

脑心通胶囊的物质基础及其 改善代谢紊乱相关疾病作用及机制的研究进展*

严曾豪, 张伟健, 吴灏, 陈滔彬, 何彦, 苏薇薇

广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心/广东省热带亚热带植物资源重点实验室/
中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275

摘要: 脑心通胶囊是由黄芪、丹参等十六味中药组成的复方中药大品种, 具有益气活血、化瘀通络的功效。临床上主要用于治疗心脑血管疾病, 疗效确切。大量临床研究和基础研究均表明, 脑心通胶囊具有抗血小板聚集、抗血栓、抗炎、抗动脉粥样硬化、改善代谢紊乱等广泛的药效作用。代谢紊乱是大部分心脑血管疾病的共同病理基础和危险因素, 本文就脑心通胶囊物质基础及改善代谢紊乱相关疾病方面的研究进展进行综述, 为其揭示科学内涵以及拓展临床应用提供新思路。

关键词: 脑心通胶囊; 物质基础; 代谢紊乱; 心脑血管疾病; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2021) 03-0012-07

Progress in the material basis, and effects and mechanisms of Naoxintong Capsule on metabolic disturbance-related diseases

YAN Zenghao, ZHANG Weijian, WU Hao, CHEN Taobin, HE Yan, SU Weiwei

Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of
Post-marketed TCM / Guangdong Key Laboratory of Plant Resources / School of Life Sciences,
Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Abstract: Naoxintong Capsule is a traditional Chinese medicine formulation composed of 16 traditional Chinese medicines, such as *Astragali Radix* (Huangqi) and *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen). It is clinically used to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases with the functions of benefiting qi for activating blood circulation and promoting blood circulation for removing obstruction in collaterals. A number of clinical and basic studies have shown that Naoxintong Capsule possesses extensive pharmacological activities, such as anti-platelet aggregation, anti-thrombus, anti-inflammation, anti-atherosclerosis and improving metabolic disturbance. Metabolic disturbance is a common risk factor

* 收稿日期: 2020-08-05 录用日期: 2020-10-28 网络首发日期: 2021-04-15

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金 (2019A1515010604)

作者简介: 严曾豪 (1993年生); 研究方向: 中药作用和机制; E-mail: yanzengh@yeah.net

通信作者: 苏薇薇 (1959年生); 研究方向: 创新药物研制、中药上市后再评价及中药国际化;

E-mail: lssww@126.com

+++++
苏薇薇, 教授、博士生导师; 广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心主任; 研究领域为创新药物研制、中药上市后再评价及中药国际化; 发表论文400余篇 (其中SCI收录135篇); 出版专著18部 (第一著者); 获得中国发明专利授权82件, 国际专利授权7件。现任世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会副会长, 广东省中医药学会网络药理学专业委员会主任委员。

and causes most of cardiovascular and cerebrovascular diseases. This article reviewed the progress in the material basis, and effects and mechanisms of Naoxintong Capsule on metabolic disturbance and its related diseases, and proposed perspectives for its scientific intension and clinical application.

Key words: Naoxintong Capsule; material basis; metabolic disturbance; cardiovascular and cerebrovascular diseases; effects and mechanisms

中医药被用于治疗代谢紊乱相关疾病已有超过2 000年的历史。脑心痛胶囊是经清代经典名方补阳还五汤加减、由16味中药组成的复方中药大品种,全方具有益气活血、化瘀通络之功,被广泛地应用于治疗心脑血管疾病。其中,黄芪为君药,益气活血;地龙、水蛭、全蝎为臣药,通经透络;当归、川芎、丹参等十味活血化瘀药为佐药,辅助疏通瘀阻;桑枝、桂枝、牛膝为使药,温经通脉^[1]。代谢紊乱,特别是糖类、脂质代谢异常,是大部分心脑血管疾病、肝病、肾病和外周血管疾病的共同发病基础和危险因素。在超过20年的临床使用过程中,超过100万的心脑血管疾病患者服用过脑心痛胶囊,脑心痛胶囊在治疗动脉粥样硬化、脑卒中、冠心病等代谢紊乱所致疾病的过程中具有确切的疗效^[2]。包括本研究团队在内的多个研究团队研究了脑心痛胶囊的物质基础和药效作用机制,脑心痛胶囊显示出抗血小板聚集、抗血栓、抗炎、抗动脉粥样硬化、改善代谢紊乱等广泛的药理作用,由于代谢紊乱是大部分心脑血管疾病的共同病理基础和危险因素,改善代谢紊乱可能是脑心痛胶囊治疗心脑血管疾病作用的基础之一^[3-5]。因此,本文就脑心痛胶囊物质基础及改善代谢紊乱相关疾病作用的研究进展进行综述,为其揭示科学内涵以及拓宽临床应用提供新思路。

