

自拟脉痹方治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的临床研究：一项多中心回顾性分析

关恽¹ 林丽珠² 魏青¹ 李萍¹ 王辉³ 代二庆⁴ 樊春英⁵ 褚月颖¹

¹天津市中医药研究院附属医院糖尿病科, 300120; ²广东省佛山市南方医科大学南海医院, 广东佛山 528244; ³天津市中医药大学第二附属医院, 300150; ⁴武警后勤学院附属医院, 天津 300162;

⁵天津市和平区中医医院, 300050

通信作者: 褚月颖, Email: chuyj2002@hotmail.com

【摘要】目的 观察自拟脉痹方治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(LASO)中医辨证为气虚血瘀型消渴合并早期脱疽患者的临床疗效。**方法** 选择2017年1月至12月天津中医药研究院附属医院、天津中医药大学第二附属医院、武警后勤学院附属医院、天津市和平区中医医院收治的糖尿病LASO中医辨证为气虚血瘀型消渴合并早期脱疽患者127例,按随机数字表法将患者分为中药治疗组(63例)和对照组(64例)。最终中药治疗组纳入患者59例,对照组64例。两组患者均接受常规降糖调脂治疗;中药治疗组在常规治疗基础上口服自拟脉痹方(组成:黄芪40g、川芎15g、当归10g、赤芍15g、桃仁10g、红花10g、地龙12g、鸡血藤30g、牛膝10g、豨莶草30g、木瓜20g、玄参20g、黄芩20g、桔梗10g),煎煮至400mL,每日1剂,早晚餐后温服,连服3个疗程,每个疗程2周,共6周。观察两组治疗前后血脂、中医证候积分、踝肱指数(ABI)、临床疗效和安全性指标的变化;采用双下肢彩色多普勒检查下肢动脉狭窄情况。**结果** 两组患者治疗后三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均较治疗前明显降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较治疗前明显升高(均 $P<0.05$);且治疗后中药治疗组TC明显低于对照组(mmol/L : 5.22 ± 0.68 比 5.55 ± 0.57 , $P<0.05$)。随时间延长,两组治疗后中医证候积分均逐渐降低,治疗6周时中药治疗组的中医证候积分明显低于对照组(分: 16.68 ± 4.93 比 19.00 ± 5.79 , $P<0.05$)。中药治疗组临床总有效率明显高于对照组〔76.27%(45/59)比43.75%(28/64), $P<0.05$ 〕。双下肢彩色多普勒检查显示,股总动脉变化分层为3对照组4例、中药治疗组5例,股总动脉变化分层为4对照组25例、中药治疗组30例,股总动脉变化分层为5对照组30例、中药治疗组18例,股总动脉变化分层为6对照组5例、中药治疗组6例。两组不同股总动脉变化程度患者数比较差异无统计学意义($Z=1.219$, $P=0.223$)。踝肱指数(ABI)测量显示:ABI分层为2对照组16例、中药治疗组26例,ABI分层为3对照组30例、中药治疗组23例,ABI分层为4对照组18例、中药治疗组10例;两组不同ABI分层患者数比较差异有统计学意义($Z=2.265$, $P=0.023$),说明中药治疗组对下肢血运改善的程度较对照组更佳。**结论** 自拟脉痹方可能通过调脂、改善侧支循环等途径有效改善下肢供血,从而改善糖尿病LASO中医辨证为气虚血瘀型消渴合并早期脱疽的临床症状。

【关键词】 自拟脉痹方; 糖尿病; 下肢动脉硬化闭塞症; 临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.011

Clinical study of Zinimaibi decoction in treatment of diabetic lower limb arteriosclerosis occlusion: a multicenter retrospective analysis Guan Yi¹, Lin Lizhu², Wei Qing¹, Li Ping¹, Wang Hui³, Dai Erqing⁴, Fan Chunying⁵, Chu Yuejie¹

¹Department of Diabetes, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China;

²Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan City, Guangdong Province, Foshan 528244, Guangdong, China;

³Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300150, China;

⁴Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, Tianjin 300162, China; ⁵Tianjin Heping District Hospital of TCM, Tianjin 300050, China

