

· 学术探讨 ·

## 基于络络学说指导的急性心肌梗死后心肌纤维化 中医病机及临床治疗探讨

王康<sup>1</sup>, 常丽萍<sup>2</sup>, 尹玉洁<sup>2</sup>, 贾振华<sup>1,3\*</sup>

(1. 河北中医学院 研究生学院, 石家庄 050092;

2. 河北以岭医药研究院, 络病研究与创新中药国家重点实验室, 国家中医药管理局重点研究室  
(心脑血管络病), 石家庄 050035; 3. 河北以岭医院, 石家庄 050091)

**[摘要]** 急性心肌梗死(AMI)介入或溶栓治疗虽可开通闭塞冠脉,但由于心肌无再流和缺血再灌注损伤,微血管结构功能破坏,导致AMI后心肌纤维化、心室重构,甚至心力衰竭。分析络络学说指导AMI后心肌纤维化的中医病机及临床治疗,提出“气虚血瘀,络塞积成”病机特点和“搜剔疏通”用药原则,制定通心络组方,基础和临床研究证实该复方可有效保护心肌微血管内皮细胞结构和功能,改善无再流和再灌注损伤,抑制AMI后心肌纤维化,进一步佐证了络络学说的科学价值。

**[关键词]** 络络学说; 急性心肌梗死(AMI); 心肌纤维化; 气虚血瘀; 络塞积成; 搜剔疏通; 通心络

**[中图分类号]** R22;R542.2;R289;R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)12-0189-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211047

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210222.1430.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-2-22 15:23

### Collaterals Doctrine Guided Investigation into Traditional Chinese Medicine Pathogenesis and Clinical Treatment of Myocardial Fibrosis Following Acute Myocardial Infarction

WANG Kang<sup>1</sup>, CHANG Li-ping<sup>2</sup>, YIN Yu-jie<sup>2</sup>, JIA Zhen-hua<sup>1,3\*</sup>

(1. School of Graduate, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050092, China;

2. Key Disciplines of Cardio-cerebral Vessel Collateral Disease,  
National Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM),

State Key Laboratory of Collateral Disease Research and Innovative of TCM,  
Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Shijiazhuang 050035, China;

3. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China)

**[Abstract]** Interventional or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (AMI) has the effect of opening occluded coronary arteries. However, due to no myocardial regurgitation, ischemia/reperfusion injury and microvascular structure and function destruction, leading to myocardial fibrosis following AMI, ventricular remodeling, and even cardiac failure may occur. Collaterals doctrine is used to guide the investigation into traditional Chinese medicine pathogenesis and clinical treatment of myocardial fibrosis following AMI. Consequently, it proposes the pathogenesis characteristic of "Qi deficiency and blood stasis, collaterals obstruction" and medication principle of "dispersing and dredging", to develop the formula of Tongxinluo.

**[收稿日期]** 20210218(004)

**[基金项目]** 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2017YFC1700501);国家自然科学基金项目(81973692);河北省基础研究计划项目(H2018106043)

**[第一作者]** 王康,在读博士,从事络病理论指导心血管病研究,E-mail:1337206411@qq.com

**[通信作者]** \* 贾振华,主任医师,博士生导师,从事心肺疾病防治研究,E-mail:changliping08@163.com

Fundamental and clinical researches have demonstrated it can effectively protect the structure and function of myocardial microvascular endothelial cells, improve no reflow and reperfusion injury, and inhibit myocardial fibrosis after AMI, which further supports scientific value of the collaterals doctrine.

**[Key words]** collaterals doctrine; acute myocardial infarction (AMI); myocardial fibrosis; Qi deficiency and blood stasis; collaterals obstruction; dispersing and dredging; Tongxinluo

急性心肌梗死(AMI)是由于冠状动脉血供急剧减少或中断,致使心肌严重缺血导致的急性坏死。AMI介入或溶栓治疗虽已广泛应用,可迅速开通闭塞冠脉,但由于心肌微血管损伤导致无再流发生率高达30%~37%,不仅不能降低AMI住院期间病死率,反而使其增加5倍以上<sup>[1]</sup>。冠脉再通并不等于心肌有效再灌注,这与AMI后微血管损伤,心肌纤维化(MF),心室重构乃至心力衰竭的高发生率密切相关<sup>[2-3]</sup>。由此可见,无再流和再灌注损伤导致的心肌无效灌注,是AMI介入或溶栓远期疗效难以提高的关键因素,更是影响长期预后的重要因素,然而至今仍缺乏有效治疗药物,这已成为医学界尚未突破的难题,亦是国际心血管领域关注的热点<sup>[4]</sup>。

