

小檗碱治疗动脉粥样硬化的研究进展

丁桃 胥玉林 涂梦婷 郑翠翠 赵瞳 鲁启文 罗桑 万强

【摘要】 小檗碱是一种异喹啉类生物碱,研究表明小檗碱具有抗动脉粥样硬化的作用。小檗碱可通过调脂、抗炎、抗氧化应激、改善血管内皮功能障碍、调控血管平滑肌细胞增殖与迁移、抗血栓等机制抗动脉粥样硬化。该文介绍小檗碱治疗动脉粥样硬化的研究进展。

【关键词】 小檗碱;动脉粥样硬化;作用机制;研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.004

我国心血管病的患病率和病死率仍处于持续升高阶段^[1]。动脉粥样硬化(AS)是发生在大、中动脉血管的慢性炎症性疾病,其发生与脂质代谢紊乱、炎症细胞浸润、氧化应激、血管内皮功能损伤、血管平滑肌细胞激活、血栓形成等机制有关^[2-3]。他汀类药物在防治 AS 方面发挥着积极作用,然而部分使用他汀类药物的患者会出现他汀相关性肌肉症状、肝肾功能异常、血糖异常等不良反应^[4]。依折麦布等新药因价格、疗效等诸多因素,尚未普遍使用。小檗碱(BBR)又名黄连素,是一种从黄连、黄柏等植物中提取的异喹啉类生物碱,具有抗菌、调脂、抗心律失常、降血糖、抗肿瘤等作用^[5]。研究证明,BBR 具有抗 AS 的作用^[6]。

1 BBR的调脂作用

血脂异常是 AS 的主要危险因素。血液中的低密度脂蛋白(LDL)沉积在血管内膜,经氧化修饰后形成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,进而参与 AS 斑块的形成和破裂。

三甲胺(TMA)在肠道微生物的干预下由肠道胆碱产生,通过门静脉循环被转运至肝脏,被肝脏含黄素单氧化酶 3(FMO3)转化为氧化三甲胺(TMAO)^[7]。史亚非^[8]发现,BBR 可以通过调节肠道菌群降低血清总胆固醇(TC)和 TMAO 水平,降低肝脏 FMO3 蛋白表达水平,减少 AS 斑块

面积,表明 BBR 可以通过调节肠道菌群改善血脂水平,防治 AS,其作用可能与 TMA/FMO3/TMAO 通路有关。血浆中的 LDL 主要由低密度脂蛋白受体(LDLR)调节,LDLR 表达增加可降低血浆中 LDL 水平^[9]。作为“细胞能量调节器”的 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)是调节血脂的重要激酶,乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)是脂肪酸(FFA)合成的关键酶。AMPK 激活后可抑制 ACC 活性,抑制脂肪合成^[10]。ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)、清道夫受体 B 族 I 型(SR-B I)是胆固醇逆转运过程中的关键受体。左璇等^[11]研究发现,BBR 可以抑制 AS 斑块的形成,降低肝脏中 TC、三酰甘油(TG)、FFA 水平,其调脂作用与上调 LDLR、ABCA1、SR-B I 的蛋白表达,增加 AMPK 的磷酸化,抑制 ACC 的磷酸化有关。研究发现,混合型血脂异常患者口服 BBR 可降低 TC 水平且无严重不良反应,提示 BBR 能调节患者血脂水平^[12]。

自噬可以降解细胞内受损的细胞器和蛋白等大分子物质^[13],适度的自噬可抑制 AS。巨噬细胞自噬可以通过溶酶体降解脂滴,产生的游离胆固醇与 ABCA1 结合,转运至外周高密度脂蛋白而抑制 AS 进展。Beclin-1 是调控自噬体形成的重要标记物;Bax 和 Bcl-2 分别是 Bcl-2 家族中的促凋亡基因蛋白和抑凋亡基因蛋白,Bcl-2 蛋白可通过与其他蛋白相互作用介导细胞自噬。密泗宇^[14]发现 BBR 能减少巨噬细胞中脂质的含量,抑制泡沫细胞的形成,缓解 AS 的进展,其作用与 BBR 增加自噬相关蛋白 Beclin-1、LAMP、p53、Bcl-2 的表达,促进巨噬细胞自噬有关。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是细胞生长、增殖的重要调节因子,抑制 mTOR 信号通路可促进细胞自噬。磷脂酰肌

