

· 学术探讨 ·

冠心病的治疗性血管新生与活血化瘀

段 练 熊兴江 王 阶

摘要 治疗性血管新生 (therapeutic angiogenesis) 是冠状动脉硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 治疗的新策略。而活血化瘀治法对于 CAHD 的基础研究和临床试验均有肯定疗效。用活血化瘀治法研究 CAHD 治疗性血管新生这一新的命题, 可能会为 CAHD 的治疗提供更佳的治疗方案。笔者回顾活血化瘀药对 CAHD 治疗性血管新生的相关理论及新近研究, 在病证结合的基础上从活血化瘀复方、单味药以及中药活性成分的基础实验和临床研究及其作用机制等角度探讨活血化瘀中药对 CAHD 治疗性血管新生现状与成就, 为今后的研究提供一定的借鉴。

关键词 冠心病; 治疗性血管新生; 活血化瘀

Activating Blood Circulation to Remove Stasis and Therapeutic Angiogenesis of Coronary Heart Disease DUAN Lian, XIONG Xing-jiang, and WANG Jie Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China

ABSTRACT Therapeutic angiogenesis comes into sight as a new strategy for coronary atherosclerotic heart disease (CAHD). The therapeutic method of activating blood circulation to remove stasis has shown confirmative effect upon both fundamental researches and clinical trials of CAHD. Thus, the new proposition may provide a better treatment plan for CAHD to study on therapeutic angiogenesis with the therapeutic method of activating blood circulation to remove stasis. The author reviewed relevant theories and the latest researches, on the basis of combining diseases identification and syndrome typing, discussed the state quo and achievement of therapeutic angiogenesis in CAHD by Chinese herbal medicines (CHM) of activating blood circulation to remove stasis from fundamental and clinical researches and action mechanisms from standpoints of Chinese herbal compounds, single Chinese herb, effective herbal chemical composition, thus providing references for future researches.

KEYWORDS coronary heart disease; therapeutic angiogenesis; activating blood circulation to remove stasis

冠状动脉硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 是冠状动脉发生并形成粥样硬化病灶, 引起心肌缺血缺氧直至心肌细胞死亡的严重疾病。目前, 主要的治疗方法包括药物治疗、介入治疗和冠状动脉旁路移植术。包括 β -阻滞剂, 钙离子阻滞剂在内的药物治疗对于 CAHD 早期效果显著, 但对于严重管腔狭窄的 CAHD 患者作用有限; 介入治疗虽能明显改善症状, 延长部分患者寿命, 但介入术后 1 年内再狭窄发生率高达 33%, 1 年后再次狭窄率会更高^[1]; 而血管旁路移植术也存在术后疤痕增大可

能及进行性动脉粥样硬化性闭塞的问题^[2,3]; 另外, 对于冠脉远端的弥漫性病变、多支病变且不能耐受手术的患者, 以及传统治疗方法疗效不佳的患者, 尚缺乏有效的治疗手段。因此, 促进缺血心肌区域侧支循环的建立健全和动脉血管的新生, 即治疗性血管新生 (therapeutic angiogenesis) 这一针对 CAHD 治疗新策略, 已经成为近年来国内外心血管病学界的研究热点。

1 治疗性血管新生概述

“治疗性血管新生”的概念, 是 Isner JM^[4] 在 1990 年提出, 即“药物促进的心脏自身搭桥”。其过程包括血管生成 (angiogenesis), 动脉生成 (arteriogenesis) 和血管发生 (vasculogenesis)。血管生成^[5] 是指毛细血管网的形成, 其基本步骤包括: 血管

作者单位: 中国中医科学院广安门医院心内科 (北京 100053)

