

· 临床 ·

## 丹萎片抗动脉粥样硬化作用的临床研究

曹珊<sup>1</sup>, 王峰<sup>1</sup>, 刘紫阳<sup>1</sup>, 付强<sup>1</sup>, 关怀敏<sup>2</sup>, 沈晓君<sup>1\*</sup>

(1. 河南中医学院, 郑州 450046; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:**观察丹萎片对动脉粥样硬化(AS)患者血脂,外周血 C-反应蛋白(CRP),核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)水平及颈动脉病变的影响,探讨其抗动脉粥样硬化作用及相关机制。**方法:**符合入选标准的87例患者随机分为对照组和丹萎片组(治疗组),对照组给予瑞舒伐他汀治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用丹萎片。12周后全自动生化仪检测血清总胆固醇(TC),总甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL),脂蛋白 a(LPa),载脂蛋白 A(ApoA),载脂蛋白 B(ApoB);乳胶免疫比浊法,酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血 CRP, NF- $\kappa$ B 水平;飞利浦 ie33 超声机检测颈动脉内膜、中膜厚度(intima-media thickness, IMT) 并进行颈动脉 AS 斑块积分。**结果:**与治疗前比较,两组血清 TC, TG, LDL-C, LPa, ApoA, ApoB, CRP, NF- $\kappa$ B, CRP, IMT 厚度及斑块积分水平均降低,血清 ApoA, HDL 水平升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但对对照组 HDL 升高无统计学意义。治疗后与对照组比较,治疗组血清 TC, LDL-C, LPa, ApoB 降低更显著( $P < 0.05$ );治疗组 hs-CRP, NF- $\kappa$ B 表达减少更明显( $P < 0.01$ );治疗组颈动脉 IMT 厚度及斑块积分下降优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**丹萎片联合瑞舒伐他汀能有效调节血脂水平,干预颈动脉 AS 斑块的发生发展,其抗 AS 的作用机制可能与下调 CRP, NF- $\kappa$ B 等炎症因子水平有关。

**[关键词]** 丹萎片; 动脉粥样硬化; C-反应蛋白; 核转录因子- $\kappa$ B

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0156-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130156

**Clinical Study on Danlou Tablets in Anti-atherosclerosis** CAO Shan<sup>1</sup>, WANG Feng<sup>1</sup>, LIU Zi-yang<sup>1</sup>, FU Qiang<sup>1</sup>, GUAN Huai-min<sup>2</sup>, SHEN Xiao-jun<sup>1\*</sup> (1. Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450046, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** The aim of this study was to observe the influence of Danlou tablets on blood lipids, C-reactive protein (CRP), nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in patients with atherosclerosis (AS), and discuss the effect and mechanism involved in the process of anti-AS. **Method:** In this study, eighty-seven cases were divided into control group and Danlou group (treatment group) randomly, with control group treated with rosuvastatin merely, while treatment group by Danlou tablets and in the addition of rosuvastatin. After the treatment for 12 weeks, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), lipoprotein a (LPa), apolipoprotein a (ApoA), apolipoprotein B (ApoB) in plasma were detected by automatic biochemical analyzer; CRP, NF- $\kappa$ B in peripheral blood were detected by the way of latex-enhanced immunoturbidimetric test and ELISA; carotid artery intima-media thickness (IMT) was detected by Philips ie33 ultrasound machine and plaque score of the AS was collected. **Result:** After the treatment, the level of TC, TG, LDL-C, LPa, ApoB in blood decreased, HDL in plasma rised, with significant difference ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) before and after treatment. TC, LDL-C, ApoB in plasma of the treatment group dropped obviously, and there

**[收稿日期]** 20141024(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273949);河南省基础与前沿技术研究计划项目(112300410156);河南省高等学校青年骨干教师计划项目(2013GGJS-093)

