

银丹心脑血管通软胶囊联合依折麦布治疗高脂血症的临床研究

杨 东¹, 段喜顺²

1. 南阳市卧龙区第一人民医院 内科, 河南 南阳 473000

2. 南阳市中心医院 西药药理学部, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨银丹心脑血管通软胶囊联合依折麦布治疗高脂血症的临床效果。**方法** 选取2016年8月—2017年10月南阳市卧龙区第一人民医院收治的高脂血症患者90例, 随机分为对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组口服依折麦布片, 10 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服银丹心脑血管通软胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者中医证候积分、血脂指标、血管内皮功能指标和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为73.33%, 显著低于治疗组的91.11%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者中医证候积分明显降低($P < 0.05$), 且治疗组中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著下降($P < 0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组TC、TG、LDL-C和HDL-C水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者内皮素-1(ET-1)水平明显降低($P < 0.05$), 一氧化氮(NO)水平明显升高($P < 0.05$), 且治疗组ET-1和NO水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为6.98%, 明显低于对照组的27.91%, 两组药物不良反应发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 银丹心脑血管通软胶囊联合依折麦布治疗高脂血症可显著提高临床疗效, 明显改善患者血管内皮功能, 有效调节患者血脂水平, 且安全性较高。

关键词: 银丹心脑血管通软胶囊; 依折麦布片; 高脂血症; 中医证候积分; 高密度脂蛋白-胆固醇; 血管内皮功能; 不良反应

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)11-2813-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.011

Clinical study on Yindan Xinnaotong Soft Capsules combined with ezetimibe in treatment of hyperlipidemia

YANG Dong¹, DUAN Xi-shun²

1. Department of Internal Medicine, the First people's Hospital of Wolong District of Nanyang, Nanyang 473000, China

2. Department of Western Pharmacy, Nanyang City Center Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Yindan Xinnaotong Soft Capsules combined with ezetimibe in treatment of hyperlipidemia. **Methods** Patients (90 cases) with hyperlipidemia in the First people's Hospital of Wolong District of Nanyang from August 2016 to October 2017 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Ezetimibe Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yindan Xinnaotong Soft Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the TCM syndrome scores, the blood lipid indexes, the vascular endothelial function indexes, adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 73.33%, which was significantly lower than 91.11% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the the TCM syndrome scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TC, TG and LDL-C levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but HDL-C levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the TC, TG, LDL-C and HDL-C levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ET-1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but NO levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the ET-1 and NO levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-04-03

作者简介: 杨 东 (1974—), 主治医师, 本科, 主要从事心血管临床诊治工作。E-mail: yangdong7491@sina.com

0.05)。During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 6.98%, which was significantly lower than 27.91% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yindan Xinnaotong Soft Capsules combined with ezetimibe in treatment of hyperlipidemia can significantly improve the clinical efficacy, significantly improve the vascular endothelial function, effectively regulate the blood lipid level, and has high safety.

Key words: Yindan Xinnaotong Soft Capsules; Ezetimibe Tablets; hyperlipidemia; TCM syndrome score; HDL-C; vascular endothelial function; adverse reaction

高脂血症是血脂代谢紊乱致血液中某种或多种脂质成分高于正常水平的疾病,亦是脑卒中、冠心病、心肌梗死等心脑血管病的高危因素。该病以头晕、乏力、倦怠、肢体麻木、胸痛为主要临床症状,若患者血脂水平长期得不到有效控制,极易引发动脉粥样硬化,进而增加心脑血管意外事件发生的风险,严重时可致死^[1]。依折麦布是一种新型调脂药,具有明显的降血脂作用,临床实践发现,其整体治疗效果仍不够理想,且长久单一服用具有较大的副作用^[2]。近年来,临床逐渐认识到中药及中成药在高脂血症治疗方面的独特优势。银丹心脑通软胶囊是一种由8味中药制备而成的中药制剂,具有活血化瘀、行气止血等功效,可改善高脂血症患者临床症状,调节其血脂水平,且毒副作用相对较小^[3]。本研究将银丹心脑通软胶囊与依折麦布联合应用于高脂血症患者的治疗中,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年8月—2017年10月南阳市卧龙区第一人民医院诊治的90例高脂血症患者为研究对象,其中男57例,女33例;年龄43~76岁,平均年龄(59.53 ± 6.18)岁;病程8个月~11年,平均病程(5.86 ± 1.47)年。

