

· 临床研究 ·

## 脂必泰对冠心病脂质代谢及斑块稳态临床指标的影响

夏玉东, 顾婷婷\*, 顾月星, 宋 峻, 王 杰, 李林静

南京中医药大学附属盐城市中医院心内科, 江苏 盐城 224000

**[摘要]** 目的: 临床观察脂必泰对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)脂质代谢及斑块稳定性相关临床指标的影响。方法: 将141例冠心病患者随机分成脂必泰组和对照组, 两组均予以冠心病规范化药物治疗, 治疗组加用脂必泰胶囊, 分别在第3、6个月时对比治疗前后脂质代谢、斑块稳态因素差异及主要心血管不良事件发生率。结果: 脂必泰组治疗后甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)指标较对照组有明显改善( $P < 0.05$ ), 且脂必泰组同型半胱氨酸、纤维蛋白原、糖化血红蛋白水平明显降低( $P < 0.05$ ), 两组治疗前后主要心血管事件发生率差异无统计学意义, 未见明显肝损伤。结论: 脂必泰参与冠心病药物规范治疗能明显改善冠心病脂质代谢, 有利于维持斑块稳定状态, 且不增加肝脏代谢负担。

**[关键词]** 脂必泰; 冠心病; 脂质代谢; 斑块稳定性

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)10-1544-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20201027

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的发病率及病死率均在逐年攀升, 特别是在中国这样的人口大国, 其影响人数众多。冠心病急性加重的机制主要集中在脂质代谢异常、斑块不稳定等方面。脂质代谢的常见临床指标包括甘油三酯及胆固醇的各项分类, 从宏观上指明了脂质代谢研究的方向, 而同时从微观领域来看, 脂质组学技术将人体脂质代谢情况渐渐揭示出来, 这其中就包括中药复方参与代谢后的一系列影响<sup>[1]</sup>。已有相关报道介绍了冠状动脉粥样硬化斑块稳定状态与高纤维蛋白原水平、同型半胱氨酸<sup>[2-3]</sup>及糖化血红蛋白水平<sup>[4-5]</sup>密切相关。在规范化应用他汀类药物之后, 仍遭遇一系列心血管恶性事件的发生, 引发了学者们对脂质代谢及斑块稳态因素更深入的研究。脂必泰用于血脂异常疗效显著, 是否脂必泰的参与影响了机体脂质代谢及斑块稳定性, 值得从临床研究出发逐步深入。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究随机入选2017年7月—2019年1月就诊于盐城市中医院心内科门诊及住院冠心病患者

141例, 其中男69例, 女72例。随机分为两组, 根据观察指标计算样本量范围, 脂必泰组72例及对照组69例。两组患者一般资料经检验差异无统计学意义(表1)。纳入标准: 所有病例经冠脉造影诊断为冠心病, 诊断标准参照人民卫生出版社第9版《内科学》, 且6个月内无急性心梗、心衰及恶性心血管事件发生; 年龄18~75岁; 依从性良好。本研究经患者及其家属知情同意, 并经本院医学伦理委员会批准。

表1 患者一般资料

临床资料	脂必泰组 (n=72)	对照组 (n=69)	P值
男[n(%)]	36(50.0)	33(47.8)	0.80
年龄(岁)	63.40 ± 13.57	65.33 ± 11.56	0.37
高危因素[n(%)]			
糖尿病	27(37.5)	39(56.5)	0.02
高同型半胱氨酸血症	49(68.1)	45(65.2)	0.72
高血压	32(44.4)	37(53.6)	0.28
吸烟	21(29.2)	19(27.5)	0.83

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方案

两组均给予冠心病规范化基础药物治疗, 其中他汀类药物均选择瑞舒伐他汀钙, 10 mg/片, 每晚1片(阿斯利康制药, 美国); 脂必泰组加用脂必泰(胶囊

**[基金项目]** 盐城市医学科技发展项目(YK2017038)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1403906196@qq.com

剂, 成都地奥九泓制药), 0.24 g/粒, 早晚各2粒。疗程为6个月。

### 1.2.2 随访指标

治疗3、6个月后检测相关临床指标: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)、载脂蛋白E(ApoE)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、同型半胱氨酸(HCY)、纤维蛋白原(FIB)、糖化血红蛋白(HbA1c), 记录主要心血管不良事件: 心绞痛、非致命性心肌梗死、靶血管血运重建、心脏性猝死的发生情况。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析, 计数资料用百分率表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用 $t$ 检验; 非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示, 组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脂质代谢指标

