

· 临床 ·

当归六黄汤降低阴虚火旺证2型糖尿病患者心血管风险的临床疗效及机制

徐媛颖¹, 于珊珊¹, 金鑫艳¹, 买热艳木·肉孜², 陈诚¹, 沙雯君^{1*}, 雷涛^{1*}

(1. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062;

2. 成都中医药大学, 成都 610000)

【摘要】 目的:该研究旨在观察当归六黄汤对处于动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)高危风险的2型糖尿病(T2DM)患者的临床效果,重点评估其对血流介导的血管舒张(FMD)、动脉粥样硬化指数(AIP)、甘油三酯-葡萄糖指数(TyG)等心血管风险指标的影响,并分析当归六黄汤对髓样分化因子88/核转录因子- κ B(MyD88/NF- κ B)信号通路的调控作用。**方法:**临床研究为单中心、双盲、随机对照研究,收集阴虚火旺证T2DM-ASCVD高危人群患者68例,随机分至观察组与对照组。观察组予阿托伐他汀钙片及当归六黄汤进行治疗,对照组予阿托伐他汀钙片及安慰剂进行治疗。疗程12周,最终完成研究有观察组30例,对照组29例。比较两组FMD水平、AIP、TyG、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)等心血管风险指标变化。血管内皮损伤和炎症模型由人脐静脉内皮细胞(HUVECs)构建。当归六黄汤保护内皮损伤方面的作用通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)实验验证。**结果:**与本组治疗前比较,治疗12周后,观察组AIP指数下降($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组FMD、TyG心血管风险指标明显改善($P<0.05$);两组间2 h餐后血糖(2 hPG)、糖化白蛋白(GA)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白E(Apo E)和sdLDL-C指标亦有明显降低($P<0.05$)。中医证候疗效分析显示,与本组治疗前比较,观察组阴虚火旺相关证候,咽干口渴($P<0.05$)、口渴喜饮($P<0.01$)、潮热盗汗($P<0.05$)、大便干结($P<0.05$)好转。治疗后与对照组比较,观察组咽干口渴($P<0.05$)、口渴喜饮($P<0.01$)明显好转;中医证候积分显著下降($P<0.01$),总有效率显著高于对照组($P<0.01$)。在细胞层面,当归六黄汤浓度增加导致脂多糖(LPS)刺激的HUVECs中促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的mRNA水平下降,特别在高浓度组显著降低($P<0.01$)。当归六黄汤可能通过浓度依赖性的方式抑制MyD88、磷酸化(p)-NF- κ B p65蛋白的表达。**结论:**当归六黄汤在降低心血管风险方面表现出显著效果,其作用机制可能通过抑制MyD88/NF- κ B信号通路发挥抗炎效应,为T2DM-ASCVD高危个体提供了心血管疾病防治的新视角。

【关键词】 当归六黄汤; 2型糖尿病; 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD); 心血管风险; 髓样分化因子88/核转录因子- κ B(MyD88/NF- κ B)信号通路

【中图分类号】 R2-031;R273;R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-9903(2025)15-0163-10

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20250122

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20241204.1128.001>

【网络出版日期】 2024-12-04 14:24:38

【增强出版附件】

内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Clinical Efficacy and Mechanism of Danggui Liu Huang Tang in Reducing Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Yin Deficiency and Fire Excess Syndrome

XU Yuanying¹, YU Shanshan¹, JIN Xinyan¹, MAREYANMU·Rose², CHEN Cheng¹, SHA Wenjun^{1*}, LEI Tao^{1*}

(1. Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200062,

China; 2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610000, China)

【收稿日期】 2024-08-25

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81774083);上海市普陀区临床特色专科(2020tszk01);上海市卫健委课题(202240309);上海中医药大学科技发展项目(23KFL085)

【第一作者】 徐媛颖,在读博士,住院医师,从事糖尿病并发症研究,E-mail: xyy19921019@163.com

【通信作者】 *雷涛,博士,主任医师,从事糖尿病并发症研究,E-mail: leitao5899@126.com;

*沙雯君,博士,副主任医师,从事糖尿病并发症研究,E-mail: sha_doushabao126@126.com

[Abstract] **Objective:** This study aims to observe the clinical effect of Danggui Liuhuang Tang (DGLHT) on patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated by atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) at high risk, focus on evaluating the influence of DGLHT on cardiovascular risk indicators such as flow-mediated dilation (FMD), atherogenic index of plasma (AIP), and triglyceride-glucose index (TyG), and explore the regulatory effect of DGLHT on the myeloid differentiation factor 88/nuclear factor-kappa B (MyD88/NF- κ B) signaling pathway. **Methods:** The clinical study was a single-center, double-blind, and randomized controlled trial. A total of 68 patients with T2DM-ASCVD at high risk for cardiovascular events with Yin deficiency and fire excess syndrome were enrolled and randomly assigned to a treatment group and a control group. The treatment group was given atorvastatin calcium tablets and DGLHT, while the control group was given atorvastatin calcium tablets and placebos. The treatment course was 12 weeks, with a final study completion of 30 patients in the treatment group and 29 in the control group. Changes in cardiovascular risk indicators such as FMD, AIP, TyG, and small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) index were compared. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were used to establish a vascular endothelial injury and inflammation model. The protective effect of DGLHT on endothelial injury was verified by reverse transcription polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot. **Results:** After 12 weeks of treatment, the AIP in the treatment group significantly decreased compared with that before the treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the treatment group showed significant improvements in FMD and TyG ($P<0.05$). Additionally, the treatment group demonstrated significant reductions in two-hour postprandial glucose (2 hPG), glycated albumin (GA), triglycerides (TG), apolipoprotein E (Apo E), and sdLDL-C ($P<0.05$). Analysis of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome efficacy indicated that in the treatment group, Yin deficiency and fire excess syndromes, including dry throat and mouth ($P<0.05$), excessive thirst ($P<0.01$), tidal fever and night sweats ($P<0.05$), and dry stools ($P<0.05$), improved. Compared with the control group, the treatment group showed significant improvements in symptoms of dry throat and mouth ($P<0.05$) and excessive thirst ($P<0.01$). TCM syndrome scores significantly decreased ($P<0.01$), and the overall efficacy rate was 56.67%, significantly higher than the 10.34% observed in the control group ($P<0.01$). At the cellular level, increasing concentrations of DGLHT led to decreased messenger ribonucleic acid (mRNA) levels of pro-inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-1-beta (IL-1 β) in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated HUVECs ($P<0.01$), with significant reductions in the high-concentration group ($P<0.01$). DGLHT may inhibit the expressions of MyD88 and phosphorylated (p)-NF- κ B p65 proteins in a concentration-dependent manner. **Conclusion:** DGLHT shows significant effects in reducing cardiovascular risks and may exert an anti-inflammatory effect by inhibiting the MyD88/NF- κ B signaling pathway. This finding provides a new perspective for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in high-risk individuals with T2DM-ASCVD.

