

· 临床研究 ·

硫辛酸联合他汀类药物治疗老年人动脉粥样硬化的疗效观察

刘 艳, 薛明涛, 李 茹, 宁晓喧*

(第四军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】目的 观察并评价硫辛酸联合他汀类药物治疗老年人动脉粥样硬化的疗效。**方法** 选取2014年9月至2015年9月期间第四军医大学第一附属医院老年病科收治的动脉粥样硬化患者80例,将其随机分成硫辛酸组($n=40$)和对照组($n=40$)。对照组口服阿托伐他汀钙等常规药物;硫辛酸组在对照组基础上联合使用硫辛酸。6个月后,比较两组患者治疗前后在血脂指标上的疗效及颈部超声、四肢动脉硬化改变,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、颈内动脉内膜中层厚度(IMT)及肱-踝动脉脉搏波传导速度(baPWV)。**结果** 两组患者治疗6个月后与治疗前比较,TG、TC、LDL-C、HDL-C、hs-CRP及IMT、baPWV的改善均达到统计学意义,且硫辛酸组各项指标的改善程度均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均出现不同程度不良反应,但差异无统计学意义,且采取适当措施后均得以缓解。**结论** 硫辛酸联合他汀类药物可以降低老年人动脉粥样硬化血液相关指标TG、TC、LDL-C、hs-CRP,升高HDL-C,改善IMT和baPWV,临床疗效好,且无严重不良反应,值得在临床中推广及应用。

【关键词】 硫辛酸;他汀类药物;老年人;动脉粥样硬化

【中图分类号】 R592; R537

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.125

Efficacy of combination therapy of lipoic acid and statins for atherosclerosis in the elderly

LIU Yan, XUE Ming-Tao, LI Ru, NING Xiao-Xuan*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】Objective To observe and evaluate the efficacy of combined lipoic acid and statins in the elderly who suffered from atherosclerosis. **Methods** A total of 80 patients with atherosclerosis from Department of Geriatrics of our hospital during September 2014 and September 2015 were recruited in this study. They were randomly divided into control group and lipoic acid group, with 40 cases in each group. The control group received conventional drugs such as atorvastatin calcium, while the lipoic acid group took lipoic acid preparations besides the conventional drugs. The efficacy were evaluated by determining the blood lipid levels, such as triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and by carotid internal artery intima-media thickness (IMT) and brachial-ankle artery pulse wave velocity (baPWV) through carotid color Doppler ultrasound and arteriosclerosis in four limbs in 6 months after the treatment. **Results** The levels of TG, TC, LDL-C, hs-CRP, IMT and baPWV were greatly improved in the both groups after 6 months' treatment when compared with the values before treatment. What's more, the above results were more significantly in the lipoic acid group than in the control group (all $P<0.05$). There were some adverse reactions in both groups, including infusion site pain, phlebitis, dizziness or headache, hypoglycemia, and purpura, but with no significant difference between the two groups. **Conclusion** Combination therapy of lipoic acid and statins can reduce the levels of TG, TC, LDL-C and hs-CRP, elevate the level of HDL-C, and improve IMT and baPWV. It has good clinical efficacy, causes no serious adverse reactions, and should be promoted for clinical application.

