

血脂康对不稳定型心绞痛患者血脂、血清氧化修饰低密度脂蛋白、C 反应蛋白和纤维蛋白原含量的影响

姚青海 崔长琮 王军奎 姚晓伟 廉姜芳

摘要 目的 探讨血脂康的调脂作用及其对不稳定型心绞痛患者血清氧化修饰低密度脂蛋白、C 反应蛋白、纤维蛋白原水平及预后的影响。方法 分别给予患高脂血症的不稳定型心绞痛患者血脂康(0.6g/次 每天 2 次)口服连续 2 个月、再半量服用 2 个月 血脂正常的 不稳定型心绞痛患者连续口服维生素 E 4 个月。比较入选时、治疗 1 个月末、2 个月末两组患者上述 3 项指标的血清值及血脂水平 对比两组患者 4 个月内终点事件发生率。结果 血脂康应用 1 个月后即可有效降低 TC、LDL-C 水平 2 个月后疗效进一步提高 其降低 TG、升高 HDL-C 在 2 个月后起效 与维生素 E 相比 血脂康应用 2 个月后可显著降低患者血清氧化修饰低密度脂蛋白、C 反应蛋白、纤维蛋白原水平 降低 4 个月内患者终点事件发生率。结论 血脂康具有良好调脂效果 且能抑制斑块内炎症的发展 有利于不稳定型心绞痛患者预后的改善。

关键词 血脂康 不稳定型心绞痛 氧化修饰低密度脂蛋白 C 反应蛋白 纤维蛋白原

Effect of Xuezhikang on Blood Lipids, Serum Oxidized Low Density Lipoprotein, C-reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Unstable Angina Pectoris YAO Qing-hai, CUI Chang-cong, WANG Jun-kui, et al *Department of Cardiology, the First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710061)*

Objective: To study the lipid regulatory effect of Xuezhikang (XZK) and its effects on serum oxidized low density lipoprotein (OX-LDL), C-reactive protein (CRP) and fibrinogen (FIB) in patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods:** UAP patients with hyperlipidemia were treated with XZK 0.6 g, orally taken, twice a day for 2 successive months followed by half dosage for 2 months. To UAP patients with normal blood lipids, Vit E was given orally for 4 months. Levels of blood lipids, OX-LDL, CRP, FIB at the time of entry, 1st and 2nd month of the therapeutic course were observed and end-point events in the two groups was compared. **Results:** XZK can reduce the serum level of total cholesterol, low density lipoprotein after being administered for 1 month, and the effect further elevated after 2 months. Its effect in lowering triglycerides and increasing high density lipoprotein initiated after 2 months administration. Compared with effect of Vit E, XZK can significantly lower the serum OX-LDL, CRP and FIB after 2 months administration, and reduce the end-point events in 4 months. **Conclusion:** XZK has good regulatory effect on blood lipids, it also can inhibit the development of inflammation in coronary plaque, therefore, is beneficial to the prognosis of UAP patients.

Key words Xuezhikang, unstable angina pectoris, oxidized low density lipoprotein, C-reactive protein, fibrinogen

血脂康是一种自红曲中提炼的国产调脂药物,目前研究表明该药对高脂血症患者疗效肯定,且具有保护血管内皮功能^[1]、增加内皮细胞纤溶储备的效果^[2]。本研究通过前瞻性调查方式,调查了血脂康对于不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者危险因素指标血清氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)及预后的影响。

临床资料

1 诊断标准 高脂血症诊断标准(1)胆固醇(TC) $\geq 5.98\text{mmol/L}$ (2)甘油三酯(TG) $\geq 2.2\text{mmol/L}$ (3)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)男性 $\leq 1.04\text{mmol/L}$,女性 $\leq 1.17\text{mmol/L}$ (4)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 3.36\text{mmol/L}$,符合上述一项或一项以上者诊断为高脂血症。不稳定型心绞痛的诊断参照

表 1 两组治疗前后血脂比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
血脂康	72	用药前	6.93±0.79	2.88±1.26	3.96±0.77	1.02±0.37
		用药 1 个月	5.76±0.63*	2.73±0.91	3.35±0.54*	1.15±0.49
		用药 2 个月	4.20±1.57**	2.26±1.11*	2.75±0.71**	1.36±0.31*
维生素 E	31	用药前	4.22±0.27	1.76±0.38	2.99±0.33	1.44±0.15
		用药 1 个月	4.37±0.45	1.69±0.24	2.84±0.46	1.50±0.22
		用药 2 个月	4.26±0.50	1.73±0.29	3.05±0.27	1.52±0.37

注:与本组用药前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Braunwald 制定的 UAP 诊断标准^[3]。

