

降脂通络软胶囊联合西药对冠心病心绞痛患者血清脂联素及丙二醛的影响

张爱军* 庞花艳 周珊珊 王琳琳

武汉市武昌医院心内科, 湖北省武汉市武昌区杨园街 116 号, 430063)

* 通讯作者: ghwwuhan@126.com, 15327136558

[摘要] 目的 探讨降脂通络软胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及作用机制。方法 将 98 例冠心病心绞痛患者经过 2 周导入期后, 随机分为观察组 50 例和对照组 48 例。两组患者均给予抗栓、稳定斑块、钙通道拮抗剂及 β 受体阻滞剂等常规治疗。观察组加用降脂通络软胶囊, 每次 2 粒, 每日 3 次, 口服; 对照组加用单硝酸异山梨酯缓释片 60mg, 每日 1 次, 两组仍有心绞痛发作者, 临时含服硝酸甘油片 1 片。两组疗程均为 12 周。治疗期间记录患者每天心绞痛或胸闷发作次数以及硝酸甘油用量, 并检测治疗前后两组患者血清脂联素(APN)和丙二醛(MDA)水平。结果 治疗后两组患者心绞痛或胸闷发作次数和硝酸甘油用量均明显减少, 与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$), 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组血清 APN 较治疗前和对照组明显升高($P < 0.01$), 对照组治疗后血清 APN 水平有所上升, 但与本组治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组血清 MDA 较本组治疗前及对照组均明显降低($P < 0.01$), 对照组治疗后血清 MDA 亦有下降, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组患者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均较治疗前显著下降($P < 0.01$); 治疗后观察组的 TG 和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较对照组差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 常规治疗的基础上, 联合降脂通络软胶囊具有良好的抗心绞痛作用, 其作用机制可能与抑制体内炎症反应和氧化应激有关。

[关键词] 降脂通络软胶囊; 冠心病; 心绞痛; 脂联素; 丙二醛

Effect of Jiangzhi Tongluo Soft Gelatin Capsule Combined with Western Medication on Adiponectin and Malondialdehyde in Angina Pectoris Patients

ZHANG Aijun, PANG Huayan, ZHOU Shanshan, WANG Linlin

(Wuchang Hospital of Wuhan City, Hubei Province 430063)

ABSTRACT Objective To explore the effect and mechanism of Jiangzhi Tongluo Soft Gelatin Capsule (soft gelatin capsule for lowering lipid and freeing the network vessels) on angina pectoris. **Methods** Ninety-eight cases of angina pectoris were randomized into the observation group of 50 cases, and control group of 48 cases. Both groups were given the conventional therapy including antithrombotic therapy, stabilizing plaque, calcium antagonists, β -receptor blocker, while Jiangzhi Tongluo Soft Gelatin Capsule and isosorbide mononitrate tablet was added in the observation group and the control group respectively through oral administration. The treatment course lasted for 12 weeks. The angina attack, chest tightness and the dosage of nitroglycerin were recorded daily. The levels of adiponectin (APN) and malondialdehyde (MDA) were detected before and after the treatment. **Results** Comparing in group, the angina attack and the dosage of nitroglycerin reduced significantly in both groups after the treatment ($P < 0.01$), but the difference between groups was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the level of APN increased and the level of MDA decreased significantly in the observation group, while the increase of APN and the decrease of MDA in the control group was not significant ($P > 0.05$). The levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were decreased significantly in the observation group after the treatment. There was significant difference in TG and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) between groups after treatment ($P < 0.01$). The differences between groups in TG and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Jiangzhi Tongluo Soft Gelatin Capsule is effective for angina as combined with the conventional therapy, which maybe relevant to inhibiting the inflammatory reaction and oxidative stress.

Keywords Zhiheping Jiangzhi Tongluo Soft Gelatin Capsule (soft gelatin capsule for lowering lipid and freeing the network vessels); coronary heart disease; angina pectoris; adiponectin; malondialdehyde

近年来,大量的基础研究表明^[1],姜黄素具有抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、调脂以及抗动脉粥样硬化等

广泛生物活性,对冠心病患者的血脂、超敏 C 反应蛋白、金属基质酶蛋白也有积极的影响^[2]。降脂通

络软胶囊的主要成分是姜黄素,通过观察其对冠心病心绞痛的临床疗效,分析其可能的机制。

1 临床资料

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:符合 WHO 制定的缺血性心脏病诊断标准^[3]及中医证候诊断标准^[4];年龄 18~65 岁者。

