

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.037

## 参仙升脉口服液联合曲美他嗪对缓慢性心律失常患者 外周血单个核细胞中 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白水平的影响 \*

潘金鹏<sup>1</sup> 崔鹏<sup>2</sup> 赵硕<sup>3</sup> 刘敏<sup>4</sup> 杜芯瑜<sup>4Δ</sup>

(1 青岛市市立医院心内科 山东 青岛 266000; 2 青岛市海慈医院门诊部 山东 青岛 266000;

3 山东大学齐鲁医院心内科 山东 济南 250012; 4 青岛市海慈医院全科医学科 山东 青岛 266000)

**摘要 目的:**观察缓慢性心律失常(BA)经参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗 4 周后的临床疗效及对外周血单个核细胞中环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)信号通路相关蛋白水平的影响。**方法:**将 2017 年 8 月~2020 年 8 月期间我院收治的 126 例 BA 患者随机分为两组,对照组和观察组,各 63 例。对照组接受曲美他嗪治疗,观察组接受参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗,观察并对比两组 24 h 动态心电图指标(最慢心率、静息状态下心率、24 h 平均心率)、心功能指标[左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、心脏指数(CI)]、疗效、外周血单个核细胞中 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白(cAMP 蛋白、PKA 蛋白)水平及不良反应。**结果:**观察组的临床总有效率 90.48%(57/63)高于对照组的 71.43%(45/63),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗 4 周后,与对照组比较,观察组静息状态下心率、24 h 平均心率、最慢心率均较高( $P<0.05$ )。治疗 4 周后,观察组 LVEF、CO、CI 高于对照组( $P<0.05$ )。治疗 4 周后,观察组外周血单个核细胞中 cAMP 蛋白、PKA 蛋白水平高于对照组( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率组间对比无差异( $P>0.05$ )。**结论:**参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗 BA 患者,可改善治疗效果,促进 24h 动态心电图、心功能指标改善,其主要作用机制可能与调节 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白表达有关。

**关键词:**参仙升脉口服液;曲美他嗪;缓慢性心律失常;临床疗效;cAMP/PKA 信号通路相关蛋白

**中图分类号:**R541.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)19-3778-05

## Effect of Shenxianshengmai Oral Liquid Combined with Trimetazidine on the Levels of cAMP/PKA Signaling Pathway Related Proteins in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Bradyarrhythmia\*

PAN Jin-peng<sup>1</sup>, CUI Peng<sup>2</sup>, ZHAO Shuo<sup>3</sup>, LIU Min<sup>4</sup>, DU Xin-yu<sup>4Δ</sup>

(1 Cardiology Department of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266000, China; 2 Out-patient Department of Qingdao Hiser Hospital, Qingdao, Shandong, 266000, China; 3 Cardiology Department of Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan, Shandong, 250012, China; 4 General Medicine of Qingdao Hiser Hospital, Qingdao, Shandong, 266000, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the clinical efficacy of Shenxian Shengmai oral liquid combined with trimetazidine in the treatment of bradyarrhythmia (BA) for 4 weeks after treatment and its effect on the levels of cyclic adenosine phosphate (cAMP)/protein kinase A (PKA) signaling pathway related proteins in peripheral blood mononuclear cells. **Methods:** 126 BA patients in our hospital from August 2017 to August 2020 were randomly divided into two groups, the control group and the observation group, 63 cases in each group. The control group was treated with trimetazidine, and the observation group was treated with Shenxian Shengmai oral liquid combined with trimetazidine. The 24-hour dynamic electrocardiogram indexes (slowest heart rate, resting heart rate, 24 h average heart rate), cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), cardiac index (CI)], curative effect, cAMP / PKA signal pathway related protein (cAMP protein, PKA protein) levels and adverse reactions of the two groups were observed and compared. **Results:** The total effective rate of the observation group was 90.48% (57 / 63), which was higher than 71.43% (45 / 63) of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). 4 weeks after treatment, compared to the control group, the resting heart rate, 24 h average heart rate and slowest heart rate of the observation group were higher ( $P<0.05$ ). 4 weeks after treatment, the LVEF, CO and CI of the observation group were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). 4 weeks after treatment, cAMP protein and PKA protein in peripheral blood mononuclear cells of the observation group were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Shenxian Shengmai oral liquid combined with trimetazidine in the treatment of BA patients can improve the therapeutic effect, promote the improvement of 24-hour dynamic electrocardiogram and cardiac function indexes, and its main mechanism may be related to the regulation of cAMP /

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0314);青岛市科技研究项目(2018-WJZD034)

作者简介:潘金鹏(1990-),男,硕士,住院医师,研究方向:心血管疾病,E-mail:pjp13375585861@163.com

Δ 通讯作者:杜芯瑜(1988-),女,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病,E-mail:810621183@qq.com

(收稿日期:2021-03-28 接受日期:2021-04-23)

PKA signal pathway related protein expression.

