

· 临床论著 ·

脉血康胶囊联合瑞舒伐他汀对冠脉临界病变患者冠脉病变程度的影响

葛长江 袁楚婷 孙志勇 费舒扬 赵 康 田晋帆 许 锋

摘要 目的 研究脉血康胶囊联合瑞舒伐他汀对冠脉临界病变患者钙库操纵性钙通道蛋白(SOCC)基质交联分子 1(STIM1)、钙释放激活钙通道蛋白 Orai1 及瞬时受体电位通道 1(TRPC1)蛋白水平和冠脉病变严重程度的影响。**方法** 将 2015 年 1 月—2016 年 12 月北京安贞医院经定量冠脉造影检查确诊冠脉临界病变(BCL)住院患者 160 例设为临界病变组(BCL 组),150 例无冠脉病变的受试者为对照组(简称 CTR 组)。BCL 组随机分为常规治疗组(简称 RTT 组,80 例)和联合治疗组(简称 CBT 组,80 例)。RTT 组给予生活方式改善、阿司匹林、ACEI、 β 受体阻滞剂及瑞舒伐他汀 10 mg 等药物。CBT 组在常规药物治疗基础上,每日加用瑞舒伐他汀 15 mg 和脉血康胶囊 3.0 g,连续治疗 12 个月。检测血小板 STIM1、Orai1、TRPC1、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平及 TC、LDL-C、HDL-C、TG 浓度。评价 BCL 组平均狭窄程度(MPS)。**结果** BCL 组 130 例受试者复查冠脉造影。与本组治疗前比较,治疗后 CBT 组和 RTT 组血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 水平均降低($P < 0.05$);CBT 组冠脉临界病变的 MPS 明显减低(59.74 ± 9.72 vs. 38.92 ± 13.84 , $P < 0.05$),RTT 组 MPS 有所下降(58.96 ± 8.67 vs. 55.43 ± 10.03),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 RTT 组比较,治疗后 CBT 组血小板 STIM1、Orai1、TRPC1、TC、LDL-C、TG、和 hs-CRP 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且 CBT 组 MPS 差值大于 RTT 组($P < 0.01$)。**结论** 脉血康胶囊 3.0 g 和瑞舒伐他汀 15 mg 每日联合应用可降低 SOCC 水平,其可能是冠脉临界病变治疗的优化选择。

关键词 钙库操纵性钙通道蛋白;冠状动脉临界病变;直接凝血酶抑制剂;脉血康胶囊;瑞舒伐他汀

Effect of Maixuekang Capsule and Rosuvastatin on Severity of Coronary Lesion in Patients with Borderline Coronary Lesion GE Chang-jiang, YUAN Chu-ting, SUN Zhi-yong, FEI Shu-yang, ZHAO Kang, TIAN Jin-fan, and XU Feng Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing (100029)

ABSTRACT Objective To study the changes of store operated calcium channel (SOCC) stromal interacting molecule 1 (STIM1), Orai1, transient receptor potential canonical 1 (TRPC1) levels, and evaluate the effects of the combination of rosuvastatin and Maixuekang Capsule on them and severity of coronary lesion in patients with borderline coronary lesion (BCL). **Methods** Totally 160 consecutive patients with BCL assessed by quantitative coronary angiography from January 2015 to December 2016 were enrolled into BCL group, and 150 subjects without coronary lesion as control group (controls, CTR). And in the meantime, the subjects in BCL were randomized into routine treatment (RTT, 80 cases) group with lifestyle amelioration, aspirin, angiotensin converting enzyme inhibitors, β blocking agent, and rosuvastatin 10 mg daily, and combined treatment (CBT, 80 cases) group with rosuvastatin 15 mg plus Maixuekang Capsule 3.0 g daily besides routine medication, treated for 12 months continuously. Blood platelet STIM1, Orai1, TRPC1 levels, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

基金项目:北京市自然科学基金(No. 7152047, No. 7202039);北京市中医药科技项目(No. JJ2014-22)

作者单位:首都医科大学附属北京安贞医院心内科(北京 100029)