[Keywords] Danggui Liuhuang Tang; type 2 diabetes mellitus; ASCVD; cardiovascular risk; myeloid differentiation factor 88/nuclear factor-kappa B (MyD88/NF- κ B) signaling pathway

2型糖尿病(T2DM)被普遍视为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的高危因素,较非糖尿病人群,糖尿病患者的ASCVD风险增加至1.6倍^[1]。最新专家共识建议,将T2DM与ASCVD进行共病管理,将有效减少ASCVD的发生率、致死率与致残率^[2]。糖尿病促进ASCVD发展的机制多维化,涉及血脂异常、氧化应激的加剧及炎症反应的激活,这些因素共同加剧血管壁的损伤,推动ASCVD的进展^[3]。既往报道,通过改善血管内皮功能和采用抗炎治疗策略,对于防治T2DM患者的心血管并发症具有重要意义^[4]。糖尿病在中医理论中类属于“消渴”和“消瘴”,“热”是其核心病机,阴虚火旺是主要的辨证分型之一。动脉粥样硬化易损斑块的形成及破裂与“火热”休戚相关,血管炎症与气虚相关,属“阴火”范畴^[5-6]。李东垣所著《兰室秘藏》中的当归六黄汤(DGLHT),由黄连、黄芩、黄柏、熟地黄、生地黄、黄芪、当归组成,精准靶向糖尿病“阴虚内热”病机及血管炎症中的“阴火”现象。众多医家于临床实践中发现DGLHT在治疗糖尿病心血管并发症

方面疗效显著^[7-8]。截至目前,关于DGLHT对心血管风险的影响鲜有报道,且其改善血管功能的机制尚不明确。本研究针对具有阴虚火旺证的T2DM-ASCVD高危患者群体,实施DGLHT治疗,旨在评估其对心血管风险指标的潜在影响。通过血流介导血管舒张(FMD)技术对血管内皮功能进行评估,可预测心血管事件的预后。据报道,FMD的微幅增长与心血管风险的显著降低存在相关性^[9]。此外,本研究还监测了甘油三酯葡萄糖(TyG)指数,这一新兴指标与心脑血管不良事件的风险紧密联系^[10]。血浆动脉粥样硬化指数(AIP)则作为衡量血脂中促动脉粥样硬化与抗动脉粥样硬化成分的平衡指标,其独立预测心血管事件及其死亡率的能力,为心血管风险的评估引入新视角^[11]。炎症在ASCVD的发病机制中扮演着核心角色,而T2DM也存在促炎状态。据报道,DGLHT展现了改善胰岛素抵抗、抗炎、抗纤维化等多方疗效^[12-13]。这些研究有力地支持了DGLHT对T2DM血管并发症的潜在功效。核转录因子(NF)- κ B在多种炎症相关疾病的发病机制

中起着核心作用,包括糖尿病、心血管疾病和某些类型的癌症,已成为药物开发的重要靶点,以期通过调控炎症反应防治疾病^[14]。本研究旨在进一步探索DGLHT对NF- κ B信号通路的调节效果,为开发新的治疗策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源 收集2024年2月15日至2024年5月15日至上海市普陀区中心医院内分泌科门诊患者,自愿参加研究并签署知情同意书。经上海市普陀中心医院伦理委员会(PTEC-A-2024-10-1)批准立项。

1.2 诊断方法

1.2.1 西医诊断标准 糖尿病的诊断标准:以《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[15]为标准。T2DM ASCVD高危风险人群的评定标准:参照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[15]和《中国血脂管理指南(2023年)》^[16],定义为符合以下任一条件:①低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.9 mmol·L⁻¹或总胆固醇(TC) ≥ 7.2 mmol·L⁻¹;② ≥ 40 岁;③有3种危险因素或合并靶器官损害,主要危险因素包括血脂异常、吸烟、肥胖、早发冠心病家族史。靶器官损害包括蛋白尿、肾功能损害,左心室肥厚,或视网膜病变。

1.2.2 中医诊断标准 阴虚火旺证主要参照《糖尿病中医防治指南》^[17]和《中药新药临床研究指导原则》^[18],制订如下参考标准:主证为咽干口渴、口渴喜饮、心烦失眠;次证为包括腰膝酸软、潮热盗汗、多食易饥、溲赤、大便干结。舌脉表现为舌红少苔(或苔黄)、少津,脉细数。诊断标准要求主证至少1项,次证至少2项,并考虑舌脉状况。症状评分分为轻、中、重度,主证分别对应1分、3分及6分,次证对应1分、2分和3分,无症状为0分。治疗结束时,通过积分法统计症状评分的变化评定疗效。评估标准:临床痊愈为临床症状、体征消失,症状积分减少 $\geq 95\%$;显效为临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效为临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效为临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

1.3 纳排标准

1.3.1 纳入标准 年龄 ≥ 18 周岁且 < 70 周岁;明确诊断为T2DM,空腹血糖(FPG) < 9.0 mmol·L⁻¹且HbA_{1c} $< 8.5\%$;符合阴虚火旺中医证型;属ASCVD高危人群,已经接受阿托伐他汀钙片3个月稳定治疗。签署知情同意书,且自愿参加本研究。

1.3.2 排除标准 已患有ASCVD者;甘油三酯(TG) ≥ 5.7 mmol·L⁻¹者;在3个月内服用以下药物者,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2I)和胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)^[19];已知研究用药品过敏者,或对多种药物过敏者;既往诊断为1型糖尿病患者;既往诊断为严重心律失常,肝肾功能障碍,甲状腺功能异常等疾病者;既往有恶性肿瘤病史,重大手术史,长期使用糖皮质激素等人群。