排除标准:急性心肌梗死;脑卒中;2 周内做过经皮冠状动脉腔内成形术者;中度以上外周动脉狭窄;严重的器官功能衰竭。

1.2 一般资料

选择 2009 年 3 月至 2011 年 1 月武汉市武昌医院心内科住院和门诊就诊的 98 例冠心病心绞痛患者。经过 2 周的导入期后,采用随机数字表法分为观察组 50 例和对照组 48 例。观察组中男 30 例,女 20 例;年龄 35~65 岁,平均 (60.3 ± 10.1) 岁;病程 0.5~25 年,平均 (15.3 ± 7.8) 年;其中 38 例经冠状动脉造影证实有单支病变超过 50%以上,12 例为不稳定型心绞痛,8 例合并有陈旧性心肌梗死,32 例合并有高血压病,16 例合并有 2 型糖尿病,41 例合并有高胆固醇血症,23 例有高甘油三酯血症。对照组中男 26 例,女 22 例;年龄 38~64 岁,平均 (61.8 ± 10.3) 岁;病程 0.3~26 年,平均 (14.8 ± 7.4) 年;其中 33 例经冠状动脉造影证实有单支病变超过 50%以上,11 例为不稳定型心绞痛,7 例合并有陈旧性心肌梗死,29 例合并有高血压病,14 例合并有 2 型糖尿病,40 例合并有高胆固醇血症,24 例有高甘油三酯血症。两组患者在性别、年龄、心绞痛病程、疾病严重程度、合并症等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均以抗栓(拜阿司匹灵片,拜耳医药保健有限公司,批号:BJ05296,口服,0.1g,每日 1 次)、稳定斑块(阿托伐他汀钙片,北京嘉林药业股份有限公司,批号:090218224,口服,10mg,每晚 1 次)、钙通道拮抗剂(盐酸地尔硫卓缓释胶囊,天津田边制药有限公司,批号:0901022,口服,90mg,每日 1 次)及 β 受体阻滞剂(富马酸比索洛尔片,默克雪兰诺制药有限公司,批号:BJ05296,口服,5mg,每日 1 次)等常规治疗。在 2 周的导入期内均统一使用单硝酸异山梨酯片(江苏方强制药厂有限责任公司,批号:20090123,每片 5mg)10mg,每日 3 次,口服,抗心绞

痛治疗,仍有发作者,临时含服硝酸甘油片(北京益民药业有限公司,批号:20090224,每片 0.5mg)1 片。2 周后进入正式治疗,两组患者均停服单硝酸异山梨酯片,观察组在常规治疗基础上,加用降脂通络软胶囊(神威药业有限公司,批号:0902415,成分为姜黄提取物,每粒含姜黄素类化合物 50mg),每次 2 粒,每日 3 次,口服。对照组加用单硝酸异山梨酯缓释片(天津赫素制药有限公司,批号:GK206,每片 60mg)60mg,每日 1 次,口服。两组仍有心绞痛发作者,临时含服硝酸甘油片(用法、用量同上)。

两组疗程均为 12 周。

2.2 检测指标和方法

正式治疗后,以日记卡形式记录患者每天心绞痛或胸闷发作次数、硝酸甘油用量,正式治疗前后各抽取所有患者次晨空腹静脉血 1 次,置于肝素抗凝管中,摇匀,4℃ 冰箱冷藏,1h 内离心,血清置于-20℃ 冷藏,统一待检。血清脂联素(APN)试剂盒由美国 Lino 公司提供,采取放射免疫法测定,按照试剂盒说明书操作。丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸(TBA)比色法测定,试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供,按照试剂盒说明书操作。用酶法(CHOD-PAP 法)^[5-6]检测治疗前后两组甘油三酯(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)水平。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件包对数据进行录入和分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后心绞痛或胸闷发作次数和硝酸甘油用量比较

表 1 示,治疗后,两组患者心绞痛或胸闷发作次数和硝酸甘油用量均明显减少,与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),但两组治疗后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后心绞痛或胸闷发作次数及硝酸甘油用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	心绞痛发作次数(次)	硝酸甘油用量(片)
观察组	治疗前	50	2.50±1.86	2.71±1.54
	治疗后	50	0.99±0.88*	0.91±0.42*
对照组	治疗前	48	2.32±1.82	2.54±1.43
	治疗后	48	0.98±0.79*	0.92±0.45*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 2 两组患者治疗前后 APN、MDA 及血脂比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	APN(ng/L)	MDA(nmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
观察组	治疗前	50	2.56 $\pm$ 0.61	8.75 $\pm$ 1.24	2.81 $\pm$ 0.93	1.14 $\pm$ 0.20	5.22 $\pm$ 1.37	2.49 $\pm$ 1.84
	治疗后	50	3.69 $\pm$ 0.76*#	5.86 $\pm$ 1.53*#	2.06 $\pm$ 0.67*	1.97 $\pm$ 0.36*#	4.06 $\pm$ 1.13*	1.69 $\pm$ 1.27*#
对照组	治疗前	48	2.58 $\pm$ 0.62	8.84 $\pm$ 1.33	2.76 $\pm$ 0.91	1.15 $\pm$ 0.21	5.11 $\pm$ 1.33	2.52 $\pm$ 1.86
	治疗后	48	2.73 $\pm$ 0.65	7.98 $\pm$ 1.24	2.22 $\pm$ 0.73	1.40 $\pm$ 0.28	4.41 $\pm$ 1.29	2.38 $\pm$ 1.78

