

# 丹红注射液治疗冠心病心绞痛研究中的问题与解决对策

陈寅莹<sup>1,2</sup>, 王忠<sup>3</sup>, 南景一<sup>4</sup>, 王阶<sup>1\*</sup>

- (1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 中国中医科学院博士后流动站, 北京 100700;  
3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;  
4. 山东丹红制药有限公司, 山东 菏泽 274000)

**[摘要]** 冠心病心绞痛是一种常见的多基因复杂疾病,血瘀证是其主要证候。在世界范围内冠心病是目前最重要的死亡原因和疾病负担之一。尽管有诸多治疗方法和抗心绞痛药物出现,但一些患者仍然会经历心血管事件,而且由于症状频发所致生活质量受损的患者人数仍很高。在我国,中医药长期以来被广泛用于心血管疾病的临床治疗。随着中药制药技术的发展,越来越多的中药注射液被用于冠心病心绞痛的治疗。其中,丹红注射液是目前临床治疗冠心病心绞痛的有效药物。研究表明,丹红注射液辅助用于不同类型心绞痛,能减少心绞痛发作次数,缩短持续时间,减少心绞痛积分,提高心电图复查有效率和硝酸甘油片的用量等,且有较好的安全性。然而,当前丹红注射液治疗冠心病心绞痛的临床研究和药理机制研究中仍存在问题与不足。通过对研究现状进行分析发现,第一,多数临床研究方法学质量不高,缺乏良好的随机对照试验设计,仍需要严格设计的高质量临床试验来评价其有效性和安全性。第二,虽然研究表明,丹红注射液的药理机制可能涉及抗氧化、抗凝、抗炎、抗纤维化、抗血管增生、抗动脉硬化等,但丹红注射液治疗冠心病心绞痛的确切机制目前尚不清楚,还有待进一步的研究。因此,本研究提出应用模块药理学的分析框架可为进一步研究丹红注射液治疗冠心病心绞痛的多靶点作用提供新方法和新思路。

**[关键词]** 丹红注射液; 冠心病心绞痛; 药理机制; 模块药理学

**[中图分类号]** R242;R22;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)20-0223-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20182034

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180727.1003.005.html>

**[网络出版时间]** 2018-07-27 16:09

## Effect of Dandong Injection in Treatment for Angina Pectoris in Coronary Heart Disease

CHEN Yin-ying<sup>1,2</sup>, WANG Zhong<sup>3</sup>, NAN Jing-yi<sup>4</sup>, WANG Jie<sup>1\*</sup>

- (1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;  
2. Postdoctoral Research Station, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
4. Shandong Dandong Pharmaceutical Co. Ltd., Heze 274000, China)

**[Abstract]** Angina pectoris in coronary heart disease is a common complex polygenic disease. Its morbidity and mortality have been increasing year by year, threatening human health seriously. Despite of multiple treatment options including myocardial revascularization, pharmacotherapy (as organic nitrates, b-blockers, calcium channel antagonists), preventive therapies (lifestyle interventions, risk factor modification) and several

**[收稿日期]** 20180526(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673847)

**[第一作者]** 陈寅莹,博士,助理研究员,从事中药临床药理学与治疗学研究,Tel:010-88001245,E-mail:fanok77@126.com

**[通信作者]** \*王阶,博士,主任医师,从事中西医结合心血管病防治研究,Tel:010-88001229,E-mail:wangjie0103@126.com

alternative procedures, some patients still experience cardiovascular events and their quality of life is impaired. In China, traditional Chinese medicine (TCM) has been widely used to treat cardiovascular diseases for a long time. With the development of the pharmaceutical technology of TCM, more and more TCM injections have been used for the treatment of angina pectoris. Danhong injection (DHI), which is typically used to resolve blood stasis, has been widely used in clinical practice for the treatment of angina pectoris in China. Several clinical studies have also demonstrated that Danhong injection is an effective and safe option for the treatment of angina pectoris in coronary heart disease. However, there are still some problems existing in the clinical and basic researches of DHI treatment of angina pectoris in coronary heart disease. Firstly, most clinical trials were low-quality studies. There were several drawbacks in the methodological quality of most original clinical trials. Therefore, well-designed randomized controlled trials are needed in the future. Secondly, the underlying pharmacological mechanisms of DHI on angina pectoris in coronary heart disease remain unclear. Therefore, this modular pharmacology-based analysis can provide new insight into the multi-target mechanisms of pharmacological action in DHI treatment for angina pectoris in coronary heart disease.