既往系统构建络病理论体系,基于广义络脉分为经(气)络和(血)脉络,形成气络学说和脉络学说两大学科分支,由于中医学发展史上重经轻络及重经轻脉现象,历史上虽有散在记载,但始终未形成系统理论,结合2项国家“973计划”项目构建脉络学说指导血管病变防治,属重大理论原创<sup>[5]</sup>。AMI属脉络病变范畴,古人虽有真心痛“旦发夕死,夕发旦死”(《黄帝内经》)的记载,但由于历史上未系统建立脉络学说,导致包括AMI在内的脉络病变缺乏深入的理论研究,因此系统构建脉络学说以探讨AMI再灌注中医病机和治疗,对后灌注时代中西医结合提高AMI临床治疗水平具有重要意义。

### 1 传承创新络病理论,构建脉络学说指导血管病变防治

络病理论是中医学学术体系的重要组成部分,是研究络病发生发展与辨证治疗规律的应用理论<sup>[6]</sup>。春秋战国时期《黄帝内经》,汉代张仲景《伤寒杂病论》和清代医家叶天士对络病概念、治疗药物等均做了散在论述,成为络病研究发展史上3个重要的里程碑,但始终未形成系统的理论体系<sup>[7]</sup>。中国工程院院士吴以岭研究团队自1980年代遵循中医学学术自身发展规律致力于络病研究,首次建立“络病证治”体系<sup>[8]</sup>,创建中医络病学新学科成为国家中医药管理局重点学科和优势学科<sup>[7]</sup>。广义的络脉分为经(气)络和(血)脉络,共同发挥着“气主煦之,血主

濡之”的生理功能<sup>[9]</sup>,基于“气血相关”的中医理论特色,从而形成了气络学说和脉络学说两大重要的络病学科分支。

围绕学科分支之脉络病变,结合2项国家“973计划”项目——“脉络学说构建及其指导血管病变防治基础研究”和“基于心脑血管病变的脉络学说营卫理论研究”,系统构建指导血管病变防治的中医脉络学说,提出核心内容——营卫理论,揭示脉络病变发生发展和辨证治疗用药规律<sup>[10]</sup>。《汉书·艺文志》:“医经者,原人血脉、经落(络)……以起百病之本,死生之分”,以及张仲景的三因学说“一者,经络受邪……二者,四肢九窍,经络受邪”(《金匮要略》)均将经络、血脉并列,但《中医辞海》《中医大辞典》等将经脉与经络完全等同,导致了对血管病变具有重要指导价值的脉络学说的历史缺位。系统构建脉络学说使其与经络学说具有同等的学术地位,被称为“中医药学术研究的原创成果”<sup>[11]</sup>。

脉络学说是血脉理论的传承和发展,《素问·脉要精微论》言:“夫脉者,血之府也”,中医学“脉”作为奇恒之腑的独立实体脏器,其结构、功能特点与西医学“血管”相吻合<sup>[12]</sup>,同时又是“心(肺)-血脉”循环系统血液运行的通道<sup>[13]</sup>，“心主身之血脉”(《素问·痿论》)，“肺朝百脉”(《素问·经脉别论》)。脉络是从血脉分支而出,运行血液、渗灌濡养、遍布全身的网络系统,逐层细分为大络、系络、缠络、孙络等不同层次,中医脉络与现代医学之小血管、微血管,特别是微循环在解剖形态学上具有同一性<sup>[14]</sup>。“气为血之帅,血为气之母”,气血相关的中医特色赋予“脉”及“脉络”具有较西医单纯解剖意义的血管、微血管更丰富的科学内涵,故而提出“脉络-血管系统”概念成为中西医研究血管病变的切入点<sup>[15]</sup>。

