

## 麝香保心丸联合瑞舒伐他汀治疗对老年冠心病患者血脂、血管内皮功能及外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达的影响

卢翠莲

(航天中心医院老年医学二科,北京市 100049)

[关键词] 麝香保心丸; 瑞舒伐他汀; 老年冠心病; 血管内皮功能; microRNA-126; microRNA-137

[摘要] **目的** 探讨麝香保心丸联合瑞舒伐他汀治疗对老年冠心病患者血脂、血管内皮功能及外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达的影响。**方法** 采用随机数字表法将收治的 94 例老年冠心病患者分为对照组(47 例)与麝香保心丸联合组(47 例)。对照组患者给予瑞舒伐他汀治疗;麝香保心丸联合组患者在给予瑞舒伐他汀治疗基础上结合麝香保心丸治疗。两组疗程均为 12 周。比较两组治疗疗效及治疗前后血脂、血管内皮功能和外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达。**结果** 麝香保心丸联合组总有效率(93.62%)高于对照组(70.21%, $P<0.05$ )。两组治疗后总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)水平较治疗前降低,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平较治疗前升高( $P<0.05$ );麝香保心丸联合组治疗后 TC、LDL-C 和 TG 水平低于对照组,而 HDL-C 水平高于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗后内皮素 1(ET-1)水平较治疗前降低,而一氧化氮(NO)水平较治疗前升高( $P<0.05$ );麝香保心丸联合组治疗后 ET-1 水平低于对照组,而 NO 水平高于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗后 microRNA-126 表达较治疗前升高,而 microRNA-137 表达较治疗前降低( $P<0.05$ );麝香保心丸联合组治疗后 microRNA-126 表达高于对照组,而 microRNA-137 表达低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 麝香保心丸联合瑞舒伐他汀治疗对老年冠心病患者疗效良好,可改善患者血脂代谢紊乱和血管内皮功能紊乱,上调外周血 microRNA-126 表达而下调 microRNA-137 表达,值得临床借鉴。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Effects of Musk Baoxin pill combined with rosuvastatin on serum lipid, vascular endothelial function and expression of microRNA-126 and microRNA-137 in peripheral blood of elderly patients with coronary heart disease

LU Cuilian

(Second Department of Geriatrics, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China)

[KEY WORDS] Musk Baoxin pill; rosuvastatin; senile coronary heart disease; vascular endothelial function; microRNA-126; microRNA-137

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of Musk Baoxin pill combined with rosuvastatin on blood lipid, vascular endothelial function and expression of microRNA-126 and microRNA-137 in peripheral blood of elderly patients with coronary heart disease. **Methods** The 94 elderly patients with coronary heart disease were divided into control group (47 cases) and observation group (47 cases) by random number table method. The patients in control group were treated with rosuvastatin, while the patients in observation group were treated with Musk Baoxin pill on the basis of control group. Both groups were treated for 12 weeks. The therapeutic effect, blood lipid, vascular endothelial function and expression of microRNA-126 and microRNA-137 in peripheral blood were compared between two groups before and after treatment.

**Results** The total effective rate of observation group (93.62%) was higher than that of control group (70.21%,  $P<0.05$ ). After treatment, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) levels were lower in two groups than those before treatment, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were higher than those before treatment ( $P<0.05$ ); after treatment, TC, LDL-C and TG levels in observation group were lower

than those in control group, while HDLC levels were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). After treatment, endothelin-1 (ET-1) level in two groups was lower than that before treatment, while nitric oxide (NO) level was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ); after treatment, ET-1 level in observation group was lower than that in control group, while NO level was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the expression of microRNA-126 increased and microRNA-137 decreased in both groups ( $P<0.05$ ); after treatment, the expression of microRNA-126 in observation group was higher than that in control group, while the expression of microRNA-137 was lower than that in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Musk Baoxin pill combined with rosuvastatin has a good effect on elderly patients with coronary heart disease. It can improve blood lipid metabolism disorder and vascular endothelial dysfunction, and up-regulate microRNA-126 expression in peripheral blood and down-regulate microRNA-137 expression, which is worthy of clinical reference.

