

# 脑心通胶囊对冠心病高脂血症患者脂联素 及血管内皮功能的影响

张国桃\*, 张慧, 杨光

(江苏省淮安市第二人民医院, 江苏 淮安 223001)

**[摘要]** **目的:**探讨脑心通胶囊对冠心病高脂血症患者的脂联素及血管内皮功能的控制。**方法:**将 80 例患者随机按数字法分为对照组和观察组各 40 例。两组均给予西医常规治疗,对照组加用阿托伐他汀钙片,20 mg/次,晚上睡前口服。观察组在对照组治疗的基础上加服脑心通胶囊,1.6 g/次,3 次/d。疗程均为 12 周。检测治疗前后血清脂联素(APN)、血管性血友病因子(vWF)、血清一氧化氮(NO)、内皮素 1(ET-1)、血栓素(TXB<sub>2</sub>)及 6-酮-前列腺素 F-(1a)(6-Keto-PGF-1a),并检测血脂水平,进行心电图检查。**结果:**观察组降脂效果总有效率达 95.0%,优于对照组的 80.0% ( $P < 0.01$ );观察组心电图疗效总有效率 80.0%,优于对照组的 55.0% ( $P < 0.01$ );治疗后观察组胆固醇(TC),甘油三酯(TG)水平均明显下降并低于对照组 ( $P < 0.01$ );治疗后两组血清 APN 水平均升高,观察组上升更为显著 ( $P < 0.01$ );治疗后两组血清 vWF 均下降,观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ );两组治疗后 NO 均升高,观察组高于对照组,ET-1 均明显下降,观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ );两组治疗后 TXB<sub>2</sub> 均下降,观察组低于对照组,6-Keto-PGF<sub>1a</sub> 均上升,观察组高于对照组 ( $P < 0.01$ )。**结论:**脑心通胶囊能升高冠心病高脂血症患者 APN 水平,抑制炎症反应,通过改善 ET/NO 和 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 比例、下调 vWF 水平正性调节血管内皮功能,从而发挥抗动脉粥样硬化作用。

**[关键词]** 冠心病; 高脂血症; 脑心通胶囊; 脂联素; 血管内皮功能

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0295-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013220295

## Influence of Naoxintong Capsule on Adiponectin and Endothelial Function of Coronary Heart Disease Patients with Hyperlipidemia

ZHANG Guo-tao\*, ZHANG Hui, YANG Guang

(The Second People's Hospital of Huai'an, Jiangsu Province, Huai'an 223001, China)

**[Abstract]** **Objective:** The discussed is to study the control of Naoxintong capsule on adiponectin and endothelial function of coronary heart disease patients with hyperlipidemia. **Method:** Eighty cases of patients were randomly divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases) by digital method. Patients in two groups all took conventional western medicine treatment, atorvastatin, 20 mg/time, before sleeping at night orally. In addition, patients in observation group took Naoxintong capsule, 1.6 g/time, 3 times/day. The courses were all 12 weeks. serum adiponectin (APN), von Willebrand factor (vWF), serum nitric oxide (NO), endothelin 1 (ET-1), thromboxane (TXB<sub>2</sub>) and 6-ketone-prostaglandin F- (1a) (6-Keto-PGF-1a) were tested before and after treatment, as well as blood lipid level and the examination of the electrocardiogram. **Result:** The total effective rate of observation group was 95.0%, higher than that of control group 80.0% ( $P < 0.01$ ). The total effective rate of the electrocardiogram effect of observation group was 80.0%, superior to 55.0% in the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of cholesterol (TC) and triglycerides (TG) decreased significantly and were lower than the control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the serum APN levels of both groups increased,

**[收稿日期]** 20130621(161)

**[基金项目]** 江苏省中医药管理局项目(2010SA042)

**[通讯作者]** \* 张国桃,主管药师,从事临床药学研究与服务工作, Tel:18200934956, E-mail:1621442966@qq.com

while obvious increasing occurred in observation group ( $P < 0.01$ ). Serum vWF and TXB<sub>2</sub> of two groups decreased and observation group was lower than the control group ( $P < 0.01$ ). NO and 6-Keto-PGF-1a increased in both groups and observation group was higher than the control group ( $P < 0.01$ ). Obvious decreasing of ET-1 took place in both groups and observation group is lower than the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Naoxintong capsule can increase APN level of coronary heart disease patients with hyperlipidemia, inhibit inflammatory reaction, by improving the proportion of ET/NO and PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>, decreasing vWF level positive regulating endothelial function, and thus play a role of resistance to atherosclerosis.

