

脂康颗粒与辛伐他汀降脂治疗随机对照研究

赵福海¹ 刘国兵² 吕树铮³ 卢燕玲³

摘要 目的 对中药降脂制剂脂康颗粒与辛伐他汀在降脂治疗中的作用。**方法** 门诊筛选符合入选标准的原发性血脂异常的患者,按照 2:1 的比例随机分为脂康颗粒组 30 例,辛伐他汀组 15 例。观察 24 周治疗期间两组的血脂达标率,对高敏 C-反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)水平的影响,并进行安全性评价。**结果** 治疗结束时,不同时间点(4、8、12、24 周)总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);脂康颗粒组:4、8、12、24 周 TC、LDL-C 水平与治疗前比较明显降低($P < 0.01$);TG、HDL-C 水平治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$);辛伐他汀组:4、8、12、24 周 TC、LDL-C 水平与比较明显降低($P < 0.01$),HDL-C ($P = 0.02$);TG 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。LDL-C 和 TC 达标,脂康颗粒组与辛伐他汀组 4 周比较,分别为 26 例(86.7%)与 15 例(100%),24 例(80%)与 15 例(100%);24 周 16 例(53.3%)与 9 例(60.0%),27 例(90.0%)与 14 例(93.3%),差异无统计学意义($P > 0.05$);转氨酶、血肌酐、尿酸水平、hs-CRP,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 脂康颗粒具有确切的降低 TC 和 LDL-C 的作用,较长期应用安全可靠。

关键词 脂康颗粒;辛伐他汀;达标率;安全性

Randomized Comparative Study on the Lipid Lowering Effects of Zhikang Granule and Simvastatin ZHAO Fu-hai, LIU Guo-bing, LU Shu-zheng, et al Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Objective To compare the lipid lowering effects of Zhikang Granule (ZKG) and simvastatin. **Methods** Forty-five out-patients with hyperlipemia who met the entry criteria were enrolled and randomized into two groups in the ratio of 2:1, 30 patients in the ZKG group and 15 patients in the simvastatin group. The lipid lowering effects and safety of treatment during the 24-week therapeutic period, as well as the influence of treatment on plasma high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) level in patients were observed. **Results** No significant difference between the two groups was observed in serum levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) at the 4th, 8th, 12th and 24th week ($P > 0.05$). However, as compared with baseline, significant reduction of TC and LDL-C in both groups was shown at all the observing time points ($P < 0.01$), while the changes in TG and HDL-C were insignificant ($P > 0.05$). The control rates of LDL-C and TC in the ZKG group and the simvastatin group were 86.7% (26/30) versus 100% (15/15) at the 4th week, 80.0% (24/30) versus 100% (15/15) at the 8th week, 53.3% (16/30) versus 60.0% (9/15) at the 12th week, and 90.0% (27/30) versus 93.3% (14/15) at the 24th week, respectively, all showed insignificant difference between groups. No statistical differences were found between groups in levels of plasma transaminase, creatinine, uric acid and hs-CRP ($P > 0.05$). **Conclusion** ZKG has a definite effect in lowering LDL-C and TC, and it is safe in long-term administration.

KEYWORDS Zhikang Granule; simvastatin; control rate; safety

血脂异常是心脑血管疾患重要的危险因素,中国

人群血脂流行病学数据显示,我国血脂异常人群总数达到 1.6 亿,其中胆固醇起了不容忽视的作用,而胆固醇水平升高是导致心脑血管死亡的主要原因^[1]。有研究证实:他汀类药物不但可以减慢甚至逆转动脉粥样硬化斑块的进展,而且可以降低低密度脂蛋白水平,

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院(北京 100091);2. 长沙市第三人民医院;3. 首都医科大学北京安贞医院

通讯作者:吕树铮, Tel: 010-64456470, E-mail: xahappysea@yahoo.com.cn

对于冠心病的一级和二级预防有明显作用^[2-4]。本研究观察了中药脂康颗粒的降血脂作用,并与辛伐他汀比较,现报告于下。

临床资料

1 诊断标准 血脂异常诊断参照 2006 中国成人血脂异常防治指南^[1]。正常饮食情况下,两周内非同日两次禁食 12~14 h 后的血脂水平,符合以下任意一条者即可诊断为血脂异常:(1)总胆固醇(TC)≥6.24 mmol/L;或合并低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥4.16 mmol/L;(2)甘油三酯(TG)≥2.27 mmol/L;或合并 LDL-C≥4.16 mmol/L;(3)TC≥6.24 mmol/L,并 TG≥2.27 mmol/L;或合并 LDL-C≥4.16 mmol/L;(4)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<1.04 mmol/L,或合并 LDL-C≥4.16 mmol/L。