冠心病是常见的一种心血管疾病,随着人们生活方式的不断改变和生活水平的不断改善,其发病率呈不断上升趋势,且好发于老年人,严重影响老年人身心健康和生活质量<sup>[1-2]</sup>。早期诊断和治疗冠心病成为心血管领域研究的热点之一。目前,临床上对于冠心病患者主要采用利尿、抗凝以及扩血管等治疗,但效果并不十分理想<sup>[3]</sup>。近年来研究报道发现,冠心病患者采用中西医结合治疗取得了良好疗效<sup>[4]</sup>。临床研究表明,冠心病患者存在明显的血脂代谢紊乱及血管内皮功能异常<sup>[5]</sup>。随着近年来研究不断进展,发现 microRNA 与冠心病发生、发展密切相关<sup>[6]</sup>。因此,本研究探讨麝香保心丸联合瑞舒伐他汀治疗对老年冠心病患者血脂、血管内皮功能及外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达的影响,旨在能够为临床用药及相关作用机制提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

病例选自我院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月 94 例老年冠心病患者,诊断依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>标准。纳入的 94 例患者中,男性 58 例,女性 36 例;年龄 65~78 岁,平均(71.69±4.53)岁;病程 1~9 年,平均(5.59±1.45)年;其中稳定型心绞痛 37 例,不稳定型心绞痛 57 例。依据治疗方法的不同分为对照组(47 例)与麝香保心丸联合组(47 例)。

### 1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)年龄≥65 岁且≤85 岁;(2)生命体征稳定;(3)临床资料齐全;(4)获得知情同意书并签订知情同意书者。

排除标准:(1)合并心力衰竭、心肌梗死者;(2)合并肝肾功能严重异常者;(3)合并免疫系统、血液

系统疾病或肿瘤者;(4)精神疾病者;(5)过敏体质者。

### 1.3 治疗方法

两组采用常规处理,包括降糖、降压、低脂低盐饮食、应用利尿剂及  $\beta$  受体阻滞剂等。对照组服用瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司,生产批号 1607291,规格 10 mg)20 mg/次,每日 1 次;麝香保心丸联合组:在瑞舒伐他汀钙片基础上服用麝香保心丸(上海和黄药业有限公司,生产批号 1610162,规格每丸重 22.5 mg)2 丸/次,每日 3 次。两组疗程均为 12 周。疗程结束后观察并比较两组患者治疗有效率。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

(1)显效:患者症状、体征消失,以及患者心绞痛发作降低 90% 以上;(2)有效:患者症状、体征改善,以及患者心绞痛发作降低 50% 以上;(3)无效:未达到上述标准者。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数×100%。

### 1.5 血脂检测

分别于治疗前后抽取患者外周静脉血 5 mL,分离血浆,3 000 r/min 离心 10 min,于-20℃下保存待测,采用日立 7600 型全自动生化分析仪及配套试剂盒检测各项血脂指标,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)。

### 1.6 血管内皮功能检测

取上述分离血清标本,使用 2 mL 10% EDTA- $\text{Na}_2$ (15 mL/L)和 1 mL 抑肽酶(40 mL/L)抗凝治疗,在 4℃环境下 QPYPFace.exe 3 000 r/min 全血离心 15 min,分离血浆并保存在-70℃恒温环境中,使用放射免疫法测定内皮素 1(endothelin-1, ET-1)水平,用硝酸还原法测定一氧化氮(nitric oxide, NO)

含量。

### 1.7 外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达检测

取已分离的血浆 150  $\mu\text{L}$ , 加入 300  $\mu\text{L}$  TRIzol 试剂, 反复吹打之后加入 60  $\mu\text{L}$  氯仿并充分混匀, 置于室温环境中。在 4  $^{\circ}\text{C}$  环境下离心 15 min (12 000 $\times g$ ), 提取分层水相。加入 150  $\mu\text{L}$  异丙醇并混匀, 再在 4  $^{\circ}\text{C}$  环境下离心 10 min (12 000 $\times g$ ) 沉淀 RNA。弃上层清液, 加 300  $\mu\text{L}$  乙醇溶液 (750 mL/L) 洗涤, 均匀振荡, 4  $^{\circ}\text{C}$  离心 5 min (7 500 $\times g$ ), 弃上层清液, 干燥 RNA, 加 20  $\mu\text{L}$  焦炭酸二乙酯 (DEPC) 溶解 RNA。采用紫外分光光度计测定总 RNA 的吸光度值。引物由上海生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成。引物序列为: miRNA-126 上游 5'-GGGGT CGTACCGTCAGT-3', 下游 5'-CAGTGGGTGTCGTG-GAGT-3'; microRNA-137 上游 5'-TTATTGCTTAAGAA TACGCTAG-3', 下游 5'-ACGCGTATTCTTAAGCAATA-ATT-3'; 内参 U6 上游 5'-GCTTCGGCAGCACATATAC-TAAAAT-3', 下游 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA T-3'。在荧光定量 PCR 仪进行 RT-PCR。反应总体积为 25  $\mu\text{L}$ 。反应条件为 95  $^{\circ}\text{C}$  15 min 预变性, 95  $^{\circ}\text{C}$  15 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  60 s, 共 35 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 microRNA-126 和 microRNA-137 相对表达量。