**[Key words]** coronary heart disease; hyperlipidemia; Naoxintong capsule; adiponectin; endothelial function

高脂血症是动脉粥样硬化(AS)斑块形成的主要原因,是冠心病(CHD)的“启动因子”和“促使因子”<sup>[1]</sup>。临床上通常采用他汀类药物治疗高血脂,其在预防动脉粥样硬化、改善预后方面已积累了大量的临床研究证据,但近年来对他汀类药物肌肉毒性、肝脏损害、神经系统不良反应、新发肿瘤和糖尿病等的担忧和争论始终没有停止<sup>[2]</sup>。脑心通胶囊具有益气活血、化痰通络功能,用于脑梗死、冠心病、心绞痛等心脑血管疾病,荟萃分析结果显示其对心绞痛发作情况及血脂指标改善明显<sup>[3]</sup>。本研究观察了脑心通胶囊对冠心病高脂血症患者脂联素(APN)及血管内皮功能的影响,以探讨其对CHD的保护机制及使用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 80例冠心病合并高脂血症患者来自于淮安市第二人民医院2010年6月-2012年6月门诊或住院部。随机按数字法分为观察组和对照组各40例。对照组男23例,女17例,年龄( $57.6 \pm 7.9$ )岁,CHD病程( $8.8 \pm 6.5$ )年,高脂血症病程( $10.5 \pm 5.7$ )年。观察组男21例,女19例;年龄( $58.2 \pm 7.5$ )岁,CHD病程( $9.1 \pm 6.2$ )年,高脂血症病程( $11.2 \pm 6.3$ )年。两组在性别、年龄及病程方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 冠心病心绞痛诊断标准参照2007年中华医学会心血管病学分会及中华心血管病杂志编辑委员会制定的关于慢性稳定性心绞痛(SAP)<sup>[4]</sup>及不稳定性心绞痛(UAP)的诊断标准<sup>[5]</sup>。

高脂血症参照《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[6]</sup>的标准判定,符合下列条件之一者为血脂异常:甘油三酯(TG)  $\geq 2.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,胆固醇(TC)  $\geq 6.22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)  $\leq 1.04 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)  $> 4.14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

痰浊证和血瘀证参照《中药新药临床研究指导

原则》<sup>[7]</sup>:痰浊证:形体肥胖,头重如裹,胸闷,呕恶痰涎,肢麻沉重,舌胖,苔腻,脉滑;血瘀证:胸痛,刺痛或痛有定处,唇甲紫暗,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,舌下脉络粗张(舌下脉络弯曲、怒张或分支多,或伴有青紫色等),脉涩。

**1.3 纳入标准** ①符合SAP和UAP西医诊断标准,且符合高脂血症诊断标准;②符合中医痰浊证和(或)血瘀证辨证者;③年龄40~70岁;④3个月内未服用过降脂药物治疗;⑤取得知情同意。

**1.4 排除标准** ①合并严重肝肾功能不全者;②妊娠及哺乳期妇女;③造血系统等严重原发疾病、精神病患者;④近6个月急性心肌梗死者或合并严重心律失常者或心功能Ⅲ级以上者;⑤过敏体质或对多种药物过敏者。

**1.5 治疗方法** 两组均参照冠心病心绞痛的诊断与治疗指南<sup>[4,5]</sup>进行常规治疗,包括阿司匹林肠溶片、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂及 $\beta$ 受体阻滞剂等,并保持低脂饮食,适当运动。对照组加用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号10493),20mg/次,晚上睡前口服;观察组在对照组治疗的基础上加服脑心通胶囊(0.4g/粒,陕西步长制药有限公司,批号10573),1.6g/次,3次/d。两组疗程均为12周。

**1.6 观察指标** ①于治疗前、后分别抽取患者清晨空腹肘静脉血5mL,加入含0.2mL 2%乙二胺四乙酸二钠的抗凝管中,于4℃低温离心机3000r·min<sup>-1</sup>离心10min,分离血清,分装后置于-20℃冰箱冷冻待测。采用ELISA法检测APN和血管性血友病因子(vWF),试剂盒由武汉博士德生物有限公司提供,批号4027,1077;改良硝酸盐还原法测定血清一氧化氮(NO),所用试剂盒由南京建成生物工程技术有限公司提供,批号0848;采用放射免疫法测定内皮素1(ET-1)、血栓素(TXB<sub>2</sub>)、6-酮-前列腺素F-(1a)(6-Keto-PGF-1a),试剂盒均由武汉博士德生

