

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.015

丹参酮Ⅱ A 磺酸钠联合辛伐他汀治疗冠心病心绞痛的疗效 及对血液流变学和血清 TNF- α 、CRP、ET-1、NO 水平的影响*

张洁函 庄少伟 鲁 成 居海宁 徐迎辉 丁 毓

(上海中医药大学附属第七人民医院心血管内科 上海 200137)

摘要 目的:探讨丹参酮Ⅱ A 磺酸钠(STS)联合辛伐他汀(SV)治疗冠心病心绞痛(CHD-AP)的临床效果及对患者血液流变学和血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、C 反应蛋白(CRP)、内皮素(ET)-1、一氧化氮(NO)水平的影响。**方法:**选取我院 2016 年 4 月~2017 年 4 月收治的 210 例 CHD-AP 患者,采取随机数字表法均分为两组。对照组予以 SV 治疗,观察组在此基础上加用 STS 治疗。记录比较两组的临床疗效,治疗前后血液流变学状态、血清 TNF- α 、CRP、ET-1、NO 水平的变化及不良反应的发生情况。**结果:**治疗 1 个月后,观察组总有效率达 91.4%,较对照组显著升高(78.1%, $P<0.01$)。两组治疗 1 个月后血浆黏度(PV)、全血黏度(WBV)、血小板黏附率(PAdT)值及血清 TNF- α 、CRP、ET-1 水平较治疗前均显著降低($P<0.01$),且观察组以上指标下降更显著($P<0.01$)。与治疗前对比,两组治疗 1 个月后血清 NO 水平均显著上升 ($P<0.01$);且观察组治疗后血清 NO 水平较对照组同期显著更高 ($P<0.01$)。与对照组(2.9%)对比,观察组不良反应率为 1.9%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**丹参酮Ⅱ A 磺酸钠联合辛伐他汀治疗冠心病心绞痛更能有效缓解患者临床症状,疗效显著且安全可靠,可能与其显著改善患者血液流变学状态和血清中 TNF- α 、CRP、ET-1、NO 水平有关。

关键词:冠心病心绞痛;参酮Ⅱ A 磺酸钠;辛伐他汀;血液流变学;肿瘤坏死因子 - α ;C 反应蛋白

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)02-270-05

Clinical Effect of Sodium Tanshinone II A Sulfonate Combined with Simvastatin on Coronary Heart Disease with Angina Pectoris and Effects on the Hemorheology, Serum TNF- α , CRP, ET-1 and NO Levels*

ZHANG Jie-han, ZHUANG Shao-wei, LU Cheng, JU Hai-ning, XU Ying-hui, DING Yu

(Department of Cardiovascular, the Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200137, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of sodium tanshinone II A sulfonate (STS) combined with simvastatin (SV) on coronary heart disease with angina pectoris (CHD-AP) and its effects on the hemorheology, serum tumor necrosis factor (TNF)- α , C-reactive protein(CRP), endothelin(ET)-1 and nitric oxide(NO) levels. **Methods:** 210 cases with CHD-AP in our hospital from April 2016 to April 2017 were selected as research objectives and randomly divided into two groups. SV was provided to the control group and SV combined with STS was provided to the observation group. The clinical effect, changes of hemorheology, serum TNF- α , CRP, ET-1 and NO levels before and after treatment as well as adverse reaction were compared between two groups. **Results:** At 1 month after treatment, the overall effective rate was 91.4% in the observation group, which was significantly higher than that of the control group(78.1%, $P<0.01$). The plasma viscosity(PV), whole blood viscosity(WBV), platelet adhesion rate (PadT), serum TNF- α , CRP and ET-1 of both groups at 1 month after treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), which decreased more significantly in the observation group($P<0.01$). The serum NO level at 1 month after treatment was significantly higher than those before treatment ($P<0.01$), which was significantly higher in the observation group than that in control group($P<0.01$). No statistical difference was found in the adverse reaction rate between two groups (1.9% vs. 2.9%, $P>0.05$). **Conclusion:** STS combined with SV showed better clinical effect on CHD-AP with high safety, which may attribute to improve the hemorheology, serum TNF- α , CRP, ET-1 and NO levels.

