

## 血脂康非调脂/非心血管保护作用的研究进展<sup>△</sup>

黄金路<sup>1\*</sup>, 张继燕<sup>2</sup>(1.上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2.山东省沂源县疾病预防控制中心, 山东淄博 256100)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)03-0369-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.03.20

**摘要** 目的:了解血脂康的非调脂/非心血管保护作用,促进其临床推广及开发再利用。方法:以“血脂康”“糖尿病”“代谢综合征”“神经保护”“心血管保护”“疼痛”“骨质疏松”“Xuezhikang”“Diabetes”“Metabolic syndrome”“Neuroprotection”“Cardiovascular protection”“Pain”“Osteoporosis”为关键词,在中国知网、万方数据库、维普、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2002年1月—2020年6月发表的相关文献,总结血脂康除调脂和心血管保护之外的作用。结果与结论:血脂康由发酵的红曲提取物制作而成,是一种天然的复方降脂制剂,包括13种天然复合他汀类化合物(如洛伐他汀、莫纳可林J、莫纳可林M等)、不饱和脂肪酸、麦角甾醇、氨基酸、异黄酮、生物碱和微量元素等。血脂康除了具有降低血脂和心血管保护的药理作用外,还具有降血糖、镇痛、神经系统保护、改善代谢、改善骨密度等药理作用,可对糖尿病及其并发症(如糖尿病肾病、糖尿病心肌病)、代谢综合征(如非酒精性脂肪肝)、周围神经损伤、短暂性脑缺血性发作、疼痛及骨质疏松等疾病起到积极作用。但是,目前上述研究大多是动物研究和细胞实验,或是单中心、小样本或回顾性临床研究,还需要进一步开展大样本、多中心、随机对照临床研究或前瞻性研究加以验证。

**关键词** 血脂康;糖尿病;代谢综合征;神经保护;疼痛;骨质疏松

- cipients[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(10):2860-2864.
- [9] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3):241-251.
- [10] 谭昆,徐敏,熊薇,等. 基于透明的多药耐药菌感染多学科协作管理效果评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(17):2709-2713.
- [11] 陈瑜,王春英,陈琳,等. 多学科协作模式防控 ICU 多重耐药菌感染[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(18):2839-2842.
- [12] TEDESCHI S, TRAPANI F, GIANNELLA M, et al. An antimicrobial stewardship program based on systematic infectious disease consultation in a rehabilitation facility[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38(1):76-82.
- [13] WU CT, CHEN CL, LEE HY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(6):846-856.
- [14] MIJOVIĆ B, DUBRAVAC TANASKOVIĆ M, RAČIĆ M, et al. Outcomes of intrahospital antimicrobial stewardship programs related to prevention of *Clostridium difficile* infection outbreaks[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2018, 15(2):122-131.
- [15] 邹琪,蔡虹,张新超,等. 碳青霉烯类抗菌药物管理的有效性和安全性探索[J]. *中华医院管理杂志*, 2019, 35(5):398-401.
- [16] 万永艳. 铜绿假单胞菌对不同抗菌药物的耐药性与碳青霉烯类抗菌药物使用的相关因素分析[J]. *抗感染药学*, 2018, 15(2):203-206.
- [17] BAUR D, GLADSTONE BP, BURKERT F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(9):990-1001.
- [18] XU J, DUAN X, WU H, et al. Surveillance and correlation of antimicrobial usage and resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: a hospital population-based study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78604.
- [19] SAAD ALBICHR I, ANANTHARAJAH A, DODÉMONT M, et al. Evaluation of the automated BD Phoenix CPO Detect test for detection and classification of carbapenemases in Gram negatives[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114911.
- [20] 杨莉,陈茜,赖晓全,等. 多学科协作模式在多药耐药菌防控中的应用效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(24):3817-3822.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603082);2019年上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(No.沪卫人事[2020]087号);上海市临床药学重点专科建设项目;上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(No.2016ZB302-01)

\* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: huanghemuch@163.com

(收稿日期:2020-06-12 修回日期:2020-12-31)  
(编辑:罗 瑞)

