

# 连豆清脉方对冠心病患者血浆致动脉粥样硬化指数及高敏 C 反应蛋白的影响

朱红俊<sup>1</sup> 陆 曙<sup>1</sup> 苏 伟<sup>1</sup> 龚少愚<sup>1</sup> 张志斌<sup>2</sup> 李 萍<sup>2</sup>

**摘要** **目的** 观察连豆清脉方对冠心病患者血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)和高敏C反应蛋白(hs-CRP)的干预作用。**方法** 将68例冠心病患者,随机分为连豆清脉方治疗组(简称观察组,35例)和标准治疗组(简称标准组,33例),两组均进行冠心病标准化治疗,其中观察组加用连豆清脉方(由连翘、黄连、野料豆、赤芍、莱菔子等组成,本院制剂室统一配制,每剂煎250 mL,每日两次口服,疗程2周),检测治疗前后甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,计算AIP;并观察hs-CRP、外周血白细胞(PBL)变化。**结果** 治疗前标准组和观察组TG、LDL-C、HDL-C及AIP,hs-CRP、PBL差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前比较,治疗后标准组AIP、TG均升高,hs-CRP、PBL均下降,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而LDL-C、HDL-C下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组则各项指标均较治疗前下降( $P<0.05$ ),其中AIP、TG以及hs-CRP、PBL明显低于标准组( $P<0.05$ )。**结论** 连豆清脉方可以同时降低冠心病患者LDL-C浓度和AIP,增加LDL-C颗粒直径,并进一步降低hs-CRP、PBL,具有抗动脉粥样硬化、抗炎作用。

**关键词** 连豆清脉方;冠心病;血浆致动脉粥样硬化指数;超敏C反应蛋白

**Effect of Liandou Qingmai Recipe on Atherogenic Indices of Plasma and High-sensitivity C-reactive Protein in Patients with Coronary Heart Disease** ZHU Hong-jun, LU Shu, SU Wei, et al *Department of Cardiology, Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu (214001)*

**ABSTRACT** **Objective** To observe the intervention effects of Liandou Qingmai Recipe (LQR) on atherogenic indices of plasma (AIP) and high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) level in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** Sixty-eight CHD patients were randomly assigned to two groups, 35 patients in the treatment group and 33 in the control group, all were treated by the regular CHD treatment, but to patients in the treatment group, LQR was given additionally. AIP value was calculated before and after treatment through measuring plasma levels of triglyceride (TG), high-density and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C and LDL-C). Besides, the levels of hs-CRP and peripheral blood leucocyte (PBL) were observed as well. **Results** No significant difference existed between groups in all the detected parameters before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, levels of LDL-C, HDL-C, hs-CRP and PBL lowered significantly in the control group, but the changes of AIP and TG were insignificant ( $P>0.05$ ); while in the treatment group, all the parameters lowered significantly, with the levels of AIP, TG, hs-CRP and PBL significantly lower than those in the control group respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusion** LQR can decrease levels of AIP and hs-CRP in CHD patients, amplify the diameters of LDL-C granule, and further lower hs-CRP and PLB levels, showing anti-atherosclerosis and anti-inflammation effects.

**KEYWORDS** Liandou Qingmai Recipe; coronary heart disease; atherogenic index of plasma; high-sensitivity c-reactive protein

血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein

cholesterol, LDL-C)的浓度是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的一个重要因素,浓度越高沉积速度越快,越容易发生AS。动物实验显示,LDL-C $<80$  mg/L时则较难诱导AS的产生<sup>[1]</sup>。LDL-C的颗粒大小则是另一个重要因素,Lamarche B等<sup>[2]</sup>研究表明,LDL-C颗粒大小与发生冠心病危险性相关,LDL-C直径每减少

基金项目:江苏省中医药管理局资助项目(No. HZ07097)

作者单位:1. 南京中医药大学无锡附属医院心内科(江苏 214001);