通讯作者:葛长江, Tel: 010-64456473, E-mail: cjge1116@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20190925.222

and triglycerides (TG) were determined. And mean percent stenosis (MPS) was evaluated. Results One hundred and thirty subjects in BCL rechecked coronary angiography. Compared with before treatment in the same group, STIM1, Orai1, TRPC1 level were significantly decreased in RTT and CBT ($P < 0.05$). Moreover, MPS of BCL was significantly lower in CBT and slightly decreased in RTT before and after 12-month treatment (59.74 ± 9.72 vs. 38.92 ± 13.84 , $P < 0.05$; 58.96 ± 8.67 vs. 55.43 ± 10.03 , $P > 0.05$). Compared with RTT, STIM1, Orai1, TRPC1 level, TC, LDL-C, TG and hs-CRP were significantly decreased in CBT after 12-month treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the MPS difference in CBT was more than that in RTT ($P < 0.01$). Conclusion The combination treatment of Maixuekang Capsule 3.0 g plus rosuvastatin 15 mg daily decreased SOCC level, and could be the optimum treatment of choice.

KEYWORDS store operated calcium channel; borderline coronary lesion; direct thrombin inhibitors; Maixuekang Capsule; rosuvastatin

急性冠状动脉综合征是目前中国成人心脏病住院和死亡的第一位杀手^[1]。研究发现,近 70% 的急性冠状动脉事件并非由冠状动脉严重狭窄引起,而是由冠状动脉易损斑块破裂诱发血栓形成引起的急性闭塞所致^[2-4]。目前,在真实世界中对于非冠状动脉严重狭窄病变即临界病变延展的病机研究和治疗方法并不完美^[5],上述病变的延展已成为影响患者预后的重要危险因素。

细胞增殖和凋亡与斑块延展及不稳定性密切相关,细胞内钙稳态参与其中。血管平滑肌细胞凋亡促发凝血酶,活化血小板,诱发细胞增殖迁移及炎症细胞趋化,终致斑块延展和临床事件发生^[6,7]。钙库操纵性钙通道(store operated calcium channel, SOCC)基质交联分子 1(stromal interacting molecule 1, STIM1)、钙释放激活钙通道蛋白 Orai1 通过调控细胞内钙稳态以影响细胞增殖和凋亡,从而参与斑块延展的全过程^[8]。

前期研究表明:ApoE^{-/-}小鼠在斑块形成过程中,血管平滑肌细胞 STIM1、Orai1 蛋白表达逐渐增加,并伴随着斑块内细胞凋亡增加和易损性加重,是斑块形成和延展的重要分子^[9]。而瑞舒伐他汀(15 mg, 每日 1 次)和脉血康胶囊(1.0 g, 每日 3 次)这一剂量组合,较常规西医治疗组或其基础上加用脉血康胶囊组合,具有更高的调脂达标率,可能成为冠心病治疗的一种优化选择。

本研究以冠脉不良预后相关的临界病变人群为切入点,深入探讨瑞舒伐他汀联合脉血康胶囊干预治疗对 STIM1、Orai1、瞬时受体电位通道 1(transient receptor potential canonical 1, TRPC1)水平和冠脉病变程度的影响,以期阐明其间的相关性。

资料与方法

1 诊断标准 冠脉临界病变(borderline coro-

nary lesion, BCL): 冠脉造影显示 50% ~ 70% 单一冠状动脉狭窄^[10]; 无冠脉病变的受试者作为对照组。

2 纳入标准 (1)符合冠脉临界病变的诊断标准;(2)年龄 30 ~ 75 岁;(3)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)既往服用包括他汀在内的调脂药物;(2)心脏瓣膜病史或心肌病;(3)脑血管或外周血管疾病;(4)炎症性疾病、自身免疫性疾病;(5)肝或肾功能不全;(6)癌症;(7)心力衰竭;(8)1 个月新发的急性 ST 段抬高的心肌梗死等。