**Key words:** Shenxian Shengmai oral liquid; Trimetazidine; Bradyarrhythmia; Clinical effect; cAMP / PKA signaling pathway related proteins

**Chinese Library Classification(CLC):** R541.7 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)19-3778-05

## 前言

缓慢性心律失常(BA)是临床常见的心脏疾病,以心率低于 60 次/min 为临床特征,气短、胸闷、心悸、精神萎靡等为主要临床症状,给患者的健康及其生活带来严重影响<sup>[1,2]</sup>。目前,临床上尚未完全阐明 BA 的发生机制,最新研究发现,蛋白激酶 A(PKA)信号通路的改变与发生心律失常有关<sup>[3]</sup>。而环磷酸腺苷(cAMP)传导通路中 PKA 又是其重要组成蛋白,故而认为 BA 发生的过程中,cAMP/PKA 信号通路起到关键的调控作用<sup>[4]</sup>。现有关 BA 的治疗多以药物治疗为主。曲美他嗪是常见抗心律失常药物,具有降低血管阻力、兴奋迷走神经的作用,从而缓解机体心律失常症状<sup>[5]</sup>。但是曲美他嗪引起的药物副作用与时间呈明显相关性,长期应用整体效果不佳<sup>[6]</sup>。参仙升脉口服液是以红参、枸杞子、淫羊藿、水蛭、细辛、麻黄、丹参、补骨脂等为主要成分,可促进心率的提高,头晕、心悸、乏力、胸闷等临床症状的改善<sup>[7]</sup>。本研究对我院收治的 BA 患者给予参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗,疗效优于单用曲美他嗪治疗者,报道结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

将 2017 年 8 月~2020 年 8 月间我院收治的 BA 患者( $n=126$ )随机分为两组,对照组(曲美他嗪治疗)和观察组(参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗),各 63 例。其中对照组男 34 例,女 29 例,年龄 43~69( $53.82\pm4.47$ )岁;病程 8 个月~4 年( $2.58\pm0.37$ )年;原发病包括心肌病 30 例,心肌炎 27 例,原因不明 6 例;平均心率( $48.83\pm5.78$ )次/min。观察组男 36 例,女 27 例,年龄 41~70( $53.66\pm4.18$ )岁,病程 7 个月~4 年( $2.63\pm0.41$ )年;原发病包括心肌病 31 例,心肌炎 28 例,原因不明 4 例;平均心率( $48.97\pm6.20$ )次/min。两组患者的临床资料均衡可比( $P>0.05$ )。本研究已获批于我院伦理委员会。

### 1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)诊断标准参考《现代心脏内科学》<sup>[8]</sup>;(2)本人愿意参加临床观察并已签署知情同意书;(3)患者未安装心脏起搏器,对本次治疗药物无过敏者。排除标准:(1)合并严重器质性心脏病患者;(2)严重精神疾病、抑郁症、老年痴呆症患者;(3)合并心源性休克或伴有严重房室传导阻滞、室性心律失常、肺栓塞等疾病者;(4)治疗期间存在明显感染者;(5)内分泌以及代谢紊乱所致的 BA;(6)合并有肝肾功能损害的患者;(7)心律失常诱发阿斯综合征者。

### 1.3 治疗方法

入院后,两组均给予调脂、控制血压、抗凝及扩张血管等常规处理。对照组接受盐酸曲美他嗪片(瑞阳制药股份有限公司,国药准字 H20066534,规格:20 mg)治疗,饭后半小时口服,每

次 20 mg,1 天 3 次。观察组在对照组基础上联合参仙升脉口服液(山东步长制药股份有限公司,国药准字 Z20080183,规格:每支装 10 mL)治疗,早晚饭后半小时口服,每次 20 mL,1 天 2 次。两组均治疗 4 周。