2. 江苏省无锡市中医研究所

通讯作者:陆 曙, Tel: 0510-82723081 转 2131, E-mail: z7h6j@

163.com

0.65 nm,冠心病危险增加 35%。但是,传统 LDL-C 颗粒直径的检测方法为梯度离心法和梯度凝胶电泳法,在常规的临床实验室不能检测,限制了临床应用。Dobiášová M 等<sup>[3]</sup>在 2001 年通过大样本的研究,发现血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)数值与 LDL-C 颗粒大小呈明显负相关,可直接反映受试者 AS 发生的危险性,是一个能反映 AS 严重程度和评估疗效的临床指标。炎症反应则是冠心病发生、发展的另一个重要机制。本研究观察连豆清脉方对冠心病患者的 AIP 和高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)的干预作用,发现连豆清脉方可以降低 AIP 及 hs-CRP 等,现报道如下。

## 资料与方法

1 冠心病的诊断标准 参照 WHO 缺血性心脏病的命名与诊断标准<sup>[4]</sup>。

2 纳入标准 满足诊断标准且符合以下标准之一:陈旧性心肌梗死或血流动力学稳定的急性心肌梗死患者,有临床症状且运动平板试验阳性,冠状动脉造影术发现至少 1 支血管或至少 1 处血管狭窄超过 60%。并签署知情同意书。

3 排除标准 血流动力学不稳定的不稳定性心绞痛及急性心肌梗死者,严重心律失常者,合并有其他严重心脏疾病,重度肝、肾功能不全,严重肺、脑等原发疾病,精神病者,拒绝签署知情同意书者。

4 一般资料 68 例均为 2007 年 6 月—2009 年 7 月在南京中医药大学无锡附属医院心血管病科住院的冠心病患者,按照随机数字表分为连豆清脉方治疗组(简称观察组)和标准治疗组(简称标准组),其中观察组 35 例,男 15 例,女 20 例;年龄 51~87 岁,平均(72.09±8.29)岁;病程 2 h~28 年,平均(8.42±10.92)年;标准组 33 例,男 15 例,女 18 例;年龄 54~86 岁,平均(71.94±8.32)岁;病程 1 h~40 年,平均(7.31±11.81)年;两组年龄、性别及病程差异比较,均无统计学意义。

5 治疗方法 两组均进行规范化的标准治疗,包括硝酸酯类药物(如单硝酸异山梨酯片 20 mg,每天 2 次;硝酸异山梨酯 5~10 mg,每天 3 次;硝酸甘油根据

病情使用);阿司匹林(100~300 mg,每天 1 次),他汀类调脂药物(如阿托伐他汀钙片 10~20 mg,每天 1 次;氟伐他汀钠胶囊 40 mg,每晚 1 次口服),血管紧张素转换酶抑制剂(贝那普利片 10 mg,每天 1 次;培哚普利片 4 mg,每天 1 次);无禁忌症时使用 β 受体阻滞剂(美托洛尔片 6.25~100 mg,每天 2 次;比索洛尔片 2.5~5 mg,每天 1 次),均为全程长期使用;两组间标准治疗所用药物的品种、剂量、疗程相同。观察组在标准治疗基础上加用连豆清脉方(组成:连翘 15 g 黄连 3 g 野料豆 15 g 赤芍 10 g 莱菔子 10 g 等,由本院制剂室统一配制),每剂煎 250 mL,每日 2 次口服,疗程 2 周。

## 6 观察指标与检测方法

6.1 甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 hs-CRP 浓度检测 患者均在入院及治疗 2 周后次日凌晨抽取空腹血,采用 Roehe Modulr P800 型全自动生化检测仪,并计算 AIP[AIP =  $\log(TG/HDL-C)$ ]<sup>[3]</sup>。

6.2 治疗前后外周血白细胞(peripheral blood leucocyte, PBL)测定,采用全自动血细胞计数仪。

7 统计学方法 所有数据采用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;疗效分析组间比较采用两独立样本的双侧 Student-*t* 检验,组内治疗前后比较采用配对样本的双侧 Student-*t* 检验,显著性水平  $\alpha = 0.05$ 。

