

· 论 著 ·

阿托伐他汀联合复合益生菌治疗高脂血症的临床试验

田英杰^{1,2}, 吴广^{1,2}, 王洪桂¹, 任茂佳¹, 宋晓鹏¹, 常浩^{1,3}, 郭志霞^{1,3}, 李晓红^{1,4}, 白鑫^{1,4}, 赵兴胜^{1,2}

1. 内蒙古自治区人民医院心脏中心心血管内科, 内蒙古 呼和浩特 010010;

2. 内蒙古自治区心血管疾病临床医学研究中心, 内蒙古 呼和浩特 010010;

3. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010010; 4. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014010

摘要: **目的** 探讨阿托伐他汀联合复合益生菌治疗高脂血症人群的有效性。**方法** 2019年1月至12月在内蒙古自治区人民医院临床招募33例高脂血症患者,采用随机、双盲、对照的试验设计,将患者随机分为试验组($n=18$)与对照组($n=15$)。试验组给予阿托伐他汀20 mg(每日1次)以及复合益生菌(每日1次,每次1袋2 g),对照组给予阿托伐他汀20 mg(每日1次)以及安慰剂(每日1次,每次1袋2 g)。观察12周,每4周测定1次血脂水平。比较两组间、各时间点间血脂水平的差异。**结果** 两组基线数据比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TC、TG、LDL-C等血脂水平在组间的主效应中差异无统计学意义($P>0.05$);在不同时间干预下,差异有统计学意义($P<0.05$);干预时间与两种干预方式在TC、TG、LDL-C等血脂水平上不存在交互作用($P>0.05$)。**结论** 阿托伐他汀单独治疗及联合复合益生菌治疗,均可降低高脂血症患者的血脂水平,但联合方法并未增加降脂疗效。

关键词: 益生菌;阿托伐他汀;高脂血症;随机;双盲;临床试验

中图分类号: R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)05-0675-04

Atorvastatin plus compound probiotics in the treatment of hyperlipidemia: clinical trials

TIAN Yingjie*, WU Guang, WANG Honggui, REN Maojia, SONG Xiaopeng,
CHANG Hao, GUO Zhixia, LI Xiaohong, BAI Xin, ZHAO Xingsheng

* Department of Cardiovascular Medicine, Heart Center, The People's Hospital of Inner Mongolia

Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China

Corresponding author: WU Guang, E-mail: fuyunw88@163.com

Abstract: Objective To explore the efficacy of atorvastatin combined with compound probiotics in the treatment of hyperlipidemia. **Methods** From January 2019 to December 2019, 33 patients with hyperlipidemia were recruited from the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region and were randomly divided into the test group($n=18$) and the control group($n=15$) using a randomized, double-blind, controlled trial design. The 20 mg atorvastatin (once a day) plus compound probiotics(once a day, 2 g each time) was given in test group, and the same dose of atorvastatin plus placebo was given in control group. The blood lipid level was measured once every 4 weeks for 12 weeks to compare the blood lipid levels at each time point between two groups. **Results** There were no significant differences in the baseline data between two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the levels of TC, TG, LDL-C and other blood lipid levels related to the treatment effects between two groups($P>0.05$). At the different time points, there were statistical differences in the levels of TC, TG, LDL-C and other blood lipids($P<0.05$). There was no interaction between the intervention time and the two intervention methods on the levels of TC, TG, LDL-C and other blood lipids ($P>0.05$). **Conclusion** Both atorvastatin alone and it combined with probiotics can reduce the blood lipid level in the

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.008

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2018MS08065); 内蒙古自治区科技计划项目院士专家工作站建设(201803038)

通信作者: 吴广, E-mail: fuyunw88@163.com

出版日期: 2023-05-20

patients with hyperlipidemia, with similar lipid-lowering efficacy.

Keywords: Probiotics; Atorvastatin; Hyperlipidemia; Randomized; Double-blind; Clinical trial

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region(2018MS08065); Construction of Academician and Expert Workstation of Science and Technology Program in Inner Mongolia Autonomous Region (201803038)

