

本文引用:王鸿燕,赵月娥.血脂康胶囊联合雷火灸对颈动脉粥样硬化患者血脂、血管内皮功能及相关因子蛋白的影响研究[J].湖南中医药大学学报, 2020,40(4):473-477.

血脂康胶囊联合雷火灸对颈动脉粥样硬化患者血脂、血管内皮功能及相关因子蛋白的影响研究

王鸿燕,赵月娥*

(海南省中医院,海南 海口 570203)

〔摘要〕 **目的** 观察血脂康胶囊联合雷火灸对颈动脉粥样硬化患者血脂、血管内皮功能及相关因子蛋白的影响。**方法** 将纳入观察的94例颈动脉粥样硬化患者随机分为观察组和对照组(各47例),对照组患者予以单纯口服阿托伐他汀钙治疗,观察组在对照组基础上加以口服血脂康联合雷火灸(灸关元、气海、足三里三穴);每4周为1个疗程,共治疗3个疗程,观察两组患者的阿托伐他汀钙口服剂量,对比治疗前后的血脂水平、颈动脉超声检查结果和相关因子蛋白水平。**结果** (1)观察组有2例患者、对照组有1例患者要求退出本研究,其余91例患者血脂控制均已达标。观察组患者阿托伐他汀钙的日均剂量为 $(10.5\pm 1.3)\text{mg/d}$,明显低于对照组患者的 $(18.3\pm 2.5)\text{mg/d}$ ($P<0.05$);(2)两组患者治疗后的TC、TG和LDL-C均有明显下降,而HDL-C则有明显上升,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);但治疗后两组上述指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);(3)两组患者治疗后的颈动脉内膜中层厚度(CIMT)和斑块面积与治疗前相比均有明显下降($P<0.05$);且观察组CIMT和斑块面积均低于对照组($P<0.05$);(4)两组患者治疗后的ET-1和MMP-9均有明显下降,而NO和TIMP-1则有明显上升,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组的ET-1和MMP-9均低于对照组,而NO和TIMP-1则明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 血脂康胶囊联合雷火灸能控制血脂水平,缩小颈动脉硬化斑块,改善血管内皮功能,其机制可能与调整基质金属蛋白酶的平衡,促进血管内皮修复有关。

〔关键词〕 颈动脉粥样硬化;血脂康;雷火灸;血管内皮功能

〔中图分类号〕 R285.6;R246

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.04.017

Effects of Xuezhikang Capsules Combined with Thunder-Fire Moxibustion Blood Lipid, Vascular Endothelial Function and Related Factor Proteins in Patients with Carotid Atherosclerosis

WANG Hongyan, ZHAO Yue'e*

(Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan 570203, China)

〔Abstract〕 **Objective** To observe the effects of Xuezhikang Capsule combined with thunder-fire moxibustion blood lipid, vascular endothelial function and related factor proteins in patients with carotid atherosclerosis. **Methods** A total of included 94 patients with carotid atherosclerosis were randomly divided into an observation group (47 cases) and a control group (47 cases). The control group was treated with oral administration of atorvastatin calcium alone, while the observation group was treated with oral administration of Xuezhikang combined with thunder-fire moxibustion on Guanyuan (CV4), Qihai (CV6) and Zusanli (ST36) on the basis of the control group. Every 4 weeks was one treatment course, and with total 3 treatment courses. The oral dose of atorvastatin calcium of the 2 groups was counted, and the blood lipid level, carotid ultrasound results and related factor protein level before and after treatment were compared. **Results** (1) 2 patients in the observation group and 1 patient in the control group