【Key words】 lipoic acid; statins; aged; atherosclerosis

Corresponding author: NING Xiao-Xuan, E-mail: ningxx01@163.com

硫辛酸(lipoic acid)是一种存在于线粒体的辅酶,能消除加速老化与致病的自由基,兼具脂溶性与水溶性的特性,因此可以在全身通行无阻,到达任何一个细胞部位,提供人体全面效能,是具脂溶性与水溶性的万能抗氧化剂。随着硫辛酸在临床的进一步应用及推广,其抗炎、抗氧化、改善内皮功能、保护内皮等作用逐渐被人们所认可。研究表明,硫辛酸可改善冠状动脉病变程度,其可能机制在于清除氧自由基,改善血管内皮功能,继而对动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)产生有效的干预效果^[1]。本研究以>60岁的老年AS患者为研究对象,采用硫辛酸联合阿托伐他汀钙(atorvastatin calcium)的治疗策略,取得了良好的成效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2014年9月至2015年9月期间第四军医大学第一附属医院老年病科收治的AS患者80例,其中男性63例,女性17例,年龄65~85岁,病程1~20(12.4±0.7)年。按照随机分组方式将80例患者分为两组:硫辛酸组($n=40$)和对照组($n=40$)。纳入标准:(1)确诊为颈内动脉内膜中层厚度(intima-media thickness,IMT)增厚及AS;(2)年龄>60岁。排除标准:(1)免疫性疾病;(2)严重感染;(3)恶性肿瘤;(4)合并其他严重心、肝、肾疾病。

1.2 研究方法

所有患者均常规给予饮食及生活方式指导,针对高血压、糖尿病等基础病给予药物治疗。两组患者均口服阿托伐他汀钙(Pfizer Ireland Pharmaceuticals;20 mg/次,1次/d)和阿司匹林(aspirin)肠溶片(Bayer Health Care AG;100 mg/次,1次/d)。硫辛酸组在此基础上加用注射用硫辛酸(烟台只楚药业有限公司;0.30~0.45 g加入0.9%氯化钠注射液稀释成100~500 ml后缓慢静脉滴注,1次/d),疗程2周;继而改为口服硫辛酸胶囊(江苏万禾制药有限公司;0.6 g/次,1次/d)至6个月。观察两组患者治疗前后的血脂指标:甘油三酯(triglycerides,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、超敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP),颈部超声检测颈内IMT,欧姆龙动脉硬化检测装置

(BP-203RPEⅢ)检测肱-踝动脉脉搏波传导速度(brachial-ankle artery pulse wave velocity,baPWV),其实测值超出预测值的百分比作为外周血管动脉硬化的指标。

1.3 评价指标

在治疗前后分别对患者进行常规颈动脉超声、四肢动脉硬化检查,并检测血液生化指标,对比治疗前后颈内IMT、baPWV以及空腹静脉血中TG、TC、LDL-C、HDL-C和hs-CRP的水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者的年龄、性别、基础疾病、患AS情况等基线资料无显著性差异($P>0.05$;表1)。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=40$)

Item	Control group	Lipoic acid group
Male[$n(\%)$]	33(82.5)	30(75.0)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	76.54 ± 5.18	78.37 ± 5.36
Hypertension history[$n(\%)$]	22(55.0)	20(50.0)
Diabetes history[$n(\%)$]	13(32.5)	14(35.0)
Stroke history[$n(\%)$]	7(17.5)	9(22.5)
Unilateral carotid atherosclerosis[$n(\%)$]	23(57.5)	26(65.0)
Bilateral carotid atherosclerosis[$n(\%)$]	17(42.5)	14(35.0)
Atherosclerosis in lower extremities[$n(\%)$]	40(100.0)	40(100.0)

2.2 两组患者治疗前后实验室检查指标比较

两组患者治疗6个月后与治疗前比较,TG、TC、LDL-C、HDL-C、hs-CRP的改变均达到统计学意义,且硫辛酸组各项指标的改善程度均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 两组患者颈部超声及双下肢baPWV检测结果比较

两组患者治疗6个月后与治疗前比较,IMT和baPWV的改善均达到统计学意义,且硫辛酸组的改善程度均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表3)。

表2 两组治疗前后实验室检查指标的比较

Table 2 Comparison of laboratory indices before and after treatment between two groups ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

