

血脂康对不同血脂水平的急性冠状动脉综合征患者的干预作用

王伟华 章 辉 喻艳林 葛宗成 薛 成 张平洋

摘要 目的 观察血脂康对不同血脂水平的急性冠状动脉综合征(ACS)患者的干预作用。**方法** 采用双盲、随机、对照方法,将 105 例 ACS 患者分为治疗组和对照组。治疗组 53 例,采用常规西药治疗并加服中药血脂康 1.2g/d,共 12 周,其中正常血脂(NBL)26 例;高血脂(HL)27 例;对照组 52 例,单用常规西药治疗,其中 NBL 25 例,HL 27 例;同时设健康对照组 40 名;观察治疗前后肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)变化,同时测定血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、C 反应蛋白(CRP)及血脂水平。**结果** 治疗前 ACS 患者 FMD 值和血清 NO 水平较健康对照组明显降低,ET-1、CRP 水平较健康对照组显著升高,CRP、NO 及 FMD 与血脂 LDL-C 存在显著的相关性。治疗 12 周后,治疗组 FMD 值和血清 NO 水平均有明显上升,ET-1、CRP 水平显著降低。而且与对照组比较,差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。血清 TC、TG、LDL-C 水平治疗组均显著下降,HDL-C 治疗组 HL 患者明显上升,NBL 患者虽有升高,但差异无显著性。**结论** 早期应用中药血脂康治疗正常血脂和高血脂的 ACS 患者,均可改善内皮功能、拮抗炎症反应,具有稳定斑块作用。

关键词 脂类和调脂药;急性冠状动脉综合征;内皮;炎症;斑块

Intervention of Xuezhikang on Patients of Acute Coronary Syndrome with Different Levels of Blood Lipids
WANG Wei-hua, ZHANG Hui, YU Yan-lin, et al *Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui (241000)*

Objective To observe the intervention of Xuezhikang (XZK) on patients of acute coronary syndrome (ACS) with different levels of blood lipids. **Methods** Adopting the double blind randomized controlled method, 105 patients of ACS were divided into two groups. The 53 patients in the treated group, 26 with normal blood lipids (NBL) and 27 with hyperlipemia (HL) were treated with conventional western medicine plus XZK 1.2 g per day for 12 weeks. The 52 patients in the control group, 25 with NBL and 27 with HL, were treated with conventional western medicine alone. Besides, a healthy control group consisted of 40 subjects was set up. The changes of brachial arterial endothelium-dependent diastolic function (FMD) before and after treatment was observed, the changes of blood levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), C-reactive protein (CRP) and lipids were also recorded. **Results** Before treatment, FMD value and serum NO level were lower and ET-1 and CRP levels in ACS patients were higher than those in the healthy subjects, and a significant correlation existed between CRP, NO and FMD with LDL-C. After treated for 12 weeks, FMD value and serum NO level increased, levels of ET-1 and CRP decreased significantly in the treated group, showing significant difference to those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum levels of TC, TG and LDL-C in the treated group lowered significantly. HDL-C level in patients with HL increased significantly while in those with NBL, it showed a trend of increasing but with no statistical significance. **Conclusion** Applying XZK in ACS patients in early stage, either with NBL or with HL, could improve the endothelial function, antagonize inflammatory response to stabilize the atheromatous plaque.

Key words blood-lipids and blood-lipids regulator; acute coronary syndrome; endothelium; inflammation; plaque

改善内皮功能和减少炎症反应是他汀类药物治疗

冠状动脉粥样硬化(AS)的非降脂作用之一。在急性冠状动脉综合征(ACS)早期应用他汀类药物可降低其临床事件的发生率^[1],然而,这些临床试验都是血脂较高的 ACS 患者,在正常血脂水平的 ACS 患者早期应

作者单位:皖南医学院附属弋矶山医院(安徽芜湖 241000)

通讯作者:王伟华, Tel:0553-5739229, E-mail: wangweihua@med-

mail.com

用国产调脂药血脂康治疗是否能达到相同的临床效果,目前还不甚了解。为此,本研究采用双盲、随机、对照方法,将不同血脂水平的 ACS 患者应用血脂康进行治疗干预,通过观察肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)及血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、C 反应蛋白(CRP)、血脂水平的变化,探讨其增进内皮功能,拮抗炎症反应的作用机制。

