

# 双降汤联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化患者斑块的影响及其机制研究

郑晓丹<sup>1,2</sup>, 解金洪<sup>1</sup>, 蔡娟<sup>1</sup>, 朱建华<sup>2</sup>, 姜卫东<sup>1</sup>, 倪卫兵<sup>1</sup>, 陶志强<sup>1</sup>, 高想<sup>1\*</sup>

(1.南通市中医院心血管内科, 江苏 南通 226001; 2.江苏省名老中医药专家朱建华传承工作室, 江苏 南通 226001)

**摘要:**目的 观察双降汤联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化患者的临床疗效及作用机制。方法 107 例颈动脉粥样硬化斑块气虚痰瘀证患者随机分成 4 组。基础治疗为受试者均采用低盐低脂饮食, 硬斑块 1 组及软斑块 1 组每日口服阿托伐他汀 20 mg, 硬斑块 2 组及软斑块 2 组在每天口服阿托伐他汀 20 mg 的基础上, 加双降汤, 每日 1 剂口服, 各组均连续服用 12 周。观察各组患者治疗前后血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、核转录因子  $\kappa$ Bp65(NF- $\kappa$ Bp65)、转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平, 斑块面积及中医证候积分。结果 各组患者血清中均见较高水平的细胞炎症因子 MCP-1、MIF、NF- $\kappa$ Bp65、TGF- $\beta$ 1 及蛋白酶 MMP-1、MMP-9 表达。与治疗前硬斑块 1 组及硬斑块 2 组加双降汤比较, 软斑块 1 组及软斑块 2 组加双降汤患者血清中 MCP-1、MIF、NF- $\kappa$ Bp65、MMP-1、MMP-9 水平升高, 而 TGF- $\beta$ 1 水平降低( $P < 0.01$ )。与本组治疗前比较, 硬斑块 1 组及软斑块 1 组患者血清中 MCP-1、MIF、NF- $\kappa$ Bp65、MMP-1、MMP-9 水平升高, 而 TGF- $\beta$ 1 水平降低( $P < 0.05$ ), 硬斑块 2 组加双降汤及软斑块 2 组加双降汤变化尤为显著( $P < 0.01$ )。与治疗前硬斑块 2 组加双降汤比较, 软斑块 2 组加双降汤 MCP-1、MIF、NF- $\kappa$ Bp65、MMP-1、MMP-9 水平升高, 而 TGF- $\beta$ 1 水平降低( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 硬斑块 1 组及软斑块 1 组颈动脉斑块面积缩小( $P < 0.05$ ), 硬斑块 2 组加双降汤及软斑块 2 组加双降汤颈动脉斑块面积缩小( $P < 0.01$ ), 且软斑块 2 组加双降汤颈动脉斑块面积缩小优于硬斑块 2 组加双降汤( $P < 0.05$ )。治疗后各组均能降低中医证候积分, 与硬斑块 1 组及软斑块 1 组比较, 硬斑块 2 组加双降汤及软斑块 2 组加双降汤能明显降低颈动脉粥样硬化患者中医证候积分( $P < 0.05$ )。结论 细胞炎症因子 MCP-1、MIF、NF- $\kappa$ Bp65、TGF- $\beta$ 1 及蛋白酶 MMP-1、MMP-9 参与颈动脉粥样硬化的形成的调控, 双降汤及阿托伐他汀可有效缩小颈动脉斑块面积及明显改善颈动脉斑块患者中医证候, 二者联合应用疗效更佳, 能其机制可能与降低患者血清 MCP-1、MIF、MMP-1、MMP-9、NF- $\kappa$ Bp65 水平, 升高血清 TGF- $\beta$ 1 水平有关。

**关键词:** 双降汤; 颈动脉粥样硬化斑块; MCP-1; 临床研究

中图分类号: R256 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2018)05-0456-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0456

## Effect of Shuangjiang Decoction on Carotid Atherosclerotic Plaque

ZHENG Xiao-dan<sup>1,2</sup>, XIE Jin-hong<sup>1</sup>, CAI Juan<sup>1</sup>, ZHU Jian-hua<sup>2</sup>, JIANG Wei-dong<sup>1</sup>, NI Wei-bing<sup>1</sup>, TAO Zhi-qiang<sup>1</sup>, GAO Xiang<sup>1\*</sup>

