

· 综 述 ·

麝香通心滴丸治疗心血管疾病研究进展

陈晶晶¹ 马晓昌^{1,2} 陈可冀^{1,2}

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 是导致过早死亡和病残的主要原因,也是全球最主要的疾病负担。从 1990—2019 年,全球 CVD 患病人数从 2.71 亿增长至 5.23 亿,2019 年因 CVD 死亡的人数约占全球死亡人数的 1/3,其中中国 CVD 死亡人数最多^[1]。中国 CVD 现患人数达 3.3 亿,位居前 3 名的 CVD 为脑卒中、冠心病和心力衰竭 (heart failure, HF)^[2]。CVD 的治疗目标不仅是控制危险因素,改善患者临床症状和提高生活质量,还应注重心血管事件的预防,降低心血管病死率和住院率。现代医学防治 CVD 的手段已取得长足发展,新型药物和手术治疗方式不断涌现。但受多种因素的影响,部分患者在采取西药治疗时可能出现药物不耐受、药物抵抗或疗效不佳等问题,手术治疗还需考虑患者合并疾病和可能出现的并发症等因素的影响。近年来随着临床研究的深入和相关基础实验的开展,中医药在 CVD 的应用已被证明安全有效,中药能通过抗炎、抗氧化、抗凋亡、改善循环和调节能量代谢等多种机制起到保护心血管的作用,可以作为心血管疾病一级和二级预防的补充和替代方法^[3]。

麝香通心滴丸是 2008 年经国家食品药品监督管理局批准上市的中成药,在临床上应用于心绞痛、心肌梗死、冠脉微血管疾病及 HF 等的治疗,多项临床研究表明其可有效改善患者的临床症状和生活质量、提高运动耐力及减少心血管事件发生^[4,5]。使用 Markov 模型评价麝香通心滴丸联合常规治疗对冠心病的远期经济性研究发现,对比常规西药治疗,麝香通心滴丸联合常规西药治疗更具药物经济学优势,其成本更低而健康产出更高^[6]。笔者就麝香通心滴丸的主要活性成分及其对多种常见心血管疾病的作用及治疗机制进行综述。

1 麝香通心滴丸组方及作用机制

1.1 药物组方 麝香通心滴丸由《太平惠民和剂局方》至宝丹化裁而来,方中麝香为君药,具有开窍醒神、活血通经之功。人参和丹参益气活血,共为臣药。蟾酥、牛黄、熊胆粉及冰片为佐药,共奏开窍、清心、豁痰之功。全方寒温并用,标本兼治,具有芳香益气通脉、活血化瘀止痛之功效。

1.2 化学成分与作用机制 中药复方成分复杂,具有多靶点、多途径的整体作用特点。通过 HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析,从麝香通心滴丸中鉴定出 41 种非挥发性物质,主要包括人参皂苷类 (人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rg3、人参皂苷 Re 等)、蟾蜍二烯羧酸内脂类 (蟾毒灵、脂蟾毒配基、沙蟾毒精等)、胆酸类 (熊去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸等)、丹酚酸类 (丹酚酸 A、丹酚酸 B 等) 和丹参酮类化合物等。通过 GC-MS 鉴定出包括麝香酮、龙脑及异龙脑等 17 种挥发性物质^[7]。通过血清药物化学分析,鉴定出麝香通心滴丸有 8 种入血成分,包括沙蟾毒精、牛磺胆酸、熊去氧胆酸和甘氨酸胆酸等^[8]。为确立对麝香通心滴丸质量的综合评价,有研究者建立了麝香通心滴丸的特征图谱,发现 15 批麝香通心滴丸指纹图谱与对照图谱的相似度均 >0.900,说明不同批次麝香通心滴丸的质量一致性较好。同时确立 10 个共有峰,包括丹参素钠、原儿茶醛、丹酚酸 B、华蟾毒它灵、蟾毒灵及脂蟾毒配基等,其中响应强度较高的共有峰主要归属于蟾酥和丹参,提示这 2 味药材可能是麝香通心滴丸发挥药理作用的主要有效成分^[9]。麝香通心滴丸潜在活性成分对心血管系统的影响见表 1。

2 麝香通心滴丸与心血管疾病

2.1 稳定型心绞痛 稳定型心绞痛 (stable angina, SAP) 是指冠状动脉固定严重狭窄导致冠脉血流量减少,患者体力消耗或情绪激动时心肌负荷增加,而心肌供氧不能满足需求的一种临床综合征,也可能发生在由于冠脉微循环异常而导致灌注减少的情况下^[26]。SAP 的主要治疗目标是降低包括死亡、心肌梗死和卒中等在内的心血管事件风险,通过缓解临