1 脑心痛胶囊的物质基础

脑心痛胶囊是由16味天然药材直接打粉混合而成,物质基础复杂,含有大量、不同类别的化学成分。多个研究团队采用液质联用技术研究了脑心痛胶囊的全化学成分,在脑心痛胶囊中共有约200个化学成分被鉴定,主要包括氨基酸类、小分子有机酸类、萜类、黄酮类等,其中含量较高的苦杏仁苷、芍药苷、丹酚酸B、丹参酮IIA、藜本内酯、没食子酸、羟基红花黄色素A、黄芪皂苷V等化学成分均被认为具有较高的生物活性^[6-7]。在脑心痛胶囊化学成分的定量分析方面,Wang等^[8]使用液质联用技术在脑心痛胶囊中同时定量

分析了16种化学成分,为脑心痛胶囊的质量控制提供了依据。同时,Li等^[9]对脑心痛胶囊的体内药代动力学进行了研究,给予正常大鼠灌胃脑心痛胶囊后,大鼠血浆中5种主要物质(咖啡酸、阿魏酸、刺芒柄花素、隐丹参酮和丹参酮)的血药浓度曲线已被测定。本研究团队给予正常比格犬口服脑心痛胶囊后,比格犬的粪便和尿液中共鉴定出36种药物原型成分和52种药物代谢成分^[10]。药代动力学研究为脑心痛胶囊的体内药效物质基础、毒性和药物相互作用研究打下了一定的基础,也表明脑心痛胶囊具有大量的可吸收和难吸收成分,药代动力学行为十分复杂,其药效作用和体内吸收代谢情况不能仅用几种甚至几十种成分的简单叠加代表,还有待进一步研究。复方中药的药效物质基础往往非常复杂,以上研究很好地为脑心痛胶囊的质量控制和药效机制研究打下了基础,然而,对于其化学成分与药效作用之间关系的研究解释仍然较为困难。一些研究人员基于中医药整体的系统思路和“多成分-多靶标”的理论,采用网络药理学等方法研究脑心痛胶囊的药效作用物质。Ma等^[7]对脑心痛胶囊中81种化学成分进行了分析,找到了23个潜在靶点和77条潜在通路,脑心痛胶囊中主要有效成分为有机酸类、皂苷类和丹参酮类,归属黄芪的化学成分关联的靶点最多,一定程度上科学地解释了脑心痛胶囊的组方配伍规律。Xu等^[11]使用网络药理学方法计算出脑心痛胶囊的核心活性成分群,并使用中风险模型进行验证,脑心痛胶囊中含量较高的苦杏仁苷和芍药苷被认为是其核心的活性成分。

2 脑心痛胶囊的药理作用及其机制

2.1 改善代谢紊乱

多个研究团队的研究表明,脑心痛胶囊通过“多成分-多靶点-多途径”模式起到改善代谢紊乱的药效。Yang等^[12-13]研究了脑心痛胶囊干预对db/db糖尿病小鼠模型的作用,发现脑心痛胶囊可以抑制糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病的发生和发展,并显著地降低血清中空腹血糖、TC、LDL-C

