

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.038

# 基于 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路分析血府逐瘀汤联合尼可地尔治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及作用机制\*

邵亭亭<sup>1</sup> 刘青<sup>2</sup> 李昕阳<sup>3</sup> 李文琪<sup>4</sup> 张启菲<sup>5</sup> 王慧<sup>1</sup> 石丽丽<sup>1</sup>

(1 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院)药学部 山东 济南 250021;

2 潍坊市中医院药学部 山东 潍坊 261041;3 潍坊市人民医院康复科 山东 潍坊 261044;

4 天津中医药大学研究生院 天津 301617;5 山东中医药大学附属医院药学部 山东 济南 250013)

**摘要 目的:**观察冠心病不稳定型心绞痛患者经血府逐瘀汤、尼可地尔联合治疗后,患者疗效及 Toll 样受体 4(TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)/核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路相关指标变化情况。**方法:**127 例冠心病不稳定型心绞痛患者分为对照组(n=63,尼可地尔治疗)和研究组(n=64,血府逐瘀汤联合尼可地尔治疗)。对比两组中医证候评分、心功能指标、血脂指标以及外周血单核细胞 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的表达水平。**结果:**研究组治疗后胸闷、胸部疼痛、疼痛部位固定、气短、口干评分、总积分、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TLR4 信使核糖核酸(mRNA)、MyD88mRNA、NF- $\kappa$ BmRNA 低于对照组,心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)、左室射血分数(LVEF)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**血府逐瘀汤联合尼可地尔治疗冠心病不稳定型心绞痛,可有效改善临床症状,促进心功能恢复,调节血脂水平,可能与调节 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

**关键词:**血府逐瘀汤;冠心病不稳定型心绞痛;TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路;尼可地尔;疗效

**中图分类号:**R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)23-4539-03

## Analysis the Efficacy and Mechanism of Xuefu Zhuyu Decoction Combined with Nicorandil in the Treatment of Unstable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease Based on TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway\*

SHAO Ting-ting<sup>1</sup>, LIU Qing<sup>2</sup>, LI Xin-yang<sup>3</sup>, LI Wen-qi<sup>4</sup>, ZHANG Qi-fei<sup>5</sup>, WANG Hui<sup>1</sup>, SHI Li-li<sup>1</sup>

(1 Department of Pharmacy, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University (Shandong Provincial Hospital), Ji'nan, Shandong, 250021, China; 2 Department of Pharmacy, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang, Shandong, 261041, China; 3 Department of Rehabilitation, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261044, China; 4 Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China; 5 Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, Shandong, 250013, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease after combined treatment with xuefu zhuyu decoction and nicorandil, the efficacy of patients and the changes of Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway relate indexes. **Methods:** 127 patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease were divided into control group (n=63, treated with nicorandil) and study group (n=64, treated with xuefu zhuyu decoction combine with nicorandil) according to the two-color ball method. The chinese medicine syndrome scores, cardiac function index, blood lipid index and the expression level of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells were compared between two groups. **Results:** Chest tightness, chest pain, pain site fixation, shortness of breath, dry mouth score, total score, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TLR4 messenger ribonucleic acid (mRNA), MyD88 mRNA and NF- $\kappa$ B mRNA in study group were lower than those in control group after treatment, while cardiac output (CO), stroke volume (SV), cardiac index (CI), left ventricular ejection fraction (LVEF) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Xuefu zhuyu decoction combined with nicorandil in the treatment of unstable angina pectoris of coronary heart disease can effectively improve clinical symptoms, promote the recovery of cardiac function, and regulate blood lipid levels, which may be relate to the regulation of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**Key words:** Xuefu zhuyu decoction; Unstable angina pectoris of coronary heart disease; TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway; Nicorandil; Efficacy

**Chinese Library Classification(CLC):** R541.4 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)23-4539-03

\* 基金项目:山东省老年医学学会基金项目(LKJGG2021Z018)