2 临床资料 门诊筛选符合诊断标准的原发性血脂异常的患者,按照 2:1 的比例随机分为两组,脂康颗粒组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 45~72 岁,平均(58.9±10.1)岁;既往病史:糖尿病史 5 例(17.3%),高血压病史 18 例(60.6%),冠心病史 17 例(58.4%)。辛伐他汀组 15 例,男 7 例,女 8 例;年龄 45~73 岁,平均(59.4±10.3)岁;既往病史:糖尿病史 3 例(19.5%),高血压病史 9 例(57.8%),冠心病史 9 例(62.6%)。两组资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均签署书面知情同意书。筛选期内采用低脂肪、低胆固醇膳食。

方 法

1 给药方案 脂康颗粒由天大药业(珠海)有限公司提供,由决明子、山楂、红花、桑葚、枸杞子组成,批号:960108。脂康颗粒组采用脂康颗粒 8.0 g,每天 2 次冲服,共 24 周;12 周治疗结束后进行疗效评定为无效者,采用脂康颗粒 8.0 g,每天 3 次冲服,至 24 周治

疗结束。辛伐他汀组采用辛伐他汀,每天 40 mg 口服,共 24 周。

2 检测指标及方法 分别在治疗前,治疗 4、8、12 和 24 周检测所有研究对象空腹血 TC、LDL-C、HDL-C、TG、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、空腹血糖(FBG)、血肌酐(Cr)和血尿酸(UA)水平;采用 Roehe Modullr P800 型全自动生化检测仪。

3 疗效评定标准 根据 2001 美国国家胆固醇教育计划 ATP III 标准^[5]:LDL-C≤2.59 mmol/L 定为理想,即达标,2.60~3.34 mmol/L 为高于理想水平,≥3.35 mmol/L 为边缘性升高;TC≤5.17 mmol/L 定为理想,即达标,5.18~6.19 mmol/L 为高于理想水平,≥6.20 mmol/L 为边缘性升高。治疗无效:经 12 周治疗后如果 TC、LDL-C、TG 任一指标下降<10%,或 HDL-C 上升<0.104 mmol/L 者判定为治疗无效。

4 统计学方法 计量数据用 $\bar{x}\pm s$,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用独立样本的 t 检验分析;分类资料用卡方检验,Fisher 确切概率法分析, $P<0.05$ 为差异有统计学显著性。用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。

结 果

1 两组治疗前后 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 比较(表 1) 脂康颗粒组:治疗 4、8、12、24 周与治疗前 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.01$);TG、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);辛伐他汀组:治疗 4、8、12、24 周与治疗前 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.01$);TG 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4、8、12、24 周 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG 水平两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 两组 4、8、12 及 24 周 LDL-C、TC 达标比较(表

表 1 两组治疗前后 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
脂康颗粒	30	治疗前	6.06±0.61	1.67±0.65	1.00±0.21	3.01±0.96
		治疗 4 周	4.49±0.98*	1.75±0.57	1.05±0.22	3.01±0.96*
		8 周	4.31±1.02*	1.59±0.55	1.03±0.27	2.86±1.01*
		12 周	4.19±0.83*	1.48±0.98	0.95±0.20	2.85±0.75*
		24 周	4.28±0.86*	1.63±0.60	0.99±0.21	2.55±0.85*
辛伐他汀	15	治疗前	6.05±0.59	1.50±0.60	0.99±0.27	4.61±0.57
		治疗 4 周	4.28±0.35*	1.68±0.38	1.19±0.28	2.58±0.40*
		8 周	3.85±0.56*	1.63±0.54	1.05±0.38	2.51±0.45*
		12 周	3.82±0.82*	1.47±1.08	0.85±0.14	2.54±0.87*
		24 周	4.08±0.83*	1.58±0.72	0.96±0.23	2.45±0.60*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$

2、3) 治疗 12 周时, LDL-C 达标: 脂康颗粒组与辛伐他汀组分别为 11 例 (36.7%) 和 9 例 (60.0%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); TC 达标脂康颗粒组与辛伐他汀组分别为 26 例 (86.7%) 和 15 例 (100.0%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 24 周时, LDL-C 达标率脂康颗粒组与辛伐他汀组分别为 16 例 (53.3%) 和 9 例 (60.0%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); TC 达标率脂康颗粒组与辛伐他汀组分别为 27 例 (90.0%) 和 14 例 (93.3%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周时脂康颗粒组有 3 例患者因无效而加药, 辛伐他汀组治疗无效者例数为 0; 24 周时两组治疗无效患者均为 0。

