

葛根通脉饮下调 NF- κ B 表达干预动脉粥样硬化

呼海涛, 张妍, 沈晓君*, 孙洁, 王坦
(河南中医学院, 郑州 450046)

[摘要] 目的: 观察葛根通脉饮对动脉粥样硬化(AS)患者血清核转录因子(NF- κ B)水平的影响, 探讨其对 AS 的防治作用及相关机制。方法: 符合入选标准的 97 例患者随机分为对照组和葛根通脉饮组(治疗组), 对照组给予瑞舒伐他汀常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上加上葛根通脉饮每日 1 剂, 水煎服。8 周后全自动生化仪检测血浆总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 高密度脂蛋白(HDL), 低密度脂蛋白(LDL), 载脂蛋白 A(ApoA), ApoB, 脂蛋白 a(Lpa); 酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测外周血 NF- κ B 水平; 飞利浦 ie33 超声机检测颈动脉内膜中膜厚度(IMT)、颈动脉 AS 斑块积分。结果: 葛根通脉饮治疗后, 血清 TC, TG, LDL-C, ApoB, Lpa 水平降低, 血清 HDL 水平升高, 与治疗前比较, 差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗组治疗后血清 TC, LDL-C, ApoB 显著降低, 与对照组比较差异显著($P < 0.05$), 提示联合使用葛根通脉饮改善血脂的疗效优于常规治疗。颈动脉内膜中膜厚度检测及斑块积分情况显示, 治疗组治疗后 AS 斑块明显消退, 与治疗前及对照组治疗后比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组 NF- κ B 表达明显减少, 与对照组相比差异显著($P < 0.01$)。结论: 葛根通脉饮能有效的调节血脂水平, 干预颈动脉 AS 斑块的发生发展, 下调 NF- κ B 水平是其抗 AS 作用机制之一。

[关键词] 葛根通脉饮; 动脉粥样硬化; 核转录因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)04-0179-04

[doi] 10.11653/syjf2014040179

[收稿日期] 20130403(004)

[基金项目] 河南省教育厅科学技术研究重点项目(13A310612); 河南省基础与前沿技术研究项目(072300450030); 郑州市科技创新团队(121PCXTD520)

[第一作者] 呼海涛, 副教授, 从事心血管疾病基础及临床研究

[通讯作者] * 沈晓君, 教授, 从事心血管疾病中医药防治研究, E-mail: shenxiaojun0628@163.com

- [2] 刘俊宏. 难治性消化性溃疡中西医结合治疗的要点[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(3): 177.
- [3] 刘维明, 黄丹青, 赵延春. 清幽益胃灵抗幽门螺杆菌阳性胃病的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(1): 33.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1866.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化性溃疡中医诊疗共识意见(2009, 深圳)[J]. 中医杂志, 2010, (10): 941.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 151.
- [7] Pan S, Liao C H, Lien G S, et al. Histological maturity of healed duodenal ulcer and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cim etidine[J]. Gastroenterol, 1991, 101(5): 1187.
- [8] 李啸峰, 马琳, 边壮, 等. 全融合活性酶复合蜂胶治疗难治性消化性溃疡 23 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(5): 346.
- [9] 邵海忠. 中西医结合治疗难治性消化性溃疡的临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(10): 2038.
- [10] 李毅, 张小萍. 张氏益胃汤治疗 Hp 相关性难治性消化性溃疡的临床研究[J]. 中医药导报, 2010, 16(11): 32.
- [11] 陈岩, 王杭勇, 严杰. 胃复春片对幽门螺杆菌抑制作用的实验研究[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(7): 907.
- [12] 张学智, 李超波, 梁文郁, 等. 复方田七胃痛胶囊改善大鼠胃黏膜损伤的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(12): 910.