作者简介:邵亭亭(1988-),女,本科,主管药师,研究方向:中药学,E-mail: 15106986520@163.com

(收稿日期:2024-08-14 接受日期:2024-09-10)

## 前言

冠心病不稳定型心绞痛是导致中老年群体死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。研究表明<sup>[2]</sup>, Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路与冠心病心绞痛发生发展有关。目前临床对于冠心病不稳定型心绞痛的治疗尚无统一方案,以降糖、降脂为主<sup>[3]</sup>。尼可地尔可改善冠脉血流量,有效保护心脏,但单一用药疗效有限<sup>[4]</sup>。中医认为,心主血脉,血行不畅可导致气滞血瘀,而引发胸痹、心痛,故中医治疗主张活血化瘀<sup>[5]</sup>。血府逐瘀汤具有行气止痛、活血化瘀之功效,既往用于冠心病不稳定型心绞痛患者的治疗,取得较好的疗效<sup>[6]</sup>。本研究基于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路分析血府逐瘀汤联合尼可地尔治疗的疗效及作用机制,旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按照双色球法将2020年4月~2023年1月期间我院收治的127例冠心病不稳定型心绞痛患者分为对照组(n=63,尼可地尔治疗)和研究组(n=64,血府逐瘀汤联合尼可地尔治疗)。对照组男33例,女30例;平均年龄(65.91±3.28)岁;平均病程(24.96±0.34)月。研究组男35例,女29例;平均年龄(65.58±3.16)岁;平均病程(24.94±0.28)月。两组患者一般资料对比未见差异(P>0.05)。纳入标准:(1)西医符合《不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》<sup>[7]</sup>;(2)中医辨证分型属气滞血瘀型,中医参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>;(3)签署同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、严重感染、肺部及脑血管疾病、精神疾病者;(2)对本研究用药存在禁忌(青光眼、严重肝肾疾病等);(3)其他类型的心绞痛。

### 1.2 方法

对照组给予Nipro Pharma Corporation Kagamiishi Plant生产的尼可地尔片(国药准字HJ20160539)治疗,5 mg/次,3次/d。研究组在对照组基础上,采取血府逐瘀汤治疗,方药组成:赤芍、桔梗、枳壳、红花、柴胡、桃仁各10 g,生地黄、牛膝、当归、川芎各15 g,甘草3 g。上述中药均由我院中药房提供,分2次分别于上午和下午服用,每次150 mL。两组均连续治疗4周。

### 1.3 观察指标

(1)治疗前后对两组患者的中医证候进行评分,主症按无轻中重评分0分、2分、4分、6分,次症按无轻中重评分0分、1分、2分、3分,总积分为次症与主症之和<sup>[9]</sup>。(2)治疗前后检测两组患者的心功能指标:心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)、左室射血分数(LVEF)。(3)治疗前后抽取两组空腹静脉血8 mL,其中4 mL采用全自动生化分析仪检测血脂:高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)水平。另取4 mL血液标本经实时荧光定量扩增法检测TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路相关指标:TLR4信使核糖核酸(mRNA)、MyD88mRNA、NF- $\kappa$ BmRNA。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS25.0统计软件包进行统计学分析,计数资料采用率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 中医证候积分比较

治疗后,两组胸闷、胸部疼痛、疼痛部位固定、气短、口干评分、总积分下降,且研究组低于对照组(P<0.05),具体见表1。

表1 中医证候积分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 Comparison of TCM syndrome scores(scores,  $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time point	Chest tightness	Chest pain	Pain site fixation	Shortness of breath	Dry mouth score	Total scores
Control group (n=63)	Before treatment	4.56±0.34	4.03±0.45	3.71±0.26	2.13±0.28	1.95±0.29	16.38±1.37
	After treatment	3.23±0.42 <sup>a</sup>	3.15±0.38 <sup>a</sup>	2.35±0.36 <sup>a</sup>	1.85±0.34 <sup>a</sup>	1.49±0.31 <sup>a</sup>	12.07±1.26
Study group (n=64)	Before treatment	4.53±0.57	4.08±0.34	3.68±0.29	2.09±0.31	1.92±0.23	16.30±1.05
	After treatment	2.31±0.49 <sup>ab</sup>	2.19±0.29 <sup>ab</sup>	1.67±0.34 <sup>ab</sup>	1.35±0.29 <sup>ab</sup>	1.23±0.25 <sup>ab</sup>	8.75±0.69

Note: compared with before treatment, <sup>a</sup>P<0.05; compared with after treatment, <sup>b</sup>P<0.05.

