

泰脂安与普伐他汀对老年冠心病患者 血管内皮功能影响的比较

戚本玲¹ 成 蓓¹ 张俏红²

摘要 目的 通过观察泰脂安与普伐他汀对老年冠心病患者血管内皮功能的影响,进一步阐明泰脂安的抗动脉粥样硬化作用,为其应用于冠心病的预防提供理论依据。**方法** 78 例老年冠心病患者,随机分为泰脂安组(39 例)及普伐他汀组(39 例),运用无创超声检查技术,观察用药前后的颈动脉内-中膜厚度(IMT)及肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)的变化,同时,检测血清一氧化氮(NO)及血浆内皮素-1(ET-1)的浓度变化。**结果** 治疗后泰脂安组,IMT 由 (1.21 ± 0.17) mm 降至 (0.91 ± 0.13) mm, FMD 由 $(5.02 \pm 0.58)\%$ 上升为 $(8.97 \pm 0.39)\%$, ET-1 由 (95.93 ± 19.41) ng/L 降至 (49.35 ± 53.27) ng/L, NO 由 (42.56 ± 14.12) μ mol/L 上升至 (69.84 ± 21.96) μ mol/L, 差异均有显著性 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 普伐他汀组, IMT 由 (1.25 ± 0.21) mm 降至 (0.88 ± 0.32) mm, FMD 由 $(4.90 \pm 0.37)\%$ 上升为 $(8.12 \pm 0.25)\%$, ET-1 由 (89.35 ± 10.02) ng/L 降至 (47.96 ± 11.05) ng/L, NO 由 (51.71 ± 9.39) μ mol/L 上升至 (72.93 ± 16.51) μ mol/L, 差异均有显著性 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 泰脂安能够明显改善老年冠心病患者血管内皮功能,具有与普伐他汀相似的抗动脉粥样硬化的作用。

关键词 泰脂安;血管内皮功能;冠心病;老年

Comparison of Effects of Taizhi'an Capsule and Pravastatin on Vascular Endothelial Function in Senile Patients with Coronary Heart Disease Qi Ben-ling, CHENG Bei, ZHANG Qiao-hong *Department of Geriatrics, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430022)*

Objective To explore the anti-atherosclerosis effect of Taizhi'an Capsule (TZA) for providing a theoretical base of its application in preventing coronary heart disease (CHD), by way of observing the effects of TZA and pravastatin (PVT) on vascular endothelial function in senile patients with CHD. **Methods** seventy-eight Senile patients with CHD were randomly divided into the TZA group and the PVT group, 39 in each group. Changes of carotid arterial intima-media thickness (IMT) and brachial arterial endothelium dependent diastolic function (FMD) before and after treatment were observed by non-invasive ultrasound test technique, and levels of serum nitric oxide (NO) and plasma endothelin-1 (ET-1) were determined as well. **Results** After TAZ treatment, IMT decreased from 1.21 ± 0.17 mm to 0.91 ± 0.13 mm, FMD increased from $5.02 \pm 0.58\%$ to $8.97 \pm 0.39\%$, ET-1 lowered from 95.93 ± 19.41 ng/L to 49.35 ± 53.27 ng/L, and NO enhanced from 42.56 ± 14.12 μ mol/L to 69.84 ± 21.96 μ mol/L; after PVT treatment, the corresponding changes were 1.25 ± 0.21 mm to 0.88 ± 0.32 mm, $4.90 \pm 0.37\%$ to $8.12 \pm 0.25\%$, 89.35 ± 10.02 ng/L to 47.96 ± 11.05 ng/L and 51.71 ± 9.39 μ mol/L to 72.93 ± 16.51 μ mol/L, all the changes were statistically significant. **Conclusion** TZA can obviously improve the vascular endothelial function in old patients with CHD, which has the anti-atherosclerosis effect similar to that of PVT.

Key words Taizhi'an capsule; endothelial function; coronary heart disease; senile

近年的大量研究认为,调脂药物能减少心血管事

件发生,比较肯定的机制是降低胆固醇水平,另一个可能机制是改善血管内皮功能。3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂对血管内皮功能改善的作用已经得到大量的研究证实。

泰脂安是以中药女贞子的叶为原料,提取其有效

作者单位:1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院老年病科(武汉 430022);2. 广东省梅州市第三人民医院超声检查室

通讯作者:戚本玲, Tel: 027 - 85726091, E-mail: qibenling@yahoo.