(1. Department of Cardiology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, 226001, China; 2. ZHU Jianhua Inheritance Studio of Famous Chinese Medicine Expert in Jiangsu Province, Nantong, 226001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To observe effect of Shuangjiang Decoction combined with atorvastatin on carotid atherosclerotic plaque. **METHODS** 107 patients with carotid atherosclerotic plaque were randomly divided into four groups. The basic treatment was based on low-salt and low-fat diet. The hard-plaque group 1 and soft-plaque group 1 were treated with oral atorvastatin daily 20 mg, while hard-plaque group 2 and soft-plaque group 2 were given Shuangjiang Decoction on the basis of 20 mg of atorvastatin. One dose per day orally, each group was continuously taken for 12 weeks. The serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), nuclear factor- $\kappa$ Bp65 (NF- $\kappa$ Bp65), transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1) levels, plaque area and TCM syndrome scores of two groups were observed before and after treatment. **RESULTS** High levels of cellular inflammatory fac-

收稿日期: 2018-04-10

基金项目: 南通市科技局前沿与关键技术创新(KS22015066)

作者简介: 郑晓丹(1972-), 男, 博士研究生, 副主任中医师。\* 通信作者: 高想, 男, 主任中医师, 主要从事中西医结合心血管疾病的防治与研究, E-mail: ntgx1964@163.com

tors MCP-1, MIF, NF- $\kappa$ Bp65, TGF- $\beta$ 1 and proteases MMP-1 and MMP-9 were observed in the serum of each group. Compared with hard-plaque group 1 and 2 with Shuangjiang Decoction before treatment, the level of MCP-1, MIF, NF- $\kappa$ Bp65, MMP-1, MMP-9 in soft-plaque group 1 and 2 with Shuangjiang Decoction were higher, while TGF- $\beta$ 1 levels were decreased ( $P < 0.01$ ). Compared with the pre-treatment group, the level of MCP-1, MIF, NF- $\kappa$ Bp65, MMP-1, MMP-9 in the serum of hard-plaque group 1 and soft-plaque group 1 were increased, while the level of TGF- $\beta$ 1 was decreased ( $P < 0.05$ ). The changes of hard-plaque group 2 and soft-plaque group 2 with Shuangjiang Decoction were especially significant ( $P < 0.01$ ). Compared with hard-plaque group 2 with Shuangjiang Decoction after treatment, the levels of MCP-1, MIF, NF- $\kappa$ Bp65, MMP-1 and MMP-9 in soft-plaque group 2 with Shuangjiang Decoction were increased, while the level of TGF- $\beta$ 1 was decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with pre-treatment, the area of carotid plaque in group 1 of hard-plaque and soft-plaque group 1 was reduced ( $P < 0.05$ ), and in group 2 of hard-plaque and soft-plaque with Shuangjiang Decoction was also reduced ( $P < 0.01$ ). The area of the carotid plaque in soft-plaque group 2 with Shuangjiang Decoction was better than that in hard-plaque group 2 with Shuangjiang Decoction ( $P < 0.05$ ). After treatment, each group can reduce the TCM syndrome scores. Compared with the hard-plaque group 1 and soft-plaque group 1, the hard-plaque group 2 and soft-plaque group 2 with Shuangjiang Decoction can significantly reduce TCM syndrome scores in patients with carotid atherosclerosis ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** Cytokines inflammatory factors MCP-1, MIF, NF- $\kappa$ Bp65, TGF- $\beta$ 1 and proteases MMP-1 and MMP-9 are involved in the regulation of carotid atherosclerosis. Shuangjiang Decoction and atorvastatin can effectively reduce carotid plaque area and significantly improve carotid plaque. Patients with TCM syndromes, the combination of the two is more effective, and its mechanism may be related to lowering serum MCP-1, MIF, MMP-1, MMP-9, NF- $\kappa$ Bp65 levels and increasing serum TGF1 levels.

