

血脂康对高脂血症患者低密度脂蛋白颗粒和氧化型低密度脂蛋白的影响

张月, 徐瑞霞, 张彦, 吴亚茹, 李建军

(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院 国家心血管病中心 心血管疾病国家重点实验室, 北京市 100037)

[关键词] 血脂康; 高脂血症; 低密度脂蛋白颗粒; 氧化型低密度脂蛋白

[摘要] **目的** 探讨血脂康对高脂血症患者低密度脂蛋白(LDL)颗粒和氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的影响。**方法** 连续入选未服用降脂药物治疗的受试人群40例(其中高脂血症患者20例,健康受试者20例),分为血脂康组($n=20$ 例)和对照组($n=20$ 例)。Lipoprint脂蛋白分类检测仪对LDL颗粒进行分类。治疗8周后比较两组治疗前后LDL颗粒和ox-LDL的变化。**结果** 与治疗前相比,治疗后血脂康组的血清低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和载脂蛋白B的浓度显著降低($P<0.05$),小颗粒LDLC的浓度和小颗粒LDL的百分比均降低($P<0.05$)。经血脂康治疗后,ox-LDL的浓度显著降低($P<0.05$)。**结论** 血脂康治疗8周可显著改善高脂血症患者的血脂谱,并降低致动脉粥样硬化性小颗粒LDLC浓度和百分比,同时减少氧化应激反应。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Xuezhikang on low-density lipoprotein subfractions and oxidized LDL in patients with hyperlipidemia

ZHANG Yue, XU Ruixia, ZHANG Yan, WU Yaru, LI Jianjun

(Division of Dyslipidemia, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease & Fu Wai Hospital & National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Xuezhikang; hyperlipidemia; low-density lipoprotein subfraction; oxidized LDL

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of Xuezhikang (XZK) on low-density lipoprotein (LDL) subfractions and oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in patients with hyperlipidemia. **Methods** A total of 40 subjects (20 patients with hyperlipidemia and 20 healthy subjects) who were not treated with lipid-lowering drugs were selected consecutively and divided into the XZK group ($n=20$) and the control group ($n=20$). The plasma LDL subfractions, ox-LDL were examined by using the Lipoprint system at baseline and again after 8 weeks. **Results** Data showed that XZK could significantly decrease not only plasma LDLC levels, total cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B ($P<0.05$), but also ox-LDL ($P<0.05$). At the same time, XZK reduced the concentration of small LDLC ($P<0.05$) and the percentage of the small LDL subfraction ($P<0.05$). **Conclusion** XZK treatment for 8 weeks significantly improved the blood lipid profile, reduced the concentration and percentage of atherogenic small LDLC, and reduced the level of oxidative stress.

血脂异常尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)胆固醇(LDL cholesterol, LDLC)水平升高,是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)最重要的危险因素^[1-2]。新近研究表明,LDL是一组由大小、密度、

化学成分及生理功能不同的亚组分颗粒组成的异质性群体,不同大小的LDL颗粒在ASCVD发病机制中的作用不尽相同^[3],提示LDL颗粒大小与其功能密切相关,具有更为重要的临床意义。血脂康是由植物甾醇、异黄酮和天然他汀组成的红曲提取

[收稿日期] 2019-06-03

[修回日期] 2019-08-09

[基金项目] 北京协和医学院协和青年基金(3332018200);首都卫生发展科研专项项目(2016-1-4035)

[作者简介] 张月,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail为zhangyue222999@163.com。通信作者徐瑞霞,博士,研究员,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail为ruixiaxu@sina.com。

物,研究发现血脂康能够显著降低 LDLC 水平并减少心血管事件的发生^[4-5],然而目前尚未见其对 LDL 颗粒作用的相关报道。众所周知,ASCVD 也属于一种特殊的慢性炎症性疾病^[6],氧化应激贯穿于动脉粥样硬化的整个过程。既往研究报道,冠心病患者血浆氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)浓度显著增加^[7-8]。本研究旨在探讨血脂康对高脂血症患者 LDL 颗粒和 ox-LDL 的影响,以期揭示血脂康的抗动脉粥样硬化新机制,为高脂血症的诊治提供新的思路和可能的治疗靶点。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究经阜外医院心血管病研究所、北京伦理委员会批准且所有受试者签署知情同意书。纳入 2015 年 10 月至 2016 年 7 月阜外医院内分泌与心血管代谢中心确诊的高脂血症患者 20 例,接受血脂康 1 200 mg/d 治疗,共治疗 8 周;同时招募正常对照 20 例,未接受血脂康治疗。入选标准:①血脂异常患者[空腹总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 5.18 mmol/L 和/或甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 1.70 mmol/L],动脉超声、冠状动脉胸片、冠状动脉造影未发现动脉粥样硬化病变的影像学诊断证据;②近 4 周内未使用他汀类药物或其他已知影响血脂的药物;③年龄在 18~70 岁。排除标准:①最近 1 个月内患急性冠状动脉综合征,严重心力衰竭和心律失常,1 个月内患传染性疾病,严重的肝或肾功能障碍,自身免疫性疾病,恶性肿瘤或有精神障碍患者以及怀孕或哺乳期妇女;②谷草转氨酶(AST)或谷丙转氨酶(ALT)化验值超过正常上限 3 倍或肌酸磷酸激酶超过正常上限 5 倍的患者。