Tianjin 300050, China

Corresponding author: Chu Yuejie, Email: chuyj2002@hotmail.com

【Abstract】Objective To observe the clinical effect of Zinimaibi decoction in the treatment of patients with diabetic lower limb arteriosclerotic occlusion (LASO) accompanied by Qi deficiency and Blood stasis syndrome of Xiaoke and early stage gangrene according to the syndrome differentiation of traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** One hundred and twenty-seven patients suffering from diabetic lower LASO accompanied by Qi deficiency and Blood stasis syndrome of Xiaoke with early stage gangrene in the syndrome differentiation of traditional Chinese medicine (TCM). They were all admitted to Tianjin Academy of TCM Affiliated Hospital, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, Tianjin Heping District Hospital of TCM from January to December 2017. According to the method of random number table, the patients were divided into a TCM treatment group (63 cases) and a control group (64 cases). Fifty-nine patients were included in the TCM treatment group and 64 patients were included in the control group, the patients in both groups were all treated with routine hypoglycemic and lipid-modulating treatments. On the basis of routine treatment, additionally the patients in TCM group took Zinimaibi decoction (composition: astragalus membranaceus 40 g, ligusticum chuanxiong 15 g, angelica sinensis 10 g, red peony 15 g, peach kernel 10 g, safflower 10 g, earthworm 12 g, caulis spatholobi 30 g, achyranthes bidentata 10 g, siegesbeckia 30 g, papaya 20 g, scrophularia 20 g, scutellaria baicalensis 20 g, latycodon grandiflorum

10 g), the above ingredients were boiled in water to form 400 mL warm decoction, 1 dose per day, orally taking twice a day, once 200 mL after breakfast and once 200 mL after dinner, taking 3 therapeutic courses, 2 weeks constituting each course, and 6 weeks in total. The changes in levels of serum lipids, TCM syndrome scores, ankle brachial indexes (ABI), clinical effects and safety indexes before and after treatment in the two groups were observed; arterial stenosis in lower extremities were checked by Color Doppler examinations. **Results** After treatment, triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in both groups were significantly lower than those before treatment, while the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly higher than that before treatment in the two groups (all $P < 0.05$); After treatment, TC in the TCM treatment group was significantly lower than that in the control group (mmol/L: 5.22 ± 0.68 vs. 5.55 ± 0.57 , $P < 0.05$). With the extension of time, the TCM syndrome scores of the two groups gradually were decreased after treatment, and after treatment for six weeks, the TCM syndrome score of the TCM treatment group was significantly lower than that of the control group (16.68 ± 4.93 vs. 19.00 ± 5.79 , $P < 0.05$). The total therapeutic effective rate in the TCM treatment group was obviously higher than that in the control group [76.27% (45/59) vs. 43.75% (28/64), $P < 0.05$]. Color Doppler ultrasound examinations of both lower limbs showed that there were 4 and 5 patients respectively in the control group and TCM treatment group had 3 grades of changes in the common femoral artery, 25 patients in the control group and 30 patients in the TCM treatment group had the 4 grades of changes in the common femoral artery, 30 patients in the control group and 18 patients in the TCM treatment group had the 5 grades of changes in the common femoral artery, and 5 patients in the control group and 6 patients in the TCM treatment group had 6 grades of changes in the common femoral artery. There was no statistical significant difference in the number of stratified cases between the two groups ($Z = 1.219$, $P = 0.223$). Ankle brachial index (ABI) measurements showed that ABI grade was 2 was found in 16 patients in the control group, 26 patients in the TCM treatment group, ABI grade was 3 was found in 30 patients in the control group, 23 patients in the TCM treatment group, and ABI grade was 4 was found in 18 patients in the control group, 10 patients in the TCM treatment group; there was a statistically significant difference in the number of ABI between the two groups ($Z = 2.265$, $P = 0.023$), showing that the improvement of lower limb blood supply in the TCM treatment group was better than that in control group. **Conclusion** That Zinimaibi decoction improves the lower limb blood supply is probably through regulating lipid and increasing the collateral circulation pathway, thus the clinical symptoms of diabetic LASO accompanied by Qi deficiency and Blood stasis syndrome of Xiaoke and early stage gangrene in TCM differentiation can be ameliorated.