1.3.3 剔除病例标准 实验过程中需整体更改降糖、调脂、降压方案的患者;或在治疗过程中出现急性肝肾损伤的患者。

1.4 样本量计算 本研究设计为随机,安慰剂对照(分布1:1),平行组,双盲。观察组:阿托伐他汀钙片+当归六黄汤颗粒,对照组:阿托伐他汀钙片+安慰剂,以研究两组FMD为主要观察的结局指标。样本含量估计值是根据优效性实验两样本均值比较得出的。根据前期试验基础,本临床试验所需总样本量约62例。

1.5 分组方法 该研究采用平行设计的随机对照试验,将符合该标准的T2DM患者中的68例阴虚火旺证患者纳入其中。利用SPSS软件进行随机化,设定随机种子为“20240120”,通过“RV.UNIFORM(0,1)”函数生成随机数。根据随机数大小,以1:1比例将患者随机分配至观察组和对照组。随机编码乘以70生成,并将编码制成卡片,放入密封且不透明的信封中,由独立于研究和统计过程的人员保管。患者根据入组顺序,按随机号从小到大分配至相应组别。

观察组:阿托伐他汀钙片+当归六黄汤颗粒。阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051407,规格10 mg)治疗,10 mg/次,每日1次,睡前口服,疗程12周;当归六黄汤颗粒(上海市普陀区中心医院监制江阴天江药业有限公司生产,批号2210303,规格7.6 g/袋),水冲服,每次1袋,每日2次,疗程12周。

对照组:阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051407,规格10 mg)治疗,10 mg/次,每日1次,睡前口服,疗程12周。当归六黄汤安慰剂(上海市普陀区中心医院监制江阴天江药业有限公司生产,批号2210303,规格7.6 g/袋),水冲服,每次1袋,每日2次,疗程12周。

1.6 临床资料及检测指标 年龄、性别、身高、体质

量、血压、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病程。FPG、餐后2 h血糖(2 hPG)、HbA1c、糖化白蛋白(GA)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、TG、TC、血清载脂蛋白A-I(Apo A-I)、载脂蛋白B(Apo B)、载脂蛋白A(Apo A)、载脂蛋白E(Apo E)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转移酶(AST)、估算肾小球滤过率(eGFR)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)。生化分析均采用罗氏cobas 8000型全自动生化分析仪完成,HbA1c检测则使用BC-5390型糖化血红蛋白分析仪(Premier Hb9210),并采用高效液相色谱法。eGFR是基于CKD-EPI公式计算得出。以上检测均由上海中医药大学附属普陀医院检验科统一操作。同时由中医师完成中医证候评分表。记录治疗前及治疗12周后数据。

FMD的测定:受试者需在试验前至少禁食4 h,并应避免在检测前12 h内吸烟,避免摄入酒精、咖啡因。测定前在一个安静、昏暗、空调温度保持在22~25℃的房间内静坐,休息至少5 min。随后,患者需要保持至少15 min的卧姿,在相同的环境下休息,然后再进行FMD测量。肱动脉FMD使用高分辨率B模式超声系统(Yikangda AGE pro,中国安徽)进行评估^[20]。

1.7 相关指标计算及数据收集 中医证候疗效采用尼莫地平法^[18]。每周至少1次指尖空腹测血糖,监测患者血糖变化。在开始治疗前和12周治疗后,分别化验空腹/餐后血样。

1.8 细胞实验试剂及仪器 DGLHT(黄连-黄芩-黄柏-熟地黄-生地黄-黄芪-当归1:1:1:1:1:2:1,规格6 g),中药材由上海市普陀区中心医院提供。原代人脐静脉内皮细胞(HUVECs)(上海中乔新舟生物科技有限公司,批号DFSC-EC-01);内皮细胞培养基(ECM)(美国Scien Cell公司,批号37550);脂多糖(LPS)(美国Sigma-Aldrich公司,批号L2630);髓样分化因子88(MyD88)、NF- κ B p65、磷酸化(p)-NF- κ B p65和 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(美国Cell Signaling Technology公司,批号依次为4283、8242、3031、3700)。辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)、HRP标记的山羊抗小鼠IgG(中国赛维生物公司,批号分别为GB23303、GB23301)。T100型热循环PCR仪、12003153型化学发光凝胶成像仪(美国Bio-Rad公司),ABI7300型荧光定量PCR仪(美国ABI公司)。

1.9 DGLHT药物制备 DGLHT各成分药材切块

加水煎熬,搅拌均匀后过滤去除悬浮物,灭菌处理后分装至冻干瓶中并进行冷冻。随后,在真空条件下冻干,使水分直接从冰态转变为蒸汽态,以保留药物的活性成分,最终得到DGLHT冻干粉。冻干粉经上海中医药大学通过质谱方法鉴定,4℃保存。

1.10 细胞培养和处理 HUVECs在37℃和5%CO₂的条件下培养而成,传至第3~4代时用于实验。培养内皮细胞时,使用含有5%胎牛血清的培养基,1%的生长因子,1%的青-链霉素。为模拟T2DM内皮损伤,根据课题组前期实验基础,细胞实验采用低、中、高(600、800、1 000 mg·L⁻¹)质量浓度的DGLHT及LPS(1 mg·L⁻¹)处理。培养后的HUVECs用于后续实验分析。

1.11 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测相关mRNA表达 HUVECs分别在6孔培养板中培养,并根据不同的实验因素进行分组。按照EZBioscience提供的说明书进行细胞的总RNA提取。引物购自上海捷瑞生物工程有限公司,序列如下:甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)上游5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3';白细胞介素(IL)-6上游:5'-ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG-3',下游:5'-CCATCTTTGGAAGGTT CAGGTTG-3';肿瘤坏死因子- α (TNF- α)上游5'-CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG-3',下游5'-GAGGACCTGGGAGTAGATGAG-3';IL-1 β 上游5'-ATGATGGCTTATTACAGTGGCAA-3',下游5'-GTCGGAGATTCGTAGCTGGA-3'。根据TAKARA逆转录试剂盒提供的说明书进行逆转录步骤。逆转录条件包括在37℃下孵育15 min,接着在85℃下短暂变性5 s,最后将样本冷却至4℃。按照TaKaRa TBGreen premix Ex TaqTM(Tli RNaseH Plus)试剂盒说明进行操作。将样品放入实时定量PCR仪中,设置反应条件:95℃预变性30 s,95℃变性5 s,60℃退火34 s,72℃延伸30 s,共进行45个循环。最后,使用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法来计算IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的信使RNA(mRNA)的相对表达量。