1.2 实验室检查

分别在基线水平和血脂康治疗 8 周后于清晨空腹仰卧位、静息状态下采集肘静脉血,全自动生化分析仪(型号:7150;品牌:Hitachi;产地:日本东京)酶法测定 TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、LDLC 含量,免疫比浊法测定载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I)和载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)的浓度,酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 ox-LDL 水平(检测低限为 0.6 mU/L)。

1.3 LDL 颗粒分析

采用 3% 高分辨率聚丙烯酰胺凝胶电泳以及 Lipoprint LDL 系统(Quantimetrix 公司,美国)进行

LDL 亚型分析。根据该分析,LDL 分成 7 种亚型:亚型 1 代表大颗粒,亚型 2 代表中颗粒,亚型 3~7 代表小颗粒。随后测定每个 LDL 亚型中胆固醇浓度以及每个 LDLC 亚型占 LDLC 浓度的百分比。

1.4 统计学分析

使用 SPSS ver. 19.0 统计软件,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示,Student's T 检验和 Mann-Whitney U 检验比较两组临床参数; χ^2 检验比较分类变量;同一组内用药前后的计量资料比较采用配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

研究对象的基线资料如表 1 所示。两组之间基线资料匹配良好。

表 1. 研究对象的基线资料

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study subjects

| 项目 | 对照组(<i>n</i> = 20) | 血脂康组(<i>n</i> = 20) |
|--------------------------|---------------------|----------------------|
| 年龄(岁) | 54.68 ± 7.03 | 56.01 ± 6.82 |
| 男性[例(%)] | 8(40.0) | 7(35.0) |
| BMI(kg/m ²) | 25.07 ± 3.03 | 24.91 ± 3.11 |
| 高血压[例(%)] | 5(25.0) | 6(30.0) |
| 糖尿病[例(%)] | 2(10.0) | 2(10.0) |
| 冠心病家族史[例(%)] | 1(5.0) | 1(5.0) |
| 吸烟史[例(%)] | 6(30.0) | 8(35.0) |
| 白细胞($\times 10^9$ /L) | 6.37 ± 1.57 | 5.98 ± 1.32 |
| 中性粒细胞($\times 10^9$ /L) | 3.61 ± 0.96 | 3.53 ± 0.87 |
| 血沉(mm/h) | 9.91 ± 8.20 | 10.13 ± 8.34 |
| 谷丙转氨酶(U/L) | 23.71 ± 11.72 | 22.34 ± 9.72 |
| 谷草转氨酶(U/L) | 18.75 ± 8.32 | 18.87 ± 6.73 |
| 肌酐(μ mol/L) | 68.38 ± 8.76 | 66.64 ± 5.38 |
| 尿素氮(mmol/L) | 5.17 ± 1.46 | 4.96 ± 1.87 |

2.2 血脂康对脂质谱的影响

血脂康治疗 8 周后,血清 TC、TG、ApoB、LDLC 水平较基线下降($P < 0.05$),血清 ApoA I 和 HDLC 水平无明显变化。对照组 8 周后血脂谱较基线无明显变化(表 2)。

2.3 血脂康治疗后 LDL 颗粒的变化

治疗 8 周后,血脂康组小颗粒 LDLC 浓度及百分比均有显著下降($P < 0.05$),对照组 LDLC 浓度及百分比均无显著变化($P > 0.05$)(表 2)。