作者单位: 1. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091); 2. 国家中医心血管病临床医学研究中心 (北京 100091)

通讯作者: 马晓昌, Tel: 010-62835392, E-mail: maxiaochang@x263.net

DOI: 10.7661/j.cjim.20230904.153

表 1 麝香通心滴丸潜在活性成分对心血管系统的影响

成分	对心血管系统的影响	机制
麝香酮	抗心肌缺血再灌注损伤 ^[10] ；改善心肌梗死后炎症反应和心功能 ^[11]	抑制氧化应激和凋亡 ^[10] ；抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 3, NLRP3) 的激活, 减轻巨噬细胞介导的慢性炎症, 抗氧化 ^[11]
人参皂苷 Rg1	改善脓毒症诱发的心功能障碍 ^[12] ；减轻压力负荷增加引起的心脏损伤 ^[13]	抑制 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B/NLRP3 通路, 抗炎和抑制细胞凋亡 ^[12] ；通过激活血清钙调磷酸酶 (calcineurin, CaN) /活化 T 细胞核因子 (nuclear factor activated T3, NFAT3) 途径, 抗心肌肥厚和纤维化 ^[13]
人参皂苷 Rg3	抗动脉粥样硬化 ^[14]	通过过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) γ 依赖机制减轻动脉粥样硬化斑块负荷 ^[14]
人参皂苷 Re	抑制血管平滑肌细胞增殖 ^[15]	通过调节内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) /一氧化氮 (nitric oxide, NO) /环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 通路, 抑制血管平滑肌细胞增殖 ^[15]
丹参酮 II A	抑制血管钙化 ^[16] ；改善心肌梗死后心功能 ^[17]	抑制 NF- κ B 和 β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路, 延缓血管钙化 ^[16] ；通过调节 miR-499-5p/磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 信号通路促进血管生成 ^[17]
丹酚酸 A	保护氧化应激引起的心肌细胞损伤 ^[18]	激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /真核细胞起始因子 4E 结合蛋白 1 (4E-binding protein 1, 4EBP1) 通路, 抗心肌细胞凋亡和氧化应激 ^[18]
丹酚酸 B	抗动脉粥样硬化 ^[19]	抑制信号传导与转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) /NF- κ B 信号通路, 抑制炎症反应 ^[19]
蟾毒灵	保护心肌细胞 ^[20]	通过抑制大鼠心肌细胞 L 型钙通道, 降低细胞内 Ca^{2+} 浓度, 产生负性肌力 ^[20]
牛磺熊去氧胆酸	改善高输出量性心力衰竭引起的心功能障碍 ^[21]	通过抑制内质网应激, 改善心脏自主神经功能障碍, 抗心律失常和心肌肥厚, 改善舒张功能障碍 ^[21]
熊去氧胆酸	改善缺氧引起的心肌细胞损伤 ^[22]	减少活性氧的生成, 下调半胱氨酸蛋白酶 9 的表达, 抗心肌细胞凋亡 ^[22]
鹅去氧胆酸	对大鼠心脏产生正性肌力和负性变时作用 ^[23]	通过提高心肌细胞 Ca^{2+} 水平发挥正性肌力作用, 通过抑制窦房结节律发挥负性变时作用 ^[23]
脱氧胆酸	改善心梗后心功能障碍 ^[24]	激活脱氧胆酸 -G 蛋白偶联胆汁酸受体信号通路, 抑制心肌梗死后炎症和活性氧的产生 ^[24]
原儿茶醛	抗心肌损伤 ^[25]	通过 β -catenin/T 细胞因子 4 (T cell factor 4, TCF4) 信号通路, 调节丙酮酸激酶 M2 的功能, 保护心肌细胞 ^[25]

床症状来提高生活质量。主要治疗方法包括控制危险因素、药物治疗和血运重建^[26]。

多项临床研究表明麝香通心滴丸可有效治疗 SAP, 一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)^[27] 纳入了 108 例 SAP 患者, 结果示治疗 4 周后, 与对照组 (西医常规治疗) 相比, 麝香通心滴丸组 (麝香通心滴丸 + 西医常规治疗) 患者心绞痛发作次数、心绞痛持续时间和 ST 段压低值降低 ($P<0.05$), 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平降低, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平均升高 ($P<0.05$)。有 2 项研究^[28, 29] 对 SAP 痰热瘀阻证进行了观察, 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究^[28] 纳入 306 例受试者, 发现治疗 56 天后, 麝香通心滴丸组受试者的平板运动试验时间、心绞痛总积分、心绞痛发作次数、疼痛程度及持续时间、硝酸甘油用量、中