表 2 两组 4、8、12 及 24 周 LDL-C 达标比较 [例(%)]

组别	例数	时间	LDL		
			<2.59 mmol/L	2.60~3.34 mmol/L	≥3.35 mmol/L
脂康颗粒	30	4 周	26(86.7)	2(6.7)	2(6.7)
		8 周	30(100.0)	0(0)	0(0)
		12 周	11(36.7)*	13(43.3)*	6(20.0)
		24 周	16(53.3)	9(30.0)	5(16.7%)
辛伐他汀	15	4 周	15(100.0)	0(0)	0(0)
		8 周	15(100.0)	0(0)	0(0)
		12 周	9(60.0)	4(26.7)	2(13.3)
		24 周	9(60.0)	5(33.3)	1(6.7)

注: 与辛伐他汀组同一时间点比较, * $P < 0.05$

表 3 两组 4、8、12 及 24 周 TC 达标比较 [例(%)]

组别	例数	时间	TC		
			<5.17 mmol/L	5.18~6.19 mmol/L	≥6.20 mmol/L
脂康颗粒	30	4 周	24(80.0)*	5(16.7)*	1(3.3)
		8 周	25(83.3)*	3(10.0)*	2(6.7)
		12 周	26(86.7)	4(13.3)*	0(0)
		24 周	27(90.0)	2(6.7)	1(3.3)
辛伐他汀	15	4 周	15(100.0)	0(0)	0(0)
		8 周	15(100.0)	0(0)	0(0)
		12 周	15(100.0)	0(0)	0(0)
		24 周	14(93.3)	1(6.7)	0(0)

注: 与辛伐他汀组同一时间点比较, * $P < 0.05$

3 两组治疗前后血生化指标比较 (表 4) 两组治疗前 ALT、AST、Cr、UA、FBG 及 hs-CRP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12、24 周随访, 组内、组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT	AST	Cr	UA	FBG	hs-CRP
			(u/L)	(u/L)	(μmol/L)	(μmol/L)	(mmol/L)	(mg/L)
脂康颗粒	30	治疗前	25.5 ± 15.6	21.5 ± 8.7	72.9 ± 17.9	306.9 ± 81.4	6.5 ± 2.3	3.9 ± 4.3
		治疗 12 周	21.8 ± 8.3	20.7 ± 5.5	71.7 ± 17.8	306.8 ± 88.9	5.5 ± 1.4	2.8 ± 3.5
		24 周	23.8 ± 14.5	22.1 ± 12.3	85.4 ± 25.2	346.7 ± 95.6	5.8 ± 1.6	3.9 ± 5.5
辛伐他汀	15	治疗前	24.4 ± 10.5	21.1 ± 3.9	73.7 ± 14.5	302.9 ± 106.6	5.1 ± 0.6	3.8 ± 7.1
		治疗 12 周	26.2 ± 19.3	21.3 ± 10.4	81.3 ± 29.4	314.9 ± 94.2	6.4 ± 2.5	4.5 ± 5.1
		24 周	23.1 ± 14.0	21.5 ± 8.3	68.5 ± 25.6	336.3 ± 78.7	5.3 ± 1.4	4.9 ± 6.4

讨 论

本研究表明脂康颗粒具有明确降脂作用, 其疗效并不次于他汀类降脂药物辛伐他汀。脂康颗粒是临床长期治疗血脂异常的经验方, 由决明子、山楂、红花、桑葚、枸杞子组成, 其中决明子是君药; 桑葚、枸杞子为臣药; 山楂、红花为佐药; 全方具有滋阴清肝, 活血通络功效。用于肝肾阴虚挟瘀之高脂血症。其调脂作用主要通过以下 4 个途径实现: ①抑制肠道吸收; ②抑制内源性 TC、TG 合成; ③影响体内脂类代谢; ④促进体内胆固醇排泄^[6]。我们研究发现, 治疗期间两组血脂水平均有明显降低, 脂康颗粒组主要以 TC、LDL-C 水平降低为主, 而降低 TG 和升高 HDL-C 的作用则相对较弱。随访期间, 脂康颗粒组和辛伐他汀组 LDL-C 达标率治疗 12 周分别为 36.7% 和 60% ($P < 0.05$), 治疗 24 周时分别为 53.3% 和 60% ($P > 0.05$); TC 达标率治疗 12 周分别为 86.7% 和 100.0% ($P > 0.05$), 治疗 24 周分别为 90.0% 和 93.3% ($P > 0.05$)。说明脂康颗粒具有明确的降脂治疗作用, 其具体作用机制有待深入研究。

