

• 临床研究 •

牡蛎胶囊对小而密低密度脂蛋白胆固醇的影响

苑隆国, 梁城磊, 马 莉

(北京生物医药研究所, 北京 100091)

摘要:目的 观察牡蛎胶囊对高脂血症患者血浆小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)的影响。方法 选择原发性高脂血症患者 40 例作为治疗组, 每人每天口服 2 g 牡蛎胶囊, 服药 8 周。服药前后常规测定血脂并分析检测 sdLDL-C, 并计算 sdLDL-C 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)比值; 另选择健康者 20 例作为对照组, 比较服用牡蛎胶囊前后高脂血症患者血脂水平与健康者的差异。结果 治疗组患者服用牡蛎胶囊 8 周后血清总胆固醇、LDL-C、三酰甘油显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 调脂治疗 8 周后治疗组患者 sdLDL-C 占 LDL-C 相对值及 sdLDL-C 显著下降, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。高脂血症患者治疗后血脂水平虽明显好转, 但尚未达到健康者水平。结论 牡蛎胶囊在调脂同时可有效降低 sdLDL-C。

关键词:胆固醇; 高脂血症; 牡蛎胶囊; 小而密低密度脂蛋白; 自动分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.02.053

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)02-0260-02

心、脑血管疾病发病的一个重要因素就是人体血脂代谢紊乱, 尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化影响最为突出。有研究表明, LDL-C 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的发病呈正相关。随着对冠心病发病机制研究的不断深入, 人们逐渐发现, 仅用 LDL-C 作为评价冠心病危险性的依据存在很大不足, 因为有些高 LDL-C 者并没有任何冠心病的症状, 而有些冠心病患者血液 LDL-C 水平并不高。有研究表明, LDL-C 是由直径为 20.0~27.0 nm、密度为 1.019~1.063 g/mL、多种非均一颗粒状的亚组分组成, 分为 A 型(大而轻 LDL-C)、B 型(中间密度 LDL-C)和 C 型[小而密 LDL-C (sdLDL-C)] 3 个主要类型。其中 sdLDL-C 的组成与其他亚型比较胆固醇成分较少、蛋白质(主要是载脂蛋白 B)水平较高, 在致动脉粥样硬化的作用上 sdLDL-C 较 A、B 型 LDL-C 更强。有研究发现, 大多数与动脉粥样硬化有关疾病患者血清 sdLDL-C 所占比例明显增加, 医学上通常将 sdLDL-C、三酰甘油(TG)升高且高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低同时存在时的症状称为“血脂异常三联症”, 且经研究发现, 以 sdLDL-C 升高为主的 LDL-C 异常可使患者发生冠心病的风险增加 3~5 倍, 因此, sdLDL-C 被称为“冠心病独立危险因素”^[1-3]。由此可见, 对血液 sdLDL-C 的生化特性和药物干预进行研究, 将为治疗动脉粥样硬化疾病另辟蹊径^[4]。近年来由于直接法检测血液 sdLDL-C 新技术的出现, 进一步提高了 sdLDL-C 指标的临床应用价值^[5]。目前国内降脂药物研究普遍只考虑常规血脂指标如总胆固醇(TC)、TG、HDL-C 和 LDL-C 等, 很少有药物对 LDL-C 亚型干预效果的研究。牡蛎胶囊是依据传统古方开发的具有调脂作用的复方制剂, 其调节 TC、TG、HDL-C 水平的效果已得到确定, 在此基础上本文通过检测受试者治疗前后 sdLDL-C 变化以对牡蛎胶囊的作用机制进行初步探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准参照《心血管病治疗指南和建议》中的有关心血管药物临床试验评价方法的建议^[6]。选择原发性高脂血症患者 40 例, 其中男 25 例, 女 15 例; 年龄 45~60 岁。患者在保持正常生活状态下空腹检测血清 TC \geq 5.98 mmol/L 或 TG \geq 1.8 mmol/L^[6]。经体检、询问病史未发现糖尿病、甲