Index	Control group		Lipoic acid group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TG (mmol/L)	2.87 ± 0.43	1.79 ± 0.29 *	2.95 ± 0.35	1.45 ± 0.26 **
TC (mmol/L)	5.96 ± 1.52	4.98 ± 1.03 *	6.01 ± 1.73	4.50 ± 1.01 **
LDL-C (mmol/L)	4.95 ± 1.96	3.36 ± 1.07 *	5.02 ± 1.78	2.85 ± 0.96 **
HDL-C (mmol/L)	0.91 ± 0.31	1.21 ± 0.45 *	0.86 ± 0.23	1.45 ± 0.39 **
hs-CRP (mg/L)	4.59 ± 0.89	3.21 ± 0.56 *	4.67 ± 0.78	2.88 ± 0.63 **

TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein. Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, ** $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后 IMT 和 PWV 结果比较

Table 3 Comparison of IMT and PWV before and after treatment between the two groups ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control group		Lipoic acid group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IMT (mm)	0.97 ± 0.20	0.87 ± 0.18 *	1.01 ± 0.17	0.72 ± 0.15 **
baPWV (%)	45.58 ± 1.89	40.36 ± 1.32 *	46.03 ± 1.71	36.75 ± 1.26 **

IMT: intima-media thickness; baPWV: brachial-ankle artery pulse wave velocity. Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者均存在不同程度不良反应,差异无统计学意义($P > 0.05$;表4),且经调整液体浓度、滴速等措施后均得以缓解。

表4 两组患者不良反应情况比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

[$n=40$, $n(\%)$]

Item	Control group	Lipoic acid group
Infusion site pain	2(5.0)	2(5.0)
Phlebitis	1(2.5)	1(2.5)
Dizziness or headache	2(5.0)	1(2.5)
Hypoglycemia	0(0.0)	1(2.5)
Purpura	1(2.5)	0(0.0)

3 讨论

AS是常见心脑血管疾病共同的病理基础,是危害人类健康的主要疾病之一。随着人口老龄化时代的到来,颈动脉粥样硬化人群逐年递增,因此,如何有效防治及减轻AS、预防心脑血管急性事件发生、降低冠心病及脑梗死发生率成为了备受关注的问题。本研究采用硫辛酸注射液联合他汀类药物治颈动脉粥样硬化,发现其可显著降低患者的血脂及炎性指标,起到延缓AS进展的作用。

AS的发病机制十分复杂,研究表明脂类代谢异

常、内皮细胞功能障碍、氧化应激和炎症刺激的相互作用均参与了AS的发生与发展。首先,脂代谢紊乱是AS的关键因素,TC、TG、LDL-C和HDL-C水平中,每一项指标的变化均可导致AS,成为心血管疾病危险因素。同时,hs-CRP不仅是重要的炎症反应标志物,也是导致颈动脉粥样硬化的因子,与上述危险因素一起构成心血管疾病的巨大威胁^[2]。因此本研究采取TC、TG、LDL-C、HDL-C、hs-CRP作为硫辛酸改善AS的观察指标。其次,越来越多的研究指出,氧化损伤、内皮细胞功能障碍、慢性炎症在AS的发生发展中也起着至关重要的作用^[3-5]。有学者认为内皮细胞是所有心血管危险因素共同的靶点,在可见的AS斑块出现前很长时间就可见血管内皮功能损伤。内皮功能损伤被认为是AS的始动环节,其中过量产生的活性氧或氧化应激的加重是内皮功能紊乱的重要机制之一^[6,7];另外,炎症反应贯穿于AS发生和发展的整个过程,在起始阶段,血液中的白细胞向血管内皮损伤处迁移和黏附,进而穿过内皮,在内皮下聚集,而后与内皮细胞产生炎症因子,进而加速AS的炎症反应,并通过增加黏附分子的表达而促进白细胞对血管内皮的黏附,加重内皮细胞的损伤^[8]。