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,# $P<0.01$

3.2 两组患者治疗前后 APN、MDA 和血脂比较

表 2 示,治疗后观察组血清 APN 较治疗前和对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),对照组治疗后血清 APN 有所上升,但与本组治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组血清 MDA 较治疗前及对照组均明显降低($P<0.01$),对照组血清 MDA 亦有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 TG、TC、LDL-C 均较治疗前下降,仅观察组差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后观察组的 TG 和 HDL-C 较对照组差异有统计学意义($P<0.01$)。

3.3 不良反应

观察组有 3 例患者出现腹胀、恶心;对照组有 2 例出现轻微头痛、面红,经过对症处理,未影响治疗和观察。

4 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指冠状动脉粥样硬化使管腔阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,它和冠状动脉功能性改变(痉挛)一起,统称冠状动脉性心脏病,简称冠心病,亦称缺血性心脏病。当冠状动脉的供血与心肌的需血之间发生矛盾,即冠状动脉血流量不能满足心肌代谢需要时,发生心绞痛。所以冠心病的治疗原则是改善冠状动脉供血,减轻心肌的耗氧,同时治疗动脉粥样硬化^[7],后者为对因治疗,只有真正阻止或逆转冠状动脉粥样硬化病情的进展,才能预防心肌梗死和心脏不良事件的发生。

临床研究证明,长期服用阿司匹林 75~300mg/d 和给予有效的降脂治疗可促使冠状动脉粥样硬化斑块稳定,减少血栓形成,从而缓解冠心病病情^[8]。但长期用药的毒副作用,也随之显现。降脂通络软胶囊主要成分是姜黄素,它是从姜黄中提取的酚性色素,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等广泛药理作用^[9]。有研究表明,姜黄素具有抗大鼠神经病理性疼痛的功效^[10]。本研究观察组患者服用降脂通络软胶囊后,也观察到良好的抗心绞痛作用,且与

经典的抗心绞痛药物—硝酸酯类药物相当。不仅如此,经过联合降脂通络软胶囊治疗的观察组患者在 12 周后,血清 APN 水平明显高于对照组和治疗前($P<0.01$)。

APN 是近年来新发现的一种脂肪因子,具有抗动脉粥样硬化和抗炎作用^[11]。低脂联素血症可使冠心病患者冠状动脉病变不稳定,使冠状动脉狭窄加剧^[12]。观察组患者治疗后血清 APN 水平升高,说明降脂通络软胶囊在抗动脉粥样硬化和抗炎,尤其是稳定粥样斑块方面的作用要强于硝酸酯类药物,其机制可能是通过提高 APN 的水平来实现的。

现代药理研究证明,降脂通络软胶囊抗动脉粥样硬化和抗炎反应还可能与其显著降低 TC、TG,升高 HDL-C,清除体内超氧离子、过氧化氢离子及一氧化氮,减少各种炎症因子分泌和表达有关^[13]。本研究亦证实,联合降脂通络软胶囊较之单用他汀类降脂药物在升高 HDL-C 和降低 TG 方面有优势,其降血脂作用机制可能与促进胆囊对胆固醇排泄和抑制脂肪酸合成有关^[14]。

MDA 是脂质过氧化代谢的毒性终产物,其含量直接反应机体脂质过氧化的速率和强度,并可间接反映机体清除氧自由基的能力^[15]。而 MDA、LDL 升高往往预示斑块不稳定^[16]。本研究两组患者经过系统治疗,血清 MDA 均有下降,提示两种治疗方案均能使冠状动脉粥样硬化斑块得以稳固,从而缓解心绞痛症状。但血清 MDA 只有在观察组治疗前、后差异才具有统计学意义($P<0.01$),且明显低于对照组。说明降脂通络软胶囊在抗氧化应激方面强于西药单硝酸异山梨酯缓释片。