### 2.2 心功能比较

治疗后,两组CO、SV、CI、LVEF升高,且研究组高于对照

组(P<0.05)。具体见表2。

表2 心功能比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 2 Comparison of cardiac function ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time point	CO(L/min)	SV(mL)	CI(L/min·m <sup>2</sup> )	LVEF(%)
Control group(n=63)	Before treatment	4.79±0.54	56.76±6.43	2.23±0.25	46.85±5.41
	After treatment	5.51±0.47 <sup>a</sup>	68.24±5.39 <sup>a</sup>	2.87±0.37 <sup>a</sup>	53.24±7.36 <sup>a</sup>
Study group(n=64)	Before treatment	4.73±0.66	56.25±5.22	2.19±0.33	46.96±5.32
	After treatment	6.71±0.71 <sup>ab</sup>	77.61±6.18 <sup>ab</sup>	3.62±0.42 <sup>ab</sup>	59.09±6.25 <sup>ab</sup>

Note: same as table 1.

2.3 血脂、TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路比较

治疗后,两组 HDL-C 升高,且研究组高于对照组;TC、TG、

LDL-C、TLR4mRNA、MyD88mRNA、NF- $\kappa$ BmRNA 下降,且研

究组低于对照组( $P<0.05$ ),具体见表 3。

表 3 血脂、TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of blood lipid and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time point	TC(mmo/L)	TG(mmo/L)	LDL-C(mmo/L)	HDL-C(mmo/L)	TLR4	MyD88	NF- $\kappa$ B
Control group (n=63)	Before treatment	4.64 $\pm$ 0.39	3.66 $\pm$ 0.48	2.84 $\pm$ 0.23	1.27 $\pm$ 0.29	3.57 $\pm$ 0.32	4.49 $\pm$ 0.43	2.41 $\pm$ 0.26
	After treatment	4.13 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	2.97 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	2.48 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	1.51 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	2.53 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	3.10 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	2.07 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>
Study group (n=64)	Before treatment	4.67 $\pm$ 0.46	3.63 $\pm$ 0.57	2.81 $\pm$ 0.25	1.29 $\pm$ 0.32	3.49 $\pm$ 0.38	4.46 $\pm$ 0.52	2.38 $\pm$ 0.31
	After treatment	2.82 $\pm$ 0.39 <sup>ab</sup>	2.25 $\pm$ 0.28 <sup>ab</sup>	1.97 $\pm$ 0.27 <sup>ab</sup>	1.78 $\pm$ 0.36 <sup>ab</sup>	2.12 $\pm$ 0.36 <sup>ab</sup>	2.38 $\pm$ 0.47 <sup>ab</sup>	1.68 $\pm$ 0.48 <sup>ab</sup>

Note:same as table 1.