纳入标准:符合《血脂异常防治建议》有关高脂血症的诊断标准^[4];符合《中医病证治法术语》有关高脂血症的诊断标准^[5],且为痰湿瘀滞型;主症表现为形体肥胖、胸闷或胸痛、气短;次症表现为心悸、肢倦思睡、纳呆少食、头晕;舌淡胖或有瘀斑,苔白腻,脉弦细;近期末接受过降脂药物治疗;经南阳市卧龙区第一人民医院伦理委员会批准,且患者及家属均签订知情同意书。

排除标准:对所服药物存在过敏反应;合并严重心、肝、肺、肾功能不全;造血功能障碍;处于妊娠或哺乳期女性;患有严重精神疾病;用药依从性差,无法配合本次研究;因特殊情况在疗程未结束时退出调查研究。

1.2 药物

依折麦布片由MSD International GmbH (Singapore Branch)生产,规格10 mg/片,产品批号160722;银丹心脑通软胶囊由贵州百灵企业集团制药股份有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号160709。

1.3 分组及治疗方法

纳入患者随机分成对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组男28例,女17例;年龄44~76岁,平均年龄(59.64 ± 6.21)岁;病程10个月~11年,平均病程(5.88 ± 1.49)年。治疗组男29例,女16例;年龄43~75岁,平均年龄(59.46 ± 6.14)岁;病程8个月~10年,平均病程(5.69 ± 1.05)年。两组患者性别、年龄及病程等一般资料比较差异无统计学意义,存在可比性。

两组患者均给予基础治疗,包括控制饮食、戒烟戒酒、适当运动及基础病针对性治疗等。在此基础上对照组口服依折麦布片,10 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服银丹心脑通软胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗8周。

1.4 疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则》对两组患者临床疗效进行判定^[6]。临床控制:血脂检测各项指标恢复正常;显效:血脂检测达到以下任一项者。总胆固醇(TC)较治疗前降低20%及以上,三酰甘油(TG)较治疗前降低40%及以上,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高 ≥ 0.26 mmol/L, TC-HDL-C/HDL-C下降 $\geq 20\%$;有效:血脂检测达到以下任一项者。TC较治疗前降低 $\geq 10\%$,但 $< 20\%$, TG较治疗前降低 $\geq 20\%$ 但 $< 40\%$, HDL-C升高 ≥ 0.104 mmol/L但不足0.26 mmol/L, TC-HDL-C/HDL-C下降 $\geq 10\%$ 但 $< 20\%$;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中医证候积分 采用半定量积分法,即形体肥胖、胸闷或胸痛、气短等主症按无、轻度、中度及重度依次计分为0、2、4、6分。肢倦思睡、纳呆

少食、头晕等次症按无、轻度、中度及重度依次计分0分、1分、2分与3分^[7]。

1.5.2 血脂指标 比较治疗前后两组患者TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、HDL-C水平。检测方法：患者空腹12 h后采集肘静脉血5 mL，室温条件下静置1 h，3 000 r/min离心10 min，取上清液待测。用过氧化酶法测定TC，用甘油氧化酶法测定TG，用直接法测定LDL-C、HDL-C，试剂盒购自罗氏诊断产品（上海）有限公司，并严格按照说明书要求进行操作。

1.5.3 血管内皮功能指标 比较治疗前后两组内皮素-1（ET-1）、一氧化氮（NO）水平。用放射免疫分析法测定ET-1，用硝酸还原酶法测定NO，试剂盒购自南京弘阳生物技术有限公司，相关操作均依照试剂盒说明书。

