

## 血脂康对高脂血症患者血管内皮功能的影响

程训民, 余宗梅, 骆合德, 邱一华, 陈敏雄

(中国人民解放军第 98 医院内科, 浙江省湖州市 313000)

[关键词] 高脂血症; 内皮, 血管; 血管舒张; 血脂康

[摘要] 为探讨血脂康对高脂血症患者血管内皮功能的改善作用, 58 例高脂血症患者随机分为两组, 分别给予血脂康或安慰剂治疗 8 周, 利用高分辨率超声测定血流介导的肱动脉舒张及其对硝酸甘油的反应, 并观察血脂变化。结果显示, 两组治疗前血脂水平相似, 血脂康治疗后血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯分别下降 21.5%、28.2% 和 16.2%, 血流介导的血管舒张显著增加 ( $P < 0.01$ ), 而安慰剂治疗组无显著差异。两组硝酸甘油介导的舒张相似, 治疗前后均无显著差异。以上表明, 血脂康可降低高脂血症患者血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平, 改善高脂血症患者的血管内皮功能。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

### Effect of Xuezhikang on Endothelial Function in Patients with Hyperlipidemia

CHENG Xun- Min, YU Zong- Mei, LUO He- De, QIU Yi- Hua, and CHEN Min- Xiong

(Department of Cardiology, the 98th Hospital of PLA, Huzhou Zhejiang 313000, China)

MeSH Hyperlipidemia; Endothelium, Vascular; Vasodilatation; Xuezhikang

**ABSTRACT** **Aim** To study the improved effect of Xuezhikang on endothelial function in patients with hyperlipidemia. **Methods** Patients with hyperlipidemia were randomized to placebo ( $n = 28$ ) or Xuezhikang 0.06 g daily ( $n = 30$ ) for 8 weeks. Brachial ultrasound was used to measure endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) and response to endothelium-independent nitroglycerin. Serum lipid profile was determined enzymatically. **Results** Total and LDL cholesterol and TG levels were similar before randomization in both groups. With Xuezhikang, not with placebo, they decreased by 21.5% ( $P < 0.01$ ) and 28.2% ( $P < 0.01$ ) and 16.2% ( $P < 0.01$ ) respectively. FMD was unchanged with placebo,  $2.98 \pm 1.16$  to  $3.23 \pm 1.89$ , but increased with Xuezhikang,  $2.86 \pm 1.59$  to  $6.47 \pm 2.72$  ( $P < 0.01$ ). Responses to nitroglycerin were similar in the two groups. **Conclusions** Xuezhikang could markedly decrease serum TC and LDLC and TG concentration and improve endothelial function in patients with hyperlipidemia.

动脉粥样硬化的形成是由于众多冠心病危险因素损伤内皮而发生的一系列炎性反应, 其中内皮功能紊乱被认为是这一过程的始动因素和中心环节。血脂康是由中药红曲精炼而成的高效调脂药物, 主要成份为 HMG-coA 还原酶抑制剂, 同时含有多种必需氨基酸和不饱和脂肪酸<sup>[1]</sup>。动物实验已表明血脂康保护高脂饮食家兔血管内皮功能<sup>[2]</sup>。本实验利用高分辨率超声波测定肱动脉血流介导的舒张, 观察血脂康对高脂血症患者血管内皮功能紊乱的改善作用。

### 1 对象与方法

[作者简介] 程训民, 男, 1964 年出生, 江苏丰县人, 主治医师, 医学硕士, 现为第三军医大学博士研究生, 主要研究方向为冠心病的防治。骆合德, 男, 1951 年出生, 浙江台州人, 主任医师, 解放军第 98 医院内科主任。

#### 1.1 对象及分组

原发性高脂血症患者停用其他降脂药物, 经饮食宣教 2~ 4 周后, 连续 2 次测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)  $\geq 5.95$  mmol/L, 和 (或) 甘油三酯 (triglyceride, TG)  $\geq 2.26$  mmol/L 者可纳入观察对象, 所有病例在半年内均无急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤、大手术和药物引起的高脂血症。凡合并有严重肝、胆、肾、内分泌疾病以及精神病和综合过敏体质者不纳入观察对象。治疗前近 4 周内未曾用过阿斯匹林等抗血小板药和抗凝药。共选取符合上述纳入标准的门诊病例 58 例。其中单纯 TC 升高者 24 例, 单纯 TG 升高者 19 例, TC 和 TG 都升高者 15 例。按就诊顺序随机分为两组, 其中血脂康组 30 例, 男 22 例, 女 8 例, 平均年龄 57.8 岁; 安慰剂组 28 例, 男 18 例, 女 10 例, 平均年龄 56.4 岁。两组患者的性别、年龄、体重指数及其它一般情况无显著差异。