### 1.4 疗效评判标准

参考《现代心脏内科学》<sup>[8]</sup>中的相关标准,评价两组治疗 4 周后的临床总有效率。其中显效:心电图未见窦性心律,心率 $<100$ 次/min,室上性或室性心动过速减少 $>90\%$ ,基本未见房颤发作,早搏 $<100$ 次/24 h。有效:心率下降 $>20$ 次/min,心电图未见窦性心律,偶见阵发性房颤,其他心律失常早搏数量明显减少。无效:各类心律失常未纠正,房颤心率未下降,或早搏数量虽然减少,但每分钟仍多于 5 次或减少 $<50\%$ 。总有效率=显效率+有效率。

### 1.5 评价指标

(1)治疗前、治疗 4 周后对比两组动态心电图指标:最慢心率、静息状态下心率、24 h 平均心率。检测仪器为购自上海涵飞医疗器械有限公司的 mECG-101 便携式心电图检测仪。(2)治疗前、治疗 4 周后对比两组心功能指标:左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、心脏指数(CI)。检测仪器为购自上海欧启电子科技有限公司的飞利浦 iE33 彩色多普勒超声诊断系统。(3)治疗前、治疗 4 周后对比两组外周血单个核细胞中 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白水平,具体检测方法为:采集晨起空腹肘静脉血 4~5 mL,置于 EDTA 抗凝试管中,进行 Ficoll 密度梯度离心收集单个核细胞,采用 Western Blot 法观察单个核细胞中 cAMP、PKA 的蛋白表达,检测由青岛菲优特检测有限公司完成。(4)观察并统计治疗期间两组的不良反应。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。计量资料均经 K-S 检验符合正态分布,具备方差齐性,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,实施配对或成组 t 检验。计数资料以率表示,施行 $\chi^2$ 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 对比疗效

观察组临床总有效率 90.48%(57/63) 高于对照组的 71.43%(45/63),组间有统计学差异( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组最慢心率、静息状态下心率、24 h 平均心率对比

两组治疗前最慢心率、静息状态下心率、24 h 平均心率对比无差异( $P>0.05$ );与治疗前比较,两组治疗 4 周后静息状态下心率、最慢心率、24 h 平均心率均升高( $P<0.05$ );治疗 4 周后,观察组 24 h 平均心率、静息状态下心率、最慢心率较对照组高( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组 LVEF、CO、CI 对比

治疗前,两组心功能指标对比无差异( $P>0.05$ );与治疗前

比较,治疗 4 周后两组 LVEF、CO、CI 均升高( $P<0.05$ );治疗 4 周后,观察组 LVEF、CO、CI 高于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。

## 2.4 两组外周血单个核细胞中 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白水平对比

治疗前,两组 cAMP 蛋白、PKA 蛋白水平对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 4 周后,两组 cAMP 蛋白、PKA 蛋白水平较治疗前升高( $P<0.05$ );治疗 4 周后,观察组 PKA 蛋白、cAMP 蛋白水平高于对照组( $P<0.05$ ),见表 4。

表 1 疗效对比[n(%)]

Table 1 Curative effect comparison[n(%)]

| Groups                  | Remarkable effect | Effective | Invalid   | Total effective rate |
|-------------------------|-------------------|-----------|-----------|----------------------|
| Control group(n=63)     | 15(23.81)         | 30(47.62) | 18(28.57) | 45(71.43)            |
| Observation group(n=63) | 21(33.33)         | 36(57.14) | 6(9.52)   | 57(90.48)            |
| $\chi^2$                |                   |           |           | 7.412                |
| $P$                     |                   |           |           | 0.006                |

表 2 两组最慢心率、静息状态下心率、24 h 平均心率对比( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)

Table 2 Comparison of the slowest heart rate, resting heart rate and 24 h average heart rate between the two groups( $\bar{x}\pm s$ , beats/min)

| Groups                  | Time                    | Slowest heart rate            | Resting heart rate            | 24h average heart rate        |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Control group(n=63)     | Before treatment        | 43.86 $\pm$ 5.92              | 48.76 $\pm$ 4.39              | 48.83 $\pm$ 5.78              |
|                         | 4 weeks after treatment | 49.23 $\pm$ 4.86              | 53.67 $\pm$ 5.24              | 55.16 $\pm$ 6.27              |
| t                       |                         | -5.565                        | -5.701                        | -5.892                        |
| P                       |                         | 0.000                         | 0.000                         | 0.000                         |
| Observation group(n=63) | Before treatment        | 43.49 $\pm$ 4.34              | 48.52 $\pm$ 5.18              | 48.97 $\pm$ 6.20              |
|                         | 4 weeks after treatment | 54.13 $\pm$ 5.73 <sup>°</sup> | 57.38 $\pm$ 4.65 <sup>°</sup> | 61.29 $\pm$ 5.73 <sup>°</sup> |
| t                       |                         | -11.749                       | -10.103                       | -11.583                       |
| P                       |                         | 0.000                         | 0.000                         | 0.000                         |

Note: compared with the control group at 4 weeks after treatment, <sup>°</sup>  $P<0.05$ .