1.6 不良反应

治疗期间，对两组患者不良反应发生情况进行观察与记录。

1.7 统计学方法

应用SPSS 18.0软件分析本研究相关数据，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述，组间或组内比较采用 t 检验；计数资料采用“率”进行描述，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床控制5例，显效10例，有

效18例，无效12例，临床有效率为73.33%；治疗组临床控制11例，显效13例，有效17例，无效4例，临床有效率为91.11%，两组临床疗效比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组中医证候积分比较

治疗后，两组患者中医证候积分明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组中医证候积分明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组血脂指标比较

治疗后，两组患者TC、TG、LDL-C水平与治疗前相比均显著下降，HDL-C水平显著升高，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TC、TG、LDL-C和HDL-C水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 两组血管内皮功能指标比较

治疗后，两组患者ET-1水平明显降低，NO水平明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组ET-1和NO水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，治疗组不良反应发生率为6.98%，明显低于对照组的27.91%，两组药物不良反应发生率比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	5	10	18	12	73.33
治疗	45	11	13	17	4	91.11*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者中医证候积分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on the TCM syndrome scores between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	中医证候积分	
		治疗前	治疗后
对照	45	15.28±4.11	8.84±2.53*
治疗	45	14.75±4.58	4.36±1.47*▲

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

高脂血症是高发于中老年人群的一种内分泌科常见病，以TC、TG、LDL-C升高或HDL-C下降为主要特征。由于该疾病患者血浆脂质成分增加，易导致动脉管壁脂质沉积增厚，形成直至条纹。随着病程进展，可造成动脉管壁变硬、失去弹性，脂质斑块形成，进而致动脉血管狭窄或闭塞，从而对人体产生严重危害。因此，及早采取有效治疗措施对高脂血症患者生命安全至关重要。中医认为高脂

表3 两组患者血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood lipid indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	6.74 ± 1.21	3.29 ± 1.05	4.24 ± 1.16	1.02 ± 0.37
		治疗后	5.38 ± 1.04*	1.93 ± 0.57*	3.67 ± 0.94*	1.59 ± 0.51*
治疗	45	治疗前	6.68 ± 1.13	3.37 ± 1.08	4.16 ± 1.35	0.98 ± 0.32
		治疗后	4.02 ± 0.96*▲	1.26 ± 0.41*▲	2.94 ± 0.84*▲	2.13 ± 0.68*▲

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4 两组血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on vascular endothelial function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ET-1/(pg·mL ⁻¹)		NO/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	71.14 ± 5.08	62.46 ± 3.64*	63.51 ± 9.48	70.36 ± 10.59*
治疗	45	70.69 ± 4.15	48.93 ± 2.74*▲	62.47 ± 8.86	79.25 ± 7.63*▲

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹泻/例	头痛/例	失眠/例	发生率/%
对照	45	4	3	3	2	27.91
治疗	45	2	0	1	0	6.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

血症是体内津液代谢紊乱所致, 本病属本虚标实, 以脾气不振为本, 以湿邪、痰浊、血瘀为标, 治宜健脾助运、化痰泄浊^[8]。

银丹心脑血管软胶囊是一种具有“心脑血管同治”功效的中药制剂, 由银杏叶、丹参、灯盏细辛、三七、山楂、绞股蓝、大蒜、天然冰片组成, 具有健脾利湿、祛风除湿、涤痰化瘀、活血行气的功效。药理研究表明银丹心脑血管软胶囊中银杏叶、丹参、灯盏细辛和山楂的主要成分可减轻脂质过氧化损伤, 改善肝脏微循环, 增加血流量, 有效避免肝损伤, 还可抑制胆固醇与三酰甘油的吸收, 有效保护血管内皮细胞, 从而延缓血管内壁的脂肪沉积速度, 达到降血脂、抗动脉硬化的目的^[9-10]。依折麦布是一种现阶段较常用于高脂血症治疗的胆固醇吸收抑制剂, 其药理作用主要在于通过附着于小肠细胞的刷状缘, 可与小肠壁上的转运蛋白NPC1L1特异性结合, 使食物与胆汁中胆固醇的吸收受到强效抑制, 进而阻断胆固醇经由小肠转运至肝脏, 使血中胆固醇的清除

