

降脂片治疗高脂血症疗效观察

王丽军,刘 栋,申 雷(解放军 153 中心医院药械科 河南 郑州 450042)

[摘要] 目的 观察降脂片治疗高脂血症的临床疗效及安全性。方法 117 例高脂血症患者随机分为 3 组,治疗组 39 例采用降脂片治疗,对照组 A 41 例采用脂必妥片治疗,对照组 B 37 例采用洛伐他汀片治疗。4 周为 1 个疗程。结果 治疗组和两对照组的临床总有效率无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后,血胆固醇和甘油三酯都有显著性降低,治疗组与两对照组在降幅方面有显著性差异($P < 0.05$)。结论 降脂片治疗高脂血症有良好效果,且不良反应较少,安全性高。

[关键词] 降脂片;高脂血症;脂必妥;洛伐他汀

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0051-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.015

The clinical effect of Jiangzhi tablets on hyperlipidemia

WANG Li-jun ,LIU Dong ,SHEN Lei(The Drug and Device Devision ,the 153rd Central Hospital of PLA ,Zhengzhou 450042 ,China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Jiangzhi tablet in the treatment of hyperlipidemia. **Methods** 117 patients of hyperlipidemia were randomly divided into 3 groups. Treatment group (39 patients) were treated with Jiangzhi tablet and control group A (41 patients) were treated with Zhibituo tablet ,and control group B (37 patients) were treated with lovastatin tablet. The course of treatment was 4 weeks. **Results** There was no significant difference between treatment group and two control groups in the total effective rate ($P > 0.05$). The level of the total cholesterol and triglycerides in blood were decreased obviously in three groups after treatment ($P < 0.05$). There was significant difference between treatment group and two control groups in decreasing range ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiangzhi tablet had significant effect on hyperlipidemia with low side effect of toxicity and high safety.

[Key words] Jiangzhi tablet; hyperlipidemia; Zhibituo; lovastatin

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)是因血浆中一种或多种脂质成分代谢异常为特征的病症,是引起动脉粥样硬化的首要危险因素,而动脉粥样硬化又是引起众多心脑血管疾病的关键因素^[1],因而运用中医药治疗高脂血症意义重大。为了探讨本院自制降脂片的疗效及安全性,笔者自 2010 年 8 月至 2012 年 3 月选用本院自制降脂片治疗 39 例高脂血症患者,取得良好疗效。现将有关情况报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 117 例高脂血症病例均为我院门诊患者,按随机选择法分为治疗组和对照组。治疗组 39 例,男性 22 例,女性 17 例,年龄 36~65 岁,平均(48.3±3.2)岁;对照组 A(脂必妥组)41 例,男 26 例,女 15 例;年龄 38~66 岁,平均(51.2±5.4)岁;对照组 B(洛伐他汀组)37 例,男 19 例,女 18 例;年龄 35~63 岁,平均(46.9±5.1)岁。三组在性别、年龄、病程、治疗前血脂水平等方面,经卡方检

验差异无显著性($P > 0.05$),可比性良好。

1.2 诊断标准 入选病例均符合《中国成人血脂异常防治指南》^[2]及《中药新药临床研究指导原则》^[3]规定的血脂异常判定标准,即在正常饮食情况下 2 周内 2 次检测血清总胆固醇(TC)≥5.18 mmol/L,甘油三酯(TG)≥1.70 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L,符合其中一项或一项以上者为高血脂。

1.3 疗效评定标准 依据卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[3]确定疗效。

显效: 血脂降至正常水平,或血脂未完全恢复至正常水平,但达到以下任一项者:TC 下降≥20%;TG 下降≥40%;HDL-C 上升≥0.26 mmol/L。

有效: 血脂未完全恢复至正常水平,但达到以下任一项者:TC 下降≥10%但 < 20%;TG 下降≥20%但 < 40%;HDL-C 上升≥0.104 但 < 0.26 mmol/L。

无效: 血脂检测未达以上标准者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法 降脂片(本院制剂,批准文号为:济制字(2011)F12002)组方:山楂、制首乌、泽泻、桑

[作者简介] 王丽军(1975-),女,主管药师,本科。Tel: (0371) 60645342, E-mail: 153WLJ@163.com.