〔收稿日期〕 2019-12-12

〔基金项目〕 海南省自然科学基金项目(818MS158)。

〔作者简介〕 王鸿燕,女,主治医师,研究方向:心脑血管病的中医药诊治。

〔通讯作者〕 *赵月娥,女,副主任医师, E-mail:1048573505@qq.com。

ask for quitting the study. The remaining 91 patients had achieved blood lipid control. The daily average dose of atorvastatin calcium in the observation group was (10.5 ± 1.3) mg/d, which was significantly lower than (18.3 ± 2.5) mg/d in the control group ($P < 0.05$); (2) After treatment, TC, TG and LDL-C of the 2 groups were significantly decreased, while HDL-C was significantly increased, and there was statistically significant difference when compared with before treatment ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference between the 2 groups in the above index after treatment ($P > 0.05$). (3) After treatment, the (carotis intima media thickness, CIMT) and plaque area of the 2 groups decreased significantly when compared with before treatment ($P < 0.05$), and the CIMT and plaque area of the observation group were lower than that of the control group ($P < 0.05$). (4) After treatment, ET-1 and MMP-9 of the 2 groups were significantly decreased, while NO and TIMP-1 were significantly increased. There was statistically significant difference when compared with before treatment ($P < 0.05$). ET-1 and MMP-9 of the observation group were lower than those of the control group, while NO and TIMP-1 were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuezhikang Capsule combined with thunder-fire moxibustion can control blood lipid level, reduce carotid atherosclerotic plaque and improve vascular endothelial function. Its mechanism may be related to the regulation of matrix metalloproteinase balance and the promotion of vascular endothelial repair.

[**Keywords**] carotid atherosclerosis; Xuezhikang Capsule; thunder-fire moxibustion; vascular endothelial function

动脉粥样硬化是指动脉内膜有脂质等血液成分的沉积、平滑肌细胞增生和胶原纤维增多,形成粥样含脂坏死病灶和血管壁硬化的一种病理现象,因其直接引发的各类心脑血管疾病是临床中致死致残的最重要原因^[1-2]。积极寻找能够有效反映并持续监测动脉粥样硬化的关键指标,并探索积极有效的干预措施,从而减少心脑血管疾病的发病率,是当前医学界研究的重点^[3]。本研究拟探讨血脂康胶囊联合雷火灸对颈动脉粥样硬化患者血脂、颈动脉内膜中层厚度、斑块面积及内皮素、一氧化氮等相关因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2019年6月在本院心血管科就诊的颈动脉粥样硬化患者94例,所有患者年龄大于60周岁,均符合《糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南》^[4]和《中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识》^[5]中颈动脉粥样硬化的诊断标准,伴有高脂血症,患者颈动脉内膜中层厚度(carotis intima media thickness, CIMT)均 >1.2 mm。研究经过本院伦理委员会批准,患者本人签署知情同意书。同时排除严重肝、肾功能不全和心脑血管疾病者,恶性肿瘤、自身免疫疾病及严重感染患者,对本研究药物过敏不适合本治疗方法者。

1.2 分组

根据94例纳入观察患者的先后顺序予以排序编号,采用SPSS 20.0统计软件生成的随机数字表

将患者随机分为观察组和对照组,每组47例。对照组中男29例,女18例,年龄60~76(65.3 ± 8.2)岁,高脂血症病程8~21(14.5 ± 6.7)年,伴有糖尿病者11例,伴有高血压者17例,二者兼有者13例;对照组中男28例,女19例,年龄60~77(66.2 ± 8.9)岁,高脂血症病程9~23(14.9 ± 6.8)年,伴有糖尿病者10例,伴有高血压者18例,二者兼有者12例。经统计,两组患者性别、年龄、病程、并发症等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予健康教育、低盐低脂饮食、适量运动,同时针对高血糖和高血压等基础疾病进行规范用药。

1.3.1 对照组 针对高脂血症,对照组患者予以单纯口服阿托伐他汀钙(规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H20051408,厂家:辉瑞制药有限公司),10~40 mg/次,1次/d,每4周为1个疗程,每个疗程末检测血脂后调整剂量,共治疗3个疗程。