基金项目:国家自然科学基金(81660770);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ190654);江西省重点研发计划(20202BBGL73008);江西省卫生健康委科技计划(202310664);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(JZYC22S29)
作者单位:330004 南昌,江西中医药大学临床医学院(丁桃,胥玉林,涂梦婷,郑翠翠,赵瞳,鲁启文,罗桑);330006 南昌,江西中医药大学附属医院心血管科(万强)
通信作者:万强, E-mail:wanqiang109559140@163.com

醇 3- 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路在调控细胞自噬、抑制 AS 斑块进展中发挥重要作用^[15]。Song 等^[16]发现 BBR 能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 调节自噬, 降低血清脂质水平, 抑制脂质积累, 减少 AS 斑块面积。

2 BBR 的抗炎作用

炎症反应贯穿 AS 发展的始终^[17]。单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1) 可诱导单核细胞迁移至内膜下, 在炎症因子等刺激下分化为不同亚型的巨噬细胞, 即可分泌白细胞介素 (IL) -6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (TNF) - α 等促炎症因子的 M1 型巨噬细胞和分泌 IL-10、TNF- β 等抗炎因子的 M2 型巨噬细胞, 调节炎症反应, 参与 AS 斑块的形成和坏死^[18]。

Zhu 等^[19]研究发现, BBR 可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路降低血清和心肌组织中炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达。核因子 κ B (NF- κ B) 是调节炎症反应的主要信号通路。Zhang 等^[20]研究发现, BBR 可以抑制炎症反应, 降低炎症因子 IL-6、MCP-1、TNF- α 表达, 其作用可能与 BBR 上调沉默信息调节因子 (Sirt1) 表达, 抑制 NF- κ B 信号转导有关。半乳糖凝集素 3 (Galectin-3) 主要在巨噬细胞和富含脂质的泡沫细胞上表达, 是重要的炎症调节因子。Pei 等^[21]临床研究发现, 接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者在标准治疗的基础上加用 BBR, 可降低血浆中的 Galectin-3 水平, 显著降低血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、TC、TG 和 LDL 水平, 减轻炎症反应, 调节患者血脂。体外实验发现, BBR 可通过激活 AMPK 和抑制 NF- κ B 信号通路, 下调 Galectin-3 的表达, 缓解 ox-LDL 诱导的巨噬细胞活化, 抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达, 减轻炎症反应。AMPK/mTOR 通路是调节细胞自噬的重要信号通路^[22]。刘琴等^[23]研究发现, BBR 可以稳定 AS 斑块, 其作用可能与下调巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 的蛋白表达, 调节 AMPK/mTOR 信号通路, 促进巨噬细胞自噬, 抑制炎症反应有关。

3 BBR 的抗氧化应激作用

氧化应激是指机体内活性氧 (ROS) 的生成增加, 清除减弱, 导致机体 ROS 过量积累而引起的一系列氧化反应损伤机体的过程。LDL 的过氧化是引起 AS 的重要环节。

一氧化氮 (NO) 由一氧化氮合酶 (NOS) 产生, 诱导型 NOS (iNOS) 是 NOS 的亚型之一。iNOS

可产生过多的 NO, 加重氧化应激损伤^[24]。丙二醇 (MDA) 是脂质过氧化的产物, 可反映细胞氧化损伤的程度; 过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)、谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 是细胞内重要的抗氧化酶, SOD 活性高低可反映细胞清除 ROS 的能力^[25]。柴美静等^[26]研究发现, 在常规治疗基础上加用 BBR 的急性缺血性脑卒中 (CIS) 患者与只接受常规治疗的 CIS 患者相比, 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分更低, 血清 MDA 降低、GPX 升高更为显著, 表明 BBR 可能通过抑制机体的氧化应激改善 CIS 患者的神经功能。Feng 等^[6]研究发现, BBR 可以减少 AS 斑块面积, 降低血清脂质和炎症因子水平, 增加血清抗氧化物总抗氧化能力 (T-AOC) 和 CAT、GSH、SOD 水平, 降低主动脉中 NF- κ B p65、iNOS、细胞间黏附分子 -1 (ICAM-1) 和 IL-6 的 mRNA 水平, 降低细胞核中 NF- κ B p65 蛋白的表达, 增加细胞基质中 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 的表达, 表明 BBR 具有调脂、抗炎、抗氧化的作用, 其作用可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关。高同型半胱氨酸血症 (HHCY) 被认为是 AS 的危险因素。Li 等^[27]研究发现, BBR 可以增加 HH CY 小鼠 AS 斑块的稳定性, 其作用与 BBR 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、抑制内皮细胞氧化应激有关。