寄生各 100 g 与决明子 150 g。经水煎、过滤、浓缩、干燥、过筛,然后与过筛的菊花 100 g 混合,用 80% 乙醇制粒,压片、包衣,每片 0.3 g,相当于原药材 1.2 g。每日 3 次,每次 5 片。对照组 A 服用脂必妥片(成都地奥九泓制药厂,国药准字: Z20025688),规格 0.35 g,每日 3 次,每次 3 片。对照组 B 服用洛伐他汀片(北京万生药业公司,国药准字: H10970092),规格 20 mg,每晚服 1 次。在整个服药期间,患者停用其他影响血脂的药物,其生活习惯、饮食规律依旧。4 周为一个疗程,连续服用 2 个疗程。停药 3 日后复查。

2.2 观察指标 服药前后测定 TC、TG、HDL-C,同时检测血常规、肝肾功能、血糖,记录心电图。治疗期间定时询问并记录服药后出现的所有不良反应及其严重程度、持续时间、对症治疗情况。

2.3 统计学分析 采用 SPSS17.0 软件进行统计

学分析,计量资料采用 *t* 检验,率的比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

3 治疗结果

3.1 临床疗效比较 三组的临床疗效比较见表 1。

表 1 降脂片与对照组临床疗效的比较(*n*,%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组 A	41	14(34.1)	16(39.0)	11(26.8)	30(73.2)
对照组 B	37	12(32.4)	18(48.6)	7(18.9)	30(81.1)
治疗组	39	26(66.7)	9(23.1)	4(10.3)	35(89.7)

由表 1 可知,在显效率和总有效率方面,治疗组与两对照组比较没有显著性差异($P > 0.05$)。

3.2 三组治疗前后血脂指标变化 经过 2 个疗程的治疗之后,三组治疗前后相比,血脂均得到不同程度的改善,详情见表 2。

表 2 治疗前后降脂片与对照组血脂各项指标的比较(*n* = 60 $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	治疗前			治疗后		
	TC	TG	HDL-C	TC	TG	HDL-C
对照组 A	5.59 ± 0.73	1.87 ± 0.55	1.24 ± 0.64	4.37 ± 0.69 ¹⁾	1.87 ± 0.55	1.28 ± 0.41
对照组 B	5.78 ± 0.61	2.03 ± 0.66	1.19 ± 0.61	3.98 ± 0.79 ¹⁾	1.49 ± 0.83 ¹⁾	1.23 ± 0.55
治疗组	6.28 ± 0.73	2.16 ± 0.79	1.29 ± 0.33	4.25 ± 0.59 ¹⁾²⁾³⁾	1.41 ± 0.53 ¹⁾²⁾³⁾	1.35 ± 0.51

¹⁾ $P < 0.05$ 与治疗前比较; ²⁾ $P < 0.05$ 与对照组 A 比较; ³⁾ $P < 0.05$ 与对照组 B 比较。

由表 2 可知,3 组患者治疗后,血清 TC、TG 水平有明显降低,与治疗前比较均有显著性差异($P < 0.05$)。而降幅经 *t* 检验,治疗组与两对照组均具有显著性差异($P < 0.05$)。3 组患者的 HDL-C 水平虽均有一定升高,但无统计学意义。

3.3 不良反应 3 组治疗过程中都无因不良反应而停药的病例。治疗组中,3 例患者出现纳呆、腹胀,其他患者未见其它不良反应,治疗前后血常规、心电图、肝肾功能检查,无明显变化,但治疗组中 6 例 EKG、ST 段压低者,4 例都有明显改善,而对照组 8 例 ST 段压低者无改变。