大幅度增加, 最终可下调血浆中胆固醇的含量^[11-12]。

研究表明, 血管内皮功能受损在高脂血症患者动脉粥样硬化发生、进展中发挥着关键性作用^[13]。正常生理状况下, 血管内皮细胞合成并释放的ET-1可引起血管收缩, 释放的NO可致血管舒张, 而ET-1与NO之间的动态平衡维持着血管张力的稳定以及血液的正常流动^[14]。当血脂异常后可使血管内皮功能受损, 导致ET-1与NO的平衡状态被破坏, 即ET-1生成量增加, NO释放量降低, 将引起血管舒缩异常、血小板聚集以及血管内皮纤维组织增生, 从而促进动脉粥样硬化形成, 并最终导致心脑血管病变^[15]。

本研究中, 治疗后, 治疗组总有效率与对照组相比明显升高, 中医症候积分与对照组相比明显降低, 表明采取此联合用药方案可取得令人满意的治疗效果。治疗后, 两组TC、TG、LDL-C、HDL-C水平与治疗前相比均有明显改善, 且与对照组相比, 治疗组各血脂水平改善更明显, 表明联合用药治疗

可有效改善患者血脂水平。治疗后, 两组 ET、NO 水平均明显改善, 且治疗组 ET 和 NO 水平明显优于对照组, 表明通过中西医结合治疗, 可使 ET、NO 水平保持协调与平衡, 从而改善患者血管内皮功能。同时, 由表 5 可知, 此两种药物配伍使用可减少单一应用西医药物所致的不良反应。

综上所述, 银丹心脑血管通软胶囊辅助依折麦布治疗高脂血症临床疗效显著, 可起到理想的降脂作用, 同时能有效调节血管内皮功能, 且不良反应较少。

参考文献

- [1] 谷鑫. 高脂血症诊治思路探析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(2): 166-167.
- [2] 白元. 新型降脂药—依折麦布的研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2007, 7(3): 187-190.
- [3] 贡磊磊. 银丹心脑血管通软胶囊物质基础及生物活性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [4] 方圻, 王钟林, 宁田海, 等. 血脂异常防治建议 [J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 169-175.
- [5] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语—疾病部分 (续) [J]. 成都中医药大学学报, 2003, 26(1): 61-62.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 85.
- [7] 国家中医药管理局. 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: 85-88.
- [8] 庞芳, 杨志宏, 许红. 中医治疗高脂血症研究进展 [J]. 河南中医, 2014, 34(5): 984-986.
- [9] 左智. 银丹心脑血管通软胶囊治疗高脂血症的临床观察 [J]. 中西医结合研究, 2014, 6(5): 253-254.
- [10] 赵菁, 耿文静, 翟博智, 等. 银丹心脑血管通软胶囊联合瑞舒伐他汀钙和硫酸氢氯吡格雷对伴有 2 型糖尿病急性脑梗死患者血脂、颈动脉粥样硬化斑块及神经功能恢复的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2707-2712.
- [11] 叶晓春. 调脂治疗的新途径—依折麦布的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(15): 11-12.
- [12] 余逸超, 张健, 龙明智. 依折麦布及其联合治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1435-1437.
- [13] 梁艺, 钟国强. 高脂血症与血管内皮功能异常研究进展 [J]. 内科, 2007, 2(2): 246-249.
- [14] 张彤, 杨镇. 内皮型一氧化氮合酶、内皮素-1、蛋白激酶 C、核因子- κ B 在门静脉高压血管内皮细胞的表达及意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(11): 1296-1298.
- [15] 唐海燕, 刘立波, 刘冰梅, 等. 血浆一氧化氮合酶和一氧化氮在低高密度脂蛋白-胆固醇血症患者的表达 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(21): 3-5, 49.