血脂康是由发酵的红曲提取物制作而成,是一种天然的复方降脂制剂,已在中国大陆、中国香港、新加坡、印度尼西亚等多个国家和地区获得专利并进行销售<sup>[1]</sup>。在我国,血脂康被原国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准的适应证主要是化浊降脂、活血化瘀、健脾消食;可用于痰阻血瘀所致的高脂血症,也可用于高脂血症及动脉粥样硬化所致的其他心脑血管疾病的辅助治疗<sup>[1]</sup>。另外,奉淑君等<sup>[2]</sup>对血脂康降脂以外的心血管保护作用进行了研究,结果表明,该药能改善心血管疾病患者的左心室舒张功能和肥厚,达到辅助降压的目的,其作用机制可能是通过调节血管内皮功能、保护内皮祖细胞、改善氧化应激和减轻炎症反应等发挥作用。由于血脂康含有多种有效的药理成分,研究发现其除了调脂和心血管保护作用外,还有一些其他非调脂/非心血管保护的药理作用,主要集中在血脂康对糖尿病及其并发症、代谢综合征[如非酒精性脂肪肝(NAFLD)]、脑损伤、短暂性脑缺血性发作、疼痛及骨质疏松等多种疾病的作用上。为充分了解血脂康对上述疾病的药理作用及相关机制,笔者以“血脂康”“糖尿病”“代谢综合征”“神经保护”“心血管保护”“疼痛”“骨质疏松”“Xuezhikang”“Diabetes”“Metabolic syndrome”“Neuroprotection”“Cardiovascular protection”“Pain”“Osteoporosis”为关键词,在中国知网、万方数据库、维普、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2002年1月—2020年6月发表的相关文献,就血脂康除调脂和心血管保护外的作用作一综述,进一步促进其临床推广及开发再利用。

## 1 血脂康及其药理作用

血脂康(主要成分为红曲提取物)中含有多种有效物质,包括13种天然复合他汀类化合物(如洛伐他汀、莫纳可林J、莫纳可林M等)、不饱和脂肪酸、麦角甾醇、氨基酸、异黄酮、生物碱、微量元素以及其他物质,因而能够产生多种药理学作用<sup>[2]</sup>。血脂康的天然复合他汀类化合物可降低人体血液中的总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平;不饱和脂肪酸能降低人体血液中的胆固醇和三酰甘油水平,具有清除血栓、增强免疫力的作用;氨基酸具有广泛的生理保护作用,如调节免疫功能、抗氧化等;生物碱的作用广泛,包括止痛等;异黄酮类物质可预防恶性肿瘤的发生;微量元素可参与机体重要的生理、生化活动;麦角甾醇可促进老年人对钙、磷的吸收<sup>[3]</sup>。

在血脂康的临床研究方面,中国冠心病二级预防研究(CCSPP)被公认为是一个经典试验<sup>[4-5]</sup>。该研究表明,血脂康可使轻中度血脂异常的心肌梗死患者在冠心病事件、脑卒中事件和非心血管事件等方面均获益,同时不良反应少且较轻。而有研究认为,患者使用血脂康在降低心血管风险和癌症死亡风险中获益更多,且血脂康对心血管保护的作用可独立于其降脂作用<sup>[6]</sup>。笔者推测这可能与血脂康中含有多种有效成分有关。

## 2 血脂康的非调脂/非心血管保护作用

### 2.1 血脂康对糖尿病的作用

众所周知,糖尿病的主要特征是高血糖,其类型主要分为1型和2型糖尿病。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)2017年的报道,在全世界范围内18~99岁的人群中有4.51亿人患有糖尿病,预计到2045年可高达6.93亿人,且估计有49.70%的糖尿病患者未得到诊断<sup>[7]</sup>。Lancet杂志更是指出糖尿病是一种动态疾病,其发病率在不断变化<sup>[8]</sup>。