在治疗3个月、6个月后, 两组TC、LDL-C均较治疗前明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 脂必泰组TG、LP(a)较治疗前明显降低, HDL-C较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ); 两组治疗后, ApoA、ApoB、ApoE均无明显变化( $P > 0.05$ , 表2)。

在治疗3个月、6个月后, 脂必泰组TG、TC、HDL-C、LDL-C、Lp(a)较对照组差异均有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ ); ApoB在治疗3个月后较对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

### 2.2 斑块稳态相关临床指标及主要心血管不良事件

对照组经治疗后FIB显著降低, 但HCY及HbA1c无明显变化; 脂必泰组治疗后HCY、FIB、HbA1c水平明显降低( $P < 0.05$ ), 且较对照组有明显差异( $P < 0.01$ , 表3)。

两组治疗后随访6个月主要心血管不良事件, 包括心脏性死亡、非致命性心肌梗死及靶血管血运

表2 两组治疗前后脂质代谢指标比较

指标	时间	脂必泰组( $n=72$ )	对照组( $n=69$ )
TG(mmol/L)	治疗前	2.61(1.90, 3.72)	2.00(1.42, 3.07)
	3个月后	1.79(1.36, 2.33) <sup>*▲▲</sup>	1.87(1.35, 2.26)
	6个月后	1.46(1.20, 1.77) <sup>**▲▲</sup>	1.87(1.40, 2.53)
TC(mmol/L)	治疗前	5.32(4.41, 5.96)	5.32(4.37, 5.94)
	3个月后	4.00(3.52, 4.56) <sup>**▲▲</sup>	4.94(4.19, 5.54) <sup>▲</sup>
	6个月后	3.79(3.28, 4.20) <sup>**▲▲</sup>	4.39(3.89, 4.90) <sup>▲▲</sup>
ApoA(g/L)	治疗前	1.06(0.92, 1.22)	1.00(0.91, 1.16)
	3个月后	1.04(0.92, 1.19)	1.01(0.92, 1.16)
	6个月后	1.04(0.93, 1.89)	1.11(0.95, 1.22)
ApoB(g/L)	治疗前	1.05(0.80, 1.27)	1.03(0.87, 1.27)
	3个月后	1.04(0.75, 1.27) <sup>*</sup>	0.95(0.79, 1.08)
	6个月后	1.09(0.78, 1.25)	1.02(0.85, 1.13)
HDL-C(mmol/L)	治疗前	1.02(0.84, 1.22)	1.00(0.83, 1.21)
	3个月后	1.34(1.18, 2.12) <sup>**▲▲</sup>	1.00(0.83, 1.28)
	6个月后	1.63(1.44, 1.93) <sup>**▲▲</sup>	1.03(0.89, 1.21)
LDL-C(mmol/L)	治疗前	2.80(1.95, 3.59)	2.73(1.99, 3.62)
	3个月后	1.75(1.56, 2.23) <sup>**▲▲</sup>	2.63(1.91, 3.17) <sup>▲</sup>
	6个月后	1.76(1.62, 1.87) <sup>**▲▲</sup>	2.29(1.84, 2.69) <sup>▲▲</sup>
ApoE(mg/L)	治疗前	65.30(56.68, 79.80)	60.10(52.95, 76.15)
	3个月后	61.50(57.18, 78.30)	56.60(50.55, 64.15)
	6个月后	61.95(51.93, 73.18)	56.60(49.50, 64.15)
Lp(a)(mg/L)	治疗前	63.45(38.15, 230.15)	131.30(62.05, 320.05)
	3个月后	56.60(31.05, 193.83) <sup>**▲▲</sup>	131.30(62.80, 246.50)
	6个月后	64.10(42.53, 153.15) <sup>**▲▲</sup>	131.30(62.90, 246.55)

与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与同组治疗前比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ 。