和极低密度脂蛋白水平,其改善代谢紊乱的体内分子机制主要有一下几个方面:其一,脑心通胶囊在肝脏中上调胰岛素受体、胰岛素受体底物 1/2 (insulin receptor substrate 1/2, IRS1/2) 和磷酸化胰岛素受体底物 1 (phosphorylated IRS1, p-IRS1) 的表达,激活 PI3K/Akt 通路,提高了胰岛素敏感性;其二,脑心通胶囊在肝脏中上调了纤维母细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)、AMPK α /p-AMPK α 和葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 的表达,在肌肉组织中上调了葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的表达,促进了糖原生成、糖酵解和能量代谢;其三,脑心通胶囊还表现出一定的抗炎作用,抑制了视网膜中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2), 基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 等炎症因子的表达,从而起到了对与慢性炎症密切相关的糖尿病等代谢紊乱相关疾病的保护作用。本研究团队也分别采用了长期高脂饮食诱导的脂代谢异常巴马小型猪模型和高脂饮食结合单次小剂量链脲佐菌素注射诱导的 2 型糖尿病大鼠深入研究了脑心通胶囊干预代谢紊乱的作用和机制。在脂代谢异常巴马小型猪模型中,脑心通胶囊改善了血脂谱和心肌酶谱等生化指标,并且影响了模型动物肠道菌群构成,显著地增加了 *Caproiciproducens*、*Sutterella*、*Erysipelotrichaceae* 属的相对丰度,减少了 *Romboutsia* 属的相对丰度,说明脑心通胶囊对血脂水平的控制作用可能与其肠道菌群作用有关^[4]。在 2 型糖尿病大鼠中,由于长期的糖脂代谢紊乱,模型动物已显示出明显的心血管疾病、高血压、糖尿病肾病等相关疾病的风险,脑心通胶囊干预能够缓解高血糖和高血脂、抗胰岛素抵抗、减轻炎症、治疗高血压、减少心肌损伤,显示出显著的对代谢紊乱相关疾病的保护作用。同时,肠道菌群测序和血清非靶向代谢组学研究结果表明脑心通胶囊显著地恢复了 2 型糖尿病大鼠中肠道菌群和血清代谢组的失调,在肠道菌群方面,脑心通胶囊显著地提高了模型大鼠肠道菌群的丰富度和多样性,对多种肠道微生物的相对丰度具有恢复调节作用;在代谢组方面,花生四烯酸代谢、脂肪酸 β -氧化、甘油磷脂代谢和氨基酸代谢等多条代谢通路被鉴定为脑心通胶囊改善代谢紊乱在体内的重要作用通路^[5]。以上研究有力地说明了,脑心通胶囊具有

提高胰岛素敏感性、改善糖脂代谢的药效特点,并且脑心通胶囊能够在体外调节肠道微生态、在体内调节多条代谢通路,从而以多靶点协同的方式实现其改善代谢紊乱相关疾病的药效,有望成为治疗代谢紊乱和相关疾病的潜在治疗药物。

2.2 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化一方面是心肌梗死、中风等疾病的主要成因,其受累动脉病变从内膜开始,脂质沉积、钙质沉着等多种病变合并发生,导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄,继发斑块出血、破裂和血栓形成,其发病机制复杂,一般认为炎症反应和血脂异常在其中起主要作用^[14]。多个研究团队分别采用不同的动物模型对脑心通胶囊抗动脉粥样硬化的药效及作用机制进行了研究。Yang 等^[15]通过高脂饮食诱导的 apoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠模型发现脑心通胶囊显示出了抑制新生斑块产生和促进斑块稳定完整的作用,体现在脑心通胶囊不仅减少了斑块面积,在病变组织中增加了平滑肌细胞/胶原细胞比例,减少了纤维化、钙化的面积和巨噬细胞的聚积,提高了斑块的稳定性,预防了斑块断裂和血栓的形成,减少了严重心血管疾病的风险,其机制可能在于上调了动脉平滑肌细胞肌动蛋白 22 α (smooth muscle actin 22 α , SM22 α) 的表达,下调了 MMP-2、TNF- α 、髓过氧化物酶 (oxidative reaction catalyzer myeloperoxidase, MPO)、单核细胞/巨噬细胞分化标志物 (monocyte/macrophage differentiation indicator and marker, MO-MA) 等炎症因子的表达。并且, Yang 等^[16]还通过该动物模型研究了脑心通胶囊与阿托伐他汀的联合用药效果,结果表明脑心通胶囊与阿托伐他汀联用显示出比两种药物单独使用时更好的抗动脉粥样硬化作用,脑心通胶囊的联用减少了阿托伐他汀长期使用造成的肝脏炎症和肝损伤。此外, Zhao 等^[17]通过高脂饮食诱导的 LDLR^{-/-}小鼠模型发现脑心通胶囊通过抑制了树突细胞形成、相关炎症因子产生起到了抗动脉粥样硬化的作用。Zhong 等^[18]在高脂饮食动脉粥样硬化兔子模型中,发现脑心通胶囊能够抑制诱导型一氧化氮合酶表达,进而起到保护血管内皮细胞的作用。随着动脉粥样硬化病变的发展,不稳定的斑块会破裂并形成血栓,堵塞血管, Li 等^[19]通过角叉菜胶诱导的血栓小鼠实验发现脑心通胶囊具有减少血栓生成作用以及抑制炎症作用。在人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 体外