表 3 两组 LVEF、CO、CI 对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of LVEF, CO and CI between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

| Groups                  | Time                    | LVEF(%)                       | CO(L/min)                    | CI(L/min·m <sup>2</sup> )    |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Control group(n=63)     | Before treatment        | 38.72 $\pm$ 4.13              | 4.69 $\pm$ 0.54              | 3.57 $\pm$ 0.34              |
|                         | 4 weeks after treatment | 44.35 $\pm$ 4.64              | 5.52 $\pm$ 0.43              | 4.22 $\pm$ 0.47              |
| t                       |                         | -7.194                        | -9.544                       | -8.894                       |
| P                       |                         | 0.000                         | 0.000                        | 0.000                        |
| Observation group(n=63) | Before treatment        | 38.29 $\pm$ 3.93              | 4.65 $\pm$ 0.44              | 3.52 $\pm$ 0.42              |
|                         | 4 weeks after treatment | 55.86 $\pm$ 3.97 <sup>°</sup> | 6.14 $\pm$ 0.52 <sup>°</sup> | 4.69 $\pm$ 0.51 <sup>°</sup> |
| t                       |                         | -28.872                       | -17.362                      | -13.787                      |
| P                       |                         | 0.000                         | 0.000                        | 0.000                        |

Note: compared with the control group at 4 weeks after treatment, <sup>°</sup>  $P<0.05$ .

## 2.5 两组不良反应发生率对比

治疗期间,对照组出现 3 例乏力、2 例头晕,观察组出现 2 例头晕、4 例乏力,两组均经对症处理后好转,未影响治疗;同时对照组出现 3 例胃部不适,观察组出现 4 例胃部不适,将药物服用时间改成餐中口服后自行缓解;对照组的不良反应发生率为 12.70%(8/63),观察组的不良反应发生率为 15.87%(10/63);组间对比无差异( $\chi^2=0.259$ , $P=0.611$ )。

## 3 讨论

BA 是因起搏传导系统退行性改变导致的一类疾病,近年来随着我国老龄化进程的加快,该疾病的发病率呈逐年递增趋势<sup>[9]</sup>。相关资料显示<sup>[10]</sup>,BA 在引发心脏性猝死的心律失常中占到 17%-20%的比率,给人类的生命健康带来极大的危害。BA 发病机制复杂,可由多种方面包括分子生物学、神经生物学等综合作用引起。其中 cAMP 是最早被发现的第二信使,cAMP 的浓度改变可调控蛋白活性、基因表达及细胞功能,从而影响细胞的代谢、生长、分化和凋亡过程<sup>[11-13]</sup>。而 cAMP 产生后对细

表 4 两组外周血单个核细胞中 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白水平对比( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of cAMP / PKA signaling pathway related proteins in peripheral blood mononuclear cells between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                  | Time                    | cAMP protein           | PKA protein            |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Control group(n=63)     | Before treatment        | 2.21±0.24              | 1.45±0.13              |
|                         | 4 weeks after treatment | 2.96±0.33              | 1.82±0.19              |
|                         | t                       | -14.589                | -12.757                |
|                         | P                       | 0.000                  | 0.000                  |
| Observation group(n=63) | Before treatment        | 2.24±0.26              | 1.48±0.16              |
|                         | 4 weeks after treatment | 3.21±0.33 <sup>°</sup> | 2.14±0.22 <sup>°</sup> |
|                         | t                       | -18.326                | -19.257                |
|                         | P                       | 0.000                  | 0.000                  |

Note: compared with the control group at 4 weeks after treatment, <sup>°</sup> P<0.05.