1.12 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关蛋白表达 将HUVECs细胞蛋白在7.5%聚丙烯酰胺凝胶上进行电泳分离,并转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。膜封闭,与一抗MyD88、NF- κ B、p-NF- κ B和 β -actin(1:1 000)孵育,使用HRP标记的二抗(1:10 000),通过增强化学发光技术进行检测。条带的定量分析使用Image J软件完成,重复3次。

1.13 统计学分析 本研究使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用配对 t 检验进行同一干预前后效应评估,并采用成组 t 检验分析差值比较两组治疗差异;不符合正态分布的计量资料,以中位数及四分位数描述 [$M(P_{25}, P_{75})$], 治疗前后变化使用威尔科克森 (Wilcoxon) 符号秩检验评估,两组间差值则采用曼-惠特尼 U (Mann-Whitney U) 检验。计数资料用频数和构成比表示,组间比较用卡方检验或费希尔 (Fisher) 精确检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 本研究共计纳入 68 例,研究过程中脱落 9 例,最终纳入研究统计共计

59 例。观察组脱落 4 例,脱落原因包括患者失访 2 例,患者自行停药 1 例,患者因腹泻医师准予停药 1 例,纳入统计共计 30 例。对照组脱落 5 例,脱落原因包括患者自行停药 4 例,患者失访 1 例,纳入统计共计 29 例。观察组年龄中位数为 63.5 岁,男/女为 25/5。对照组年龄中位数为 65 岁,男/女为 18/11。两组性别、年龄、体质量、身高、血压、吸烟人数、饮酒人数、高血压史人数、糖尿病病程差异无统计学意义,患者基线资料比较见增强出版附加材料。

2.2 两组患者干预前后血糖的比较 干预 12 周,与本组治疗前比较,观察组 2 hPG、GA 水平下降 ($P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组 2 hPBG、GA 水平明显下降 ($P < 0.05$)。提示 DGLHT 能一定程度改善血糖水平。见表 1。

表 1 两组患者干预前后血糖的比较

Table 1 Comparison of blood glucose levels between two groups of patients before and after intervention

组别	例数	时间	FBG ($\bar{x} \pm s$)/mmol·L ⁻¹	2 hPG ($\bar{x} \pm s$)/mmol·L ⁻¹	HbA1c ($\bar{x} \pm s$)/%	GA [$M(P_{25}, P_{75})$]/%
观察组	30	干预前	6.61±1.16	12.11±3.24	7.29±1.09	18.1(14.57, 21.68)
		干预后	6.34±1.20	10.44±1.98 ^{1,2)}	7.25±1.11	16.4(13.05, 18.58) ^{1,2)}
对照组	29	干预前	6.99±0.98	11.65±4.38	7.26±0.99	18(15.9, 20.56)
		干预后	7.39±0.86	12.54±3.64	7.36±1.04	18.7(16.3, 22.5)

注:与本组干预前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组干预后比较²⁾ $P < 0.05$

2.3 两组患者血脂水平的比较 干预 12 周,与本组治疗前比较,观察组 TC、TG、LDL-C、Apo E、sdLDL-C 水平明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 对照组 LDL-C、

Apo B 水平明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组 TG、Apo E、sdLDL-C 水平下降 ($P < 0.05$),提示 DGLHT 可调节脂代谢水平,见表 2。

表 2 两组患者干预前后血脂水平的比较

Table 2 Comparison of lipid levels between two groups of patients before and after intervention

组别	例数	时间	TC ($\bar{x} \pm s$)/mmol·L ⁻¹	TG [$M(P_{25}, P_{75})$]/mmol·L ⁻¹	HDL-C ($\bar{x} \pm s$)/mmol·L ⁻¹	LDL-C ($\bar{x} \pm s$)/mmol·L ⁻¹	Apo A- I ($\bar{x} \pm s$)/g·L ⁻¹
观察组	30	干预前	5.56±1.23	2.33(1.57, 2.78)	1.19±0.25	3.64±0.93	1.39±0.27
		干预后	4.71±1.02 ²⁾	1.71(1.32, 2.21) ^{2,3)}	1.20±0.29	3.05±0.64 ²⁾	1.40±0.37
对照组	29	干预前	4.66±0.98	1.74(1.36, 2.36)	1.08±0.24	3.35±0.79	1.32±0.28
		干预后	4.26±0.83	1.63(1.38, 2.13)	1.19±0.32	2.83±0.62 ²⁾	1.33±0.33

组别	例数	时间	Apo B ($\bar{x} \pm s$)/g·L ⁻¹	Apo A [$M(P_{25}, P_{75})$]/mg·L ⁻¹	Apo E [$M(P_{25}, P_{75})$]/mg·L ⁻¹	sdLDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$]/mmol·L ⁻¹
观察组	30	干预前	1.05±0.32	55.5(36, 134.25)	41(32, 55.25)	353(205.5, 532.25)
		干预后	0.97±0.26	57.5(31.5, 133.5)	33.5(26, 41.25) ^{2,3)}	265.5(184.75, 387.5) ^{1,3)}
对照组	29	干预前	1.01±0.31	61(38.5, 290.5)	34(27, 41.5)	225(144, 382)
		干预后	0.87±0.25 ¹⁾	62(28.5, 140)	32(28, 49.5)	267(181.5, 380.5)

注:与本组干预前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组干预后比较³⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)

2.4 两组患者干预前后心血管疾病风险指标的比较 干预 12 周,与本组治疗前比较,观察组 FMD 升高 ($P < 0.05$), TyG、AIP 下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组的 FMD 升高、TyG 水平下

降 ($P < 0.05$)。提示 DGLHT 可能降低心血管疾病风险。见表 3。

2.5 两组患者安全性评价及不良事件监测 在 12 周疗程中,对所有患者进行了肝肾功能监测,包

表3 两组患者干预前后心血管疾病风险指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of cardiovascular disease risk indicators in patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FMD/%	TyG	AIP
观察组	30	干预前	4.69±1.50	9.33±0.49	0.27±0.022
		干预后	5.50±2.32 ^{1,3)}	9.05±0.38 ^{2,3)}	0.16±0.19 ¹⁾
对照组	29	干预前	5.00±2.05	9.21±0.39	0.24±0.21
		干预后	4.26±1.71	9.21±0.41	0.17±0.21