**KEY WORDS:** Shuangjiang Decoction; carotid atherosclerotic plaque; MCP-1; clinical study

颈动脉粥样硬化斑块(CAP)是全身动脉粥样硬化的局部表现。动脉粥样硬化不稳定斑块的破裂是导致急性心肌梗死、缺血性脑卒中最主要的病理基础,采取积极有效的措施防治动脉粥样硬化,对降低缺血性心脑血管病发病率具有重要意义。CAP由稳定转变为易损的过程中,慢性炎症、血栓形成、免疫损伤反应等不同环节起重要作用。本研究拟观察双降汤对CAP患者斑块面积大小,血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、转化生长因子(TGF- $\beta$ 1)水平及中医证候积分的影响,结果报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选择2015年7月—2017年5月在我科的住院及门诊病人107例,根据随机数字表法分为硬斑块1组,硬斑块2组加双降汤,软斑块1组,软斑块2组加双降汤。硬斑块1组27例,男14例,女13例,平均年龄( $72 \pm 8.7$ )岁;其中高血压病21例,脑卒中8例,高血脂17例,冠心病13例,糖尿病7例,房颤9例,室性早搏1例。硬斑块2组加双降汤26例,男14例,女12例,平均年龄( $70.4 \pm 9.5$ )岁;其中高血压病24例,脑卒中11例,高血脂14例,冠心病15例,糖尿病6例,房颤4例,病态窦房结综合征1例。软斑块1组29例,男16例,女13例,平均年龄

( $65 \pm 10.4$ )岁;其中高血压病23例,脑卒中11例,高血脂9例,冠心病6例,糖尿病6例,房颤2例。软斑块2组加双降汤25例,男14例,女11例,平均年龄( $67.1 \pm 11.5$ )岁;其中高血压病15例,脑卒中8例,高血脂15例,冠心病10例,糖尿病5例,房颤3例。4组患者治疗前性别、年龄、血脂等经统计学处理无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 颈动脉动脉内膜-中层厚度(IMT) $> 1.0$  mm为内膜增厚,IMT $> 1.5$  mm视为斑块形成。斑块性质的判定:软斑块超声表现为整个斑块(或斑块大部分)为无回声或内部回声不均质,表面不规则,纤维帽变薄或断裂易损;硬斑块超声表现为斑块回声强,内部均质,表面内膜下覆盖有纤维帽,不易破裂<sup>[1]</sup>。

1.2.2 气虚痰瘀证诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>及颈动脉粥样硬化中医证候特点及其与生存质量相关性评价<sup>[3]</sup>拟订。主要证候有倦怠乏力,眩晕、头昏,失眠,项背强硬,胸闷,疼痛如刺、痛处不移,呕恶痰涎,肢体麻木,脉络瘀血,舌质淡紫或紫暗,舌体瘀斑、瘀点,苔腻,脉细涩。

### 1.3 纳入标准

颈动脉超声诊断为CAP且中医证型属于气虚痰瘀证者纳入观察对象。

### 1.4 排除及剔除标准

①年龄 $<18$ 岁或 $>80$ 岁者;②严重的原发肝肾疾病者、精神病患者、妊娠或哺乳期妇女及对本药过敏者;③严重的心脑血管疾病者;④未坚持服药或因药物副作用终止实验者。

实验中一共剔除病例 13 例。因肝功能异常剔除实验者 6 例,其中硬斑块 1 组 2 例,硬斑块 2 组加双降汤 1 例,软斑块 1 组 1 例,软斑块 2 组加双降汤 2 例。未遵循临床试验剔除 7 例,其中硬斑块组 1 例,硬斑块加双降汤组 3 例,软斑块加双降汤组 3 例。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

所有受试者均采用低盐低脂饮食。在此基础上,硬斑块组及软斑块组予以阿托伐他汀(北京嘉林药业股份有限公司)每日 1 次 20 mg,连续服用 12 周。硬斑块加双降汤组及软斑块加双降汤组在阿托伐他汀 20 mg/d 的基础上,加朱良春教授经验方双降汤,由水蛭 3 g,广地龙 10 g,生黄芪 30 g,当归 10 g,丹参 15 g,赤芍 10 g,生山楂 30 g,泽泻 10 g,川芎 10 g,豨莶草 30 g,甘草 3 g 组成,所有中药选用免煎剂(江阴天江药业有限公司),每日 1 剂,分 2 次口服,连续服用 12 周。

### 2.2 观察指标及方法

2.2.1 一般情况 体质量指数、吸烟史、血压、血脂、肝肾功能、血常规、肌酶、凝血指标,并发疾病如脑卒中、糖尿病、冠心病等。

2.2.2 斑块 所有病人在治疗前后,分别测定颈动

脉左右侧斑块的性质及大小,计算斑块面积。

2.2.3 血清检测 于实验开始及结束时清晨空腹抽取肘静脉血 10 mL,室温下静置 1 h,3 000 r/min,离心 5 min,血清均置于 $-80$  °C 冰箱内保存。采用 ELISA 法测定血清 MCP-1、MIF、MMP-1、MMP-9、NF- $\kappa$ Bp65 及 TGF- $\beta$ 1 水平。严格按照试剂盒(安徽巧伊生物科技有限公司)说明书,由专人操作。