医证候疗效以及西雅图心绞痛量表 (Seattle Angina Questionnaire, SAQ) 疗效均优于对安慰剂组 ($P<0.05$)。一项小样本研究^[29] 纳入了 20 例受试者, 疗程为 56 天, 发现与安慰剂组相比, 麝香通心滴丸组受试者 SAQ 评分升高 ($P<0.05$), 超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PL-A2) 水平降低 ($P<0.05$)。

2.2 不稳定型心绞痛 不稳定型心绞痛 (unstable angina, UAP) 是急性冠脉综合征的一种重要类型, 是由于冠状动脉粥样斑块破裂或侵蚀, 导致血小板聚集或冠脉痉挛, 以冠脉不完全闭塞为病理基础的临床综合征^[30]。若疾病进一步发展, 血栓完全闭塞冠状动脉血流, 可演变为 ST 段抬高型心肌梗死。UAP 的治疗包括积极控制危险因素、抗血小板、抗凝治疗以及血运重建^[30]。一项临床研究^[31] 表明, 与对照组 (西医常规治疗) 相比, 麝香通心滴丸组 (麝香通心滴丸 + 西医常规治疗) 治疗 2 周后 UAP 患者

心绞痛症状改善 ($P<0.05$), 观察 16 周后麝香通心滴丸组未发生急性心肌梗死, 而对照组有 3 例患者 (7.5%) 出现急性心肌梗死。

2.3 微血管心绞痛 微血管心绞痛 (microvascular angina, MVA) 是指患者存在心肌缺血的症状和 (或) 体征, 但冠状动脉造影显示无心外膜下阻塞性冠状动脉病变。MVA 患者常伴有冠状动脉微血管功能障碍 (coronary microcirculation dysfunction, CMD), 其发生心肌梗死、卒中和射血分数保留的心力衰竭等主要心脏不良事件的风险较高^[32]。因其病理生理机制复杂多样, 缺乏大型、随机、同质患者群体的研究, 当前还未出现充分循证证据支持的治疗方案, 西药治疗仍集中在 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝酸盐类、尼可地尔及他汀类传统药物^[33]。

网络药理学研究发现, 麝香通心滴丸可能通过抗炎、促进平滑肌细胞增殖和分化、调节细胞自噬以及脂质代谢等过程来发挥其治疗 MVA 的作用^[34]。动物实验发现, 麝香通心滴丸可通过调控线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放和 AKT / 糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 的磷酸化, 起到抗冠状动脉微栓塞的作用^[35]。对月桂酸钠诱导的 CMD 大鼠模型, 麝香通心滴丸可通过抗炎、抗细胞凋亡和抗氧化改善 CMD^[36]。对心肌缺血再灌注后的 CMD 猪模型, 麝香通心滴丸可通过沉默信息调节因子 1 (Sirtuin 1, Sirt1)、PPAR α 、过氧化物酶增殖激活受体- γ 共激活子-1 α (PPAR- γ coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 和细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 等发挥抗炎和调节能量代谢作用, 改善 CMD 和心功能^[37]。此外, 麝香通心滴丸可通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) / AKT / mTORC1 通路促进血管生成起到抗 CMD 的作用^[38]。一项研究^[39]纳入了 106 例 MVA 患者, 发现与对照组相比, 麝香通心滴丸组受试者的 SAQ 评分、冠脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 总有效率和平板运动试验运动时间增加。

2.4 冠状动脉慢血流 冠状动脉慢血流 (coronary slow flow, CSF) 是指冠状动脉造影未发现冠状动脉存在明显病变, 而血管远端血流灌注延迟的现象。其发病机制与冠状动脉内皮功能障碍、炎症反应、微血管储备功能异常、亚临床动脉粥样硬化以及血细胞和血小板异常等有关, 治疗以抗血小板聚集、扩张血管以及改善血管内皮功能为主^[40]。研究

