

圣曲红曲胶囊治疗颈动脉粥样硬化的疗效观察

王建平¹, 王星初^{2*}, 施兵¹

1. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310000

2. 杭州双马生物工程有限公司, 浙江 杭州 310052

摘要: **目的** 研究圣曲红曲胶囊治疗颈动脉粥样硬化的疗效。**方法** 选择经彩色多普勒超声检出的120例颈动脉粥样硬化患者, 随机分为2组, 每组60例。治疗组口服圣曲红曲胶囊4粒/次, 3次/d, 连续服用24周; 对照组口服辛伐他汀20 mg/d, 连续服用24周, 两组分别在治疗前、治疗中(第12周)检测血脂数据及检查颈动脉内膜中层厚度(IMT), 在治疗后(第24周)检测氧化低密度脂蛋白(oxLDL)及IMT。**结果** 治疗组与对照组12周数据与治疗前比较, 三酰甘油(TG)分别降低55.60%和47.62%, 总胆固醇(TC)分别降低27.13%和23.95%, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)分别降低28.18%和28.70%, 以上三项数据两组间比较均无显著性差异; 治疗组第12周数据与治疗前比较高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高46.79%, 对照组HDL-C无显著变化, 两组比较差异显著($P < 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组oxLDL和IMT均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组间差异无统计学意义。**结论** 圣曲红曲胶囊不仅具有调脂作用, 还能减轻颈动脉粥样硬化病变, 消退颈动脉粥样硬化斑块和减轻炎症反应, 具有稳定并逆转斑块的作用, 逆转斑块的作用与辛伐他汀相当。

关键词: 圣曲红曲胶囊; 颈动脉粥样硬化; 三酰甘油; 总胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)06-1054-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.029

Clinical observation of Shengqu Hongqu Capsules in treatment of atherosclerosis

WANG Jian-ping¹, WANG Xing-chu², SHI Bing¹

1. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China

2. Hangzhou Twin-horse Bioengineering Co., Ltd., Hangzhou 310052, China

Abstract: Objective To study the effect of Shengqu Hongqu Capsules in the treatment of patients with carotid atherosclerosis, and to determine the time and course of treatment of Shengqu Hongqu Capsules. **Methods** Totally 120 patients with carotid atherosclerosis detected by color Doppler ultrasound were randomly divided into two groups, 60 cases in each group. The first treatment group (oral Shengqu Hongqu Capsules 4 capsules each time, 3 times a day) were administered for 24 weeks; Second control groups (Simvastatin 20 mg daily) were administered for 24 weeks, the two groups respectively before treatment, treatment (12th week) and blood lipid data to detect the carotid artery intima-media thickness (detection IMT), in the two groups after treatment (24th week) oxLDL examination of carotid artery intima-media thickness (IMT) detection. **Results** the treatment group compared with the control group for 12 weeks and data before treatment, TG decreased by 55.60% and 47.62%, TC were decreased by 27.13% and 23.95%, LDL-C were decreased by 28.18% and 28.70%, more than three data showed no significant difference ($P > 0.05$); Compared with before treatment, in 12th week treatment group data, HDL-C increased by 46.79%, the control group was HDL-C change; Compared with before treatment, after treatment two groups of carotid artery intima-media thickness (IMT) were significantly decreased, the difference was statistically significant between the two groups, the carotid intima-media thickness (IMT) was not statistically significant decrease. **Conclusion** Shengqu Hongqu Capsules not only has lipid-lowering effect, but also can significantly reduce the carotid atherosclerotic lesions and reduce inflammation, with stable and reverse the plaque, and the effect was as good as simvastatin.

Keywords: Shengqu Hongqu Capsules; atherosclerosis; TG; TC; LDL-C; HDL-C

收稿日期: 2016-06-07

基金项目: 浙江省医院管理软科学研究(2011-ZHA-KEB330)

*通信作者: 王星初, 男, 南通医学院医疗系毕业, 现任中国红曲研究院院长, 教授级高工。

血脂异常通常指血浆中总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)数值异常升高,也泛指包括低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、胆固醇血症在内的各种血脂异常状况,而长期血脂异常能导致动脉粥样斑块(AP)的生成^[1]。心脑血管病变已成为当今中老年人患病率和死亡率最高的疾病之一,随着经济不断的发展生活水平的不断提高,饮食结构的变化,直接或间接的导致了不健康、亚健康的生活方式,心脑血管疾病发病率逐渐呈现出较为明显的上升趋势,伴随着发病率的增加更为严重的是发病年龄不断年轻化。其中,血脂异常、动脉粥样硬化是导致心脑血管疾病的重要因素之一。2012年中国居民营养与健康状况调查显示,中国血脂异常者达1.7亿^[2],动脉粥样硬化患者也不断增加。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)与血脂异常和炎症密切相关,颈动脉粥样硬化斑块(atherosclerosis plaque, AP)的形成,特别是非稳定性斑块,是缺血性心脑血管疾病的共同病理基础之一^[5],稳定斑块,逆转斑块的形成是目前临床研究的重点方向之一。