通讯作者: 王 阶, Tel: 010-88001817, E-mail: wangjie0103@

yahoo.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.11.1561

通透性增加,产生蛋白水解酶,促进血管内皮细胞有丝分裂,内皮细胞从基底膜上迁移到血管周围间隙,粘附、聚集、重构为三维管腔,并与周围血管融合,构成血管环或血管网;继续分化,中介诱导因子进入血管壁,使血管壁稳定成熟。缺血缺氧会造成血管通透性增加,是血管生成的重要启动因素。动脉生成^[6]是指先前相互连接的微小血管逐渐形成具有传导功能的大血管,以代偿闭塞血管功能的过程。在一条狭窄的主要动脉上,相互连接的微小血管切应力增加是动脉生成的起始因素。增加的切应力导致细胞支持因子的增多以循环单核细胞。随后,单核细胞的刺激导致周围动脉的增生扩散,并提供几种必需的细胞活素和生长因子,最终形成可以传导的大动脉。血管发生^[7]是指成血管细胞分化直接生成血管的过程,是血管从无到有的过程。其起始步骤是成血管细胞向远处迁移、定向排列,随后细胞出芽,相互连接形成多边形,多个的多边形相互连接形成原始的网络样结构。过去认为,血管发生仅发生在胚胎发育期,后来,人们从外周血中分离出内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),并获得 EPCs 进入激活的血管新生位点的实验证据^[7],因而改变了这一观点。

在正常的生理状态下,机体内的血管一经生成就保持高度稳定性,但受到许多具有正向或负向调节性质的关键生长因子调控,血管新生的启动仅随着生长因子所产生刺激信号的出现开启短暂时间,然后就关闭,从而使得血管的生长与退缩维持着动态的平衡状态。血管新生的重要介质主要包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。而目前研究最广泛的生长因子是 VEGF 和 FGF。VEGF 是一种特异作用于内皮细胞的强有力的促有丝分裂剂,可由许多细胞产生和分泌,具有强大的促血管生成作用。低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor, HIF-1 α)是 VEGF 的重要转录调节因子^[8,9],可通过上调 VEGF mRNA 的表达促进血管新生^[10]。然而,HIF-1 α 在常氧状态下极不稳定^[11],容易被降解,抑制 HIF-1 α 的降解、促进其合成及诱导 VEGF 基因表达,对于调控血管新生等低氧应答反应具有重要意义。FGF 是一组对中胚层来源的细胞有强烈促进增殖和分化作用的细胞生长调节因子。目前已知 FGF 家族有 9 种,其中最主要、分布最广泛和研究最多的是碱性成纤维细胞生长因子

(bFGF)^[12]。对血管内皮细胞和血管平滑肌细胞均有强烈的促有丝分裂作用。IGF-1 作为有丝分裂促进剂,独立作用于心血管系统,并与其他生长因子一起协同促进多种细胞的分化成熟。PDGF 可诱导内皮细胞趋化和刺激内皮细胞分裂增生,促进内皮细胞分化,彼此相连形成开通的毛细胞血管。

治疗性血管新生对一些不具有冠脉介入治疗或无法接受术后再狭窄的患者提供了新的治疗策略^[13]。西医治疗方式主要有直接应用生长因子、基因治疗、骨髓移植等方法。长达 10 年的临床前研究为临床试验奠定了基础,国际上已开始了相关临床研究^[14]。1998 年美国心脏协会第 71 届科学会议上报告直接将重组人 VEGF 基因注入缺血心肌,在 16 例严重冠心病患者中取得较好疗效^[13]。1999 年 3 月举行的美国心脏学院第 48 届学术年会上, HenryTD 等报告了重组人 VEGF 基因治疗性血管生成的大型、双盲、安慰剂对照临床试验的结果,却显示 VEGF 基因治疗的作用与安慰剂组相同。单一基因治疗的效果可能达不到理想的治疗效果。在大规模、双盲、随机的临床试验阶段,也证明这些治疗手段得到了一定程度上的症状改善,但并没有显示出能提高心肌耐受,心肌灌注以及延长寿命的作用^[15,16]。虽然具有令人振奋的疗效线索,但整体效果与一个新药的批准规定和临床承认仍有很大的差距。另一方面,虽已证实国外直接外源性 VEGF 和 FGF 注射(局部动脉灌注、肌肉注射、动静脉注射、渗透泵心腔外注射,经皮剑突下心包注射)能够促进侧枝循环,但是其疗效的稳定型、安全性以及可操作性都有待进一步研究。而中医药因其独特的理论体系以及悠久的临床研究历史,为该领域的研究开辟了崭新视角。