## 3 讨论

尼可地尔是烟酰胺衍生物,可有效减少冠心病不稳定型心绞痛患者心绞痛发作次数,缩短发作持续时间,改善心功能指标<sup>[10]</sup>。冠心病不稳定型心绞痛在中医中通常被纳入"胸痹"等范畴,在治法方面应标本同治,以活血通脉,祛瘀化痰为基本治则。中医经典活血方剂血府逐瘀汤通过活血化瘀,能有效改善患者心脏血液循环并缓解心绞痛症状<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,联合治疗可有效改善临床症状及心功能。尼可地尔能通过代谢释放一氧化氮发挥硝酸酯类药物作用改善心绞痛症状<sup>[4]</sup>。血府逐瘀汤方中桃仁、红花共为君药,可活血化瘀。牛膝活血化瘀、补益肝肾;川芎祛风止痛、活血化瘀;赤芍凉血、散瘀、消肿功效,上述药物合用,共为臣药。柴胡疏肝解郁、升阳;生地黄凉血散瘀;当归化瘀消肿、养血活血;枳壳疏肝行气;桔梗宣肺解表,化痰止咳;以上共为佐药。甘草为使药,调和药性。诸药合用,共奏疏肝理气、活血化瘀之功效<sup>[11]</sup>。动脉粥样硬化是冠心病不稳定型心绞痛的基础病理变化,血脂异常是动脉粥样硬化的重要危险因素<sup>[12]</sup>。本次研究结果显示,联合治疗有助于调节血脂水平。现代药理研究表明,川芎可扩张血管,改善机体微循环;红花可改善机体免疫力,降低炎症反应,抑制血小板聚集,缓解动脉粥样硬化症状<sup>[13]</sup>。

TLR4 是 Toll 样受体家族的一员,MyD88 是 TLR4 的接头蛋白,在活化后可对 TLRs 的 MyD88 依赖性信号途径进行激活,促使炎症反应恶化,加剧冠心病不稳定型心绞痛病情<sup>[2]</sup>。本次研究结果显示,血府逐瘀汤联合尼可地尔可有效调节冠心病不稳定型心绞痛患者 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路。血府逐瘀汤可降低促炎症因子水平,可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导通路及下游 LOX-1、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1 及 ICAM-1 等炎症因子的表达来改善机体微循环,有助于减轻机体的炎症反应<sup>[11]</sup>。

综上所述,冠心病不稳定型心绞痛患者经尼可地尔、血府逐瘀汤联合治疗后,可有效改善临床症状,促进心功能恢复,调节血脂水平,可能与调节 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

## 参考文献(References)

[1] 陈愿,赵子明,崔留义,等.冠心病不稳定型心绞痛 PCI 术后并发恶

性心律失常的风险预测列线图模型研究[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(3):293-296,301.

[2] 周淑妮,于颖.清心解瘀方治疗冠心病心绞痛疗效观察及对患者心功能、CXC 型趋化因子和外周血单核细胞 Toll 样受体 / 髓样分化因子 88 / 核转录因子  $\kappa$ B 信号通路的影响 [J].河北中医,2020,42(6):853-857,861.

[3] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2023, 44(38): 3720-3826.

[4] Zhang J, Xin Z. Metoprolol combined with nicorandil on unstable angina pectoris can reduce incidence of cardiovascular events and inflammatory reactions[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 7906-7913.

[5] 吴芸,周淑妮.冠心病不稳定型心绞痛患者中医证型分布及其与 Gensini 评分、炎症因子的关系[J].四川中医,2021,39(10):63-66.

[6] 王转转,顾民华,李光智,等.血府逐瘀汤加减对冠心病不稳定型心绞痛患者心绞痛发作及炎症因子水平的影响[J].广州中医药大学学报,2023,40(7):1608-1614.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.

[8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.

[9] 高扬,王贇霞,李牧蔚,等.青年急性心肌梗死及不稳定型心绞痛临床特点及院内降脂强度分析 [J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(9):1054-1057,1066.

[10] Wang W, Zhang X, Chen K, et al. Effects of nicorandil infusion on ECG parameters in patients with unstable angina pectoris and percutaneous coronary intervention [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2020, 25(4): e12736.

[11] 刘甜甜,姚魁武,段锦龙.血府逐瘀汤治疗心血管病的药理机制研究进展[J].吉林中医药,2019,39(10):1397-1400.

[12] 张锦,尚茹茹,王兴兴,等.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与血脂和冠状动脉病变严重程度的相关性研究[J].现代生物医学进展,2022,22(2):315-319.

[13] 张森,李丹丹,马民,等.基于网络药理学探讨丹参-黄芪-川芎配伍治疗冠心病心绞痛的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(21):3640-3644.