## 结 果

1 连豆清脉方对血脂(TG、LDL-C、HDL-C)及 AIP 的影响(表 1) 治疗前,两组间 AIP、TG、LDL-C、HDL-C 均值差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,治疗后标准组 AIP、TG 均值升高,但无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 LDL-C、HDL-C 均值下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组则各项指标均较治疗前下降,且有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组 AIP、TG 均值则明显低于标准组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而 LDL-C、HDL-C 则高于标准组,但无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2 连豆清脉方对 hs-CRP 及 PBL 的影响(表 1)

表 1 两组治疗前后 AIP、血脂、hs-CRP 及 PBL 变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | AIP                         | TG (mmol/L)                 | LDL-C (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | hs-CRP (mg/L)               | PBL ( $\times 10^9/L$ )     |
|----|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 标准 | 33 | 治疗前 | 0.097 ± 0.060               | 1.707 ± 0.189               | 2.646 ± 0.161  | 1.223 ± 0.078  | 9.218 ± 4.630               | 7.200 ± 0.500               |
|    |    | 治疗后 | 0.166 ± 0.061               | 1.888 ± 0.224               | 2.220 ± 0.151* | 1.101 ± 0.067* | 8.918 ± 2.870               | 6.605 ± 0.473               |
| 观察 | 35 | 治疗前 | 0.101 ± 0.088               | 1.506 ± 0.152               | 2.643 ± 0.135  | 1.291 ± 0.057  | 7.380 ± 3.940               | 6.510 ± 0.301               |
|    |    | 治疗后 | 0.029 ± 0.027* <sup>Δ</sup> | 1.273 ± 0.076* <sup>Δ</sup> | 2.348 ± 0.142* | 1.157 ± 0.041* | 3.472 ± 1.033* <sup>Δ</sup> | 5.549 ± 0.427* <sup>Δ</sup> |

注:与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ ;与标准组治疗后比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

治疗前标准组和观察组 hs-CRP、PBL 均值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后观察组 hs-CRP、PBL 均值较治疗前均下降,且有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而观察组下降幅度明显大于标准组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

冠心病的病理基础是 AS,而 AS 为本虚标实,痰瘀为患的基本病机已得到普遍认同,但是其他方面还没有形成共识。我们认为,AS 是因肾虚不足,热、痰、瘀三因致病,合而化浊以为戕害<sup>[5]</sup>,其基本病机以热、浊、肾虚为首要<sup>[6]</sup>,因此清热、泄浊、补肾治则应为治疗 AS 的根本大法<sup>[7]</sup>。据此,我们研制了连豆清脉方防治 AS 及相关疾病,临床效果显著<sup>[8]</sup>。

其处方主要由连翘、黄连、野料豆、赤芍等药物组成,现代中药药理已经发现这些中药具有抗菌、抗炎、降压、降血脂、抗氧化等多种药理作用,黄连提取物可显著减少 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样斑块破裂次数,有助于稳定易损斑块<sup>[9]</sup>;Iizuka T 等<sup>[10]</sup>发现从连翘果实中提取分离的 forsythiaside 具有钙离子拮抗作用。这些研究,提示了连豆清脉方的疗效基础。