2 活血化瘀中药在治疗性血管新生中的应用

CAHD 属中医学“胸痹”、“心痛”、“真心痛”等范畴,20 世纪 70 年代认为其病机主要为气滞血瘀,不通则痛所致的实证。80 年代以后,逐渐认识到其基本病机为本虚标实,本虚为脏腑亏虚,主要表现为心气虚(阳虚)、心阴虚,标实则为瘀血、痰浊、气滞、寒凝,而以瘀血为主^[17]。最新的流行病学调查显示:血瘀证在 CAHD 中所占比例最大,是 CAHD 最主要的证型之一^[18,19]。而活血化瘀是 CAHD 的重要治则治法,活血中药在治疗缺血性疾病上有着较好的临床疗效,其作用是多途径的^[20,21]。不仅能够改善心绞痛症状,提高生存质量,而且能起到抗炎、改善血管内皮功能、抑制缺血再灌注损伤、减少氧自由基产生、抑制血小板聚集和抗血栓的作用^[22],从

而改善预后。在传统中医药的研究中,活血化瘀中药对症状改善,证候积分,心电图改善,血液特性,扩张冠状动脉关注较多。近年来,中医药对治疗性血管新生研究受到关注并取得进展。

2.1 复方 大量临床和实验研究表明“补气活血、化瘀生新”等治法可能通过促进缺血区心肌血管新生而起到治疗作用。新近的临床研究表明^[23],以补气活血为治法的保心汤(党参、黄芪、山楂、葛根、丹参各 15 g,白术、茯苓、川芎各 10 g,桃仁 12 g,红花 5 g)可以提高稳定性心绞痛患者的血浆 VEGF 和 bFGF 浓度,从而促使冠脉侧支循环的形成,心肌缺血缺氧状态改善。而另一项研究中^[24],对行冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)患者术后服用心脉通胶囊(由吉林红参、三七、大黄、白芍、地龙干、枳壳等组成),发现其有促进循环 VEGF 表达的作用。说明具有益气活血功效的心脉通胶囊可能具有诱导新生血管的形成,增加侧支血管的形成,改善梗塞区血流供应的作用。另一学者从病证结合的角度进行研究^[25],通过辨证确定了痰瘀互结证的 60 例 CAHD 稳定型心绞痛患者,服用以行气活血化痰为治法的冠心通脉汤(当归、生地各 20 g,桃仁 15 g,红花 10 g,枳壳、赤芍 10 g,柴胡 5 g,炙甘草 8 g,桔梗 10 g,川芎 10 g,牛膝 10 g,瓜蒌 15 g,薤白 10 g,半夏 8 g,丹参 20 g)治疗,结果中药结合西药治疗组血清 VEGF 的含量较治疗前明显升高,较单一西药治疗组有明显差异。

同时活血化瘀中药在治疗性血管新生的基础研究方面也取得进展。在动物研究中^[26,27],血府逐瘀汤能明显缩小心肌梗死大鼠的梗死面积,促进缺血心肌血管的新生,能明显增加心梗边缘区内皮细胞数和微血管数目,对缺血心肌具有保护作用。另有桃红四物汤^[28],舒脉胶囊(由黄芪,丹参,三七,水蛭,土鳖虫,瓜蒌皮和麝香组成)^[29],芪参益气方(由黄芪,丹参,三七和降香组成)^[30]等多种活血药对冠心病血管新生的动物研究,选取毛细血管密度、VEGF、bFGF 的表达等为指标,实验证明,活血化瘀复方可提高血管密度,增强血管内皮因子的表达,从而促进血管新生。鸡胚绒毛尿囊膜模型(CAM)简单、方便、观察指标明确,是目前常用的促血管生成药物的体内模型。由陈可冀院士主持的活血化瘀中药对 CAM 血管生成的影响^[31]是其中具有代表性的研究。在基本治法“益气活血”“活血化瘀”的基础上,选择益气活血药的代表——当归补血汤,活血化瘀药物的代表——血府逐瘀汤,所选复方及 bFGF 皆有促进 CAM 新生血管生成的作用,作

用效果无显著差异。另外,还观察了单味药汤剂(赤芍、当归、红花、川芎、丹参、黄芪)在治疗性血管新生的作用,并与复方活血化瘀汤、当归活血汤及芍药胶囊进行比较。其中,丹参及当归补血汤、血府逐瘀汤、芍药胶囊(由川芎总酚和赤芍总苷按 0.11:0.14 组成)等复方在血管生成及血管计数方面,与对照组有明显差异,与阳性对照药 bFGF 的作用相当;中药复方的作用优于丹参之外的其他单味中药。验证了活血化瘀中药在治疗缺血性疾病上有着较好的临床疗效。

