et al. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Heart*, 2019, 105(18): 1423-1431
- [15] Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066
- [16] Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, et al. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals [J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37(1): 20-36
- [17] 乔楚珂. TLRs/NF- κ B 和 MAPK 信号通路在脓毒症心肌病的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 590-594
- [18] 周淑妮,于颖.清心解瘀方治疗冠心病心绞痛疗效观察及对患者心功能、CXC 型趋化因子和外周血单核细胞 Toll 样受体 / 髓样分化因子 88/ 核转录因子 κ B 信号通路的影响 [J]. *河北中医*, 2020, 42(6): 853-857, 861
- [19] 赵彬彬,汪蓉,姜煜资,等.从 TLRs 介导的炎症信号通路研究补肾方的抗肝损伤机制[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(3): 236-239, 后插 1
- [20] 杨雪松,叶建州,罗光云,等.健脾养血祛风方对树突状细胞 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的干预机制[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(11): 13-20
- [21] 许聪,乔亚丽,张道来. Toll 样受体家族成员在人肝细胞癌中的表达及其与炎症因子的相关性 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(9): 1182-1186
- [22] De AK, Kumar BS, Chakraborty A, et al. Evaluation of isosorbide-5-mononitrate as a cervical ripening agent prior to induced abortion in contrast to misoprostol- a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2019, 62(5): 313-321
- [23] Abotorabi S, Mohammadi M, Bagherivand S, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Evaluate Isosorbide Mononitrate (IMN) Efficiency for Cervical Ripening Prior to Labor Induction in Iranian Pregnant Women[J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(2): 988-994
- [24] 张德龙,殷莉,姜芳,等.丹参川芎嗪注射液联合单硝酸异山梨酯对冠心病不稳定型心绞痛血脂水平及疗效的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1451-1454
- [25] 刘林松,岳建彪,丁寻实,等.参芍胶囊联合维拉帕米治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(1): 83-87