表4 两组患者干预前后肝肾功能的比较

Table 4 Comparison of liver and kidney function between two groups of patients before and after intervention

组别	例数	时间	ALT [$M(P_{25}, P_{75})$] /U·L ⁻¹	AST [$M(P_{25}, P_{75})$] /U·L ⁻¹	eGFR($\bar{x}\pm s$) /mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	BUN($\bar{x}\pm s$) /mmol·L ⁻¹	SCR($\bar{x}\pm s$) /μmol·L ⁻¹
观察组	30	干预前	22.5(16, 32)	19.5(16.75, 25)	97.64±34.37	6.67±2.01	66.27±18.98
		干预后	18(12, 24) ¹⁾	19(15, 23.5)	98.34±19.19	6.29±1.96	71.63±14.28
对照组	29	干预前	18(14.5, 30)	18(15.5, 24.5)	104.87±27.36	6.89±2.34	70.17±16.98
		干预后	18(14.5, 22)	25(19.5, 32)	103.62±27.78	6.91±1.94	65.38±21.12

注:与本组干预前比较¹⁾ $P<0.01$

2.6 两组患者中医证候疗效比较 与本组治疗前比较,观察组阴虚火旺相关证候咽干口渴、口渴喜饮、潮热盗汗、大便干结证候积分下降($P<0.05, P<0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组的咽干口渴、口渴喜饮证候积分下降($P<0.05, P<0.01$),见表5。

表5 两组患者干预前后各中医证候比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 5 Comparison of each traditional Chinese medicine syndrome in two groups before and after intervention [$M(P_{25}, P_{75})$] 分

组别	例数	时间	咽干口渴	口渴喜饮	心烦失眠	腰膝酸软	潮热盗汗	多食易饥	瘦赤	大便干结
观察组	30	干预前	1(1, 3)	1(1, 3)	1(0, 3)	1(0, 1)	2(0, 3)	1(0, 1)	0(0, 1)	1(0.75, 2)
		干预后	1(0, 1) ^{1,3)}	0(0, 1) ^{2,4)}	1(1, 1)	1(0, 1)	1(0, 2) ¹⁾	0.5(0, 1)	0(0, 1)	1(0, 1) ¹⁾
对照组	29	干预前	1(1, 3)	1(0, 3)	1(1, 3)	1(0, 1)	1(0, 2)	1(0.5, 2)	0(0, 1)	1(0, 1)
		干预后	1(0, 3)	1(0, 3)	1(1, 3)	1(0, 1)	1(0, 2)	1(0, 2)	0(0, 1)	1(0, 1)

注:与本组干预前比较¹⁾ $P<0.05, ^2)$ $P<0.01$;与对照组干预后比较³⁾ $P<0.05, ^4)$ $P<0.01$

表6 两组患者中医证候总积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores in patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	中医证候积分/分	
		干预前	干预后
观察组	30	10.27±3.36	6.53±2.50 ^{1,2)}
对照组	29	9.87±3.36	8.90±2.91 ¹⁾

注:与本组干预前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组干预后比较²⁾ $P<0.01$

表7 中医证候疗效比较

Table 7 Comparison of treatment efficacy of traditional Chinese medicine syndromes

组别	例数	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
观察组	30	2(6.67)	15(50.00)	13(43.33)	56.67
对照组	29	0	3(10.34)	26(89.66)	10.34

括ALT、AST、eGFR、BUN、Scr的指标的评估。与本组治疗前比较,观察组的患者ALT水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。两组间比较各项指标差异无统计学意义。提示治疗过程中DGLHT对肝肾功能无损害。见表4。在治疗过程中,对照组出现1例中度腹泻,无发热等全身症状,予停药处理,随访第2日自行恢复。无其他严重不良事件发生。

治疗后与对照组比较,观察组的中医证候总积分显著下降,差异具有统计学意义($P<0.01$),见表6。观察组中医疗效总有效率高于对照组($P<0.01$)。见表7。提示DGLHT能改善阴虚火旺证T2DM患者的中医证候。

2.7 DGLHT对HUVECs中IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA水平的影响 与空白组比较,LPS组中IL-6、TNF- α 和IL-1 β mRNA显著升高($P<0.01$)。与LPS处理组比较,DGLHT低浓度组IL-6 mRNA表达水平显著下调($P<0.01$);DGLHT中浓度组IL-6、TNF- α mRNA表达显著下调,差异具有统计学意义($P<0.01$);DGLHT高浓度组IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA表达水平显著下调($P<0.01$),可能存在浓度梯度效应。见表8。

2.8 DGLHT对HUVECs中MyD88、p-NF- κ B p65蛋白表达的影响 与空白组比较,LPS组MyD88、p-NF- κ B p65蛋白表达明显升高($P<0.05, P<0.01$)。与LPS组比较,DGLHT中、高浓度组MyD88、

表8 DGLHT对LPS刺激的HUVECs中IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 8 Effect of DGLHT on expression of IL-6, TNF- α , and IL-1 β mRNA in LPS-stimulated HUVECs ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	IL-6	TNF- α	IL-1 β
LPS组		2.31±0.43 ¹⁾	2.43±0.22 ¹⁾	1 877.17±527.42 ¹⁾
DGLHT组	600	1.14±0.08 ²⁾	2.27±0.30	1 789.63±84.00
	800	0.96±0.36 ²⁾	1.66±0.19 ²⁾	1 597.56±216.65
	1 000	0.60±0.03 ²⁾	1.21±0.14 ²⁾	199.66±61.98 ²⁾

注:设空白组相关mRNA表达为1;与空白组比较¹⁾ $P<0.01$;与LPS组比较²⁾ $P<0.01$

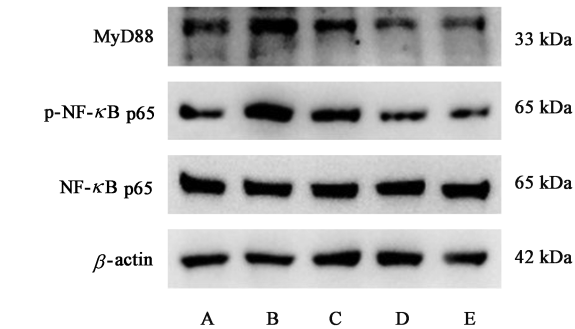
p-NF- κ B p65的蛋白表达降低明显($P<0.05$),提示可能存在浓度梯度效应。见表9、图1。