在离体实验中,人脐静脉血管内皮细胞 ECV304 是研究血管新生的常用模型。它具有的内皮细胞的特征,提示我们 ECV304 细胞可作为一般模型、工具或靶向用于生物医学和药学研究^[32]。活血方剂四妙勇安汤(由金银花、玄参、当归、甘草组成)^[33],化脉通注射液(主要由川芎、降香等组成)^[34]利用人脐静脉内皮细胞 ECV304 模型进行研究,发现活血化瘀中药可提高 DNA 合成期细胞所占的比例,使具有 DNA 复制潜能的细胞增加,成为“感受态”细胞,同时增强 VEGF mRNA 表达,促进内皮细胞的增殖。说明活血化瘀药可能是通过诱导 VEGF 表达或调节细胞周期的途径参与了对 ECV304 增殖的影响,以促进新生血管的生成和缺血损伤组织的修复。

2.2 单味药 有学者^[35,36]研究红景天对人脐静脉血管内皮细胞 ECV304 实验中,将与血管生长有关的因子可以分为 3 类:一类是主要作用与内皮细胞的 VEGF 和血管生成素家族;第二类是可以广泛作用于各种细胞的生长因子、细胞因子和趋化因子,以 FGF 为代表,它们促血管生长的作用是直接作用靶细胞产生的;第 3 类主要是一些炎症因子,如 TGFb、TNFa 等,它们促血管生长的作用主要是通过刺激内皮细胞、巨噬细胞等释放第二类因子来完成的。并实验证明:红景天不仅可以促进内皮细胞 VEGF 和 FGF 的表达,进一步发现它对细胞外基质降解的相关酶和因子也有影响,对许多与炎症有关的因子如 TNFa、TGFb 等也有作用。也就是说,红景天作用于内皮细胞,使各种因子的基因表达发生改变,除了在促进和抑制的因子之间存在相互作用,在促血管生长的这些因子之间也存在交互作用,相互影响,形成复杂的网络,共同参与血管新生的过程。

2.3 中药活性成分 2001 年,吴旭等^[37]最先在国内开始了活血化瘀药对冠心病治疗性血管新生的研究,选取活血化瘀药牛膝有效成分蜕皮甾酮(ecdysterone, EDS),利用冠状动脉左前降支结扎致大鼠心肌梗死模型,腹腔注射 EDS,连续 7 天。发现 EDS 对

心肌梗死大鼠梗死面积、冠脉血流量、毛细血管密度、VEGF 表达量的影响皆有显著影响。另有对三七提取物^[38], 赤芍 801^[39] 等的研究, 均证实可提高血管密度, 增强血管内皮因子的表达, 从而促进血管新生。

而一项针对活血化瘀剂桃红四物汤的主要活性成分红花黄色素 A (hydroxylsafflor yellow A, HSYA) 的研究证明 HSYA 能提高低氧情况下内皮细胞的存活力, 促进 VEGF mRNA 及其蛋白的表达, 提高 HIF-1 α 的聚集和转录^[40]。通过 VEGF/VEGF 受体促进内皮细胞增殖, 从而促进血管新生。而另有活血化瘀药阿魏、川芎的提取物阿魏酸^[41] 能促 ECV304 增殖, 上调 VEGF mRNA 表达, 并且具有明显的量效依赖关系^[42]。阿魏酸可能是通过诱导 VEGF 表达的途径参与了对 ECV304 增殖的调节, 从而实现促内皮细胞增殖的作用, 可能对新生血管的形成, 血管组织重构等具有重要意义。

活血化瘀中药对 CAHD 治疗性血管新生的研究虽开始较晚, 但从复方、单味药和中药活性成分多个方面已有成果, 并从细胞、动物、临床试验多个层次进行研究, 证明了其对血管新生的作用, 并探讨了其可能的作用机制。血供正常是治疗缺血性疾病的基础, 而血运通畅恰恰是血供正常的前提。中医药在治疗性血管新生方面, 既可以促进血管的新生, 同样通过“化瘀”治法, 在通畅血管方面也发挥了积极的作用。