脉络末端之孙络循行于体内,布散于脏腑组织,成为其结构功能的有机组成部分。《子午流注针经》记载:“孙络……行于分肉之间”,《临证指南医案》记载:“阴络乃脏腑隶下之络”,指出孙络循行部位在肌肉、脏腑组织之间。《人镜经附录全书》记载:“十二经生十五络,十五经络生一百八十系络,系络

生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”,这与《经络汇编》所述一致,清·喻嘉言《医门法律·络脉论》亦引用此论,据此推断络脉末端的孙络已达160亿根,其“孙络之间有缠绊”相连之说则与微血管及微循环的描述相吻合<sup>[15]</sup>。络脉学说指导微血管病防治,提出“孙络-微血管”概念,指出其不仅具有循环系统的共性,还具有脏器功能结构的特殊性,涵盖了人体不同脏器组织的微血管病变,成为中西医研究微血管病变理论上的结合点<sup>[16]</sup>。AMI属于络脉病变范畴,以络脉学说指导AMI无再流后“孙络-微血管”保护和MF防治,对于揭示病机特点和治疗用药,以及此类疾病的防治具有重要的临床指导价值。

## 2 络脉学说指导提出AMI后MF“气虚血瘀,络塞积成”病机特点

AMI属中医“真心痛”范畴,《灵枢·厥病》指出:“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”,这与西医学的AMI极为相似。清·叶天士在《临证指南医案》中指出:“虚气留滞”,清·王清任《医林改错》亦记载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,血液在血管中运行势必迟缓乃至瘀阻”,气为血液运行的动力,气虚则血行不畅,势必血凝成瘀而阻滞络脉,中医病机及证候规律研究也显示气虚血瘀是贯穿其发病过程的主要证候类型<sup>[17-18]</sup>。由此可见,气虚血瘀是AMI基本病机,但针对AMI后MF中医病机目前尚缺乏深入阐释。

《黄帝内经》《难经》等古籍中关于“积”的相关论述对这一病理过程给予了重要启迪,如《灵枢·百病始生》谓:“虚邪之中人也,始于皮肤,……留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积,或著孙脉,或著络脉”,指出病邪稽留络脉进而引起继发性脏腑组织病理改变,导致“络息成积”的问题。而此处所说“积证”与《难经·五十六难》论述的邪入五脏阴络留而成积的病变类型相吻合(肝之积名曰肥气,心之积名曰伏梁,脾之积名曰痞气,肺之积名曰息贲,肾之积名曰贲豚),此处所述的“积证”包括脏器气血瘀滞,积聚成形引起的病变,与西医学脏器纤维化、脏器扩大等病理变化相吻合,心积伏梁则与MF和心室重构的病理过程基本一致。

综上所述,遍布全身的络脉是循环系统的通路,也是输布气血濡养脏腑组织的通道,多种致病因素损伤络脉功能结构,引起脏腑组织失于气血濡养而导致继发性脏腑组织病理改变。因此,络脉病

变不仅涵盖了络脉自身由气到血的病变阶段,还包括导致络脉病变的因素和继发引起的脏腑组织病理改变。气虚血瘀是络脉自身病变的主要证候类型,而MF所致心室重构则已不仅限于络脉病变,而是在此基础上出现了继发性脏腑组织的病理改变,即“气虚血瘀,络塞积成”是MF重要的病机特点。在气虚血瘀基础上出现“络塞积成”病机转变过程与清·叶天士提出的“久病入络”“久痛入络”的络病发生发展规律相吻合,进一步诠释了AMI发生后由气到血,由经到络,由络脉瘀塞、不通到络外的心肌组织继发性“息而成积”病理改变的演变过程。

现代研究显示,内皮-间质转分化(EndMT)参与MF病变过程<sup>[19-23]</sup>;另有研究表明MF组织中大约27%~35%成纤维细胞是微血管内皮细胞通过EndMT过程而形成的<sup>[24-25]</sup>。缺血等因素导致心肌微血管内皮细胞损伤后,逐渐失去表型结构,转化为具有间充质表型的细胞<sup>[21,26-27]</sup>,并且发挥成纤维细胞作用,聚集至受损的心肌区域,引起细胞外基质过度沉积,导致受损心肌发生MF,加速心力衰竭的进程<sup>[28-31]</sup>,这一病变过程与AMI发生后络脉壅塞不通,导致络外“息而成积”病理过程的认识高度吻合。因此,EndMT作为AMI后MF的关键病理环节,亦是络脉末端之“孙络-微血管”损伤导致“络塞积成”重要的促发因素,为络脉学说指导其防治提供了重要的研究依据。