**[Key words]** Danhong injection; angina pectoris in coronary heart disease; pharmacological mechanism; modular pharmacology

冠心病是指因冠状动脉粥样硬化造成血管腔狭窄甚至阻塞,导致心肌发生缺氧、缺血引起的一种心脏疾病,是临床中最为常见的心血管疾病,而且它严重危害着人类的生命健康。心绞痛是冠脉供血不足,心肌发生急剧、暂时的缺血缺氧所引起的一种临床综合征。根据心绞痛的发作状况以及发生机制将其分为稳定型、不稳定型和变异型3种。在世界范围内冠心病是目前最重要的死因和疾病负担之一。尽管冠心病的死亡率在过去几十年逐渐下降,但在20岁以上美国成年人中,冠心病的总发病率为6.3%<sup>[1]</sup>。

目前,现代医学治疗冠心病心绞痛有很多方法,包括心肌血管重建,预防性治疗,包括生活方式干预和危险因素控制、抗血小板、降脂治疗等以及新的抗心绞痛药物出现,但一些患者仍然会经历心血管事件,而且由于症状频发所致生活质量受损的患者人数仍然很高<sup>[2]</sup>,这可能与抗心绞痛治疗的副作用有关。因此,现代医学治疗冠心病心绞痛仍存在不足,研究补充替代医学在心绞痛治疗中的作用是极为重要的。在我国,长期以来一直用中医药对心血管疾病进行治疗。临床上积累了大量证据表明中药治疗心绞痛的疗效<sup>[3-4]</sup>。近年来,随着中药制药技术的发展,越来越多的中药注射液用于冠心病心绞痛的治疗,取得了良好的治疗效果。许多药理学研究、临床试验、相关系统评价也显示了中药注射剂治疗心绞痛的潜在益处<sup>[5-7]</sup>。其中活血化瘀类的代表丹红注射液广泛用于冠心病患者的临床治疗,常规干预联合丹红注射液治疗可以提高治疗效果,减少化学

药物的副作用。然而,目前丹红注射治疗冠心病心绞痛的研究中还存在一些问题。因此,本研究就丹红注射液治疗冠心病心绞痛的临床研究与药理机制研究现状进行分析,针对目前研究中存在问题,提出应用基于模块药理学的分析解决对策,以期为研究丹红注射液治疗冠心病心绞痛的多靶点作用提供新方法和新思路。

### 1 现代医学治疗冠心病心绞痛仍存在不足

心绞痛是缺血性心脏病最常见的表现,会大幅降低患者生活质量并增加死亡率。其发病机制非常复杂,通常与粥样硬化造成心外膜冠状动脉狭窄,降低冠脉循环对心肌的血液供应有关,冠脉微循环也发挥了重要作用。心肌供血与代谢需氧间的不平衡导致了心绞痛症状,同时也是一个主要的治疗靶点<sup>[8-9]</sup>。合理治疗心绞痛需要综合多方面的方法,包括改变生活方式,积极管理冠心病危险因素,药物治疗、血管重建治疗和其他一些新的治疗策略等<sup>[8]</sup>。目前,慢性稳定性心绞痛药物治疗的主要目的是预防心肌梗死和猝死,改善生存;减轻症状和缺血发作,改善生活质量<sup>[10]</sup>。西医治疗以抗血小板、抗凝、稳定斑块、抗血栓治疗、解除冠状动脉痉挛及降低心肌耗氧量、增大心肌血流量为主,指南推荐的抗心绞痛药物包括 $\beta$ 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类、阿司匹林、氯吡格雷、血管紧张素转换酶抑制剂、尼可地尔、伊伐布雷定、雷诺嗪等<sup>[10-11]</sup>。尽管有诸多治疗方法,但并不能缓解所有患者的心绞痛症状,仍有5%~15%的难治性患者有心绞痛症状发作<sup>[2,8,12]</sup>,更为重要的是传统抗心肌缺血治疗并