2 临床资料 不稳定型心绞痛患者 160 例均选自本院 1999 年 6 月—2002 年 3 月门诊及住院患者。因各种原因未能完成实验者 57 例,实际入选病例 103 例。其中男 69 例,年龄为 42~77 岁,女 34 例,年龄 50~73 岁。自发性心绞痛患者 42 例,初发性劳累性心绞痛 28 例,恶化性心绞痛 17 例,变异性心绞痛 10 例,梗塞后心绞痛患者 6 例。经冠状动脉造影证实者 56 例,各患者入选时均除外急慢性感染、免疫系统疾病、肿瘤、风湿及类风湿疾患。不稳定型心绞痛患者按上述标准分为高脂血症(血脂康)组,共 72 例,其中男 52 例,女 20 例,平均年龄(60.0±14.5)岁,病程 1~6 个月,血脂正常(维生素 E)组 31 例,男 17 例,女 14 例,平均年龄(63.0±13.2)岁,病程 3 周~7 个月。高脂血症组自发性心绞痛、初发性劳累性心绞痛、恶化性心绞痛、变异性心绞痛、梗塞后心绞痛患者分别为 29 例、17 例、12 例、6 例、4 例,血脂正常组分别为 13 例、11 例、5 例、4 例、2 例。经统计学分析两组患者以上基础临床特征差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 入选患者于 3 天前停用其他降脂药物,高脂血症患者予血脂康(主要成分红曲,胶囊制剂,0.3g/粒,由北京北大维信生物科技有限公司提供,批号 951002),0.6g/次,早晚饭后各服 1 次,连续 2 个月,血脂恢复正常者减半量或隔日服,持续 2 个月。血脂正常组仅服维生素 E 0.1g/次,2 次/日,连续用 2 个月,后改为每日 1 次,持续 2 个月。其余药物如硝酸酯、血管紧张素转化酶抑制剂等不受限制。

2 血清 OX-LDL、CRP、FIB 检测 入选患者分别于入选前、用药 1 个月末、2 个月末采血进行 OX-LDL、CRP、FIB 检测。高脂血症患者血脂测定,具体程序如下:抽取空腹静脉血 10ml,分装于 3 个备用试管中,其中一试管加入抗凝剂及抗氧化剂,以化验 OX-LDL。将上述标本摇匀后留用 4℃保存。CRP、OX-LDL 均采用化学发光法测定。CRP 试剂盒由美国 DPC 公司提供,OX-LDL 试剂盒由上海荣盛公司提供,血脂分析采用常规生化方法。

3 患者随访 对于上述入选患者于入选 4 个月内

进行随访,调查两组患者终点事件发生率。终点事件为急性心肌梗塞、心源性猝死。

4 统计学方法 患者血脂水平、血清 OX-LDL、CRP、FIB 值比较采用 t 检验,各组终点事件发生率比较采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组治疗前后血脂比较 见表 1。血脂康应用 1 个月后即可有效降低 TC、LDL-C 水平,2 个月后效果较 1 个月时显著提高,而其降低 TG、升高 HDL-C 在 2 个月后起效。维生素 E 组上述各指标无显著改变。

2 两组用药前后血清 OX-LDL、CRP、FIB 值比较 见表 2。血脂康组应用 1 个月 OX-LDL、CRP 水平即降低($P < 0.05$),2 个月末效果更为显著($P < 0.01$);应用 2 个月后,FIB 水平也明显降低($P < 0.05$)。维生素 E 应用 2 个月后,可降低 OX-LDL 水平($P < 0.05$),但对于 CRP、FIB 无影响($P > 0.05$)。用药前与维生素 E 组比较,血脂康组的 OX-LDL 水平较高($P < 0.05$),其余指标两组差异无显著性($P > 0.05$);1 个月末两组上述各指标水平差异无显著性($P > 0.05$);应用 2 个月后血脂康组上述各指标血清学水平均低于维生素 E 组($P < 0.05$)。

表 2 两组用药前后血清 OX-LDL、CRP、FIB 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药时间	OX-LDL ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)	FIB (g/L)
血脂康	72	用药前	1342±424 [△]	24.6±9.8	3.96±1.12
		用药 1 个月	1059±336*	20.3±9.1*	3.74±1.75
		用药 2 个月	719±264** [△]	18.3±8.2** [△]	3.46±1.20* [△]
维生素 E	31	用药前	1123±446	23.7±12.5	3.87±1.03
		用药 1 个月	983±296	22.9±10.4	3.79±1.20
		用药 2 个月	834±337*	23.3±13.7	3.65±0.87

注:与本组用药前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与维生素 E 组同期比较,[△] $P < 0.05$

3 两组患者随访结果比较 4 个月内血脂康组 9 例患者发生急性心肌梗塞,另有 1 例患者发生心源性猝死,终点事件发生率 14%。维生素 E 组患者中有 9 例急性心肌梗塞,无心源性猝死发生,终点事件发生率 29%,明显高于血脂康组($P < 0.01$)。

讨 论

血脂康是一种从红曲中提炼的纯天然的调脂中药。药理分析表明:血脂康含有肝脏生成的胆固醇合成早期限速酶——HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀以及多种不饱和脂肪酸和锌、硒等微量元素成分,对于高脂血症患者疗效肯定。但该药对不稳定型心绞痛患者炎症指标及预后的影响尚未见诸报道。