### 1.8 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理分析, 计量资料比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组患者基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。

表 1. 两组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups

指标	对照组 ( $n=47$ )	麝香保心丸 联合组 ( $n=47$ )	$t/\chi^2$	$P$
男/女 (例)	30/17	28/19	0.180	0.671
年龄 (岁)	71.69 $\pm$ 4.53	72.30 $\pm$ 5.12	0.841	0.354
病程 (年)	5.59 $\pm$ 1.45	5.44 $\pm$ 1.63	1.228	0.364
吸烟 [例 (%)]	21 (44.7)	23 (48.9)	0.171	0.679
稳定型心绞痛 (例)	18	19		
不稳定型心绞痛 (例)	29	28	0.045	0.833
舒张压 (mmHg)	95.21 $\pm$ 5.84	94.03 $\pm$ 6.70	0.521	0.641
收缩压 (mmHg)	136.20 $\pm$ 8.02	134.41 $\pm$ 9.33	0.175	0.821
空腹血糖 (mmol/L)	5.64 $\pm$ 0.84	5.80 $\pm$ 0.65	0.337	0.674

### 2.2 两组疗效比较

对照组显效 21 例, 有效 12 例, 无效 14 例; 麝香保心丸联合组显效 31 例, 有效 13 例, 无效 3 例。麝香保心丸联合组显效率为 65.96%、总有效率为 93.62%, 均显著高于对照组的 44.68%、70.21%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Table 2. Comparison of therapeutic effects between two groups (cases (%))

分组	$n$	显效	有效	无效	总有效
对照组	47	21 (44.68)	12 (25.53)	14 (29.79)	33 (70.21)
麝香保心丸联合组	47	31 (65.96)	13 (27.66)	3 (6.38)	44 (93.62)

### 2.3 两组治疗前后血脂变化比较

两组治疗后 TC、LDLC 和 TG 水平较治疗前降低, 而 HDLC 水平较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ); 麝香保心丸联合组治疗后 TC、LDLC 和 TG 水平显著低于对照组, 而 HDLC 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ; 表 3)。

### 2.4 两组治疗前后血管内皮功能变化比较

两组治疗后 ET-1 水平较治疗前降低, 而 NO 水平较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ); 麝香保心丸联合组治疗后 ET-1 水平低于对照组, 而 NO 水平高于对照组 ( $P$

$< 0.05$ ; 表 4)。

### 2.5 两组治疗前后外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达

两组治疗后 microRNA-126 表达较治疗前升高, 而 microRNA-137 表达较治疗前降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 麝香保心丸联合组治疗后 microRNA-126 表达高于对照组, 而 microRNA-137 表达低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 5)。

表 3. 两组治疗前后血脂变化比较

Table 3. Comparison of blood lipid changes before and after treatment in two groups

指标	对照组		麝香保心丸联合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	4.93±0.46	4.17±0.30 <sup>a</sup>	4.89±0.35	3.25±0.49 <sup>ab</sup>
LDLC (mmol/L)	2.87±0.35	2.26±0.18 <sup>a</sup>	2.85±0.29	1.79±0.32 <sup>ab</sup>
TG (mmol/L)	2.39±0.25	1.83±0.21 <sup>a</sup>	2.41±0.28	1.36±0.17 <sup>ab</sup>
HDLC (mmol/L)	1.07±0.17	1.39±0.10 <sup>a</sup>	1.05±0.13	1.58±0.08 <sup>ab</sup>

a 为  $P<0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P<0.05$ , 与对照组治疗后比较。