3 展望

血瘀证与活血化瘀研究一直是传统中医药学和中西医结合在 CAHD 研究中最为活跃的领域。CAHD 无论虚实, “心脉瘀滞、不通则痛” 总是其病因病机的一个重要方面^[43]。而利用活血化瘀之法达到治疗性血管新生的目的, 正是化瘀生新的绝佳对应。清·唐容川在其所著《血证论》一书中详细论述了祛瘀与生新的密切关系, 告诫人们不要把“祛瘀”和“生新”分别独立开来。“盖瘀血去新血已生, 新血生瘀血自去, 其间初无间隔知此, 则知以去瘀为生新之法, 并知以生新为去瘀之法”, “须知瘀血之去, 乃新血日生”。而新近的研究, 无论是从细胞, 动物, 临床试验也为此结论提供了客观证据。代表性中药包括红景天、当归补血汤、血府逐瘀汤等, 已在基础实验以及临床试验上取得了令人欣喜的成果。促血管新生疗效指标虽不及直接应用生长因子, 但差异已很小。进一步提取中药的有效成分, 可有望与生长因子疗法疗效相当, 而且在安全性和性价比方面显示出一定的临床价值。因此, 我们认为, 活血化瘀研究不仅可以“祛瘀”, 更能“生新”。

活血化瘀中药治疗是否有潜在不良反应发生的可

能? 上世纪 70 年代, Folkman 已经开始血管新生的研究, 但方向是肿瘤与血管新生的关系。在进行治疗性血管新生的研究时, 不可忽视血管生成源性疾病的潜在危险, 如肿瘤形成和转移、糖尿病患者视网膜病变, 关节炎的加重等。而血管生长因子在治疗性血管新生方面也有不良反应的发生, 主要有两类: 一类是由某种特定的血管生长因子所引起的, 如 VEGF 所致的组织水肿, FGF 所致的膜性肾病^[44]; 另一类与促血管新生作用有关, 包括潜在肿瘤的发生, 增殖性视网膜病的恶化以及促进粥样斑块的形成和不稳定。虽然在目前临床试验中所出现的不良反应主要是与剂量有关的短暂低血压反应。但是这些试验的随访期均较为短暂, 其远期安全性问题仍需有待进一步证实。新近的实验研究^[45-50] 表明无论是红景天还是桃红四物汤等对心血管的调节都有双向性, 不仅没有促进斑块血管生长, 反而干预斑块内的 VEGF 表达, 使斑块内新生血管面积 (以内皮细胞抗原 CD34 标记) 显著减少, 抑制斑块内血管新生。中医药有其多器官靶向, 多向调节的特点。在 CAHD 的治疗中, 对不同机制的血管新生有各自的作用。亦或相应中药在影响粥样斑块内的基质代谢、炎症反应时, 能抑制斑块生长而使其稳定, 本身就可抑制斑块内血管新生。这些都可能是中医药在促进血管新生的同时稳定斑块的双向性作用机制。

活血化瘀中药作用于血脉促血管生成治疗 CAHD 的同时, 在动脉粥样硬化进程中的地位和作用值得探讨。但推测能从中医药多靶点, 多作用的特点得到解释, 并可以由此展开研究。但就其他不良反应, 中医药虽有其双向调节的特点, 理论上不会导致上述反应, 但临床试验较少, 研究点集中在对血管生长效果的研究, 未关注此方面, 且临床患者病情复杂, 服用药物及影响因素较多, 难以进行系统的不良反应研究, 故尚缺乏证据排除其可能导致的不良反应。今后可从基础实验入手, 逐渐扩展到临床试验, 控制单因素, 研究其不良反应的可能性。

CAHD 的发展与遗传和多种因素有关。也有观点认为, 因血管生长的调节因素既来自局部, 更多地受制于全身的调节, 应该将对 CAHD 危险因素的关注转移到对 CAHD 危险人群, 这与中医倡导的“整体观念”不谋而合。所以基于“病证结合方证相应”模式的治疗可能获得最大收益^[51]。近年来, 活血化瘀中药及复方对治疗性血管新生的临床价值方兴未艾并逐渐得到认可。研究证实, 活血化瘀中药可以显著提高血清 VEGF、bFGF 水平, 改善侧支循环。活血化瘀中药促血管生成的效果已经有一定结果, 由陈可冀院士主持