表9 DGLHT对LPS刺激的HUVECs中MyD88、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 9 Impact of DGLHT on expression of MyD88, p-NF- κ B p65 and NF- κ B p65 proteins in LPS-Stimulated HUVECs ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	MyD88/ β -actin	p-NF- κ B p65/ β -actin	NF- κ B p65/ β -actin	p-NF- κ B p65/NF- κ B p65
空白组		0.57±0.17	0.59±0.18	1.06±0.10	0.57±0.17
LPS组		1.09±0.29 ¹⁾	1.08±0.22 ²⁾	0.86±0.16	1.32±0.49 ²⁾
DGLHT组	600	0.68±0.26	0.82±0.14	0.83±0.19	1.02±0.23
	800	0.46±0.28 ³⁾	0.66±0.21 ³⁾	0.82±0.19	0.80±0.08 ³⁾
	1 000	0.45±0.26 ³⁾	0.66±0.16 ³⁾	0.89±0.10	0.74±0.12 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与LPS组比较³⁾ $P<0.05$



注:A.空白组;B.LPS组;C-E.DGLHT低、中、高质量浓度组

图1 HUVECs中MyD88、NF- κ B的蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of MyD88, NF- κ B protein expression in HUVECs

3 讨论

在T2DM患者群体中,ASCVD的发病风险显著升高,据统计,高达2/3的患者可能在其生命周期内遭遇ASCVD的侵袭^[21-22]。相较于非糖尿病人群,糖尿病患者中的ASCVD不仅流行程度更广,而且在治疗上面临更多挑战,治疗效果不尽如人意^[23]。为了评估内皮功能并预测心血管事件的预后,FMD技术提供了一种既易于开展又准确性较高的无创检测方法。通过测量反应性充血诱发的血流变化,FMD技术能够反映内皮细胞的健康状态^[9]。葡萄糖和脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化患者常见的病理生理特征,据报道,TyG指数是糖尿病或糖尿病前期心血管疾病患者全因和心血管死亡率的强有力预测指标^[24]。TyG综合了TG和FPG,涵盖了糖脂

代谢的两大冠心病危险因素,可能因此对心血管疾病产生影响^[10]。相较之下,AIP是血浆动脉粥样硬化状态的可靠反映因子,能够与sdLDL-C指标相媲美,早期识别冠状动脉疾病高危个体。sdLDL-C作为LDL-C的一个亚组分,具有更大的被氧化和产生泡沫细胞的潜力,已被证明可以更准确地反映心血管疾病中动脉粥样硬化病变的进展^[25-26]。现代医学研究发现中医药在糖尿病血管并发症的防治方面发挥关键作用^[27]。糖尿病属中医“消渴”和“消瘴”范畴,其中最常见的证型是阴虚火旺。宋元明等^[28]对731例T2DM患者进行辨证分型,阴虚火旺证位居第2,约占1/3。仝小林院士团队对5 930例糖尿病患者进行舌象观察,发现少苔、无苔及舌体瘦小阴虚火旺证患者的比例超1/10^[29]。仝小林院士进一步指出,阴虚火旺证是糖尿病虚损期的特征表现^[30],强调了阴虚火旺与糖尿病并发症之间的紧密关系。临床报道,阴虚火旺的糖尿病患者往往伴随着血糖控制不佳、氧化应激增加和炎症反应的增强^[31-32],这些因素促发了动脉粥样硬化^[33]。动脉粥样硬化易损斑块的形成及破裂与“火热”休戚相关,血管炎症与气虚相关,属“阴火”范畴^[5-6]。阴虚体液亏损,可导致血管营养及保湿作用减退,损害内皮功能。阴虚火旺耗伤体液,血管失濡润,增加血管紧张性^[34]。针对这些病理改变,滋阴降火法被认为是一种有效的中医治则,于临床中广泛运用,通过补充阴津,促进血液循环,改善血液黏稠病理

状态,从而改善心血管疾病^[35-36]。治疗阴虚火旺的经典方剂包括DGLHT,源于李东垣所著《兰室秘藏》,其方剂组成旨在养血育阴与泻火彻热并进。方中当归、地黄养血滋阴,黄连、黄芩、黄柏配伍清三焦之火,倍用黄芪固表安阴,精准靶向糖尿病“阴虚内热”病机及血管炎症中的“阴火”现象。DGLHT中倍用黄芪,具有补气固表、生津养血、行滞通痹的功效,现代药理学研究显示其具有抗氧化、抗炎等多重活性^[37]。黄连、黄芩、黄柏的清热解毒燥湿作用,联合使用能提高药效,具有抗氧化、减少血小板聚集等作用^[38]。地黄的药理成分和药效,经不同的处理方法,出现差异。生地黄炮制后成为熟地黄,其药味由苦转甘,其药性由寒转温,其药用功效由清转补^[39],药理学研究表明其有良好的抗氧化、抗衰老和免疫调节活性^[40]。当归味辛而甘,活血补血并行。既往报道,黄芪与当归配伍,延长小鼠动脉粥样硬化病变进程,机体炎症反应减弱,通过抑制小鼠血管壁细胞凋亡和焦亡相关因子激活从而改善血管功能^[41-42]。慢性低度炎症是代谢紊乱与胰岛素抵抗的关键中介,并在ASCVD的高发病率中起到重要作用^[43]。本研究,中DGLHT的抗炎作用得到了显著证实,尤其是IL-6、TNF- α 、IL- β 促炎细胞因子在高浓度DGLHT作用下,有明显的表达减退作用。这种剂量依赖性提示DGLHT可能通过调节T2DM中常见的炎症途径,实现其血管保护作用。深入研究发现,DGLHT通过抑制MyD88/NF- κ B信号通路,尤其是在高浓度下,该通路被有效阻断,导致细胞炎症反应显著减少。NF- κ B是一个重要的转录因子,在多种炎症相关疾病的发病机制中起着核心作用,包括糖尿病、心血管疾病^[14],在Toll样受体(TLRs)介导的炎症途径中,MyD88通过激活NF- κ B,促进炎症反应的发生^[44-45]。因此,DGLHT对MyD88/NF- κ B信号通路的抑制可能是其减少炎症标志物并改善内皮功能的重要分子机制^[14]。这些发现不仅为DGLHT的抗炎和血管保护作用提供分子层面的阐释,且为其在临床上观察到的疗效提供了潜在的分子基础。