4 讨论

高脂血症属中医学“痰浊”、“血瘀”等范畴^[4],多因饮食失调、情志失畅、遗传因素等引发,属本虚标实之证。其本为脏腑功能不足或失调,以脾虚多见;其标为痰湿浊瘀内阻。素体脾气虚弱或过食肥甘厚腻之品损伤脾胃,脾失健运,则水谷津液不能正常化为精微,而为痰湿;痰湿日久,壅结成瘀,痰瘀阻于脉道则为病。

针对高脂血症的病理特点,宜采用活血化瘀、豁痰降浊为本症主要治疗原则。降脂片由山楂、泽泻、

首乌、决明子、桑寄生、菊花等中药组成。山楂有降血脂、扩血管、改善心肌与脑细胞代谢作用^[5],其主要成分总三萜酸不仅能抑制内源性胆固醇的合成,而且能使肝脏通过高密度脂蛋白受体经胆固醇逆向转运途径摄取及清除胆固醇的能力增强^[6],因而山楂对高血脂和脂肪肝具有明显的防治作用^[7]。泽泻具有利水渗湿、清泻肾火、抗动脉粥样硬化、降血脂、抗脂肪肝、利尿降血压之功效^[8]。首乌能使血液中胆固醇较快下降至正常水平,所含蒽醌类化合物还能促进胃肠蠕动,抑制胆固醇在肠道吸收,另外还具有溶纤作用,促进纤维蛋白裂解^[9]。决明子清肝明目、利水通便,药理试验及临床观察证明其能降低 TC、TG 水平,延缓和部分逆转动脉粥样硬化斑块形成,降低心血管疾病发病率和死亡率^[10]。桑寄生养血益肝肾,扶助正气^[11];菊花倾泻肝火。诸药合用,共奏健脾除湿、补益肝肾、活血祛瘀、豁痰降浊、通脉导滞之功。

目前,临床上虽有不少有效的降脂西药,但长期服用都有一定毒副作用,例如临床上常用的他汀类降脂药物存在胃肠道反应、肝损害,甚至横纹肌溶解等不良反应^[12]。而降脂片的临床观察表明其能显

(下转第 63 页)

低温离心 10 min, 取上清液 200 μl , 加埃索美拉唑低、中、高 3 种浓度的标准溶液各 5 份 5 μl 和 400 $\mu\text{g/L}$ 的地西洋标准溶液 50 μl , 涡旋 30 s, 5 μl 进样检测, 记录峰面积 S2。

S3: 生物样品基质提取前添加

取空白血浆 100 μl 15 份, 加埃索美拉唑低、中、高 3 种浓度的标准溶液各 5 份 10 μl 和 400 $\mu\text{g/L}$ 的地西洋标准溶液 100 μl , 涡旋 30 s, 再加 0.3 ml 乙腈, 在涡旋混合器上涡流振荡 2 min, 14 000 r/min 低温离心 10 min, 取上清液 5 μl 进样检测, 记录峰面积 S3。

以 S2/S1 比值计算基质对埃索美拉唑低、中、高 3 个浓度测定的影响; 以 S3/S2 比值计算埃索美拉唑低、中、高 3 个浓度的绝对回收率, 结果见表 3。

表 3 埃索美拉唑血浆基质效应与绝对回收率 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

浓度 ($\mu\text{g/L}$)	基质效应 (%)	RSD (%)	绝对回收率 (%)	RSD (%)
1	102.5 \pm 8.2	8.0	100.3 \pm 6.0	5.9
100	90.9 \pm 7.7	8.5	101.8 \pm 10.1	9.9
1 000	97.9 \pm 6.0	6.1	101.0 \pm 2.6	2.5

2.8 稳定性试验 将埃索美拉唑标准溶液配制的 1、100、1 000 $\mu\text{g/L}$ 的血浆样品, 按以下操作进行稳定性考察: 血浆样品室温放置 2 h 的稳定性; 血浆样品处理后 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 8 h 的稳定性; 室温与 -70 $^{\circ}\text{C}$ 交替冻融 3 次的稳定性; -70 $^{\circ}\text{C}$ 保存 30 d 的稳定性。每个浓度点测定 5 份样品, 结果见表 4, 表明埃索美拉唑在以上条件下稳定性良好。