Key words: Coronary heart disease with angina pectoris; Sodium tanshinone II A sulfonate; Simvastatin; Hemorheology; Tumor necrosis factor- α ; C-reactive protein

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

Article ID: 1673-6273(2019)02-270-05

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(20131204)

作者简介:张洁函(1980-),女,本科,主治医师,研究方向:从事心血管内科方面的研究工作,

电话:13641983912, E-mail: kuailiezwoi@163.com

(收稿日期:2018-03-23 接受日期:2018-04-18)

前言

冠心病心绞痛 (coronary heart disease with angina pectoris, CHD-AP)是冠状动脉粥样硬化,出血、血栓形成或冠状动脉痉挛以及冠脉血管内皮功能紊乱等原因造成心肌暂时性缺血缺氧的一种临床综合征,发作性胸痛是其主要临床表现^[1]。CHD-AP若未及时治疗,冠脉供血进一步减少,可导致心肌梗塞,心源性猝死。目前,临床多采用药物治疗,主要通过抑制血小板聚集、稳定动脉粥样硬化斑块来减轻患者临床症状和缺血发作次数,预防心肌梗死和猝死发生^[2]。

他汀类药物常用于冠心病的治疗,具有稳定斑块、调节血管内皮功能、抑制炎症反应、降脂等多种药理作用。其中,辛伐他汀(simvastatin,SV)用于治疗CHD-AP疗效较好^[3]。丹参酮ⅡA磺酸钠(sodium tanshinone II A sulfonate,STS)是中药丹参的主要活性物质之一,具有拮抗血管紧张素Ⅱ、抑制血栓形成、抑制炎症反应等作用,能够保护心肌、扩张冠状动脉血管、降低血液粘滞度,临床治疗CHD-AP应用较广泛^[4]。

有报道^[5]指出肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 、C反应蛋白(C-reaction protein,CRP)作为炎症因子参与了CHD-AP的病理生理过程,与患者疾病程度呈正相关。有文献显示^[6]内皮素(endothelin,ET)-1、一氧化氮(nitric oxide,NO)等血管内皮功能指标与CHD-AP的发生、发展有一定关系,内皮功能紊乱是CHD-AP发生的关键环节。血液流变学指标可作为评价CHD-AP严重程度及预后的重要指标^[7]。因此,本研究以2016年4月~2017年4月我院收治的CHD-AP患者为研究对象,探究STS联合SV治疗CHD-AP的临床疗效及对患者血液流变学和血清TNF- α 、CRP、ET-1、NO水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2016年4月~2017年4月收治的210例CHD-AP患者,纳入标准:①符合《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》(以下用《指南》简称)中制定的CHD-AP诊断标准;②年龄为18~80岁;③均为稳定型劳累性CHD-AP;④胸骨后或左前胸有胸闷、压榨感,阵发性发作,持续5~10 min,每周发作 ≥ 2 次;⑤极量运动平板心电图试验阳性;⑥心绞痛分级为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级;⑦对本次研究知情,患者家属自愿签署知情同意书。排除标准:①严重先天性心脏病或肝肾功能不全者;②患有恶性肿瘤者;③急性心衰、心肌梗死患者;④过敏体质或对本研究使用药物过敏者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥介入治疗或冠状动脉搭桥后血管完全重建者;⑦患有严重精神疾病者;⑧患有血液系统、免疫系统疾病者。

采用随机数字表法均分为两组。对照组105例,男53例,女52例;年龄(59.2 ± 4.8)岁;病程(4.6 ± 1.2)年;心绞痛分级:Ⅰ级19例、Ⅱ级52例、Ⅲ级34例;合并疾病:高血压48例,糖尿病24例,高血脂33例。观察组105例,男54例,女51例;年龄(60.3 ± 4.1)岁;病程(4.4 ± 1.7)年;心绞痛分级:Ⅰ级20例、Ⅱ级53例、Ⅲ级32例;合并疾病:高血压46例,糖尿病25例,高血脂34例。两组基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