的活血化瘀中药对治疗性血管新生的横向比较对于新药的研发方向有启发意义。在今后的研究工作中,还需要进一步借鉴循证医学理念,开展大样本、多中心、长期动态随访的随机双盲对照临床试验以客观评价中医药的临床疗效以及是否会有不良反应。尤其要加强远期疗效观察、卫生经济学评价及心血管终点事件的随访,得到最大获益可能,为中医药对 CAHD 治疗性血管新生提供循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Braim M, Rahel, Maarten J, Suttorp, Gert J, Laarman, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the primary stenting of occluded native coronary arteries (PRISON) study [J]. *Am Heart J*, 2004, 147(5): 17-20.
- [2] Jean L. Rouleau. New and emerging drugs and device therapies for chronic heart failure in patients with systolic ventricular dysfunction [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(3): 296-301.
- [3] Hayward PA, Zhu YY, Nguyen TT, et al. Should all moderate coronary lesions be grafted during primary coronary by pass surgery? An analysis of progression of native vessel disease during a randomized trial of conduits [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(1): 140-148.
- [4] Isner JM, Rosenfield K, Losordo DW, et al. Percutaneous intravascular US as adjunct to catheter-based interventions: preliminary experience in patients with peripheral vascular disease [J]. *Radiology*, 1990, 175(1): 61-70.
- [5] O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastasis by a Lewis lung carcinoma [J]. *Cell*, 1994, 79: 315.
- [6] Niels van Royen, Jan J. Piek, Ivo Buschmann, et al. Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 49(3): 543-553.
- [7] Takayuki Asahara, Haruchika Masuda, Tomono Takahashi, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization circulation research [J]. *Circ Res*, 1999, 85(3): 221-228.
- [8] Tirziu D, Simons M. Angiogenesis in the human heart: gene and cell therapy [J]. *Angiogenesis*, 2005, 8(3): 241-251.
- [9] Fong GH. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(2): 121-140.
- [10] Liu Y, Cox SR, Morita T, et al. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer [J]. *Circ Res*, 1995, 77(3): 638-643.
- [11] Liu LX, Lu H, Luo Y, et al. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(4): 908-914.
- [12] Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors [J]. *Science*, 1987, 235(4787): 442-447.
- [13] Hocke I. Angiotropin treatment prevents flap necrosis and enhances dermal regeneration in rabbits [J]. *Arch Surg*, 1989, 124(6): 693-698.
- [14] 戴瑞鸿, 李勇. 冠心病心肌缺血的治疗性血管生成与中医药 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(3): 163.
- [15] Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: a double-blind, randomized, controlled clinical trial [J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 788-793.
- [16] Kleiman NS, Califf RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. *American College of Cardiology* [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 310-325.
- [17] 徐浩, 陈可冀. 中西医结合防治冠心病研究的难点与对策 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(7): 647-649.
- [18] 任毅, 陈可冀, 张敏州, 等. 405 例冠心病患者冠状动脉造影结果与中医证型的相关性 [J]. *中医杂志*, 2010, 8: 725-728.
- [19] 陈可冀, 任毅, 张敏州, 等. 冠心病中医证型与大内皮素、N 末端脑钠肽的相关性 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(1): 207-209.
- [20] Wang J, Xiong XJ. Current situation and perspectives of clinical study in integrative medicine in China [J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 268542.
- [21] 陈可冀, 史载祥主编. 实用血瘀证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 120-203.
- [22] 王阶, 李霖, 杨戈, 等. 活血化瘀药对不稳定性心绞痛患者纤溶活性的影响 [J]. *世界科学技术—中医药现代化思路与方法*, 2009, 11(2): 234-237.
- [23] 邢之华, 易亮, 刘卫, 等. 保心汤对稳定型心绞痛患者血管新生相关因子的影响 [J]. *中国康复*, 2006, 21(1): 21-22.

