

·针灸推拿·

本文引用: 彭 涵, 李 芊, 刘红华, 邹逸凡, 李 丹, 葛君芸, 常小荣, 刘迈兰. 隔药饼灸修复血管内皮功能调节血脂治疗高脂血症的临床机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1478-1485.

隔药饼灸修复血管内皮功能调节血脂治疗 高脂血症的临床机制研究

彭 涵¹, 李 芊¹, 刘红华², 邹逸凡³, 李 丹⁴, 葛君芸¹, 常小荣¹, 刘迈兰^{1*}

1. 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学护理学院, 湖南 长沙 410208;

3. 深圳市南山区医疗集团总部, 广东 深圳 518000; 4. 长沙市中医院, 湖南 长沙 410004

[摘要] **目的** 探究隔药饼灸修复血管内皮功能调节血脂治疗高脂血症患者的临床作用机制。**方法** 选取湖南中医药大学第一附属医院及周边社区卫生服务机构招募符合纳入标准的 60 例高脂血症(低密度脂蛋白胆固醇增高)患者随机分为隔药饼灸组与辛伐他汀组, 每组 30 例。隔药饼灸组给予隔药饼灸法, 采用两组穴位(I 组: 巨阙、天枢、丰隆; II 组: 心俞、肝俞、脾俞)交替施灸; 辛伐他汀组给予口服辛伐他汀。两组均治疗 12 周, 随访 4 周、12 周。采集治疗前后、随访期间两组患者的临床疗效、临床症状积分、临床症状积分疗效、血液流变学、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)各指标进行比较分析。**结果** 治疗后两组临床疗效比较, 隔药饼灸组有效率 86.67%, 辛伐他汀组有效率 93.33%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。临床症状积分比较, 隔药饼灸组治疗前后差值明显优于辛伐他汀组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。临床症状积分疗效比较, 隔药饼灸组有效率 76.67%, 辛伐他汀组有效率 40.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组均能有效上调患者 IGF-1 水平, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但两组间的 IGF-1 值变化差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后, 两组对血液流变学及 Hcy 指标均有显著调控作用($P<0.05$); 随访 4 周, 隔药饼灸组对血液流变学、Hcy 指标改善均与辛伐他汀组差异显著($P<0.05$); 随访 12 周, 两组血液流变学、Hcy 指标变化与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 隔药饼灸可能通过调节 IGF-1 与 Hcy 的水平, 调控血液流变学各指标, 缓解内皮功能障碍, 维持内皮功能稳定, 从而调节血脂治疗高脂血症。且隔药饼灸近期调控作用优于辛伐他汀, 具有疗效稳定的特点。

[关键词] 隔药饼灸; 辛伐他汀; 高脂血症; 内皮功能; 胰岛素样生长因子 1; 同型半胱氨酸; 血液流变学

[中图分类号] R245

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.08.021

Clinical mechanism of moxibustion on herbal cake in treating hyperlipidemia by repairing vascular endothelial function to regulate blood lipid

PENG Han¹, LI Qian¹, LIU Honghua², ZOU Yifan³, LI Dan⁴, GE Junyun¹, CHANG Xiaorong¹, LIU Mailan^{1*}

1. College of Acupuncture & Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208,

China; 2. School of Nursing, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Shenzhen Nanshan

Medical Group Headquarters, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 4. Changsha Hospital of Chinese Medicine,

Changsha, Hunan 410004, China

[收稿日期] 2023-04-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074559, 81704182); 湖南省科技计划项目(2022RC1222); 湖南省教育厅优秀青年基金项目(19B435, 19B428); 长沙市杰出创新青年培养计划项目(kq1905036); 湖南中医药大学研究生创新课题(2022CX111)。

[第一作者] 彭 涵, 女, 硕士研究生, 研究方向: 针灸治病机制研究。

[通信作者] * 刘迈兰, 女, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: 445007305@qq.com。