4 BBR 改善血管内皮功能障碍

血管内皮功能障碍的发生与内皮来源的血管舒张因子如 NO 的合成和分泌减少, 血管收缩因子如内皮素 -1 (ET-1)、血管紧张素 II (Ang II) 等的合成和分泌增加, 内皮炎症反应, 氧化应激, 内皮增殖以及内皮屏障功能受损等多种机制有关, 是 AS 发生的早期事件^[28]。

Tan 等^[29]研究发现, BBR 可以降低血脂, 减少肝脏脂质积累, 减少主动脉斑块面积, 抑制动脉内膜增生, 增加主动脉内皮型 NOS (eNOS) 表达和抑制 ET-1 表达, 改善主动脉内皮舒张功能, 减少主动脉 ROS 的产生, 降低血清中氧化应激产物 MDA、ox-LDL 水平和炎症因子 IL-6 水平, 表明 BBR 可以通过改善血管内皮舒张功能、调脂、抗炎和抗氧化应激, 改善血管内皮功能障碍, 预防 AS。研究发现, BBR 可通过下调增殖细胞核抗原 (PCNA)、NF- κ B、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 -1 (LOX-1) 的表达, 抑制 ox-LDL 诱导的人脐

静脉内皮细胞增殖,其作用机制与 PI3K/Akt、细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、p38 丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 信号通路有关^[30]。

Chen 等^[31]研究发现,BBR 能提高 TNF- α 诱导的 HUVEC 的存活率,降低内皮通透性指标细胞外乳酸脱氢酶 (LDH) 水平和内皮微粒数量,降低促炎症因子、NF- κ B 和转录因子 YY1 的表达水平,增加 AMPK 的磷酸化水平,表明 BBR 可以通过 AMPK/NF- κ B/YY1 信号通路改善由 TNF- α 诱导的内皮细胞损伤。张振等^[32]研究发现,高血压合并 AS 患者口服阿托伐他汀钙片和 BBR 可降低 TC、LDL、ET-1 水平,提高 NO 水平,表明阿托伐他汀钙片联合 BBR 可改善患者血脂水平和内皮功能,且在增加 BBR 剂量时,效果更佳。

5 BBR 调控血管平滑肌细胞增殖与迁移

动脉中膜的血管平滑肌细胞 (VSMC) 迁移至内膜,吞噬脂质形成肌源性泡沫细胞,形成富含细胞外基质 (ECM) 的纤维帽,参与 AS 纤维斑块的形成^[33]。VSMC 的增殖、迁移、凋亡和表型改变与血管重构和 AS 密切相关。

机械牵张力可激活 VSMC 蛋白质二硫键异构酶 (PDI)、MAPK 及内质网应激 (ERS) 通路,诱导 VSMC 增殖和凋亡,BBR 可通过抑制 PDI/MAPK/ERS 通路抑制 VSMC 增殖和凋亡^[34]。Qiu 等^[35]研究发现,BBR 可以逆转由血管紧张素 IV (AngIV) 诱导的 VSMC 增殖,上调 PPAR α 、eNOS 的表达,增加 NOS 活性和 NO 水平,提示 BBR 可以通过调节 PPAR α /NO 通路抑制由 AngIV 诱导的 VSMC 增殖。基质金属蛋白酶 (MMP) 可参与降解 ECM,影响斑块纤维帽的强度。尿激酶型纤溶酶原激活物 (u-PA)/MMP 信号通路、激活蛋白 -1 (AP-1) 和 NF- κ B 参与血管重构过程。研究发现,BBR 可以通过抑制 AP-1 和 NF- κ B 信号通路,下调 MMP-2、MMP-9 和 u-PA 的表达,抑制主动脉 VSMC 迁移^[36]。血管钙化是 AS 的病理表现之一,其主要特征是 VSMC 表型向成骨样表型转化。研究发现,BBR 可通过激活 AMPK 信号通路,抑制血小板衍生生长因子 -BB (PDGF-BB) 诱导的 VSMC 钙化,抑制 AS 发展^[37]。

6 BBR 的抗血栓作用

AS 易损斑块破裂后,血小板活化、聚集,凝血酶介导纤维蛋白沉积,形成富含血小板的血栓,堵塞血管进而引发心脑血管事件。抑制血小板聚集、

抗凝、抗血栓可抑制 AS 进展,降低心脑血管事件发生风险。

PI3K 信号通路可影响血小板活化和血栓形成,Wang 等^[38]研究发现,BBR 可以通过选择性抑制 I 类 PI3K β 、抑制 Ras-GTP 酶激活蛋白 3 膜转位和 Ras 相关蛋白 1 的激活,抑制血小板的激活及血栓形成,提示 BBR 具有抗血小板活化的作用,可用于防治血栓相关性疾病。赵美萍^[39]研究发现,BBR 可抑制急性脑梗死 (ACI) 患者外周血大血小板比率 (PLCR) 升高,提示 BBR 可能影响 ACI 患者血小板功能和凝血功能。研究发现,BBR 可以延长凝血时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间,降低纤维蛋白原,改善抗凝血酶 III 活性,抑制凝血因子活性,预防血液高凝状态,表明 BBR 具有抗凝作用,可延缓 AS 斑块进展^[40]。