状腺功能低下、肝胆系统疾病及肾脏疾病的相关证据。选择健康者 20 例, 其中男 13 例, 女 7 例; 年龄 45~75 周, 血脂正常。

1.2 分组 将 40 例原发性高脂血症患者列入治疗组, 20 例健康者列入对照组。

1.3 仪器与试剂 仪器为 DXC-600 自动生化分析仪(美国贝克曼公司)、BIO-RAD PROTEAN Cell 电泳系统(美国 BIO-RAD 公司)、LKB 循环水冷凝装置(瑞典)、X1 台式冰冻高速离心机(德国)等。TC、TG、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A1(apoprotein A1)和载脂蛋白 B(apoprotein B)测定采用贝克曼-库尔特公司原装试剂盒, sdLDL-C 检测试剂盒及相关校准、质控品采用日本电化生研株式会社产品。

1.4 给药方法 高脂血症者服用牡蛎胶囊期间停用其他降脂药。给予牡蛎胶囊(本所自制)每天 2 g, 服药 8 周。

1.5 检测方法 清晨安静状态下用惰性分离胶促凝管采集受试者静脉血 3 mL(空腹 12 h), 30 min 内以 3 000 r/min 离心分离血清, 检测前置于-20 °C 冰箱冷冻保存。

1.5.1 常规血脂测定 采用终点法测定血清 TC、TG, 均相酶法测定 HDL-C、LDL-C, 比浊法测定 apoprotein A1、apoprotein B。均采用 DXC600 自动生化分析仪, 用高、低值质控血清进行质控(北京市质控中心提供)。

1.5.2 sdLDL-C 的测定 采用日本电化生研株式会社生产的均相酶法液态双试剂检测试剂、校准品和质控品, 采用两点终点法测定, 温度 37 °C, 主波长 600 nm, 副波长 700 nm, 样品用量 3 μ L, 试剂用量 R1 150 μ L, R2 50 μ L。采用自动生化仪完成测定。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用单因素方差分析, 两组均数比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂变化 治疗组患者服药后 TC、TG、LDL-C 显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 同时 apoprotein B 有降低趋势, HDL-C 有升高趋势, 但 apoprotein A1 未见明显变化。见表 1。

2.2 sdLDL-C 变化 治疗组患者服药前血清 sdLDL-C 高于对照组, 经调血脂治疗后血清 sdLDL-C 明显下降, 差异均有统

计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 血脂变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C	apoprotein A1	apoprotein B
对照组 ($n=20$)	4.16 ± 1.21	1.13 ± 0.29	2.32 ± 0.69	1.28 ± 0.56	161 ± 28	121 ± 17
治疗组 ($n=40$)						
服药前	5.89 ± 2.57*	2.57 ± 1.42*	3.71 ± 1.52*	1.07 ± 0.55*	147 ± 61	117 ± 42
服药后	5.17 ± 1.64 [△]	2.17 ± 0.59 [△]	2.84 ± 0.77 [△]	1.10 ± 0.47	142 ± 37	89 ± 34

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; [△]: $P < 0.05$, 与同组服药前比较。

表 2 sdLDL-C 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sdLDL-C (mmol/L)	sdLDL-C/ LDL-C (%)
对照组 ($n=20$)	1.05 ± 0.29	44 ± 9
治疗组 ($n=40$)		
服药前	1.74 ± 0.35*	47 ± 11
服药后	1.16 ± 0.11 [△]	45 ± 10 [△]

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; [△]: $P < 0.05$, 与同组服药前比较。