3 讨论

(上接第 52 页)

著降低血脂症患者 TC、TG 水平, 特别是对 TC 升高患者, 疗效显著, 并对 HDL-C 有一定的升高作用, 没有明显不良反应, 不影响肝肾功能, 对患者的心电异常还有一定治疗作用, 疗效优于脂必妥和洛伐他汀。因而本院自制降脂片疗效肯定, 经济适用, 极具进一步临床研究开发。

【参考文献】

[1] 张波, 张宁, 金磊, 等. 自拟复方山芪降血脂作用的临床疗效观察[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(5): 359.
[2] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390.
[3] 郑筱萸. 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: 171.
[4] 李凤娥. 中医药治疗高血脂症的研究进展[J]. 河北中医, 2007, 29(8): 665.

表 4 不同浓度埃索美拉唑血样的稳定性试验 ($n=5$)

浓度 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%)			
	室温放置 2 h	样品处理后 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 8 h	室温与 -70 $^{\circ}\text{C}$ 交替冻融	-70 $^{\circ}\text{C}$ 保存 30 d
1	2.5	5.7	5.9	3.9
100	2.4	2.1	3.2	2.4
1 000	5.0	5.9	7.0	3.6

本实验采用 LC-MS-MS 测定埃索美拉唑体内药物浓度, 检测限低, 最低检测限仅为 0.5 $\mu\text{g/L}$, 能检测到极微量血药浓度; 采用梯度洗脱^[2], 峰形好, 出峰时间早, 大大节约了时间, 降低了分析成本, 适用于大批量样本测定。

本实验曾考察了乙腈和甲醇蛋白沉淀法, 采用甲醇蛋白沉淀后溶液浑浊, 乙腈沉淀蛋白溶液澄清, 且空白无干扰, 该提取方法简单快捷, 绝对回收率高, 无基质效应影响。

文献报道^[3], 埃索美拉唑在酸性溶液中不稳定, 但光学实验表明其光学性质比较稳定, 在不同温度下稳定性实验表明其稳定, 因此本实验过程仅储备液避光、4 $^{\circ}\text{C}$ 放置, 其余操作未避光和控制温度, 稳定性实验结果良好。

【参考文献】

[1] 杨丽, 严宝霞. 埃索美拉唑的药理学[J]. 中国新药杂志, 2003, 13(5): 398.
[2] 戴歌心, 张振南, 王贤亲, 等. HPLC-MS 联用测定人血浆中埃索美拉唑的浓度[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(8): 1875.
[3] 余勤, 梁茂植, 赵焱, 等. 反相高效液相色谱法测定血浆中埃索美拉唑浓度[J]. 华西医学, 2006, 21(1): 93.

[收稿日期]2012-05-08

[修回日期]2012-09-28

[5] 石宇, 石昌顺, 齐晓燕, 等. 复方首乌颗粒治疗高脂血症的临床观察[J]. 中成药, 2008, 30(7): 950.
[6] 马路, 史大卓, 陈可冀, 等. 山楂总三萜酸对大鼠肝细胞合成 14C-胆固醇及肝细胞膜 HDL 受体活性的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(21): 1807.
[7] 兰鸿, 杜士明. 山楂提取物防治高脂血症实验研究[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(24): 3.
[8] 柳冬月, 顾施健, 吴娟, 等. 泽泻汤对高脂血症小鼠降血脂作用有效部位的实验研究[J]. 中国药师, 2010, 13(6): 763.
[9] 宋立人. 现代中药学大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1421.
[10] 何菊英, 刘松青, 彭永富, 等. 决明子降血脂作用机制研究[J]. 中国药房, 2003, 14(4): 202.
[11] 杨赫, 闫平正. 桑钩温胆汤治疗痰浊淤血型高血脂症 42 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(6): 673.
[12] 朱丹萌, 翟所迪. 他汀类的非降脂作用及其不良反应[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(12): 969.

[收稿日期]2012-04-09

[修回日期]2012-09-28