实验中,脑心痛胶囊被证明可以抑制细胞炎症,减少脂多糖、氧化低密度脂蛋白等因素诱导的细胞死亡,揭示了其抗动脉粥样硬化、减少血栓形成的机制^[19]。

2.3 改善心肌缺血作用

许多研究人员研究了脑心痛胶囊对代谢紊乱、动脉粥样硬化等因素造成的缺血性心肌损伤的保护作用和分子机制。Wei等^[20]研究表明脑心痛胶囊在血瘀大鼠模型中可以起到降低血黏和血小板聚集率,延长凝血时间的作用,说明脑心痛胶囊对血液流变和血小板功能具有显著的改善作用,从而预防血栓的发生。Wang等^[21-22]在冠状动脉结扎诱导的急性心肌缺血再灌注大鼠模型中,证明脑心痛胶囊可能是通过抑制NLRP3信号通路介导的炎症反应和促进VEGF- α 和eNOS介导的新血管生成信号通路而显著地改善了心肌缺血的程度和面积,说明脑心痛胶囊具有抗心肌缺血和缺血再灌注损伤的作用。此外,Xu等^[23]以及Yuan等^[24]研究均表明脑心痛胶囊能够通过PPAR α/β 通路抑制氧化应激诱导的H9c2心肌细胞凋亡和自噬,提高H9c2心肌细胞的活力,说明脑心痛胶囊可以减少氧化应激,具有抗心肌纤维化的作用。

本研究团队研究表明脑心痛胶囊在急性血瘀大鼠模型中能够起到改善血小板聚集、提高抗氧化能力和抑制炎症反应的显著效果^[25];此外,本团队在高脂饮食结合力竭游泳诱导的慢性气虚血瘀大鼠模型中,对脑心痛胶囊和抗血小板药物以及他汀类降脂药物进行了联合用药的相关研究,研究结果表明脑心痛胶囊与替格瑞洛联用与替格瑞洛单独使用相比,具有更好的改善脂质代谢作用;脑心痛胶囊与阿托伐他汀联用与阿托伐他汀单独使用相比,具有更好的肝肾保护和抗炎作用^[26],提示脑心痛胶囊与常用西药联用可能具有协同增效的作用。

2.4 神经保护作用

脑心痛胶囊的神经保护作用主要体现于对脑组织缺血和再灌注损伤的保护作用。Xue等^[27]使用脑动脉栓塞手术诱导的脑缺血再灌注损伤小鼠模型研究了脑心痛胶囊的神经保护作用,脑心痛胶囊下调了LOX-1、pERK1/2和NF- κ B的表达,减少了脑梗面积、积水面积等神经学指标,起到了保护缺血再灌注造成的脑损伤作用。Ma等^[28]使用糖氧剥夺/复氧诱导的神经损伤模型,发现脑心痛胶囊能够通过PI3K-Akt信号通路保护神经元。