综上所述,降脂通络软胶囊不仅有良好的抗心绞痛作用,而且可以通过抑制炎症反应和氧化应激阻断冠心病的进展,从而起到标本兼治的作用。

参考文献

- [1] 张玉强,邓立普.姜黄素药物作用研究机制[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(2):212-214.
- [2] 张庆斌,刘代元.姜黄素对冠心病患者血脂和高敏 C-反

- 应蛋白的影响[J]. 中成药, 2007, 29(2): 164—167.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 274—276.
- [4] 宋红, 郑小伟, 王颖, 黄茂建. 汤合桃红四物汤加减治疗冠心病心绞痛 72 例[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 718.
- [5] 鄢盛恺, 陈文祥. 临床血脂测定的方法学与标准化[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(11): 1050—1053.
- [6] 鄢盛恺, 林其燧. 高密度脂蛋白胆固醇的检测方法[J]. 中华医学检验杂志, 1998, 21(1): 19—22.
- [7] Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, et al. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(4): 1655—1663.
- [8] Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2006, 12(2): 163—168.
- [9] 鲍发应, 汪才侠. 降脂通络胶囊、阿托伐他汀治疗高脂血症 56 例效果观察[J]. 山东医药, 2009, 49(19): 97—98.
- [10] 何伶俐, 曹红, 贺端端, 等. 姜黄素对大鼠神经病理性的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2008, 28(9): 790—793.
- [11] Han SH, Quon MJ, Kim JA, et al. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(5): 531—538.
- [12] Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo [J]. J Clin Invest, 2007, 117(6): 1718—1726.
- [13] Forst T, Wilhelm B, Pfützner A, et al. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk [J]. Diab Vasc Dis Res, 2008, 5(4): 298—303.
- [14] Kékes E. Combined antihypertensive and antilipemic therapy as one of the pillars in the poly-pharmacologic preventive strategy for patients with high cardiovascular risk[J]. Orv Hetil, 2008, 149(39): 1827—1837.
- [15] Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(3): 360—368.
- [16] Sun J, Li SH, Liu SM, et al. Improvement in cardiac function after bone marrow cell therapy is associated with an increase in myocardial inflammation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(1): H43—50.

(收稿日期: 2012-01-04; 修回日期: 2012-02-10)

[编辑: 叶晨]

(上接第 859 页)

进颅内血肿吸收, 减少神经细胞凋亡, 促进脑出血后前脑内神经元的存活及损伤修复的作用^[6-7]; 并从此期开始辅以针刺康复治疗, 以促进神经功能恢复。第 3 期, 发病 21 天之后, 患者主要表现为气虚血瘀证, 此时绝大部分患者已出院, 在门诊行针灸康复治疗, 配合益气活血类中成药, 改善循环, 促进神经功能修复。

本研究显示, 在出血性中风早期采用清热凉血、止血散瘀、平肝熄风治疗不会造成血肿继续扩大; 在基础治疗的同时, 序贯使用中药针剂、汤剂和早期针刺康复等综合疗法有利于血肿吸收, 清除瘀热毒邪而开窍醒脑, 对出血性中风患者的神经功能恢复有利。由于本课题非多中心研究, 病例数量偏少, 两个自拟方略显庞杂, 尚有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 饶明俐. 《中国脑血管病防治指南》摘要(四)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(2): 132—133.
- [2] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3): 64—66.
- [3] 卢明, 杜宝新, 郭建文, 等. 对中风病急性期以阴阳辨证代替传统九型辨证的可行性临床验证[J]. 广州中医药大学

学报, 2006, 23(4): 279—281.

- [4] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55—56.
- [5] 北京神经病学学术沙龙. BNC 脑血管病临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99—104.
- [7] 聂亚雄, 尹剑, 朱文龙, 等. 三七总皂甙注射液对脑出血大鼠颅内血肿及脑水肿的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(3): 37—39.
- [8] 郭跃进, 梁晖. 三七对高血压性脑出血颅内血肿吸收的影响[J]. 福建中医学院学报, 1997, 7(2): 8.
- [9] 郭志松, 邵换璋. 三七总皂甙对脑出血大鼠的神经保护作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(11): 42—44.
- [10] 卢明, 杜宝新, 黄燕, 等. 605 例出血性中风发病时阴阳类证辨证属性及其相关分析[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 36(8): 1121—1123.
- [11] 常富业, 王永炎. 中风病毒邪论[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 3—6.
- [12] 常富业, 张允岭, 王永炎. 毒的临床表征与中风病毒损络探析[J]. 江苏中医, 2009, 41(10): 13—14.

(收稿日期: 2011-09-26; 修回日期: 2012-01-18)

[编辑: 王利芬]