

纳豆激酶对颈动脉粥样硬化和高血脂患者的疗效观察

任妮娜 陈鸿杰 李跃 麦高文 林宜光

【摘要】 目的 评估纳豆激酶(NK)在降低颈总动脉中膜厚度(CCA-IMT)、颈动脉斑块面积和血脂中的作用,探讨其作用机制和潜在临床应用。方法 入选病例来自于中山大学附属第三医院中医科门诊,按抽签法随机分为两组(每组41例),NK组:患者每天口服纳豆激酶6 000 FU,ST组:患者每天口服辛伐他汀20 mg,疗程26周。在治疗前和治疗后,采集记录患者的CCA-IMT、颈动脉斑块面积和血脂谱[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],并进行统计学分析。结果 入选82例患者,其中76例(NK 39例,ST 37例)按要求完成疗程。经26周治疗后,NK组患者的斑块面积和CCA-IMT显著下降($P < 0.01$),斑块面积从 $(0.25 \pm 0.12) \text{ cm}^2$ 下降到 $(0.16 \pm 0.10) \text{ cm}^2$,而CCA-IMT从 $(1.13 \pm 0.12) \text{ mm}$ 降到 $(1.01 \pm 0.11) \text{ mm}$,NK组的下降幅度显著大于ST组($P < 0.01$),NK组和ST组的斑块面积变化率分别是-36.6%与-11.5%;NK能显著降低TG、TC和LDL-C水平($P < 0.05$),但是与ST组比较,下降幅度相对较小(约为ST组的50%);NK同时有提升HDL-C的作用($P < 0.05$),而ST对HDL-C水平没有影响。NK组患者降脂幅度与动脉粥样硬化的改善指标没有正相关关系($r = 0.35, P = 0.09$)。结论 本研究为纳豆激酶有效改善颈动脉粥样硬化的先驱性临床研究。观察结果显示,每天服用NK是控制颈动脉粥样硬化发展的有效方法,效果比辛伐他汀更显著。在管理动脉粥样硬化上,NK可能是潜在的比他汀类更好的选择。NK改善动脉粥样硬化的机制可能与降低血脂没有直接关系,与他汀类药物作用机制不同。

【关键词】 纳豆激酶; 动脉粥样硬化; 颈动脉疾病; 血脂异常; 辛伐他汀

A clinical study on the effect of nattokinase on carotid artery atherosclerosis and hyperlipidaemia
Ren Nina*, Chen Hongjie#, Li Yue, McGowan Eileen, Lin Yiguang. * Guangdong Online Hospital Clinic, Guangdong 2nd Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China; # Department of Traditional Chinese Medicine, the 3rd Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Chen Hongjie and Ren Nina contributed equally to the article
Corresponding author: Lin Yiguang, School of Life Sciences, University of Technology Sydney, Broadway NSW 2007, Australia, Email: yiguang.lin@uts.edu.au

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of oral nattokinase (NK) in the reduction of common carotid artery intimal medial thickness (CCA-IMT) and carotid artery plaque size and in lowering blood lipids, and to explore the underlying mechanism of actions of NK and its potential clinical use. **Methods** All enrolled patients were from the Out-Patient Clinic of the Department of TCM at the 3rd Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. Using randomised picking method, all patients were randomly assigned to one of two groups, NK and Statin (ST) group. NK Group-patients were given NK at a daily dose of 6 000 FU and ST Group-patients were treated with statin (simvastatin 20 mg) daily. The treatment course was 26 weeks. CCA-IMT, carotid plaque size and blood lipid profile of the patients were measured before and after treatment. **Results** A total of 82 patients were enrolled in the study and 76 patients (NK 39, ST 37) completed the study. Following the treatments for 26 weeks, there was a significant reduction in CCA-IMT and carotid plaque size in both groups compared with the baseline before treatment. The carotid plaque