2.2.4 颈动脉斑块患者气虚痰瘀证中医证候积分

参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>及颈动脉粥样硬化中医证候特点及其与生存质量相关性评价<sup>[3]</sup>。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:临床症状、体征明显改善,30 $\leq$ 证候积分减少 $<70\%$ 。无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。

### 2.3 统计学方法

所有资料采用 SPSS 19.0 软件进行分析。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后采用配对 t 检验,多个样本均数两两比较采用单因素方差分析,多组等级资料之间比较采用 Ridit 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 3 结果

3.1 各组治疗前后 MCP-1、MIF、MMP-1、MMP-9、NF- $\kappa$ Bp65、TGF- $\beta$ 1 水平比较

结果见表 1~2。

3.2 各组治疗前后斑块面积比较

结果见表 3。

3.3 各组治疗前后中医证候积分比较

结果见表 4。

表 1 各组治疗前后 MCP-1、MIF、MMP-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	MCP-1/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	MIF/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	MMP-1/ (ng · mL <sup>-1</sup> )
硬斑块 1 组	治疗前	27	112.15 ± 15.23	1 569.64 ± 311.5	82.62 ± 10.93
	治疗后	27	105.47 ± 12.7*	1 425.07 ± 231.07*	75.12 ± 14.33*
硬斑块 2 组加双降汤	治疗前	26	108.64 ± 15.09	1 603.93 ± 386.47	80.34 ± 12.86
	治疗后	26	94.51 ± 17.49**	1 386.52 ± 419.38**	66.91 ± 17.62**
软斑块 1 组	治疗前	29	126.55 ± 23.86*#	1 814.9 ± 402.63*#	94.63 ± 15.28*#
	治疗后	29	118.35 ± 23.37*	1 627.68 ± 381.09*	89.34 ± 19.15*
软斑块 2 组加双降汤	治疗前	25	131.55 ± 23.49*#	1 907.5 ± 357.74*#	91.48 ± 16.06*#
	治疗后	25	108.73 ± 26.27** $\Delta$ $\blacktriangle$	1 592.11 ± 451.01** $\Delta$ $\blacktriangle$	70.29 ± 20.73** $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;治疗前与硬斑块组及硬斑块加双降汤组比较,\*# $P < 0.01$ ;治疗后与硬斑块组比较, $\Delta$  $P < 0.05$ ;治疗后与硬斑块加双降汤组比较, $\blacktriangle$  $P < 0.05$ 。

表2 各组治疗前后 MMP-9、NF-κBp65、TGF-β1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MMP-9/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	NF-κBp65/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	TGF-β1/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	
硬斑块 1 组	治疗前	27	727.42 ± 244.76	1 504.43 ± 378.5	1 810.06 ± 391.66
	治疗后	27	624.96 ± 189.47*	1 402.02 ± 319.12*	1 492.83 ± 464.89*
硬斑块 2 组加双降汤	治疗前	26	743.7 ± 201.57	1 491.1 ± 377.19	1 828.31 ± 433.22
	治疗后	26	541.01 ± 166.86**	1 289.22 ± 404.36**	2 042.37 ± 403.31**
软斑块 1 组	治疗前	29	852.1 ± 190.9##	1 699.43 ± 324.71##	1 621.36 ± 382.29##
	治疗后	29	732.42 ± 230.18*	1 563.39 ± 417.38*	1 864.48 ± 522.93*
软斑块 2 组加双降汤	治疗前	25	888.45 ± 159.63##	1 702.84 ± 343.62##	1 582.02 ± 300.94##
	治疗后	25	555.38 ± 194.63**△▲	1 418.56 ± 411.54**△	2 092.43 ± 413.26**△▲

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;治疗前与硬斑块组及硬斑块加双降汤组比较,## $P < 0.01$ ;治疗后与硬斑块组比较,△ $P < 0.05$ ;治疗后与硬斑块加双降汤组比较,▲ $P < 0.05$ 。

表3 各组治疗前后斑块面积比较( $\bar{x} \pm s$ , cm<sup>2</sup>)

