

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.08.028

中医药保护高血压内皮功能的研究进展

贾成林¹, 陈 瑜¹, 张 腾^{1,2}

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437); 2. 上海市中医药研究院中西医结合临床研究所(上海 200437)

【摘要】 综述中医药保护高血压内皮功能的研究进展。从炎症、氧化应激、免疫系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、同型半胱氨酸、内皮微颗粒等多个方面阐述内皮功能紊乱在高血压发生发展过程中的作用,中医药对高血压内皮功能的保护起到了重要作用。

【关键词】 高血压;中医药疗法;内皮功能紊乱;综述

Research progress of protective effects of traditional Chinese medicine on endothelial function in hypertension

JIA Cheng-lin¹, CHEN Yu¹, ZHANG Teng^{1,2}

1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437; 2. Clinical Research Institute of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

Abstract: This paper summarized the research progress of protective effects of traditional Chinese medicine on endothelial function in hypertension. The role of endothelial dysfunction in the development of hypertension was explained from the perspectives of inflammation, oxidative stress, immune system, renin-angiotensin-aldosterone system, homocysteine, endothelial micro particles and other aspects, which suggested that traditional Chinese medicine played an important role in protecting the endothelial function in hypertension.

Keywords: hypertension; Chinese medicine therapy; endothelial dysfunction; review

高血压是最常见的慢性复杂性疾病,是脑卒中、心力衰竭等心脑血管疾病死亡的主要危险因素之一,严重威胁着人类健康^[1]。流行病学调查指出,预计 2025 年,全球高血压患者将增加 26.4%~60%^[2]。我国高血压防治指南(2010 年修订版)同样指出,每年我国将新增高血压患者 1 000 万,即每 5 个成年人中就有 1 个患有高血压,且每 300 万心血管死亡中至少一半与高血压有关^[3]。

近年来,对于高血压发病机制的研究甚多,主要涉

及交感神经系统兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活、细胞膜离子转运异常、肾性水钠潴留等多个环节,此外内皮功能的紊乱同样也是研究中的一个重点,且在高血压的发病过程中起着不可忽视的作用^[4-8]。内皮是人体中最大的器官,10¹³的内皮细胞具有释放血管舒张因子(如一氧化氮、前列腺素和血管收缩因子等)、内皮素-1(ET-1)、去甲肾上腺素等作用,共同协调着体内动态平衡,参与多种心血管疾病(如高血压、动脉粥样硬化等)的发生发展^[9]。

本文就高血压内皮功能紊乱的发生机制及中医药防治作用做以下综述。通过全面认识高血压发病过程中内皮功能的紊乱,对中医药防治高血压的作用及其机制提供一个全新的思路。

1 高血压与内皮功能的传统研究

1.1 高血压与炎症相关的内皮功能损伤 高血压是一种慢性炎症性疾病。诸多研究表明:促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-1(IL-1)以及白介素-6(IL-6)等在高血压的发生过程中起着重要的作用^[10]。Senaphan 等^[11]研究发现,阿魏酸可抑制 TNF- α 的水平及内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,增加一

[基金项目] 国家中医药管理局中西医结合临床重点学科建设项目[国中医药发(2009)30 号];上海市科委优秀学术带头人项目(1XD1403500);上海市教委高校特聘教授(东方学者)人才计划项目[沪教委人(2010)84 号、沪教委人(2011)88 号];上海市教委高校特聘教授(东方学者)跟踪计划项目(GZ2015011);上海市科委浦江计划项目(11PJ1409000, 13PJ1407800);上海中医药大学 085 一流学科建设科技创新支持计划项目(085ZY1212, 085ZY1221);上海市教委曙光计划项目(13SG42)

[作者简介] 贾成林,女,博士生,主要从事中西医结合临床与基础研究工作

[通讯作者] 张腾,教授,博士生导师。

E-mail: zhangteng501@hotmail.com

氧化氮(NO)的生物活性,改善其内皮功能,进而起到降低血压的作用。

1.2 高血压与氧化应激相关的内皮功能损伤 大量研究表明,自由基的产生参与多种心血管疾病的发生发展过程,如高血压、动脉粥样硬化、急性冠脉综合征^[12-14]等。NO 是重要的血管舒张因子,可迅速被大量的超氧根离子(O_2^-)所降解,活性氧(ROS)的形成,尤其是 O_2^- 的过表达,在一定程度上可反映出内皮功能的紊乱^[15]。