资料与方法

1 临床资料 105 例为 2002 年 8 月—2003 年 10 月在本院住院患者,ACS 的诊断标准按美国心脏病学会(ACC)、美国心脏病协会(AHH)制定的标准^[2],其中不稳定心绞痛(UA)76 例,急性心肌梗死(AMI)29 例,除外合并未控制的高血压病、糖尿病、甲状腺疾病、严重肝、肾疾病患者,有脑血管病史及 AMI 经静脉溶栓、急诊冠状动脉介入治疗者。其中血脂正常(NBL)者 51 例,高脂血症(HL)54 例。高胆固醇血症诊断标准按 1997 年中华医学会制定标准^[3]。按随机数字表法分为两组。治疗组 53 例(其中 NBL 26 例,HL 27 例),男 35 例,女 18 例;年龄 42~77 岁,平均(60.1±8.9)岁;病程 3~11 个月;合并症:高血压病 18 例,糖尿病 7 例,脑血管病 5 例,心力衰竭 10 例。对照组 52 例(其中 NBL 25 例,HL 27 例),男 33 例,女 19 例;年龄 43~76 岁,平均(59.7±8.6)岁;病程 3~10 个月;合并症:高血压病 16 例,糖尿病 7 例,脑血管病 3 例,心力衰竭 11 例。两组患者资料经统计学处理差异无显著性,具有可比性。另选 40 名来本院行体检健康者作为健康对照组,男 26 名,女 14 名;年龄 40~71 岁,平均(58.5±8.6)岁。

2 治疗方法 治疗组在发病 12~48h 内采血后即给予血脂康(由北大维信生物科技有限公司提供),每次 0.6g,早、晚饭后各服 1 次,连服 12 周。对照组除不服用血脂康外,其他治疗措施均同治疗组。即所有患者在观察期间均按 ACS 治疗方案给予阿司匹林、肝素、硝酸酯、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及 β

受体阻滞剂等治疗,不使用其他调脂、消炎、抗氧化药物。

3 观察指标及测定方法 (1)血清 ET-1:采用放射免疫法测定,试剂盒由解放军总医院科技开发中心提供;(2)NO:采用硝酸还原法测定,试剂盒由南京聚力生物医学工程研究所提供;(3)CRP:采用散射比浊法测定,试剂盒为美国 DPC 公司产品;(4)血脂水平:采用日本 Olympus Au600 全自动生化分析仪测定;(5)血管内皮功能检测:试验前禁食 12h,停用长效扩血管药物 24h 以上,采用惠普公司超声诊断系统和 7.0MHz 线阵探头,按照 Celermajer 等^[4]的方法进行测定肱动脉血管基础内径(d),反应性充血及含服硝酸甘油后血管内径的变化,后两者分别表示内皮依赖性舒张功能(FMD)和非依赖性舒张功能(NMD),用相对于血管内径基础值变化的百分率表示。

4 统计学方法 所有资料采用 SPSS 10.0 统计软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,各指标间的相关性研究采用直线相关分析。

结 果

1 各组治疗前后血清学指标及血管内皮功能变化比较 见表 1。治疗前 ACS 患者 FMD 值和血清 NO 水平明显降低($P<0.01$),ET-1、CRP 水平显著增高($P<0.01$)。HL 患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著增高($P<0.01$),血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著降低($P<0.05$)。治疗 12 周后,对照组 FMD 值和血清 NO 水平略有上升,ET-1、CRP 有所下降,但差异均无显著性($P>0.05$),血脂水平无明显变化($P>0.05$);治疗组 FMD 值和 NO 水平明显上升($P<0.01$),ET-1、CRP 水平显著下降($P<0.01$, $P<0.05$),而且与对照组比较差异有显著性($P<0.05$);治疗组血清 TC、TG、LDL-C 水平显著下降($P<0.01$, $P<0.05$),但高血脂患者下降幅度分别为 33.1%、26.0%、43.3%,较血脂正常患者(分别为 9.9%、