经确诊后的患者均进行同样的标准化流程处理,参照《指南》^[8]。主要包括:1)一般处理:①体位管理;②吸氧;③膳食管理。2)药物治疗:①基础治疗:急性发作时应用阿片类和硝酸酯类药物;②调脂治疗;③改善缺血:应用 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂等改善心肌缺血。对照组:在此基础上,采取SV(北京四环制药,国药准字H20093221)治疗;具体为口服,10mg/d,于睡前服用,治疗期间实际应用剂量依据患者发作时间和次数进行调整。观察组:在对照组基础上,加用STS(上海第一生化药业,国药准字H31022558)治疗;具体为将STS60 mg加入到5% 250 mL葡萄糖注射液中,静脉滴注,每天1次,实际应用剂量依照患者发作时间和次数进行调整。两组均连续给药1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准 ①显效:心绞痛发作次数下降80%,心电图基本恢复正常,纽约心脏学会(NYHA)心功能分级为Ⅰ级;②有效:心绞痛发作次数下降50%~80%,心电图明显改善,持续时间、止痛药物剂量减少50%以上,NYHA分级为Ⅰ~Ⅱ级;③无效:心绞痛发作次数减少50%以下,心电图示无变化或有所加重,心功能为Ⅲ~Ⅳ级^[9]。注:总有效率= $\frac{\text{显效} + \text{有效}}{\text{总例数}} \times 100\%$ 。

1.3.2 外周血液流变学指标测定 ①于治疗前后清晨,各采集每位患者6 mL/次空腹外周静脉血,分两份(3 mL),分别放入无菌抗凝管中,一份直接37℃下保存检测血液流变学指标,另一份低速离心后取上清液保存于-70℃冰箱中检测血清指标水平;②应用全自动血液分析仪(日本光电,型号MEK-8222K)检测血浆黏度(PV)、全血黏度(WBV)、血小板黏附率(PAdT)等指标。

1.3.3 血清指标检测 ①仪器选用全自动生化分析仪(德国西门子公司,型号ADVIA1800),采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定TNF- α 、CRP、ET-1、NO水平,试剂盒购自法国Diacone公司;②各操作严格按说明书进行。

1.3.4 不良反应情况 治疗期间记录患者因药物引起的头痛、恶心、血常规及肝功能异常等不良反应/事件。

1.4 统计学分析

采用SPSS21.0软件包处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)进行表示,组间对比用t检验,计数资料表示为(%),并采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

治疗1个月以后,观察组患者总有效率达到91.4%(96/105),相比对照组显著升高[78.1%(82/105), $P<0.01$],具体见表1。

2.2 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

两组患者治疗前比治疗后1个月PV、WBV、PAdT值显著降低($P<0.01$),且观察组较对照组降低明显($P<0.01$),具体见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清TNF- α 、CRP、ET-1水平的比较

两组患者治疗后血清TNF- α 、CRP、ET-1水平均较治疗前1个月显著降低($P<0.01$),而血清NO水平升高明显($P<0.01$),且观察组患者以上指标较对照组改善更加显著($P<0.01$),具体见表3。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison of the clinical effect between two groups

Groups	N	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate (%)
Observation group	105	55	41	9	91.4
Control group	105	45	37	23	78.1
P					0.007

表 2 两组治疗前后血液流变学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the hemorheology indexes between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	N	PV(m Pa·s)			WBV(m Pa·s)			PAdT(%)		
		Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P
Observation group	105	3.84± 0.63	2.40± 0.78	0.000	2.73± 0.44	1.68± 0.55	0.000	6.59± 1.13	4.33± 0.88	0.000
Control group	105	3.78± 0.61	3.11± 0.83	0.000	2.64± 0.52	2.09± 0.67	0.000	6.47± 1.09	5.54± 0.71	0.000
P		0.484	0.000		0.177	0.000		0.434	0.000	