UpaKukongviriyapan 等^[16]采用内皮型一氧化氮合酶(eNOS)抑制剂(L-NAME)干预 SD 大鼠制备高血压大鼠模型,研究表明模型组 NO、eNOS 的表达显著降低,而丙二醛(MDA)、蛋白质羧基以及超氧化物表达含量显著增加,表明血压的升高可能与 O_2^- 和过氧化亚硝酸离子($ONOO^-$)的过量沉积、NO 和 eNOS 的不足,抑制环磷鸟嘌呤核苷(cGMP)所介导的信号传导通路有关。

Johnson 等^[17]在血管紧张素 II(AngII)所诱导的高血压小鼠模型中发现,血压在显著升高的同时,其过氧化物的表达较正常小鼠增加两倍,且乙酰胆碱(Ach)引起的内皮细胞所依赖的血管舒张作用降低了 50%。

Galougahi 等^[18]研究表明,AngII 具有还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶依赖性,NADPH 氧化酶抑制剂可增加 eNOS 谷胱甘肽化,进而降低 eNOS 活性。并通过体内实验进一步表明,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)抑制 AngII 信号途径,可降低 eNOS 谷胱甘肽化,增加 NO 表达,同时降低 O_2^- 的表达,进而改善内皮细胞所依赖的血管舒张作用,以起到降压作用。

1.3 高血压与肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统相关的内皮功能损伤 肾素-血管紧张素-醛固酮系统是人体内重要的神经内分泌调节系统,存在于循环、血管壁、心脏、中枢、肾脏、肾上腺等组织中,在高血压、心肌梗死、中风、心力衰竭等多种心血管疾病的发生发展中起着重要作用^[19-20]。

Aroor 等^[21]采用两肾一夹(2K1C)的方法制作肾性高血压大鼠模型;研究发现,血压升高的同时,其内皮所依赖的血管舒张功能及收缩功能均显著降低,eNOS 的表达显著降低,血管紧张素 II 受体 1(AT1)的表达显著升高,NADPH 氧化酶催化亚基 gp91phox 的表达升高。而给予肾素抑制剂(ALK)与 L-精氨酸治疗后,不仅可显著降低大鼠收缩压,且显著增加 eNOS 的表达,降低 AT1 及 gp91phox 的表达。其降压的作用机制可能与改善血管内皮功能障碍,进而调节血管 RAAS 系

统相关。

Santuzzi 等^[22]同样指出,RAAS 系统的激活在内皮功能紊乱的过程中起着重要的作用,可引起 eNOS、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)、胰岛素受体以及细胞外调节蛋白激酶 1(ERK1)、ET-1 等信号传导通路的激活,进而参与高血压等心血管疾病的发生发展过程。

2 高血压与内皮功能研究的新进展

2.1 高血压与同型半胱氨酸相关的内皮功能损伤 同型半胱氨酸(Hcy),在体内是由甲硫氨酸脱甲基反应时所生成的一种含硫氨基酸,是机体能量代谢和许多甲基化反应过程中的重要产物。正常人体内,游离的 Hcy 很少。当 Hcy 的含量达到一定浓度时,不仅是癫痫、阿尔茨海默病等神经系统性疾病的重要危险因素,同时也是心血管疾病重要的危险因素^[23-24]。

研究表明,高同型半胱氨酸血症与高血压密切相关,且 Hcy 可通过抑制 NO 分泌、AngII 的激活,氧化应激等等,进而诱导内皮功能的紊乱,引起血压升高^[25-26]。

Hedoyati 等^[27]研究表明,Hcy 可显著降低内皮细胞所依赖的血管舒张功能,且 Hcy 可显著降低内皮型一氧化氮(eNOS)的表达,进而引起内皮功能的紊乱。

Dong 等^[28]指出,Hcy 可重新分配细胞内铜离子的分布,破坏铜离子细胞内的动态平衡,且 Hcy 显著降低 COX17 以及细胞色素 C 氧化酶(CCO)的表达,进而导致线粒体功能的紊乱、内皮细胞的损伤。