表明, 麝香通心滴丸能通过抗炎、促进血管生成、改善内皮功能障碍及抗心肌细胞凋亡, 改善 CSF 和心功能^[41]。

一项多中心随机双盲研究^[42]纳入 200 例 CSF 患者, 发现与安慰剂相比, 麝香通心滴丸可有效改善患者冠脉血流速度, 特别是前降支和左回旋支血液流速得到显著改善, 且安全性良好。一项 RCT^[43]纳入 60 例 CSF 气虚血瘀痰浊阻滞证患者, 发现麝香通心滴丸联合常规治疗 6 个月后, 患者内皮素-1 (endothelin 1, ET-1) 和 hs-CRP 水平降低, NO 水平提高, 胸痛频率降低, 提示麝香通心滴丸能保护 CSF 患者血管内皮功能。舌下含服麝香通心滴丸起效迅速, 可有效改善患者血液流速。一项小样本研究^[44]选取 22 例 CSF 患者, 予 4 粒麝香通心滴丸舌下含服, 5 min 后重复行冠状动脉造影, 发现麝香通心滴丸治疗后患者心肌梗塞溶栓治疗血流顿数计数 (corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count, CTFC) 降低 ($P<0.05$), 提示麝香通心滴丸改善冠状动脉慢血流的即刻效应明显。应用麝香通心滴丸对 CSF 患者疗效观察研究^[45]发现, 麝香通心滴丸舌下给药 5 min 后患者微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 值较给药前显著改善。治疗 6 个月后, 麝香通心滴丸组患者加拿大心血管病学会心绞痛 (Canadian Cardiovascular Society, CCS) 分级和 SAQ 评分得到改善, 提示麝香通心滴丸可改善 CSF 患者的微血管功能, 减少心绞痛的发作。

2.5 冠脉血运重建术前后 经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 及冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是进行冠脉血运重建的重要方法, 但部分患者术后可能会出现冠脉慢血流、无复流、支架内血栓、血运重建后再发心绞痛、焦虑和抑郁等状况^[46]。一项涵盖 335 例 PCI 术后 CSF 患者的系统综述发现, 麝香通心滴丸可改善 CSF 患者 CTFC 值、冠状动脉血流再灌注分级 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)、射血分数和临床症状, 安全性良好^[47]。麝香通心滴丸联合西药常规治疗 (阿司匹林、氯吡格雷等) 可有效降低急性心肌梗死患者 PCI 术后血小板聚集率, 血液流变学指标 (全血低切黏度、全血高切黏度、血液黏度及红细胞沉降率)、外周血 Th1 细胞比例、Th2 细胞比例及 Th1/Th2、干扰素 (interferon, IFN)- γ 、IFN- γ / 白介素-4 (interleukin-4, IL-4) 水平, 提高 IL-4 水平, 且患者

再发心绞痛和支架内血栓形成的发生率降低^[48]。一项应用麝香通心滴丸对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 治疗影响的研究^[49]发现,使用麝香通心滴丸可使 PCI 术后 7 天时患者血清炎症因子水平下降(IL-6、TNF- α 、hs-CRP),术后 30 天时患者心功能显著改善,左室收缩末期容量和左室舒张末期容量降低,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)显著提高。一项单中心 RCT^[50]纳入了 118 例择期 PCI 的 UAP 患者,发现与对照组(双联抗血小板治疗)相比,麝香通心滴丸组(麝香通心滴丸+双联抗血小板治疗)受试者 PCI 术后 24 h 肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)降低($P<0.05$),术后 3 个月细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附因子-1(ascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、半乳糖凝集素(galectin)-3 和血小板微颗粒(platelet microparticles, PMPs)计数降低($P<0.05$),亚组分析表明麝香通心滴丸可抑制慢代谢者的残余血小板反应性。提示麝香通心滴丸具有抗血小板、抗炎和保护心脏的作用。一项小样本研究^[51]应用麝香通心滴丸治疗急性心肌梗死 PCI 术后患者,发现麝香通心滴丸联合替格瑞洛组患者的整体纵向应变值、HDL-C、apoA 高于替格瑞洛组,代谢组学研究发现与替格瑞洛组相比,联合用药组治疗后有 93 种差异代谢物发生了变化,主要与脂肪酸代谢途径相关。

2.6 心力衰竭 HF 是多种心血管疾病的终末状态,麝香通心滴丸在临床中也常用于 HF 的治疗。一项纳入 10 项 RCT 研究共 1 314 例患者的 Meta 分析^[52]发现,对慢性心力衰竭患者,使用麝香通心滴丸联合常规药物治疗 15 天~24 周,可有效改善患者 LVEF 和 6 分钟步行试验(6-minute walking test, 6MWT),降低 NT-proBNP 水平。一项 RCT 研究^[53]纳入了 140 例缺血性心力衰竭气虚血瘀证患者,试验组予麝香通心滴丸治疗,对照组予麝香通心滴丸安慰剂,疗程为 24 周,发现试验组临床总有效率、6MWT、LVEF、心输出量、左室重构指数等均高于对照组,NT-proBNP、转化生长因子- β 1、可溶性 ST2、基质金属蛋白酶-2、Lee 氏心衰评分以及 MLHFQ 评分均低于对照组。提示麝香通心滴丸可能通过调节心肌纤维化和血管再生因子,改善心室重构和心脏功能。2 项 RCT^[54, 55]发现,相较于仅服用常规西药和盐酸曲美他嗪片,在常规西药和盐酸曲美