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.26.005

作者单位:510317 广州,广东省第二人民医院网络医院(任妮娜);中山大学附属第三医院中医科(陈鸿杰、李跃);悉尼科技大学生命科学系(麦高文、林宜光)

陈鸿杰与任妮娜对本研究具有同等贡献

通信作者:林宜光,Email:yiguang.lin@uts.edu.au

size and CCA-IMT reduced from $(0.25 \pm 0.12) \text{ cm}^2$ to $(0.16 \pm 0.10) \text{ cm}^2$ and from $(1.13 \pm 0.12) \text{ mm}$ to $(1.01 \pm 0.11) \text{ mm}$, respectively. The reduction in the NK group was significantly profound ($P < 0.01$, 36.6% reduction in plaque size in NK group versus 11.5% change in ST group). Both treatments reduced total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG). While the reduction in both groups was shown to be statistically significant ($P < 0.01$), the reduction of TC, LDL-C and TG in ST group was significantly greater ($P < 0.05$). In addition, NK significantly increased the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($P < 0.05$), in contrast, HDL-C in the ST group did not change. The lipid lowering effect observed in the NK group was not correlated to the reduction of CCA-IMT and carotid artery plaque size ($r = 0.35$, $P = 0.09$). **Conclusions** Our findings from this pioneer clinical study suggests that daily NK supplementation is an effective way to manage the progression of atherosclerosis and potentially may be a better alternative to statins which are commonly used to reduce atherosclerosis and further to prevent cardiovascular attack and stroke in patients. The mechanism underlying the reduction of carotid atherosclerosis by NK may be independent from its lipid-lowering effect, which is different from that of statins.

【Key words】 Nattokinase; Atherosclerosis; Carotid artery diseases; Dyslipidaemias; Simvastatin

心脑血管疾病是人类死亡的头号原因^[1], 导致冠心病、脑卒中的潜在基本病理过程是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。然而, 目前治疗和控制 AS 的有效方法相当有限^[1-2]。流行病学研究认为, 日本心脑血管疾病的低发病率和死亡率与食用豆制品包括纳豆(Natto)有关。最近证实, 纳豆的高摄入量与心血管疾病总死亡风险和脑卒中病死率降低相关^[3]。纳豆最活跃的功能性成分是纳豆激酶(Nattokinase, NK), 自从 Sumi 等^[4]在 1987 年证实了纳豆的纤溶性和从纳豆提取了 NK 以来, NK 的研究有了长足的进展, 然而国内的研究大都集中在生产技术和工艺上, 只有数量不多的体外应用和动物实验研究^[5]。国外早在 1990 年就小规模观察到 NK 能增加受试者血浆的纤溶活性^[6], 并进行了 NK 用于缺血性脑卒中患者的临床研究^[7], 随后陆续有相关的报道^[8-10]。然而, 除了中国台湾地区报道过纳豆激酶在 29 例原发性高胆固醇血症患者中的降脂作用外^[9], 中国其他地区未报道过 NK 的临床研究。本研究观察 NK 对颈动脉粥样硬化和高血脂患者的疗效, 探讨其相关的机制和在心脑血管疾病防治中的作用。

对象与方法

一、对象

研究对象为有颈动脉粥样硬化斑块的高血脂患者。患者的年龄、性别、烟酒史和病史均为自报。所有病例均来自于 2014 年 8 月至 2016 年 3 月在中山大学附属第三医院中医科门诊就诊的患者。病例入选标准: (1) 经彩色多普勒超声检查首次确诊有单或双侧颈动脉粥样硬化斑块, 颈总动脉狭窄 $\leq 50\%$; (2) 血脂异常(按 1997 年中华心血管病学会《血

脂异常防治建议》标准); (3) 年龄在 45 ~ 75 岁; (4) 入组前 1 个月未使用过其他治疗血脂异常的药物如他汀类药物; (5) 既往无症状性卒中或冠心病史; (6) 无恶性肿瘤、严重心肝肾疾病; (7) 患者知情, 并自愿签署知情同意书。本项目经中山大学附属第三医院临床医学伦理委员会批准(批件编号: 中大附三医伦[2014]2-92 号)。