胞的调节作用主要通过激活 PKA 使靶蛋白磷酸化而传递信号<sup>[14,15]</sup>。在心肌细胞内,PKA 可使钙离子通道磷酸化,提高细胞内钙离子浓度,增强心肌收缩力<sup>[16]</sup>。BA 患者发病时,心肌细胞内钙离子处理异常,窦房结 PC 舒张期自动去极化速度减慢,抑制第二信使,而 PKA 蛋白随着 cAMP 蛋白量的减少而减少,最终引起心肌细胞自发搏动的紊乱,心率降低<sup>[17]</sup>。

西医治疗的主要目的在于增强自律性或传导性,虽然 BA 的治疗有药物治疗和起搏治疗两种,但起搏治疗因费用昂贵、普及率低、治疗方法有创等因素,致使不少具备适应证的患者难以接受,故而药物治疗成为 BA 患者的首选治疗方案<sup>[18,19]</sup>。曲美他嗪是一种新型的心肌能量代谢药物<sup>[20]</sup>。现有的研究证实<sup>[21,23]</sup>,曲美他嗪具有对抗加压素、去甲肾上腺素、肾上腺素的作用,可减少血管阻力,增加冠脉血流量,降低心肌耗氧量,利于心肌代谢,从而维持心肌氧的供需平衡。此外,还有研究证实曲美他嗪可维持细胞内环境的稳定,阻止心肌细胞内钠和钙的聚集,发挥心肌细胞保护作用<sup>[24-26]</sup>。曲美他嗪因其特有的疗效而成为临床治疗 BA 的常用药物。但由于曲美他嗪作用靶点单一,导致整体疗效欠佳。近年来中成药治疗 BA 的疗效逐渐得到肯定,参仙升脉口服液是一种中成药,可以用于改善患者的畏寒、胸闷、心悸、气短乏力等症状<sup>[27]</sup>。

本次研究结果显示,在曲美他嗪的基础上联合参仙升脉口服液治疗,观察组的 24 h 动态心电图指标、心功能指标改善均优于对照组,疗效进一步提升。这主要归功于参仙升脉口服液具有以下几种药理作用<sup>[28-30]</sup>:抗血小板聚集;改善血流动力学,减低冠状动脉阻力,提高冠状动脉血流量;提高心率,改善窦房结传导功能;抗血栓形成,能明显延长初栓、全栓的形成时间;增强免疫功能;改善心功能。本次研究结果显示:参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗 BA,可有效降低外周血单个核细胞中 cAMP、PKA 蛋白表达水平,有动物研究显示参仙升脉口服液能够明显提高慢性心律失常大鼠钠离子酶活性,促使其正常内流,而使 cAMP 升高,cAMP 的升高可激活 PKA,cAMP/PKA 信号通路的激活可有效完成跨膜信号传递,增加心率、改善心功能<sup>[31]</sup>。研究结果还显示,参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗 BA 并不会明显增加不良反应发生,易于患者耐受,安全性较好。值得注意的是,中成药成分复杂,本次研究只观察了参仙升

脉口服液对 cAMP/PKA 这一信号通路的影响,而有关其他作用机制及其靶点仍需进一步研究。

综上所述,参仙升脉口服液联合曲美他嗪治疗 BA,疗效显著,可促进心功能和 24 h 动态心电图改善,且未见严重不良反应,可能与其改善外周血单个核细胞中 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白水平有关。

#### 参考文献(References)

- [1] Aksu T, Guler TE, Yalin K, et al. Catheter Ablation of Bradyarrhythmia: From the Beginning to the Future [J]. Am J Med Sci, 2018, 355(3): 252-265
- [2] Wung SF. Bradyarrhythmias: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2016, 28(3): 297-308
- [3] 周代星, 王照华. 丹参酮 II A 对家兔急性心肌梗死后心肌钙蛋白依赖性蛋白激酶 II 信号通路及室性心律失常的影响[J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(4): 368-371
- [4] 侯平, 刘宁, 张明雪, 等. 参仙升脉口服液对缓慢性心律失常大鼠 cAMP/cGMP、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(2): 360-361
- [5] Mahajan S, Mahajan AU. Current Clinical Evidence of Trimetazidine in the Management of Heart Disease in Patients with Diabetes [J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(11): 46-50
- [6] Song M, Chen FF, Li YH, et al. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(1): 106-118
- [7] 张念强, 顾翔, 蔡敏一. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(3): 233-236
- [8] 陈国伟, 郑宗铎. 现代心脏内科学[M]. 第 2 版. 长沙:湖南科学技术出版社, 2002:1051
- [9] 王正, 沈娟, 宋庆桥. 慢性心力衰竭合并心律失常发病机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 216-219
- [10] 汪言芬, 于俊民, 张小波, 等. 心力衰竭患者心律失常发病机制研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(9): 873-875
- [11] Sadek MS, Cachorro E, El-Armouche A, et al. Therapeutic Implications for PDE2 and cGMP/cAMP Mediated Crosstalk in Cardiovascular Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7462
- [12] Brand T. The Popeye Domain Containing Genes and Their Function as cAMP Effector Proteins in Striated Muscle [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2018, 5(1): 18