**[第一作者]** 曹珊,副教授,从事方剂配伍规律研究及中西医结合防治心脑血管疾病研究, Tel: 13838121733, E-mail: caoshan2000@163.com

**[通讯作者]** \* 沈晓君,教授,从事病理学研究, Tel: 13526669581, E-mail: shenxiaojun0628@163.com

was significant difference compared with control group ( $P < 0.05$ ). It can be induced that it was more effective to combine conventional treatment with Danlou tablets than conventional treatment alone. Expression of CRP, NF- $\kappa$ B in treatment group reduced significantly, and there was significant difference compared with control group ( $P < 0.01$ ). According to the carotid intima-media thickness and plaque score displayed, AS plaque in treatment group declined significantly with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** DanLou tablets could regulate the blood lipid levels effectively, and intervene in the carotid plaque progression. And one of the mechanisms of anti-AS is to lower the levels of CRP, NF- $\kappa$ B and other inflammatory cytokine.

[**Key words**] Danlou tablets; atherosclerosis; C-reactive protein; nuclear factor- $\kappa$ B

心脑血管疾病是一种发病率、死亡率、致残率、复发率均较高的一类常见疾病,严重威胁人类尤其是中老年人健康<sup>[1]</sup>。其中,动脉粥样硬化(AS)是多数心脑血管疾病共同的病理学基础。而 AS 在斑块形成的过程中容易导致血栓形成,斑块破裂,最终引起恶性心脑血管事件(恶性心律失常、心肌梗死、心源性猝死、脑卒中等)的发生。因此,稳定 AS 斑块对预防恶性心脑血管事件的发生有重要意义。现代医学认为 AS 的病因可能与高血压、高血脂、吸烟、代谢综合征等因素有关,其基本病理变化为动脉管壁逐渐增厚变硬、弹性丧失,管腔狭窄、阻塞,血流减少甚至中断。祖国医学认为,AS 当属中医本虚标实之“痰浊血瘀”的范畴。高脂血症、高血糖等致病因素实为“血中之痰浊”。AS 斑块破裂、血小板激活及高凝血液状态、血栓形成等实为“血瘀证”范畴。因此说痰瘀互结是 AS 的主要病因病机。针对“痰浊血瘀”的病机,祖国医学提出了“痰瘀同治”的治则。丹蒌片是“痰瘀同治”的中成药,有研究显示,丹蒌片在稳定、逆转 AS 斑块、降低血脂、改善血管内皮细胞功、抗炎等方面有突出的防治优势,但其作用机制尚未完全清楚,因此本课题通过观察丹蒌片联合他汀类药物治疗 AS 痰瘀互结证型临床疗效,以期探讨丹蒌片抗 AS 的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 12 月—2013 年 10 月本院门诊及住院部收诊的符合 AS 痰瘀互结证患者 87 例。按入院顺序以随机数字表法分为对照组和丹蒌片组(治疗组)。对照组 44 例,其中女 23 例,男 21 例,平均年龄( $60.9 \pm 13.35$ )岁;治疗组 43 例,其中女 23 例,男 20 例,平均年龄( $61.2 \pm 12.09$ )岁,两组性别、年龄等人口学因素及治疗前血脂,血清 C-反应蛋白(CRP),核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等指标差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照《实用内科学》(第 13 版)中动脉粥样硬化诊断标准<sup>[2]</sup>,中医辨证

分型参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>及《中医临床诊疗术语》<sup>[4]</sup>中痰瘀互结型标准。

**1.3 纳入标准**<sup>[2]</sup> ①符合上述诊病、辨证分型标准,其中高血脂诊断符合我国制定的血脂异常防治建议中的标准;冠心病诊断符合世界卫生组织制定的标准;脑血管病变诊断均经影像学证实;②自愿参加本次实验;③有经济能力坚持整个治疗过程,并能定期随访者。

**1.4 排除标准**<sup>[2]</sup> ①肝、肾、造血系统原发性严重疾病、心、肺重度功能不全者;②近 2 周内使用过影响疗效判断药物者;③依从性差及对本次治疗使用药物过敏者;④重要临床资料不完整及有影响疗效观察其他情况者。

**1.5 治疗** 对照组给予瑞舒伐他汀(阿斯利康制药有限公司,10 mg/片,批号 115720,国药准字 H20060406)治疗,口服,每次 10 mg,每日 1 次;治疗组在对照组治疗的基础上加用丹蒌片(吉林康乃尔药业有限公司,0.3 g/片,批号 20120201,国药准字 z20050244),每次 5 片,每日 3 次,饭后服用。两组治疗疗程均为 12 周。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 血脂水平** 两组分别于第 0,12 周末,空腹 12 h 以上肘静脉血采血,离心分离后采用日立全自动生化分析仪分别检测血清总胆固醇(TC),总甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL),脂蛋白 a(LPa),载脂蛋白 A(ApoA),载脂蛋白 B(ApoB)水平。