本研究结果则显示:对于冠心病患者,标准治疗可降低冠心病患者 LDL-C 浓度,而 LDL-C 浓度是 AS 的重要因素,LDL-C 浓度越高则沉积速度越快,就越容易发生 AS。因此,标准治疗在降低 LDL-C 的同时延缓了 AS 进展。而相对于标准治疗,加用连豆清脉方治疗,则在降低 LDL-C 浓度的同时,也可降低 AIP。而 AIP 与 LDL-C 颗粒大小呈明显负相关<sup>[3]</sup>,提示连豆清脉方在降低 LDL-C 浓度的同时,也增大了 LDL-C 颗粒的直径,减少了小而密的 LDL-C (sdLDL)。而 sdLDL 可能由于更易进入血管壁、易被氧化、易于滞留在细胞外基质中、易于启动胆固醇沉积于动脉壁等原因,而具有更强的致 AS 作用,使发生冠心病的危险性增加 3 ~ 5 倍<sup>[2]</sup>。因此,与标准治疗只降低了 LDL-C 浓度相比,连豆清脉方可同时降低 LDL-C 浓度、增加 LDL-C 直径,在量和质两方面,同时减轻了 LDL-C 对 AS 的危害。而进一步分析则可以发现:治疗后,标准组 TG 升高而观察组 TG 下降,两组差异均有统计学意义,HDL-C 两组均下降,而差异无统计学意义。而 AIP 值是由 TG 和 HDL-C 决定的 [ $AIP = \log(TG/HDL-C)$ ],因此,治疗组 AIP 的下降,主要得益于 TG 的下降。

炎症反应是冠心病 AS 发生、发展的另一个重要机制,在 AS 相关炎症因子的研究过程中,CRP 备受关注。一系列临床资料显示 hs-CRP 可以作为预测冠心

病事件的独立因子<sup>[11]</sup>。有资料显示,稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛患者,hs-CRP 浓度每升高 1 个标准,非致命性心肌梗死或心源性猝死的相对危险性增加 45%<sup>[12]</sup>。PBL 总数升高也是冠心病的 1 个独立的危险因子<sup>[13]</sup>。本研究显示,在拮抗 AS 炎症机制方面,观察组和标准组均可明显降低 hs-CRP 和 PBL,但观察组 hs-CRP、PBL 的下降幅度明显大于标准组 ( $P < 0.05$ ),提示观察组在抑制冠心病患者炎症反应方面优于标准组。

综上所述,对冠心病患者,连豆清脉方可以同时降低 LDL-C 浓度和 AIP,增加 LDL-C 颗粒直径,并进一步降低 hs-CRP 及 PBL,具有更强的抗 AS、抗炎症作用。

## 参 考 文 献

- [1] 史旭波,胡大一. 动脉粥样硬化发病机制的新认识[J]. 临床荟萃, 2006, 21(24):1751-1753.  
Shi XB, Hu DY. New recognition of pathogenesis of atherosclerosis[J]. Clin Focus, 2006, 21(24):1751-1753.
- [2] Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study[J]. Circulation, 1997, 95(1):69-75.
- [3] Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma [FER(HDL)][J]. Clin Biochem, 2001, 34(7):583-588.
- [4] WHO 缺血性心脏病的命名与诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1991, 9(1):75-76.  
The WHO nomination and diagnostic standard of ischemic heart disease. Chin J Cardiol, 1991, 9(1):75-76.
- [5] 朱红俊,陆曙. 动脉粥样硬化痰瘀化浊论[J]. 中国中医急症, 2009, 18(1):70,100.  
Zhu HJ, Lu S. The theory of the Zhuo aetiology combined phlegm with blood stasis causing atherosclerosis[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2009, 18(1):70,100.
- [6] 朱红俊,陆曙. 动脉粥样硬化之热浊肾虚病机浅析[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6):1460-1461.  
Zhu HJ, Lu S. Discussion on the atherosclerosis' pathogenesis of heat and Zhuo and deficient kidney[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2009, 20(6):1460-1461.
- [7] 朱红俊,陆曙. 动脉粥样硬化清热泄浊补肾法则浅析[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(12):1854-1855.  
Zhu HJ, Lu S. Discussion on the atherosclerosis' therapeutic principles and methods of clearing heat and resolving