1.3.2 观察组 患者在对照组治疗的基础上予以口服血脂康胶囊(规格:0.3 g/粒,批准文号:国药准字Z10950029,厂家:北京北大维信生物科技有限公司),0.6 g/次,2次/d,早晚餐后服用,疗程同对照组;同时予以雷火灸,即灸关元、气海、足三里(双侧)三穴,使用南阳汉医艾线有限责任公司生产的汉医牌雷火灸条,点燃后放入雷火灸盒,再将灸盒放置于三穴上,火头距离皮肤4~5 cm,用大浴巾盖严,灸20~30 min,每2天1次,疗程同对照组。雷火灸由专科护士操作,操作期间询问患者感受,观察施灸部位皮

表1 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组	45	治疗前	6.75±1.27	1.72±0.38	1.15±0.33	4.32±1.15
		治疗后	4.25±1.05*	1.13±0.28*	1.43±0.36*	3.16±0.87*
对照组	46	治疗前	6.82±1.34	1.77±0.41	1.13±0.34	4.29±1.09
		治疗后	4.42±1.13*	1.21±0.31*	1.41±0.38*	3.22±0.93*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

肤,施灸结束后再次观察患者局部皮肤变化,询问施灸后感受。

1.4 观察指标

分别观察两组患者治疗期间的依从性,同时观察治疗前后的如下指标:(1)采用酶法测定血脂各项指标:总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C),对血脂控制达标的患者分别统计阿托伐他汀钙的每日剂量;(2)采用多普勒彩色超声仪观察 CIMT 和斑块面积;(3)采用酶联免疫吸附试验法检测患者静脉血的内皮素-1(endothelin-1,ET-1)、一氧化氮(nitric oxide,NO);(4)采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法测定基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9,MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1,TIMP-1)。

1.5 统计处理

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两两比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

因治疗周期较长,观察组有 2 例患者、对照组有 1 例患者要求退出本研究,其余 91 例患者完成了 3 个疗程的治疗,且血脂控制均已达标。但 45 例观察组患者阿托伐他汀钙的日均剂量为(10.5±1.3)mg/d,

明显低于 46 例对照组患者的(18.3±2.5)mg/d,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

两组患者在接受完 3 个疗程的治疗后,TC、TG 和 LDL-C 均有明显下降,而 HDL-C 则有明显上升,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);但治疗后两组患者的上述血脂指标相比,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

2.2 两组患者治疗前后颈动脉斑块比较

两组患者治疗后的 CIMT 和斑块面积均有明显下降,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组组间对比,观察组患者的 CIMT 和斑块面积均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表2 两组患者治疗前后颈动脉斑块比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CIMT/mm		斑块面积/mm ²	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	1.87±0.37	1.21±0.24*#	27.31±2.64	20.53±1.73*#
对照组	46	1.89±0.36	1.48±0.35*	26.97±2.72	22.83±1.85*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后相关因子蛋白比较

两组患者治疗后的 ET-1 和 MMP-9 均有明显下降,而 NO 和 TIMP-1 则有明显上升,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组组间对比,观察组患者的 ET-1 和 MMP-9 均低于对照组,而 NO 和 TIMP-1 则明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表3 两组患者治疗前后相关因子蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	ET-1/(pg·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	TIMP-1/(pg·mL ⁻¹)
观察组	45	治疗前	94.24±24.78	56.37±16.72	237.62±68.84	45.21±11.26
		治疗后	72.86±18.94*#	97.34±25.78*	127.38±62.81*#	78.34±12.33*#
对照组	46	治疗前	93.95±25.32	57.29±17.13	238.14±68.21	44.83±11.37
		治疗后	81.27±21.76*	83.94±24.82*#	172.43±61.79*	65.97±12.72*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

3 讨论

近年来随着社会节奏的加快、生活方式的改变、人均预期寿命的延长,心脑血管疾病发病率日趋升高,越来越多的学者对其发病的危险因素进行了深入研究,有研究显示,绝大部分患者在疾病发生前有颈动脉粥样硬化的发生,而这类患者基本都伴有高脂血症,很大一部分伴有高血压和高血糖^[6-7]。因此,积极控制患者的高血脂、高血糖和高血压,延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化进程是降低心脑血管疾病发病率和改善预后的关键^[8]。