表 4. 两组治疗前后血管内皮功能变化比较

Table 4. Comparison of vascular endothelial function before and after treatment in two groups

指标	对照组 ( $n=47$ )		麝香保心丸联合组 ( $n=47$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ET-1 (mg/L)	87.16±11.14	64.86±16.42 <sup>a</sup>	85.38±9.89	43.17±12.02 <sup>ab</sup>
NO ( $\mu$ mol/L)	38.98±5.51	53.18±4.79 <sup>a</sup>	40.10±6.74	67.32±8.12 <sup>ab</sup>

a 为  $P<0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P<0.05$ , 与对照组治疗后比较。

表 5. 两组治疗前后外周血 microRNA-126 和 microRNA-137 表达比较

Table 5. Comparison of microRNA-126 and microRNA-137 expression in peripheral blood between two groups before and after treatment

指标	对照组 ( $n=47$ )		麝香保心丸联合组 ( $n=47$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
microRNA-126	0.26±0.06	0.34±0.04 <sup>a</sup>	0.27±0.04	0.43±0.07 <sup>ab</sup>
microRNA-137	33.89±1.43	31.07±1.25 <sup>a</sup>	34.21±1.21	28.93±1.65 <sup>ab</sup>

a 为  $P<0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P<0.05$ , 与对照组治疗后比较。

### 3 讨论

近年来,他汀类药物应用于心血管疾病取得了一定效果。他汀类药物作用机制主要是通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,为满足细胞对胆固醇的需要,刺激了低密度脂蛋白胆固醇受体的合成,从而使血清 TC 降低<sup>[8-9]</sup>。瑞舒伐他汀是一种强效的他汀类药物,具有良好的降脂作用。此外,瑞舒伐他汀可降低肝细胞合成胆固醇,从而降低血浆中 TG 和 LDLC<sup>[10]</sup>。麝香保心丸主要由人工麝香、人工牛黄、人参提取物等研制的一种中药制剂,具有芳香温通、益气强心功效。现代药理研究表明,麝香保心丸具有降低心肌耗氧量、减轻炎症反应、纠正心肌缺血作用,增加冠状动脉流量及明显的强心作用;此外,麝香保心丸具有调脂和改善血管内皮功能作用<sup>[11-13]</sup>。本研究表明,麝香保心丸联合组总有

效率高于对照组,提示麝香保心丸联合瑞舒伐他汀疗效良好。

冠心病患者存在明显的血脂异常,异常升高的 LDLC、TC 和 TG 及下降的 HDLC 在被损害的血管内皮下累积使炎症因子加快释放,加快聚集单核细胞,从而促使自由基生产,最终发生动脉粥样硬化<sup>[14-15]</sup>。本研究表明,麝香保心丸联合组治疗后 TC、LDLC 和 TG 水平低于对照组而 HDLC 水平高于对照组,由此可见麝香保心丸联合瑞舒伐他汀可使患者血脂代谢紊乱得到明显改善,药理研究表明麝香保心丸与瑞舒伐他汀均有良好的调脂效果,二者联合更为明显。临床研究报道显示,血管内皮功能障碍与冠心病心绞痛发病密切相关<sup>[16-17]</sup>。ET 和 NO 是评价血管内皮功能重要指标。其中 NO 的功能主要是舒张血管的平滑肌细胞,当出现内皮功能障碍则 NO 生成减少,ET 含量增加,从而加重血管内皮损伤,心肌负担加重<sup>[18]</sup>。本研究表明,麝香保



心丸联合组治疗后 ET-1 水平低于对照组而 NO 水平高于对照组,由此可见麝香保心丸联合瑞舒伐他汀可使患者血管内皮功能得到明显改善,药理研究发现麝香保心丸具有改善血管内皮功能作用。