不能降低心血管不良事件的发生。而且抗心绞痛的治疗方案应该旨在解决个体患者的潜在的病理生理机制<sup>[2]</sup>。因此,仍需寻找新的治疗方法。

## 2 中医药治疗冠心病心绞痛具有一定优势

中医药在冠心病心绞痛治疗方面具有独特优势。冠心病心绞痛属于中医学“胸痹”“心痛”“真心痛”“厥心痛”范畴,主要病机为心脉痹阻,《黄帝内经·素问·调经论》有云:“寒气积于胸中而不泻,不泻则温气去,寒独留,则血凝泣,凝则脉不通。”其病属本虚标实之证,实则痰浊、血瘀、气滞、寒凝,虚则气虚、阳虚、阴虚、阳脱。治疗原则以扶正祛邪为主,常用的治法包括活血化瘀、益气活血、化痰祛瘀、通阳宣痹、芳香温通、益气养阴等<sup>[9]</sup>。目前大多数学者认为血瘀证常贯穿于胸痹心痛的始终,因此活血化瘀法得到广泛应用。

综观近年来中医药对冠心病心绞痛的防治,中医药治疗冠心病心绞痛治则、治法多样,大量研究报告以活血化瘀为主,兼顾补气、温阳、祛痰、疏肝的中药复方单用及中西药联合应用,对缓解临床症状、减轻心绞痛发作、提高患者生存质量、改善疾病预后等方面,均具有显著效果<sup>[4]</sup>。中医药治疗高效安全,可有效解决远期介入后的再狭窄,改善患者预后,弥补现代医学抗心绞痛药物治疗、介入治疗及血管重建手术等的不足。然而,传统中药剂型往往不能满足需要,随着中药制药技术的发展,越来越多的中药注射剂被用于冠心病心绞痛的临床治疗,取得了较好的疗效。因此,中药注射剂的广泛应用极大弥补了西药和传统中药治疗冠心病的不足。

## 3 丹红注射液是治疗冠心病心绞痛的临床常用中药注射剂

丹红注射液长期以来广泛应用于治疗冠心病心绞痛,如稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛、梗死后心绞痛等,其对胸部疼痛症状有减轻作用。丹红注射液主要成分为丹参、红花,具有活血化瘀、通脉舒络之功效。丹参可通经止痛,消痹清心,活血化瘀,而红花可散瘀止痛,去肿散湿,活血通经。丹红注射液是由红花提取物与丹参提取物共同组成的制剂,常用于瘀血闭阻所致的胸痹、中风和冠心病、心绞痛、心肌梗塞,瘀血型肺心病,缺血性脑病、脑血栓的治疗。药理学研究表明,丹红注射液具有改善血液黏稠度、抑制炎症反应、抗血小板聚集、抗凝血、抗血栓形成、改善微循环、改善血管内皮功能、改善血液流变学指标、降血脂、降血同型半胱氨酸、抗氧化损伤等作用<sup>[13-15]</sup>。临床上可用于心脑血管疾患、呼吸、