7 小结

BBR 可通过调脂、抗炎、抗氧化应激、改善血管内皮功能障碍、调控血管平滑肌细胞增殖与迁移、抗血栓等机制发挥抗 AS 作用,但 BBR 的多靶向作用机制仍有待进一步明确。BBR 的不良反应,治疗 AS 的最佳给药途径、给药剂量也尚未明确。因此,进行更深入的动物、细胞实验,开展大样本、长时间的临床研究来证实 BBR 治疗 AS 的多靶向作用机制和临床用药的安全性及有效性,可为 BBR 作为多效抗 AS 药物用于临床提供充分的理论支持。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.
- [2] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes[J]. Int J Prev Med, 2014, 5(8):927-946.
- [3] Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, et al. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: current perspectives[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3):e005543.
- [4] Ruscica M, Ferri N, Banach M, et al. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications[J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17):3288-3304.
- [5] 周瑞, 项昌培, 张晶晶, 等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19):4561-4573.
- [6] Feng M, Zou ZY, Zhou X, et al. Comparative effect of berberine and its derivative 8-cetylberberine on attenuating atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. Int Immunopharmacol,

- 2017, 43:195-202.
- [7] Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang ZN, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):49-60.
 - [8] 史亚非. 黄连素对ApoE受体基因敲除小鼠肠道菌群结构及动脉粥样硬化的影响[D]. 南京:南京医科大学, 2019.
 - [9] Petrouglou D, Kanellos I, Savopoulos C, et al. The LDL-receptor and its molecular properties:from theory to novel biochemical and pharmacological approaches in reducing LDL-cholesterol[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(2):317-333.
 - [10] Wang Q, Liu SD, Zhai AH, et al. AMPK-mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(7):985-993.
 - [11] 左璇, 罗金雀, 姜新海, 等. 小檗碱对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响及机制研究[J]. *药理学学报*, 2019, 54(1):104-110.
 - [12] León-Martínez JM, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, et al. Effect of berberine plus bezafibrate administration on the lipid profile of patients with mixed dyslipidemia:a pilot clinical trial[J]. *J Med Food*, 2021, 24(2):111-115.
 - [13] Boya P, Codogno P, Rodriguez-Muela N. Autophagy in stem cells: repair, remodelling and metabolic reprogramming[J]. *Development*, 2018, 145(4):dev146506.
 - [14] 密泗宇. 黄连素对动脉粥样硬化中巨噬细胞自噬功能调控机制的研究[D]. 宁波:宁波大学, 2018.
 - [15] Zhai CG, Cheng J, Mujahid H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90563.
 - [16] Song T, Chen WD. Berberine inhibited carotid atherosclerosis through PI3K/AKTmTOR signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):8135-8146.
 - [17] Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13):2525-2536.
 - [18] Rui R, Yang HL, Liu YK, et al. Effects of berberine on atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:764175.
 - [19] Zhu QW, Li, YG. Berberine attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by suppressing the activation of PI3K/AKT signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3):978-984.
 - [20] Zhang H, Shan Y, Wu Y, et al. Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF-κB signaling pathway in RAW264.7 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52:93-100.
 - [21] Pei CZ, Zhang Y, Wang P, et al. Berberine alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage activation by downregulating galectin-3 via the NF-κB and AMPK signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2):294-308.
 - [22] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9765.
 - [23] 刘琴, 杨黎星, 石婧, 等. 小檗碱激活巨噬细胞自噬并改善动脉粥样硬化斑块脆弱性[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(5):668-677.
 - [24] 高伟东, 杨龙龙, 尹清臣. 氧化应激反应在边缘供肝肝移植缺血-再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *器官移植*, 2022, 13(1):126-131.
 - [25] 宋必卫, 杨轶安. 香附挥发油诱导A549细胞凋亡作用[J]. *浙江工业大学学报*, 2019, 47(1):92-97.
 - [26] 柴美静, 李轩, 杨凡, 等. 小檗碱对急性缺血性脑卒中患者氧化应激及神经功能的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(3):26-29.
 - [27] Li HJ, He CY, Wang JY, et al. Berberine activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma to increase atherosclerotic plaque stability in Apoe^{-/-} mice with hyperhomocysteinemia[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(6):824-832.
 - [28] 张城林, 何蕾, 王力, 等. 内皮功能障碍的发生机制[J]. *中国科学:生命科学*, 2022, 52(5):691-698.
 - [29] Tan WX, Wang Y, Wang KY, et al. Improvement of endothelial dysfunction of berberine in atherosclerotic mice and mechanism exploring through TMT-based proteomics[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:8683404.
 - [30] 马春艳, 徐瑞霞, 姚雨宏, 等. 小檗碱抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞增殖及其分子机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2):144-151.
 - [31] Chen L, Fan XD, Qu H, et al. Berberine protects against TNF-α-induced injury of human umbilical vein endothelial cells via the AMPK/NF-κB/YY1 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6518355.
 - [32] 张振, 郭刚. 不同剂量黄连素与他汀类药物联合治疗高血压合并动脉粥样硬化的临床疗效[J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(2):46-49.
 - [33] Grootaert MOJ, Bennett MR. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis:time for a re-assessment[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11):2326-2339.
 - [34] Wang LL, Deng L, Lin N, et al. Berberine inhibits proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by mechanical stretch via the PDI/ERS and MAPK pathways[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118253.
 - [35] Qiu HM, Wu Y, Wang QH, et al. Effect of berberine on PPARα-NO signalling pathway in vascular smooth muscle cell proliferation induced by angiotensin IV[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):227-232.
 - [36] Liu SJ, Yin CX, Ding MC, et al. Berberine suppresses in vitro migration of human aortic smooth muscle cells through the inhibitions of MMP-2/9, u-PA, AP-1, and NF-κB[J]. *BMB Rep*, 2014, 47(7):388-392.
 - [37] 张旭慧. 小檗碱对血管平滑肌细胞钙化的影响及其机制初探[D]. 石家庄:河北医科大学, 2018.