- [24] 孟君,冯君,丘瑞香,等. 心脉通胶囊对急性心肌梗塞患者血管内皮生长因子表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2002,19(2): 88-90.
- [25] 孙秀业. 冠心通脉汤治疗冠心病心绞痛疗效观察及对 IL-6、VEGF 水平影响的研究[D]. 辽宁:辽宁中医药大学, 2011.
- [26] Wang J, Xiong XJ. Outcome measures of Chinese herbal medicine for hypertension: an overview of systematic reviews [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 697237.
- [27] 苏剑峰,张秋雁,王权礼,等. 血府逐瘀汤对心肌缺血大鼠心肌梗死面积及缺血心肌血管新生影响的研究[J]. 中医研究, 2011,24(1): 15-17.
- [28] 刘竹青,彭代银,尹登科. 桃红四物汤及其活性成分对血管内皮细胞作用研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2012,31(1): 78-80.
- [29] 尹慧秋. 舒脉胶囊对缺血心肌大鼠促血管新生及改善左室重构作用的实验研究[D]. 山东:山东大学, 2009.
- [30] 张玲. 芪参益气方促血管新生机制及抗心肌缺血作用研究[D]. 浙江:浙江大学, 2011.
- [31] 高冬,宋军,胡娟,等. 活血化瘀中药对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 912-915.
- [32] 吴其夏,邱劲. ECV30 细胞可作为一般模型、工具或靶用于生物医学和药学研究[J]. 中国病理生理杂志, 2004,20(1): 139-142.
- [33] 王筠,袁卓,张军平. 四妙勇安汤对人脐血管内皮细胞 ECV304 的增殖作用[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(9): 1818-1820.
- [34] 王筠,袁卓,田菲,等. 化通脉注射液对人脐静脉血管内皮细胞 ECV304 增殖的影响[J]. 天津中医药, 2007, 24(1): 73-75.
- [35] 高秀芳,施海明,姜晓斐. 比较红景天水提剂与红景天苷对细胞表达 HIF-1 α 和 VEGF 的不同影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1134-1137.
- [36] 叶子. 红景天促血管生长作用与其组方的比较和机制的探讨研究[D]. 上海:复旦大学, 2006.
- [37] 吴旭,晋军,梁自文,等. 蜕皮甾酮对冠状动脉闭塞致大鼠心肌梗死的有益作用及机制[J]. 中草药, 2001, 3(8): 721-723.
- [38] 林燕林. 人参果和三七提取物对大鼠 AMI 后缺血心肌血管生成和体外培养 HUVEC 的影响[D]. 北京:中国中医研究院, 2005.
- [39] 刘剑刚,张大武,李捷,等. 赤芍 801 对心肌梗死后荷瘤大鼠心肌组织血管新生的影响[J]. 中国循环杂志, 2011,8(26): 52.
- [40] Ji DB, Zhu MC, Zhu B, et al. Hydroxyl safflor yellow A enhances survival of vascular endothelial cells under hypoxia via up-regulation of the HIF-1 α -VEGF pathway and regulation of Bcl-2/Bax [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(2): 191-202.
- [41] Song Y, Zhang L, Qu K, et al. Hydroxy safflor yellow A promotes vascular endothelial cell proliferation via VEGF/VEGF receptor[J]. J Chin Pharmac Sci, 2005,14(3): 181-185.
- [42] 王筠,袁卓,张军平. 阿魏酸对人脐静脉血管内皮细胞 ECV304 的增殖作用[J]. 中医药学报, 2007, 35(3): 4-6.
- [43] 陈可冀,李连达,翁维良,等. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005,3(1): 1-2.
- [44] Simons M, Bonow RO, Chronos NA, et al. Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus an expert panel summary[J]. Circulation, 2000, 102(1): E73-E86.
- [45] 沈伟,范维琥,施海明,等. 红景天对兔主动脉粥样硬化斑块内血管内皮细胞生长因子表达及血管新生的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(11): 1022-1025.
- [46] 李天奇. 红景天和麝香保心丸对兔动脉粥样斑块稳定性的影响及机制研究[D]. 上海:复旦大学, 2006.
- [47] 蒋霞,李勇,范维琥. 部分冠心病常用中药对鸡胚尿囊膜的促血管生成作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006,4(11): 972-973.
- [48] 谭晓红,郭春燕,付煜荣,等. 桃红四物汤水提液中没食子酸、芍药苷和红花黄色素含量的测定[J]. 中成药, 2008,30(7): 994-998.
- [49] Wang J, Xiong XJ. Current situation and perspectives of clinical study in integrative medicine in China [J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2012, 268542.
- [50] 付煜荣,郭春燕,张万明,等. HPLC 测定桃红四物汤水提液中芍药苷和梓醇的含量[J]. 中成药, 2004, 26(5): 368-370.
- [51] 王阶,熊兴江,张兰凤. 病证结合模式及临床运用探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2012,32(3): 297-299.

(收稿:2012-12-25 修回:2013-08-12)