消化、肾血管系统疾患,也可用于外科周围神经病变、下肢动脉闭塞等症<sup>[16]</sup>。

## 4 丹红注射液治疗冠心病心绞痛的研究现状

**4.1 多数研究为临床有效性研究** 通过检索显示,丹红注射液治疗冠心病心绞痛的文献报道多为临床研究,大多数研究采用随机对照试验,比较常规西药治疗+丹红注射液治疗与常规西药治疗的疗效差异,或在常规治疗基础上比较丹红注射液与其他治疗(如复方丹参注射液、生理盐水或安慰剂等)的疗效差异,从而验证丹红注射液治疗冠心病心绞痛的有效性。总体说来,这些临床研究样本量小,产生了大量研究数据,为验证丹红注射液的有效性奠定了一定基础。研究表明,丹红注射液辅助用于不同类型血瘀型心绞痛,能减少心绞痛发作次数和硝酸甘油片的用量,临床疗效确切,可能对 SAP 类患者疗效及血瘀证型心绞痛的疗效更好<sup>[14]</sup>。一项 Meta 分析结果显示,丹红注射液在改善心绞痛发作频率、提高心电图复查有效率、改善 ST 段缺血、改善血液流变学指标方面均优于复方丹参注射液<sup>[6]</sup>。丹红注射液可以改善稳定型心绞痛(血瘀证)患者的中医症状、心绞痛发作情况,提高患者的生活质量<sup>[17]</sup>。有研究采用多中心集中注册登记研究形式,发现丹红注射液能减少心绞痛发作次数,缩短持续时间,减少心绞痛积分,且丹红注射液对不稳定性心绞痛有更好疗效<sup>[16]</sup>。

**4.2 少数研究提到其药理作用机制** 虽然丹红注射液能有效缓解临床症状,是治疗冠心病心绞痛的有效中药制剂,但目前大多数研究局限于临床疗效观察,只是评价其对冠心病心绞痛的临床治疗效果,只有少数研究探讨了丹红注射液治疗冠心病心绞痛可能的药理作用机制。其中,多数研究在观察临床疗效基础上,仅仅在讨论部分,结合丹参、红花的功效主治,及其主要成分丹酚酸、红花黄色素等的药理作用,简单解释了丹红注射液治疗冠心病心绞痛的可能机制,这些解释主要集中在抑制炎症反应、保护血管内皮细胞和改善内皮功能,降血脂,抑制血小板活化,减少血小板聚集,抑制血栓形成,抗氧化损伤等方面<sup>[17-19]</sup>。还有研究提出丹红注射液可以抑制血小板活化,提高纤维蛋白的溶解活性,抑制血栓形成,并能刺激血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物,促进血栓溶解<sup>[20]</sup>。

**4.2.1 抗炎作用** 超敏 C 反应蛋白(CRP)是冠心病心血管病变严重程度的有效预测因子,是心血管风险和事件的危险标志物。有研究指出,丹红注射

液可以降低 CRP 和血浆纤维蛋白原水平,有效减轻炎症反应和免疫反应,刺激血管内皮细胞释放大量的纤溶酶原激活物,预防血栓形成和促进血栓溶解、延缓冠状动脉粥样硬化斑块形成,从而达到抗冠状动脉粥样硬化,防治心绞痛的发生发展<sup>[21]</sup>。

**4.2.2 改善血管内皮功能** 由于内皮炎症是动脉粥样硬化性心脏病的病理生物学关键,有研究选择血管内皮细胞为模型,瞄准炎症-动脉粥样硬化的 cross-talk,发现丹红注射液对脂多糖(LPS),低密度脂蛋白(OX-LDL)和胆固醇结晶(CHC)诱导的内皮炎症具有综合抗炎作用,包括核转录因子(NF)- $\kappa$ B, c-Jun 氨基末端酶(JNK)和 p38 激活及白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和 IL-10 分泌。该研究认为抗血管内皮细胞炎症治疗可能是丹红注射液治疗中风和冠心病的一种共同潜在机制<sup>[22]</sup>。血管内皮及其功能在冠心病的病理生理过程中起关键作用,有研究发现丹红注射液可以通过减轻氧化应激对血管内皮的损伤,从而保护及改善 PCI 术后血管内皮功能<sup>[19]</sup>。