**1.6.2 血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平** 两组分别于第 0,12 周末,空腹 12 h 以上肘静脉血采血,离心分离后按 hs-CRP 测定试剂盒(乳胶免疫比浊法)说明操作,用日立全自动生化分析仪测定血清 hs-CRP 水平。

**1.6.3 血清 NF- $\kappa$ B 水平** 两组分别于第 0,12 周末,空腹 12 h 以上肘静脉血采血,台式高速离心机离心分离血清后,于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待测。采用

ELISA 法测定血清 NF- $\kappa$ B 水平,按 NF- $\kappa$ B p65 ELISA 试剂盒(美国 RD 公司)说明操作。

**1.6.4 颈动脉内膜中膜厚度 (inteima-media thickness, IMT) 检测及颈动脉 AS 斑块积分** 两组分别于第 0,12 周末采用飞利浦 ie33 超声机检测颈动脉内膜中膜厚度 (ITM),计算颈 AS 斑块积分,对斑块情况进行评价。

**1.7 统计学分析** 应用 SPSS 22.0 统计分析软件对数据进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,同组治疗前后对比采用配对 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

入选的 87 例患者治疗中无脱落病例,均纳入统

计学分析。

**2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较** 治疗组患者治疗前血脂水平差异无统计学意义;与各组治疗前相比,两组治疗后血清 TC, TG, LDL-C, Lp(a), ApoB 水平显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 治疗组血清 HDL, ApoA 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ), 对照组 ApoA 水平升高有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), HDL-C 虽有升高但差异无统计学意义;与对照组治疗后相比,治疗组血清 TC, LDL-C, Lp(a), ApoB 下降更明显 ( $P < 0.05$ ), 结果提示他汀治疗的基础上,联合使用丹参片能改善患者血脂水平。见表 1。

**2.2 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, NF- $\kappa$ B 变化** 治疗前,两组血清 hs-CRP, NF- $\kappa$ B 水平差异无

表 1 两组患者治疗前后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of Lipid levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL/mmol·L <sup>-1</sup>	Lp(a)/mg·L <sup>-1</sup>	ApoA/g·L <sup>-1</sup>	ApoB/g·L <sup>-1</sup>
治疗	43	治疗前	6.79 ± 0.31	3.51 ± 1.96	0.84 ± 0.19	4.21 ± 0.47	171.03 ± 38.21	0.92 ± 0.19	1.32 ± 0.41
		治疗后	3.29 ± 0.38 <sup>1,3)</sup>	1.38 ± 0.24 <sup>2)</sup>	1.41 ± 0.26 <sup>1)</sup>	1.82 ± 0.29 <sup>2,3)</sup>	112.31 ± 16.32 <sup>1,3)</sup>	1.51 ± 0.29 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.28 <sup>1,3)</sup>
对照	44	治疗前	6.82 ± 0.44	3.49 ± 1.45	0.81 ± 0.27	4.26 ± 0.13	170.19 ± 33.88	0.91 ± 0.23	1.31 ± 0.37
		治疗后	5.89 ± 0.62 <sup>1)</sup>	1.48 ± 0.33 <sup>1)</sup>	1.02 ± 0.39	3.01 ± 0.15 <sup>1)</sup>	151.97 ± 23.11 <sup>1)</sup>	1.36 ± 0.37 <sup>1)</sup>	0.87 ± 0.21 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