他嗪片治疗基础上联用麝香通心滴丸,可以有效抑制 HF 患者的神经激素—细胞因子和炎症水平,抗左心室重构,改善心功能。

2.7 高血压病 高血压病是全球疾病负担的主要危险因素,也是首位致死原因^[56]。2 项 RCT^[57, 58]显示,麝香通心滴丸可降低高血压患者的 24 h 舒张压、白天舒张压、血清 I 型前胶原、III 型前胶原、透明质酸和层黏蛋白浓度水平,改善患者心肌纤维化,抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统。

2.8 麝香通心滴丸在老年 CVD 特殊人群中的应用 老年人群的 CVD 患病率较高,常合并糖尿病、慢性肾脏病等多种慢性疾病,因此其治疗存在一定的复杂性,无论选择保守治疗还是侵入性治疗,都更易出现并发症,且预后较差^[59]。研究表明,麝香通心滴丸可改善高龄冠心病合并肺部感染患者的临床症状,减少肺部啰音持续时间、退热时间、心绞痛发作次数和持续时间,抑制炎症反应^[60, 61]。对高龄非血运重建缺血性心肌病患者,麝香通心滴丸能提高患者运动耐力、生活质量和心功能^[62]。对老年 SAP 氯吡格雷抵抗患者,麝香通心滴丸能提高患者 SAQ 评分及二磷酸腺苷(adenosine diphosphatase, ADP)诱导的血小板抑制率,改善患者中医证候疗效和氯吡格雷抵抗^[63]。

3 麝香通心滴丸与其他疾病

3.1 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是遗传、环境、代谢等多重因素作用于不同环节引起脂质代谢异常的慢性炎症性血管病变^[64]。麝香通心滴丸已被证明可以通过调节脂质代谢,抗纤维化、炎症、氧化应激和凋亡等环节,稳定易损斑块,改善 AS 病变^[65, 66]。临床研究表明,相较于单用他汀类药物,麝香通心滴丸联合他汀类药物治疗颈动脉粥样患者 6 个月,可有效降低患者 TC、TG、LDL-C、hs-CRP、氧化低密度脂蛋白水平,升高 HDL-C,减少颈动脉斑块数,改善颈动脉内膜中层厚度^[67, 68]。

3.2 糖尿病心肌病 糖尿病心肌病的发生是由于糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗等,引起多种炎症途径激活和氧化应激增加,导致病理性心脏重构(包括心肌肥大和纤维化)以及心脏舒张和收缩功能障碍。目前,糖尿病心肌病的治疗方案侧重于优化血糖控制、降低脂质水平和抗氧化应激等^[69]。研究表明,麝香通心滴丸可上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、磷酸化血管内皮生长因子受体 2(phosphorylated vascular

endothelial growth factor receptor 2, p-VEGFR2) 和血管生成素-1 (angiogenin-1, Ang1) 等蛋白的表达, 促进心肌血管生成, 抗心肌细胞肥大, 改善 2 型糖尿病大鼠的心功能和心肌损害^[70]。对糖尿病心肌病大鼠模型, 麝香通心滴丸可上调血清 NO、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平, 下调 ET-1、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 抗氧化应激和炎症反应, 改善心肌重构和微循环功能障碍^[71]。

4 安全性 一项系统综述^[72] 纳入了 21 篇文献, 涉及 2 186 例冠心病患者, 疗程为 2 周~6 个月, 发现麝香通心滴丸联合常规治疗较常规治疗的不良反应发生率更低 (RR 0.45, 95%CI: 0.22~0.91, $Z=2.23$, $P=0.026$)。其中 11 篇文献 (52.38%) 监测了不良反应发生情况, 有 5 篇未观测到不良反应事件发生, 剩余 6 篇文献报道不良反应主要为头痛、头晕、恶心、腹泻、皮疹、心悸、乏力以及牙龈出血等, 未见严重不良反应。