Wang等^[29]使用脑缺血再灌注模型大鼠的脑微血管上皮细胞构建细胞损伤模型,发现脑心痛胶囊能够显著改善氧化应激,减少细胞凋亡,并且与谷红注射液联用后效果更佳。Liu等^[30]和Xu等^[31]利用代谢组学方法整体地研究了脑心痛胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠的影响,发现脑心痛胶囊影响了氨基酸代谢、能量代谢、神经递质代谢、脂质代谢等多个代谢途径;Liu等^[32]采用非靶向蛋白质组和基因芯片技术研究了脑心痛胶囊对大鼠脑缺血再灌注的作用,结果表明MAPK信号通路在脑心痛胶囊神经保护药效中起重要作用,这些多组学研究为解释其相关机制提供了依据。

3 脑心痛胶囊的临床研究

脑心痛胶囊自1993年在中国获批生产上市以来,已被收录入国家基本药物名录和中国药典,超过100万的心脑血管疾病患者服用过脑心痛胶囊。脑心痛胶囊具有益气活血、化瘀通络的功效。众多临床研究表明脑心痛胶囊在治疗脑梗死、颈动脉粥样硬化、冠心病等代谢紊乱所致心脑血管疾病方面疗效显著^[2]。

3.1 脑梗死

脑梗死,也称缺血性脑卒中,是指因脑部血液供应障碍所导致的局限性脑组织缺血性病变,是最全世界常见脑血管疾病,造成的死亡占全球所有原因死亡的约10%^[33]。而颈动脉粥样硬化与脑梗死的发生密切相关,颈动脉粥样硬化发生、发展引起的血流动力学改变能够导致脑梗死的发生^[34]。一项包括11项临床研究(1141例病例)的、针对脑梗死和颈动脉粥样硬化的荟萃分析表明,与单纯的传统治疗方式相比,脑心痛胶囊治疗结合传统治疗的方式显著地改善了神经功能缺损评分(NIHSS score)、斑块面积、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)的临床指标,且未见明显不良反应,说明脑心痛胶囊对于脑梗死和颈动脉粥样硬化是一种有效、安全的治疗药物^[35]。

3.2 冠心病

冠心病,即冠状动脉粥样硬化心脏病,是指冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变,导致供血不足,继而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,是最主要的心血管疾病类型^[36]。在手术、介入治疗以外,药物

治疗冠心病的主要作用首先是抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、抑制血栓形成、改善心肌缺血等,减少心肌梗死等急性危险心血管事件的发生风险和二次伤害^[37]。在冠心病的实际治疗过程中,异物介入导致微血管的血管微栓塞也是手术介入疗法后影响患者长期生存预后的重要危险因素。多个临床实验也发现脑心痛胶囊对急性心肌梗死后缺血再灌注具有明显地保护作用。一项选取了104例急性心肌梗死患者的临床研究中,常规治疗基础上加服脑心痛胶囊的实验组对比常规治疗组,心电图QRS积分、梗死面积和血浆内皮素水平明显降低,血流介导的血管舒张反应、硝酸甘油介导的血管舒张反应和血浆一氧化氮水平明显升高,内皮功能有明显改善^[38]。现阶段指南中,一线抗血小板聚集的药物是阿司匹林和氯吡格雷联用,然而,氯吡格雷的药效作用一定程度上依赖于细胞色素P450酶(cytochrome P450)系统的代谢作用,在中国,相当一部分人具有CYP2C19*2基因多态性,这意味着他们代谢转化氯吡格雷能力较差,对其药效作用不敏感。前期临床研究发现,脑心痛胶囊可以通过与氯吡格雷不同的作用机制起到抗血小板聚集作用,并且与氯吡格雷联用后效果更好^[39-40]。在一项随机、双盲临床试验中,研究人员招募了具有CYP2C19*2基因突变的病人,发现脑心痛胶囊联用常规双联疗法后,显示出了更好的抗血小板聚集效果,同时极大地降低了严重心血管事件的发生率^[41]。在此基础上,该团队利用人肝微粒体和HepG2细胞,发现脑心痛胶囊可以通过孕烷X受体(pregnanane X receptor, PXR)提高CYP2C19的代谢能力,增加人对氯吡格雷的敏感性^[42]。众多临床研究结果表明脑心痛胶囊治疗冠心病疗效确切,且与常用一线药物氯吡格雷和阿司匹林联用具有协同增效的优势。