不稳定型心绞痛属于急性冠脉综合征的一种,患者病情发展往往会演化为急性心肌梗塞、恶性心律失常甚至心源性猝死。关于不稳定型心绞痛的最新机制,Ross 等于 1999 年首次提出了急性冠脉综合征的炎症学说,即在稳定斑块向易损斑块的过渡中,全身或血管壁局部的炎症起着至关重要的作用,炎症程度决定了斑块的稳定程度^[4]。所以能有效抑制相关炎症的药物或措施将有利于遏制或延缓不稳定型心绞痛患者的病情发展。CRP 是反映炎症程度的可靠指标。Ridker 等^[5]报道急性心肌梗塞患者大规模调查显示“CRP 浓度与冠状动脉粥样硬化严重程度呈正比”。OX-LDL 是 LDL 中不饱和脂肪酸双键在氧自由基(OFR)作用下形成的过氧化物,与清道夫受体结合后,可通过损伤内皮细胞、促进循环单核巨噬细胞向血管壁的浸润及泡沫细胞形成等多种途径促进斑块向不稳定方向发展。CRP、OX-LDL 是反映冠状动脉粥样硬化严重程度的可靠指标^[6]。纤维蛋白原既可反映患者凝血机制,也是重要的炎性指标。以上三种因素既是不稳定型心绞痛形成的关键性物质,又是反映患者病情变化的重要标志。

本研究显示血脂康不仅能有效降低高脂血症患者 TC、LDL-C、TG 水平,而且能升高 HDL-C 水平,但以降低 TC、LDL-C 为主,这与以前的实验结果相似^[7]。表 2 表明连续服用血脂康 2 个月后能有效降低上述各危险因素血清水平,而随访证实长期服用血脂康能

显著减少不稳定型心绞痛患者急性心肌梗塞等事件的发生,改善不稳定型心绞痛患者的预后。血脂康上述效果可能与下列机制有关:(1)抗炎作用:他汀类药物是目前证实的唯一具有抗斑块内炎症作用的药物,而血脂康中含有洛伐他汀成分。(2)调脂作用:可有效降低 LDL-C、升高 HDL-C,从而减少胆固醇在血管壁沉积、加强已沉积胆固醇的反向转运。(3)抗氧化作用:该药中的不饱和脂肪酸、硒等微量元素参与抗氧化过程,可减少血中 LDL-C 氧化和 OX-LDL 生成。所以对于冠心病不稳定型心绞痛患者,尤其是高胆固醇血症患者,提倡尽早、长期应用。血脂康的内皮保护、提高纤溶、抑制炎症作用与其调脂作用是否存在相关关系尚待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 李国年, 欧阳森, 彭道地, 等. 血脂康降脂作用与血清一氧化氮关系的研究. 临床心血管病杂志 2002 ;18(4): 169—170.
- 2 俞虹, 崔燕玲, 王素英, 等. 血脂康对冠心病并发高脂血症患者纤溶功能的影响. 中国煤炭工业医学杂志 2002 ;5(1): 61—62.
- 3 Braunwald E. Unstable angina——A classification. Circulation 1989 ;80(2): 410—414.
- 4 Ross R. Atherosclerosis——an inflammatory disease. N Engl J Med 1999 ;14 34(2): 115—126.
- 5 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effect of pravastatin on plasma concentration of C reaction protein. Circulation 1999 ;100: 230—235.
- 6 姚青海, 崔长琼, 张继才, 等. 冠心病患者病变程度与血清氧化修饰的低密度脂蛋白、C-反应蛋白的关系. 临床心血管病杂志 2002 ;18(11): 559—561.
- 7 刘红珍, 吉非罗齐、血脂康、甘糖酯治疗高甘油三酯血症临床疗效比较. 临床中老年保健 2002 ;5(1): 42.

(收稿 2003-01-17 修回 2003-07-20)

《中国中医急症》杂志 2004 年征订启事

《中国中医急症》杂志(2004 年起由中华中医药学会主办、国家中医药管理局主管)为全国性中医学术期刊,国内外公开发行。本刊以推动中医急症学术进步为宗旨,报道中医、中西医结合治疗急症的新进展、新技术、新成果,适于中医及中西医结合医疗、教育、科研人员阅读。杂志设有专家论坛、临床研究、必备中成药、证治探讨、理论研讨、文献研习、名医精粹、实验研究、述评、综述、临床报道、临证经验、护理等栏目。《中国中医急症》杂志 2004 年起改为月刊,国际大 16 开本,每期 64 页,定价 4.00 元,全年定价 48.00 元,邮局订阅代号:78-98,也可直接汇款至编辑部订阅。联系人:安浚;地址:重庆市渝中区北区路 1 号;邮编:400013;电话:023-63521390,63534375;传真:023-63513369。