统计学意义;与治疗前相比,两组治疗后血清 hs-CRP, NF- $\kappa$ B 水平显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与对照组治疗后相比,治疗组血清 hs-CRP, NF- $\kappa$ B 水平下降更明显,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, NF- $\kappa$ B 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum hs-CRP, NF- $\kappa$ B levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	hs-CRP/g·L <sup>-1</sup>	NF- $\kappa$ B/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
治疗	43	治疗前	4.42 ± 1.23	32.14 ± 1.87
		治疗后	2.41 ± 0.45 <sup>1,3)</sup>	16.89 ± 2.73 <sup>1,3)</sup>
对照	44	治疗前	4.43 ± 1.13	31.97 ± 2.85
		治疗后	3.35 ± 1.27 <sup>1)</sup>	22.93 ± 2.32 <sup>1)</sup>

**2.3 两组患者治疗前后颈动脉内膜中膜厚度以及斑块积分的比较** 颈动脉 IMT 及斑块积分结果显示,两组治疗前差异无统计学意义;两组与各自治疗前相比,IMT 厚度和斑块积分减少,AS 斑块明显消退,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与对照组治疗后相比;治疗组 AS 斑块消退更为明显 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 两组患者不良反应率的比较** 观察期间两组患者均未发现药物明显不良反应,两组患者在用药

表 3 两组患者治疗前后颈动脉 IMT 及斑块积分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of carotid IMT and plaque score before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IMT/mm	斑块积分/分
治疗	43	治疗前	1.31 ± 0.41	1.30 ± 0.33
		治疗后	0.76 ± 0.28 <sup>1,3)</sup>	10.01 ± 0.35 <sup>1)</sup>
对照	44	治疗前	1.89 ± 0.22	1.88 ± 0.31
		治疗后	1.28 ± 0.17 <sup>1,3)</sup>	1.56 ± 0.43 <sup>1)</sup>

期间肝、肾功能及血、尿常规检查均在正常范围。

## 3 讨论

AS 是多数心脑血管疾病共同的病理学基础。AS 斑块形成过程中容易导致血栓形成,斑块破裂,最终引起恶性心脑血管事件(恶性心律失常、心肌梗死、心源性猝死、脑卒中等)的发生。因此,稳定 AS 斑块对预防恶性心脑血管事件的发生有重要意义。现代医学认为 AS 的病因可能与高血压、高血脂、吸烟、代谢综合征等因素有关,其基本病理变化为动脉管壁逐渐增厚变硬、弹性丧失,管腔狭窄、阻塞,血流减少甚至中断。其发病机制主要有脂质代谢障碍<sup>[5]</sup>、氧化应激理论<sup>[6]</sup>、内膜损伤、炎症反应、免疫功能障碍<sup>[7]</sup>等学说,各学说并非孤立存在,而是相互关联,协同作用。祖国医学认为,AS 当属中

医本虚标实之“痰浊血瘀”的范畴。“痰浊证”形成的外因为过食高粱厚味,内因则为脏腑功能失调,此外肥胖体质亦是其重要因素。高脂血症、高血糖等致病因素实为“血中之痰浊”。“血瘀证”是指机体内血液停滞,主要是离经之血蓄积体内,或血运不畅阻滞于经脉或脏器之内。AS 斑块破裂、血小板激活极高宁血液状态、血栓形成等视为“血瘀证”范畴。因此说痰瘀互结是 AS 的主要病因病机。针对痰瘀互结这一病机,提出了“痰瘀同治”的治则。

丹蒺片主要用于痰瘀互结所致的胸痹心痛,由丹参、瓜蒌皮、川芎、薤白、葛根、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金等组成。现代研究证实,丹蒺片在稳定、逆转 AS 斑块、降低血脂、改善血管内皮细胞功、抗炎等方面有突出的防治优势。牛颖等<sup>[8]</sup>研究发现丹蒺片的治疗作用与阿托伐他汀相当,其临床症状改善的总有效率和血脂化验检查的总有效性与阿托伐他汀无显著差异,且无不良反应,在一定程度上保护肝脏,有效降低他汀类的不良反应。洪铁等<sup>[9]</sup>研究发现,丹蒺片能降低高脂血症大鼠血清中 TC, TG, LDL 的含量,升高 HDL 的含量,升高 HDL/LDL,具有明显的降血脂作用;同时降低内皮素-1(ET-1),血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>),升高血清 6-keto-PGF<sub>1α</sub>,改善血管内皮细胞的功能。刘玉梅等<sup>[10]</sup>研究发现丹蒺片组能降低高脂血症大鼠血清中 NOS 的含量,抑制血清中 ET 和 AngII 及 ET/NOS 的水平,抑制血管内膜的增生。