3.3 其他代谢紊乱相关疾病

此外,在近年来的临床实际中,脑心痛胶囊也经常用于合并糖尿病、高脂血症的缺血性心脑血管疾病患者,显示出显著的缓解血脂异常、降血糖的作用。上述针对脑梗死和动脉粥样硬化的临床荟萃分析表明脑心痛胶囊显著性地降低了患者的血清TG、TC和LDL-C水平,提示脑心痛胶囊对脂质异常的改善可能是其心脑血管作用的

基础^[35]。另一项脑心痛胶囊用于糖尿病合并心脑血管疾病的病人的临床研究中,脑心痛胶囊能够通过提高高密度脂蛋白起到对内皮功能的保护作用^[43]。这些临床数据表明研究脑心痛胶囊对代谢紊乱相关疾病的影响是揭示其作用机制的重要方向之一。

4 结语与展望

目前,众多学者已对脑心痛胶囊的物质基础、药理作用及其机制进行了大量的研究。我们认为以下几个方面仍有待深入研究:

1) 物质基础方面。脑心痛胶囊作为16味中药组成的复方中药大品种,物质基础非常复杂,目前其成分相关研究多集中在植物药,方中全蝎、地龙、水蛭等动物药以及乳香、没药等树脂药的研究尚待深入。

2) 药效作用机理方面。已有大量的基础研究揭示了脑心痛胶囊的药效作用机制,主要聚焦在改善代谢紊乱、抗动脉粥样硬化、心血管保护和神经保护等作用,而且,脑心痛胶囊现有的作用机制研究多集中在体内的作用通路。脑心痛胶囊为16味中药直接打粉制得,未经任何提取,含有膳食纤维等难溶出、难吸收的化学成分,这些成分越来越多地被认为可以通过调节肠道菌群等途径起到药效作用。目前,关于脑心痛胶囊对肠道的作用研究报道较少,本研究团队就脑心痛胶囊对肠道微生态的作用及可能影响的代谢通路进行了研究,结果表明脑心痛胶囊改善代谢紊乱的机制在于,脑心痛胶囊能够在体外改善肠道微生态、在体内调节多条代谢通路,从而以多靶点协同实现改善代谢紊乱的药效。因此,我们认为在机理研究方面,除了深入挖掘体内的作用通路之外,脑心痛胶囊通过肠道起效,包括对肠道微生态以及肠上受体、通路等的作用,也是将来值得深入探究的方向之一。

3) 临床方面。脑心痛胶囊主要应用于治疗脑梗死、冠心病等缺血性心脑血管疾病,疗效确切。目前,仍缺乏一项设计完整的,多中心,大样本规模的,长期随访的临床试验。总而言之,脑心痛胶囊药物组方大,成分极其复杂,作用机理尚不明确,仍需进一步探究。

参考文献:

