

通脉颗粒联合甲钴胺和叶酸治疗高同型半胱氨酸血症的临床研究

姚冬梅¹, 李震亮², 么桂兰³

1. 唐山市第九医院 脑一科, 河北 唐山 063000
2. 唐山市第九医院 神经外科, 河北 唐山 063000
3. 唐山市第九医院 脑二科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨通脉颗粒联合甲钴胺和叶酸治疗高同型半胱氨酸血症(HHcy)的临床疗效。**方法** 选取唐山市第九医院2015年3月—2016年3月收治的HHcy患者86例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组患者口服甲钴胺片,1片/次,3次/d;同时口服叶酸片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服通脉颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者均连续治疗6周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后同型半胱氨酸(Hcy)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、血清NO、内皮素-1(ET-1)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.74%、93.02%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组TC、TG、LDL-C、Hcy水平均显著降低,HDL-C水平则升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些观察指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组ET-1、MDA、SOD、NO水平均较治疗前明显改善,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 通脉颗粒联合甲钴胺和叶酸治疗HHcy具有显著的临床疗效,可明显降低血脂和机体氧化应激水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 通脉颗粒;甲钴胺片;叶酸片;高同型半胱氨酸血症;血脂;内皮素;超氧化物歧化酶;丙二醛

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)08-1205-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.019

Clinical study on Tongmai Granules combined with mecobalamin and folic acid in treatment of hyperhomocysteinemia

YAO Dong-mei¹, LI Zhen-liang², YAO Gui-lan³

1. Department of Brain NO.1, The Ninth Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China
2. Department of Neurosurgery, The Ninth Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China
3. Department of Brain NO.2, The Ninth Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To explore the clinical curative effect of Tongmai Granules combined with mecobalamin and folic acid in treatment of HHcy. **Methods** Patients (86 cases) with HHcy in the Ninth Hospital of Tangshan from March 2015 to March 2016 were divided into control and treatment groups based on different treatment methods, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mecobalamin Tablets, 1 tablet/time, three times daily. And they were also *po* administered with Folic Acid Tablets, 1 tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Tongmai Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Hcy, TG, TC, LDL-C, HDL-C, NO, ET-1, SOD, and MDA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.74% and 93.02%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG, LDL-C, and Hcy in two groups were significantly decreased, HDL-C level was increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two

收稿日期: 2016-04-30

基金项目: 河北省科学技术厅资助项目(20140673)

作者简介: 姚冬梅(1977—),女,本科,主治医师,研究方向为高同型半胱氨酸血症与脑卒中的关系。E-mail: ydm3210@sina.com

groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, MDA, SOD, and NO were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongmai Granules Combined with mecobalamin and folic acid has a good clinical curative effect in treatment of HHcy, can obviously reduce the levels of blood lipid and oxidative stress, which has a certain clinical application value.

Key words: Tongmai Granule; Mecobalamin Tablets; Folic Acid Tablets; hyperhomocystinemia; blood lipid; ET; SOD; MDA

同型半胱氨酸 (Hcy) 是甲硫氨酸代谢的中间产物, 虽然不参与蛋白质的合成, 但仍然有着重要的生理活性。研究显示, 高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 是心血管疾病的独立危险因素, 低 Hcy 水平有利于降低心血管疾病发病风险^[1]。因此, 积极有效的治疗 HHcy 对减少血管疾病发病是极为重要的。叶酸通过保护机体 NO 系统来拮抗 Hcy 与低密度脂蛋白 (LDL) 对内皮细胞的损伤^[2]。甲钴胺可参与物质的甲基转移及脂类、蛋白质和核酸代谢, 并且能够将 Hcy 转化为蛋氨酸, 参与体内蛋氨酸和 Hcy 的代谢, 进而使血浆 Hcy 水平降低^[3]。通脉颗粒具有抑制血小板聚集、降低血黏度、抗血栓形成等作用^[4]。本研究对 HHcy 采用通脉颗粒联合甲钴胺和叶酸进行治疗, 取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在唐山市第九医院接受治疗的 86 例 HHcy 患者为研究对象, 所有患者均符合 HHcy 诊断标准^[5]。其中男 45 例, 女 41 例; 年龄 42~78 岁, 平均年龄 (67.55 ± 4.68) 岁; 轻度 30 例, 中度 29 例, 重度 27 例。