表 3 两组治疗前后血清 TNF- α 、CRP、ET-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum TNF- α , CRP, ET-1 levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Items	Groups	N	Before treatment	After treatment	P
TNF- α (ng/L)	Observation group	105	83.84± 10.21	43.15± 6.81	0.000
	Control group	105	85.44± 11.64	62.43± 7.76	0.000
	P		0.291	0.000	
CRP(mmol/L)	Observation group	105	21.23± 1.43	5.66± 1.52	0.000
	Control group	105	21.46± 1.51	12.59± 1.48	0.000
	P		0.258	0.000	
ET-1(μ mol/L)	Observation group	105	76.52± 8.17	37.34± 6.63	0.000
	Control group	105	74.89± 8.68	49.62± 7.47	0.000
	P		0.163	0.000	
NO(ng/L)	Observation group	105	45.39± 9.33	85.46± 11.23	0.000
	Control group	105	46.12± 9.52	71.22± 12.97	0.000
	P		0.575	0.000	

2.4 两组患者不良反应发生情况的比较

两组患者在治疗期间因药物导致如下不良反应:观察组 1 例局部丘疹性荨麻疹,1 例恶心呕吐;对照组有 1 例头痛,2 例恶心呕吐;观察组患者不良反应率 1.9%(2/105)与对照组[2.9%(3/105)]相比较差异无统计学意义(P=0.651)。两组均未见严重不良反应/事件。

3 讨论

现代医学认为 CHD-AP 的发生、发展诱发因素较多,例如吸烟、酗酒、高胆固醇、高血压、高血脂、情绪剧烈波动等,其常见病因有动脉粥样硬化斑块破裂、形成血栓,冠状动脉痉挛,内皮功能障碍等^[11]。有研究^[12]表明 CHD-AP 患者常伴随血流变异常、血脂异常、内皮功能紊乱等现象。目前抑制 CHD-AP 患者血小板聚集,稳定动脉粥样硬化斑块,扩张血管,改善心肌缺血是临床治疗的主要方案。SV 属他汀类药物,是甲基羟戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,具有调脂、抗炎、稳定斑块等多种作用,应用于 CHD-AP 治疗较为广泛^[13]。其作用机制及优势

为:①通过抑制 HMG-CoA 还原酶,阻碍内源性胆固醇的生物合成,调节血脂;②通过抑制炎症介质,增加粥样硬化斑块稳定性,并能缩小斑块面积;③减少氧化应激,保护血管内皮功能。SV 现已成为《指南》^[9]推荐用药。多项 Meta 分析^[14,15]显示 SV 联合中成药治疗 CHD-AP 疗效较单一用药明显升高,且安全可靠。

中医理论认为 CHD-AP 属于“胸痹”“心痛”范畴,是由于饮食不当、情志失调、寒邪入侵等原因导致气血亏损、阴阳失调,使血瘀痰阻于心脉引起膈中或左胸发作性疼痛^[16],治疗上以活血化瘀、通脉止痛为主,以改善血瘀情况,缓解患者临床症状。丹参具有活血化瘀、凉血祛瘀、调经止痛的功效,STS 是丹参的主要有效成分丹参酮 II A 进行磺化得到的水溶性成分,具有扩张冠状动脉、改善缺氧心肌代谢紊乱、抑制血小板聚集、抗菌消炎、维持血流动力学平衡等多重药理活性。Long 等^[17]实验显示 STS 可通过抑制血清纤维蛋白沉积和炎性反应等方式,提高冠状动脉血流量。Gu 等^[18]研究表明 STS 具有抗氧化应激、抑制纤维损伤、保护心肌细胞等药理作用,常用于心脑血管疾病的治疗。徐鸿婕等^[19]研究显示 STS 能够改善心肌局部血液供

应、抑制炎症反应,可显著减少 CHD-AP 患者发作次数、持续时间。另有文献^[20]报道 STS 治疗 CHD-AP 可有效降低血清 CRP、血脂水平,改善患者预后。一项 Meta 分析^[21]显示 STS 治疗 CHD-AP 疗效显著,可有效改善患者临床症状,且安全可靠。