- Zhuo and kidney-invigorating[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2008, 35(12): 1854-1855.
- [8] 朱红俊, 陆佳. 陆曙清热泄浊补肾法治冠心病经验[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(7): 979-980.
- Zhu HJ, Lu J. Clinical experience of Professor Lu Shu in treating coronary heart disease[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2008, 35(7): 979-980.
- [9] 周明学, 徐浩, 陈可冀, 等. 黄连提取物对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样斑块 Perilipin 和 PPAR- $\gamma$  基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(6): 532-536.
- Zhou MX, Xu H, Chen KJ, et al. Effect of coptis root extract on gene expressions of perilipin and PPAR- $\gamma$  in aortic vulnerable atherosclerotic plaque of ApoE-gene knockout mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(6): 532-536.
- [10] Iizuka T, Nagai M. Vasorelaxant effects of forsythiaside from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. Yakugaku Zasshi, 2005, 125(2): 219-224.
- [11] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(14): 1387-1397.
- [12] Bruemmer D, Blaschke F, Law RE. New targets for PPARgamma in the vessel wall: implications for restenosis[J]. Int J Obes (Lond), 2005, 29 (Suppl 1): S26-30.
- [13] Hillis GS, Dalsey WC, Terregino CA, et al. Altered CD18 leucocyte integrin expression and adhesive function in patients with an acute coronary syndrome[J]. Heart, 2001, 85(6): 702-704.
- (收稿: 2009-08-26 修回: 2009-12-17)

### 沉痛悼念本刊编委刘耕陶院士

中国共产党党员, 我国著名药理学家、中国工程院院士、中国医学科学院药物研究所药理学研究室刘耕陶研究员, 因病医治无效, 于 2010 年 2 月 27 日在北京逝世, 享年 77 岁。

刘耕陶院士 1956 年毕业于湖南湘雅医学院, 同年分配至中国医学科学院药物研究所药理学研究室工作, 20 世纪 80—90 年代期间先后赴法国、日本、美国等国家开展合作研究。1994 年当选为中国工程院首批院士。刘耕陶院士曾任卫生部药物咨询委员会委员, 中国药理学会抗炎免疫专业委员会副主任, 中国生物物理学会中国自由基生物学与医学专业委员会副主任、名誉主任, 中国药理学会理事。先后兼任《Hepatitis Monthly》(伊朗) 副主编、《药学报》副主编、《中国药理与毒理学杂志》副主编及《中国中西医结合杂志》、《Chinese Journal of Integrative Medicine》、《中国生理科学进展》、《中药药理与临床》等杂志编委。

50 余年来, 刘耕陶院士一直致力于生化药理和药物创新的研究, 是我国从中药中寻找抗肝炎新药的开拓者。20 世纪 70 年代初开始, 以肝脏药理学结合中医“扶正培本”理论作为研究方向, 在我国开辟肝脏生化药理研究领域。

在对中药五味子的研究基础上, 他与药化及药理专家合作, 研究成功两种抗肝炎新药联苯双酯 (DDB) 和双环醇 (商品名: 百赛诺)。联苯双酯 (DDB) 被收载入中国药典; 又经过 10 余年努力, 主持研制成功我国第一个拥有自主知识产权的治疗肝炎新药双环醇, 该药在 15 个国家及台湾地区获得专利保护。

刘耕陶院士先后获得第 35 届比利时布鲁塞尔世界发明博览会“尤里卡”金质奖、国家科技进步奖二等奖、国家发明奖三等奖等国家科技奖励 10 余项。1987 年获首都“五一”劳动奖章, 1988 年获有突出贡献中青年专家称号, 1996 年获北京市优秀教师称号, 2007 年被授予中国药学会天士力创新药物奖特别贡献奖, 2009 年获中国药理学会颁发的中国药理学发展突出贡献奖。刘耕陶院士在担任本刊编委期间, 为杂志做了大量工作, 为把我刊办成国内一流杂志出谋划策, 为中西医结合事业奉献了毕生精力。

刘耕陶院士学风严谨、才智过人、淡泊名利、虚怀若谷的大家风范, 给后来者树立了学习的榜样。我们要化悲痛为力量, 把他毕生为之奋斗的事业继续发扬光大。

刘耕陶院士永远活在我们心中!

(本刊讯)