成分三萜类化合物,主要成分为熊果酸,现代药理研究显示,女贞子叶乙醇提取物能降低总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),并能显著减少兔主动脉粥样硬化斑块面积,发挥其抗动脉硬化的作用,有关其对血管内皮功能影响的临床研究尚未见报道,本研究基于此,进行了泰脂安与普伐他汀降脂治疗对老年冠心病患者血管内皮功能影响的比较研究。

资料与方法

1 研究对象 所有试验对象均为 2003 年 1—9 月在我院门诊及住院的冠心病患者,符合 1979 年 WHO 关于缺血性心脏病的命名和诊断标准,共入选病例 78 例。78 例按随机数字表法分为泰脂安组 39 例和普伐他汀组 39 例。泰脂安组男 31 例,女 8 例;年龄 65~75 岁,平均 (72.4 ± 8.3) 岁;其中稳定型心绞痛 28 例,急性冠脉综合征 11 例;体重指数 25.69 ± 2.94 ;吸烟人数为 23 例,吸烟时间 1~11 年,平均为 (5.2 ± 2.3) 年。普伐他汀组男 34 例,女 5 例。年龄 64~72 岁,平均 (70.5 ± 6.9) 岁;其稳定型心绞痛 30 例,急性冠脉综合征 9 例;体重指数 27.08 ± 2.85 ;吸烟人数为 25 例,吸烟时间 0.5~12 年,平均为 (6.1 ± 2.9) 年。两组间年龄和吸烟人数均衡可比。所有入选病例均无肥胖症、甲状腺疾病、肝肾疾病、高血压、糖尿病及脑血管病史。所有患者治疗前 3 个月均未服用降脂药物及未使用肝素,均服用小剂量阿司匹林。

2 治疗方法 冠心病患者原有治疗在试验期间保持不变,所有研究对象的饮食习惯及生活方式不变。泰脂安组每日给予泰脂安(三九黄石制药厂生产,每粒 0.3g),每次 3 粒口服,每天 3 次,连续服药 3 个月。普伐他汀组每人每晚给予普伐他汀(中美上海施贵宝公司生产)10mg 口服,连续服药 3 个月。所有受试对象均于用药前后分别测定血浆内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO),以及观测肱动脉血管内皮依赖性舒张功能及颈动脉内-中膜厚度(intima-media-thicker, IMT)。

3 颈动脉超声检查 IMT 的测量采用 ALT HDI 5000 型全数字化彩色多普勒超声仪,探头中心频率 7.0MHz,患者仰卧,在右颈总动脉分叉近端 1cm 处沿血管长轴进行测量。管腔内膜表面到中膜与外膜交界面之间的垂直距离即为 IMT。在此处及其前后 1cm 处测 3 次,计算平均厚度(mIMT)。内径(D)的测量以前后壁内膜界面间距为准,并在心室收缩末期测量,并计算 IMT 与 D 的比率。

4 非创伤性的血管内皮功能测定 采用文献^[1]方法。本项检查在华中科技大学同济医学院心血管病研究所影像科完成。在安静的暗室内进行。被检者禁食、禁烟检查。检查前至少平卧休息 10min,并停用所有药物。肱动脉检测使用惠普公司超声诊断仪,探头频率 7.0MHz。选择肘关节上 2~15cm 的一段较直的肱动脉,取其纵切面,以检查者中指指尖至探头的距离作为定位标准,调节增益及图像的密度,将图像限定在 20mm×20mm×20mm 的视窗内,测定肱动脉内径(d, mm),对每个被检查者采集 4 个图像,包括基础图像,反应性充血图像,恢复图像,硝酸甘油扩张图像。受试者平躺 10min 后测其肱动脉的基础图像(BAS1),探头与血管成 60°角,取血管中心的 1.5mm 为取样容积。上臂以血压计充气带,保持其收缩压高于 60mmHg,持续 5min,测反应性充血图像,即流量介导的血管扩张(FMD),在放松充气带后 90s 内取二维图像测血管内径并测流速。休息 10~15min 后使血管恢复,测恢复图像(BAS2)。舌下含服 0.6mg 硝酸甘油,3~5min 后测硝酸甘油扩张图像(GTN)。内皮依赖性扩张百分率 $FMD(\%) = (FMD - BAS1) / BAS1 \times 100\%$ 。非内皮依赖性扩张百分率 $GTN(\%) = (GTN - BAS2) / BAS2 \times 100\%$ 。整个试验由同一经验丰富的超声医生进行单盲操作。

5 ET-1 和 NO 的测定 ET-1 采用放射免疫法测定,试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供,取空腹血抗凝,分离血浆检测。NO 采用硝酸还原酶法测定,试剂盒由南京聚力生物医学工程研究所提供,离心后取血清检测。所有检测严格按说明书操作。

6 血脂浓度的测定 采用全自动生化分析仪测定 TC、TG、HDL-C,并根据 Friedewald 公式求出 LDL-C。

7 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用配对 t 检验进行分析。统计数据用 SPSS 10.0 分析软件。