现代医学认为,炎性和脂代谢紊乱贯穿动脉粥样硬化发生发展的始终。AS 发生时,患者体内炎症反应的标志物如 hs-CRP, NF-κB 等显著升高。NF-κB 是一种具有基因转录多项调控作用的转录因子,在机体的免疫应答、炎症反应和细胞的生长发育等方面发挥重要作用。研究显示,AS 发生时,平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞内的 NF-κB 活化明显<sup>[11]</sup>,活化 NF-κB,促使慢性炎症发生及血管平滑肌细胞(VSMC)增生<sup>[12]</sup>,VSMC 的增殖迁移是内膜增厚的主要原因。而在正常的血管壁组织中 NF-κB 含量则极少或缺无,提示活化的 NF-κB 是发生 AS 的机制之一。当内皮受损,血脂升高时,在载脂蛋白作用下,LDL-C 更容易进入到血管内壁并沉积于内膜上,同时被氧自由基氧化,从而对血管内皮细胞造成损伤,发生血小板的聚集,促使形成血栓,而 HDL-C 能够将位于血液中的胆固醇排出体外,从而使细胞内外胆固醇的平衡得到保持,对 AS 起到预防和治疗作用<sup>[7]</sup>。而机体中的 C 反应蛋白能够与脂蛋白结合起来激活补体系统,同时产生大量的炎症递

质,同时释放氧自由基,对血管内膜造成损伤,使血管发生痉挛容易导致血管内壁的不稳定斑块发生脱落,从而引发急性梗死<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示,与单用瑞舒伐他汀相比,丹蒺片联合瑞舒伐他汀组能够显著改善颈动脉 IMT 的厚度;通过下调 AS 患者血清中的 TG, TC, LDL-C, Lp(a), ApoB 含量,上调 HDL-C 和 ApoA 含量,从而改善患者血脂水平;通过下调 hs-CRP, NF-κB 等细胞因子的释放,减轻机体炎症反应,改善血液流变学,延缓甚至逆转动脉粥样硬化的发生发展。而这种作用的分子生物学机制可能是通过阻断 NF-κB 信号通路实现的,具体作用机制有待后续进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 蒋玉明. 心脑血管疾病患者急诊救治的研究进展[J]. 吉林医学, 2014, 35(12): 2642-2643.
- [2] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[S]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1490.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 181-182.
- [4] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准 GB/t 16751. 1-1997 中医临床诊疗术语(疾病部分、证候部分、治法部分)[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [5] 蹇秀芳, 胡常菊, 刘丹, 等. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠脂质代谢和核因子-κB 的影响[J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1441-1443.
- [6] Migdal C, Serres M. Reactive oxygen species and oxidative stress[J]. Med Sci (Paris), 2011, 27(141): 405-412.
- [7] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.
- [8] 牛颖, 姚娜, 郭向东, 等. 丹蒺片治疗高脂血症 30 例[J]. 河南中医, 2013, 33(11): 1911-1912.
- [9] 洪铁, 杨振, 刘玉梅, 等. 丹蒺片对高脂血症大鼠血管内皮功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(4): 308-310.
- [10] 刘玉梅, 杨振, 洪铁, 等. 丹蒺片对动脉内皮损伤大鼠 ET, AngII, NOS 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(5): 403-405.
- [11] 张杨, 张望德, 侯生才. NF-κB 与动脉粥样硬化[J]. 医学研究杂志, 2013, 4(2): 5-7.
- [12] Cui R, Tieu B, Recinos A, et al. RhoA mediates angiotensinII-induced phospho-ser536 nuclear factor {kappa} B/RelA subunit exchange on the interleukin-6 promoter in VSMCs [J]. Circ Res, 2006, 99(7): 723-730.

[责任编辑 邹晓翠]