## 3 “搜剔疏通”组方用药规律揭示防治AMI后MF科学价值

### 3.1 以“搜剔疏通”组方用药规律制定通络代表方通心络

基于络脉学说指导AMI后MF提出“气虚血瘀,络塞积成”病机特点,确立“搜剔疏通”治疗原则,即“搜”者搜风解痉,针对AMI络脉细急,治以全蝎、蜈蚣、蝉蜕、地龙等搜风通络药为代表;“剔”者剔除络瘀,针对络脉瘀阻或瘀塞病机,治以水蛭、土鳖虫、蛭蟥等化瘀通络药为代表。应用虫类通络药治疗始于张仲景《伤寒杂病论》之大黄廕虫丸、鳖甲煎丸,指出“飞者升,走者降,能搜剔血络,攻积除坚,用于络病痰瘀交结之痼疾”。清·叶天士极力推崇张仲景虫药之治(“结聚血分成形,仲景有缓攻通络之法可宗”),并给予高度评价(“凡病久入络,血瘀凝滞,草木之药不能深入细剔络内之邪者,皆可选用虫类通络”)。可见虫类化瘀通络药为络脉学说指导此类疾病防治的代表性药物;“疏”者舒畅络气,即以理气之品以舒畅营卫,气机运行以防络气郁滞,以达营卫畅达,气血流行,络脉通顺之功,叶

天士所谓“络以辛为泄”，倡用辛香通络、辛温通络等药皆属此治，治以桂枝、薤白、降香、乳香等药为代表；“通”者络虚通补，络体细窄气血行缓，络虚之处便是容邪之处，叶天士所谓“虚气留滞”，并提出“大凡络虚通补最宜”，治以人参补气通络药为代表，以补药之体作流通之用。

以“搜剔疏通”组方用药原则制定通络代表方药通心络，选用全蝎、蜈蚣、蝉蜕等搜风通络药，水蛭、土鳖虫等剔除络瘀药，降香、乳香等流气畅络药，以及人参等络虚通补药，共奏益气活血、通络消积之功。现代研究显示，通心络具有保护血液、保护血管、保护脏器组织的功能，可降低甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平，提高高密度脂蛋白胆固醇水平，有效抑制系统炎症反应<sup>[32]</sup>；有效改善高血脂、高血糖、氧化低密度脂蛋白、血小板活化、巨噬细胞极化、缺血/缺氧，以及血管紧张素Ⅱ和肿瘤坏死因子等各种因素导致的血管内皮结构和功能损伤<sup>[33-35]</sup>；有效缓解白细胞介素-1 $\beta$ 和硅胶管包裹导致血管外膜损伤引起的血管痉挛，以及内皮素诱导内膜损伤引起的血管痉挛<sup>[36-37]</sup>；通过抑制神经内分泌激活、改善炎症氧化损伤等途径稳定易损斑块，降低斑块破裂率，有效减少心脑血管事件的发生<sup>[38]</sup>；改善心脑肾等组织血流灌注，改善脏器功能<sup>[15,39]</sup>。表明通心络不仅对脉络自身病变，而且对导致脉络病变的高危因素和继发引起的脏腑组织改变均具有良好的治疗作用。

**3.2 基础和临床研究证实“搜剔疏通”组方规律防治AMI无再流及MF的科学价值** 以“搜剔疏通”组方用药规律研制的通心络为代表药物，围绕AMI无再流微血管损伤和MF等开展系列基础和临床研究。基于“孙络-微血管”同一性，首次提出微血管内皮损伤是AMI再灌注后发生心肌无再流的核心机制，而微血管内皮细胞承载着微循环的主要功能，通过建立兔AMI/再灌注模型(AMI 2 h/再灌注 2 h)，发现AMI晚期再灌注时心肌微血管内皮功能及完整性明显受损，伴心肌梗死(MI)面积增大和心肌灶性出血增加。提前3 d预给药，结果发现通心络对心肌微血管内皮功能及完整性有明显保护作用，显著升高AMI前和再灌注2 h后亚硝酸盐阴离子/硝酸盐阴离子(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)，显著降低再灌注2 h后内皮素(ET)水平，抑制AMI面积和心肌灶性出血的增加<sup>[40]</sup>。进一步研究发现，通心络通过抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和P-选择素表达，减少中性粒细胞浸润和炎症反应，抑制氧化损伤，增加内皮钙黏