4 一般资料 160 例均为 2015 年 1 月—2016 年 12 月在首都医科大学附属北京安贞医院住院确诊冠脉临界病变患者为 BCL 组,其中前降支病变 70 例,左回旋支病变 49 例,右冠状动脉病变 41 例。150 例经冠脉造影检查确定无冠脉病变的受试者作为对照组(controls, CTR)。患者均符合纳入标准。通过密封信封法 BCL 组受试者随机分为常规治疗组(routine treatment, RTT)和联合治疗组(combined treatment, CBT),每组 80 例。BCL 组和 CTR 组间,以及 RTT 组和 CBT 组间在性别、年龄、吸烟、体重指数、血压、血脂(TC、LDL-C、HDL-C 及 TG)、血糖、血肌酐,既往吸烟史、糖尿病史、高脂血症病史等一般资料比较(表 1、2),差异无统计学意义($P > 0.05$); BCL 组血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 水平明显高于 CTR 组($P < 0.05$, 表 1)。本研究经北京安贞医院人体试验伦理委员会批准(No. 2015024X)。

5 治疗方法 RTT 组给予生活方式改善、阿司匹林、ACEI、 β 受体阻滞剂、瑞舒伐他汀(鲁南制药集团股份有限公司, 每片 5 mg, 批号: 44150401) 每天 10 mg 等常规治疗药物; CBT 组在常规药物治疗基础上, 每天给予瑞舒伐他汀 15 mg 和脉血康胶囊(贵州信邦制药股份有限公司生产, 成分为水蛭素, 每粒 250 mg, 批号: 20151113) 3.0 g, 连续治疗 12 个月。

表 1 BCL 组与 CTR 组一般资料比较

项目	BCL 组(160 例)	CTR 组(150 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55 $\pm$ 16	53 $\pm$ 14
男/女(例)	102/58	90/60
高血压病[例(%)]	109(68.1)	90(60.3)
高血脂[例(%)]	70(43.5)	63(42.1)
糖尿病[例(%)]	32(19.9)	30(20.1)
吸烟[例(%)]	67(42.1)	60(39.9)
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.79 $\pm$ 2.98	22.03 $\pm$ 1.86
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	140.96 $\pm$ 21.86	132.44 $\pm$ 20.58
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.52 $\pm$ 14.56	79.35 $\pm$ 10.06
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.62 $\pm$ 1.68	4.49 $\pm$ 1.87
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.18 $\pm$ 0.41	1.23 $\pm$ 0.11
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.97 $\pm$ 0.96	2.76 $\pm$ 1.13
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.23 $\pm$ 0.65	2.20 $\pm$ 0.66
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.71 $\pm$ 0.90	5.66 $\pm$ 0.81
肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	72.24 $\pm$ 8.98	72.55 $\pm$ 8.64
STIM1(% , $\bar{x} \pm s$)	31.89 $\pm$ 1.17 *	18.02 $\pm$ 1.85
Orai1(% , $\bar{x} \pm s$)	30.79 $\pm$ 0.84 *	20.13 $\pm$ 0.99
TRPC1(% , $\bar{x} \pm s$)	31.30 $\pm$ 1.84 *	19.97 $\pm$ 1.25

注:与 CTR 组比较,* $P < 0.05$

表 2 RTT 组和 CBT 组一般资料比较

项目	RTT 组(80 例)	CBT 组(80 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54 $\pm$ 14	52 $\pm$ 13
男/女(例)	51/29	53/30
高血压病[例(%)]	40(67.5)	47(66.9)
高血脂[例(%)]	26(44.0)	31(43.6)
糖尿病[例(%)]	11(19.0)	14(19.7)
吸烟[例(%)]	23(39.8)	29(40.7)
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.06 $\pm$ 2.52	22.64 $\pm$ 2.34
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	139.22 $\pm$ 20.38	139.98 $\pm$ 19.74
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.44 $\pm$ 15.32	80.56 $\pm$ 16.55
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.38 $\pm$ 1.49	4.56 $\pm$ 1.42
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.19 $\pm$ 0.40	1.20 $\pm$ 0.35
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.85 $\pm$ 1.02	2.81 $\pm$ 1.21
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.19 $\pm$ 0.71	2.07 $\pm$ 0.46
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.68 $\pm$ 0.85	5.84 $\pm$ 0.76
肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	72.51 $\pm$ 8.44	71.98 $\pm$ 7.22