糖尿病的治疗药物主要有口服降糖药物、胰岛素及其类似物,而中医药在糖尿病的治疗中也发挥了重要作用。现有研究表明,血脂康具有一定的降血糖作用。王俊等<sup>[9]</sup>利用db/db糖尿病模型小鼠研究显示,血脂康可改善其相关代谢指标(如空腹血糖、空腹胰岛素、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)和糖耐量异常从而降低血糖水平,促进和改善胰岛素第一时相分泌功能;降低胰岛的氧化应激反应,并改善葡萄糖代谢。其作用机制可能是通过抑制胰岛内还原型辅酶II(NADPH)氧化酶的表达,从而抑制氧化应激反应,进而减轻db/db糖尿病模型小鼠的胰岛功能和形态性损伤,保护糖尿病状态下的胰岛β细胞的分泌功能并免于高血糖损伤,从而促进葡萄糖代谢<sup>[10]</sup>。另一项对链霉素诱导的糖尿病模型大鼠的研究发现,单次口服红曲可呈剂量依赖性地降低血糖;给予红曲每天3次,2周后发现可剂量依赖性地逆转肝脏磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)mRNA的水平,而PEPCK是糖异生过程中的一个限速酶,降低其表达,则可降低血糖水平<sup>[11]</sup>。在临床研究方面,唐同翠等<sup>[12]</sup>进行了1项纳入65例糖尿病伴高血脂症患者的研究,发现血脂康可改善患者的糖代谢,显著降低其空腹血糖、改善糖耐量,并升高胰岛素的敏感指数。由此可见,血脂康对糖尿病也有一定的改善作用,但其具体机制仍有待进一步研究证实。

### 2.2 血脂康对糖尿病并发症的作用

研究发现,长期处于高血糖状态可影响机体多种器官系统受损,如心、脑、肾、周围神经、眼睛、足等,并随时间推移可导致严重并发症的发生<sup>[13-14]</sup>。糖尿病并发症可分为微血管综合征和大血管综合征,前者包括神经系统损伤(神经性病变)、肾脏系统损伤(肾脏病变)、眼损伤(视网膜病变);后者包括心血管疾病、卒中、外周血管疾病<sup>[14]</sup>。

在肾脏系统方面,研究表明,20%~40%的糖尿病患者可发生糖尿病肾病,且为患者的重要死因,故有效保护肾脏可降低糖尿病患者的病死率<sup>[15]</sup>。在1项血脂康对中老年早期糖尿病肾病患者保护作用的研究中发现,其不仅可有效改善患者的血脂水平,还能缓解炎症反应及氧化应激反应,降低尿蛋白排泄率;该研究还表明,血脂康对肾脏具有显著的保护作用,其作用机制可能与其

可有效降低炎症因子水平,从而降低C反应蛋白(CRP)引起的肾损害有关。还有研究发现,血脂康能有效清除氧自由基,增加血清超氧化物歧化酶(SOD)活性,进而降低脂质的过氧化物作用<sup>[16]</sup>。在另一项观察性临床研究中,胡晓红等<sup>[17]</sup>用温通三焦针法联合大剂量血脂康(0.6 g,每天2次)治疗伴微量白蛋白尿代谢综合征患者,结果表明,血脂康不仅能提高患者的微量尿蛋白转阴率,还能改善其血脂的代谢紊乱、抑制炎症反应、保护血管内皮功能。李文等<sup>[18]</sup>报道的1项血脂康治疗早期糖尿病肾病伴血脂异常患者的回顾性研究显示,血脂康也可明显降低患者的肌酐、尿白蛋白排泄率,同时显著降低CRP、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞介素6(IL-6)水平;同时,血脂康还能减轻患者的炎症反应,改善其微炎症状态。但血脂康对糖尿病肾病肾脏保护的具体机制目前尚不清楚。因此,Lu等<sup>[19]</sup>通过构建糖尿病肾病大鼠模型研究发现,血脂康可减轻大鼠肾脏的病理学改变并抑制其肾细胞凋亡,其机制可能是血脂康通过抑制B细胞淋巴瘤基因2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2比值,从而激活半胱氨酸蛋白酶9(Caspase-9)以抑制细胞色素C(Cyt-C)的释放。总之,无论是动物研究还是临床研究均提示血脂康可通过多种机制促进糖尿病肾病的改善。