二、研究设计

由于部分患者就诊时已经有治疗的需要, 出于医学伦理的考虑, 本研究不设安慰剂空白对照组, 而用常规他汀降脂治疗作为对照组, 入选患者按抽签法随机分为两组: 纳豆激酶治疗组(NK 组)和辛伐他汀治疗组(ST 组)。观察比较口服 NK 和辛伐他汀两种疗法对颈动脉斑块面积、颈总动脉内中膜厚度(common carotid artery intimal medial thickness, CCA-IMT)和血脂的变化。

三、治疗方法

在为期 26 周的研究里, ST 组患者服用辛伐他汀分散片 20 mg(广州南新制药有限公司), 每日一次; 而 NK 组患者口服纳豆激酶片(广州弘肽医疗科技有限公司), 日剂量为 6 000 FU, 分两次服用, 早晚各一次。记录不良事件及终点事件(心肌梗死、脑卒中、血运重建以及心血管死亡)。

四、观察指标

观察指标为颈动脉粥样硬化的进展(CCA-IMT 及颈动脉斑块大小的变化)和血脂变化, 记录出现的异常临床表现。这些指标在治疗前和治疗后采集和检测。

1. 颈动脉内中膜厚度和斑块面积: 采用 Phillips IE33 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 7.5 MHz, 检测患者双侧颈总动脉, 二维超声观察颈总动脉血管

壁、斑块、管腔狭窄率、内中膜厚度 (IMT), 于颈动脉长轴取 IMT 最厚处测量。按 Spence 等^[11]的方法测量斑块面积大小。

2. 血脂: 在治疗前和治疗 26 周后, 采集空腹静脉血, 检测血常规及肝肾功能、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

五、统计学处理

所有需要统计学处理的数据用 SPSS 23.0 分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm S_E$ 表示, 各组治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 组间两两比较采用 *q* 检验, 血脂变化的幅度与斑块面积缩小和 CCA-IMT 变薄的相关性采用 Spearman 等级相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

入选者共计 82 例, 在治疗期间有 3 例失访, 3 例有停药记录, 完成例数为 76 例, 两组受试者临床特征见表 1。

一、NK 对 CCA-IMT 和颈动脉斑块面积的作用

患者服用 NK 26 周后, CCA-IMT 和斑块面积均显著下降 ($P < 0.001$), 斑块面积减少高达 36.6%; NK 组的下降幅度显著大于 ST 组 ($P < 0.05$), 提示 NK 比辛伐他汀更有效地改善颈动脉粥样硬化的发展 (表 2, 3)。

二、NK 对血脂的作用

两组治疗前后的血脂变化见表 4。经 26 周的疗程后, NK 对降低 TG、TC 和 LDL-C 有显著的作用 ($P < 0.05$), 下降幅度分别为 7.6%, 7.6% 和 12.7%, 与 ST 组相比, 降脂作用相对缓和。ST 组辛伐他汀的降脂 (降低 TG、TC 和 LDL-C) 作用非常显著 ($P < 0.01$), 幅度大约是 NK 组的 2 倍。此外, NK 同时还有提升 HDL-C 的作用 ($P < 0.05$), 而未观察到辛伐他汀对 HDL-C 浓度的影响。

三、颈动脉粥样硬化改善与血脂下降幅度的关系

为了探讨 NK 对颈动脉粥样硬化的作用机制,

我们分析了其改善颈动脉粥样硬化的作用与血脂变化的关系。统计学分析显示, 在 NK 组里的血脂降低与斑块缩小和 CCA-IMT 变薄没有明显正相关性 ($r = 0.35, P = 0.09$)。