【Key words】 Zinimaibi decoction; Diabetes; Diabetic lower limb arteriosclerosis occlusion; Clinical research
DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.011

糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(LASO)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,表现为下肢动脉血管狭窄或闭塞造成远端组织供血不足或缺血性坏死。糖尿病 LASO 患者较非糖尿病者更容易出现缺血、跛行、溃疡和坏疽,易造成患者截肢致残和死亡,使糖尿病患者住院时间和医疗费用增加。中医学将 LASO 归属于早期脱疽的范畴。我国外科学专著《刘涓子鬼遗方·卷四·黄父痈疽论》记载“发于足指,名曰脱疽”,将肢体缺血性坏疽命名为“脱疽”。中医学认为脱疽早期的病机主要为气阴两虚、闭阻脉络,因消渴日久,耗伤气阴,阴虚则热灼津血,血行无力涩滞导致瘀血阻滞脉络,气血、阳气不能达于四末,四肢末端失于濡养而表现为肢冷、麻木、疼痛。本研究观察自拟脉痹方对糖尿病 LASO 中医辨证为气虚血瘀型消渴合并早期脱疽临床疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2017 年 1 月至 12 月在天津中医药研究院附属医院、天津中医药大学第二附属医院、武警后勤学院附属医院、天津市和平区中医医院糖尿病科收治的糖尿病 LASO 中医辨证为气虚血瘀型消渴合并早期脱疽患者 127 例。

1.1.1 诊断标准:糖尿病诊断参照 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的标准;LASO 诊断参照 2011 年

原卫生部颁布的 WS 339-2011-LASO 诊断标准;中医诊断参照脱疽诊疗标准及《中药新药临床研究指导原则》^[1]中气虚证及血瘀证的标准。

1.1.2 纳入标准:① 年龄 > 18 岁且 ≤ 75 岁;② 患者自愿参与本研究。

1.1.3 排除标准:① Fontaine 分期 IV 期;② 合并血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、雷诺病等其他缺血性疾病和严重心脑血管疾病或凝血功能障碍;③ 肝肾功能异常。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过本院医学伦理委员会批准(审批号:LLKY2017-002),治疗和检测均得到患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:按随机数字表法将患者分为对照组(64 例)和中药治疗组(63 例)。治疗过程中中药治疗组 4 例患者由于个人原因不能坚持服药而剔除,最后对照组纳入患者 64 例,中药治疗组纳入 59 例。

1.3 治疗方法:对照组给予常规基础治疗,参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[2]中糖尿病基础治疗原则,根据患者血糖水平口服药物降糖、胰岛素单用或合用;年龄 50 岁以上、无药物禁忌证者给予抗血小板聚集治疗,根据患者临床症状给予西洛他唑或阿司匹林。中药治疗组在对照组基础上给予自拟脉痹方(组成:黄芪 40 g、川芎 15 g、当归

10 g、赤芍 15 g、桃仁 10 g、红花 10 g、地龙 12 g、鸡血藤 30 g、牛膝 10 g、豨莶草 30 g、木瓜 20 g、玄参 20 g、黄芩 20 g、桔梗 10 g, 取 400 mL 药液分早晚 2 次餐后温服), 每日 1 剂, 共服用 3 个疗程, 每个疗程 2 周。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 实验室检查指标: 治疗前后取血分离血清, 采用全自动生化分析仪检测两组患者血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.4.2 股总动脉变化测定: 治疗前后用双下肢动脉彩色多普勒观察两组患者双侧股总动脉内中膜厚度、斑块形成及管腔狭窄程度, 分层标准为: 至少有一侧动脉轻度增厚 1~1.2 mm 记为 1; 至少有一侧动脉中重度增厚 >1.2 mm 记为 2; 至少有一侧动脉斑块形成记为 3; 至少有一侧动脉轻度狭窄 25%~50% 记为 4; 至少有一侧动脉中重度狭窄 50%~75% 记为 5; 至少有一侧动脉闭塞无血流记为 6。

1.4.3 踝肱指数(ABI): 治疗前后观察两组患者双下肢 ABI, 按如下标准进行分层: 双侧 ABI >0.9~1.3 记为 0; 至少有一侧 ABI >1.3 记为 1; 至少有一侧 ABI >0.7~0.9 记为 2; 至少有一侧 ABI >0.4~0.7 记为 3; 至少有一侧 ABI ≤0.4 记为 4。