重建,均未见发生。

### 2.3 临床安全性指标

两组均监测肝功能,治疗前后ALT、AST无明显变化,两组间比较治疗后虽有差异,但指标均在正常范围,说明治疗不增加肝脏代谢负担(表4)。

表3 两组治疗前后斑块稳态因素比较

指标	时间	脂必泰组(n=72)	对照组(n=69)
HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	治疗前	12.05(8.88, 13.88)	10.70(9.45, 12.60)
	3个月后	7.80(6.80, 9.20)* <sup>▲</sup>	11.20(8.80, 13.45)
	6个月后	7.85(6.80, 8.80)* <sup>▲</sup>	11.30(9.45, 13.35)
FIB (g/L)	治疗前	2.81(2.38, 3.40)	2.81(2.38, 3.36)
	3个月后	2.31(1.45, 2.88)* <sup>▲</sup>	2.81(2.42, 3.12) <sup>▲</sup>
	6个月后	2.01(1.33, 2.52)* <sup>▲</sup>	2.81(2.48, 3.12) <sup>▲</sup>
HbA1c (%)	治疗前	5.90(5.50, 6.70)	6.30(5.80, 7.50)
	3个月后	5.85(5.30, 6.20)* <sup>▲</sup>	6.30(5.80, 7.00)
	6个月后	5.85(5.23, 6.10)* <sup>▲</sup>	6.30(5.80, 7.05)

与对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与同组治疗前比较,<sup>▲</sup> $P < 0.01$ 。

表4 临床安全性指标

指标	时间	脂必泰组(n=72)	对照组(n=69)
ALT (U/L)	治疗前	26.5(18.9, 40.5)	21.3(17.8, 27.8)
	3个月后	33.0(25.4, 37.2)*	21.2(15.1, 32.5)
	6个月后	31.8(25.8, 37.6)	28.1(21.5, 33.7)
AST (U/L)	治疗前	20.9(17.5, 28.6)	20.7(16.1, 24.3)
	3个月后	37.9(29.9, 46.6) <sup>▲</sup>	20.8(16.1, 24.0)
	6个月后	35.5(29.3, 44.0) <sup>▲</sup>	22.9(20.2, 27.7)

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与同组治疗前比较,<sup>▲</sup> $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

冠状动脉粥样硬化过程有多种因素参与,包括内皮损伤、炎症刺激、血小板活化、纤维蛋白原激活及氧化应激反应等一系列分子层面的动态演变过程,机体对脂质代谢的能力以及冠脉斑块的稳定性很大程度上决定了心血管不良事件的发生率<sup>[6]</sup>。如何优化脂质代谢,维持冠脉斑块稳态,是全世界冠心病研究领域的热点问题。目前临床他汀类药物已经成为调脂、稳定动脉粥样硬化斑块的一线首选用药<sup>[7]</sup>,但临床上经规范化药物治疗后,冠状动脉不良事件的发生仍不在少数,因此寻求更优化的脂质代谢及稳定斑块方案研究,对临床治疗具有非常重要的意义。

冠脉脂质代谢是形成冠脉粥样硬化斑块的基础,甘油酯及固醇酯具有不同的分子结构,在生物代谢过程中发挥不同的作用<sup>[8]</sup>,研究已揭示了冠脉斑块内大量低密度脂蛋白(LDL)沉积与冠心病直接相关,控制其他形式的脂质代谢是否能降低冠

脉不良事件发生率仍有待从临床及分子层面进一步研究证实。目前研究较多反映冠脉斑块稳态的临床指标有HCY、FIB、HbA1c,其中HCY本身是一种炎症刺激因子,主要通过影响冠脉血管内皮功能及氧化应激反应,损坏屏障作用并抑制内皮生长导致冠脉管壁重构、内膜增生,加速形成冠脉粥样硬化斑块;FIB由肝脏合成,是血黏度升高的始动因素,继而引发血小板聚集,是冠脉斑块发展、破裂、栓塞的重要因素<sup>[9]</sup>;HbA1c作为冠心病的独立危险因素,近年来也备受临床跨学科干预治疗方案的关注。