物有限公司提供,批号分别为 10224、0283、1129;②治疗前后各检测血脂水平(TC, TG, LDL-C, HDL-C)1次;③治疗前后心电图检查。

1.7 疗效标准

1.7.1 血脂疗效判断标准<sup>[6]</sup> 临床控制:治疗后血脂检测恢复正常;显效:治疗后血脂检测达到以下任何一项者:TC 下降 $\geq 20\%$ , TG 下降 $\geq 40\%$ , 或 HDL-C 上升 $\geq 0.26 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;有效:治疗后血脂检查达到以下任何一项者:TC 下降 $\geq 10\%$ 但 $< 20\%$ , TG 下降 $\geq 20\%$ 但 $< 40\%$ , HDL-C 上升 $\geq 0.104 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 但 $< 0.26 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;无效:治疗后血脂检测未达到以上标准者。

1.7.2 心电图疗效评定标准<sup>[7]</sup> 显效:静息心电图恢复正常;有效:静息心电图缺血性 S-T 段下降,治疗后回升 1.5 mm 以上,但仍未恢复正常;或主要导联倒置 T 波变浅达 50% 以上;或 T 波由平坦转为直立;无效:静息心电图与治疗前基本相同。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组降脂疗效比较 观察组降脂总有效率 95.0%, 对照组为 80.0%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 见表 1。

2.2 两组心电图疗效比较 观察组总有效率 80.0%, 对照组为 55.0%, 两组比较差异有统计学

意义( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 1 两组降脂疗效比较( $n = 40$ )

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	4	17	11	8	80.0
观察	8	21	9	2	95.0 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 两组心电图疗效比较( $n = 40$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	10	12	18	55.0
观察	14	18	8	80.0 <sup>1)</sup>

2.3 两组治疗后血脂水平比较 治疗后两组 TC, TG 水平均明显下降, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 治疗后两组 LDL-C 水平均降低, HDL-C 水平明显升高, 两组间比较, 差异无统计学意义, 见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 APN, vWF, NO, ET-1, TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF-1a 水平比较 治疗后两组血清 APN 水平均升高, 观察组上升更为显著( $P < 0.01$ ); 治疗后两组血清 vWF 均下降, 观察组更为显著( $P < 0.01$ ); 两组治疗后 NO 均升高, 观察组高于对照组, ET-1 均明显下降, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 两组治疗后 TXB<sub>2</sub> 均下降, 观察组低于对照组, 6-Keto-PGF<sub>1a</sub> 均上升, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 3 两组治疗后血脂水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	治疗前	6.05 ± 0.77	3.26 ± 0.85	5.18 ± 1.07	1.02 ± 0.22
	治疗后	5.48 ± 0.61 <sup>1)</sup>	2.29 ± 0.68 <sup>1)</sup>	3.04 ± 0.79 <sup>1)</sup>	1.47 ± 0.28 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	6.10 ± 0.81	3.30 ± 0.93	5.15 ± 1.12	1.07 ± 0.23
	治疗后	5.05 ± 0.53 <sup>1,2)</sup>	1.75 ± 0.65 <sup>1,2)</sup>	2.92 ± 0.71 <sup>1)</sup>	1.53 ± 0.32 <sup>1)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 两组治疗前后血清 APN, vWF, NO, ET-1, TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF-1a 水平( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	时间	APN/mg·L <sup>-1</sup>	vWF/%	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$	6-keto-PGF <sub>1a</sub> / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	TXB <sub>2</sub> / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	3.28 ± 0.77	180.3 ± 15.7	42.7 ± 5.73	94.8 ± 7.73	50.5 ± 10.04	82.5 ± 8.63
	治疗后	5.92 ± 0.96 <sup>1)</sup>	154.1 ± 10.6 <sup>1)</sup>	60.3 ± 7.49 <sup>1)</sup>	82.4 ± 6.48 <sup>1)</sup>	61.3 ± 11.27 <sup>1)</sup>	60.7 ± 7.24 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	3.35 ± 0.83	176.7 ± 16.5	43.1 ± 5.61	96.1 ± 8.09	49.7 ± 10.95	83.2 ± 8.49
	治疗后	6.64 ± 1.03 <sup>1,2)</sup>	141.5 ± 11.2 <sup>1,2)</sup>	71.4 ± 9.24 <sup>1,2)</sup>	76.8 ± 5.67 <sup>1,2)</sup>	78.7 ± 12.19 <sup>1,2)</sup>	47.9 ± 6.52 <sup>1,2)</sup>

3 讨论

脂联素(APN)是由脂肪细胞分泌的一种胶原样血浆激酶蛋白,具有抗炎和损伤后抗内膜增生的特性,能与血管内皮细胞的胶原结合沉积于受损伤

的动脉壁,抑制内皮的炎症反应及黏附分子产生<sup>[8]</sup>,低 APN 血症是发生 AS 的独立危险因素<sup>[9]</sup>。

血管内皮细胞可通过协调血管舒张因子及收缩因子之间的平衡,调节血管舒张状态,防止血小板黏

附及血栓形成,调节血管平滑肌的生长及增殖等。血管内皮细胞的功能异常是 AS 斑块形成的先决条件。血管内皮细胞还具有强大的内分泌功能,其产生的如 NO,ET-1 均是其重要的内源性活性物质。