血脂康组每次服血脂康胶囊两粒(每粒 0.3 g),每日 2 次;对照组每次服安慰剂胶囊。血脂康与安慰剂胶囊均由北大维信生物科技有限公司提供。连续服药 8 周,服药期间停药对观察指标有影响的药物,治疗期间不改变生活方式和饮食习惯。

## 1.2 血脂测定

禁食 12 h 后抽取静脉血,用酶法测定血清 TC、TG 和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)含量,计算低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)含量(LDLC=TC-HDLC-1/2.2×TG)。

## 1.3 血管内皮功能测定

采用美国 Acuson128XP/10 型彩色多普勒二维超声显像仪和 7.0 MHz 线阵探头,参照 Celermajaer 等<sup>[3]</sup>的方法,测定受试者的肱动脉内径和血流量变化。患者仰卧,于右臂肘上 2~15 cm 处探测肱动脉的纵切面,获得清晰图像后固定探头位置不变,在舒张末期测定其内径,取 3 个心动周期的平均值,肱动脉的血流量由多普勒血流频谱图测得平均流速积分后,根据公式:“血流量(mL/min)=平均流速积分×血管半径<sup>2</sup>×π×心率”计算得到<sup>[3]</sup>。基础值于患者仰卧休息 10 min 后测得,反应性充血试验是将血压计袖带缚于前臂,充气加压至 300 mmHg,持续 4 min 后放气,于放气 60~90 s 内测量肱动脉内径,患者再休息 10 min,待血管内径恢复至试验前状态后,舌下

含服硝酸甘油 0.5 mg,4 min 后测肱动脉内径和血流。肱动脉内径变化以相对于静息时基础内径的百分率表示,反应性充血时血流量的增加率以相对于基础流量的百分率表示。

## 1.4 统计学处理

数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用分组 *t* 检验,治疗前后采用配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 血脂康对血脂的影响

从表 1(Table 1)可见,治疗前两组间血脂无明显差异。血脂康治疗 8 周,血清 TC、LDLC 与 TG 分别下降 21.5%、28.2% 和 16.2% (均  $P < 0.01$ )。HDLC 较治疗前有所升高,但无统计学意义。安慰剂组治疗前后无显著变化。

### 2.2 血脂康对血管内皮功能的影响

从表 2(Table 2)可见,两组肱动脉基础内径无显著差异,血脂康治疗后血流介导的舒张反应显著高于治疗前及安慰剂组( $P < 0.01$ ),安慰剂组用药前后无显著差异。血脂康治疗后硝酸甘油介导的血管舒张反应有所增加,但与治疗前及安慰剂组比较无显著差异( $P > 0.05$ )。

血脂康治疗后肱动脉流量介导的舒张与血清 TC 和 TG 下降水平的相关系数分别为  $r = 0.2243$  与  $r = -0.2436$ ,均  $P < 0.05$ 。

表 1. 血脂康治疗前后血脂的变化(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Changes in blood lipid level before and after treatment (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Groups		TC	TG	HDLC	LDLC
Xuezhikang	before	6.68 ± 0.98	2.84 ± 0.57	1.50 ± 0.46	3.94 ± 0.82
	after	5.31 ± 0.84 <sup>a,b</sup>	2.38 ± 0.62 <sup>a,b</sup>	1.67 ± 0.54	2.83 ± 0.88 <sup>a,b</sup>
Control	before	6.72 ± 0.97	2.74 ± 0.73	1.57 ± 0.69	4.13 ± 0.94
	after	6.43 ± 0.93	2.57 ± 0.69	1.53 ± 0.32	4.01 ± 0.86

a:  $P < 0.01$ , compared with before treat group; b:  $P < 0.01$ , compared with after treat in control group.

表 2. 血脂康治疗前后肱动脉内径及血流量变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Changes in brachial arterial diameter and blood flow before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

Groups		Baseline diameter(mm)	Baseline flow(mm/min)	Hyperemia (%)	Flow-mediated dilation(%)	GTN-induced dilation(%)
Xuezhikang	before	3.88 ± 1.44	62.34 ± 24.87	469.34 ± 245.67	6.86 ± 3.59	12.69 ± 5.04
	after	3.91 ± 0.95	68.74 ± 31.52	582.57 ± 308.82	12.91 ± 5.72 <sup>ab</sup>	15.07 ± 6.21
Control	before	3.72 ± 0.97	67.37 ± 27.44	495.63 ± 314.52	6.98 ± 2.76	12.48 ± 7.02
	after	3.80 ± 1.27	71.69 ± 32.48	513.85 ± 298.47	8.32 ± 3.46	11.98 ± 6.35

a:  $P < 0.01$ , compared with before treat; b:  $P < 0.01$ , compared with after treat in control group. GTN: glyceryl trinitrat.