排除标准: 对研究药物过敏者; 患有严重感染及血液系统疾病者; 伴有严重肝肾功能不全者; 伴有急性脑梗死或心力衰竭者; 应用其他药物进行治疗者; 伴有精神疾病及不配合治疗者; 未签署知情协议书者。

1.2 药物

甲钴胺片由卫材 (中国) 药业有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 150216; 叶酸片由北京斯利安药业有限公司生产, 规格 0.4 mg/片, 产品批号 150207; 通脉颗粒由北京健都药业有限公司生产, 规格 10 g/袋, 产品批号 150215。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组中男 23 例, 女 20 例; 年龄 43~76 岁, 平均年龄 (67.48 ± 4.65) 岁; 轻度 14 例,

中度 15 例, 重度 14 例。治疗组中男 22 例, 女 21 例; 年龄 42~78 岁, 平均年龄 (67.52 ± 4.63) 岁; 轻度 16 例, 中度 14 例, 重度 13 例。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服甲钴胺片, 1 片/次, 3 次/d; 同时口服叶酸片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服通脉颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。

1.4 疗效评价^[6]

显效: 临床症状及体征较治疗前显著改善, 血 Hcy 降至正常范围; 有效: 临床症状及体征较治疗前有所改善, 血 Hcy 下降超过治疗前的 40% 以上; 无效: 临床症状及体征较前相比没有改善, 血 Hcy 有所下降但未达到有效标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用全自动生化检测仪检测两组患者治疗前后 Hcy、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 和高密度脂蛋白 (HDL-C) 水平。采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清 NO 和内皮素-1 (ET-1) 水平。采用黄嘌呤氧化酶速率法检测超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。采用硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛 (MDA)。

1.6 不良反应

观察两组治疗过程中可能出现的皮疹、乏力、头晕、恶心、呕吐等不良反应情况。

1.7 统计学分析

采取 SPSS 19.0 统计学软件进行处理分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 13 例, 无效 10 例, 总有效率 76.74%; 治疗组显效 31 例, 有效 9 例, 无效 3 例, 总有效率为 93.02%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者 TG、TC、LDL-C、Hcy 水平均有明显下降, 而 HDL-C 则高于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组上述指标改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清学指标比较

治疗后, 两组患者 ET-1、MDA 水平明显低于同组治疗前, NO、SOD 明显高于同组治疗前, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与治疗前对照组相比, 治疗组上述指标改善更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	20	13	10	76.74
治疗	43	31	9	3	93.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 2 Comparison on blood rheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	2.90 ± 0.42	6.17 ± 1.23	3.40 ± 0.74	1.18 ± 0.24	28.35 ± 5.48
	治疗后	1.87 ± 0.35*	4.65 ± 0.84*	3.22 ± 0.35*	1.52 ± 0.41*	11.42 ± 3.75*
治疗	治疗前	2.89 ± 0.43	6.15 ± 1.25	3.89 ± 0.72	1.16 ± 0.22	28.32 ± 5.46
	治疗后	1.33 ± 0.31* [▲]	4.01 ± 0.82* [▲]	3.02 ± 0.31* [▲]	1.89 ± 0.47* [▲]	8.76 ± 3.25* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	NO/(μ mol·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	MDA/(μ mol·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	76.66 ± 11.29	175.74 ± 21.54	6.84 ± 1.34	100.72 ± 12.49
	治疗后	81.35 ± 13.67*	118.78 ± 12.65*	5.26 ± 1.25*	113.55 ± 14.22*
治疗	治疗前	76.67 ± 11.28	175.77 ± 21.52	6.82 ± 1.32	100.68 ± 12.45
	治疗后	97.46 ± 14.35* [▲]	93.68 ± 12.54* [▲]	4.36 ± 1.21* [▲]	123.53 ± 14.47* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、乏力、头晕、恶心呕吐等药物相关不良反应情况。