[Abstract] Objective To investigate the mechanism of action of moxibustion on herbal cake (MHC) in repairing vascular endothelial function to regulate blood lipid in patients with hyperlipidemia. **Methods** Sixty patients with hyperlipidemia (increased low-density lipoprotein cholesterol) who met the inclusion criteria were recruited from the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine and surrounding community health service centers. Then they were randomly divided into MHC group ($n=30$) and simvastatin group ($n=30$). The patients in MHC group were treated with moxibustion on herbal cake alternately at two groups of acupoints: group I including Jueque (RN14), Tianshu (ST25), and Fenglong (ST40) and group II including Xinshu (BL15), Ganshu (BL18), and Pishu (BL20), while the patients in simvastatin group were given oral simvastatin. Both groups were treated for 12 weeks, and followed up for 4 and 12 weeks. The clinical efficacy, clinical symptom score, clinical symptom score efficacy, indexes of hemorheology, levels of homocysteine (Hcy), and insulin-like growth factor I (IGF-1) before and after treatment as well as during the follow-ups were compared and analyzed between the two groups. **Results** After treatment, the clinical efficacy of the two groups was compared. The effective rate of MHC group was 86.67% and that of simvastatin group was 93.33%, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The difference value between clinical symptom scores before and after treatment in MHC group was significantly greater than that in simvastatin group, meanwhile, for the clinical symptom score efficacy, the effective rate was 76.67% in MHC group and 40.00% in simvastatin group, with the difference being statistically significant ($P<0.05$). After treatment, both groups could effectively up-regulate the IGF-1 level of patients with a statistically significant difference ($P<0.05$), but the difference in the changes of IGF-1 value between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the hemorheological and Hcy indexes were significantly regulated in both groups ($P<0.05$). After 4 weeks of follow-up, the hemorheological and Hcy indexes in MHC group were significantly improved compared with simvastatin group ($P<0.05$). After 12 weeks of follow-up, the differences in the changes of hemorheological and Hcy indexes in both groups compared with those before treatment were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** MHC may regulate the levels of IGF-1 and Hcy as well as the indexes of hemorheology, relieve endothelial dysfunction, and maintain the stability of endothelial function, so as to regulate blood lipid and treat hyperlipidemia. Furthermore, with stable curative effects, MHC is superior to simvastatin in recent regulatory effect.

[Keywords] moxibustion on herbal cake; simvastatin; hyperlipidemia; endothelial function; insulin-like growth factor I; homocysteine; hemorheology

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)是一种以血液中胆固醇含量过高为特征的代谢紊乱疾病^[1],与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)关系密切^[2],是脑卒中、冠心病、心肌梗死的重要危险因素。因此,防治HLP能够有效阻止CVD的进一步发生发展,降低死亡率。世界卫生组织2017年报告指出,每年约有1 770万人死于心脑血管疾病,约占人群总死亡数的三分之一^[3]。《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[4]指出,我国成人血脂异常总体患病率已达40.0%,逐年增加且存在年轻化的倾向。HLP通过增加炎症和氧化应激诱导内皮功能障碍^[5],是内皮功能紊乱的首要危险因素^[6]。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)通过调节内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性^[7],诱导一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,防止血管内皮功能障碍;全血、血浆^[8]、红细胞聚集指数^[9]等血液流变学指标能通过调节内皮剪切应力(en-

dothelial shear stress, ESS)的状态,影响血管内皮功能稳态;同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)通过破坏内皮eNOS偶联状态,导致血管内皮功能障碍^[10]。因此,血管内皮功能障碍诱导动脉粥样硬化的发展^[11],是CVD的独立风险预测因子^[12]。隔药饼灸集穴位刺激、艾灸刺激及药物吸收三者为一体,是从整体上调节脏腑功能的一种外治方法^[13]。课题组前期研究显示:隔药饼灸在临床上能够降低高胆固醇血症患者低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,增加高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平^[14];隔药饼灸可下调肝组织固醇调节元件结合蛋白1c含量,调节HLP模型兔的脂肪和胆固醇合成^[15]。前期研究显示,隔药饼灸具有良好的降血脂功能,本研究拟对比隔药饼灸与口服辛伐他汀治疗HLP,分析治疗前后临床疗效、临床症状积分、临床症状积分疗效、IGF-1、Hcy及血液流变学各指标变化,探

究隔药饼灸调节 HLP 血管内皮功能障碍的临床作用机制。

1 材料与方

1.1 试验对象

本研究样本量选取 2015 年 7 月至 2017 年 12 月在湖南中医药大学第一附属医院针灸推拿科、体检科、医院与学校周边社区(砂子塘社区、冬瓜山社区、含浦社区)卫生服务机构招募的 60 例 HLP 患者,采用随机对照研究设计,按照随机数字表单双数分为隔药饼灸组和辛伐他汀组,每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、HDL-C 和 LDL-C 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1,具有可比性。本研究已获得湖南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号:HN-LL-KEY-2014-005-01)。

1.2 受试者选择标准

1.2.1 诊断标准 参考中国成人血脂异常防治指南(2007 版)、血脂异常中西医结合诊疗专家共识和美国临床内分泌医师学会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)/美国内分泌学会(American College of Endocrinology, ACE)血脂异常管理与动脉粥样硬化疾病预防指南(2013 版)制定本次高脂血症的诊断标准。试者纳入、排除、剔除与脱落标准参考课题组前 protocol 实验设计方案^[6]。