CHD-AP 患者常伴随血液流变异常,血流变异常可导致血流瘀滞、微循环障碍,检测血液流变学指标水平可在一定程度上反应疾病严重程度,对于患者早期诊断及预后评价具有重要意义^[22]。本研究中与予以 SV 治疗的对照组(78.1%)相比,在此基础上联合 STS 治疗的观察组治疗 1 个月后总有效率达 91.4%,明显上升,这与何薇等^[23]研究结果一致,提示 CHD-AP 患者联合用药治疗更有利于减少心绞痛发作次数和持续时间,改善临床症状,提高治疗效果。究其原因可能与:① STS 能够抑制心肌细胞钙离子内流,消除细胞高钙水平,减少心肌损伤;② 抑制血管紧张素 II,扩张冠状动脉血管,抑制血栓形成,保证动脉血流量,增加心肌代谢血液供应等药理作用密切相关。本研究显示治疗 1 个月后,与对照组同期相比,观察组血液流变学指标 PV、WBV、PAdT 值显著更低,与相关^[23,24]报道一致。究其原因可能与 STS 能够降低血清低密度蛋白的水平,调节血脂水平,降低血液黏稠度,抑制血细胞沉积等作用有关。动物实验^[25]亦表明 STS 能够通过调节机体血脂水平、抑制血栓形成等途径,降低血液黏度、缩小斑块面积,进而改善机体血液流变学状态。由此可见,CHD-AP 患者采用 STS 联合 SV 治疗更有利于调节血液流变指标,降低血浆黏度,改善血液流变学紊乱现象。此外,两组不良反应发生率均较低且未有严重不良事件发生,提示联合用药方案用于 CHD-AP 治疗是安全可靠的。

TNF- α 是由单核细胞、巨噬细胞合成并释放的炎症因子,具有损伤血管内皮细胞、增加凝血因子活性、促进血栓形成等作用。CRP 是由肝细胞合成的急性相蛋白,机体感染、组织损伤或炎症后,大量释放致使粥样斑块形成,可作为反映机体炎症状态的标志性炎症因子。有研究^[26]表明高循环水平的 TNF- α 和 CRP 可预示 CHD-AP 的发展。ET-1 是当前已知最强效的血管收缩因子,组织缺血缺氧时极为敏感,CHD-AP 患者心肌代谢供血不足时可促进内皮细胞大量释放入血,进一步加重局部缺血和心肌损伤。NO 是内皮细胞合成释放的血管舒张因子,具有舒张血管、降低红细胞黏附、抑制冠状动脉粥样硬化斑块等作用,其活性降低可使血管弹性下降,促使内皮功能紊乱。ET-1 和 NO 均为氧化应激指标,血清水平失调时将损伤内皮细胞、加速炎症反应、促进血细胞黏度增加,进而增加血栓形成,降低心肌血流量,可间接或直接加速 CHD-AP 患者病理变化^[27]。本研究中,与对照组同期比较,观察组治疗 1 个月后血清 TNF- α 、CRP、ET-1 水平显著更低,血清 NO 水平显著更高,表明 STS 联合 SV 用药在调节 CHD-AP 患者炎症反应、氧化应激反应方面更具优势。曹甜甜等^[28]报道称 STS 可通过降低血清炎症因子水平,调节氧化应激等方式,改善心肌缺血状态,保护心肌组织。由此可见,抑制炎症反应、改善氧化应激反应、维持血管内皮功能正常等机制可能是本研究加用 STS 治疗 CHD-AP 增效的重要机理。

综上所述,STS 联合 SV 治疗 CHD-AP 更能有效改善患者临床症状,疗效显著且安全可靠,可能与其显著调节患者血液流变学状态及血清 TNF- α 、CRP、ET-1、NO 水平有关,是较为理

想的 CHD-AP 治疗方案。但是对于此次联合用药方案的具体作用机制以及远期疗效与安全性,仍需要更多大样本、多中心、大规模的长期研究才能加以论证。

参考文献(References)