3 讨 论

已有研究证实冠心病患者血浆中 LDL-C 的亚型组分与健康者比较, 已发生了明显变化, 由以 A、B 型占优势转变为以 C 型 (sdLDL-C) 为主^[7]。有研究发现, sdLDL-C 与动脉粥样硬化有很大的关联性, 与 LDL-C 其他亚型比较, 其致动脉粥样硬化作用更强, 以 sdLDL-C 升高为主的 LDL-C 异常可使患者发生冠心病的风险增加 3~5 倍, 如果患者还存在 TG 升高、HDL-C 降低, 那么冠心病患病风险可能会增加 5~7 倍^[8]。此外, 已有体外实验的报道称与 A 型 LDL-C 比较, sdLDL-C 抗氧化能力明显下降, 氧化敏感性大幅升高, 对内皮细胞的过氧化损伤起到了促进作用^[9]。而动脉粥样硬化的初始环节就是内皮细胞损伤, 因此, sdLDL-C 在动脉粥样硬化的发生、发展过程中较其他 2 种 LDL-C 亚型致病性更强^[10], 由此可见, 检测并研究血清 sdLDL-C 意义重大。目前为止, 人们对 sdLDL-C 的产生机制还不太清楚。一般认为, 以遗传因素为主, 其他因素如年龄、性别和药物等也会有一定影响。最近有证据表明, 决定 LDL-C 亚型变化的一个最重要环境因素是 TG 水平, TG 水平升高时 sdLDL 增多^[11]。此外虽然 sdLDL-C 是 LDL-C 的一种亚型, 但没有证据表明二者在人体中水平存在对应关系, 本研究中治疗组经调血脂治疗后血清 LDL-C、sdLDL-C 均明显下降, 但有些时候 sdLDL-C 水平升高或下降时 LDL-C 并无明显变化, 只是其亚型的组分比例发生了改变^[12]。

中药制剂牡蛎胶囊是采用高科技生物技术制备的一种天然复方制剂, 活性成分包含多种不饱和脂肪酸及黄酮类, 与汀类降脂药比较具有效果温和、不损伤肝功能等优点, 组方中黄酮类物质调脂作用的有效性与安全性已得到充分肯定。本研究通过与对照组比较发现, 高 TC、TG、LDL-C 患者服用牡蛎胶囊 8 周后相关检测指标明显降低, 同时 sdLDL-C 占 LDL-

C 比例及 sdLDL-C 也明显降低, 但尚未达到健康者水平。

本研究仅将牡蛎胶囊对 sdLDL-C 的影响进行了一定探讨, 尚有待于将牡蛎胶囊与他汀类药物进行研究对比, 进一步研究牡蛎胶囊的调脂作用机制。

参考文献

- [1] De Rijke YB, Verwey HF, Vogelezang CM, et al. Enhanced susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in coronary bypass patients with progression of atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 1995, 243(2): 137-149.
- [2] Berneis K, Rizzo M. LDL-C size: does it matter? [J]. Swiss Med Week, 2004, 134: 720-724.
- [3] Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study [J]. Circulation, 1997, 95(1): 69-75.
- [4] 张军, 李兰荪. 小而密 LDL——冠状动脉疾病重要的危险因素 [J]. 心血管病学进展, 2000, 21(4): 243-245.
- [5] 林文涛, 李江, 孙菲, 等. 新型均相酶法检测 sd LDL-C 试剂盒的性能评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2013(3): 129-132.
- [6] 高润霖, 吴宁, 胡大一, 等. 心血管病治疗指南与建议 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 259-260.
- [7] Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction [J]. JAMA, 1996, 276(11): 882-888.
- [8] 马建林, 毛焕元. 致动脉粥样硬化的危险因素——小而密的低密度脂蛋白 [J]. 临床心血管病杂志, 2001, 17(8): 385-386.
- [9] 王绿娅, 蔺洁, 秦彦文, 等. 小颗粒致密低密度脂蛋白氧化特性及对血管内皮细胞脂质过氧化的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(4): 309-313.
- [10] 吕利雄, 褚骏仁, 韩勤琴. 小而密低密度脂蛋白, 甘油三酯致冠心病的危险性 [J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(4): 308-310.
- [11] 吕利雄. 甘油三酯影响小而密低密度脂蛋白形成的阈值效应及临床意义 [J]. 中国循环杂志, 1999, 14(4): 253-254.
- [12] 耿婕. 小而密低密度脂蛋白与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2002, 2(3): 37-42.

(收稿日期: 2015-06-20)