2.2 高血压与免疫系统所介导的内皮功能紊乱 随着对高血压研究的不断深入,免疫系统的研究已成为高血压研究中的一个重要方面。目前研究表明,T 细胞和单核细胞/巨噬细胞的激活,可渗透入肾和血管周围,引起炎症因子,如白介素-6(IL-6)、TNF- α 的释放,进而引起血管功能紊乱或肾钠潴留,参与高血压的发生发展过程^[29-30]。

表达于内皮细胞的淋巴细胞衔接蛋白(LNK)调节着多种信号通路。Saleh 等^[31]研究表明,LNK^{-/-}小鼠收缩压明显升高,其肾脏及主动脉中白细胞(CD45⁺)、T 淋巴细胞(CD45⁺CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺CD4⁻)、单核细胞/巨噬细胞(CD45⁺F4/80⁺)的浸润显著增加,同时主动脉中 NO 的表达显著降低。通过分离脾脏 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞实验研究中发现,LNK^{-/-}促进 CD8⁺T 中干扰素- γ (IFN- γ)的产生。免疫系统的紊乱可能是诱导高血压发生的一个重要因素。

2.3 高血压与内皮微颗粒相关的内皮功能损伤 内皮微颗粒(EMP)是内皮细胞激活或凋亡时从浆膜上脱

落下形状不规则、直径约 100 nm ~ 1 μm 不等、并携带来自内皮细胞某些抗原特性的囊泡。研究显示,EMP 的沉积是内皮功能紊乱的一个新的标志^[32-34]。研究表明,代谢综合征患者 EMP 的含量与正常人相比显著增加,而 EMP 与降低 eNOS 的表达、增加活性氧簇(ROS)的释放所导致的内皮功能紊乱有关。此外,EMP 与心肌梗死、肺动脉高压等心血管疾病密切相关^[35-37]。

Preston 等^[38]在中重度高血压患者及血压正常志愿者循环内皮、血小板微颗粒的研究中发现,重度高血压患者中内皮微颗粒显著沉积,推测 EMP 可能与血压相关的内皮细胞的激活相关,同时,可能与重度高血压所致的靶器官损伤相关。

Helbing 等^[39]同样指出,内皮微颗粒可作为高血压等心血管疾病发生过程中的一个病理性的标志物。

3 中医药改善高血压内皮功能研究的新进展

3.1 中医药与免疫系统 王国蕾^[40]对 86 例高血压患者随机分组,观察组在原治疗基础上加用养血清脑颗粒治疗 14 天;结果发现,治疗后观察组患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-6 均显著低于对照组,养血清脑颗粒可有效降低高血压患者炎症因子水平。

曹哲等^[41]观察丹参注射液联合尼莫地平治疗高血压脑出血患者 103 例;结果发现,治疗后患者血清中白介素 1β(IL-1β)、IL-6 显著降低,丹参注射液联合治疗有效促进高血压脑出血患者康复,可能与其对 IL-1β、IL-6 的调节作用有关。

白海侠等^[42]采用慢性复合电刺激加高脂饮食制作大鼠肝热痰瘀证模型,给予脑清通颗粒治疗;结果显示,脑清通颗粒显著降低大鼠血压的同时,显著降低模型大鼠血浆中 IL-6 和 TNF-α 的含量,可见脑清通颗粒降低高血压肝热痰瘀证模型大鼠血压的作用机制可能与降低血浆中 IL-6 和 TNF-α 的含量有关。

3.2 中医药与同型半胱氨酸 毛拉提等^[43]采用黄连温胆汤治疗 H 型高血压患者 57 例;结果显示,黄连温胆汤显著降低 H 型患者血压的同时,可降低 Hcy 含量以及内皮素-1(ET-1)的含量,升高 NO 的含量,进而改善血管内皮的舒张功能。

庞英华^[44]临床观察半夏白术天麻汤加加减治疗 H 型高血压;结果发现,半夏白术天麻汤在显著降低 H 型高血压患者血压的同时,其血浆中 Hcy 的含量较治疗前显著降低,推测半夏白术天麻汤治疗 H 型高血压的作用机制可能与降低血浆中 Hcy 的含量有关。

3.3 中医药与内皮微颗粒 随着 EMPs 在内皮功能损伤机制研究中的深入,中医药对 EMPs 的调节作用展开研究。如吴永刚等^[45]采用复方芪麻胶囊联合硝苯地平