表 1 各组治疗前后血清学指标及血管内皮功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ET-1 (ng/L)	NO (μmol/L)	CRP (mg/L)	TC		TG	LDL-C		HDL-C	d (mm)	FMD		NMD
							(mmol/L)			(%)				
治疗 (51)	NBL 治前	71.6±14.8 **	34.8±15.1 **	24.5±4.2 **	4.54±0.42	1.57±0.53	2.62±0.44	1.29±0.28 *	3.74±0.69	3.67±0.56 **	13.8±3.1			
	(25) 治后	44.7±18.3 △▲	60.9±17.8 △▲	12.1±3.6 △▲	4.10±0.52 △▲	1.36±0.45 * △	2.19±0.38 △▲	1.35±0.39	3.78±0.55	7.16±0.63 △▲	1.45±5.2			
	HL 治前	76.4±13.9 **	25.6±14.7 **	36.4±5.2 **	6.47±0.79 **	2.54±0.91 **	3.90±0.57 **	1.28±0.27 *	3.79±0.71	3.16±0.47 **	13.2±4.7			
	(26) 治后	41.4±20.1 △▲	57.1±16.9 △▲	18.2±3.8 △▲	4.33±0.69 △▲	1.88±0.50 △▲	2.21±0.40 △▲	1.44±0.38 △▲	3.84±0.69	7.03±0.40 △▲	14.8±5.8			
对照 (50)	NBL 治前	69.8±16.7 **	34.4±11.6 **	25.4±3.2 **	4.56±0.41	1.58±0.52	2.64±0.41	1.31±0.30 *	3.68±0.73	3.54±0.39 **	13.4±4.6			
	(24) 治后	65.1±12.1	37.6±10.7	20.4±3.7	4.36±0.42	1.50±0.49	2.52±0.43	1.33±0.30	3.73±0.65	4.51±0.43	13.2±4.3			
	HL 治前	77.5±15.7 **	26.1±14.2 **	37.1±4.3 **	6.41±0.83 **	2.51±0.91 **	3.99±0.52 **	1.26±0.27 *	3.71±0.67	3.23±0.41 **	13.2±3.7			
	(26) 治后	64.1±16.7	30.1±12.2	31.9±4.9	6.30±0.79	2.20±0.76	3.87±0.56	1.31±0.27	3.82±0.63	4.30±0.51	12.9±4.4			
健康对照 (40)		38.8±11.9	61.2±10.6	5.6±2.1	4.46±0.41	1.62±0.54	2.61±0.40	1.72±0.56	3.76±0.71	8.34±0.78	20.1±5.6			

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,△ $P<0.05$,△▲ $P<0.01$;与对照组同类患者治疗后比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;()内数据为例数

13.4%、16.4%)明显增大($P<0.01$),治疗组中 HL 患者 HDL-C 有明显上升($P<0.05$)。

2 ACS 患者各项指标相关分析 见表 2。血浆 ET-1 水平与 CRP 呈正相关($P<0.05$),与 NO 水平呈负相关($P<0.01$);NO 水平与 CRP、LDL-C 水平呈负相关($P<0.01$, $P<0.05$);CRP 水平与 TC、LDL-C 呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$);FMD 与 NO、HDL-C 水平呈正相关($P<0.05$),与 CRP、TG、LDL-C 呈负相关($P<0.05$)。

表 2 ACS 患者各项指标相关性分析

项目	ET-1	NO	CRP	TC	TG	LDL-C	HDL-C	FMD
ET-1		-0.613 **	0.384 *	0.024	0.012	0.129	-0.078	-0.065
NO			-0.463 **	-0.087	-0.130	-0.374 *	0.091	0.347 *
CRP				0.375 *	0.148	0.325 *	-0.328 *	-0.307 *
TC					0.306 *	0.823 **	-0.135	-0.128
TG						0.314 *	-0.083	-0.333 *
LDL-C							-0.386 *	-0.371 *
HDL-C								0.379 *
FMD								—

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3 不良反应 治疗过程中 4 例脱落(自动退出而未访),101 例完成本研究。治疗组中 2 例 NBL 患者出现肌痛,1 例出现腹胀,2 例 HL 患者出现腹胀,腹泻,但均较轻微,不影响治疗。

讨 论

炎症细胞介导的斑块破裂和血管内皮功能受损是 ACS 发生的主要病理基础。炎症反应的敏感指标 CRP 升高可反映斑块炎症强度和易损性,能预测 ACS 的预后^[5]。内皮功能受损时,其内皮细胞分泌的缩血管因子 ET 水平上升,舒血管因子 NO 水平下降。Tamai 等^[6]报道 LDL-C 的降低可改善内皮功能,增加 NO 水平。Kaesemeyer 等^[7]研究发现他汀类药物治疗可直接激活内皮 NO 合酶(eNOS),引起培养的内皮细胞 NO 迅速释放。而 NO 水平的上升对于维持血管舒张,抑制血小板聚集,抑制平滑肌细胞增殖和移行,减少胶原纤维及强力纤维生成,对血管壁起重要的保护作用^[8]。本研究发现评价内皮功能的主要生物学指标 FMD 在 ACS 各组均存在明显的下降,能够较好地反映内皮细胞分泌功能的 NO 水平也显著降低,ET-1 和 CRP 水平却明显升高,表明无论血脂水平正常或增高,ACS 患者均存在内皮功能受损和炎症反应。且 CRP 水平与 ET-1 呈正相关,与 NO 呈负相关,提示 ACS 斑块病变的炎症反应与血管内皮受损程度,斑块不稳定性有着必然的联系。研究还发现血脂 LDL-C 水平与 FMD、NO 呈负相关,与 CRP 呈正相关,提示长期高胆固醇血症可损伤内皮功能,增加炎症反应,可致斑块不稳定。