近年来,microRNA 在维持机体的正常功能,参与机体病理生理过程、机体老化及在环境应激反应中的作用越来越受到关注。microRNA-126 是目前发现在血管内皮细胞中表达最丰富的 microRNA 一员,主要通过抑制细胞衍生因子 1 的表达,从而调节血管的形成作用,可通过影响血管内皮细胞的增殖调节血管的完整性和心血管的形成。microRNA-126 可通过调节中性粒细胞凋亡,从而促进血管平滑肌正常化等作用发挥血管保护作用<sup>[19]</sup>。microRNA-137 是一类短链非编码 RNA,主要位于人类 1 号染色体短臂 2 区 1 带 3 号亚带。该基因大量存在于脑卒中,可经多种机制参与神经系统相关疾病的发生、发展。以往关于 microRNA-137 研究主要集中于黑色素瘤、结直肠癌等,与心脏疾病研究主要集中于心脏重构与心衰中<sup>[20]</sup>。本研究表明,麝香保心丸联合组治疗后 microRNA-126 表达高于对照组而 microRNA-137 表达低于对照组,提示麝香保心丸联合瑞舒伐他汀可上调外周血 microRNA-126 表达而下调 microRNA-137 表达。

综上所述,麝香保心丸联合瑞舒伐他汀对老年冠心病患者疗效良好,可改善患者血脂代谢紊乱和血管内皮功能紊乱,上调外周血 microRNA-126 表达而下调 microRNA-137 表达,值得临床借鉴。

#### [参考文献]

- [1] Dragano N, Siegrist J, Nyberg S T, et al. Effort-reward imbalance at work and incident coronary heart disease: a multicohort study of 90,164 individuals [J]. *Epidemiology*, 2017, 28(4): 619-626.
- [2] Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Genetic association of waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits, type 2 diabetes and coronary heart disease [J]. *JAMA*, 2017, 317(6): 626-634.
- [3] 郭镇声. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗冠心病的疗效[J]. *实用临床医学*, 2017, 18(3): 22-23.
- [4] 韦 耀. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的临床疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(15): 183-184.
- [5] 阿地力·沙吾提, 古丽尼沙·吾布力卡斯木. 阿托伐他汀强化治疗对冠心病患者血脂及血管内皮功能的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(9): 1203-1205.
- [6] 曾 萍, 杨 简. miRNA 在冠心病检测中的研究新进展[J]. *中国老年学*, 2017, 37(1): 233-235.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [8] 黄海涛, 刘宏军, 陈茂华, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗布考对冠心病合并高胆固醇血症患者血脂代谢及血管内皮功能的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 18(12): 34-37.
- [9] 熊伟平, 边长勇. 瑞舒伐他汀治疗冠心病伴高脂血症的疗效及其对血脂、炎性介质及内皮指标的影响[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(23): 2909-2911.
- [10] 彭芳展, 王耀国. 瑞舒伐他汀治疗冠心病介入术后患者效果及对血清可溶性 CD40 配体和胰岛素样生长因子-1 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(7): 1572-1574.
- [11] 刘晓宁. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛疗效初步分析[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(2): 34-35.
- [12] 张同乐. 丹参多酚酸盐联合麝香保心丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. *陕西中医*, 2017, 38(2): 176-177.
- [13] 杨建新, 孙明明, 陈美玲, 等. 十君子方联合麝香保心丸治疗冠心病的临床效果研究[J]. *河北医药*, 2017, 26(23): 3602-3604.
- [14] 潘嘉西, 章敏学, 郑巨克, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对冠心病患者血脂、炎症因子水平的影响比较[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(3): 452-453.
- [15] 刘 泉, 任小娜. 阿托伐他汀钙联合依折麦布对冠心病患者血脂水平及不良事件发生率的影响[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(7): 1248-1249.
- [16] 阙淑婷, 朱 颖, 王瑞霞, 等. 血管内皮功能与同型半胱氨酸对老年冠心病病人病情的影响[J]. *实用老年医学*, 2017, 12(5): 454-457.
- [17] 郑 莹, 何 峰, 李志刚, 等. 老年冠心病冠脉不同病变程度患者血管内皮功能及心功能的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11): 2588-2590.
- [18] 张晓蕾, 赵永峰, 任岩春, 等. 冠心病患者焦虑抑郁与炎症反应、血管内皮功能的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2): 199-202.
- [19] 李艳华, 邹亚男. microRNA 与冠心病相关性的研究进展及临床应用[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(3): 261-264.
- [20] 王 阶, 虞 桂. miRNA-137 在急性冠脉综合征患者中表达及其临床意义[J]. *心脏杂志*, 2018, 30(5): 30-33.

(此文编辑 许雪梅)