6 观察指标及方法 分别于用药前采取血样检测 CTR 组和 BCL 组相关指标,以及用药 12 个月时采取血样检测 RTT 组和 CBT 组相关指标。

6.1 血脂浓度测定 清晨空腹(空腹 12 h 以上)抽取患者肘静脉血 3 mL,分离血清,采用全自动生化分析仪(日立 7600-120,日本)和检测试剂盒(豪迈,德国)测定 TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 浓度。

6.2 血清 hs-CRP 浓度测定 取清晨空腹静脉血约 2 mL 入促凝管,摇匀、离心,分离血清,应用全自动生化分析仪(日立 7600-120,日本)和检测试剂盒(德赛,德国),采用免疫透射比浊法测定血清 hs-CRP 浓度。

6.3 血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 蛋白含量测定 EDTA 抗凝全血-CD61 标记血小板-PBS 液固定-羊血清封闭 Fc 受体、减少一抗非特异性结合-

抗 STIM1、Orai1、TRPC1 单克隆抗体与靶蛋白结合-FITC 荧光标记-PBS 液固定-流式细胞仪测定 SOCC 蛋白表达。

7 冠状动脉评价 130 例 BCL 组患者经 12 个月治疗后复查冠脉造影。由三名有经验的专业心内科介入医师评判冠脉斑块的特性,并于同一位下选取冠状动脉同一处病变进行定量冠脉造影分析,以评定冠脉血管腔直径的改变及计算平均狭窄程度(mean percent stenosis, MPS)。

8 统计学方法 采用 SPSS 15.0 软件包进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验和方差分析,方差不齐的用 Tamhane's T^2 检验;计数资料以百分比表示,使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 BCL 组病例完成情况(图 1) 130 例 BCL 组患者经 12 个月治疗后复查冠脉造影,30 例患者自行退出或失访而脱落,其中 RTT 组脱落 21 例,CBT 组脱落 9 例。

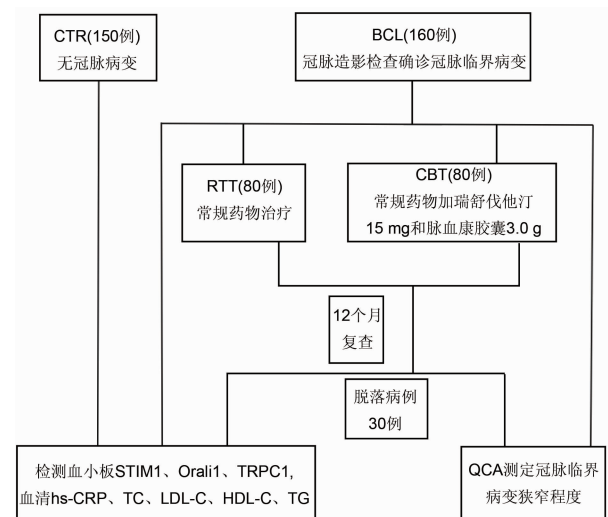


图 1 病例流程图

2 治疗后 CBT 组与 RTT 组 hs-CRP 及血脂水平比较(表 3) 与 RTT 组比较,CBT 组血清血小板 TC、LDL-C、TG 和 hs-CRP 水平明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

3 CBT 组与 RTT 组治疗前后血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 水平比较(表 4) 与本组治疗前比较,治疗后 CBT 组和 RTT 组血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 水平均有所减低($P < 0.05$);与 RTT 组比较,CBT 组血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 水平减低,差值有统计学意义($P < 0.01$)。

表 3 治疗后 CBT 组与 RTT 组 hs-CRP 及血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP (mg/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
CBT	71	1.89 ± 0.92 *	2.54 ± 1.01 **	1.20 ± 0.59 **	1.84 ± 0.51 *	1.16 ± 0.33 *
RTT	59	2.34 ± 1.07	4.13 ± 1.55	2.04 ± 0.61	1.41 ± 0.36	2.01 ± 0.62