病理学研究表明,血管内皮功能损害在颈动脉硬化发展中发挥关键性作用。正常人体血管内皮细胞可合成和分泌前列环素和内皮细胞舒张因子,有效调节血管收缩状态,抑制血小板黏附和聚集,从而防止血栓形成。当其功能受到损害时,可激活血小板并导致其聚集,进而形成微血栓^[9]。ET-1和NO均属于内源性因子,由血管内皮细胞合成,前者能够促进血管收缩和血小板聚集,损伤内皮功能。后者具有舒张血管作用,可有效保护内皮功能。动脉粥样硬化的患者较正常人,往往出现ET-1增高、NO下降的表现^[10]。MMP-9在体内以前体或酶原形式分泌,其主要功能是降解和重塑细胞外基质的动态平衡,它可以降解动脉粥样硬化患者斑块内细胞外各型胶原及明胶,蛋白组学中将其作为反映高脂血症的血清学指标之一。TIMP-1是MMP9特异性内源性抑制剂,可以精确调控MMP的活性,对MMP-9降解细胞外基质发挥抑制作用,二者的平衡可能对斑块的稳定性及形态起着巨大的作用。动脉粥样硬化的患者往往这一平衡被打破,MMP-9异常增高,而TIMP-1明显降低^[11]。作为颈动脉粥样硬化的最直观表现,采用超声观察颈动脉内膜中层厚度和斑块面积是必不可少的,Yoshihiro K等^[12-13]研究发现颈动脉内膜中层厚度、颈动脉斑块面积与心血管疾病的发生率之间呈正相关。

目前,阿托伐他汀钙是临床治疗颈动脉粥样硬化的最常用药物,作为强效降脂药物,其对甲戊二酰基辅酶具有良好抑制作用,并可减少胆固醇生成,通过加速LDL-C的分解和代谢,进而缩小斑块面积^[14]。

在临床工作中,接受阿托伐他汀钙治疗的患者一般都能在3个月内控制血脂,长期坚持用药有减小颈动脉内膜中层厚度,缩小颈动脉斑块面积的作用。本研究中两组患者的血脂均控制在较好水平,但是我们同时观察到,单纯口服阿托伐他汀钙的对照组患者控制血脂的用药剂量明显高于观察组,这说明观察组患者接受的其他疗法(口服血脂康胶囊联合雷火灸)具有控制血脂的作用。

再看到颈动脉的超声结果,虽然两组患者的颈动脉内膜中层厚度均有减小,斑块面积亦都有缩小,但观察组患者减小的幅度更大,这说明血脂康胶囊联合雷火灸能进一步减轻颈动脉粥样硬化的程度。从所检测的血管内皮因子(ET-1和NO)和相关蛋白(MMP9和TIMP-1)来看,可能是血脂康胶囊联合雷火灸通过调节TIMP-1和MMP9的平衡,从而减少ET-1的分泌、增加NO的分泌所致。

中医学没有动脉粥样硬化一说,但根据患者临床多表现为眩晕,可将本病归于“眩晕”范畴,由于患者多年老体衰,应属于本虚标实之证。发病多因患者正气亏损、脾胃虚弱、津液失调、血行不畅、痰瘀互结所致,治疗当健脾燥湿、益气活血。血脂康是红曲的纯化提取物,是由多种天然的他汀类同系物以及氨基酸、微量元素等物质组成,具有除湿祛痰、活血化瘀、健脾消食之效,是临床中较为常用的降脂中成药^[15-16]。