组别	例数	治疗前	治疗后
硬斑块 1 组	27	0.31 ± 0.19	0.23 ± 0.15*
硬斑块 2 组	26	0.33 ± 0.14	0.19 ± 0.12**
加双降汤			
软斑块 1 组	29	0.31 ± 0.2	0.22 ± 0.12*
软斑块 2 组	25	0.30 ± 0.19	0.14 ± 0.14**#
加双降汤			

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;治疗后与硬斑块加双降汤组比较,# $P < 0.05$ 。

表4 各组中医证候积分比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
硬斑块 1 组	27	2	21	4	85.18
硬斑块 2 组	26	6	19	1	96.15*
加双降汤					
软斑块 1 组	29	3	22	4	86.2
软斑块 2 组	25	7	18	0	100*
加双降汤					

注:与硬斑块组及软斑块组比较,经 Ridit 分析, $u_{硬斑块1,2组} = 2.675$ ,\* $P < 0.05$ ;  $u_{软斑块1,2组} = 2.946$ ,\* $P < 0.05$ 。

#### 4 讨论

CAP 根据其性质分为稳定斑块和不稳定斑块。研究发现,在发生粥样硬化斑块破裂的纤维帽局部有大量活化的泡沫细胞、巨噬细胞,对粥样斑块脂质中心的扩大、纤维组织完整性的破坏及细胞外基质的降解均有影响,揭示了炎症因素可能是造成斑块不稳定、斑块破裂的促发因素<sup>[4]</sup>。在颈动脉粥样硬化斑块破裂患者血清中发现 MCP-1、MMP-1、MMP-9、NF-κB 大量表达<sup>[5-7]</sup>,TGF-β1 通过抑制 T 细胞、巨噬细胞等炎症细胞的炎症反应,通过 Smad3 的信号传导抑制巨噬细胞的基质金属弹性酶基因表达和酶活性,抑制基质金属弹性蛋白酶对基质降解,具有稳定动脉硬化斑块的作用<sup>[8]</sup>。

CAP 根据其眩晕、头痛、失眠健忘、肢体麻木、活动无力等临床表现,归属于中医“眩晕”“头痛”“痰证”“痰证”“脉痹”等病证范畴。《诸病源候论》云:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”<sup>[9]</sup>。《丹溪心法》云:“痰挟瘀血,遂成窠囊”<sup>[10]</sup>。国医大师朱良春教授认为,动脉粥样硬化发生的根本原因是中老年随着年龄的增长,元气渐衰,脏腑功能活动渐弱。气虚无力推动血液运行,血流不畅,久而为瘀;气虚运化无能,膏粱厚味无以化生气血精微,而变为痰浊,痰瘀交结,阻滞脉道,故发本病。双降汤是朱良春教授的经验方,由水蛭、广地龙、生黄芪、当归、丹参、赤芍、生山楂、泽泻、川芎、豨莶草、甘草共 11 味药物组成。方中重用黄芪补气扶正,升清降浊,促进体内气化作用,取其气旺则津血行,气血流通,百病自已,且可免破瘀伤正之弊。水蛭“主逐恶血、瘀血、月闭,破血瘦积聚,无子,利水道”<sup>[11]</sup>。《得配本草》曰:蚯蚓“能引诸药,直达病所,除风湿痰结,破血结”<sup>[12]</sup>。水蛭、地龙破血逐瘀,合丹参、川芎活血通脉;泽泻、山楂、豨莶草化痰泄浊,消食降脂;甘草调和诸药。综观全方,双降汤具有益气扶正,活血通脉,化痰泄浊之功。

本研究初步发现,治疗前细胞炎症因子 MCP-1、MIF、NF-κB、TGF-β1 及蛋白酶 MMP-1、MMP-9 软斑块 2 组明显不同于硬斑块 2 组,可见上述细胞炎症因子及蛋白酶参与动脉粥样硬化斑块稳定性的调控。阿托伐他汀能缩小动脉粥样硬化斑块面积,降低血清炎症因子的水平,增加血清 TGF-β1 的表达,证明阿托伐他汀通过抑制炎症因子水平和调控 TGF-β1 表达而发挥缩小斑块面积的作用。CAP 分为稳定性斑块(硬斑块)和不稳定性斑块(软斑块)两种。稳定斑块纤维帽较厚,其脂质坏死中心小或无