[责任编辑 蔡仲德]

Clinical Research of How Gegen Tongmai Yin Downregulating Plasma NF- κ B to Prevent Atherosclerosis

HU Hai-tao, ZHANG Yan, SHEN Xiao-jun*, SUN Jie, WANG Tan
(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To study the influence of Gegen Tongmai Yin to plasma nuclear factor-kappaB (NF- κ B) in patients with atherosclerosis, and explore its curative effect and mechanism. **Method:** Ninety-seven patients were randomly divided into control group and Gegen Tongmai Yin group (treatment group). Rosuvastatin was used to cure patients of control group. On the basis of this conventional treatment, Gegen Tongmai Yin was added to cure patients of treatment group, water decoction, one dose a day. After 8 weeks, plasma total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), apolipoprotein A (ApoA), ApoB, lipoprotein (a) (Lpa) were detected by automatic biochemical analyzer. Plasma NF- κ B was measured by ELISA. Philips ie33 ultrasound machine was used to measure carotid intima-media thickness (IMT) and Carotid atherosclerosis plaque integral. **Result:** Compared with before treatment, plasma TC, TG, LDL-C, ApoB, Lpa strikingly decreased, and HDL strikingly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, plasma TC, LDL-C, ApoB of treatment group significantly decreased after combination treatment with rosuvastatin and gegendongmai yin ($P < 0.05$). Which indicated curative effect of the combination of rosuvastatin and Gegen Tongmai Yin was superior to conventional treatment in curing atherosclerosis. Carotid intima-media thickness (IMT) and carotid atherosclerosis plaque integral showed atherosclerotic plaque of treatment group significantly diminished compared with before treatment and control group ($P < 0.05$). Plasma NF- κ B of treatment group significantly reduced in contrast to control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Gegen Tongmai Yin can effectively adjust blood lipid levels, and then intervene the occurrence and development of Atherosclerotic plaque. Downregulating plasma NF- κ B may be its mechanism of how to preventing atherosclerosis.

[Key words] Gegen Tongmai Yin; atherosclerosis; nuclear factor-kappaB

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生与血管内皮细胞损伤及损伤后的生物连锁反应、血管壁脂质浸润、血管平滑肌细胞克隆增殖以及各种黏附分子介导的炎症反应等有关^[1]。损伤-反应学说认为 AS 是多种信号分子介导的渐进性炎症应答反应引起的一种慢性疾病,在 AS 病变发生发展的进程中,核转录因子(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)通路发挥关键的作用^[2]。本试验通过观察葛根通脉饮对 97 例心、脑、颈动脉粥样硬化(AS)患者血清 NF- κ B、血浆总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL),载脂蛋白 A(ApoA), ApoB, 脂蛋白 a(Lpa)水平及颈动脉内膜中膜厚度(IMT)的影响,探讨葛根通脉饮对 AS 的防治作用及相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月 - 2012 年 11 月河南中医学院第一附属医院门诊患者 97 例,根据病

史、查体以及血脂、心电图、心脏及颈部彩色多普勒超声、头颅 CT 及磁共振血管成像(MRA)、脑功能成像等检查,上述患者临床确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化。将患者随机分为对照组和葛根通脉饮组(治疗组),对照组 49 例,其中女 28 例,男 21 例,平均年龄 63.8 岁;治疗组 48 例,其中女 29 例,男 19 例,平均年龄 62.2 岁。两组患者一般资料经统计学处理,差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 西医诊断为动脉粥样硬化,诊断标准参考《实用内科学》(第 12 版)中关于动脉粥样硬化诊断标准^[3],中医辨证为动脉粥样硬化血瘀证,辨证依据参照《血瘀证标准的研究》^[4]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊病、辨证标准;②经血脂检测、心电图及影像学检查证实;③自愿参加本次实验;④有经济能力坚持整个治疗过程,并能定期随访者。

1.4 病例排除标准 ①不符合上述诊病、辨证标

准;②严重心律失常,急性心肌梗死,肾、肝造血系统原发性严重疾病,心肺合并重度功能不全者;③妊娠期及哺乳期妇女;④疗程不足,依从性差及对本次采用的药物过敏者;⑤临床资料不完整者。

1.5 治疗方法 对照组给予瑞舒伐他汀常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用葛根通脉饮。葛根通脉饮药物组成:葛根 30 g,山楂 15 g,太子参 12 g,当归尾 6 g,淫羊藿 6 g,赤芍 6 g,川芎 6 g,甘草 6 g。每日 1 剂,ZG-280 型全自动中药煎药机煎取 280 mL,早晚分服,8 周为 1 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 血清 NF- κ B 水平 抽取两组患者清晨空腹静脉血 5 mL 置肝素抗凝管中,台式高速离心机分离血清,于 -70°C 冰箱保存待测。采用 ELISA 法测定血清 NF- κ B 水平,按试剂盒说明操作。

