

血脂康对高脂血症患者血管内皮功能及血中一氧化氮与内皮素水平的影响

杨海波 唐元升 许法运 张兴华 朱兴雷

摘要 **目的:**观察血脂康对高脂血症患者内皮依赖性血管舒张功能、血清一氧化氮(NO)及血浆内皮素(ET)水平的影响。**方法:**50例高脂血症患者作为试验组,50例血脂正常的成人作为对照组。试验组给予血脂康治疗8周,分别测定试验组治疗前后及对照组的血脂情况、基础肱动脉内径、内皮依赖性血流介导的舒张反应(flow mediated dilation FMD)、非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张反应及血清NO水平、血浆ET水平。**结果:**与对照组比较,高脂血症患者FMD反应明显受损,血清NO水平降低、血浆ET水平升高($P < 0.01$);基础肱动脉内径及非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张反应无明显差异($P > 0.05$)。高脂血症患者应用血脂康治疗8周后,血脂异常明显改善,FMD明显提高,血清NO水平升高,血浆ET水平降低($P < 0.01$)。**结论:**血脂康可改善高脂血症患者的血脂异常,并明显提高患者的血管内皮功能。

关键词 高脂血症 血管舒张 一氧化氮 内皮素 血脂康

Effect of Xuezhikang on Vascular Endothelial Function and Blood Level of Nitric Oxide and Endothelin in Patients with Hyperlipidemia YANG Hai-bo, TANG Yuan-sheng, XU Fa-yun, et al *Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital, Jinan (250021)*

Objective: To study the effects of Xuezhikang (XZK) on vascular endothelial function (VETF), serum nitric oxide (NO), plasma endothelin (ET) in patients with hyperlipidemia. **Methods:** Fifty patients with hyperlipidemia were allocated in the treated group, and 50 adult subjects with no hyperlipidemia were allocated in the control group. XZK was given to the treated group for 8 weeks. The changes of blood lipids, serum NO, plasma ET, baseline inner diameter of brachial artery (BD-BA), endothelium-dependent blood flow-mediated dilation (FMD), and non-endothelium-dependent nitroglycerin-mediated dilating response (DR) were observed. **Results:** As compared with the control group, FMD in the patients with hyperlipidemia was injured significantly, accompanied with serum NO lowered and plasma ET increased ($P < 0.01$), but the BD-BA and DR showed no significant difference between the two groups. After patients had been treated with XZK for 8 weeks, significant improvement was shown in lipid abnormality, FMD raised obviously, serum NO increased and plasma ET lowered ($P < 0.01$). **Conclusion:** XZK could improve the abnormal elevated blood lipids and increase the endothelial function significantly in patients with hyperlipidemia.

Key words hyperlipidemia, vasodilation, nitric oxide, endothelin, Xuezhikang

血脂康是从中药红曲中精炼而成的一种调脂药物,测定其主要成分为羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,还含有多种不饱和脂肪酸和必需氨基酸。本研究旨在观察血脂康对高脂血症患者内皮依赖性舒张功能及血中一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)水平的影响。

资料和方法

1 研究对象 高脂血症诊断标准参照 1997 年我

国制订的血脂异常防治建议^[1]。血脂异常者经饮食调节1个月后其血清总胆固醇(TC)仍 $> 5.20\text{mmol/L}$,和(或)甘油三酯(TG) $\geq 1.70\text{mmol/L}$ 作为入选条件,并排除甲状腺功能低下,肝、肾疾病等引起的继发性高脂血症以及长期服用类固醇激素、避孕药物、噻嗪类利尿剂、甲状腺素等药物史,无大量饮酒史者。选取符合上述入选标准的门诊病例50例作为试验组,包括单纯TC升高者22例,单纯TG升高者10例,TC和TG均升高者18例。选取血脂正常的门诊病例50例为对照组。试验组中男性28例,女性22例,年龄(52.4 ± 9.6)岁,体重指数(25.1 ± 3.2) kg/m^2 ,其中合并高血压者8例,糖尿病者6例,冠心病稳定型心绞痛者5

山东省立医院心内科(济南 250021)

通讯作者:杨海波, Tel: 0531-7938911 转 2368, 13153022359,

E-mail: yhb0129@hotmail.com

例,吸烟者 9 例。对照组中男性 27 例,女性 23 例,年龄(51.8 ± 9.3)岁,体重指数(24.8 ± 3.4) kg/m^2 ,其中高血压者 9 例,糖尿病者 8 例,冠心病稳定型心绞痛者 5 例,吸烟者 8 例。两组间年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病及稳定型心绞痛例数、吸烟例数差异均无显著性($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 服药方法 试验组每人每次服血脂康胶囊(北大维信生物科技有限公司)2 粒(每粒 0.3g),每日 2 次,连服 8 周。