1.2.2 纳入标准 (1)年龄在 45~65 岁。(2)空腹 LDL-C 值和危险因素符合以下之一:①0~1 个危险因素,LDL-C \geq 4.92 mmol/L;②或 2 个以上危险因素,LDL-C \geq 4.14 mmol/L;③冠心病及冠心病等危症,LDL-C \geq 2.59 mmol/L。(3)空腹三酰甘油 \leq 4.5 mmol/L。(4)自愿参加本项研究,并签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 如果被诊断患有以下一种或多种情况,受试者将被排除:(1)冠心病(coronary heart disease, CHD)或冠心病的等危症未服用他汀类药物治疗,LDL-C \leq 99 mg/dL;(2)曾有过 II 级以上心力衰竭——按纽约心脏病协会(New York Heart As-

sociation, NYHA)分级标准^[7],或最近一次彩超提示左室射血分数 $<30\%$;(3)入组前 3 个月内心律失常不能受药物控制;(4)心肌梗死、不稳定心绞痛、经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术或卒中;(5)计划心脏手术或血管重建术;(6)1 型糖尿病;(7)初诊 2 型糖尿病[入组前 6 个月内或新的筛查空腹血糖 7.0 mmol/L(126 mg/dL)或糖化血红蛋白(glycated haemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$],或控制不佳的 2 型糖尿病患者(HbA1c $>8.5\%$);(8)持续收缩压 >160 mmHg 或舒张压 >100 mmHg;(9)受试者促甲状腺激素水平低于或高于正常上限 1.5 倍,估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 mL/(min \cdot 1.73 m²),天门冬氨酸氨基转移酶、谷丙转氨酶 >2 倍正常值上限,肌酸激酶 >3 倍正常值上限(所有在初筛或在脂质稳定期结束时由中心实验室完成);(10)已知的主要活动性感染,或主要血液、肾、代谢、胃肠或内分泌功能障碍;(11)入组前 3 个月有深静脉血栓或肺栓塞;(12)受试者如在最近 3 个月有服用以下药物超过 2 周用于治疗 LCL-C 筛选试验:全身环孢素、全身性类固醇、异维 A 酸,一些抗凝治疗也同样被排除在外。此外,妊娠或哺乳期女性,绝经前女性必须愿意在治疗期间和在治疗结束后的 15 周内至少使用 1 种非常有效的避孕方法。

1.2.4 剔除与脱落标准 (1)凡不符合纳入标准而被误入的病例应予剔除;(2)未按规定治疗或资料不全等影响疗效评价和安全性评价者应予剔除;(3)受试者依从性差,疗程中自行退出者;(4)合并使用本方案禁止使用的治疗方法或自行中途更换治疗方法者;(5)发生严重不良事件或并发症,不宜继续接受治疗而被中止试验者。

1.3 干预措施

两组受试者均予治疗性生活方式改变(therapeutic life-style change, TLC),包括:减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入;选择能够降低 LDL-C 的食物;增加有规律的体力活动;采取针对其他心血管疾病危险因素的措施,如降低血压等。

1.3.1 隔药饼灸组 中药饮片丹参、山楂、郁金、大

表 1 两组患者一般资料比较($n=30, \bar{x}\pm s$)

组别	男性/例	女性/例	年龄/岁	病程/月	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
隔药饼灸组	14	16	59.13 \pm 3.42	53.60 \pm 26.69	5.91 \pm 1.29	3.06 \pm 0.89	1.25 \pm 0.26	4.23 \pm 0.67
辛伐他汀组	15	15	59.07 \pm 4.19	54.60 \pm 29.32	5.77 \pm 0.78	3.27 \pm 0.95	1.19 \pm 0.25	4.16 \pm 0.68

黄、泽泻(中国苏州医疗用品有限公司提供,苏FDA2001-0020号)1:1:1:1:1等量碎成粉末,用醋调匀,做成直径约1.5 cm、厚度约3 mm的药饼。再将直径1 cm艾炷(中国苏州医疗用品有限公司提供,苏FDA2001-0020号)放置于药饼上方,药物与艾灸作为共同干预手段。干预时选取两组穴位处方:巨阙、天枢(双侧)与丰隆(双侧)一组;脾俞(双侧)、心俞(双侧)与肝俞(双侧)一组。每组穴位交替施灸,穴位定位参照《中华人民共和国国家标准·经穴部位》^[8]。穴位选取后,先将药饼放置于穴位上,后将艾炷放在药饼上并点燃艾炷,等一壮艾炷完全燃尽后更换一个新艾炷,每个穴位灸3壮,每次约30 min。6周为1个疗程,共2个疗程,第1疗程每周5次,第2疗程每周3次。