注:与 RTT 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 CBT 组与 RTT 组治疗前后血小板 STIM1、Orai1、TRPC1 水平比较 ($\%, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	STIM1	Orai1	TRPC1
CBT	治疗前	80	32.16 ± 1.46	31.03 ± 0.86	30.84 ± 1.76
	治疗后	71	20.12 ± 1.84 *	19.04 ± 0.98 *	23.38 ± 0.75 *
	差值		12.04 ± 1.65	11.99 ± 0.92	7.46 ± 1.26
RTT	治疗前	80	31.42 ± 1.02	30.21 ± 0.66	31.13 ± 1.57
	治疗后	59	29.82 ± 1.19 *	23.11 ± 1.54 *	29.84 ± 1.12 *
	差值		1.60 ± 1.11 Δ	7.10 ± 1.10 Δ	1.29 ± 1.35 Δ

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 CBT 组比较, $\Delta P < 0.01$

4 CBT 组与 RTT 组治疗前后 MPS 比较(表 5)

与本组治疗前比较,12 个月治疗后,RTT 组 MPS 有轻微下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$), CBT 组明显减低($P < 0.05$),且 CBT 组差值大于 RTT 组($P < 0.01$)。

表 5 CBT 组与 RTT 组治疗前后患者 MPS 水平比较 ($\%, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MPS
CBT	治疗前	80	59.74 ± 9.72
	治疗后	71	38.92 ± 13.84 *
	差值		20.82 ± 11.78
RTT	治疗前	80	58.96 ± 8.67
	治疗后	59	55.43 ± 10.03
	差值		3.53 ± 9.35 Δ

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

讨 论

冠状动脉粥样硬化的始动及其斑块延展涉及脂质入侵、炎症反应、内膜损伤、血管平滑肌细胞激活、血小板活化和血栓形成及血管重建等多种机制^[11,12]。

细胞增殖和凋亡是动脉粥样硬化的重要特征,与斑块延展密切相关,细胞内钙稳态参与其中且受细胞离子泵即 STIM1、Orai1 和 TRPC1 调控。STIM1 是一种主要定位于内质网上的 I 型跨膜蛋白,分布于血管平滑肌细胞、内皮细胞及血小板内,被认为是胞内钙库 Ca^{2+} 的传感器,可以感受钙库中钙离子浓度下降,然后易位到胞膜,将信息传给位于胞膜的 TRPC1 及 Orai1 通道,介导 TRPC1 及 Orai1 钙通道开放,胞外钙离子内流以补充胞内 Ca^{2+} ^[13]。STIM1、Orai1 通过调控细胞内钙稳态以影响细胞增殖和凋亡,从而参与斑块延展的全过

程。本研究发现 BCL 组患者血小板 STIM1、Orai1 及 TRPC1 水平明显高于 CTR 组,提示血小板 STIM1、Orai1 及 TRPC1 通过影响细胞内钙稳态而参与了动脉粥样硬化的病理过程,且与冠脉重塑密切相关。

STIM1 和 Orai1 对于激活增殖的细胞发挥着重要的调节作用,当血管平滑肌细胞转化为增殖状态时,其表达显著增加^[14]。曾德意等^[15]研究表明氧化性低密度脂蛋白可以时间依赖性地诱导 Orai1 表达,从 12 h 开始具有显著差异,干扰 Orai1 可以使巨噬细胞结合、摄取低密度脂蛋白能力明显降低,证实了 Orai1 通过影响细胞内 Ca^{2+} 浓度参与巨噬细胞泡沫化。上述过程则是动脉粥样硬化发生发展的主要病理机制,提示 STIM1 和 Orai1 的异常表达与斑块延展和不稳定密切相关^[14]。

SOCC 负责大部分的血小板基质中游离钙离子的内流,在血小板质膜上跨膜蛋白 Orai1 蛋白分子的调节下,对钙库释放钙离子升高胞质内钙离子浓度的作用发挥放大效应^[16]。凝血酶激活血小板可以使 Orai1 蛋白表达上调^[17],血小板活化后可以促使更多的凝血酶生成,使这一过程成正反馈。