5 结语 麝香通心滴丸已被《冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南》(2023 年)^[73]《冠状动脉粥样硬化中西医结合诊疗指南》(2023 年)^[74]《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》(2023 年)^[75]《心绞痛 (冠状动脉血运重建术后) 中西医结合诊疗指南》(2023 年)^[76] 等 20 部指南或专家共识推荐。麝香通心滴丸对心血管系统的保护作用是基于其多成分、多靶点、多途径的特点, 具有抑制炎症、氧化应激、凋亡及自噬, 改善能量代谢和微循环, 保护血管内皮及心肌细胞等作用, 可有效治疗多种心血管疾病, 安全性良好。但麝香通心滴丸的有效性和安全性还需要通过更多的大型、长随访时间的 RCT, 以及严格设计的药理研究进行检验, 以进一步增加其证据强度。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Semachew A. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 76 (25): 2982–3021.
- [2] 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.
- [3] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: evidence and potential mechanisms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (24): 2952–2966.
- [4] 潘婕, 周佳孟, 王晓梅, 等. 麝香通心滴丸联合常规治疗冠心病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (9): 2325–2332.
- [5] 秦小飞, 窦敏, 单迎光, 等. 麝香通心滴丸对冠状动脉微血管疾病患者微血管功能及生存质量的影响[J]. *中医学报*, 2023, 38 (4): 843–847.
- [6] 潘婕, 王志恒, 王晓梅, 等. 应用 Markov 模型对麝香通心滴丸联合西药常规治疗冠心病的药物经济学评价[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (7): 1832–1838.
- [7] 林珊. 基于 PI3K/Akt 信号转导通路探讨麝香通心滴丸抗心肌缺血物质基础和作用机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [8] 王伟, 刘星雨, 尚云龙, 等. 基于血清药物化学与网络药理学探究麝香通心滴丸治疗冠心病的机制[J]. *中成药*, 2020, 42 (10): 2768–2777.
- [9] 金辉辉, 杨千千, 王建方, 等. 基于 HPLC 特征图谱结合化学计量学的麝香通心滴丸质量研究[J]. *中药材*, 2020, 43 (7): 1667–1671.
- [10] Wu Q, Li H, Wu Y, et al. Protective effects of muscone on ischemia-reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138 (1): 34–39.
- [11] Du Y, Gu X, Meng H, et al. Muscone improves cardiac function in mice after myocardial infarction by alleviating cardiac macrophage-mediated chronic inflammation through inhibition of NF- κ B and NLRP3 inflammasome[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10 (12): 4235–4246.
- [12] Luo M, Yan D, Sun Q, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (4): 2994–3004.
- [13] Lu ML, Wang J, Sun Y, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates mechanical stress-induced cardiac injury via calcium sensing receptor-related pathway[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45 (6): 683–694.
- [14] Guo MQ, Xiao J, Sheng X, et al. Ginsenoside Rg3 mitigates atherosclerosis progression in diabetic ApoE^{-/-} mice by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 464.
- [15] Gao Y, Zhu P, Xu SF, et al. Ginsenoside Rg1