1.4.4 临床疗效和安全性观察: 观察两组治疗后的临床疗效; 并于治疗前和治疗 6 周监测血压、心率、血常规、肝肾功能, 记录不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准: ① 中医证候疗效评定标准: 于治疗前和治疗 2、4、6 周观察两组中医证候积分情况。将消渴合并早期脱疽 4 种常见证候(间歇性跛行、静息痛疼痛程度、肢体麻木、肌肤甲错)按照无、轻度、中度、重度 4 级记为 0、2、4、6 分; 将舌质紫暗、瘀点、瘀斑、涩脉或无脉, 按无和有分别记为 0、2 分, 并计算中医证候总积分。② 临床疗效判定标准: 临床控制为临床症状及体征明显缓解, 证候积分减少 ≥95%; 显效为临床症状及体征明显改善, 证候积分减少 ≥70%; 有效为临床症状及体征均有好转, 证候积分减少 ≥30%; 无效为临床症状及体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 <30%。

1.6 统计学方法: 使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以例(率)表示, 采用 *Z* 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者一般资料比较(表 1): 两组性别、年龄、病程、糖化血红蛋白(HbA1c)及 ABI 各分层例数比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05), 具有可比性。

白(HbA1c)及 ABI 各分层例数比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05), 具有可比性。

表 1 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(年, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	64	33	31	59.73 ± 9.47	13.51 ± 2.77
中药治疗组	59	32	27	58.07 ± 10.42	13.85 ± 2.88

组别	例数(例)	HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	治疗前 ABI(例)		
			2	3	4
对照组	64	8.34 ± 1.44	14	32	18
中药治疗组	59	8.21 ± 1.33	17	30	12

2.2 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗前后血脂水平比较(表 2): 两组患者治疗前血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。两组患者治疗后 TG、TC、LDL-C 均较治疗前明显降低, HDL-C 均较治疗前明显升高; 治疗后中药治疗组 TC 较对照组明显降低(*P* < 0.05)。

表 2 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	64	2.58 ± 0.79	6.48 ± 0.77	1.27 ± 0.41	3.29 ± 0.67
	治疗后	64	1.87 ± 0.50 ^a	5.55 ± 0.57 ^a	1.55 ± 0.70 ^a	2.77 ± 0.55 ^a
中药治疗组	治疗前	59	2.88 ± 0.88	6.30 ± 0.77	1.21 ± 0.27	3.37 ± 0.78
	治疗后	59	1.83 ± 0.55 ^a	5.22 ± 0.68 ^{ab}	1.57 ± 0.61 ^a	2.85 ± 0.57 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与对照组同期比较, ^b*P* < 0.05

2.3 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者各时间点中医证候积分比较(表 3): 随治疗时间延长, 两组中医证候积分逐渐降低, 治疗 4 周起明显低于治疗前, 持续到治疗 6 周; 且治疗 6 周时中药治疗组明显低于对照组(*P* < 0.05)。

表 3 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	中医证候积分(分)	
		治疗前	治疗 2 周
对照组	64	26.25 ± 6.02	24.66 ± 5.98
中药治疗组	59	26.81 ± 4.22	24.78 ± 3.84

组别	例数(例)	中医证候积分(分)	
		治疗 4 周	治疗 6 周
对照组	64	23.06 ± 5.79 ^a	19.00 ± 5.79 ^a
中药治疗组	59	21.76 ± 3.78 ^a	16.68 ± 4.93 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与对照组同期比较, ^b*P* < 0.05

2.4 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗 6 周后股总动脉变化情况比较(表 4): 治疗 6 周后, 两组不同内膜增厚程度患者数比较差异无统计学意义(*Z* = 1.219, *P* = 0.223)。

表 4 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗 6 周后股总动脉变化情况比较

组别	例数 (例)	股总动脉变化情况 [% (例)]					
		1	2	3	4	5	6
对照组	64	0(0)	0(0)	6.3(4)	39.1(25)	46.9(30)	7.8(5)
中药治疗组	59	0(0)	0(0)	8.5(5)	50.8(30)	30.5(18)	10.2(6)

2.5 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗 6 周后 ABI 比较 (表 5): 两组不同 ABI 分层患者比例比较差异有统计学意义 ($Z=2.265, P=0.023$), 说明中药治疗组对下肢血运改善的程度较对照组更佳。

表 5 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗 6 周后 ABI 比较

组别	例数 (例)	ABI [% (例)]		
		2	3	4
对照组	64	25.0(16)	46.9(30)	28.1(18)
中药治疗组	59	44.1(26)	39.0(23)	16.9(10)
Z 值		2.265		
P 值		0.023		