1.3.2 辛伐他汀组 辛伐他汀(涿州东乐制药有限公司,批准文号:国药准字H20083227,规格:10 mg×14片)由医生按照药物说明书(10 mg/d)交给受试者口服,每日1次,每周7 d,4周为1个疗程,共3个疗程。

1.4 临床结果评估

评估入组前和治疗12周后两组患者临床疗效、临床症状积分、临床症状积分疗效。

1.4.1 临床疗效 参照中华人民共和国卫生部颁布《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]的疗效判定标准,根据TC、TG、HDL-C含量变化分临床控制、显效、有效与无效4个等级判定。临床控制:治疗后血脂指标恢复正常。显效:TC下降>20%;TG下降>40%;HDL-C上升>0.26 mmol·L⁻¹(10 mg·dL⁻¹)。有效:TC下降10%~20%;TG下降20%~40%;HDL-C升高0.104~0.26 mmol·L⁻¹(4~10 mg·dL⁻¹)。无效:治疗后血脂指标未达到以上标准者。有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.2 临床症状积分 包括头痛、头晕、倦怠、嗜睡、失眠、健忘,每个症状赋以0、2、4、6分,0分为无症状,6分为症状最重。

1.4.3 临床症状积分疗效 评定标准采用尼莫地平法,计算公式为:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。治疗后症状积分下降≥75%为显效;症状积分下降≥50%且<75%为有效;症状积分下降<50%为无效。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 样本采集与指标检测

(1)样本采集时间:每组受试者分别于入组前、治疗12周后、随访4周后、随访12周后采集受试者静脉血。受试者每次抽血前禁食禁水8 h以上,于晨间空腹抽取外周静脉血。(2)血脂采集与测定:两组均抽取患者静脉血5 mL,3 000 r/min半径8.5 cm离心15 min,取上清液。使用全自动生化仪(型号Rayto-Chem-ray120,深圳雷杜生命科学股份有限公司)测血清中TC、TG、LDL-C和HDL-C的含量。(3)血清IGF-1采集与测定:抽取两组患者静脉血5 mL,3 000 r/min半径8.5 cm离心3 min,留取血清。采用平衡饱和竞争免疫分析方法测定血清IGF-1水平,测定按试剂盒(天津九鼎医学生物工程公司)说明书进行。(4)血液流变学各指标采集与检测:两组使用肝素抗凝管采静脉血5 mL,混合均匀,使用SA-9000型全自动血液流变仪(赛科希德公司)检测患者全血黏度(包括低、中、高切变率)、血浆黏度、红细胞聚集指数。(5)血清Hcy采集与检测:抽取两组患者5 mL静脉血,注入EDTA抗凝管,3 000 r/min半径8.5 cm离心10 min,然后吸取上清液,应用购买自江苏酶免实业有限公司试剂盒(批号:220198H)检测血清Hcy指标浓度并记录数据。

1.6 统计学分析

采用SPSS 25.0统计分析软件进行数据处理。计数资料以“例(%)”表示,采用检验。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示;当资料满足正态分布和方差齐性时,组间比较采用成组 t 检验,两组自身前后比较采用配对 t 检验;当资料不满足正态分布和方差齐性时,采用非参数检验如Wilcoxon秩和检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

隔药饼灸组与辛伐他汀组临床有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表2。

表2 两组患者治疗后临床疗效比较[n=30,例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	有效率/%
隔药饼灸组	1(3.33)	11(36.67)	14(46.67)	4(13.33)	86.67
辛伐他汀组	2(6.67)	14(46.67)	12(40.00)	2(6.67)	93.33

2.2 两组患者治疗前后临床症状积分的比较

治疗后,两组患者的临床症状积分均较治疗前

降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);隔药饼灸组患者的临床症状积分治疗前后差值高于辛伐他汀组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

表3 两组治疗前后临床症状积分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗12周后	差值
隔药饼灸组	30	24.17±6.53	14.10±5.21 [▲]	10.06±8.33*
辛伐他汀组	30	25.89±6.27	21.07±6.57 [▲]	4.81±3.79

注:与治疗前比较,▲ $P<0.05$;与辛伐他汀组比较,* $P<0.05$ 。

隔药饼灸组有效率为76.67%,辛伐他汀组有效率为40.00%,两组间有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表4。