高脂血症是一种脂质代谢异常的疾病,可引起血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞异常增生、凝血活性增强等病变,进一步促进斑块和血栓的形成。高脂血症的发病率逐年增高,患病人群也越来越年轻化。除了膳食结构不合理和缺乏体力活动的原因之外,近年来发现肠道菌群紊乱也与高脂血症的发生有关^[1]。肠道菌群作为人体内复杂而又相对独立的微生态系统,与宿主、环境之间构成了平衡的统一体,在肥胖、代谢综合征和糖尿病等代谢性疾病中发挥重要作用^[2-4]。大量有益的肠道菌群可有效改善肠道免疫力和肠道整体健康水平,还能降低人体和动物体内的TC、TG等血脂水平^[5-9]。因此,食用益生菌将可能成为降低心血管病发病和死亡的一种经济、有效的方法。本研究旨在探讨益生菌治疗高脂血症的有效性,为益生菌调脂的临床应用提供证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 于2019年1月至12月,在内蒙古自治区人民医院临床招募33例高脂血症患者。纳入标准:高脂血症患者[总胆固醇(TC) ≥ 6.2 mmol/L、三酰甘油(TG) ≥ 2.3 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.1 mmol/L]^[10];既往无明确不良病史;自愿参加研究,签署知情同意书。排除标准:妊娠或患有肿瘤、传染性疾病、严重贫血、严重的肝肾功能障碍、心力衰竭、卒中、自身免疫性疾病等;急性炎症、感染或创伤者。本研究已通过内蒙古自治区人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 采用随机数字表法,将患者分为试验组($n=18$)与对照组($n=15$)。试验组给予阿托伐他汀20 mg(每日1次)以及复合益生菌(双歧杆菌 V9、乳酸菌 LP-8、乳酸菌 Zhang)(每日1次,每次1袋2 g),对照组给予阿托伐他汀20 mg(每日1次)以及安慰剂(每日1次,每次1袋2 g)。阿托伐他汀由辉瑞公司提供(产品批号:EC7966),复合益生菌和安慰剂由金华银河生物科技提供(生产批号:2018092202)。两组药物均为相同外观空白包装,在包装盒内有奇偶的数字号码以区分益生菌药物和安慰剂药物。研究实施

过程中,试验的执行者和受试者均不了解益生菌药物和安慰剂药物的内容及意义。干预期间,分别于第1周(干预前)、第4周、第8周和第12周对受试者进行身体一般指标检测、血压测量以及血脂水平的检测。

1.3 观察指标 (1) 身体一般指标:身高、体重、腰围。调查对象脱去鞋帽,站立于经校准的身高体重秤上测量身高、体重;用软尺,经髂前上棘与第12肋缘连线的中点水平绕腹1周计算腰围。根据测量值,计算体质量指数(BMI) = 体重(kg)/身高(m²)(超重或肥胖: BMI ≥ 24 kg/m²)、腰围(高腰围:男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 80 cm)、腰围身高比值(WHtR) = 腰围(cm)/身高(cm)(高 WHtR:男性 ≥ 0.53 ,女性 ≥ 0.50)^[11-13]。(2) 血压测量:研究对象休息5 min后测量1次,完成第1次测量后休息2 min测量第2次,取平均值^[14]。(3) 血脂检测:采集受试者的空腹静脉血,进行血脂水平检测,包括TC、TG、LDL-C。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析数据。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。非正态分布或方差不齐的资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用两因素重复测量方差分析评估两组患者身体一般指标及血脂水平的变化。采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线情况 本研究共纳入49例研究对象,根据研究设计,将研究对象分为试验组与对照组,剔除失访者16例,最终有33例完成本研究,其中试验组18例,对照组15例。两组受试者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 一般指标及血脂水平 重复测量方差分析与广义估计方程结果均显示,干预时间与益生菌干预在TC、TG、LDL-C等血脂水平上不存在交互作用($P > 0.05$);进而分析时间与组别的主效应,TC、TG、LDL-C等血脂水平在组别的主效应中无差异($P > 0.05$),

但在不同时间干预下,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2、表3、表4。

表1 两组基线数据的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of baseline data between two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	试验组($n=18$)	对照组($n=15$)	t/Z 值	P 值
年龄(岁)	56.93±11.94	51.50±9.45	0.997	0.326
身高(cm)	163.00±8.75	166.00±8.57	0.334	0.741
体重(kg)	64.20±8.33	72.65±15.31	1.630	0.113
BMI(kg/m^2)	24.10±1.81	26.13±3.56	1.949	0.060
腰围(cm)	85.33±7.02	88.95±9.02	0.979	0.335
WHiR	0.39±0.03	0.43±0.07	1.802	0.081
收缩压(mmHg)	136.93±16.35	132.40±16.29	0.680	0.503
舒张压(mmHg)	80.86±9.55	84.40±10.83	0.858	0.400
TC(mmol/L)	6.25±1.18	6.44±0.69	0.564	0.577
TG(mmol/L) ^a	2.27(1.65,4.21)	2.16(1.52,3.23)	1.230	0.664
LDL-C(mmol/L)	3.78±1.16	4.01±0.95	0.812	0.423

注:^a表示数据为 $M(P_{25}, P_{75})$ 。

表2 两组在不同干预时间TC水平的比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of TC between two groups at different intervention times (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	第1周	第4周	第8周	第12周
试验组	18	6.20±1.12	3.94±0.83 ^a	3.98±0.78 ^a	4.35±1.09 ^{abc}
对照组	15	6.38±0.60	3.88±0.63 ^a	3.90±0.70 ^a	4.02±1.04 ^a
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}\text{值}$			0.005/0.945		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}\text{值}$			93.634/ <0.001		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}\text{值}$			1.682/0.148		

注:与第1周比较,^a $P<0.05$;与第4周比较,^b $P<0.05$;与第8周比较,^c $P<0.05$ 。

表3 两组在不同干预时间TG水平的比较 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 3 Comparison of TG between two groups at different intervention times [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	第1周	第4周	第8周	第12周
试验组	18	2.27(1.65,4.21)	1.69(1.25,1.92) ^a	1.70(1.26,2.95) ^a	1.79(1.17,1.99) ^a
对照组	15	2.16(1.52,3.23)	1.52(1.01,2.22)	1.61(1.28,2.64)	1.51(1.27,1.94) ^a
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}\text{值}$			0.351/0.553		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}\text{值}$			14.216/0.003		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}\text{值}$			0.804/0.848		