- inhibits PDGF-BB-induced VSMC proliferation via the eNOS/NO/cGMP pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108934.
- [16] 钟慧, 李带瑛, 王苏樱, 等. 丹参酮 II a 通过 NF- κ B 和 β -catenin 信号通路抑制血管钙化[J]. *生理学报*, 2022, 74 (6): 949–958.
- [17] Wang X, Wu C. Tanshinone II A improves cardiac function via regulating miR-499-5p dependent angiogenesis in myocardial ischemic mice[J]. *Microvas Res*, 2022, 143: 104399.
- [18] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 丹酚酸 A 激活 AKT/mTOR/4EBP1 通路缓解脂多糖诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡和氧化应激[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34 (1): 16–23.
- [19] 张一凡, 刘萍. 丹酚酸 B 通过 STAT3/NF- κ B 信号通路改善动脉粥样硬化小鼠及 RAW264.7 细胞炎症反应[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38 (1): 141–147.
- [20] Song T, Chu X, Zhang X, et al. Bufalin, a bufanolide steroid from the parotoid glands of the Chinese toad, inhibits L-type Ca^{2+} channels and contractility in rat ventricular myocytes[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31 (3): 340–346.
- [21] Díaz HS, Andrade DC, Toledo C, et al. Inhibition of brainstem endoplasmic reticulum stress rescues cardiorespiratory dysfunction in high output heart failure[J]. *Hypertension*, 2021, 77 (2): 718–728.
- [22] Hanafi NI, Kadir SHSA, Mohamed AS, et al. Ursodeoxycholic acid regulates caspase-9 and ROS production in protecting cardiomyocytes against hypoxia[J]. *Jurnal Teknologi*, 2017, 79 (2): 89–96.
- [23] Gao J, Yuan G, Xu Z, et al. Chenodeoxycholic and deoxycholic acids induced positive inotropic and negative chronotropic effects on rat heart [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394 (4): 765–773.
- [24] Wang J, Zhang J, Lin X, et al. DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 151: 3–14.
- [25] Wu X, Liu L, Zheng Q, et al. Protocatechuic aldehyde protects cardiomyocytes against ischemic injury via regulation of nuclear pyruvate kinase M2 [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11 (11): 3553–3566.
- [26] Joshi PH, De LJA. Diagnosis and management of stable angina: A review[J]. *JAMA*, 2021, 325 (17): 1765–1778.
- [27] 夏海江. 麝香通心滴丸联合常规西药治疗冠心病稳定型心绞痛临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54 (8): 64–67.
- [28] 王振兴. 麝香通心滴丸治疗痰热瘀阻型冠心病稳定型心绞痛的临床疗效评价[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [29] 陈晶晶. 麝香通心滴丸对稳定型心绞痛(痰热瘀阻型)患者及 AS 模型大鼠 Lp-PLA2 的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [30] Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: A review[J]. *JAMA*, 2022, 327 (7): 662–675.
- [31] 睢伟. 麝香通心滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2011, 13 (9): 177–178.
- [32] Aldiwani H, Mahdai S, Alhatemi G, et al. Microvascular angina: Diagnosis and management[J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16: e46.
- [33] Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (44): 4592–4600.
- [34] Chang C, Ren Y, Su Q. Exploring the mechanism of Shexiang Tongxin dropping pill in the treatment of microvascular angina through network pharmacology and molecular docking[J]. *Ann Trans Med*, 2022, 10 (18): 983.
- [35] Ding Y, Zhu HY, Zhang LZ, et al. Shexiang Tongxin Dropping Pill reduces coronary microembolization in rats via regulation of mitochondrial permeability transition pore opening and AKT-GSK3 β phosphorylation[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27 (7): 527–533.
- [36] Liu H, Zhao J, Pan S, et al. Shexiang Tongxin dropping pill protects against sodium laurate-induced coronary microcirculatory dysfunction in rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41 (1): 89–97.
- [37] 姚玉斯, 曾智桓, 赵艳群, 等. 麝香通心滴丸改善猪心肌缺血再灌注后冠脉微循环和心功能[J]. *南方医科*

- 大学学报, 2020, 40 (6): 899-906.
- [38] Lu X, Yao J, Li C, et al. Shexiang Tongxin Dropping Pills promote macrophage polarization-induced angiogenesis against coronary microvascular dysfunction via PI3K/Akt/mTORC1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 840521.
- [39] 贡玉苗, 司靓, 郭晓菊, 等. 麝香通心滴丸治疗微血管心绞痛的疗效及临床安全性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13 (5): 577-579, 583.
- [40] 剡冬冬, 张钰. 冠状动脉慢血流研究新进展[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34 (3): 309-312.
- [41] Bai Y, Zhang M, Peng S, et al. Efficacy of Shexiang Tongxin Dropping Pills in a swine model of coronary slow flow[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 913399.
- [42] Liang C, Li N, He Z, et al. The efficacy and safety of Shexiang Tongxin dropping pill for angina patients with coronary slow flow: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81 (8S): 1174.
- [43] 李燕伟. 麝香通心滴丸对冠状动脉慢血流气虚血瘀痰浊阻滞证患者血管内皮保护作用的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [44] Wang SH, Chu L, Xu Z, et al. Effect of Shexiang Tongxin Dropping Pills on the immediate blood flow of patients with coronary slow flow[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25 (5): 360-365.
- [45] 唐伟良, 吴颖, 赵晶晶, 等. 麝香通心滴丸对冠状动脉慢血流的改善作用[J]. *临床医学进展*, 2020, 10 (2): 111-117.
- [46] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (2): e21-e129.
- [47] 韩松洁, 张晓雨, 张立晶, 等. 麝香通心滴丸对 PCI 术后患者慢血流的临床证据评价[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20 (10): 1772-1777.
- [48] 张智, 聂晓霞. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后麝香通心滴丸联合氯吡格雷治疗对血小板聚集率、血液流变学及辅助性 T 细胞 1/2 平衡的影响[J]. *世界临床药物*, 2020, 41 (6): 444-450.
- [49] 郑云涛, 邓兵, 郑望, 等. 麝香通心滴丸对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者炎症因子及心功能的有益作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2021, 48 (2): 116-119.
- [50] Lin YJ, Jiao KL, Liu B, et al. Antiplatelet and myocardial protective effect of Shexiang Tongxin Dropping Pill in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial[J]. *J Integ Med*, 2022, 20 (2): 126-134.
- [51] Nan L, Peng L, Jinxia Z, et al. Musk Tongxin Dripping Pills for treating ticagrelor in patients after percutaneous coronary intervention: Echocardiography combined with untargeted metabolomics[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 731734.
- [52] 权力, 张艳达, 赵健, 等. 麝香通心滴丸联合常规药物治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (5): 508-514.
- [53] 吴刚, 余德龙, 李磊, 等. 麝香通心滴丸对缺血性心力衰竭心肌纤维化和血管再生的影响机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (1): 141-146.
- [54] 吴刚, 胡立群. 麝香通心滴丸联合盐酸曲美他嗪对缺血性心力衰竭患者神经激素—细胞因子及左心室重构的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46 (4): 677-680.
- [55] 吴刚, 宋玉华, 胡立群. 麝香通心滴丸联合盐酸曲美他嗪对缺血性心力衰竭(气虚血瘀证)炎症因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23 (23): 188-193.
- [56] Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1223-1249.
- [57] 俞军海, 曹盛盛, 陈檀琦, 等. 麝香通心滴丸对高血压心肌纤维化的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34 (7): 1694-1696.
- [58] 吴琪, 俞军海, 曹盛盛, 等. 麝香通心滴丸对高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34 (6): 1351-1353.
- [59] 王增武. 老年心血管病多学科诊疗共识[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19 (11): 1-32.
- [60] 王建爱, 胡建秀, 手蕾, 等. 麝香通心滴丸治疗高龄冠心病并肺部感染患者的疗效及对 IL-6、PCT 水平的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20 (8): 830-833.