表4 两组患者治疗前后临床症状积分疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率/%
隔药饼灸组	30	4(13.33)	19(63.33)	7(23.33)	76.67*
辛伐他汀组	30	0(0)	12(40.00)	18(60.00)	40.00

注:与辛伐他汀组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后IGF-1的比较

治疗前,两组患者的IGF-1值比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组患者的IGF-1值均较治疗前增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);隔药饼灸组对患者的IGF-1上调的变化率高于辛伐他汀组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表5。

表5 两组患者治疗前后IGF-1的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后	变化率
隔药饼灸组	30	38.42±11.72	45.24±11.29 [▲]	0.20±0.01
辛伐他汀组	30	35.06±10.63	39.46±11.48 [▲]	0.13±0.06

注:与治疗前比较,▲ $P<0.05$ 。

2.4 两组患者血液流变学各指标的变化比较

随访时,隔药饼灸组因1例失联脱落,而辛伐

他汀组因2例失联、1例在外地无法赶到复查脱落,最后隔药饼灸组29例,辛伐他汀组27例,共计56例。

治疗后与治疗前相比,隔药饼灸组和辛伐他汀组对血液流变学各切变率的全血黏度、血浆黏度以及红细胞聚集指数均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访4周后,隔药饼灸组血液流变学各切变率全血黏度、血浆黏度以及红细胞聚集指数与治疗前比较均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);辛伐他汀组与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);隔药饼灸组血液流变学各切变率各指标低于辛伐他汀组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访12周后,两组血液流变学各切变率各指标与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间比较各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表6。

2.5 Hcy水平的变化比较

治疗后与治疗前相比,隔药饼灸组和辛伐他汀组Hcy水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访4周与治疗前相比,隔药饼灸组Hcy水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$);辛伐他汀组Hcy变化差异无统计学意义($P>0.05$);两组间比较指标差异有统计学意义($P<0.05$)。随访12周与治疗前相比,两组患者Hcy水平差异无统计学意义($P>0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表7。

3 讨论

中医古籍中并无“高脂血症”这一病名记载,根据HLP的临床表现,本病属于中医学“眩晕”“痰浊”“瘀血”等范畴。课题组前期研究经验,选择心之俞穴

表6 两组患者治疗前后与随访期血液流变学各指标比较($\bar{x}\pm s$,mPa·s)

组别	n	时间	全血黏度 1 s ⁻¹	全血黏度 50 s ⁻¹	全血黏度 100 s ⁻¹	全血黏度 200 s ⁻¹	血浆黏度	红细胞聚集
			/(mPa·s)	/(mPa·s)	/(mPa·s)	/(mPa·s)	/(mPa·s)	指数
隔药饼灸组	29	治疗前	20.49±0.52	4.53±0.21	4.04±0.19	3.79±0.14	1.48±0.07	5.40±0.15
		治疗后	18.10±0.86*	4.19±0.21*	3.71±0.20*	3.54±0.17*	1.28±0.05*	5.11±0.19*
		随访4周	18.12±0.76**	4.20±0.22**	3.71±0.21**	3.55±0.17**	1.29±0.06**	5.10±0.14**
		随访12周	20.47±0.51	4.55±0.22	4.07±0.20	3.81±0.15	1.49±0.09	5.38±0.13
辛伐他汀组	27	治疗前	20.48±0.51	4.52±0.23	4.05±0.21	3.80±0.15	1.47±0.09	5.39±0.15
		治疗后	18.02±0.79*	4.19±0.20*	3.76±0.26*	3.53±0.19*	1.27±0.04*	5.10±0.16*
		随访4周	20.28±0.52	4.53±0.23	4.06±0.21	3.79±0.14	1.49±0.08	5.34±0.17
		随访12周	20.43±0.50	4.55±0.22	4.08±0.19	3.82±0.14	1.50±0.10	5.37±0.14

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与辛伐他汀组比较,▲ $P<0.05$ 。

表7 两组患者治疗前后与随访期 Hcy 水平的比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后	随访4周后	随访12周后
隔药饼灸组	29	12.47±2.98	10.61±2.86*	11.19±2.82*▲	12.55±3.06
辛伐他汀组	27	12.49±2.96	10.68±2.87*	12.49±3.12	12.49±3.12