控释片治疗气虚痰浊型高血压患者 30 例,结果显示,联合治疗 2 个月后,在显著降压的同时,显著改善内皮功能,其内皮损伤因子(如 EMPs)水平显著降低,可推测复方芪麻胶囊可能具有保护血管内皮的功能。

曹莹等^[46]应用补阳还五汤加加减治疗急性脑梗死患者 60 例;结果显示,治疗后脑梗死患者 EMPs 水平显著降低,补阳还五汤可能具有减轻血管内皮细胞损伤的作用。

4 小结

高血压是环境和遗传因素相互作用的复杂性疾病。近年来对高血压的发病机制及其治疗等多方面研究均已取得了一定的成绩。内皮功能的紊乱是高血压等心血管疾病发生发展过程中重要的病理环节,尤其是免疫及内皮微颗粒对内皮功能损伤认识的不断更新,为高血压内皮功能紊乱机制研究提供了新的研究思路及出发点。本文通过对高血压内皮功能的紊乱及其中医药在免疫调节、改善内皮细胞损伤作用进行概述,将为中医药防治高血压作用机制的研究提供新的思路。内皮功能紊乱相关机制的深入研究,将成为高血压发病及其干预机制研究的一个重要切入点。

参考文献:

- [1] Yao L, Minggen L, Haijiang D, *et al.* Lifestyle and Risk of Hypertension: Follow-Up of a Young Pre-Hypertensive Cohort[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(7):605-612.
- [2] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [J]. *Lancet*, 2005, 365(9455):217-223.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8):701-743.
- [4] 蒋人地, 张哲, 许剑冰, 等. 大鼠肾交感神经与氧化应激在足底点击引发的高血压中的作用[J]. *生理学报*, 2015, 67(3):335-340.
- [5] Chen LJ, Xu R, Yu HM, *et al.* The ACE₂/Apelin Signaling, MicroRNAs, and Hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2015. doi: 10.1155/2015/896861.
- [6] Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(4):160-169.
- [7] Zhang W. Epigenetics of epithelial Na(+) channel-dependent sodium uptake and blood pressure regulation[J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(3):363-366.
- [8] Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(3):443-459.
- [9] Sriramula S, Cardinale J, Pand FJ. Inhibition of TNF in the brain reverses alterations in RAS components and attenuates angiotensin II-induced hypertension[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63847.
- [10] Li HB, Qin DN, Cheng K, *et al.* Central blockade of salusin β attenuates hypertension and hypothalamic inflammation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Sci rep*, 2015. doi: 10.1038/