研究表明: 他汀类药物具有独立于降低 LDL-C 水平之外的抗炎活性, 他汀类药物具有明显的抑制 CRP 的表达及其相关的促炎效应^[7]。研究中我们观察到无论是脂康颗粒组还是辛伐他汀组, 其治疗前后 hs-CRP 水平变化不明显 ($P > 0.05$)。推测与入选人群均为病情相对稳定的患者, 且排除急性冠脉综合征等炎症反应水平较高人群有关。

安全性是药物评价的一项重要指标, 本研究发现长期应用脂康颗粒安全性高, 6 个月的观察期间未发现其对肝功能、肌酶有明显影响, 安全性较高。且未发现如他汀类药物应用中所见的肝功能损害 (转氨酶升高)、白细胞异常、肌痛及横纹肌溶解的不良反^[8]。对血糖代谢、尿酸水平无影响, 提示脂康颗粒作为纯中药制剂临床效果肯定, 而且长期应用安全可靠。

本研究表明: 脂康颗粒具有肯定的降低血 TC 及 LDL-C 的作用, 而且其安全性高。但作为小样本随机

对照研究,其结果仍有一定的局限性,有待进一步大样本随机对照临床试验证实。

参 考 文 献

- [1] 中国胆固醇教育计划教材编写委员会编. 中国胆固醇教育计划全国培训教材[M]. 上海: 同济大学出版社, 2006:8-19.
Writing Group of China Cholesterol Education Program. The national training textbook of China cholesterol education program[M]. Shanghai: Tongji University Publishing House, 2006:8-19.
- [2] Tani S, Nagao K, Anazawa T, et al. Coronary plaque regression and lifestyle modification in patients treated with pravastatin. -Assessment mainly by daily aerobic exercise and an increase in the serum level of high-density lipoprotein cholesterol[J]. Circ J, 2010, 74(5):954-961.
- [3] Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS) [J]. Circ J, 2009, 73(11): 2110-2117.
- [4] Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(7):689-696.
- [5] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults; Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19):2486-2497.
- [6] 田相同, 姜良花. 脂康颗粒调节血脂异常临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(2):121-122.
Tian XT, Jiang LH. Clinical study of Zhikangkeli on hyperlipidemia [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2006, 4(2):121-122.
- [7] Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia [J]. Circulation, 2001, 103(9):1191-1193.
- [8] Dale KM, White CM, Henyan NN, et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase [J]. Am J Med, 2007, 120(8):706-712.

(收稿:2010-04-07 修回:2010-07-19)

《中国中西医结合肾病杂志》2011 年征订启事

《中国中西医结合肾病杂志》是中国中西医结合学会主办、中国科学技术协会主管、国内外公开发行的国家级学术期刊。本刊执行“中西医并重、促进中西医结合”方针,旨在报道我国中西医结合在肾病临床、科研、预防等方面的经验,介绍国内外有关肾病专业的进展,为提高中西医结合水平,继承和发扬我国传统的医药学,为促进我国医学科学现代化服务。

本刊已进入《中国科技论文统计源期刊》、《中国科技核心期刊》、《中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊》、《中国科学技术引文数据库来源期刊》、《中国学术期刊(光盘版)》。

本刊辟有著名专家论坛、名医经验荟萃、实验论著、临床论著、短篇论著、病例报告、讲座与综述、专病专方、体会与交流、学术动态等栏目。杂志现发行面已覆盖全国各省、市、自治区,全国各医疗卫生单位内科、肾内科、儿科、妇产科、中医科、泌尿科等医务人员及相关的科研、教学人员均可参阅。

本刊为月刊,每期订价 12.00 元,全年 144.00 元,国际标准刊号:ISSN 1009-587X,国内统一刊号:CN 14-1277/R,邮发代号:22-26,全国各地邮政局均可预定,也可直接向编辑部办理邮购。

地址:山西省太原市 06079 信箱; 邮政编码:030006; 电话(传真):0351-7965258,8500946; E-mail: sx7965258@126.com