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与辛伐他汀组比较,▲ $P<0.05$ 。

(心俞)、心之募穴(巨阙),俞募相配共同起到调节心功能、推动血液运行、使脉道通利、活血化瘀之功。高脂血症多伴有痰瘀互结之证,而其与肝、脾两脏密切相关,故选取肝俞、脾俞,以疏肝理气、健脾化痰,调节血脂平衡。天枢为大肠之募穴,和胃化湿,促进肠道内水谷精微的吸收与排泄。丰隆为化痰之要穴,配合天枢、脾俞共同除湿。以上穴位共同作用,起到调节血脂的作用。从临床疗效来看,两组有效率相当,表明隔药饼灸法对 HLP 患者疗效可与口服辛伐他汀相比拟。与治疗前比,两组患者治疗后的临床症状积分均较治疗前降低,说明两种治疗方法均能改善患者的临床症状,且组间比较临床症状积分差异有统计学意义。从临床症状积分疗效来看,隔药饼灸组的总有效率高于西药组,可见隔药饼灸改善 HLP 患者症状疗效优于辛伐他汀,表明隔药饼灸在缓解 HLP 患者病情、临床症状表现上有优势。

研究表明,HLP 产生大量的氧自由基抑制 NO 合成,降低 NO 活性,降低血管内皮依赖性舒张功能,导致血管内皮功能障碍^[20-21]。血管内皮细胞表达 IGF-1 受体,IGF-1 通过调节内皮 eNOS 活性诱导 NO 产生^[22];并通过增加 Na^+/K^+ -ATP 酶活性降低细胞内 Ca^{2+} 水平,使 IGF-1 发挥 NO 依赖性血管舒张作用,发挥维持内皮功能作用^[23-24]。IGF-1 信号的丧失会改变巨噬细胞的活化状态为促炎状态,并通过减少脂质外流导致巨噬细胞中的脂质积聚^[25]。血清总 IGF-1 或游离 IGF-1 水平降低,会导致动脉粥样硬化性血栓性疾病^[26]。HLP 患者体内 IGF-1 含量减少,可能会通过介导血管内皮功能障碍诱发加重心血管疾病的进程。本研究发现两组在治疗后,其 IGF-1 值比治疗前均有明显上升;两组间比较,隔药饼灸组对 IGF-1 上调的变化率优于辛伐他汀组,但差异无统计学意义,说明两种治疗方法均能上调 HLP 患者的 IGF-1 值,且隔药饼灸法可与口服辛伐他汀相比拟。故推测隔药饼灸可能通过上调 IGF-1 的含量,维持内皮功能,减轻 HLP 症状。

血液流变学的异常可导致血管收缩、刺激增生及促凝等多种异常生理功能功能障碍^[27]。WBV 是血液流变学的主要指标之一,是由血液分子之间的内摩擦而产生的血液流动阻力^[28]。WBV 是 ESS 的关键决定因素,对维持内皮的正常功能至关重要,其水平的升高可促进 ESS、内皮炎症和血管重塑^[29-30]。红细胞聚集指数的增加通过影响流动红细胞的分布和其局部壁 ESS 来调节血管功能,并促进淤滞阻碍微循环^[31]。血液黏度随着剪切速率的不同而变化,在高切变率中,红细胞的变形能力增强,血液黏度降低;在低切变率中,红细胞聚集增加,血液黏度增加^[32]。本研究全血黏度与血浆黏度在高低不同切变率下的变化与其一致。

临床研究表明,HLP 受试者的全血黏度和血浆黏度水平高于正常受试者,而 HDL-C 和 LDL-C 水平会影响血浆黏度,进而影响全血黏度^[33]。HLP 患者的全血和血浆黏度,红细胞指数等血流变学指标高于正常血脂患者,可能会影响 ESS、促进内皮炎症和血管重塑,引发微血管循环的恶化,并加剧内皮细胞的破坏,引发内皮功能的障碍,造成动脉壁损害,从而加剧心血管疾病的危险指数^[34]。本研究观察得出,与治疗前相比,两种疗法均能明显改善血液流变学情况;在随访4周时,隔药饼灸对血液流变学仍有明显调控作用,但辛伐他汀组血液流变学各指标已与治疗前水平无明显差异,可见其近期疗效不明显;在随访12周时,两种疗法对血液流变学的影响均较治疗前无明显差异。因而,隔药饼灸对血液流变学的调控作用可与辛伐他汀相比拟,且比辛伐他汀对血液流变学的近期调控作用更佳、更稳定,但两者均对血液流变学的长期调节作用不明显。故推测隔药饼灸通过调控血液流变学相关指标,从而维持血管内皮功能稳定,减轻 HLP 对动脉粥样硬化性心血管疾病的致病影响。