前期研究表明 ApoE^{-/-} 小鼠在动脉粥样硬化病程中,血管平滑肌细胞 SOCC STIM1、Orai1 蛋白表达逐渐增加,伴随着斑块内血管平滑肌细胞凋亡增加和易损性加重,通过直接凝血酶抑制剂——重组水蛭素药物干预后 STIM1、Orai1 蛋白表达均显著降低,而斑块趋于稳定^[9]。在西医治疗的基础上,加用直接凝血酶抑制剂——脉血康胶囊(主要成分水蛭素)可以通过抑制血小板聚集和改善血管内皮功能,最终改善急性冠脉综合征患者的预后^[3]。

目前,在冠心病治疗强调以病统证,辨证论治。活血化痰中药制剂在预防血管再狭窄、血栓形成和改善患者预后具有独特的优势。脉血康胶囊是一种中药单方制剂,采用日本产水蛭提取的水蛭素,主要活性物质有水蛭素酶、透明质酸及血管扩张剂等。水蛭素存在于水蛭唾液中,由 65 个氨基酸组成,是迄今世界上最强的天然直接凝血酶抑制剂。由于水蛭素分子小,可渗透至血栓内对与血栓结合的凝血酶起作用,因而它不但能抑制游离的凝血酶,更能有效的抑制凝血块上的凝血酶,可防止各类血栓的形成和蔓延。其次,水蛭素具有较强的抗血小板作用。水蛭素能抑制凝血酶同

血小板结合,促进凝血酶与血小板解离,抑制受凝血酶诱导的血小板释放和聚集反应^[3,18]。

瑞舒伐他汀和中药水蛭素均具有保护血管内皮、抗血栓及抗炎等多向性效应,联合作用于斑块延展的全过程,有望成为防治动脉粥样硬化最佳选择。此外,除降低血清 TC、LDL-C、TG 和 hs-CRP 浓度外,瑞舒伐他汀和脉血康胶囊 12 个月联合治疗明显减少血小板 SOCC 水平和冠脉病变的平均狭窄程度。首先,他汀类药物的多向性效应见于其较大剂量。瑞舒伐他汀除降低血浆胆固醇主导作用外,还具有抑制血管平滑肌细胞增殖迁移、抗炎、抗氧化及改善血管内皮功能等多向性效应,其多效性可延缓甚至逆转斑块的进程并改善血管重塑。其次,瑞舒伐他汀通过抑制巨噬细胞胆固醇的生物合成,从而减低巨噬细胞的活性和泡沫细胞的生成,而上述效应是独立于其降低血浆胆固醇水平以外的^[19]。再者,作为目前最强的直接凝血酶抑制剂——水蛭素,其具有抗凝血酶活性和纤溶活性,能够降低血液粘度,抗血小板聚集,改善血液流变学,缓解血管痉挛,保护再灌注损伤和微循环完整性,改善缺血心肌血管再通后的缺血心肌恢复程度,并且能够调节血脂,保护血管内皮功能,减轻炎症反应^[20,21]。同时,水蛭素能抑制凝血酶诱导的成纤维细胞的增殖和凝血酶对内皮细胞的刺激作用,并可有效抑制血管平滑肌细胞的过度增生及血管内膜增厚,最终降低支架术后血管再狭窄的发生^[22],明显降低血清 SOCC、hs-CRP 及血脂水平,从而延缓甚或逆转不稳定斑块的进展。而且上述药物的联合真正达到强效和安全,在随访中仅有 2 例肝酶轻度升高但均未中断治疗。

总之,瑞舒伐他汀 15 mg 和脉血康胶囊 3.0 g 日剂量组合可显著降低血小板 STIM1、Orai1 及 TRPC1 水平,最终减少冠脉的 MPS,可能源于其抑制血管平滑肌细胞增殖迁移、直接抗炎、抗氧化、抗栓及改善血管内皮功能等多向性联合效应。未来的研究应选择更大的样本并结合血管内超声检查,最终阐明其间的相关性和确切机制。

利益冲突:本研究论文涉及各方无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3): 209-220.
- [2] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part