**4.2.3 心肌细胞保护作用** 有研究发现丹红注射液可明显激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路,进而活化 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族分,抑制细胞凋亡,从而在心肌缺血-再灌注损伤中发挥心肌保护作用<sup>[23]</sup>。有系统评价表明,应用常规西药联合丹红注射液可改善 PCI 术患者围手术期心肌坏死程度,减轻氧化应激损伤,减轻内皮功能损伤,提示丹红注射液对择期 PCI 围手术期心肌具有一定保护作用<sup>[24]</sup>。

**4.2.4 降血同型半胱氨酸** 血同型半胱氨酸(Hcy)是冠脉病变的独立因素之一,其升高可使心血管疾病死亡危险性增加。*N* 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)是心肌细胞合成的钠尿肽激素,可作为判断心衰和评估心衰预后的有效指标。一项丹红注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛的研究表明,丹红注射液可充分改善患者血同型半胱氨酸,CRP,NT-proBNP 等指标,从而抑制疾病危险因子<sup>[18]</sup>。

**4.3 安全性问题逐渐引起关注** 丹红注射液属于中药注射剂,其临床疗效被肯定的同时,相关安全性问题也受到关注。目前,多数研究结果显示,丹红注射液治疗冠心病心绞痛临床安全性高,虽然存在一定风险,但不良反应发生率<sup>[14,16,25]</sup>。一项基于 30 888 例病例的医院集中监测研究显示,丹红注射液的不良反应发生率为 0.35%,属偶见不良反应,无严重不良反应<sup>[26-27]</sup>。丹红注射液的不不良反应主

要表现为 I 型速发型过敏反应或类过敏反应。临床表现类型包括皮疹、皮肤瘙痒、头晕、头痛、恶心、胃肠胀气、呕吐、心悸、气喘、多汗、局部麻木、浅静脉炎等<sup>[25-27]</sup>。有研究分析了不同剂量丹红注射液在冠心病心绞痛治疗中的安全性,结果显示高剂量丹红注射液的应用并未显著增加患者副作用发生率,不影响继续治疗<sup>[25]</sup>。

## 5 研究中存在问题及解决对策

①多数临床研究设计有缺陷,仍需高质量临床试验评价丹红注射液治疗冠心病心绞痛的有效性和安全性 国内的大量临床研究表明,丹红注射液是治疗冠心病心绞痛的有效药物,临床使用有较好的安全性。但是大多数以前的临床研究方法学质量偏低,缺乏良好的随机对照试验设计,如随机不充分,缺少双盲,没有安慰剂对照,结局资料不完整等,这些方法学上的缺陷导致目前还不能提供高质量的证据证明丹红注射液的临床使用和疗效。而且对丹红注射液治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析显示,目前所做的系统评价也存在很多严重缺陷,如缺少方案,未明确入选标准,文献检索范围狭小,数据合成不恰当等<sup>[7,28]</sup>,需要进一步改进系统评价的方法学和报告质量。这些方法学的缺陷削弱了证据强度,因此,仍需要严格设计的高质量的临床试验来评价丹红注射液治疗冠心病心绞痛的有效性和安全性。

②药理机制尚缺乏系统网络水平的认识,模块药理学可为丹红注射液治疗冠心病心绞痛的多靶点作用研究提供新方法 此前研究表明,丹红注射液的药理作用机制可能包括抗氧化作用、抗凝、抗炎活性、抗纤维化、抗血管增生、抗动脉硬化、促进血管舒张、抑制血管收缩和高脂血症等。由此可见,丹红注射液可从多靶点、多途径防治冠心病。但其防治冠心病心绞痛的确切机制目前尚不清楚,具体作用机制还需要进一步研究来证实。

网络药理学理念为多组分多靶点协同作用的药物研究注入了新生力量。网络药理学够整合多种数据来源,用网络形象地表示药物、靶点和疾病之间的复杂关系。药物作用于多个靶点,而这些靶点都存在于一个复杂网络中,因此药物的效果,无论是治疗作用还是副作用,都是干扰这个复杂的靶点网络的结果<sup>[29]</sup>。冠心病心绞痛的发病机制非常复杂,是涉及一系列分子机制变化的多基因、多通路、多靶点的复杂疾病。研究表明,Rho-kinase 通路,IL-18, YKL-40, CRP, 基质金属蛋白酶(MMP)-9, Rho-associated kinases(ROCKs), Osteopontin(OPN), Apelin<sup>[30-33]</sup>等