2.6 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗 6 周后临床疗效比较 (表 6): 治疗 6 周后中药治疗组总有效率明显高于对照组 ($P<0.01$)。

表 6 不同治疗方法两组糖尿病 LASO 患者治疗 6 周后临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效 (例)				总有效率 [% (例)]
		临床控制	显效	有效	无效	
对照组	64	0	1	27	36	43.75(28)
中药治疗组	59	0	5	40	14	76.27(45) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P<0.01$

2.7 安全性指标: 治疗前后, 两组糖尿病 LASO 患者血常规检查未发现红细胞、白细胞及血小板减少情况, 肝肾功能均在正常范围内。

3 讨论

本研究分析可知: 年龄和糖尿病病程是 LASO 发病的危险因素, 男性和女性患病率无明显差异, 吸烟、饮酒是影响糖尿病 LASO 发生发展的重要因素, 糖尿病 LASO 患者伴高血压、血脂异常者较多, 表明血压偏高和血脂异常是影响糖尿病 LASO 发生发展的重要因素。同时对应用自拟脉痹方前后的安全性指标进行统计, 结果表明本方安全性较好。自拟脉痹方由补阳还五汤加减而成, 原用于气虚血瘀之中风后遗症, 现代临床中, 取中医异病同治理念, 对于诸多其他病症归属气虚血瘀型者亦疗效甚佳。自拟脉痹方是在补阳还五汤中加入鸡血藤、牛膝、豨莶草、木瓜、玄参、黄芩、桔梗, 在益气活血基础上增强了通络止痛之功效。本研究显示, 治疗后中药

治疗组中医证候积分较对照组降低, 说明中药治疗可以更好地改善患者中医症状。中药治疗组总有效率明显高于对照组, 提示自拟脉痹方可有效改善糖尿病 LASO 患者的临床症状, 其临床疗效优于对照组。因为自拟脉痹方是根据气虚血瘀型消渴合并早期脱疽患者的情况而制定的治则治法, 符合中医辨证论治原则, 故在临床上收效甚佳。在临床上, 亦可将自拟脉痹方用于糖尿病性周围神经病变 (气虚血瘀型消渴痹症), 可谓是大血管、微血管并治。对于周围神经病变的同治也有可能是患者中医证候显著改善的原因, 但机制有待进一步探讨。本研究显示, 两组治疗后血清 TC、TG、LDL 水平均较治疗前明显下降, 与既往研究结果^[3]一致。治疗后中药治疗组 TC 较对照组明显降低, 说明自拟脉痹方可能有降低 TC 的作用。有研究表明, 高脂血症对内皮细胞的损伤可能与一氧化氮 (NO) 含量及其生物活性变化有关^[4]。通常内皮释放的 NO 会影响血小板聚集、单核细胞黏附和平滑肌细胞增殖。高脂血症时内皮功能障碍导致 NO 生成减少, 黏附分子与白细胞结合, 炎症细胞被激活进入动脉壁, 导致斑块生长, 引起动脉粥样硬化^[5]。本研究显示, 中药治疗组对糖尿病 LASO 患者双下肢斑块及狭窄疗效与对照组相当, 对 ABI 的作用优于对照组, 考虑与双下肢侧支循环的形成有关。因此, 自拟脉痹方可能通过调脂、改善侧支循环等途径有效改善下肢供血, 从而改善患者临床症状。未来还需对本方各药物间的协同作用、多靶点功效进行更大样本、更长时间的临床研究。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
Zheng XY. Guidelines for the Clinical Research of Chinese Medicine New Drugs [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [3] 张红珍, 李丽, 焦瑞, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型大鼠主动脉 Rho 激酶及 NF-κBp65 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (12): 1495-1500. DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1495.
Zhang HZ, Li L, Jiao R, et al. Effect of Buyang Huanwu decoction on mRNA expressions of aorta rho kinase and NF-κBp65 in atherosclerosis model rats [J]. CJITWM, 2015, 35 (12): 1495-1500. DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1495.
- [4] Chen JY, Ye ZX, Wang XF, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 423-428. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.122.
- [5] Bryan NS. Functional nitric oxide nutrition to combat cardiovascular disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20 (5): 21. DOI: 10.1007/s11883-018-0723-0.

(收稿日期: 2019-10-09)