血脂康为纯天然调脂中药,从红曲中提取,主要成分含有洛伐他汀和不饱和脂肪酸及少量硒等微量元素^[9],对于高脂血症患者疗效肯定,但对于不同血脂水平的 ACS 患者,我们通过临床观察发现,应用血脂康治疗 12 周,ACS 患者 FMD 值和血清 NO 水平明显上升,ET-1、CRP 及 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低,表明血脂康对于 ACS 患者,不论其血脂是否存在异常,均可改善内皮功能,减少炎症反应,具有稳定斑块作用,这为早期应用他汀类药物治疗正常血脂水平的 ACS 患者提供了临床依据,其机制除了血脂康能显著降低 TC 和 LDL-C,预防脂质在内膜的沉积,抑制 LDL-C 氧化成 OX-LDL 外,主要与直接作用于内皮细胞,增加 NO 的合成和激活有关。另外,他汀类药物可抑制巨噬细胞和平滑肌细胞内的 NF- κ B 因子的活性,以及对 CD₄₀ 信号通路的抑制作用,减少了一系列与 AS 及斑块稳定有关的炎性介质,细胞因子等生成和表达,达到减少炎症和稳定斑块的作用^[10],是否存在其他确切的机制还有待进一步研究。本研究结果还显示,血脂康治疗 12 周,治疗组中 HL 患者血脂的下降幅度明显高于 NBL 患者,提示血脂康的调脂作用除了与其用药的剂量和时间长短有关,还可能取决于患者血脂水平的高低,但两者的 ET-1、CRP 降幅和 FMD、NO 水平升幅却均同样显著,表明血脂康对 ACS 患者改善内皮功能和抗炎作用可能独立于其降脂作用。同时还观察到对血脂正常的 ACS 患者给予血脂康治疗是安全的,无严重不良反应,可以改善预后。

参 考 文 献

1 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled. JAMA 2001;285(13):1711—1718.

2 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American college of cardiology/American heart association task for practice guidelines. (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) J Am Coll Cardiol 2000;36(3):970—1062.

3 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志 1997;25(3):169—172.

Therapeutical and Preventive Study Group of Hypercholesterolemia. Suggestion on therapeutical and preventive effects of hypercholesterolemia. Chin J Cardiovasc 1997; 25 (3):169—172.

- 4 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111—1115.
- 5 Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights form an old molecule. *QJM* 2003;96(11):793—807.
- 6 Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95(1):76—82.
- 7 Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering action. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(1):234—241.
- 8 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels, Cholesterol and Recurrent Events trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001—1009.
- 9 张茂良,段震文,谢申猛.血脂康有效成分研究. *中国新药杂志* 1998;7(3):213.
- 10 Zhang ML, Duan ZW, Xie SM. Study on effective constituents of Xuezhikang. *Chin J New Drug* 1998;7(3):213.
- 11 Water DD, Azar RP. Should intensive cholesterol lowering play a role in the management of acute coronary syndromes? *Am J Cardiol* 2000;86(Suppl):35J—43J.

(收稿:2004-07-07 修回:2004-08-29)

中药三物备急丸治疗严重胃肠功能障碍 2 例

赵 平¹ 张秋才² 王 蕊³

在 ICU 中,当心肺复苏后、或是严重创伤、休克的患者,心、肺、肝、肾等脏器得到支持后,胃肠功能难以恢复,采用西医的促胃肠动力药、灌肠或中医的针灸、足三里封闭等方法常难以奏效。对于这些严重的胃肠功能功能障碍,我们采取用中药三物备急丸治疗,取得了较好的疗效,现报道如下。