表 2 治疗前后颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 均值的变化 (mm, $\bar{x} \pm S_E$)

组别	例数	治疗前	治疗后	变化率 (%)
NK 组	39	1.13 ± 0.12	1.01 ± 0.11 ^{ab}	-10.6
ST 组	37	1.12 ± 0.17	1.07 ± 0.33	-4.5

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.01$, 与 ST 组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

表 3 治疗前后颈动脉斑块面积均值的变化 (cm², $\bar{x} \pm S_E$)

组别	例数	治疗前	治疗后	变化率 (%)
NK 组	39	0.25 ± 0.12	0.16 ± 0.10 ^{ab}	-36.6
ST 组	37	0.24 ± 0.17	0.21 ± 0.12	-11.5

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.001$, 与 ST 组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

表 4 治疗前后血脂指标均值的变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm S_E$)

组别	例数	指标	治疗前	治疗后	变化率 (%)
NK 组	39	TC	5.52 ± 0.52	5.10 ± 0.61	-7.6
		LDL-C	3.24 ± 0.52	2.83 ± 0.50	-12.7
		HDL-C	1.29 ± 0.25	1.39 ± 0.30	7.8
ST 组	37	TG	2.11 ± 0.19	1.95 ± 0.15	-7.6
		TC	5.55 ± 0.59	4.54 ± 0.56	-18.2
		LDL-C	3.20 ± 0.43	2.35 ± 0.44	-26.6
		HDL-C	1.33 ± 0.30	1.34 ± 0.25	0.7
		TG	2.14 ± 0.19	1.82 ± 0.15	-15.0

讨 论

本研究通过监测颈动脉斑块面积和 CCA-IMT 的变化来评估 NK 在改善动脉粥样硬化中的作用, 进而探索其在心脑血管疾病中的应用价值。经 26 周治疗后, 我们的数据显示, NK 有效地缩小患者颈动脉斑块面积和 CCA-IMT, 效果优于辛伐他汀。我们的结果与之前的其他研究者发现是一致的。Kang 等^[12] 在高血脂兔模型上观察到, 用 NK 加上红

表 1 患者治疗前基线资料比较 ($\bar{x} \pm S_E$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ²)	吸烟 > 1 包/d [例 (%)]	饮酒 > 150 克酒精/周 [例 (%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
NK 组	39	65 ± 6	24/16	23.9 ± 2.5	17 (42.5)	20 (50.0)	142 ± 10	78 ± 7
ST 组	37	65 ± 6	22/15	24.6 ± 2.3	16 (43.2)	18 (48.6)	140 ± 10	77 ± 6

注: 1 mmHg = 0.133 kPa, NK 组: 纳豆激酶治疗组; ST 组: 辛伐他汀治疗组, 下表同

参 8 周后, 血脂改善、主动脉斑块面积减少。另有研究观察到, NK 治疗 4 周后可抑制兔腹主动脉血管内膜的增生^[13]; 同样是 4 周的治疗, 纳豆提取物显著抑制颈动脉内膜增生, 这一作用被认为是 NK 的抗氧化作用与抗凋亡特性的协同作用结果^[14]。可见 NK 对动脉粥样硬化的抑制作用已经得到证实。

我们还发现, NK 对斑块和 CCA-IMT 的显著抑制效果与血脂水平下降未见有直接关联, 提示其缩小斑块面积和降低 IMT 厚度的作用机制与他汀类不同, 因为他汀类对动脉粥样硬化斑块和 IMT 的作用与降脂密切相关^[15]。对于 NK 改善颈动脉粥样硬化的效果显著大于对照组他汀的科学解析, 除了上述的 NK 抗氧化与抗凋亡作用外, 还有如下机制: (1) NK 可同时通过不同的路径来增强溶栓和抗凝作用^[16], 而其抗凝和溶栓活性直接抑制血小板凝集血栓形成, 并可直接有效地改善血液循环^[17]; (2) NK 的抗炎特性在 NK 组里起积极作用, 因为抗炎作用对动脉粥样硬化治疗很重要^[18]; (3) 值得指出是, 他汀的降脂作用不一定在短期内导致 IMT 下降, 只有在较晚期的动脉粥样硬化患者中才能观察到他汀降低 IMT 的作用, 而且治疗期在两年以上 IMT 下降才显著^[19]。而本研究只观察了 6 个月的疗效。此外, 他汀疗法对某些高血脂症 (如家族性高血脂) 患者的颈动脉斑块和 IMT 没有作用^[20]。