- [13] Carnevale R, Pignatelli P, Frati G, et al. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3797
- [14] 王建发, 赵国安. 芍药苷通过 cAMP-PKA 信号通路对心肌梗死大鼠保护作用的实验研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(4): 479-483
- [15] 薛一涛, 李焱, 焦华琛, 等. 复心合剂对心力衰竭大鼠  $\beta$ 1-AR-cAMP-PKA 通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4): 453-457
- [16] 孙凤姣, 盛媛媛, 范姗姗, 等. 基于  $\beta$ 2-AR/PKA 信号探讨附子瓜蒌配伍对压力超负荷大鼠炎症反应和心肌纤维化的增毒作用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(19): 4212-4218
- [17] Wiles BM, Roberts PR. Design and evaluation of the Micra Transcatheter Pacing System for bradyarrhythmia management [J]. *Future Cardiol*, 2019, 15(1): 9-15
- [18] 王春婷, 包昌琳, 米艳, 等. 动态心电图对睡眠呼吸暂停综合征的诊断价值及与心律失常的关系分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(16): 3134-3137
- [19] Doyen B, Matelot D, Carré F. Asymptomatic bradycardia amongst endurance athletes[J]. *Phys Sportsmed*, 2019, 47(3): 249-252
- [20] Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 830-838
- [21] Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(3): 230-235
- [22] Kallistratos MS, Poulimenos LE, Giannitsi S, et al. Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions[J]. *Angiology*, 2019, 70(4): 291-298
- [23] Rao CC, Himaaldev GJ. STEMI in Young Befogged by Aluminum Phosphide Toxicity-Role of ECMO as Salvage Therapy and Trimetazidine and Magnesium to Suppress Arrhythmias [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(8): 727-730
- [24] Tang SG, Liu XY, Wang SP, et al. Trimetazidine prevents diabetic cardiomyopathy by inhibiting Nox2/TRPC3-induced oxidative stress [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 311-318
- [25] Yang Y, Li N, Chen T, et al. Trimetazidine ameliorates sunitinib-induced cardiotoxicity in mice via the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 625-631
- [26] Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(1): 24-30
- [27] 王勇, 徐启耀, 倪利华, 等. 参仙升脉口服液联合稳心颗粒治疗慢性心律失常的疗效观察[J]. *河北医药*, 2015, 37(11): 1656-1658
- [28] 胡正波, 卢海波, 朱龙社, 等. 参仙升脉口服液治疗慢性心律失常疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2015, 26(21): 2953-2955
- [29] 高占义, 魏月娟, 吴林林. 参仙升脉口服液治疗老年缓慢心律失常疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(36): 4079-4080
- [30] 王月, 侯平. 参仙升脉口服液治疗冠心病合并慢性心律失常的效果分析[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(17): 1999-2002
- [31] 李傲, 陈克研, 侯平. 钙离子通道在参仙升脉口服液改善老龄大鼠窦房结功能障碍中的表达变化 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 744-747

(上接第 3718 页)

- [20] Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, et al. Crosstalk between DNA Damage and Inflammation in the Multiple Steps of Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1808
- [21] Bianchi ME, Crippa MP, Manfredi AA, et al. High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair [J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 74-82
- [22] Yegin Z, Aydin O, Koc H, et al. Expression profiles of proto-oncogene TWIST1 and tumor metastasis suppressor gene LASS2 in bladder cancer [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(11): 66-73
- [23] Yang Y, Yang X, Li L, et al. LASS2 inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 cells by affecting mitochondrial dynamics, the cell cycle and the nuclear factor  $\kappa$ B pathways[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 3005-3014
- [24] 王侨, 梁婷, 王剑松, 等. LASS2 基因对恶性肿瘤作用机制研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(12): 2020-2024
- [25] Tsuboi M, Taniuchi K, Shimizu T, et al. The transcription factor HOXB7 regulates ERK kinase activity and thereby stimulates the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(43): 17681-17702
- [26] Dai L, Hu W, Yang Z, et al. Upregulated expression of HOXB7 in intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with tumor cell metastasis and poor prognosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 736-748
- [27] Huan HB, Yang DP, Wen XD, et al. HOXB7 accelerates the malignant progression of hepatocellular carcinoma by promoting stemness and epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 86
- [28] 王艺, 赵雪峰. 结直肠癌组织中 HOXB7 分子的表达及其临床意义 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(6): 673-677