在糖尿病相关的心肌病方面,陈金蕊<sup>[20]</sup>的研究发现血脂康对糖尿病心肌病变模型大鼠也有保护作用,其机制可能是升高SOD、降低丙二醛水平、改善一氧化氮(NO)水平及其合酶活性,发挥抗氧化、降低内皮炎症反应的作用。吴曙光等<sup>[21]</sup>在1项纳入31例糖尿病心肌病患者的研究中发现,在常规治疗[在饮食治疗的基础上以药物控制血糖,同时服用地高辛(0.125 mg,每天1次)、呋塞米(20 mg,每天1次或每天2次)、螺内酯(20~40 mg,每天2次)、依那普利(2.5 mg,每天2次)]的基础上加用血脂康可对患者心肌产生保护作用。上述研究表明,血脂康亦可以在动物和临床患者水平上改善糖尿病引起的心肌病。

### 2.3 血脂康对代谢综合征的作用

代谢综合征是一组由人体蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱而导致的复杂的代谢紊乱症候群(如肥胖、NAFLD等),该病是诱发糖尿病、心脑血管疾病的危险因素<sup>[22-23]</sup>。另外,肥胖作为2型糖尿病的重要危险因素之一,在全球范围内呈上升趋势。应春雷等<sup>[4]</sup>进行了1项纳入80例中青年代谢综合征患者的研究,结果发现血脂康能改善患者的代谢异常指标,如降低腹围、体质量指数以及总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白B/载脂蛋白A(ApoB/ApoA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、尿酸等指标水平,升高高密度脂蛋白水平,说明血脂康具有改善代谢综合征的作用。

NAFLD是一种无过量饮酒史,以肝细胞脂肪变性

和脂质沉积为主要特征,并以脂质在肝脏弥散性蓄积、伴或不伴炎症反应为主要病理学改变的代谢综合征。NAFLD患者人数高达总人口的30%,可发生于任何年龄和种族的人群,然而至今未有药物可有效逆转该病症<sup>[24]</sup>。研究发现,血脂康联合复方山楂煎剂能改善大鼠肝功能、降低血脂,并可显著减轻高脂饮食造成的肝脏脂肪性变性损伤,且可使IL-6、TNF- $\alpha$ 表达水平显著降低<sup>[25]</sup>。在另一项研究中,Hong等<sup>[26]</sup>在高脂饮食诱导的NAFLD大鼠模型中,对大鼠连续灌胃血脂康(300 mg/kg)42 d后,发现其NAFLD症状及肝脏中脂肪积累、胰岛素耐受及氧化应激情况等均得到改善,氨基转移酶的异常明显逆转;这一作用机制很可能是血脂康参与了TNF- $\alpha$ 在肝脏中的表达。在临床研究方面,葛晓春等<sup>[27]</sup>在1项回顾性研究中发现,采用血脂康胶囊治疗绝经后女性2型糖尿病合并NAFLD的疗效显著。但由于该项研究是回顾性研究,而且纳入的样本量较少(100例),因此血脂康是否能够有效治疗NAFLD还需大样本的前瞻性研究进一步证实。

### 2.4 血脂康对周围神经、脑损伤和疼痛的作用

研究显示,血脂康除了降脂、降糖等作用外,对神经系统也有一定的保护作用,而且该作用独立于降脂、降糖的作用<sup>[3,28-29]</sup>。程茅薇等<sup>[28]</sup>利用db/db糖尿病大鼠模型研究发现,血脂康可提高大鼠坐骨神经的传导速度,保护其周围神经。然而,血脂康不仅可对周围神经产生保护作用,而且对脑损伤也有一定的药理效应。Liang等<sup>[29]</sup>研究发现,血脂康可通过Toll样受体4/核因子- $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路抑制大鼠的炎症反应,从而改善其心肺复苏的结局,对心脏骤停/心肺复苏后脑损伤有保护作用。在临床研究中,周望等<sup>[30]</sup>采用益气活血汤联合血脂康治疗急性脑梗死伴高脂血症的研究发现,血脂康可改善患者的神经功能缺损情况,且无不良反应发生。短暂性脑缺血性发作是一过性脑血管缺血引起受累供血区的局灶性、可逆性神经功能缺失,研究发现,采用血脂康联合脑血康治疗短暂性脑缺血性发作患者可得到满意的疗效<sup>[31]</sup>。王保爱等<sup>[32]</sup>对327例脑梗死患者的回顾性研究发现,血脂康联合阿司匹林对脑梗死复发也有一定的预防作用。基于此可证实,血脂康对保护周围神经、改善脑损伤及脑梗死等有一定益处。