- I [J]. Circulation, 2003, 108(14): 1664-1672.
- [3] GE Chang-jiang, LV Shu-zheng, FENG Li-xia, et al. Clinical effect of Maixuekang Capsule on long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome under percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(2): 88-93.
- [4] Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, et al. Nonculprit plaque characteristics in patients with acute coronary syndrome caused by plaque erosion vs. plaque rupture: A 3-Vessel optical coherence tomography study[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(3): 207-214.
- [5] Zhao K, Tian JF, Zhao C, et al. Effectiveness of integrative medicine therapy on coronary artery disease prognosis: A real-world study[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(1): 9-15.
- [6] 冯利霞,葛长江. 细胞钙离子转运蛋白在动脉粥样硬化易损斑块形成中的作用[J]. 心脑血管病杂志, 2012, 31(5): 636-638.
- [7] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, Autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 622-634.
- [8] Gilio K, van Kruchten R, Braun A, et al. Roles of platelet STIM1 and Orai1 in glycoprotein VI- and thrombin-dependent procoagulant activity and thrombus formation[J]. J Biol Chem, 2010, 285(31): 23629-23638.
- [9] 田晋帆,葛长江,吕树铮,等. 重组水蛭素对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块的影响及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 198-203.
- [10] Ge CJ, Lü SZ, Feng LX, et al. Combined effect of atorvastatin and probucol on plasma cystatin C levels and severity of coronary lesion in patients with borderline coronary lesion[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(14): 2472-2476.
- [11] Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(5): 858-866.
- [12] Yeromin AV, Zhang SL, Jiang W, et al. Molecular identification of the CRAC channel by altered ion selectivity in a mutant of Orai[J]. Nature, 2006, 443(7108): 226-229.
- [13] Spassova MA, Soboloff J, He LP, et al. STIM1 Has a Plasma Membrane Role in the Activation of Store-Operated Ca²⁺ Channels [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(11): 4040-4045.

- [14] 袁楚婷,葛长江,宋现涛,等. 血小板钙库操作性钙通道蛋白与冠状动脉斑块易损性的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(4): 273-277.
- [15] 曾德意,梁思佳,苏映雪,等. Orai1 参与巨噬细胞泡沫化及其机制的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 29(11): 2018.
- [16] Bergmeier W, Stefanini L. Novel molecules in calcium signaling in platelets [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7 Suppl1: 187-190.
- [17] Münzer P, Tolios A, Pelzl L, et al. Thrombin-sensitive expression of the store operated Ca^{2+} channel Orai1 in platelets [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(1): 25-30.
- [18] 蒙碧波,吕传柱,蒋宜颖. 直接凝血酶抑制剂及其在心血管疾病中的应用[J]. 中国心血管病研究杂志, 2006, 4(1): 72-75.
- [19] 张培东,刘映峰,郭阳,等. 瑞舒伐他汀对冠心病患者单核巨噬细胞 ABCA1 及 SREBP-2 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(10): 1234-1236.
- [20] Wang D, Paria BC, Zhang Q, et al. A role for Gab1/SHP2 in thrombin activation of PAK1: gene transfer of kinase-dead PAK1 inhibits injury-induced restenosis [J]. Circ Res, 2009, 104(9): 1066-1075.
- [21] Jormalainen M, Vento AE, Lukkarinen H, et al. Inhibition of thrombin during reperfusion improves immediate postischemic myocardial function and modulates apoptosis in a porcine model of cardiopulmonary bypass [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(2): 224-231.
- [22] Mo W, Zhang YL, Chen HS, et al. A novel hirudin derivative characterized with anti-platelet aggregations and thrombin inhibition [J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 28(2): 230-237.

(收稿: 2018-07-02 在线: 2020-01-07)

责任编辑: 白霞

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之

黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩
 王学美 王硕仁 王舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍
 吕志平 吕维柏 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘平 刘良
 刘建平 刘建勋 刘保廷 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙燕 阳晓 花宝金 苏励
 李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李恩 李涛 李焕荣 杨任民
 杨宇飞 杨秀伟 连方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 邱峰 张大钊
 张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳
 陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 周俊
 周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣
 洪传岳 栗原博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭军
 郭艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄熙 梅之南 曹小定 崔红 麻柔 梁春 梁挺雄
 梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培
 戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序,编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布,网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhcn/zxyjhcn/ch/index.aspx>)