- [1] Richardson P J, Hill L S. Relationship between hypertension and angina pectoris[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 7(52): 2495-2535
- [2] Werdan K, Ebel H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study [J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(5): 365-373
- [3] Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations[J]. J J Am Coll Cardiol, 2013, 62(8): 709-714
- [4] Zhu W, Lu Q, Wan L, et al. Sodium tanshinone II a sulfonate ameliorates microcirculatory disturbance of small intestine by attenuating the production of reactive oxygen species in rats with sepsis [J]. Chin J Integr Med, 2015, 22(10): 1-7
- [5] Li R. Efficacy of simvastatin combined with clopidogrel on patients with unstable angina pectoris and its impact on patients' inflammatory reaction[J]. Guangxi Med J, 2015, 37(6): 784-786
- [6] Ni L, Xia X Y, Han K, et al. Effect of anxiety and depression on endothelial function and inflammation degree of coronary heart disease patients with angina pectoris [J]. J Hainan Med Univ, 2016, 22 (1): 33-36
- [7] Xu T, Zhang Z, Wang J P, et al. Effects of sodium tanshinone II A sulfonate combined with atorvastatin on heart function, oxidative stress and vascular endothelial function of patients with coronary heart diseases[J]. Hebei Med J, 2015, 37(24): 3695-3698
- [8] Zhong Y T, Li S C, Du Y, et al. Impact of Ginkgodipydamolum Injection on Hemodynamic Index, Serum Levels of TNF- α , ICAM-1 and CRP of Coronary Heart Disease Patients Complicated with Angina Pectoris [J]. Pract J Cardiac Cerebral Pneumal Vascular Dis, 2016, 24 (8): 89-92
- [9] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of patients with chronic stable angina (no abstract)[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(3): 195-206
- [10] Zheng X Y, ed. Guiding principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine (Trial)[M]. Beijing: China Medical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 77-85
- [11] Parker J D, Parker J O. Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia[J]. Can J Cardiol, 2012, 28 (2): 570-580
- [12] Svingen G F, Ueland P M, Pedersen E K, et al. Plasma dimethylglycine and risk of incident acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(8): 2041-2048
- [13] Tonolo G, Melis M G, Formato M, et al. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 30(11): 980-987
- [14] Yan W W, Xu G L, Qin L. Meta Analysis of Effectiveness and Safety in Tanshinone II A Sodium Sulfonate Injection on Angina Pectoris [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2014, 23(3): 413-415
- [15] Hong R, Sun Z X, Gao S. Meta analysis of simvastatin in the treatment of unstable angina pectoris[J]. Chin J Hosp Pharm, 2012, 32(3):