结 果

1 两组治疗前后血脂及 IMT、IMT/D 的比较 见表 1。治疗后两组 TC、TG 及 LDL-C 水平明显下降($P < 0.01$),HDL-C 明显上升,颈动脉 IMT 及 IMT/D 明显下降($P < 0.01$)。

2 两组治疗前后血管内皮功能及 ET-1、NO 浓度变化的比较 见表 2。治疗后两组 FMD 明显增加($P < 0.05$),但血管内径及 GTN 无明显变化,也即内皮依赖性的舒张功能明显改善。同时,ET-1 减少($P < 0.05$),而 NO 增加($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后血脂及 IMT、IMT/D 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG	HDL-C	LDL-C	IMT	IMT/D
			(mmol/L)				(mm)	(%)
泰脂安	39	治前	6.87 ± 0.96	3.52 ± 0.68	1.09 ± 0.43	4.91 ± 0.75	1.21 ± 0.17	13.91 ± 4.95
		治后	4.21 ± 0.21 *	1.19 ± 0.11 *	1.19 ± 0.06 *	3.44 ± 0.12 *	0.91 ± 0.13 *	10.16 ± 2.09 *
普伐他汀	39	治前	6.73 ± 0.75	3.09 ± 0.54	1.16 ± 0.48	4.75 ± 0.93	1.25 ± 0.21	12.05 ± 3.72
		治后	4.48 ± 0.07 *	1.37 ± 0.15 *	1.43 ± 0.45 *	3.67 ± 0.09 *	0.88 ± 0.32 *	10.03 ± 2.14 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后血管内皮功能及 ET-1、NO 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		d(mm)	FMD(%)	GTN(%)	ET-1(ng/L)	NO(μmol/L)
泰脂安	39	治前	3.64 ± 0.67	5.02 ± 0.58	12.35 ± 2.27	95.93 ± 19.41	42.56 ± 14.12
		治后	3.79 ± 0.61	8.97 ± 0.39 *	11.93 ± 3.09	49.35 ± 13.27 *	69.84 ± 21.96 *
普伐他汀	39	治前	3.89 ± 0.63	4.90 ± 0.37	12.06 ± 2.13	89.35 ± 10.02	51.71 ± 9.39
		治后	3.88 ± 0.61	8.12 ± 0.25 *	11.22 ± 2.19	47.96 ± 11.05 *	72.93 ± 16.51 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

讨 论

正常生理状态下,内皮细胞可分泌多种血管活性物质,调节血管收缩与舒张,其中,NO 与前列环素可促进血管舒张,而 ET-1、凝血噁烷 A₂ 等收缩血管。内皮损害时,NO 与前列环素释放减少,而 ET-1、凝血噁烷 A₂ 等缩血管物质释放增多。

血管内皮功能失调是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)病理过程的一个早期改变,主要表现为内皮依赖性舒张功能障碍。内皮依赖性舒张是指内皮细胞在肱动脉血流迅速增加时生成一些舒张物质,主要为 NO 引起血管舒张。肱动脉血流介导的舒张功能成为评价内皮功能的主要生物学指标^[1]。本研究采用的是反应性充血的生理刺激,观察到的动脉管径变化反应了血管内皮依赖性舒张功能的状况。

在 AS 斑块形成之前即可出现动脉内—中膜增厚。外周动脉管壁 IMT 可定量评价高危人群动脉粥样硬化的发病情况,通常被认为 AS 发展的指标。颈动脉 IMT 增厚也是一种反映早期动脉粥样硬化的指标。IMT 的改变早于斑块的发生^[2]。颈动脉 IMT 增厚与冠状动脉粥样硬化密切相关。

众所周知,血管内皮功能失调是动脉粥样硬化病理过程的一个早期改变。因此,保护血管内皮功能是近年来冠心病防治研究的热点。近 30 年来,国内外的大量研究证实,高胆固醇血症时血管内皮功能受损是动脉粥样硬化的主要危险因素,应用他汀类调脂药物可显著降低冠心病事件的发生率和死亡率。其作用机制除他汀类药物能改善血脂代谢外,还与降低血小板血栓形成、改善血管内皮功能和稳定斑块的降脂作用有密切关系^[2-4]。血管内皮功能不全的发生常常先于动脉斑块的发生,一旦发生心肌梗死,则肯定内皮功能受损,胆固醇水平中等的心肌梗死存活者用普伐他汀

治疗的价—效比优于其他治疗^[5]。早期应用普伐他汀能显著改善血管内皮功能并且减慢动脉粥样硬化的进展^[6],在冠心病的预防中起着重要的作用。他汀类降脂药在降脂的同时能明显改善老年高胆固醇患者的流量介导的血管扩张^[7]。在胆固醇与复发事件试验(CARE)研究中提示普伐他汀可早期显著地减少诸多心肌梗死后的心血管事件^[3]。本研究的结果显示,老年冠心病患者经普伐他汀治疗后,TC、TG 及 LDL-C 明显降低,HDL-C 明显升高。NO 水平升高,ET-1 水平降低,血管内皮依赖性舒张功能得到明显改善。