2.4 血脂康治疗后 ox-LDL 水平的变化

血脂康组 ox-LDL 水平明显下降($P=0.013$) (表 2)。

治疗 8 周后,对照组 ox-LDL 水平无明显变化,而

表 2. 血脂康对血脂谱、LDL 颗粒和 ox-LDL 水平的影响($\bar{x}\pm s$)Table 2. The effects of Xuezhikang on lipid parameters, LDL subfraction and ox-LDL levels($\bar{x}\pm s$)

| 变量 | 对照组 ($n=20$) | | 血脂康组 ($n=20$) | |
|-------------------|----------------|--------------|-----------------|--------------------------|
| | 基线 | 8 周 | 基线 | 8 周 |
| TC (mmol/L) | 4.86±1.11 | 4.89±0.97 | 5.08±1.03 | 4.14±0.87 ^b |
| TG (mmol/L) | 1.46±0.82 | 1.51±0.93 | 1.55±0.61 | 0.95±0.38 ^a |
| ApoA-I (g/L) | 1.42±0.35 | 1.38±0.29 | 1.81±0.72 | 1.70±0.35 |
| ApoB (g/L) | 1.08±0.19 | 1.11±0.26 | 1.03±0.16 | 0.83±0.17 ^a |
| HDLC (mg/dL) | 47.56±8.84 | 46.93±9.11 | 61.56±20.30 | 64.26±21.50 |
| LDLC (mg/dL) | 101.48±20.75 | 102.46±21.48 | 123.34±23.99 | 87.26±24.45 ^b |
| 大颗粒 LDLC (mg/dL) | 30.50±7.65 | 30.00±7.81 | 21.56±5.57 | 18.78±3.87 |
| 中等颗粒 LDLC (mg/dL) | 14.08±8.25 | 14.09±8.65 | 12.67±7.71 | 9.11±4.81 |
| 小颗粒 LDLC (mg/dL) | 2.50±2.47 | 2.55±2.58 | 6.33±7.78 | 1.78±2.17 ^a |
| 大颗粒 LDL (%) | 15.84±2.93 | 15.67±3.01 | 10.61±1.94 | 11.97±2.27 |
| 中等颗粒 LDL (%) | 7.26±3.95 | 7.30±4.14 | 6.51±3.63 | 5.72±2.58 |
| 小颗粒 LDL (%) | 1.34±1.10 | 1.35±1.16 | 3.07±3.09 | 1.09±1.12 ^a |
| ox-LDL (U/L) | 47.34±11.00 | 47.43±11.08 | 49.20±15.01 | 36.36±5.31 ^a |

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.001$, 与同组基线值比较。

3 讨论

血脂康治疗可显著降低血脂水平,降低冠心病患者的心血管事件发生率,减少不良反应的发生^[9-10]。血脂康对血脂谱的影响已有报道,但对 LDL 颗粒分布的影响尚未见报道。本研究首次发现,1 200 mg/d 血脂康治疗 8 周可以显著降低高脂血症患者小颗粒 LDLC 浓度及其百分比,同时,还可显著降低高脂血症患者血清 ox-LDL 浓度。

血脂康是一种红曲米提取物,由天然他汀类、不饱和脂肪酸等物质组成,具有降血脂、抗动脉粥样硬化等心脏保护作用^[11-12]。范琰等^[13]发现 1 200 mg/d 血脂康治疗 4 周显著降低老年冠心病患者的 TC、LDLC 和非 HDLC 水平。Moriarty 等^[10]的研究表明,1 200 或 2 400 mg/d 血脂康治疗 8~12 周显著降低高脂血症患者的非 HDLC、LDLC 和 ApoB 水平,且患者对其耐受性要优于他汀类药物。近年多项临床研究表明,血脂康可用于他汀类药物不耐受患者的替代治疗,或者与他汀类药物联合应用提高降脂疗效^[14-15]。在本研究中,血脂康显著降低血清 LDLC、TC、TG 和 ApoB 浓度,但对 HDLC 和 ApoA I 水平均无显著影响,这与之前的研究一致。

目前研究认为,小颗粒 LDL 比大颗粒 LDL 具有更强的致动脉粥样硬化作用,可作为动脉粥样硬化和冠心病发生的预测因子^[16]。我们前期的研究发现,中等颗粒和小颗粒的 LDLC 浓度及其百分比与 CAD 发生风险呈显著正相关^[17];在稳定型冠心病患者中,血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 水平与中等颗粒和小颗粒 LDLC 浓度以及 LDL 颗粒的平均粒径大小呈正相关^[18-19]。贾燕珺等^[20]研究表明,1 200 mg/d 血脂康治疗可显著降低高脂血症患者的 TC 和 LDLC 浓度,增加 PCSK9 水平。在本研究结果显示,1 200 mg/d 血脂康治疗 8 周可显著降低高脂血症患者血浆小颗粒 LDLC 浓度及其百分比,改善 LDL 颗粒的分布表型。除 LDLC 水平异常升高是动脉粥样硬化独立危险因素之外,LDL 氧化在动脉粥样硬化的发展过程中也起着关键作用^[21]。研究表明,与 LDL 相比较,ox-LDL 更易于被巨噬细胞吞噬,促使泡沫细胞生成,从而加剧动脉粥样硬化进程,ox-LDL 水平可作为不稳定型冠心病患者未来心肌梗死风险的预测因子^[22]。本研究发现,1 200 mg/d 血脂康治疗 8 周显著降低高脂血症患者血清 ox-LDL 浓度,提示血脂康可通过降低 ox-LDL 水平、