227-233

- [16] Gao Q, Bo D N, Liu Y Y. Curative effect of atorvastatin combining Tanshinone II A Sodium Injection on angina pectoris of coronary heart disease [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2016, 8(2): 177-179
- [17] Long R, You Y, Li W, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate ameliorates experimental coronary no-reflow phenomenon through down-regulation of FGL2[J]. Life Sci, 2015, 1(142): 8-18
- [18] Gu J, Li H L, Wu H Y, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate attenuates radiation-induced fibrosis damage in cardiac fibroblasts [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(9): 941-952
- [19] Xu H J, Wu L L. Clinical Observation of Sodium Tanshinone II ASilate Combined with Heart-protecting Musk Pill on Angina Pectoris[J]. J Hubei UnivChinMed, 2014, 16(2): 66-67
- [20] Lang C H, Xu C L, Zhang Y Q, et al. Clinical significance of change of plasma CRP, UA, lipids and bilirubin and role of tanshinone II A sulfonate in patients with angina [J]. J Clin Med Pract, 2012, 16(21): 25-27
- [21] Wang C L, Gu F, Wang S L. Meta-analysis on Randomized Controlled Trials for Treatment of Angina Pectoris by Sodium Tanshinone II A Sulfonate [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis, 2011, 9(6): 644-647
- [22] He W, Shi Y L, Zheng C G. Clinical study of tanshinone II A sodium sulfonate combined with simvastatin in the treatment of patients with angina of coronary heart disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(5): 393-395
- [23] Sun Y G, Liu H X. Comparison of therapeutic effect and safety between atorvastatin and simvastatin in patients with angina pectoris of coronary heart disease[J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2014, 3(3): 315-317
- [24] Xia S J, Yin Y G, Fang Y. Atorvastatin Combined with Danshen Ketone II A Sulfonic Acid Sodium Injection in the Treatment of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease [J]. Hebei Med, 2016, 22(7): 1067-1070
- [25] Zhao X J, Zhang L P, Zhen Y F, et al. Tan II A Impact on Limb Ischemia Reperfusion Injury in Rats Hemorheology [J]. Guide China Med, 2013, 11(34): 299-300
- [26] Wang J P, Tian Y F, Xu T, et al. Effects of tanshinone II A sulfonate combined with atorvastatin on serum levels of APN, TNF- α and HS CRP in patients with coronary heart disease [J]. Hebei MedJ, 2015, 32(23): 3586-3588
- [27] Zhou Y Y, Wu M, Ye Z Z, et al. Effect of Tanshinone II A Sulfonic Sodium combined with Clopidogrel on coronary heart disease and angina pectoris and vascular endothelium function[J]. Modern J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 25(7): 705-707
- [28] Cao T T, Xu H L, He Y. Therapeutic effect of Tanshinone II A-sulfonic sodium on CHD patients and its influence on hemorheology, cytokines and blood lipid levels [J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2017, 26(1): 104-107

(上接第 252 页)

- [21] Cao Y, Jansen I D C, Sprangers S, et al. TNF- α has both stimulatory and inhibitory effects on mouse monocyte-derived osteoclastogenesis [J]. Journal of Cellular Physiology, 2017, 232(12): 3273-3285
- [22] Zhao G, Yu Y M, Kaneki M, et al. Simvastatin Reduces Burn Injury-induced Splenic Apoptosis via Down-regulation of the TNF- α /NF- κ B Pathway[J]. Annals of surgery, 2015, 261(5): 1006
- [23] Fu H, Li G, Liu C, et al. Probucol Prevents Atrial Remodeling by Inhibiting Oxidative Stress and TNF- α /NF- κ B/TGF- β Signal Transduction Pathway in Alloxan-Induced Diabetic Rabbits [J]. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2015, 26(2): 211-222
- [24] Kato. Nanotopography Directs Mesenchymal Stem Cells to Osteoblast Lineage Through Regulation of microRNA-SMAD-BMP-2 Circuit (vol 229, pg 1690, 2014)[J]. Journal of Cellular Physiology, 2016, 231(11): 2548-2548
- [25] Nai A, Rubio A, Campanella A, et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice[J]. Blood, 2016, 127(19): 2327
- [26] BS Kim, HJ Kang, JY Park, et al. Fucoidan promotes osteoblast differentiation via JNK- and ERK-dependent BMP2-Smad 1/5/8 signaling in human mesenchymal stem cells [J]. Experimental & molecular medicine, 2015, 47(1): e128
- [27] Mao C Y, Wang Y, Zhang X, et al. Double-edged-sword effect of IL-1 β on the osteogenesis of periodontal ligament stem cells via crosstalk between the NF- κ B, MAPK and BMP/Smad signaling pathways[J]. Cell death & disease, 2016, 7(7): e2296
- [28] Luo K. Signaling Cross Talk between TGF- β /Smad and Other Signaling Pathways [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2017, 9(1): a022137
- [29] Li A, Cong Q, Xia X, et al. Pharmacologic Calcitriol Inhibits Osteoclast Lineage Commitment via the BMP-Smad1- I κ B-NF- κ B Pathway[J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2017, 32(7): 1406-1420
- [30] Hirata-Tsuchiya S, Fukushima H, Kokabu S, et al. Fine-tuning between BMP and NF- κ B pathways regulates osteoblastic bone formation[J]. Journal of Oral Biosciences, 2016, 58(3): 73-77