- [1] 赵涛,薛人琿,刘娜,等. 脑心通胶囊的组方分析[J]. 光明中医, 2012, 27(12):2576-2578.
ZHAO T, XUE R H, LIU N, et al. Component analysis of Naoxintong Capsules [J]. Guangming Chinese Medicine, 2012, 27(12):2576-2578.
- [2] LIU L T. Chinese experts consensus on clinical application of Naoxintong Capsule [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2018, 24(3):232-236.
- [3] HAN J H, TAN H, DUAN Y J, et al. The cardioprotective properties and the involved mechanisms of NaoXinTong Capsule [J]. Pharmacological Research, 2019, 141:409-417.
- [4] ZHANG W J, SU W W, LI P B, et al. Naoxintong Capsule inhibits the development of cardiovascular pathological changes in Bama minipig through improving gut microbiota [J]. Frontier in Pharmacology, 2019, 10: 1128.
- [5] YAN Z H, WU H, ZHOU H K, et al. Integrated metabolomics and gut microbiome to the effects and mechanisms of Naoxintong Capsule on type 2 diabetes in rats [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1):10829.
- [6] WANG S S, XU H Y, MA Y, et al. Characterization and rapid identification of chemical constituents of NaoXinTong Capsules by UHPLC-linear ion trap/orbitrap mass spectrometry [J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2015, 111:104-118.
- [7] MA X H, LV B, LI P, et al. Identification of "Multiple Components-Multiple Targets-Multiple Pathways" associated with Naoxintong Capsule in the treatment of heart diseases using UPLC/Q-TOF-MS and network pharmacology [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016:9468087.
- [8] WANG H L, JIANG Y, DING M Y, et al. Simultaneous determination and qualitative analysis of six types of components in Naoxintong Capsule by miniaturized matrix solid-phase dispersion extraction coupled with ultra high-performance liquid chromatography with photodiode array detection and quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Journal of Separation Science, 2018, 41(9):2064-2084.
- [9] LI J, BAI Y, BAI Y, et al. Pharmacokinetics of caffeic acid, ferulic acid, formononetin, cryptotanshinone, and tanshinone IIA after oral administration of Naoxintong Capsule in rat by HPLC-MS/MS [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017: 9057238.
- [10] HE Y, SU W W, CHEN T B, et al. Identification of prototype compounds and derived metabolites of Naoxintong Capsule in beagle dog urine and feces by UFLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2019, 176:112806.
- [11] XU H Y, SHI Y, ZHANG Y Q, et al. Identification of key active constituents of Buchang Naoxintong Capsules with therapeutic effects against ischemic stroke by using an integrative pharmacology-based approach [J]. Molecular BioSystems, 2016, 12(1):233-245.
- [12] YANG S, LIU M Y, CHEN Y L, et al. NaoXinTong Capsules inhibit the development of diabetic nephropathy in *db/db* mice [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 9158.
- [13] LIU M Y, PAN Q, CHEN Y L, et al. NaoXinTong inhibits the development of diabetic retinopathy in *db/db* mice [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015:242517.
- [14] KOBIYAMA K, LEY K. Atherosclerosis [J]. Circulation Research, 2018, 123(10):1118-1120.
- [15] YANG X X, SUN L, LI YAN, et al. NaoXinTong inhibits the advanced atherosclerosis and enhances the plaque stability in apolipoprotein E deficient mice [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2016, 67(3): 203-211.
- [16] YANG X X, LI Y, SUN L, et al. NaoXinTong enhances atorvastatin-induced plaque stability while ameliorating atorvastatin-induced hepatic inflammation [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2017, 69(1): 55-64.
- [17] ZHAO J J, ZHU H, WANG S J, et al. Naoxintong protects against atherosclerosis through lipid-lowering and inhibiting maturation of dendritic cells in LDL receptor knockout mice fed a high-fat diet [J]. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19(33):5891-5896.
- [18] ZHONG X N, WANG H H, LU Z Q, et al. Effects of Naoxintong on atherosclerosis and inducible nitric oxide synthase expression in atherosclerotic rabbit [J]. Chinese Medicine Journal (English), 2013, 126(6): 1166-1170.
- [19] LI Q, CHEN Y, ZHAO D, et al. NaoXinTong Capsule inhibits carrageenan-induced thrombosis in mice [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2018, 72(1): 49-59.
- [20] 卫培峰,张三印,焦晨莉. 脑心通胶囊对大鼠急性“血瘀”证的血液流变性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 8:463-465.
WEI P F, ZHANG S Y, JIAO C L. Effect of Naoxintong Capsule on hemorrheology of acute "blood stasis" syndrome in rats [J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2003, 8:463-465.
- [21] WANG Y Q, YAN X X, MI S L, et al. Naoxintong attenuates ischaemia/reperfusion injury through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017, 21(1):4-12.
- [22] WANG H, QIU L Z, MA Y K, et al. Naoxintong inhibits myocardial infarction injury by VEGF/eNOS signaling-mediated neovascularization [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 209:13-23.
- [23] XU H M, JIN J H, CHEN L, et al. Naoxintong/PPAR α signaling inhibits H9c2 cell apoptosis and autophagy in response to oxidative stress [J]. Evidence-