本研究观察到DGLHT能够显著改善咽干口渴、口渴喜饮、潮热盗汗、大便干结等阴虚火旺典型证候。根据众多医家的临床实践,DGLHT不仅能有效缓解烦渴和盗汗等中医症候,而且在治疗糖尿病心血管并发症方面也显示出显著的疗效^[7-8]。本研究还发现,DGLHT与阿托伐他汀的联合使用,在降低心血管风险方面显示出显著的协同效应,具体

表现在FMD、TyG指数和AIP的改善。此外,联合治疗方案在降低2 hPG、GA、TG等关键疗效指标上,相较于单一用药,显示出更优疗效,尤其是sdLDL-C显著减少,进一步证实其在降低心血管疾病风险方面的潜力。DGLHT与其他报道一致,支持其在改善血管功能方面的积极作用^[46]。

这个研究是有局限性的。第一,限制了本研究结果的普遍适用性,因为样本量小,而且是单中心研究。其次,尽管这项研究着重于通过MyD88/NF- κ B途径对DGLHT的炎症反应机制进行调控,但内皮损伤的发生和修复可能涉及更广泛的信号途径和生物学机制。因此,未来的研究中通过更大规模、多中心的临床试验来进一步验证,并考虑其他潜在的生物学机制。尽管如此,DGLHT在降低心血管风险方面表现出显著效果,其作用机制可能通过抑制NF- κ B信号通路发挥抗炎效应。这一发现为T2DM-ASCVD高危个体提供了心血管疾病预防和治疗的新视角。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] WADSTRÖM B N, PEDERSEN K M, WULFF A B, et al. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: A population-based prospective cohort study[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(12): 2238-2249.
- [2] 黄恺,曾天舒,刘刚,等. 中国成人2型糖尿病及糖尿病前期患者动脉粥样硬化性心血管疾病预防与管理专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(9): 641-656.
HUANG K, ZENG T S, LIU G, et al. Expert consensus on the prevention and management of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese adults with type 2 diabetes and prediabetes [J]. *Chin J Diab*, 2023, 31(9): 641-656.
- [3] CHAIT A, ECKEL R H, VRABLIK M, et al. Lipid-lowering in diabetes: An update[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 394: 117313.
- [4] XUE C, CHEN K, GAO Z, et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: Focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 298.
- [5] 王新东,祁晓霞. 从阴火认识血管稳态失衡综合征炎症机制的中医内涵[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(2): 156-158,204.
WANG X D, QI X X. Understanding the TCM nature of the inflammatory mechanism of vascular steady-state imbalance syndrome from Yin-fire[J]. *J Basic Chin Med*, 2019, 25(2): 156-158,204.
- [6] 胡锦浩,孙贵炎,申鑫惠,等. 基于“诸转反戾,水液浑浊,皆属于热”理论探讨复方益糖康调控糖尿病肾病“炎症因子”的研究

- 进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 9(26): 199-205.
- HU J H, SUN G Y, SHEN X H, et al. Research progress on the regulation of "inflammatory factors" in diabetic nephropathy by compound Yitangkang based on the theory of "all revolutions are reversed, the fluid is turbid, and all belong to heat"[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 9(26): 199-205.
- [7] 徐玥瑾. 当归六黄汤在糖尿病并发症中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(9): 1889-1890.
- XU Y J. Application of Danggui Liuhuang decoction in diabetic complications [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2011, 38(9): 1889-1890.
- [8] 李文珊, 卜献春. 卜献春治疗糖尿病心肌病经验[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(1): 44-46.
- LI W S, BU X C. Experience of Bu Xianchun in treating diabetic cardiomyopathy [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2022, 1(1): 44-46.
- [9] TAKEDA Y, MATOBA K, SEKIGUCHI K, et al. Endothelial dysfunction in diabetes[J]. Biomedicines, 2020, 8(7): 182.
- [10] ALIZARGAR J, BAI C H, HSIEH N C, et al. Use of the triglyceride-glucose index (TyG) in cardiovascular disease patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 8.
- [11] SHI Y, WEN M. Sex-specific differences in the effect of the atherogenic index of plasma on prediabetes and diabetes in the NHANES 2011-2018 population [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 19.
- [12] FLAMMER A J, ANDERSON T, CELERMAJER D S, et al. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice[J]. Circulation, 2012, 126(6): 753-767.
- [13] CAO H, TUO L, TUO Y, et al. Immune and metabolic regulation mechanism of Dangguiliu Huang decoction against insulin resistance and hepatic steatosis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 445.
- [14] EL-SHITANY N A, EID B G. Icaritin modulates carrageenan-induced acute inflammation through HO-1/Nrf2 and NF- κ B signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109567.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- Chinese Medical Association Diabetes Branch. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 1) [J]. Chin J Pract Inter Med, 2021, 41(8): 668-695.
- [16] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- WANG Z W, LIU J, LI J J, et al. Chinese guidelines for lipid management (2023) [J]. Chin Circul J, 2023, 38(3): 237-271.
- [17] 全小林, 刘喜明, 魏军平, 等. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 148-151.
- TONG X L, LIU X M, WEI J P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of diabetes in traditional Chinese medicine [J]. Chin Med Mod Dist Edu China, 2011, 9(4): 148-151.
- [18] 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 X Y. Guidelines for clinical research of new Chinese medicines [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [19] NELSON A J, O'BRIEN E C, KALTENBACH L A, et al. Use of lipid-, blood pressure-, and glucose-lowering pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(2): e2148030.
- [20] THIJSEN D H J, BRUNO R M, VAN MIL A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans [J]. Eur Heart J, 2019, 40(30): 2534-2547.
- [21] BANCKS M P, NING H, ALLEN N B, et al. Long-term absolute risk for cardiovascular disease stratified by fasting glucose level [J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 457-465.
- [22] LLOYD-JONES D M, LEIP E P, LARSON M G, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age [J]. Circulation, 2006, 113(6): 791-798.
- [23] NELSON A J, PETERSON E D, PAGIDIPATI N J. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2019, 62(4): 306-314.
- [24] CHE B, ZHONG C, ZHANG R, et al. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: An analysis of UK biobank data [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 34.
- [25] MAHDAVI-ROSHAN M, MOZAFARIHASHJIN M, SHOAIBINOBARIAN N, et al. Evaluating the use of novel atherogenicity indices and insulin resistance surrogate markers in predicting the risk of coronary artery disease: A case-control investigation with comparison to traditional biomarkers [J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 126.
- [26] WU X, QIU W, YANG H, et al. Associations of the triglyceride-glucose index and atherogenic index of plasma with the severity of new-onset coronary artery disease in different glucose metabolic states [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 76.
- [27] 蔡茹霜, 易艳. 中医药防治糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 275-283.
- CAI R S, YI Y. Traditional Chinese medicine treatment for diabetes and its complications: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(17): 275-283.
- [28] 宋元明, 王国英, 张宝军, 等. 2型糖尿病 731 例患者中医证型分布研究 [J]. 中医学报, 2016, 31(2): 192-194.
- SONG Y M, WANG G Y, ZHANG B J, et al. The investigation of the TCM syndrome type distribution of 731 cases of type 2 diabetic patients [J]. Acta Chin Med, 2016, 31(2): 192-194.