蛋白(VE-cadherin)等紧密连接蛋白表达，从而发挥保护AMI再灌注过程中内皮细胞结构和屏障功能完整性的作用<sup>[41-42]</sup>。亦有研究发现通心络通过增加心肌组织内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和胎肝激酶-1(FLK-1)表达，显著降低缺血区和无再流区ET-1表达，保护缺血区微血管内皮细胞功能<sup>[43-44]</sup>。

另有通过建立中华小型猪AMI/再灌注模型(AMI 3 h/再灌注 1 h)，应用通心络提前3 d预给药或急性给药(AMI前1~3 h)，发现均可显著减小AMI再灌注后心肌无再流面积和梗死面积，其机制与通过蛋白激酶A(PKA)通路增加eNOS磷酸化水平和活性有关<sup>[45-47]</sup>。又进一步建立中华小型猪AMI 1.5 h/再灌注 3 h模型，仅AMI前1~3 h给予通心络，结果发现通心络可显著增加冠脉血流，有效减小再灌注后心肌无再流(无再流面积由48.6%降至9.5%)和缩小梗死面积(梗死面积由78.5%降至59.2%)，其机制与显著增加eNOS表达和活性相关，当给予eNOS抑制剂亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-NAME)后，该保护作用完全消失，表明通心络发挥作用的靶点为eNOS<sup>[48]</sup>。

围绕eNOS关键靶点开展深入研究，发现通心络通过环磷酸腺苷/PKA(cAMP/PKA)通路激活eNOS在丝氨酸(Ser)1179和Ser635的磷酸化，增加eNOS活性，保护内皮细胞功能，且通心络的保护作用与增强eNOS活性及一氧化氮(NO)的生物利用度，保护再流与无再流区微血管屏障，降低血管渗透性，并进一步抑制炎症、凋亡和组织细胞水肿等有关，这些保护作用部分由PKA通路介导<sup>[49]</sup>。另有通过建立缺氧/复氧，以及高糖叠加缺氧/复氧损伤心脏微血管内皮细胞模型，发现通心络可以调节微血管内皮细胞自噬，抑制其凋亡，其机制与调控微血管内皮细胞神经调节蛋白1/酪氨酸激酶受体-磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(NRG-1/ErbB-PI3K/Akt)和丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MEK/ERK)等通路有关<sup>[50]</sup>，还可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )通路促进血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)表达，增加内皮细胞紧密连接蛋白连接黏附分子-A(JAM-A)和闭合蛋白(Occludin)表达，维持细胞间的紧密连接结构，同时改善内皮细胞骨架结构，缩小细胞间缝隙<sup>[51-52]</sup>。

心肌细胞及其相邻的内皮细胞被称为心肌灌注单元，在AMI再灌注治疗中占据重要地位，利用同型半胱氨酸(Hcy)诱导损伤微血管内皮细胞培养

液培养心肌细胞进行研究,发现通心络能促进心脏微血管内皮分泌 ANGPTL4,血管内皮生长因子(VEGF),粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和 NRG-1,从而保护心肌线粒体、提高心肌细胞生存活性,减少凋亡,发挥内皮细胞介导的心肌细胞保护作用<sup>[53]</sup>。通过建立心肌细胞-内皮细胞共培养模型,发现通心络可通过激活心肌细胞外泌体介导长链非编码核糖核酸-重编程调节因子/p70核糖体 S6 蛋白激酶 1/eNOS(linc-ROR/p70S6K1/eNOS)通路发挥微血管内皮细胞保护作用,改善心肌微循环,发挥心肌细胞介导的内皮细胞保护作用<sup>[54]</sup>。