疼痛作为一种神经性疾病,严重影响患者的身心健康<sup>[33]</sup>。尽管目前未见血脂康与疼痛之间直接关系的报道,但已有他汀类药物与疼痛内在关系的研究。如Nozu等<sup>[34]</sup>用动物实验证明,连续3 d对大鼠皮下注射洛伐他汀[20 mg/(kg·d)],可抑制其脂多糖(LPS)诱导的内脏异常疼痛并降低其结肠通透性。不仅如此,辛伐他汀还可对多种类型的疼痛(包括神经源性疼痛、热痛、炎性疼痛)产生剂量依赖性的镇痛作用<sup>[35-39]</sup>,其机制可能是抑制RhoA/Rho途径<sup>[40]</sup>和激活p38 MAPK信号通路<sup>[41]</sup>,从而

产生镇痛作用。上述研究表明,他汀类药物可产生镇痛作用。因此,笔者推测作为以洛伐他汀为有效成分的血脂康也可产生镇痛作用,但需进一步研究验证。

## 2.5 血脂康对骨质疏松症的影响

骨质疏松是最常见的全身性骨骼疾病,在我国50岁以上的人群中,骨质疏松女性患者占20.70%、男性占14.40%,女性低骨量的比例为64.60%、男性为57.60%<sup>[42-43]</sup>。骨折是骨质疏松最严重的危害,其增加了骨质疏松患者的医疗费用和病死率。Wang等<sup>[44]</sup>研究发现,口服红曲提取物可显著增加去卵巢诱发骨质疏松模型大鼠的骨密度,并降低其骨转生物标志物水平(包括骨钙素),可呈剂量依赖性地提高成骨细胞活力;在分子水平,红曲提取物可增加骨形态发生蛋白2(BMP-2)和BMP-4的mRNA及其蛋白的表达水平。这些结果表明,红曲提取物很可能通过激活BMP-2和BMP-4的表达而发挥抗骨质疏松作用。Cho等<sup>[45]</sup>采用小鼠颅盖来源的MC3T3-E1细胞研究发现,红曲提取物可通过刺激细胞增殖和碱性磷酸酶活性而增加成骨效应;也有学者在兔和大鼠中的研究发现,红曲可促进实验动物的骨形成<sup>[46-47]</sup>。由此可见,血脂康可能具有改善骨质疏松患者骨密度的作用,但目前尚缺乏临床证据,需进一步深入研究。

## 3 结语

血脂康中含有多种有效物质,包括13种天然复合他汀类化合物、不饱和脂肪酸、麦角甾醇、氨基酸、异黄酮、生物碱和微量元素等,因而具有降低血脂和心血管保护的药理作用。除此之外,血脂康还具有降血糖、镇痛、神经系统保护、改善代谢、改善骨密度等药理作用,可对糖尿病及其并发症(如糖尿病肾病、糖尿病心肌病)、代谢综合征(如NAFLD)、周围神经损伤、短暂性脑缺血性发作、疼痛及骨质疏松等疾病可起到积极作用。但是,由于目前对血脂康非调脂/心血管保护作用的研究大多是基于动物研究和细胞试验,且已发表的临床研究大多是回顾性分析或病例资料较少,因此血脂康的非调脂/非心血管保护作用还有待大样本、多中心、随机对照临床研究和前瞻性研究进行验证,以促进其临床推广及开发再利用。

## 参考文献

[1] 段震文,郭树仁,刘平兰.血脂康胶囊国际化进程[C]//中国药学会.2011年中国药学会大会暨第11届中国药师周论文集.烟台:中国药学会,2011:1-2.