减轻氧化应激反应,进而发挥其抗动脉粥样硬化作用^[23]。

本研究具有一定局限性。首先,该研究的样本量相对较小;其次,研究持续时间短;此外,本研究未评估高剂量血脂康治疗对脂质谱和脂蛋白的影响;最后,本研究尚未探讨血脂康改善 LDL 颗粒表型对临床事件的影响。总之,本研究表明临床常规剂量为 1 200 mg/d 血脂康治疗 8 周可以降低高脂血症患者血浆 LDLC 浓度,改善 LDL 颗粒的分布表型,并且显著降低循环 ox-LDL 水平。我们的研究结果发现血脂康对高脂血症患者血脂谱、LDL 颗粒及氧化应激反应均有显著改善,揭示了血脂康的多种抗动脉粥样硬化作用机制,为血脂康对 ASCVD 患者的临床应用提供了可靠的科学依据。

[参考文献]

- [1] Yokoyama K, Tani S, Matsuo R, et al. Increased triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio may be associated with reduction in the low-density lipoprotein particle size: assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(2): 227-236.
- [2] Lyons JG, O'Dea K, Walker KZ. Evidence for low high-density lipoprotein cholesterol levels in Australian indigenous peoples: a systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2014, 14: 545.
- [3] Goliash G, Oravec S, Blessberger H, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age) [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(6): 631-636.
- [4] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(8): 947-956.
- [5] Jia YJ, Zhang Y, Liu J, et al. Short- and long-term effects of xuezhikang, an extract of cholestin, on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(2): 96-100.
- [6] Li JJ. Inflammation in coronary artery diseases [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(21): 3568-3575.
- [7] Zhang Q, Ai Y, Dong H, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is a strong risk factor for the early stage of coronary heart disease[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(2): 277-282.
- [8] Guaricci AI, Pontone G, Fusini L, et al. Additional value of inflammatory biomarkers and carotid artery disease in prediction of significant coronary artery disease as assessed by coronary computed tomography angiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(9): 1049-1056.
- [9] 王洋, 陈智慧, 刘光辉, 等. 血脂康胶囊辅助治疗冠心病随机对照试验系统综述[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(10): 1182-1191.
- [10] Moriarty PM, Roth EM, Karns A, et al. Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(6): 568-575.
- [11] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12): 1689-1693.
- [12] Li JJ, Hu SS, Fang CH, et al. Effects of Xuezhikang, an extract of cholestin, on lipid profile and C-reactive protein: a short-term time course study in patients with stable angina[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 352(1-2): 217-224.
- [13] 范琰, 陈亚红, 刘梅林, 等. 老年患者应用不同类型他汀类药物的疗效及安全性评价[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(1): 3-5.
- [14] 倪量, 王融冰, 万钢, 等. 中药配方颗粒治疗高效抗逆转录病毒疗法致血脂异常的多中心随机对照临床研究[J]. *中医杂志*, 2012, 53(15): 1294-1297.
- [15] Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98611.
- [16] Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM, et al. Levels of cholesterol in small LDL particles predict atherosclerosis progression and incident CHD in the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56782.
- [17] Xu RX, Zhang Y, Ye P, et al. Analysis of lipoprotein subfractions in Chinese han patients with stable coronary artery disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(12): 1203-1210.
- [18] Xu RX, Li S, Zhang Y, et al. Relation of plasma PCSK9 levels to lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 188.
- [19] Zhang Y, Xu RX, Li S, et al. Association of plasma small dense LDL cholesterol with PCSK9 levels in patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Nutr Metab Cardiovascular Dis*, 2015, 25(4): 426-433.
- [20] Jia YJ, Zhang Y, Liu J, et al. Short- and long-term effects of xuezhikang, an extract of cholestin, on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(2): 96-100.
- [21] de Freitas ACP, Torres LC, Duarte MDCMB et al. Is oxidized low-density lipoprotein the connection between atherosclerosis, cardiovascular risk and nephrolithiasis? [J]. *Urolithiasis*, 2019, 47(4): 347-356.
- [22] Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a predictor of outcome in patients with unstable coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 113(2): 167-173.
- [23] Aguilar EC, Santos LC, Leonel AJ, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 34: 99-105.

(此文编辑 许雪梅)