AS 的发生和发展与血管内皮细胞功能密切相关。血管内皮细胞通过合成释放多种血管活性物质,维持血管舒张、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖和移行、减少胶原纤维及弹力纤维的生成,对血管壁起重要的保护作用^[3]。血管内皮的完整性对于维持血管正常的舒缩功能至关重要,内皮损伤或功能障碍可诱使内皮和血管平滑肌细胞(VSMC)合成分泌多种生物活性物质,对 AS 产生重要影响。ET 是由内皮合成分泌的最重要的缩血管物质之一,而 NO 则是内皮合成和分泌的最重要的扩血管物质之一,两者在 AS 形成过程中的作用截然不同,ET 可刺激血管组织合成释放白介素-1(IL-1)、血小板衍化生长因子(PDGF)和 Ang II,促使合成表型的 VSMC 分裂,诱导原癌基因 c-fos、c-myc mRNA 表达,NO 的作用则与之相反,二者发挥着拮抗作用。本研究结果可见泰脂安与普伐他汀作用相似,在降脂的同时,具有降低 ET-1 水平,提高 NO 水平,明显改善老年冠心病患者内皮依赖性舒张功能,并使颈动脉内—中膜厚度变薄,表明对内皮功能有一定的保护作用,可能是其防治 AS 的机理之一^[8-11]。泰脂安作为一种天然的调脂药,有效而又安全,且无不良反应,具有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch NM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111—1115.
- 2 Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:106—112.
- 3 Sack FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001—1009.
- 4 Amtz HR, Wunderlich W, Schnitzer L, et al. The decisive importance of cholesterol lowering therapy for coronary lesions and clinical course immediately after an acute coronary event: short and long term results of a controlled study. *Circul* 1998; (Suppl 1):1—45,222.
- 5 Tsevat J, Karen MPH, Kuntz SCD, et al. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J* 2001; 141 (5): 727.
- 6 Silva EP, Fonseca FA, Ihara SS, et al. Early benefits of pravastatin to experimentally induced atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39(3):389—395.
- 7 Stein JH, Carlsson CM, Papcke-Benson K, et al. The effects of lipid-lowering and antioxidant vitamin therapies on flow-mediated vasodilation of the brachial artery in older adults with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1806—1813.
- 8 Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, et al. Effect of the Angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens* 2000;35:501.
- 9 Stefano T, Agostino V, Lorenzo G, et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1379—1386.
- 10 Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertension treatment or small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertens* 1995; 25: 474—481.
- 11 Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23(8):S30—32.

(收稿:2003-10-29 修回:2004-02-01)

《中西医结合变态反应病学》出版

变态反应病是一类具有特殊发病机制和性质的常见病、多发病,遍布临床各科,已有资料揭示该病的发病率呈增长趋势,正日益受到医学界的重视。临床实践证明中、西两种医学对诊断和治疗变态反应病及变态反应相关性疾病各有优势,特别是针对某些目前西医尚无确切疗效的疾病,合理采用中西医结合治疗,可取得明显优于单独西医或中医治疗的更好效果。最近由人民卫生出版社出版发行了陈小峰主编的《中西医结合变态反应病学》,该书首次从中西医结合角度为读者提供变态反应学知识,较全面阐述中医学及中西医结合对常见变态反应病的认识,较系统地总结近些年来中西医诊治常见变态反应病的经验,参考了大量国内、外文献和资料,编写内容上力求反映本领域中的新理论、新进展和新技术。该书还注意弘扬祖国传统医学之特长,汲取传统疗法之精华,注重理论联系实际,以常见变态反应病的中西医诊断和治疗为重点,侧重于实用,为临床医师从事变态反应病实践和提高治疗效果提供必需的参考资料。

随着科学技术的进步,治疗变态反应病及变态反应相关性疾病的新方法和新药物不断涌现,对一些变态反应病及变态反应相关性疾病已能较好地控制,但同时也面临一些新的问题,如新型抗组胺药所产生的尖端扭转型室性心律失常;又如虽然对哮喘患者的气道炎症采取了以吸入糖皮质激素为主的新的主动抗炎治疗措施,但支气管哮喘的发病率和病死率仍未见降低。因此,研究开发新型、高效、安全的药物仍然是防治变态反应疾病的一个重要方面。该书还广泛收集和筛选了一些对变态反应病临床有效和(或)实验研究有效的中药和方剂供读者临床选用或研究开发时参考,是从事中西医结合变态反应学教学和研究有价值的参考书。