本研究从临床实际出发,观察脂质代谢及HCY、FIB、HbA1c等影响内皮功能及斑块损伤机制的临床指标,发现脂必泰参与治疗后的冠心病患者在TG、TC、HDL-C、LDL-C、Lp(a)代谢上有明显改善,这可能与其复方成分有关。脂必泰胶囊主要分为白术、山楂、红曲、泽泻。现代药理学研究表明,红曲含有十余种天然他汀类似物,更容易被人体吸收利用,降低胆固醇,调节脂质代谢,另外红曲还含有丰富的生物活性酶及类似物天然植物激素样的生理活性物,对血管内皮功能及斑块稳态有益;山楂提取物通过调节过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)通路,影响胆固醇代谢酶细胞色素p450 27-羟化酶,减少泡沫细胞形成,参与调节冠状动脉粥样硬化过程<sup>[6]</sup>。但通过临床研究得出的结果并不能用红曲、山楂等单体作用机制完全解释,我们观察脂必泰联合瑞舒伐他汀钙治疗冠心病,较单纯瑞舒伐他汀组在升高HDL-C、降低Lp(a)及TG上有明显优势,微观上可能跟中药复方共同调控细胞信号通路,增加或增强类似他汀药物作用及保护内皮功能、抗炎等机制有关,但其具体的作用物质和靶点仍需深入研究。

近年来对于冠心病脂质代谢及斑块稳态因素的研究已深入到分子调控机制层面,寻求参与调控的因子以及影响因子活性作用的物质,将会为治疗冠心病作出突破性贡献。目前已明确提出了部分脂质代谢过程中的重要调节因子,如PPAR是一类需要配体激活的转录因子和受体群,其不同的亚型具有各自的配体选择性,有研究表明某些中药的单体或复方能够成为其天然的配体,且生物活性及利用度明显优于人工合成配体<sup>[5]</sup>。本研究设想通过观察脂必泰类中成药对冠心病患者临床指标的影响,初步探索冠心病脂质代谢及维持斑块稳定的天然

调节通路,以进一步改善冠心病患者心肌缺血症状及预后,降低冠心病不良事件发生率,但仍需扩大样本量、延长临床随访时间,以进一步证实脂必泰参与冠心病治疗的临床有效性及安全性。

#### [参考文献]

- [1] 贾志鑫. 脂质组学分析技术的研究及其在与疾病相关潜在生物标志物和中药作用机制研究中的应用[D]. 北京:中国医学科学院北京协和医学院,2016
- [2] 林炳辉. 冠心病患者同型半胱氨酸-纤维蛋白原水平与SYNTAX评分的相关性[D]. 广东:南方医科大学,2019
- [3] 张志世,王凌燕. 同型半胱氨酸与冠心病[J]. 中国循环杂志,2016,31(4):405-407
- [4] 王欢欢. 入院糖化血红蛋白水平对行经皮冠状动脉介入治疗的无糖尿病病史患者远期预后的影响[J]. 中国循环杂志,2020,35(2):142-148
- [5] 刘洪岩. 稳定性冠心病合并2型糖尿病患者冠状动脉病变程度与HbA1c水平相关性分析[J]. 中国循环杂志,2019,11(10):1179-1191
- [6] IBA T, LEVY J H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241
- [7] VOUDRIS K V, CHANIN J, FELDMAN D N, et al. Novel inflammatory biomarkers in coronary artery disease: potential therapeutic approaches[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(22): 2680-2689
- [8] GOMEZ ROSSO L, LHOMME M, MERONO T A, et al. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(2): 188-195
- [9] BULJUBASIC N, AKKERHUIS K M, CHENG J M, et al. Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography [J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(1): 23-32
- [10] GRYGIEL-GÓRNIAK B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications-a review[J]. *Nutr J*, 2014, 13(1): 17
- [11] 刘美霞,张文高,刘龙涛. 中药虎杖和山楂提取物对载脂蛋白E基因敲除小鼠巨噬细胞PPAR $\gamma$ 、ABCA1及CD36 mRNA表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(11): 902-906
- [12] 奚玲,李璐,张日华,等. 雌激素对雌性大鼠脂质代谢及血糖影响的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(2): 189-192
- [13] 朱红霞,高静,邓晓龙,等. 利拉鲁肽对人HepG2肝细胞脂代谢的影响及作用机制[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(9): 1211-1215
- [14] 张梦遥,洪梅,鲁翔. 脂蛋白相关磷脂酶A2基因H198T和V279F多态性与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(3): 380-384
- [15] 陈磊磊,王泽穆,陈波,等. 血清胆固醇与炎症因子和冠心病斑块稳定性的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(9): 1224-1227

[收稿日期] 2019-06-06