- Based Complementary and Alternative Medicine, 2016: 4370381.
- [24] YUAN S P, JIN J H, CHEN L, et al. Naoxintong/PPAR γ signaling inhibits cardiac hypertrophy via activation of autophagy [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017:3801976.
- [25] ZHANG W J, SU W W, LIN Q W, et al. Protective effects of Naoxintong Capsule on rats with blood stasis syndrome [J]. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2020, 34(1): 1077-1086.
- [26] ZHANG W J, SU W W, LIN Q W, et al. Protective effects of Naoxintong Capsule alone and in combination with ticagrelor and atorvastatin in rats with Qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. Pharmaceutical Biology, 2020, 58(1): 1006-1022.
- [27] XUE J, ZHANG X J, ZHANG C, et al. Protective effect of naoxintong against cerebral ischemia reperfusion injury in mice [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 182:181-189.
- [28] MA N Y, ZHAO P, ZHU J Q, et al. Naoxintong protects primary neurons from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation induced injury through PI3K-Akt signaling pathway [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016: 5815946.
- [29] WANG H Y, ZHOU H F, HE Y, et al. Protective effect of Naoxintong Capsule combined with guhong injection on rat brain microvascular endothelial cells during cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2020.
- [30] LIU M T, LIU X, WANG H P, et al. Metabolomics study on the effects of Buchang Naoxintong Capsules for treating cerebral ischemia in rats using UPLC-Q/TOF-MS [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 180: 1-11.
- [31] XU J, LIU X, LUO L Y, et al. A metabonomics investigation into the therapeutic effects of Buchang NaoXinTong Capsules on reversing the amino acid-protein interaction network of cerebral ischemia [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019:7258624.
- [32] LIU X, WANG Q, CUI Y R, et al. Multiple protein and mRNA expression correlations in the rat cerebral cortex after ischemic injury and repair due to buchang naoxintong jiaonang (BNJ) intervention [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 109917.
- [33] CAPRIO F Z, SOROND F A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention [J]. Medical Clinics of North America, 2019, 103 (2): 295-308.
- [34] WHAYNE T F Jr. Prevention of carotid artery atherosclerosis: What is the evidence? [J]. Angiology, 2017, 68(8): 661-668.
- [35] LIANG Q E, CAI Y F, CHEN R X, et al. The effect of Naoxintong Capsule in the treatment of patients with cerebral infarction and carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018:5892306.
- [36] WIRTZ P H, VON KANEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. Current Cardiology Reports, 2017, 19(11):111.
- [37] LEOPOLD J A, LOSCALZO J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease [J]. Circulation Research, 2018, 122(9):1302-1315.
- [38] 黎丽娟, 陈立, 赵焕佳, 等. 脑心通胶囊对急性心肌梗死患者血管内皮功能及梗死面积的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12):1615-1618.
- LI L X, CHEN L, ZHAO H J, et al. Effects of Naoxintong Capsule on vascular endothelial function and infarct size in patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2011, 31(12):1615-1618.
- [39] 陈达开, 张怀勤, 张建华. 脑心通对阿司匹林抗血小板治疗的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2008(9):843-846.
- CHEN D K, ZHANG H Q, ZHANG J H. Interventional effect of Naoxintong on aspirin anti-platelet therapy [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2008(9):843-846.
- [40] CHEN H, ZHANG Y, WU X Y, et al. In vitro assessment of cytochrome P450 2C19 potential of Naoxintong [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012:430262.
- [41] CHEN H, YU G W, SUN H, et al. Comparison of adjunctive Naoxintong versus clopidogrel in volunteers with the CYP2C19*2 Gene mutation accompanied with Qi deficiency and blood stasis constitution [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011:207034.
- [42] SUN H, LOU X Y, WU X Y, et al. Up-regulation of CYP2C19 expression by BuChang NaoXinTong via PXR activation in HepG2 cells [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0160285.
- [43] 沈富伟, 曹娜, 向建林, 等. 脑心通胶囊治疗糖尿病合并颈动脉粥样硬化疗效观察[J]. 四川中医, 2018, 36(2):210-212.
- SHEN F W, CAO N, XIANG J L, et al. Therapeutic effect of Naoxintong Capsule on diabetes mellitus with carotid atherosclerosis [J]. Sichuan Traditional Chinese Medicine, 2018, 36(2):210-212.