病例 1 男性,12 岁,住院号 259686。于 2003 年 9 月 10 日因触电倒地后意识不清,家属呼 120 后送我院,当时心音听不到、大动脉搏动消失、呼吸停止、血压测不到。面色紫绀、意识不清、双侧瞳孔散大均 5mm,光反射消失。诊断:电击伤,心跳呼吸骤停。立即给予心肺复苏术,患儿出现室颤,用 200 瓦秒非同步电击除颤后恢复窦性心律。同时给予气管插管、机械通气、脑复苏等措施,病情稳定,生命体征恢复正常,血氧饱和度正常。但患者一直处于昏迷状态,无胃肠蠕动、无肠鸣音。用肥皂水灌肠 2 次,促胃肠动力药莫沙比利 5mg,每日 3 次。大黄 30g,煎后分次胃管内注入均未见效。又采取针灸、新斯的明足三里封闭的方法也未能奏效,腹部听诊胃肠道仍寂静无声。西医诊断为严重胃肠功能障碍。于 2003 年 9 月 26 日请中医诊治,证见神昏目合、口开舌吐、四肢强直、饮食不化、臌肿散大、苔白水滑,属脱症。元气衰败,胃气也无,但双目微有神,脉虽弱而缓,神气尚存。给予参附注射液 40ml,静脉滴注,每日 1 次。三物备急丸一剂(巴豆 2 个去皮,生大黄 3g,干姜 3g)共研细末,加水调至 50ml 胃管内注入。患儿第 2 天出现腹泻 6 次,水样便 1 500ml。便潜血阴性。可闻及微弱肠鸣音。2003 年 9 月 27 日中医辨证腑气已通,又用温补脾胃、理气化痰方:干姜 5g 红参 5g 茯苓 5g 陈皮 10g 半夏 5g 白豆蔻 10g 石菖蒲 5g 郁金 5g,每日 1 剂,共 3 剂,水煎服。9 月 29 日佐以开窍之法:加苏合香丸,1 丸,每日 1 次。2003 年 10 月 3 日患儿开始排便排气,为稀便。左下腹可触及条索状粪块。前

方加川厚朴 5g,杏仁 5g,槟榔 10g。枳实 5g,白芍 5g,每日 1 剂,共 4 剂,水煎服。于 10 月 7 日患儿腹部出现胃肠蠕动感,左下腹可触及移动性包块,听诊可闻及肠鸣音,但较弱。经肛门掏出成形便 1500g。前方加木香 5g。后又用温中理气通腑之法以畅通肠气,前后近 1 月,肠蠕动及肠鸣音完全恢复正常,每日鼻饲饮食,二便正常至今。除神志未恢复外,各脏器功能正常。

病例 2 女,27 岁,住院号 194964。于 1998 年 4 月 10 日行剖腹产术,因肺栓塞心跳、呼吸骤停,经心肺复苏后生命体征趋于平稳,但一直处于昏迷状态,无肠鸣音、无排便排气。鼻饲注入液体不能进入肠道。用普瑞博思 10mg 灌肠、胃复安 10mg 肌肉注射,新斯的明足三里封闭、艾灸、针灸强刺激均无疗效,于 5 月 9 日中医会诊,证见神昏目合、瞳孔散大、手撒、饮食不入、脉细、呼吸机维持呼吸。诊断:脱症,给予参附注射液 40ml 加 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注,每日 1 次。中药丁香 9g,沉香 3g,煎后胃管内注入未见明显疗效。于 5 月 15 日上午给予三物备急丸一剂(巴豆 2 粒去皮,生大黄 3g,干姜 3g)共研细末,加水 50ml 鼻饲,服药 1.5h 排干便 50g,当日下午排稀便 4 次约 500ml,次日又排稀便 3 次,共 200ml。试进食小米汤 50ml,每日 2~3 次,鼻饲成功。又给予附子 15g,干姜 10g,红豆蔻 10g,杏仁 10g,川厚朴 15g,砂仁 10g,三七 10g。肠鸣音渐恢复,排便正常。但终因脑死亡不复,1 个月后家属放弃治疗而死亡。

体会 三物备急丸出自《金匮要略》,是传统的温下代表方。适用于阳气虚衰,胃肠寒结之证。方中巴豆性热,攻坚破滞,除五脏六腑之沉寒;生大黄苦寒,推陈布新,荡涤肠胃,又能制巴豆之烈;干姜气浓味厚,可通阴助阳,祛脏腑之痼冷。三药配合,可使水谷之道畅通,而胃气得复。

由于病例尚少,对该药的适应症、禁忌症、作用机制及作用时间,毒副反应等还需进一步观察,旨在能引起同行的关注,为 ICU 中选择性消化道祛污染术提供一个快速、经济、实用的新方法,提高救治的成功率和减少患者的住院日。

(收稿:2004-05-20 修回:2004-09-08)

作者单位:1. 河北省人民医院 ICU(石家庄 050000);2. 河北省人民医院中医科;3. 河北医科大学研究生院