硫辛酸注射液的主要成分为 α -硫辛酸,是丙酮酸脱氢酶的辅助因子,是已知天然抗氧化剂中效果最强的一种。近年来,硫辛酸因在糖尿病及其并发

症、白内障、酒精性肝炎、辐射损伤以及缺血再灌注损伤等方面的治疗作用而备受国际生物医学界的关注^[9]。 α -硫辛酸作为强效抗氧化剂,可直接清除活性氧自由基、再生谷胱甘肽,形成抗氧化剂的再生循环网络,同时它具有脂溶性与水溶性的双重特性,可在细胞的“水相”及“脂相”等部位清除自由基,发挥“全能抗氧化剂”的作用^[10]。有研究证实,它通过保护血管内皮不受氧化应激损伤、抑制内皮细胞凋亡、改善内皮细胞功能等多种途径保护内皮细胞^[5,11]。此外,还可减少黏附因子、致炎细胞因子的表达和巨噬细胞的积聚,阻止粥样病变形,保护内皮细胞,抑制炎症反应,缓解内皮功能紊乱^[12,13]。将硫辛酸与其他药物的联合的治疗策略正被逐渐用于与氧化应激有关的各种疾病(如高血压、糖尿病、AS等)。本研究将硫辛酸与他汀类药物联合用于AS的治疗,结果发现,该策略不但可以降低AS的危险因素(TC、TG和LDL-C),而且能够减轻颈部血管的增厚,控制AS的进展。另外,与对照组比较,加用 α -硫辛酸治疗可以进一步降低hs-CRP水平,从而证实了硫辛酸可抑制炎症反应,缓解内皮细胞功能紊乱,进而延缓AS的进程。

综上所述,AS患者应用他汀类药物联合硫辛酸治疗,疗效显著,不良反应发生率低,值得临床推广,且在抗氧化领域具有良好的应用前景。但是,临床工作中针对不同疾病的具体给药剂量及给药时间,尚需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Sola S, Mir MQ, Cheema FA, *et al.* Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study [J]. *Circulation*, 2005, 111(3): 343-348.
- [2] Harding SV, Rideout TC, Jones PJ. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk[J]. *J Diet Suppl*, 2012, 9(2): 116-127.
- [3] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease[J]. *Am Heart J*, 1999, 138(5 Pt 2): S419-S420.
- [4] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [5] Senal CM, Nunes E, Louro T, *et al.* Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(5): 894-906.
- [6] Antelava NA, Pachkoria KZ, Kezeli TD, *et al.* Major pathogenic link of atherosclerosis [J]. *Georgian Med News*, 2005, 128: 72-79.
- [7] Yokoyama M. Oxidative stress and the atherosclerosis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(2): 110-115.
- [8] Ji WQ. Application of lipoic acid in atherosclerosis [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2010, 31(2): 298-301. [姬文卿. 硫辛酸在动脉粥样硬化中的应用现状[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(2): 298-301.]
- [9] Hulthberg B, Andersson A, Isaksson A. Lipoic acid increases glutathione production and enhances the effect of mercury in human cell lines[J]. *Toxicology*, 2002, 175(1-3): 103-110.
- [10] Meyerhoff JL, Lee JK, Rittase BW, *et al.* Lipoic acid pretreatment attenuates ferric chloride induced seizures in the rat [J]. *Brain Res*, 2004, 1016(2): 139-144.
- [11] Chen SC, Song GY, Zhang DM, *et al.* Alpha lipoic acid affects the function of EPCs incubated by high-glucose [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2012, 28(3): 240-243. [陈树春, 宋光耀, 章冬梅, 等. α -硫辛酸对高糖状态下内皮祖细胞的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(3): 240-243.]
- [12] Cui J, Xiao Y, Wang B, *et al.* Study on the effect of LA attenuating oxidative stress and chronic inflammation in high-fat diet in C57BL/6 mice [J]. *Chin J Immunol*, 2010, 26(7): 583-586. [崔珏, 肖瀛, 王斌, 等. 硫辛酸改善高脂小鼠氧化应激和慢性炎症的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(7): 583-586.]
- [13] Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS, *et al.* Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2008, 117(3): 421-428.

(编辑: 吕青远)