[2] 奉淑君,唐欣颖,王瑛,等.血脂康降脂以外的心血管保护作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2019,28(10):1192-1196.

[3] FENG Y, XU H, CHEN K. Natural polypill Xuezhikang: its clinical benefit and potential multicomponent synergistic mechanisms of action in cardiovascular disease and other chronic conditions[J]. J Altern Complement Med,

2012,18(4):318-328.

[4] 应春雷,曹中,赵韧,等.血脂康治疗中青年代谢综合征患者疗效观察[J].中国临床保健杂志,2019,22(4):538-542.

[5] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组.中国冠心病二级预防研究[J].中华心血管病杂志,2005,33(2):9-15.

[6] ZHENG J, XIAO T, YE P, et al. Xuezhikang reduced arterial stiffness in patients with essential hypertension: a preliminary study[J]. Braz J Med Biol Res, 2017.DOI: 10.1590/1414-431X20176363.

[7] CHO NH, SHAW JE, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.

[8] EMILY B. Diabetes: a dynamic disease[J]. Lancet, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31537-4.

[9] 王俊,张珍,邵加庆,等.血脂康对db/db糖尿病小鼠胰岛分泌功能和氧化应激影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(2):169-173.

[10] WANG J, JIANG W, ZHONG Y, et al. Xuezhikang attenuated the functional and morphological impairment of pancreatic islets in diabetic mice via the inhibition of oxidative stress[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(3): 282-289.

[11] CHANG JC, WU MC, LIU IM, et al. Plasma glucose-lowering action of Hon-Chi in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Horm Metab Res, 2006, 38(2):76-81.

[12] 唐同翠,刘毕慧.血脂康对2型糖尿病糖代谢的影响[J].现代中西医结合杂志,2002,11(3):190-192.

[13] LIN KD, HSU CC, OU HY, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of nationwide data from 2005 to 2014[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(Suppl 2):s103-s110.

[14] SHI Y, VANHOUTTE PM. Macro and microvascular endothelial dysfunction in diabetes[J]. J Diabetes, 2017, 9(5):434-449.

[15] GHEITH O, FAROUK N, NAMPOORY N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors[J]. J Nephroarmacol, 2015, 5(1):49-56.

[16] 薛铸,郑士富,朱秉匡.血脂康对中老年早期糖尿病肾病患者血脂的影响及肾脏保护的作用[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2852-2854.

[17] 胡晓红,邓景元.温通三焦针法联合大剂量血脂康治疗伴微量白蛋白尿代谢综合征的疗效及对炎症反应及内皮功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(20):2229-2233.

[18] 李文,邱海江,朱东.血脂康胶囊对早期糖尿病肾病伴血脂异常患者血脂、肾功能和微炎症状态的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,29(3):173-177.

[19] LU WN, ZHENG FP, LAI DW et al. Xuezhikang (XZK)