都与心绞痛的病理机制相关。虽然丹红注射液能有效缓解临床症状,但目前大多数研究都是评价其疗效与安全性,且大多数研究仅局限于单一靶点或通路,还没有研究从多基因、多靶点、多通路的系统层面来探索其治疗冠心病心绞痛的药理作用机制,还缺乏系统网络水平的认识。最近一项研究综合网络药理学和实验验证方法对丹红注射液治疗中风和冠心病共同的药理机制进行分析,再次表明丹红注射液是通过多成分、多靶点、多功能和多通路模式发挥药理作用的<sup>[22]</sup>。由此可见,网络药理学确实为研究丹红注射液提供了新思路。然而,从复杂网络的观点来看,生物网络具有显著模块性,探索模块结构是理解药物靶点网络的关键环节。因此,基于模块药理学<sup>[34-35]</sup>的分析框架可为进一步探索丹红注射液治疗冠心病心绞痛的多靶点作用提供新方法和新策略,因为药物作用可能是通过影响某些重要的功能模块来实现的。在模块药理学框架下,丹红注射液多种有效成分干预心绞痛病变靶部位,通过丹红药物模块与心绞痛相关模块进行对接,影响多条病理生理变化途径产生协同效应,从而调节疾病表型至健康状态。这种基于模块层面的分析可能全面地、系统地揭示丹红注射液治疗冠心病心绞痛的多基因、多靶点、多途径的药理作用机制。

## 6 结语

冠心病心绞痛是常见多基因复杂疾病,其发病机制非常复杂,涉及一系列分子机制的变化。丹红注射液是临床治疗冠心病心绞痛的有效药物,有较好的安全性。目前丹红注射液治疗冠心病心绞痛的临床和药理机制研究中尚存在问题。多数临床研究方法学质量不高,缺乏良好的随机对照试验设计,仍需要严格设计的高质量临床试验来评价其有效性和安全性。此外,虽然研究表明丹红注射液的药理机制可能涉及抗氧化、抗凝、抗炎、抗纤维化、抗血管增生、抗动脉硬化等,但丹红注射液治疗冠心病心绞痛的确切机制目前尚不清楚。本研究提出应用基于模块药理学的分析框架,以期为研究丹红注射液治疗冠心病心绞痛的多靶点作用提供新方法和新思路,从而可能全面系统的揭示其药理作用机制。且在深入研究丹红注射液药理作用机制的基础上,将进一步拓宽其临床适应症,更有利于临床应用。

### [参考文献]

[1] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report

from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10):e146-e603.

- [2] YU Y N, HU S Y, LI G X, et al. Comparative effectiveness of Di'ao Xin Xue Kang capsule and compound Danshen tablet in patients with symptomatic chronic stable angina[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:7058.
- [3] 谭丽蓉,夏罗莹,雷鸣. 冠心病的中医药治法研究进展[J]. *黑龙江医学*, 2015, 39(2):195-197.
- [4] 高金柱,徐凤芹. 慢性稳定性心绞痛的中医临床研究现状[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(9):1281-1283.
- [5] 张涛,陈晖,黄家树,等. 丹红注射液对冠心病介入治疗后血瘀证患者不良心血管事件的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2):186-191.
- [6] 彭丽虹,余正,盛春雷. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. *中国循证医学杂志* 2011, 11(1): 57-63.
- [7] LUO J, SHANG Q H, HAN M, et al. Traditional Chinese medicine injection for angina pectoris: an overview of systematic reviews [J]. *Am J Chin Med*, 2014;42(1):37-59.
- [8] Tarkin J M, Kaski J C. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris [J]. *Clin Med; Lond*, 2013, 13(1):63-70.
- [9] 王阶,滕菲,刘咏梅,等. 血塞通对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者 microRNA 的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(19):11-16.
- [10] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3):195-206.
- [11] National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of stable angina. Clinical guideline CG126. London: NICE, 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG126>.
- [12] Norton C, Georgiopoulou V, Kalogeropoulos A, et al. Chronic stable angina: pathophysiology and innovations in treatment [J]. *J Cardiovasc Med; Hagerstown*, 2011, 12(3):218-219.
- [13] 邵明辉,刘兰梅,马仁强,等. 丹红注射液一般药理学实验研究[J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(3):335-338.
- [14] 朱芹英,黄学莲,唐玲. 丹红注射液治疗不同类型血瘀型心绞痛的疗效与安全性再评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(14):201-205.
- [15] 郭慧芳,郭志华. 丹红注射液对冠心病稳定性心绞痛患者血液流变学及炎症因子的影响[J]. *中医药导报*, 2014, 20(15):58-59.
- [16] 潘美香. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛注册登记研