圣曲红曲胶囊由红曲粉和多种中药提取物配伍而成,其中的主要成份红曲经发酵精制而成,包含有多种天然的洛伐他汀,即洛伐他汀K酸式和酯式以及洛伐他汀J、L、M和X等的同系混合物。洛伐他汀K酯式是闭环结构,结构与羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂洛伐他汀完全相同,在肝脏开环后发挥作用。不同于其他化学合成类纯洛伐他汀药物,Monacolin K酸式是非闭环的洛伐他汀,目前仅在红曲发酵精制的提取物中发现,它不需要在肝脏部位开环转化而直接发挥作用^[6]。

改变饮食结构和改良生活方式是治疗血脂异常防治动脉粥样硬化的基础措施,临床上主要根据血脂异常的类型和需要达到的目的选择不同计量的他汀类、烟酸类、贝特类、树脂类、胆固醇吸收抑制剂等化学药物为主要治疗手段,尤其他汀类药物的使用最为广泛,但大剂量他汀类药物的强化治疗在我国尚缺乏经验及证据。本研究通过对比圣曲红曲胶囊与传统降脂药物辛伐他汀的降脂作用、降斑块及临床副作用,为血脂异常、动脉粥样硬化患者的治疗提供安全、有效的药物治疗。

1 材料与方法

1.1 病例选择

收集浙江省中医院2015年1—12月经彩色多普勒超声检出的120例颈动脉粥样硬化患者,排除标准为:不伴随血脂异常的系统性疾病,主要有糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症,以及利尿剂、 β 受体阻滞剂、糖皮质激素等药物应用引起的继发性血脂异常。随机分成两组,各60例,治疗组男性25例,女性35例,年龄55~73岁,平均年龄(61.4 \pm 7.7)岁,病程1~17年,平均(6.8 \pm 2.1)年;对照组男性33例,女性27例,年龄49~76岁,平均年龄(58.8 \pm 7.9)岁,病程2~21年,平均(5.6 \pm 2.7)年。所有患者均签署临床试验知情同意书。

1.2 试验药物

圣曲红曲胶囊,杭州双马生物工程有限公司生产,规格0.5g/粒,生产批号20120717-1;辛伐他汀片,海南海林化学制药有限公司,规格10mg,生产批号20120601。

1.3 治疗方法及检测指标

治疗组口服圣曲红曲胶囊每次4粒,每日3次,连续服用24周;对照组口服辛伐他汀20mg/d,连续服用24周,两组分别在治疗前、治疗中(第12周)检测血脂数据及检查颈动脉内膜中层厚度(IMT),两组分别在治疗后(第24周)检测氧化低密度脂蛋白(oxLDL)和IMT。治疗期间停止服用其他降脂药物及降脂保健品,生活方式及饮食习惯不作改变,并记录治疗期间的不良反应。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 17.0软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 调脂效果比较

治疗组与对照组12周数据与治疗前比较,TG、TC、LDL-C均显著降低($P < 0.05$),TG分别降低55.60%和47.62%,TC分别降低27.13%和23.95%,LDL-C分别降低28.18%和28.70%,以上三项数据两组间比较均无显著性差异;与治疗前比较,治疗组第12周HDL-C升高46.79%($P < 0.05$),对照组HDL-C无显著变化;两组比较差异显著($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组oxLDL和IMT比较

治疗前,两组oxLDL和IMT比较,差异无统计学意义。与治疗前比较,治疗12及24周后两组oxLDL和IMT均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组间差异无统计学意义,见表2。

表1 两组血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)Table 1 Comparison of blood lipid index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

组别	时间	TG / (mmol·L ⁻¹)	TC / (mmol·L ⁻¹)	LDL-C / (mmol·L ⁻¹)	HDL-C / (mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.18±0.88	6.66±0.87	4.68±0.32	0.97±0.22
	治疗 12 周	1.76±0.89*	5.13±0.82*	3.46±0.48*	1.10±0.41*
治疗	治疗前	3.01±0.54	6.71±0.67	4.75±0.56	0.99±0.27
	治疗 12 周	1.42±0.56*	5.01±0.71*	3.11±0.98*	1.46±0.33**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$; 下表同

* $P < 0.05$ vs the same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment; same as bellow

表2 两组 oxLDL 和 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)Table 2 Comparison of oxLDL and IMT between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

组别	IMT/mm			oxLDL / (mmol·L ⁻¹)		
	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
对照	1.59±0.48	1.46±0.37*	0.89±0.27*	2.76±0.56	1.13±0.30*	1.23±0.32*
治疗	1.63±0.44	1.31±0.39*	0.91±0.36*	2.81±0.77	1.09±0.35*	1.01±0.31*

2.3 两组不良反应比较

临床试验结束时所有患者肝功能均正常, 无肌肉不适或酸痛、肌炎及横纹肌溶解, 心肌酶谱无异常。治疗组在治疗期间均未发生不良反应。对照组在治疗期间出现胃肠道的不良反应 4 例, 其中腹痛 1 例、严重便秘 1 例、胃肠胀气 2 例, 后自行缓解, 未特殊处理, 继续使用; 对照组出现 1 例患者发生丙氨酸氨基转移酶升高超过正常上限但低于正常上限 2 倍, 未特殊处理, 后均恢复正常。