- srep11162.
- [11] Senaphan K, Kukongviriyapan U, Sangartit W, *et al.* Ferulic Acid Alleviates Changes in a Rat Model of Metabolic Syndrome Induced by High-Carbohydrate, High-Fat Diet[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8): 6446-6464.
 - [12] Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 15918-15953.
 - [13] Jia CL, XiongMQ, Wang PW, *et al.* Notoginsenoside R1 alleviates mouse atherosclerotic lesions through modulating expression of microRNAs[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99849.
 - [14] Reriani MK, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors[J]. *Biomark Med*, 2010, 4(3): 351-360.
 - [15] Lau YS, Ling WC, Murugan D, *et al.* Boldine Ameliorates Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction: Therapeutic Implication for Hypertension and Diabetes[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(6): 297-298.
 - [16] Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P, *et al.* Mameo Pomace Extract Alleviates Hypertension and Oxidative Stress in Nitric Oxide Deficient Rats[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8): 6179-6194.
 - [17] Johnson AW, Kinzenbaw DA, Modrick ML, *et al.* Small molecule inhibitors of SRAT3 protect against angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension [J]. *Hypertension*, 2013, 61(2): 437-442.
 - [18] Galougahi KK, Liu CC, Gentile C, *et al.* Glutathionylation Mediates Angiotensin II-Induced eNOSUncoupling, Amplifying NADPH Oxidase-Dependent Endothelial Dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000731.
 - [19] Ferrari R. RAAS inhibition and mortality in hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013, 2013(3): 269-278.
 - [20] Ma TK, Kam KK, Yan BP, *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular disease: current status [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(6): 1273-1292.
 - [21] Aror AR, Demarco VG, Jia G, *et al.* The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013. doi: 10.3389/fendo.2013.00161.
 - [22] Santuzzi CH, Tiradentes RV, Mengal V, *et al.* Combined aliskiren and L-arginine treatment has antihypertensive effects and prevents vascular endothelial dysfunction in a model of renovascular hypertension [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(1): 65-76.
 - [23] Tyagi N, Gillespie W, Vacek JC, *et al.* Activation of GABA-A Receptor Ameliorates Homocysteine Induced MMP-9 Activation by ERK Pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2009, 220(1): 257-266.
 - [24] Wang X, Cui L, Joseph J, *et al.* Homocysteine Induces Cardiomyocyte Dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-Mediated Increase in Oxidant Stress[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(3): 753-760.
 - [25] Cheng ZG, Yang XF, Wang H. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction [J]. *CurrHypertens Rev*, 2009, 5(2): 158-165.
 - [26] Cheang WS, Ngai CY, Tam YY, *et al.* Black tea protects against hypertension-associated endothelial dysfunction through alleviation of endoplasmic reticulum stress [J]. *Sci Rep*, 2015. doi: 10.1038/srep10340.
 - [27] Hedayati N, Annambhotla S, Jiang J, *et al.* Growth Hormone-Releasing Peptide Ghrelin Inhibits Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction in Porcine Coronary Arteries and Human Endothelial Cells [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(1): 199-207.
 - [28] Dong DY, Wang B, Yin W, *et al.* Disturbance of Copper Homeostasis Is a Mechanism for Homocysteine-Induced Vascular Endothelial Cell Injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76209.
 - [29] Guzik TJ, Hoch NE, Brow KA, *et al.* Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2449-2460.
 - [30] Coffman TM. Under pressure; the search for the essential mechanisms of hypertension[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1402-1409.
 - [31] Saleh MA, McMaster WG, Wu J, *et al.* Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1189-1202.
 - [32] Curtis AM, Edelberg J, Jonas R, *et al.* Endothelial microparticles: Sophisticated vesicles modulating vascular function [J]. *Vasc Med*, 2013, 18(4): 204-214.
 - [33] Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfoso F, *et al.* Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(3): 454-471.
 - [34] Heiss C, Rodriguez-Mateos A, Kelm M. Central Role of eNOS in the Maintenance of Endothelial Homeostasis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(14): 1230-1242.
 - [35] Franca CN, Izar MC, Teqani DM, *et al.* Microparticles as Potential Biomarkers of Cardiovascular Disease [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 104(2): 169-174.
 - [36] Morel O, Toti F, More N, *et al.* Microparticles in endothelial cell and vascular homeostasis: are they really noxious? [J]. *Haematologica*, 2009, 94(3): 313-317.
 - [37] Visovatti SH, Hyman MC, Bouis D, *et al.* Increased CD39 nucleotidase activity on microparticles from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40829.
 - [38] Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, *et al.* Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles [J]. *Hypertension*, 2003, 41(2): 211-217.
 - [39] Helbing T, Olivier C, Bode C, *et al.* Role of microparticles in endothelial dysfunction and arterial hypertension[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(11): 1135-1139.
 - [40] 王国蕾. 养血清脑颗粒治疗原发性高血压眩晕患者临床研究[J]. *亚太传统医学*, 2016, 6(12): 146-147.
 - [41] 曹哲, 李丽, 刘刚, 等. 丹参注射液联合尼莫地平治疗高血压脑出血患者对血清 IL-1b、IL-6、CRP 水平影响分析[J]. *临床合理用药*, 2015, 2A(8): 135-136.
 - [42] 白海侠, 炎亚峰. 脑清通颗粒对高血压肝热痰瘀证大鼠血浆 IL-6、TNF- α 的影响[J]. *陕西中医*, 2016, 37(1): 120-121.
 - [43] 毛拉提·努尔沙德克, 付德军. 黄连温胆汤对 H 型高血压患者同型半胱氨酸和血管内皮功能的影响[J]. *中国医药指南*, 2015, 23(13): 201-202.
 - [44] 庞英华. 半夏白术汤加加减治疗 H 型高血压病疗效观察[J]. *新中医*, 2013, 45(6): 16-18.
 - [45] 吴永刚, 王清海, 靳利利, 等. 复方芪麻胶囊对气血痰浊型高血压患者内皮损伤相关因子的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1): 86-88.
 - [46] 曹莹, 胡志兵, 胡函文, 等. 补阳还五汤加加减治疗对急性脑梗死患者内皮微颗粒的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(3): 95-96.