ET/NO 是调节组织器官局部血流的一对细胞因子,正常情况下,ET/NO 处于动态平衡之中,对血管弹性进行动态调节,维持冠状动脉各分支血管的舒缩功能。血脂异常时影响内皮细胞合成和释放 ET,NO 的功能,可导致 ET/NO 失调及内皮功能受损。

TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 是血管内皮细胞分泌的一对血管活性物质,其动态平衡对维持微血管网内血液循环的通畅起着重要作用,心肌细胞缺血时,自由基激活环加氧酶使 TXA<sub>2</sub> 生成增加,PGI<sub>2</sub> 合成减少,导致 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 失衡,诱发血小板聚集和血管收缩,导致组织低灌注,加重缺血心肌组织的损伤<sup>[10]</sup>。

vWF 则是最重要的内源性血管收缩因子之一,在高脂血症患者中,因增高的脂蛋白尤其是氧化 LDL(ox-LDL)和 TC 以及血脂增高引起血流动力学变化产生的湍流和切应力,使动脉内膜发生功能性损伤和解剖损伤<sup>[11]</sup>,储存于 Weibel-palade 小体中的 vWF 被过度释放,引起血浆中 vWF 含量显著升高,在血栓与止血中发挥重要作用,vWF 与血管损伤和动脉粥样硬化斑块形成的程度密切相关,被认为是反映血管内皮损伤的最特异指标<sup>[12]</sup>。

本组资料显示,采用脑心通胶囊干预后冠心病合并高脂血症患者的 TC,TG 下降更为显著,降脂疗效总有效率达 95.0%,对 CHD 患者心电图的总有效率达 80.0%,均明显优于单纯西医治疗组,提示了脑心通胶囊对 CHD 患者的血脂与心电图均有改善作用,这与既往研究结果是相一致的<sup>[3]</sup>。脑心通胶囊能升高血清 APN 水平,从而减轻所致的血管内皮炎症反应,抑制 AS 的发生;治疗后 ET-1 下降,NO 上升,提示了脑心通胶囊抑制内皮细胞产生 ET,升高血浆 NO,从而调节 ET/NO 的失衡,进而减轻病变血管的收缩和痉挛,增加缺血区的血液供应,调整心肌细胞的代谢状态,减轻心肌组织的损伤,改善血管内皮功能;治疗后 TXB<sub>2</sub> 下降,6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 上升,说明脑心通胶囊能纠正 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 的失衡,缓解动脉痉挛,增加心肌供血,改善血管内皮功能;治疗后 vWF 显著下降,说明了脑心通胶囊降低 vWF 水平,从而有利于抵制血栓的形成,稳定 AS 斑块,减少血

栓堵塞引发临床事件。

综上,脑心通胶囊对冠心病高脂血症患者的血脂、心电图均明显改善作用,其作用机制可能与降低 APN,vWF 水平,调节 ET/NO 和 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 比例,以减轻炎症反应,改善血管内皮功能有关。

### [参考文献]

- [1] Szmítka P E, Teoh H, Stewart D J, et al. Adiponectin and cardiovascular disease; state of the art? [J]. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2007, 292(4):1655.
- [2] 陈清杰,杨毅宁.他汀类药物不良反应的研究进展[J].*心血管病学进展*, 2013, 34(2):279.
- [3] 杨杨,曾令霞.脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性荟萃分析[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(7):769.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J].*中华心血管病杂志*, 2007, 35(3):195.
- [5] 柯元南,陈纪林.不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].*中华心血管病杂志*, 2007, 35(4):295.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].*中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):401.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:85.
- [8] Ekmekci H, Ekmekci O B. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12(1):163.
- [9] Wilson S R, Sabatine M S, Wiviott S D, et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection trial-thrombolysis in myocardial infarction 22 [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(6):1147.
- [10] 陈焕清,熊小强,段朝晖,等.复方丹参滴丸对冠心病血管内皮功能的干预及其机制[J].*中山大学学报:医学科学版*, 2009, 30(4S):221.
- [11] 叶任高.内科学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2002:271.
- [12] 宋春侠,徐鸿雁,曲洪彬.繁木泻土汤结合腹针治疗高脂血症的临床疗效及对血管内皮功能的影响[J].*中药材*, 2013, 36(1):166.

[责任编辑 蔡仲德]