高同型半胱氨酸血症和 HLP 是与心血管疾病相关的两个主要危险因素^[35]。研究表明,Hcy 能够增加内皮细胞中 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的基因和蛋白表达,导致脂质代谢异常^[36];还可以通过抑制载脂蛋白-I 蛋白合成和增强 HDL-C 清除,来减少循环 HDL-C^[37-38];通过增强固醇调节元件结合蛋白的表达,从而增加 TC 和 TG 的细胞内积累^[39]。Hcy 通过诱导凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1

低甲基化而损伤内皮细胞^[40], Hcy 破坏 eNOS 偶联状态, 抑制 NO 的合成与生物活性, 导致血管内皮功能受损^[40], 故 HLP 状态下 Hcy 水平的升高, 将会通过破坏 eNOS 偶联状态, 抑制 NO 的合成与生物活性, 加重血管内皮功能障碍。当血清 Hcy 水平超过 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 心血管疾病的风险显著增加^[41]。而本研究中, 两组受试者治疗前后 Hcy 水平由 12 $\mu\text{mol/L}$ 左右回落至 10 $\mu\text{mol/L}$ 左右, 说明隔药饼灸法能明显降低 Hcy 水平, 且其作用与辛伐他汀相当; 在随访 4 周时, 隔药饼灸对 Hcy 仍有明显调控作用, 但辛伐他汀组已与治疗前水平无明显差异, 可见其近期疗效不明显; 在随访 12 周时, 两组 Hcy 水平与治疗前无明显差异。可见, 隔药饼灸能明显降低 Hcy 水平, 且比辛伐他汀更具有近期调控作用, 疗效更稳定, 但两者的长期调节作用不明显。因此, 推测隔药饼灸近期调控作用是通过下调 Hcy 水平, 调控 eNOS 偶联状态以及 NO 生物活性, 减轻内皮功能障碍, 缓解 HLP 过程。

综上所述, 隔药饼灸治疗高脂血症具有良好疗效, 但本研究因样本量偏小, 后续研究应扩大样本含量, 减少统计学偏差; 研究结果初步表明, 隔药饼灸可能通过调节 IGF-1 与 Hcy 的水平, 调控血液流变学相关指标, 调控 ESS, 减轻内皮功能障碍, 调节血脂缓解高脂血症。

参考文献

- [1] ZHENG J, LIU B L, LUN Q X, et al. Longxuetongluo capsule improves erythrocyte function against lipid peroxidation and abnormal hemorheological parameters in high fat diet-induced ApoE^{-/-} mice[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 2603219.
- [2] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: A report of the American college of cardiology/american heart association Task Force on Clinical practice guidelines[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(24): 3168-3209.
- [3] THOMAS H, DIAMOND J, VIECO A, et al. Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016: The path to prevention and control[J]. *Global Heart*, 2018, 13(3): 143-163.
- [4] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [5] AUNG H H, LAME M W, GOHIL K, et al. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2013, 33(9): 2088-2096.
- [6] PENGNET S, PROMMAOUAN S, SUMARITHUM P, et al. Naringin reverses high-cholesterol diet-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats via regulating LOX-1 and NADPH oxidase subunit expression[J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 3708497.
- [7] ISENOVIĆ E, MUNIYAPPA R, MILIVOJEVIĆ N, et al. Role of PI3-kinase in isoproterenol and IGF-1 induced eNOS activity[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 285(4): 954-958.
- [8] TACO-VASQUEZ E D, BARRERA F, SERRANO-DUENAS M, et al. Association between blood viscosity and cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension in a high altitude setting[J]. *Cureus*, 2019, 11(1): e3925.
- [9] YALCIN O, UYUKLU M, ARMSTRONG J K, et al. Graded alterations of RBC aggregation influence in vivo blood flow resistance[J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2004, 287(6): H2644-H2650.
- [10] WANG G, HE L Y, LIU J B, et al. Coronary flow velocity reserve is improved by PPAR- α agonist fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia[J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2013, 31(3): 161-167.
- [11] HIGASHI Y, NOMA K, YOSHIKUMI M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Circulation Journal*, 2009, 73(3): 411-418.
- [12] KAJIKAWA M, MARUHASHI T, HIDA E, et al. Combination of flow-mediated vasodilation and nitroglycerine-induced vasodilation is more effective for prediction of cardiovascular events[J]. *Hypertension*, 2016, 67(5): 1045-1052.
- [13] 夏鹏辉, 杨玉佩, 何诗雯. 隔附子饼灸联合穴位敷贴治疗心肾阳虚型冠心病的临床观察[J]. *中医药导报*, 2018, 24(13): 93-96.
- [14] 李 芊, 彭 涵, 刘红华, 等. 隔药饼灸治疗高胆固醇血症: 随机临床试验[J]. *世界针灸杂志*, 2022, 32(4): 310-316.
- [15] 欧阳里知. 基于 Wnt-SREBP/HMGR 通路研究隔药饼灸对高脂血症血脂的调节机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [16] LIU M L, ZHANG Q, JIANG S, et al. Warm-needling acupuncture and medicinal cake-separated moxibustion for hyperlipidemia: Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 310.
- [17] 刘晓灵, 高世定. 不同 NYHA 分级慢性心力衰竭患者心肌纤维化指标水平与心电图变化的临床意义[J]. *武警医学*, 2018, 29(11): 1028-1031, 1035.
- [18] 国家技术监督局. 经穴部位: GB12346-1990 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1991.
- [19] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 157-168.