- 前瞻性随机双盲平行安慰剂对照研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4):341-347.
- [29] 翟小菊, 马光, 李松林. 吡格列酮联合通心络胶囊对2型糖尿病合并冠心病行PCI置入DES患者术后评估[J]. 新中医, 2019, 51(8):141-143.
- [30] 宋海玖, 田雅楠, 王光, 等. 通心络胶囊对冠脉支架植入术后患者血管内皮功能及相关炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(12):1317-1320.
- [31] 于兆安, 于首元. 丹参片在冠状动脉支架介入治疗后应用的初步观察[J]. 上海医学, 2006, 29(5):280-282.
- [32] 郭丽娥, 陈晓虎, 张如升. 丹参片对冠状动脉药物支架术后患者远期预后的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(3):327-328.
- [33] 侯朝钊, 李刘英, 王玉珏. 丹参川芎嗪注射液联合阿司匹林治疗老年CHD合并AMI的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(4):465-470.
- [34] 刘文武, 薛宪骏, 罗显元, 等. 冠心丹参滴丸对老年冠心病不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者血小板活化的影响—双盲安慰剂对照实验[J]. 中医杂志, 2020, 61(15):1339-1343.
- [35] 朱振宇, 李永东. 丹参多酚酸盐对冠心病的作用机制与临床效果[J]. 医学综述, 2017, 23(5):948-952.
- [36] 王聪霞, 贾珊. 冠状动脉支架内再狭窄发生机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3):303-309.
- [37] 张黛, 孙岩, 程宇婧, 等. 药物涂层球囊治疗支架内再狭窄和原位病变的远期预后分析[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(3):221-226.

(收稿:2022-06-20 修回:2022-08-08)

(本文编辑:洪玮)

(上接第 208 页)

- [38] Wang C, Cheng YY, Zhang YH, et al. Berberine and its main metabolite berberrubine inhibit platelet activation through suppressing the class I PI3K β /Rasa3/Rap1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:734603.
- [39] 赵美萍. 盐酸小檗碱对急性脑梗死患者外周血大血小板比率的影响[D]. 大连:大连医科大学, 2012.
- [40] Wang C, Wu YB, Wang AP, et al. Evaluation of anticoagulant and antithrombotic activities of berberine:a focus on the ameliorative effect on blood hypercoagulation[J]. Int J Pharmacol, 2018, 14(8):1087-1098.

(收稿:2022-09-28 修回:2023-02-18)

(本文编辑:胡晓静)