针对AMI后MF和心室重构开展系列研究,通过建立AMI后MF大鼠模型,发现通心络通过保护微血管内皮细胞结构功能完整性抑制EndMT,抑制MF和心室重构,改善心功能,其机制与调控NRG-1/ErB-PI3K/Akt等信号通路有关<sup>[55]</sup>。通过建立AMI后心室重构大鼠模型,发现通心络抑制心肌间质胶原纤维沉积,上调 $\beta$ 受体密度,增加心肌细胞环磷酸腺苷(cAMP)的含量,抑制MF,减轻AMI后大鼠心室重构程度<sup>[56]</sup>,同时较培哚普利更为明显地提高心肌细胞肌浆网 $Ca^{2+}$ -三磷酸腺苷酶(SR $Ca^{2+}$ -ATPase)基因和蛋白表达,提高循环中降钙素基因相关肽(CGRP)水平,降低ET和心钠素(ANP)水平<sup>[57-58]</sup>。利用结扎冠脉前降支、注射异丙肾肾上腺素建立AMI大鼠模型,发现通心络减轻AMI后心肌间质胶原沉积、下调基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9水平,促进MMP组织抑制因子-1(TIMP-1)表达,改善AMI模型大鼠心肌间质重塑,改善心功能,延缓AMI后心衰进程<sup>[59-60]</sup>。

临床研究采用随机、双盲、安慰剂对照循证研究评价方法,纳入219名急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)并行急诊冠状动脉介入治疗(PCI)患者,随机分为对照组111例(PCI和西药常规治疗)和通心络组108例(PCI和西药常规治疗联用通心络)。治疗6个月后发现,通心络可有效改善PCI术后24h心电图ST段完全回落率(较对照组增加20%),心肌声学造影显示其可改善心肌微循环血流灌注,核素扫描显示其可减少心肌灌注缺损范围、缩小心肌梗死面积,超声心动图显示其可改善心功能,为解决AMI无再流临床难题提供了有效治疗药物<sup>[61]</sup>。目前,结合国家重点研发计划项目——“络病学说营卫理论指导系统干预心血管事件链研究”,正在开展以发病24h以内STEMI患者为研究对象,评价在常规治疗基础上加用通心络对临床复合终点事件

发生率的影响<sup>[62]</sup>,为通心络用于AMI患者长期用药改善预后降低死亡率提供了循证医学研究证据。以“搜剔疏通”用药规律指导的代表性药物通心络,基础和临床研究证实其可有效保护心肌微血管内皮细胞结构和功能,改善无再流和再灌注损伤,抑制MF,进一步证实了络病学说指导下所揭示的MF病机和治疗用药的临床应用价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] YANG Y J, ZHAO J L, YOU S J, et al. Different effects of tirofiban and aspirin plus clopidogrel on myocardial no-reflow in a mini-swine model of acute myocardial infarction and reperfusion[J]. Heart, 2006, 92(8):1131-1137.
- [2] NICCOLI G, KHARBANDA R K, CREA F, et al. No-reflow: again prevention is better than treatment[J]. Eur Heart J, 2010, 31(20):2449-2455.
- [3] 单兆伟,刘沈林,黄峻.内科多发病中西医结合治疗[M].北京:人民卫生出版社,2003:143.
- [4] ABBATE A, KONTOS M C, BIONDI-ZOCCAI G G L, et al. No-reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2008, 29(15):1795-1797.
- [5] 佚名.中医络理论原创性研究取得重大进展——集中反映973研究成果的《络论》专著出版[J].中国社区医师,2011,27(8):11.
- [6] 吴以岭.络病理论体系的构建[J].疑难病杂志, 2005, 4(6):349-350.
- [7] 魏聪,贾振华,常丽萍.中医络病学科研究回顾与展望[C]//中国工程院医药卫生学部,中华中医药学会,世界中医药学会联合会,等.第十二届国际络病学大会论文集:2016年卷.上海:出版社不详,2016:5.
- [8] 吴以岭.中医络病学说与三维立体网络系统[J].中医杂志,2003,44(6):407-409.
- [9] 吴以岭.络病理论体系构建及其学科价值[J].前沿科学,2007(2):40-46.
- [10] 吴以岭,赵珊珊,魏聪,等.“络病-血管系统病”调和营卫气血用药规律及常用通络药物[J].疑难病杂志,2018,17(3):282-285,289.
- [11] 常丽萍,魏聪,常成成,等.络病学说营卫理论指导心律失常辨证论治[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(7):1-5.
- [12] 吴以岭,贾振华.中医络病理论指导血管病变防治研究的思路探讨[J].第二军医大学学报,2007,28(7):748-752.
- [13] 吴以岭,袁国强,贾振华,等.络病学说的学术地位及