我们所观察到的 NK 降脂作用与在小鼠、大鼠、家兔等动物模型上的观察结果一致^[12, 21-22]。NK 除了显著降低 TC、TG 和 LDL-C 水平外, 还升高 HDL-C。关于 NK 降脂的机制, 有研究证明, NK 可以增加肌细胞对脂质尤其是 LDL-C 的通透性^[23], 纳豆还可以直接降低 TC 和 TG 水平以及抑制 LDL 的脂质过氧化^[24]。有研究表明, 纳豆及豆制品里的黄酮类化合物如大豆异黄酮均有降低 LDL-C 和提高 HDL-C 的作用^[25]。最近发现, 当与韩国红参联用时 NK 的降脂效果更优^[12]。我们注意到, 有人在高血脂患者观察到 NK 的降脂作用, 但差异无统计学意义^[9], 这可能与观察时间较短 (8 周) 和使用剂量较低有关。

在过去的 30 多年里, 我国心脑血管疾病的发病率和死亡率猛增^[1-2], 心血管疾病的总死亡率远高于高收入和中高收入国家, 是我们邻国日本的 3 倍^[2]。因此, 探索预防和控制心脑血管疾病更有效的方法显得重要和紧迫。本研究为纳豆激酶有效改善颈动脉粥样硬化的先驱性临床研究。我们的结果提示, 在治疗动脉粥样硬化时, NK 具有比他汀更显著的疗效, 值得进行更深入更大规模的临床研究和探讨。

鉴于 NK 具有较好的安全性^[26] (多项毒理学数据证明)、批量生产容易、成本低、使用便利等特点^[27], 加上 NK 非常独特的特征, 即 NK 同时具有纤溶、抗凝^[4, 28], 抗高血压^[8, 10]、降脂^[9]、抗炎抗氧化^[24]、神经保护^[29]等对心脑血管有益的作用, 可以预期, 在未来的预防和控制与动脉粥样硬化相关的心脑血管疾病中, NK 可能是一个很有潜力的、比他汀更有效、更安全的选择。

参 考 文 献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135 (8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250. 2017, 135 (8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [2] Wu Y, Benjamin EJ, MacMahon S. Prevention and Control of Cardiovascular Disease in the Rapidly Changing Economy of China [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24): 2545-2560. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008728.
- [3] Nagata C, Wada K, Tamura T, et al. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105 (2): 426-431. DOI: 10.3945/ajcn.116.137281.
- [4] Sumi H, Hamada H, Tsushima H, et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet [J]. *Experientia*, 1987, 43 (10): 1110-1111.
- [5] 谢嵩, 于宗琴, 刘秀菊. 纳豆激酶的制备及其降血脂功效研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, (1): 17-20.
- [6] Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, et al. Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase [J]. *Acta Haematol*, 1990, 84 (3): 139-143.
- [7] Shah AB, Rawat S, Mehta S. An open clinical pilot study to evaluate the safety and efficacy of natto kinases an add-on oral fibrinolytic agent to low molecular weight heparin & anti-platelet acute ischemic stroke [J]. *Jpn Pharmacol Ther*, 2004, 32 (7): 437-451.
- [8] Jensen GS, Lenninger M, Ero MP, et al. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial [J]. *Integr Blood Press Control*, 2016, 9: 95-104. DOI: 10.2147/IBPC.S99553.
- [9] Wu DJ, Lin CS, Lee MY. Lipid-lowering effect of nattokinase in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2009, 25 (1): 26-30.
- [10] Kim JY, Gum SN, Paik JK, et al. Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31 (8): 1583-1588. DOI: 10.1291/hypres.31.1583.
- [11] Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy [J]. *Stroke*, 2002, 33 (12): 2916-2922.
- [12] Kang SJ, Lim Y, Kim AJ. Korean red ginseng combined with nattokinase ameliorates dyslipidemia and the area of aortic plaques in high cholesterol-diet fed rabbits [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2014, 23 (1): 283-287. DOI: 10.1007/s10068-014-0039-y.
- [13] 龚敏, 林涣冰, 王茜, 等. 纳豆激酶对兔血管成形术后再狭窄的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28 (9): 1538-1541. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2008.09.005.