1.6.2 血脂水平 抽取空腹 12 h 以上静脉血,离心分离后采用全自动生化分析仪分别检测血清 TC, TG, HDL, LDL, ApoA, ApoB, Lpa 水平。

1.6.3 颈动脉 IMT、颈动脉 AS 斑块积分 采用飞利浦 ie33 超声机检测颈动脉 IMT,计算斑块积分,对斑块情况进行评价。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 13.0 统计分析软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态分布的数据,组间对比采用 t 检验,治疗前后

对比采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 NF- κ B 水平比较 97 例患者治疗中无脱落病例,最后纳入统计学分析。ELISA 检测结果显示,对照组治疗前后血清 NF- κ B 水平分别为 (29.78 ± 3.27) , (22.96 ± 2.15) ,治疗组治疗前后血清 NF- κ B 水平分别为 (30.11 ± 2.98) , (17.03 ± 3.02) ,治疗组治疗后 NF- κ B 水平与治疗前及对照组治疗后比较,差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较 如表 1 所示,治疗组患者治疗后血清 TC, TG, LDL-C, ApoB, Lpa 水平降低,血清 HDL, ApoA 水平升高,与治疗前比较,差异显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组治疗后血清 TC 水平降低和 HDL-C, ApoA 水平升高的程度与对照组治疗后比较差异显著 ($P < 0.05$),提示联合使用葛根通脉饮改善血脂的疗效优于常规治疗。

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 如表 2 所示,颈动脉内膜中膜厚度检测及斑块积分情况显示,治疗组治疗后 AS 斑块明显消退,与治疗前及对照组治疗后比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 治疗组 ($n=48$) | | 对照组 ($n=49$) | |
|--|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 6.88 ± 0.62 | $3.31 \pm 0.45^{1,3)}$ | 6.91 ± 1.26 | 4.91 ± 0.32 |
| TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 3.48 ± 2.01 | $1.31 \pm 0.22^{2)}$ | 3.81 ± 1.35 | 1.46 ± 0.29 |
| HDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 0.81 ± 0.27 | $1.38 \pm 0.32^{1,3)}$ | 0.77 ± 0.29 | 0.91 ± 0.43 |
| LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 4.19 ± 0.56 | $1.78 \pm 0.31^{2)}$ | 4.38 ± 0.18 | 1.89 ± 0.16 |
| ApoA/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | 0.91 ± 0.22 | $1.47 \pm 0.31^{1,3)}$ | 0.89 ± 0.21 | 1.12 ± 0.42 |
| ApoB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | 1.31 ± 0.45 | $0.88 \pm 0.37^{1)}$ | 1.33 ± 0.42 | 0.91 ± 0.18 |
| Lpa/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ | 169.12 ± 41.23 | $121.06 \pm 19.38^{1)}$ | 170.27 ± 36.91 | 162.08 ± 21.79 |

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 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 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 治疗组 ($n=42$) | | 对照组 ($n=41$) | |
|--------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| IMT/mm | 1.30 ± 0.32 | $0.82 \pm 0.31^{1,2)}$ | 1.32 ± 0.27 | 1.22 ± 0.29 |
| 斑块积分 | 1.87 ± 0.15 | $1.39 \pm 0.28^{1,2)}$ | 1.89 ± 0.24 | 1.75 ± 0.21 |

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应率的比较 两组患者在用药期间肝、肾功能及血、尿常规检查均在正常范围, 血压、心率、心电图等无明显变化, 两组患者均未发现明显不良反应。