3 讨论

动脉壁厚度增加和韧性变差多数情况下由动脉粥样硬化 (AS) 直接导致的, 是动脉硬化中最常见而重要的类型, 而颈动脉粥样硬化不仅能反应出颈动脉局部动脉粥样硬化的进展, 也是身体其他部位动脉硬化早期的可以预测的理想评价指标^[7]。颈部 AS 的病理变化与心脑血管疾病发病的关系主要囊括以下五个方面: 斑块的成因和尺寸大小; 斑块的病理学特征; 斑块的组织浅表和内部特征; 斑块的结构; 动脉管腔的狭窄程度等^[8]。近年的研究发现, 导致急性心血管事件的主因是粥样硬化斑块的破裂和血栓形成, 斑块的不稳定性直接导致了粥样硬化斑块的破裂。

在粥样硬化过程中氧化应激贯穿全过程, 在动脉粥样硬化早期, 机体抗氧化能力下降, 氧自由基生成造成血管内皮损伤, LDL-C 进入动脉内膜下, 经过氧化修饰生成 oxLDL, oxLDL 在动脉粥样硬化的发生和易损斑块的形成起到了关键作用。所以降

低 oxLDL 的水平是防治易损斑块的可能途径^[9]。另外炎症反应可以通过释放各种介质增加斑块易损性, 导致斑块破裂。减少斑块内炎症细胞, 抑制相关炎症介质的释放, 减少斑块炎症反应是防治易损斑块的主要机制之一。

根据现有研究结果, 圣曲红曲胶囊的主要成份为经发酵精制后的功能性红曲, 包含天然的洛伐他汀、麦角甾醇、不饱和脂肪酸、异黄酮、氨基酸及多种微量元素。这些有效成分能抑制内源性胆固醇合成, 抑制胆固醇在体内的吸收, 促进人体对钙、磷等微量元素的吸收。同时圣曲红曲胶囊中还含有丹参、决明子、山楂, 精确配伍, 精制而成, 天然他汀与这些中药的结合, 既巩固了降脂的效果, 也起到了一定的活血化瘀、抑制血小板聚集, 预防血栓形成, 清除动脉硬化斑块, 保护肝肾的作用。

圣曲红曲胶囊富含天然他汀类物质, 包括洛伐他汀等 13 种他汀同系物, 大多数成分均有调脂活性^[4]。动物实验及人体药动学研究结果表明, 圣曲红曲胶囊对 HMG-CoA 还原酶活性的抑制作用优于洛伐他汀。圣曲红曲胶囊的多种有效成分使其具有调脂、抗炎、稳定内皮细胞/抗动脉粥样硬化、改善胰岛素抵抗以及可能存在的抑制肿瘤的作用。

本实验研究表明圣曲红曲胶囊降低 TG 比辛伐他汀具有一定的优势, 降低 TC、LDL-C 的作用与辛伐他汀相当, 升高 HDL-C 的作用明显高于辛伐他汀; 圣曲红曲胶囊不仅具有调脂作用, 而且能明显减轻颈动脉粥样硬化病变, 消退颈动脉粥样硬化

斑块和减轻炎症反应,具有稳定并逆转斑块的作用,逆转斑块的作用与辛伐他汀相当。因此建议圣曲红曲胶囊在治疗血脂异常导致的动脉粥样硬化患者上考虑替代有副作用的化学药品辛伐他汀,且为了取得长期、稳定的降斑块效果,必须坚持服用,以6个月为一疗程,坚持2个疗程。

参考文献

- [1] 陈在嘉,徐义枢,孔华宇. 临床冠心病学 [M]. 北京:人民军医出版社,1994.
- [2] 许丽萍,柳毅. 高血脂症的防治 [J]. 中国医药指南,2013,11(9): 792-794.
- [3] 罗文政. 红曲改善大鼠非酒精性脂肪肝的组织与生化学研究 [J]. 中华全科医学,2011,9(12): 1842-1844.
- [4] 陈春艳. 功能红曲与红曲色素的研究进展 [J]. 湖南科技学院学报,2007,28(9): 40-42.
- [5] Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies [J]. *Circulation*, 2003, 108(14): 1664-1672.
- [6] 王建平,杨兵生,王星初,等. 圣曲红曲胶囊治疗血脂异常的疗程确定及疗效观察 [J]. 现代药物与临床,2014,29(8): 888-890.
- [7] Prisant L M, Zemel P C, Nichols F T, *et al.* Carotid plaque associations among hypertensive patients [J]. *Arch Intern Med*, 1993, 153(4): 501-506.
- [8] 罗俊,王淑珍. 颈动脉粥样硬化与心血管疾病的关 系 [J]. 心血管病进展,2011,3(32): 236.
- [9] Shah P. Inflammation and plaque vulnerability [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23: 31-40.