雷火灸是明火悬灸疗法的一种,既往的雷火灸多集中于骨关节病为主,极少涉及血脂调节、动脉粥样硬化治疗中^[17-18]。本研究认为此类患者气虚湿滞血瘀、痰瘀互结,治疗当健脾燥湿、益气活血。雷火灸温补脾阳,阳气能推动水湿运行,促进瘀血消除。所选穴位中关元穴别称“下丹田”,有培元固本、补益下焦之功,脐下肾间之气藏于此穴;气海穴为育之原穴,生气之海也,可以益气助阳、调经固本;足三里穴是足阳明胃经的下合穴,热灸足三里配合气海、关元,有温阳散寒、调理脾肾、加强代谢、祛湿降脂的作用。

综上所述,血脂康胶囊联合雷火灸能控制血脂水平,缩小颈动脉硬化斑块,改善血管内皮功能,其机制可能与调整基质金属蛋白酶的平衡,促进血管内皮修复有关。

参考文献

- [1] 马永宾,周丹.缺血性心脑血管病患者血浆 Hcy 水平与颈动脉粥样硬化关系研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(2):86.
- [2] 邹良英,赖吉安,游宇光,等.颈动脉和下肢动脉超声检查对新诊断2型糖尿病患者动脉粥样硬化的检出率及与心脑血管事件的关系[J].当代医学,2016,22(34):3-5.
- [3] 江浩.2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化分级与心脑血管疾病关系的研究[J].锦州医科大学学报,2018,39(2):22-26.
- [4] 中华医学会心血管病学分会流行病学组,中国医师协会心血管内科医师分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(6):488-506.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J].中华神经科杂志,2017,50(8):572-578.
- [6] CARDOSO C R L, SALLES G C, LEITE N C, et al. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro-and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study[J]. Cardiovascular Diabetology, 2019, 18(1):1-13.
- [7] IRIE Y, KATAKAMI N, KANETO H, et al. The utility of ultrasonic tissue characterization of carotid plaque in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients[J]. Atherosclerosis, 2013, 230(2):399-405.
- [8] 李文彬.颈动脉粥样硬化、血管内皮舒张功能与冠心病的相关性分析[J].中国处方药,2014,12(1):38-39.
- [9] 江金锋,林修,饶华经.高血压前期超敏C反应蛋白与血管内皮功能及颈动脉粥样硬化的关系探讨(附150例分析)[J].福建医药杂志,2015,37(6):100-102.
- [10] 廖锐,倪卫,林德智.银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀对高血压伴颈动脉硬化患者血管内皮功能、血清网膜素-1和Hcy的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(3):364-368.
- [11] 邹振武,李德忠,彭绪东,等.单味中药鬼针草颗粒治疗高脂血症的疗效及其对血清MMP-9、TIMP-1水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(5):661-665.
- [12] RUNDEK T, GARDENER H, DELLA-MORTE D, et al. The relationship between carotid intima-media thickness and carotid plaque in the northern manhattan study[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(2):364-370.
- [13] YOSHIHIRO K, MAKOTO W, AYA H, et al. Impact of intima-media thickness progression in the common carotid arteries on the risk of incident cardiovascular disease in the suita study[J]. Journal of the American Heart Association, 2018,7(11):e007720.
- [14] 祁平,尹志国.不同剂量阿托伐他汀对高血压合并高脂血症患者血压、血脂及血管内皮功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(5):619-623.
- [15] 袁晓冬,邓建松,刘志高.血脂康联合普罗布考对高血压颈动脉粥样硬化患者MMP-9、CD105和TIMP-1的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(14):3359-3361.
- [16] 王晓丽,刘国强.血脂康的疗效分析与药物经济学评价[J].中国药物经济学,2017,12(8):25-27.
- [17] 肖晓桃,闻哲,叶志龙,等.穴位埋线配合雷火灸治疗脾肾阳虚型高脂血症的疗效观察[J].上海针灸杂志,2018,37(3):289-292.
- [18] 方小群,熊桂珍,符芳,等.雷火灸在动脉粥样硬化预防中的临床研究[J].当代医学,2017,23(22):89-91.

(本文编辑 匡静之)