基质,平滑肌细胞多而炎性细胞及巨噬细胞少。而不稳定斑块纤维帽较薄,脂核大,平滑肌细胞密度低,富含单核细胞和组织因子。在不稳定性斑块中,活化的巨噬细胞合成分泌大量的炎症因子和基质金属蛋白酶,前者促进炎症反应,后者降解细胞外基质,使斑块内胶原、弹性蛋白含量较少。在斑块破裂过程中,巨噬细胞分泌大量细胞因子如 MCP-1、IL-1、NF- $\kappa$ B 等,进一步促进斑块局部的炎症反应<sup>[13]</sup>。现代研究认为,黄芪中的黄芪皂苷通过抑制 NF- $\kappa$ B 及黏附分子表达而发挥抗炎作用<sup>[14]</sup>。山楂、泽泻、水蛭、丹参均能降低实验小鼠血清总胆固醇和甘油三酯水平<sup>[15-18]</sup>。广地龙醇提取注射液可明显延长血小板血栓和纤维蛋白血栓的形成时间,降低血黏度<sup>[19]</sup>。实验中加用双降汤后进一步增强疗效,且软斑块组加双降汤优于硬斑块组加双降汤。其机制可能与双降汤调节软斑块中的脂质代谢、抑制炎症因子的激活及抗血小板聚集等因素有关。此外,在软硬斑块中加中药双降汤后,能显著减轻患者临床症状,充分体现中医药在改善患者临床症状方面的优势。

实验中因肝功能异常剔除实验者 6 例,其中单用阿托伐他汀治疗组与加用双降汤治疗组各占 3 例,由于阿托伐他汀有较常见的肝酶异常不良反应,且未加双降汤组有同例数肝酶异常,故考虑为阿托伐他汀钙片引起实验中患者肝酶异常,与中药双降汤无关。

#### 参考文献:

- [1] 杜起军,崔立刚.超声诊断临床备忘录[M].北京:人民军医出版社,2012:416-417.
- [2] 中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:85-89.
- [3] 王秋风.颈动脉粥样硬化中医证候特点及其与生存质量相关性评价[D].北京:中国中医科学院,2010.
- [4] 陈主初.病理生理学(8年制)[M].北京:人民卫生出版社,2005:289-293.
- [5] HANSEN NMJ, WOUTERS K, HUIJBERTS MS, et al.

- Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2014,35(17):1137-1146.
- [6] RAO VH, KANSAL V, STOUPE S. MCP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(2): e00224.
- [7] MARTINVENTURA JL, BLANCOCOLIO LM, MUNOZGARCI AB, et al. NF- $\kappa$ B activation and fas ligand overexpression in blood and plaques of patients with carotid atherosclerosis: Potential implication in plaque instability[J]. *Stroke*, 2004, 35: 458-463.
- [8] CIPOLLONE F, FAZIA M, MINCIONE G, et al. Increased expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques[J]. *Stroke*, 2004, 35: 2253-2257.
- [9] 巢元方.诸病源候论[M].北京:中国医药科技出版社,2011:117.
- [10] 朱丹溪.丹溪心法[M].北京:中国中医药出版社,2008:62.
- [11] 张树生.神农本草经理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2009:439.
- [12] 严洁,施雯,洪炜.得配本草[M].上海:上海科技出版社,1958:237.
- [13] 严金川.脆性斑块的基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2015:40.
- [14] ZHANG WJ, HUFNAGL P, BINDER BR, et al. Antiinflammatory activity of astragaloside IV is mediated by inhibition of NF- $\kappa$ B activation and adhesion molecule expression[J]. *Thromb Haemostasis*, 2003,90(5): 904-914.
- [15] 刘全亮,杨中林.不同纯度山楂叶总黄酮降血脂作用的比较研究[J].*海峡药学*,2008,20(2):23-25.
- [16] 张春海,毛缙,马丽,等.泽泻水提取物、醇提取物对小鼠脂代谢影响的比较[J].*徐州师范大学学报(自然科学版)*,2005,23(2):68-70.
- [17] 潘贺,刚宏林,苏云明.中药水蛭的活性成分及药理作用研究概况[J].*中医药信息*,2006,23(11):20-22.
- [18] 高兵.丹参的药理作用及临床应用分析[J].*中国现代药物应用*,2018,12(1):196-197.
- [19] 朱良春.朱良春虫类药的应用[M].北京:人民卫生出版社,2011:187-192.

(编辑:周建英)