- [20] HERMIDA N, BALLIGAND J L. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: The role of statins[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, 20(8): 1216-1237.
- [21] 吴以岭, 袁国强, 游佳华, 等. 通心络超微粉对高脂饮食兔主动脉内皮保护机制的实验研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(4): 629-633.
- [22] BACH L A. Endothelial cells and the IGF system[J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2015, 54(1): R1-R13.
- [23] ISENOVIC E R, MENG Y, JAMALI N, et al. Ang II attenuates IGF-1-stimulated Na^+ , K^+ -ATPase activity via PI3K/Akt pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2004, 13(6): 915-922.
- [24] PERTICONE F, SCIACQUA A, PERTICONE M, et al. Low-plasma insulin-like growth factor-I levels are associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in a cohort of untreated, hypertensive Caucasian subjects[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93(7): 2806-2810.
- [25] HIGASHI Y, SUKHANOV S, SHAI S Y, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor deficiency in macrophages accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2016, 133 (23): 2263-2278.
- [26] HIGASHI Y, QUEVEDO H C, TIWARI S, et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging[J]. *Frontiers of Hormone Research*, 2014, 43: 107-124.
- [27] BIN JARDAN Y A, ABDUSSALAM A, EL-KADI A O S, et al. Dronedarone: The effect of diet-induced obesity on its metabolism and experimental hyperlipidemia on its metabolism and tissue distribution in the rat[J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2020, 98(3): 177-181.
- [28] K DOLU A, KORKMAZ A, KUNDI, et al. Whole blood viscosity predicts nondipping circadian pattern in essential hypertension[J]. *Biomarkers in Medicine*, 2020, 14(14): 1307-1316.
- [29] SLOOP G, HOLSWORTH R E, WEIDMAN J J, et al. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease[J]. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2015, 9(1): 19-25.
- [30] OZCAN CETIN E H, CETIN M S, CANPOLAT U, et al. The forgotten variable of shear stress in mitral annular calcification: Whole blood viscosity[J]. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 2015, 24(5): 444-450.
- [31] NADER E, SKINNER S, ROMANA M, et al. Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 1329.
- [32] OZCAN CETIN E H, CETIN M S, CAĞL K, et al. The association of estimated whole blood viscosity with hemodynamic parameters and prognosis in patients with heart failure [J]. *Biomarkers in Medicine*, 2019, 13(2): 69-82.
- [33] IRACE C, CARALLO C, SCAVELLI F, et al. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity[J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2014, 57(3): 267-274.
- [34] ROSENSON R S, SHOTT S, TANGNEY C C. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosen-son: Triglycerides and blood viscosity[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(2): 433-439.
- [35] MALINOWSKA J, NOWAK P, OLAS B. Hyperhomocysteinemia and the disturbance of haemostasis: Facts and mythes[J]. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2009, 27(161): 413-418.
- [36] LI H, LEWIS A, BRODSKY S, et al. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: A mechanism for development of atherosclerosis? [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1037-1043.
- [37] LIAO D, TAN H M, HUI R T, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance[J]. *Circulation Research*, 2006, 99(6): 598-606.
- [38] DEVLIN A M, LENTZ S R. ApoA-I: A missing link between homocysteine and lipid metabolism? [J]. *Circulation Research*, 2006, 98(4): 431-433.
- [39] WERSTUCK G H, LENTZ S R, DAYAL S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107(10): 1263-1273.
- [40] MA S C, HAO Y J, JIAO Y, et al. Homocysteine-induced oxidative stress through TLR4/NF- κ B/DNMT1-mediated LOX-1 DNA methylation in endothelial cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6): 9181-9188.
- [41] JIANG S Q, CHEN Q R, VENNERS S A, et al. Effect of simvastatin on plasma homocysteine levels and its modification by MTHFR C677T polymorphism in Chinese patients with primary hyperlipidemia [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2013, 31 (4): e27-e33.

(本文编辑 匡静之)