2.2 观察指标 试验开始时所有研究对象(试验组、对照组)抽取静脉血,分别测定血脂[包括 TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C、载脂蛋白 A₁(ApoA₁)和载脂蛋白 B(ApoB)]、血浆 ET 水平和血清 NO 水平,并用彩色多普勒超声仪测定肱动脉血管内皮功能。8 周后试验组测定血脂、血浆 ET 水平、血清 NO 水平及肱动脉血管内皮功能。

2.3 血脂检测 采血前 24h 禁酒及高脂饮食,空腹 12h 后取静脉血,分离血清,在全自动生化分析仪上采用酶法测定血清 TC、TG 浓度,沉淀法测定血清 HDL-C 浓度,血清 LDL-C 浓度按 Friedewald 公式($\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - 1/2.2 \times \text{TG}$)计算,采用醋酸纤维膜法测定 ApoA₁ 和 ApoB 浓度。

2.4 NO、ET 的测定 血浆 ET 水平采用放免法,试剂盒购于北京东亚免疫技术研究所,血清 NO 水平采用硝酸还原酶法,试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

2.5 彩色多普勒超声测定血管内皮功能 选择清晨、空腹、未服用任何药物状态下进行,检查前至少平卧休息 10min。采用 ACUSON-128 型彩色多普勒二维超声显像仪和 7.0MHz 线阵探头,参照 Celermajer 等的方法^[2],受试者取仰卧位,室温控制在 25℃,取

右侧肘关节上 2~5cm 肱动脉段为靶血管,同时将血压计袖带缚于前臂肘关节下,同步记录肢体导联心电图,以 R 波判断心动周期的舒张末期,此时测肱动脉前后内膜间的距离,取 3 个心动周期的平均值为肱动脉内径。先测定静息状态下基础肱动脉内径,然后进行反应性充血试验评价内皮依赖性血流介导的舒张(flow mediated dilation, FMD)。即迅速将袖带充气加压至 300mmHg,持续 4min 后放气,在 60s 内测定肱动脉内径。再休息 15min,待肱动脉内径恢复至试验前状态后,舌下含化硝酸甘油 0.5mg,4min 后再次测定肱动脉内径,以评价非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张反应。测定过程中超声探头固定于同一位置,由同一人测定数据。反应性充血时和含化硝酸甘油后肱动脉内径变化以相对于静息状态下测定的血管内径变化的百分率表示。

3 统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据处理用 t 检验。

结 果

1 试验组治疗前后血脂水平的变化 见表 1。治疗前试验组各项血脂指标与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$);治疗后试验组血清 TG、TC、LDL-C、ApoB 水平较治疗前明显下降,血清 HDL-C、ApoA₁ 水平较治疗前明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);但除 HDL-C 外其他指标未达正常水平。

2 治疗前后血管内皮功能及 NO、ET 水平的变化 见表 2。试验组治疗前肱动脉内径基础值及含化硝酸甘油后肱动脉内径的变化与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$),而反应性充血时肱动脉内径的变化明显低于对照组($P < 0.01$);试验组治疗前血清 NO 水平低于对照组($P < 0.01$),血浆 ET 水平高于对照组($P < 0.01$)。

表 1 试验组治疗前后血脂的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG	TC	LDL-C	HDL-C	ApoA ₁	ApoB
		(mmol/L)				(g/L)	
试验	50	治疗前	$2.88 \pm 0.52^{\Delta\Delta}$	$6.76 \pm 1.02^{\Delta\Delta}$	$4.45 \pm 0.94^{\Delta\Delta}$	$1.18 \pm 0.36^{\Delta\Delta}$	$1.05 \pm 0.15^{\Delta\Delta}$
		治疗后	$2.38 \pm 0.58^{**\Delta\Delta}$	$5.34 \pm 0.96^{**\Delta}$	$3.51 \pm 0.87^{**\Delta\Delta}$	$1.33 \pm 0.42^*$	$1.22 \pm 0.17^{**\Delta\Delta}$
对照	50		1.62 ± 0.54	4.92 ± 0.71	2.66 ± 0.54	1.44 ± 0.30	1.33 ± 0.15
							0.85 ± 0.14

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 试验组治疗前后血管内皮功能及 NO、ET 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肱动脉内径			血清 NO ($\mu\text{mol/L}$)	血浆 ET (ng/L)
		基础值 (mm)	反应性充血 (%)	含化硝酸甘油后 (%)		
试验	50	治疗前	3.82 ± 0.92	$5.86 \pm 1.23^{\Delta}$	16.68 ± 6.64	$42.28 \pm 12.68^{\Delta}$
		治疗后	3.85 ± 0.95	$9.78 \pm 2.54^{*\Delta}$	18.46 ± 5.98	$51.86 \pm 13.86^{*\Delta}$
对照	50		3.83 ± 0.94	13.56 ± 4.62	18.84 ± 6.86	62.48 ± 16.87
						46.28 ± 15.62