### 3 讨论

本研究发现血脂康每日 0.6 g 治疗 8 周后血清胆固醇与甘油三酯水平均显著下降, 肱动脉血流介导的血管舒张反应显著增加, 硝酸甘油介导的血管舒张反应治疗前后无显著变化, 揭示血脂康在降低高脂血症的同时, 可改善内皮依赖性血管舒张功能。

有动脉粥样硬化危险因素的患者在粥样硬化斑块被检测出之前已发现血管内皮功能的异常。研究表明在高脂血症时内皮依赖性血管舒张减弱, 并且血管内皮功能损伤的程度与血清胆固醇升高的水平有关<sup>[4,5]</sup>。HMG-coA 还原酶抑制剂通过降低血脂, 抑制脂质氧化来防治动脉粥样硬化<sup>[6]</sup>。血脂康主要成分为 HMG-coA 还原酶抑制剂, 同时含有多种必需氨基酸与不饱和脂肪酸。动物实验表明血脂康不仅抑制胆固醇的生成, 而且抑制 LDL 氧化修饰作用, 后者是导致血管内皮功能损伤的主要决定因素<sup>[7]</sup>。但本研究发现血脂康治疗后血管内皮功能改善与血清胆固醇下降的程度无相关性, 推测其原因可能是血脂康改善内皮功能不单纯与降低血脂有关。血脂康尚具有减少 TXA<sub>2</sub>、增加 PGI<sub>2</sub> 及抗氧化作用<sup>[8]</sup>。已有研究表明鱼油可以改善血管内皮功能, 但并未降低血清胆固醇<sup>[9]</sup>。另有研究表明普伐他汀对血管内皮细胞可能有直接作用, 可直接激活内皮源性一氧化氮合酶 (eNOS), 引起内皮细胞一氧化氮的迅速释放, 导致内皮依赖性的血管舒张反应<sup>[10]</sup>。血脂康否有此作用尚待进一步研究。

近来研究表明有冠心病高危因素或已患冠心病的患者由外源性一氧化氮直接作用于血管平滑肌引起的非内皮依赖性血管舒张功能也受损, 抗氧化剂通过抑制 LDL 氧化可改善此功能<sup>[11]</sup>, 本研究虽发现血脂康治疗后非内皮依赖性血管舒张功能有所改善, 但无统计学意义, 可能与例数较少有关。

高密度脂蛋白对内皮依赖性的血管舒张反应具有保护作用。尤其是老年人 HDLC 对血管内皮功能的影响可能比 TC 和 LDLC 更为重要<sup>[12]</sup>。多中心试验表明长期应用血脂康具有升高 HDLC 的作用<sup>[13]</sup>, 但本研究中血脂康治疗后 HDLC 稍有升高, 可能与用药时间短有关。

本研究结果认为血脂康可显著降低高脂血症患者

的血清胆固醇, 并可能改善高脂血症患者的血管内皮功能。

### 参考文献

- [1] 张茂良, 段震文, 谢中猛. 血脂康有效成分研究 [J]. 中国新药杂志, 1998, 7: 213- 214
- [2] 郑晓伟, 曾定伊, 王晓静, 等. 血脂康对高脂饮食家兔血管内皮细胞功能的保护作用 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 367- 370
- [3] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non- invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340: 1 111- 115
- [4] Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occurring in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 833- 843
- [5] Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol- lowering therapy on coronary endothelium- dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients [J]. *Lancet*, 1993, 341: 1 496- 500
- [6] Rikitaka Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Anti- oxidative properties of fluvastatin, an HMG- CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol- fed rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154: 87- 96
- [7] 徐伯平, 程蕴琳, 鲁祥. 血脂康对低密度脂蛋白体外氧化修饰的影响 [J]. 中华内科杂志, 1999, 38: 520- 522
- [8] 江劲波, 郝小元, 邓常青, 等. 血脂康对高脂血症患者血脂谱的作用和对血栓素 A 与前列环素的影响 [J]. 中华内科杂志, 1999, 38: 517- 519
- [9] Chin JP, Dart AM. Therapeutic restoration of endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effect of fish oil [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994, 21: 749- 755
- [10] Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang JZ, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol- lowering actions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 234- 241
- [11] Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, et al. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1999, 100: 1 050- 056
- [12] Li XP, Zhao SP, Zhang ZY, et al. Protective effect of high density lipoprotein on endothelium- dependent vasodilatation [J]. *Int J Cardiol*, 2000, 73: 231- 236
- [13] 徐成斌, 康丽萍, 靳三友, 等. 小剂量血脂康长期调脂作用的临床观察 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 405- 406

(此文 2000- 11- 29 收到, 2001- 05- 30 修回)

(此文编辑 朱雯霞)