- [61] 杨娜.麝香通心滴丸治疗老年冠心病心绞痛合并肺内感染疗效观察[J].慢性病学杂志, 2019, 20(4): 546-547.
- [62] 秦忠心, 宋波, 谢建, 等.麝香通心滴丸联合盐酸曲美他嗪片对高龄非血运重建缺血性心肌病患者的临床疗效观察[J].中国临床医生杂志, 2018, 46(8): 910-912.
- [63] 陈永忠, 陈慧, 林秀明, 等.麝香通心滴丸干预老年慢性稳定性心绞痛氯吡格雷抵抗 40 例[J].福建中医药, 2017, 48(5): 57-59.
- [64] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [65] Xiong M, Jia C, Cui J, et al. Shexiang Tongxin Dropping Pill attenuates atherosclerotic lesions in ApoE deficient mouse model[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 159: 84-92.
- [66] 王怡, 牛子长, 何斌, 等.麝香通心滴丸对稳定动脉粥样硬化斑块的机制研究[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1083-1086.
- [67] 黄玉玮, 张晓宏, 李楠.麝香通心滴丸合用匹伐他汀治疗颈动脉粥样斑块易损斑块的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(11): 1309.
- [68] 傅永平, 钟慧婷.阿托伐他汀联合麝香通心滴丸治疗颈动脉粥样硬化的疗效观察[J].浙江医学, 2015, 37(7): 604-605, 613.
- [69] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17: 585-607.
- [70] 崔鑫钰, 白亚利, 吴晏.麝香通心滴丸促进血管生成改善 2 型糖尿病大鼠心功能[J].中国中药杂志, 2022, 47(23): 6476-6484.
- [71] Zhao J, Zhou Y, Liu H, et al. Effect of Musk Tongxin Dropping Pill on myocardial remodeling and microcirculation dysfunction in diabetic cardiomyopathy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021: 6620564.
- [72] 潘婕, 周佳孟, 王晓梅, 等.麝香通心滴丸联合常规治疗冠心病有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国中药杂志, 2021, 46(9): 2325-2332.
- [73] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会. 冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南[EB/OL]. (2023-05-31) [2023-06-10]. <https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/>.
- [74] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会. 冠状动脉粥样硬化中西医结合诊疗指南[EB/OL]. (2023-05-31) [2023-06-10]. <https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/>.
- [75] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[EB/OL]. (2023-05-31) [2023-06-10]. <https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/>.
- [76] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会. 心绞痛(冠状动脉血运重建术后)中西医结合诊疗指南[EB/OL]. (2023-05-31) [2023-06-10]. <https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/>.

(收稿: 2023-06-14 在线: 2023-09-28)

责任编辑: 赵芳芳