- [14] Chang CH, Chen KT, Lee TH, et al. Effects of natto extract on endothelial injury in a rat model[J]. *Acta Med Okayama*, 2010, 64(6):399-406.
- [15] Hald EM, Lijfering WM, Mathiesen EB, et al. Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism; the Tromso study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(1):226-230. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302162.
- [16] Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, et al. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11601. DOI: 10.1038/srep11601.
- [17] Jang JY, Kim TS, Cai J, et al. Nattokinase improves blood flow by inhibiting platelet aggregation and thrombus formation[J]. *Lab Anim Res*, 2013, 29(4):221-225. DOI: 10.5625/lar.2013.29.4.221.
- [18] Papageorgiou N, Zacharia E, Briasoulis A, et al. Celecoxib for the treatment of atherosclerosis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(5):619-633. DOI: 10.1517/13543784.2016.1161756.
- [19] Huang Y, Li W, Dong L, et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1):108-121.
- [20] Bos S, Duvekot MH, Ten KGR, et al. Carotid artery plaques and intima medial thickness in familial hypercholesterolemia patients on long-term statin therapy: A case control study [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256:62-66. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.005.
- [21] 孟繁宇, 薛菲, 施慧. 纳豆激酶对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(9):1567-1569. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.09.005.
- [22] 张莹, 胡雪芬, 李伟萍, 等. 纳豆激酶粗提液对家兔实验性高脂血症的作用研究[J]. *中国伤残医学*, 2010, 18(4):49-51. DOI:10.3969/j.issn.1673-6567.2010.04.029.
- [23] Milner M, Makise K. Natto and its active ingredient nattokinase: a potent and safe thrombolytic agent [J]. *Altern Complement Ther*, 2002, 8(6):157-164.
- [24] Iwai K, Nakaya N, Kawasaki Y, et al. Antioxidative functions of natto, a kind of fermented soybeans; effect on LDL oxidation and lipid metabolism in cholesterol-fed rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(12):3597-3601.
- [25] Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 57(8):940-946. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601628.
- [26] Lampe BJ, English JC. Toxicological assessment of nattokinase derived from *Bacillus subtilis* var. natto[J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 88:87-99. DOI: 10.1016/j.fct.2015.12.025.
- [27] Weng Y, Yao J, Sparks S, et al. Nattokinase: An Oral Antithrombotic Agent for the Prevention of Cardiovascular Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3). DOI: 10.3390/ijms18030523.
- [28] Fujita M, Hong K, Ito Y, et al. Thrombolytic effect of nattokinase on a chemically induced thrombosis model in rat[J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(10):1387-1391.
- [29] Fadl NN, Ahmed HH, Booles HF, et al. Serrapeptase and nattokinase intervention for relieving Alzheimer's disease pathophysiology in rat model[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(7):721-735. DOI: 10.1177/0960327112467040.

(收稿日期:2017-03-16)

(本文编辑:朱瑶)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学杂志的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,中华医学杂志编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满 2 个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2 年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表。本刊还将就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。