- [29] 邱莎, 杨映映, 赵林华, 等. 从“火”论治糖尿病[J]. 中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1765-1768.
DI S, YANG Y Y, ZHAO L H, et al. Treating diabetes from "fire"[J]. J Basic Chin Med, 2020, 26(12): 1765-1768.
- [30] 全小林, 倪青, 魏军平, 等. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
TONG X L, NI Q, WEI J P, et al. Standards for the diagnosis and treatment of diabetes in traditional Chinese medicine[J]. World J Integr Tradit West Med, 2011, 6(6): 540-547.
- [31] 吕春兰, 周东海, 王金枝. 糖尿病中医证型演变与实验室检查结果相关性分析[J]. 中国现代医药杂志, 2007, 9(7): 69-71.
LU C L, ZHOU D H, WANG J Z. Correlation analysis between the evolution of traditional Chinese medicine syndromes and laboratory test results in diabetes[J]. Mod Med J China, 2007, 9(7): 69-71.
- [32] 王智明, 周传礼, 左文标. 2型糖尿病超重与非超重者的中医证型与糖代谢脂代谢炎症因子血流变等多指标的关系[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(9): 2012-2014.
WANG Z M, ZHOU C L, ZUO W B. The relationship between traditional Chinese medicine syndromes and multiple indicators such as glycemic metabolism, lipid metabolism, inflammatory factors, and hemorheology in overweight and non-overweight patients with type 2 diabetes[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2009, 27(9): 2012-2014.
- [33] LIBBY P. History of discovery: Inflammation in atherosclerosis[J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2045.
- [34] 申鑫惠, 杨宇峰, 余丞浩, 等. 从阴火病络视角探讨泛血管疾病的发病机制[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(9): 1296-1300.
SHEN X H, YANG Y F, YU C H, et al. The pathogenesis of pan-vascular disease explored from the perspective of "Yin fire causes collateral disease" [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(9): 1296-1300.
- [35] 李步满, 吴深涛, 吴丽丽. 2型糖尿病血管并发症与“阴火”病机的相关性探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1229-1231.
LI B M, WU S T, WU L L. Approach about the relationship between "Yin fire" pathogenesis and the diabetic blood vessel complications in type 2 diabetes mellitus [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2007, 34(9): 1229-1231.
- [36] 罗莉, 黄浩洋, 李玉莹, 等. 郭志华从“阴火”论治心悸[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(2): 258-260.
LUO L, HUANG H Y, LI Y Y, et al. GUO Zhihua treating palpitations from "Yin Huo" [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2021, 33(2): 258-260.
- [37] ABD ELRAHIM ABD ELKADER H T, ESSAWY A E, AL-SHAMI A S. *Astragalus species*: Phytochemistry, biological actions and molecular mechanisms underlying their potential neuroprotective effects on neurological diseases [J]. Phytochemistry, 2022, 202: 113293.
- [38] OSHIMA N, SAITO M, NIINO M, et al. Elucidation of chemical interactions between crude drugs using quantitative thin-layer chromatography analysis[J]. Molecules, 2022, 27(3): 593.
- [39] 李鑫, 刘乐亮, 严会娇, 等. 鲜地黄、生地黄、熟地黄在消渴病中辨证用药浅析[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(23): 6-8.
LI X, LIU L L, YAN H Q, et al. Analysis on the dialectical use of fresh *Rhmannia glutinosa*, raw *Rehmannia glutinosa* and cooked *rehmannia glutinosa* in diabetes [J]. Chin J Ethnopharm, 2022, 31(23): 6-8.
- [40] ZHOU Y, WANG S, FENG W, et al. Structural characterization and immunomodulatory activities of two polysaccharides from *Rehmanniae Radix Praeparata* [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 186: 385-395.
- [41] 李菀榆, 龙清吟, 傅馨莹, 等. 黄芪-当归配伍对小鼠动脉粥样硬化模型血管损伤的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(9): 1586-1595.
LI W Y, LONG Q Y, FU X Y, et al. Effect of *Astragalus-Angelica* combination on vascular injury in a mouse model of atherosclerosis [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(9): 1586-1595.
- [42] 刘智明, 王晓琳, 周建红, 等. 解毒活血方调控 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 促进大鼠胸主动脉损伤血管再内皮化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 56-63.
LIU Z M, WANG X L, ZHOU J H, et al. Jiedu Huoxue prescription regulates NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 to promote vascular reendothelialization in rat model of injured thoracic aorta [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(23): 56-63.
- [43] LIBERALE L, KRALER S, PUSPITASARI Y M, et al. SGLT-2 inhibition by empagliflozin has no effect on experimental arterial thrombosis in a murine model of low-grade inflammation [J]. Card Res, 2023, 119(3): 843-856.
- [44] ZHANG Q, WANG L, WANG S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 78.
- [45] 翟春涛, 侯亚薇, 史林娟, 等. 隔药灸干预 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善慢性疲劳综合征大鼠神经免疫炎症的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241140.
ZHAI C T, HOU Y W, SHI L J, et al. The mechanism of action of herbal cake-separated moxibustion in improving neuroimmune inflammation in rats with chronic fatigue syndrome by interfering TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241140.
- [46] ICHIKAWA K, MIYOSHI T, OHNO Y, et al. Association between high pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and impaired flow-mediated dilation of the brachial artery [J]. J Atheroscler Thromb, 2023, 30(4): 364-376.

[责任编辑 张丰丰]