- 究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [17] 陈超, 窦丽萍, 陆明, 等. 丹红注射液治疗稳定型心绞痛(血瘀症)的临床研究[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(2):128-129,151.
- [18] 麻京豫. 丹红注射液对冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效及对患者 Hey、hs-CRP、NT--proBNP 的影响研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 232-234.
- [19] 董静, 陈韵岱, 刘红旭, 等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者经皮冠状动脉介入手术期血管内皮功能的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1109-1112.
- [20] 王硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3):128-131.
- [21] 于玲. 丹红注射液对慢性稳定性心绞痛患者超敏 C 反应蛋白影响的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016 年.
- [22] LYU M, YAN C L, LIU H X, et al. Network pharmacology exploration reveals endothelial inflammation as a common mechanism for stroke and coronary artery disease treatment of Danhong injection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15427.
- [23] 王佩, 张玉东. 丹红注射液对大鼠心肌缺血-再灌注损伤中细胞凋亡影响的实验研究[D]. 锦州:辽宁医学院,2012.
- [24] 张玉灵, 尚菊菊, 邢文龙, 等. 丹红注射液干预择期 PCI 围手术期心肌保护与安全性的系统评价[J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 258-265.
- [25] 李晓虎, 程鹏. 不同剂量丹红注射液在冠心病心绞痛治疗中疗效与安全性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(20):18-19.
- [26] 张庆丽. 基于医院集中监测的丹红注射液临床安全性与影响因素研究[D]. 北京:中国中医科学院,2017.
- [27] LI X L, TANG J F, LI W X, et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of Danhong injection: clinical study of 30888 cases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:e610846.
- [28] ZAHNG X X, WANG H, CHANG Y X, et al. An overview of Meta-analyses of Danhong injection for unstable angina [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:e358028.
- [29] Berger S I, Iyengar R. Network analyses in systems pharmacology [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(19): 2466-2472.
- [30] JIA P, ZHENG S, LONG J, et al. dmGWAS: dense module searching for genome-wide association studies in protein-protein interaction networks [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(1): 95-102.
- [31] LI J, Lenferink A E G, DENG Y, et al. Identification of high-quality cancer prognostic markers and metastasis network modules [J]. *Nat Commun*, 2010, 1:34.
- [32] CHEN Y Y, WANG Z, WANG Y. Spatiotemporal positioning of multipotent modules in diverse biological networks [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(14): 2605-2624.
- [33] Tibely G, Kovanen L, Karsai M, et al. Communities and beyond: mesoscopic analysis of a large social network with complementary methods [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2011, 83(5 Pt 2):056125.
- [34] WANG Z, LIU J, YU Y N, et al. Modular pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2012, 7(8): 667-677.
- [35] 陈寅莹, 冯丽鹏, 李勇, 等. 模块分析法:解密复杂疾病和药物作用机制的新策略[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20):4112-4116.

[责任编辑 张丰丰]