- 其应用价值[C]//世界中医药学会联合会. 世界中医药学会联合会络病专业委员会成立大会暨学术年会论文集:2012年卷. 哈尔滨:出版社不详,2012:23-27.
- [14] 吴以岭. “脉络-血管系统病”新概念及其治疗探讨[J]. 疑难病杂志,2005,4(5):285-287.
- [15] 吴以岭,贾振华,常丽萍. 络病学说营卫理论指导血管病变防治研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(1):1-10.
- [16] 常成成,李红蓉,刘红利,等. 络病学说营卫交会生化理论探讨[J]. 中医杂志,2017,58(1):2-5.
- [17] 王玲,刘红旭,邹志东. 北京地区中医医院急性心肌梗死住院病人中医证候特征研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(4):379-380.
- [18] 张敏州. 急性心肌梗死病证结合研究现状及思路[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(3):294-297.
- [19] ZHANG H, HUI H L, LI Z M, et al. Pigment epithelium-derived factor attenuates myocardial fibrosis via inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in rats with acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*,2017,7:41932.
- [20] WIDYANTORO B, EMOTO N, NAKAYAMA K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Circulation*,2010,121(22):2407-2418.
- [21] XU X B, FRIEHS I, ZHONG H T, et al. Endocardial fibroelastosis is caused by aberrant endothelial to mesenchymal transition[J]. *Circ Res*,2015,116(5):857-866.
- [22] SINGH K K, LOVREN F, PAN Y, et al. The essential autophagy gene ATG7 modulates organ fibrosis via regulation of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*,2015,290(5):2547-2559.
- [23] XAVIER S, VASKO R, MATSUMOTO K, et al. Curtailing endothelial TGF- $\beta$  signaling is sufficient to reduce endothelial-mesenchymal transition and fibrosis in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*,2015,26(4):817-829.
- [24] ZEISBERG E M, TARNAVSKI O, ZEISBERG M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis[J]. *Nat Med*,2007,13(8):952-961.
- [25] FAN D, TAKAWALE A, LEE J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*,2012,5(1):15.
- [26] EVRARD S M, LECCE L, MICHELIS K C, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability[J]. *Nat Commun*,2016,7:11853.
- [27] PIERA-VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Endothelial to mesenchymal transition: role in physiology and in the pathogenesis of human diseases[J]. *Physiol Rev*,2019,99(2):1281-1324.
- [28] TRAVERS J G, KAMAL F A, ROBBINS J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens[J]. *Circ Res*,2016,118(6):1021-1040.
- [29] VAZIR A, FOX K, WESTABY J, et al. Can we remove scar and fibrosis from adult human myocardium [J]. *Eur Heart J*,2019,40(12):960-966.
- [30] LEASK A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis [J]. *Cir Res*,2015,116(7):1269-1276.
- [31] VASAN R S, BENJAMIN E J. Diastolic heart failure-no time to relax [J]. *N Engl J Med*,2001,344(1):56-59.
- [32] ZHANG L, LIU Y, LU X T, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: a comparison with a high-dose simvastatin therapy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2009,297(6):H2004-H2014.
- [33] 李雅文,常丽萍,秘红英,等. 基于络病学说探析慢性冠脉综合症的病机及治疗[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):196-202.
- [34] 刘红利,位庚,李红蓉,等. 通心络对活化血小板诱导人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. 中成药,2016,38(9):2035-2038.
- [35] 李红蓉,常丽萍,刘玉金,等. 通心络对巨噬细胞极化的影响[J]. 中国药理学通报,2017,33(4):577-580.
- [36] XIE L N, ZENG D Y, ZHANG H S, et al. Effect of tongxinluo on vasoconstriction induced by the chronic injury of the adventitia in the rat carotid artery [J]. *J Ethnopharmacol*,2010,131(2):300-305.
- [37] 关启刚,曾定尹,孙喜琢,等. 通心络对IL-1 $\beta$ 介导的小型猪冠状动脉内膜增殖及5-HT诱发的冠状动脉痉挛的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(7):627-631.
- [38] CHEN W Q, ZHONG L, ZHANG L, et al. Chinese medicine tongxinluo significantly lowers serum lipid levels and stabilizes vulnerable plaques in a rabbit model [J]. *J Ethnopharmacol*,2009,124(1):103-110.
- [39] 吴以岭. 络病学说构建及其指导血管病变防治药物的研究[J]. 实用心电图学杂志,2018,27(4):229-233.
- [40] 杨跃进,张健,吴永健,等. 通心络、卡维地洛、缬沙坦对兔急性心肌梗死晚期再灌注微血管内皮功能及完整性保护作用的对比[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(7):1366-1369.