- reduced renal cell apoptosis in streptozocin-induced diabetic rats through regulation of Bcl-2 family[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(8):611-618.
- [20] 陈金蕊. 血脂康对实验性糖尿病心肌的保护作用[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(11):2046.
- [21] 吴曙光, 王金平. 血脂康辅助治疗糖尿病心肌病临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2012, 24(2):119-120.
- [22] ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome[J]. *Lancet*, 2005, 365(9468):1415-1428.
- [23] ASCHNER P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(3):407-412.
- [24] ATHYROS VG, BOUTARI C, STAVROPOULOS K, et al. Statins: an under-appreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(3):246-253.
- [25] 朱慧敏, 包雨忱, 于丽颖, 等. 复方山楂煎剂联合血脂康对非酒精性脂肪肝大鼠的干预作用研究[J]. *家庭医药*, 2019(7):79-80.
- [26] HONG XZ, LI LD, WU LM. Effects of fenofibrate and xuezhikang on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(1/2):27-35.
- [27] 葛晓春, 王英南, 刘晓燕, 等. 血脂康胶囊治疗绝经后女性2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(33):4641-4643.
- [28] 程茅薇, 顾萍, 马健, 等. 血脂康对db/db糖尿病小鼠坐骨神经传导速度影响的研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(7):842-844.
- [29] LIANG L, SHAO W, SHU T, et al. Xuezhikang improves the outcomes of cardiopulmonary resuscitation in rats by suppressing the inflammation response through TLR4/NF-kappaB pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019. DOI:10.1016/j.biopha.2019.108817.
- [30] 周望, 王养和. 益气活血汤加减合血脂康胶囊治疗急性脑梗死(气滞血瘀证)伴高血脂症的效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 17(6):113-114.
- [31] 叶景青. 血脂康联合脑血康防治短暂性脑缺血发作[J]. *内蒙古中医药*, 2013, 20(7):17-18.
- [32] 王保爱, 李前凤, 白新燕, 等. 血脂康联合阿司匹林预防脑梗死复发的疗效分析[J]. *中国现代应用药学*, 2009, 26(10):857-860.
- [33] 蔡妙国, 邵卫, 俞慧君, 等. SNI小鼠中调控ROS对疼痛和脊髓Pink1蛋白的影响及机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(11):1263-1268.
- [34] NOZU T, MIYAGISHI S, KUMEI S, et al. Lovastatin inhibits visceral allodynia and increased colonic permeability induced by lipopolysaccharide or repeated water avoidance stress in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.056.
- [35] BHALLA S, SINGH N, JAGGI AS. Dose-related neuropathic and anti-neuropathic effects of simvastatin in vincristine-induced neuropathic pain in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2015. DOI:10.1016/j.fct.2015.02.016.
- [36] OHSAWA M, AASATO M, HAYASHI SS, et al. RhoA/Rho kinase pathway contributes to the pathogenesis of thermal hyperalgesia in diabetic mice[J]. *Pain*, 2011, 152(1):114-122.
- [37] CHEN XY, LI K, LIGHT AR, et al. Simvastatin attenuates formalin-induced nociceptive behaviors by inhibiting microglial RhoA and p38 MAPK activation[J]. *J Pain*, 2013, 14(11):1310-1319.
- [38] SHI XQ, LIM TK, LEE S, et al. Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain[J]. *Pain*, 2011, 152(5):1033-1043.
- [39] 张欣, 申乐, 黄宇光. 辛伐他汀对糖尿病大鼠神经病理性疼痛和全身性炎症的影响及其分子机制[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(3):283-290.
- [40] OHSAWA M, ISHIKURA K, MUTOH J, et al. Involvement of inhibition of RhoA/Rho kinase signaling in simvastatin-induced amelioration of neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2016. DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.07.029.
- [41] CORSO CR, MARTINS DF, BORGES SC, et al. Effect of simvastatin on sensorial, motor, and morphological parameters in sciatic nerve crush induced-neuropathic pain in rats[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3):793-804.
- [42] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南: 2017[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3):281-309.
- [43] RACHNER TD, KHOSLA S, HOFBAUER LC. Osteoporosis: now and the future[J]. *Lancet*, 2011, 377(9773):1276-1287.
- [44] WANG YF, LIU WT, CHEN CY, et al. Anti-osteoporosis activity of red yeast rice extract on ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):8137-8146.
- [45] CHO YE, ALCANTARA E, KUMARAN S, et al. Red yeast rice stimulates osteoblast proliferation and increases alkaline phosphatase activity in MC3T3-E1 cells[J]. *Nutr Res*, 2010, 30(7):501-510.
- [46] WONG RW, RABIE B. Chinese red yeast rice (Monascus purpureus-fermented rice) promotes bone formation[J]. *Chin Med*, 2008, 3(4):1-6.
- [47] GUTIERREZ GE, MUNDY B, ROSSINI G, et al. Red yeast rice stimulates bone formation in rats[J]. *Nutr Res*, 2006, 26(3):124-129.

(收稿日期:2020-07-28 修回日期:2020-12-28)

(编辑:罗 瑞)