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.01$

试验组于血脂康治疗后反应性充血时肱动脉内径的变化明显升高、血清 NO 水平明显升高、血浆 ET 水平明显降低($P < 0.01$);肱动脉内径基础值及含化硝酸甘油后肱动脉内径的变化与治疗前及对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

讨 论

本研究发现,血脂康治疗高脂血症患者 8 周,血清 TG、TC、LDL-C、ApoB 水平显著下降,血清 HDL-C、ApoA₁ 水平显著升高,肱动脉血流介导的血管舒张反应显著增加,血清 NO 水平明显升高、血浆 ET 水平明显降低。这说明血脂康不仅可降低高脂血症患者血脂水平,还可改善血管内皮功能。

近年来随着生活水平的提高,高脂血症或血脂异常的发生呈逐渐升高趋势,冠心病发病率、病死率也有所提高。降脂治疗已成为冠心病一级、二级预防的重要内容。研究表明高脂血症患者存在内皮依赖性血管舒张功能减弱,且血管内皮功能的损伤程度与血清胆固醇升高水平有关^[3]。应用无创性的彩色多普勒超声技术检测反应性充血时肱动脉内径的变化来评价血管内皮功能,是由 Celermajer 等首先提出^[2]的,反应性充血时血管内径的变化,反映的是内皮依赖性舒张功能,而含化硝酸甘油后血管内径的变化,反映的是内皮非依赖性舒张功能。大量研究表明,肱动脉内皮功能与冠状动脉内皮功能之间有良好的相关性。

HMG-CoA 还原酶抑制剂可降低血脂,改善内皮功能。血脂康的主要成分为 HMG-CoA 还原酶抑制剂,还含有多种不饱和脂肪酸和必需氨基酸。动物实验表明血脂康能抑制胆固醇的生成、LDL 的氧化修饰,使之对血管内皮功能的损伤作用降低,内皮功能得到改善^[4]。

决定内皮功能的基本因素是 NO 的产生、降解及其调节过程。内皮功能减退的标志是 NO 产生减少。HMG-CoA 还原酶抑制剂通过以下几种机制增加 NO 的产生,改善内皮功能:(1)LDL-C 使血管产生的超氧化物阴离子增加,超氧化物阴离子可导致 NO 的快速失活^[5],他汀类药物使内皮细胞产生超氧化物阴离子减少,使 NO 失活减少;(2)他汀类药物使内皮源性一氧化氮合成酶表达上调^[6];(3)直接激活内皮源性一氧化氮合成酶^[7];(4)他汀类药物抑制 Caveolin-1 的表达,而 Caveolin-1 可抑制一氧化氮合成酶的活性^[8]。血脂康是否有上述作用有待进一步研究。

ET 是血管内皮细胞分泌的迄今所知体内最强的缩血管物质。内皮细胞损伤是 ET 释放增加的一个重要机制。高脂血症可严重损伤内皮细胞的结构和功能,使 ET 释放增加。有研究表明^[9]:冠心病患者应用辛伐他汀降脂治疗,使血浆内皮素水平下降 30%。本研究对高脂血症患者应用血脂康进行降脂治疗,发现患者血浆 ET 水平较治疗前显著下降,说明内皮功能改善。

本研究应用肱动脉血流介导的血管舒张反应、血清 NO 水平、血浆 ET 水平 3 项指标评价血管内皮功能,发现血脂康不仅可降低高脂血症患者血脂水平,还可改善其内皮功能。至于血脂康改善内皮功能的具体机制,有待于今后进一步研究。

参 考 文 献

- 1 中华心血管病杂志编辑委员会血脂异常防治对策专题组.血脂异常防治建议.中华心血管病杂志 1997;25(3):169—172.
- 2 Celermajer DS, Sorensen KE, Gough VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111—1115.
- 3 Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1994;23:833—843.
- 4 徐伯平,程蕴琳,鲁 祥.血脂康对低密度脂蛋白体外氧化修饰的影响.中华内科杂志 1999;38(8):520—522.
- 5 Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. Circ Res 1995;77:510—518.
- 6 Laufs U, La Fata V, Plutsky J, et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. Circulation 1998;97:1129—1135.
- 7 Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang JZ, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. J Am Coll Cardiol 1999;33:234—241.
- 8 Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. HMG-CoA reductase inhibition promotes endothelial cell nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. Circulation 2000;103:113—118.
- 9 寿锡凌,贾中慧,陈新义,等.冠心病患者降脂治疗对血浆内皮素及胰岛素抵抗的影响.中国循环杂志 1998;13(3):137—139.

(收稿:2002-07-23 修回:2002-10-09)