- [41] 段炼,杨跃进,张海涛,等.猪急性心肌梗死再灌注后微血管内皮细胞损伤及通心络的保护作用[J].山东医药,2010,50(36):3-6.
- [42] 段炼,杨跃进,张海涛,等.猪急性心肌梗死再灌注后氧化应激损伤及通心络的保护作用[J].中国病理生理杂志,2010,26(3):430-434.
- [43] 赵京林,杨跃进,尤士杰,等.通心络对猪急性心肌梗死再灌注后内皮素-1的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(10):902-906.
- [44] 张海涛,康晟,王春玥,等.通心络持续干预对猪急性心肌梗死再灌注晚期微血管再生的影响[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(2):3306-3309.
- [45] 杨跃进,赵京林,孟亮,等.中药通心络(超微粉碎)对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响[J].中华医学杂志,2006,85(1):49-53.
- [46] LI X D, YANG Y J, GENG Y J, et al. Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4):H1255-H1261.
- [47] LI X D, YANG Y J, GENG Y J, et al. The cardioprotection of simvastatin in reperfused swine hearts relates to the inhibition of myocardial edema by modulating aquaporins via the PKA pathway[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6):2657-2666.
- [48] YANG C J, TALUKDER M A H, VARADHARAJ S, et al. Early ischaemic preconditioning requires Akt and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(1):33-43.
- [49] 齐康.通心络保护内皮屏障减轻糖尿病心肌再灌注损伤的作用及机制研究[D].北京:北京协和医学院,2015.
- [50] CUI H H, LI X D, LI N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 62(2):180-190.
- [51] QI K, LI L J, LI X D, et al. Cardiac microvascular barrier function mediates the protection of Tongxinluo against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119846.
- [52] LI X D, YANG Y J, CHENG Y T, et al. Protein kinase A-mediated cardioprotection of Tongxinluo relates to the inhibition of myocardial inflammation, apoptosis, and edema in reperfused swine hearts[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(8):1469-1479.
- [53] 位庚,梁俊清,姚兵,等.通心络干预的心肌微血管内皮细胞条件培养液对大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中国循环杂志,2018,33(3):279-284.
- [54] CHEN G H, XU C S, GILLETTE T G, et al. Cardiomyocyte-derived small extracellular vesicles can signal eNOS activation in cardiac microvascular endothelial cells to protect against ischemia/reperfusion injury [J]. *Theranotics*, 2020, 10(25):11754-11774.
- [55] YIN Y J, ZHANG Q, ZHAO Q F, et al. Tongxinluo attenuates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats via inhibition of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:6595437.
- [56] 陈伟,顾仁樾,朱平,等.通心络调控大鼠 $\beta$ 受体系统干预心室重构的实验研究[J].疑难病杂志,2002,1(1):12-14.
- [57] 陈伟,顾仁樾,胡薇.通心络对心梗后心室重构大鼠心肌钙调控蛋白基因转录及蛋白表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(10):771-773.
- [58] 陈伟,顾仁樾,方军,等.心梗后心室重构大鼠循环内分泌系统的变化及通心络的干预作用[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(11):28-29,41.
- [59] 孔强,华琦,杨新春,等.通心络对大鼠心梗后心肌MMP-9及TIMP-1表达作用的研究[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(11):830-832.
- [60] 吴以岭.络病学基础与临床研究[M].北京:中国科学技术出版社,2007:104-106.
- [61] ZHANG H T, JIA Z H, ZHANG J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(20):2858-2864.
- [62] XU Y, LI X D, ZHANG H T, et al. China Tongxinluo study for myocardial protection in patients with acute myocardial infarction (CTS-AMI): rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 227:47-55.

[责任编辑 刘德文]