3 讨论

高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的独立危险因素, 低 Hcy 水平可有利于降低心血管疾病发病风险。叶酸是一种水溶性维生素, 可通过保护机体 NO 系统拮抗 Hcy 与 LDL 对内皮细胞的损伤。甲钴胺是一种内源性的辅酶 B₁₂, 参与一碳单位循环, 在 Hcy 合成蛋氨酸的转甲基反应过程中起重要作用, 其结构中的甲基基团参与甲基转换及脂类、蛋白质

和核酸代谢^[3]。甲钴胺可以将 Hcy 转化为蛋氨酸, 调节体内蛋氨酸和 Hcy 的代谢, 进而使血浆 Hcy 水平降低^[7]。临床上有关叶酸联合甲钴胺治疗 HHcy 的报道很多, 认为二者联合应用比单一用药效果更显著。通脉颗粒是由丹参、川芎、葛根等制成的中药制剂, 处方中丹参具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、降血脂、抗血栓形成、降低血液黏度及促进组织修复与再生等作用; 川芎具有活血行气、祛风止痛、行气开郁等功效; 葛根具有扩血管、降脂、降压、抑制血小板聚集等作用; 因此, 通脉颗粒具有活血通脉、行气凉血、通络止痛、抑制血小板聚

集、降低血液黏度、抗血栓形成等作用^[4,8]。本研究对 HHcy 采用通脉颗粒联合甲钴胺和叶酸进行治疗,取得了满意的疗效。

机体氧化应激反应在 HHcy 的发生与发展过程中具有重要作用^[9]。MDA 是一种反映脂质过氧化损伤和体内活性氧浓度的敏感性指标,是脂质过氧化的代谢产物,可导致脂质、核酸和各种蛋白质发生交联,进而导致细胞突变死亡^[10]。SOD 为抗氧化应激损伤的酶促防御系统,其水平的高低直接反映机体抗氧化损伤的效应^[11]。NO 为舒血管因子,具有抑制血小板激活、聚集等作用^[12]。ET-1 存在于血管内皮细胞,具有强大的收缩血管作用,是诱导血管内皮细胞损伤的重要因子^[13]。

本研究中,治疗后治疗组的总有效率为 93.02%,显著高于对照组的 76.74% ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 TC、TG、LDL-C、Hcy 水平明显低于同组治疗前 ($P < 0.05$), HDL-C 水平则明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善的更显著 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 ET-1、MDA 水平降低,而 SOD、NO 升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述,通脉颗粒联合甲钴胺和叶酸治疗 HHcy 疗效显著,可明显降低血脂和机体氧化应激反应,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 刘 君, 万云高, 孙志媛, 等. 同型半胱氨酸与心脑血管疾病相关性研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子

版, 2012, 6(1): 116-120.

- [2] 张丽群. 叶酸在临床上的应用进展 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(6): 123-124.
- [3] 王娅娟, 逢书明, 辛仁东, 等. 甲钴胺的药理及临床应用评价 [J]. 山东医药工业, 2002, 21(2): 21-24.
- [4] 赵金明, 朱竟赫, 秦文艳, 等. 清血通脉颗粒抗凝血作用及对血小板聚集影响的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(9): 2210-2212.
- [5] 陈瀨珠, 钟南山, 陆再英. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 198-199.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 184-185.
- [7] 张 静, 张哲成, 朱 炬, 等. B 族维生素干预对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者认知功能的影响 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 761-765.
- [8] 张 淹, 田守生, 郝向慧, 等. 通脉颗粒的真空带式干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1299-1300.
- [9] 蒋兴亮, 刘素兰, 易婷婷. 高同型半胱氨酸血症患者氧化应激指标的研究 [J]. 检验医学, 2014, 29(2): 125-129.
- [10] 白玉婷, 周白丽. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(2): 192-194.
- [11] 陈 珊, 程 熠, 刘 全. 超氧化物歧化酶的生物学效应和在血管性疾病中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 981-984.
- [12] 徐 倩, 周晓慧, 曹 凯, 等. 同型半胱氨酸对人脐静脉内皮细胞 eNOS 表达及 NO 含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(21): 4177-4179.
- [13] 李媛媛, 王 琪. 同型半胱氨酸及血管内皮功能检测在脑梗死中的应用 [J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1028-1030.