3 讨论

目前认为 AS 是由血浆脂蛋白、动脉壁细胞以及血液成分通过各种细胞因子相互作用, 相互影响的慢性炎症反应, 从 AS 早期病变到复合病变的整个过程都具有慢性炎症的病理特征^[5]。NF- κ B 信号通路是主要的炎症通路之一, 其异常激活与 AS 疾病的发生、发展有密切关系^[6]。杨雪佳等^[7]发现活化的 NF- κ B 存在于 AS 病灶中的血管平滑肌细胞、巨噬细胞、血管内皮等多种细胞中。NF- κ B 是一种具有多向性调节作用的蛋白分子, 一旦活化则可由胞浆转位进入胞核与目标基因启动区域中特定序列结合而调控基因转录^[8]。NF- κ B 通路激活后可调控下游靶基因(促炎细胞因子、黏附因子、趋化因子、生长因子等)的表达, 受 NF- κ B 调控的 5-脂氧化酶、12-脂氧化酶、磷酸激酶 A2、环氧化酶 2 等在 LDL 氧化修饰和炎性介质形成中起重要作用; 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 能够介导单核细胞向内皮细胞黏附及内皮下间隙迁移, 参与 AS 发生发展; 单核细胞趋化蛋白 (MCP-1) 可使平滑肌细胞黏附单核细胞能力增强, 使之在内皮间隙中加快摄取脂蛋白而形成泡沫细胞, 加快 AS 病变; 单核细胞集落刺激因子 (M-CSF) 可促进单核细胞分化为巨噬细胞, 形成巨噬细胞源性泡沫细胞^[9]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-1 (IL-1) 等炎症因子产生后继而刺激巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞反应, 影响 AS 的形成^[10]。

笔者前期研究证实^[11-12], 中药单体葛根素和淫羊藿具有调节血脂, 保护血管内皮细胞, 拮抗高同型半胱氨酸引起的血管平滑肌异常增殖等良好的抗动脉粥样硬化作用, 葛根素和淫羊藿苷预防给药能明显抑制兔主动脉粥样硬化病变, 可能的干预机制与抑制 NF- κ B 的活性有关。根据临证经验观察, 笔者以葛根和淫羊藿为主药, 将葛根通脉饮方剂应用于临床 AS 及其所致心脑血管疾病的治疗。方中葛根通利血脉, 升阳解痉为君; 山楂活血散瘀、化痰行气, 赤芍、川芎行血活血, 共助葛根散瘀通脉为臣; 当归补血养血, 淫羊藿、太子参升提脾肾之阳气, 三药同用, 补气养血, 以达气帅血行, 通而不滞之功, 为佐药; 炙甘草为使, 调和诸药, 兼以补中益气, 固护脾

胃。葛根通脉饮治疗后, 血清 TC, TG, LDL-C, ApoB, Lp(a) 水平降低, 血清 HDL, ApoA 水平升高, 进一步证实葛根通脉饮能有效的调节血脂水平; 治疗组治疗后血清 TC 水平降低和 HDL-C, ApoA 水平升高程度与对照组比较差异显著, 提示联合使用葛根通脉饮改善血脂的疗效优于常规治疗; 颈动脉内膜中膜厚度检测及斑块积分情况显示, 治疗组治疗后 AS 斑块明显消退, 表明丹参通脉方能改善颈动脉内中膜厚度, 稳定斑块, 降低斑块积分。治疗组治疗后随着血脂异常的改善, 血清 NF- κ B 水平与治疗前及对照组治疗后比较均明显降低, 提示下调 NF- κ B 水平是葛根通脉饮抗 AS 作用机制之一。

[参考文献]

- [1] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 272.
- [2] Liu S, Shen H, Xu M, et al. FRP inhibits ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis through an Akt-NF- κ B-Bcl-2 pathway and inhibits endothelial cell apoptosis in an apoE-knockout mouse model[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 299(3): 351.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1430.
- [4] 王阶, 陈可冀. 血瘀证诊断标准的研究[M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 7.
- [5] 李桂源. 病理生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 341.
- [6] Orr AW, Hahn C, Blackman B R, et al. PAK signaling regulates oxidant-dependent NF- κ B activation by flow[J]. Circ Res, 2008, 103(6): 671.
- [7] 杨雪佳, 王高频. 细胞信号转导通路与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(3): 544.
- [8] 游云, 龚曼, 李玉洁, 等. 剪应力联合参莲提取物对血管内皮细胞炎症蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 261.
- [9] 魏群, 陈芳, 沈晓君, 等. 葛根素对兔动脉粥样硬化炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(18): 3541.
- [10] 佟丽, 田英, 龙石银. NF- κ B 信号通路与动脉粥样硬化及药物干预作用[J]. 微量元素与健康研究, 2011, 28(2): 49.
- [11] 魏晏, 沈晓君. 葛根素对动脉粥样硬化兔平滑肌细胞核因子- κ B 表达的影响[J]. 新中医, 2010, 42(4): 89.
- [12] 沈晓君, 何航, 冯黎. 淫羊藿苷下调核因子- κ B 通路干预兔动脉粥样硬化机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(9): 107.

[责任编辑 邹晓翠]