注:与第1周比较,^a $P<0.05$;数据经对数转换后符合正态分布。

表4 两组在不同干预时间LDL-C水平的比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of LDL-C between two groups at different intervention times (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	第1周	第4周	第8周	第12周
试验组	18	3.78±1.07	2.20±0.64 ^a	2.27±0.80 ^a	2.51±0.90 ^a
对照组	15	4.06±0.82	2.12±0.47 ^a	2.03±0.70 ^a	2.22±0.74 ^a
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}\text{值}$			0.049/0.827		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}\text{值}$			53.119/ <0.001		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}\text{值}$			1.781/0.173		

注:与第1周比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

据报道,中国成人血脂异常总体患病率高达40.4%^[15]。流行病学研究和临床研究证实,高胆固醇血症是发生冠心病、脂肪肝和糖尿病的重要危险因素,血胆固醇每增加1 mmol/L,冠心病的病死率增加35.0%^[16-17]。因此降低血胆固醇水平,可显著降低冠心病的发病及死亡危险^[18-19]。益生菌被定义为活的微生物,给予足量时有益于宿主健康。益生菌具有多种健康益处,包括消除病原体、提高乳糖利用率、降低血清胆固醇水平、降低罹患癌症的风险等^[20]。Mann等^[21]通过对东非马赛人的临床研究观察发现,连续饮用发酵酸奶21 d,体内的血清胆固醇水平呈下降趋势。

益生菌的调脂作用有目共睹。Ruscica等^[22]进行了为期12周的随机、双盲、安慰剂对照试验,观察到食用含双歧杆菌BB536与红曲米提取物的人群体内TC、LDL-C和非HDL-C水平显著降低; Briand等^[23]研究发现,益生菌可显著改善高脂喂食仓鼠肠道菌群的组成,仓鼠粪便中的胆固醇水平明显增加,血清中的TC明显降低。对益生菌在血脂水平干预方面进行的荟萃分析指出,益生菌可有效下调血清TC和LDL-C水平,进而降低患动脉硬化性心血管病和其他心血管病的风险^[6]。

益生菌越来越倾向于复合益生菌的应用,复合益生菌对人体产生的益处要高于单一益生菌株。Alisi等^[24]研究报道,含有乳酸杆菌、双歧杆菌和链球菌三种菌株的益生菌制剂,可以通过调节肠道菌群改善肥胖、糖尿病症状和非酒精性脂肪肝。本研究结果显示,第12周的干预周期内,时间因素对TC、TG、LDL-C等血脂水平的影响差异有统计学意义。但试验组与对照组对血脂水平的组间主效应差异无统计学意义,干预时间与益生菌干预也不存在交互作用。朱玲军等^[25]以单独使用阿托伐他汀为对照组,以双歧杆菌三联活菌联合阿托伐他汀为试验组对高脂血症患者的降脂疗效进行对比分析,发现两组患者TC、TG、LDL-C和载脂蛋白B、E显著下降,且试验组血脂组分改变的幅度明显大于对照组,提示益生菌具有良好的调脂作用。

本研究具有一定的局限性:受新冠疫情的影响,来院就诊患者的数量急剧减少,高脂血症患者的样本收集存在一定的困难,再加上人群试验依从性差的原因,使得本项目的样本量未达到预期效果。本研究试验组与对照组出现了阴性结果,也有可能是受到样本量影响的原因,影响了研究结果外推情况。

综上所述,益生菌在高脂血症的干预方面具有很

好的应用前景。但还需要利用不同的益生菌株和不同的动物模型,进行更多的长期动物实验和大样本、多中心的临床试验,使益生菌调脂治疗更为科学、规范和有效的应用于临床。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 刘崇霞,罗涌,林兵,等.高脂血症不同治疗方式的疗效比较[J].中华老年多器官疾病杂志,2020,19(8):608-611.
Liu CX, Luo Y, Lin B, et al. Comparison of therapeutic effects of different hyperlipidemia treatments [J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2020, 19(8): 608-611.
- [2] Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes[J]. Clin Chem, 2013, 59(4): 617-628.
- [3] Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases [J]. BMC Immunol, 2017, 18(1): 2.
- [4] Choi YJ, Lee DH, Kim HS, et al. An exploratory study on the effect of daily fruits and vegetable juice on human gut microbiota[J]. Food Sci Biotechnol, 2018, 27(5): 1377-1386.
- [5] Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2009, 25(6): 496-502.
- [6] Yan S, Tian Z, Li M, et al. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis[J]. Food Funct, 2019, 10(3): 1747-1759.
- [7] Thumu SCR, Halami PM. In vivo safety assessment of Lactobacillus fermentum strains, evaluation of their cholesterol-lowering ability and intestinal microbial modulation [J]. J Sci Food Agric, 2020, 100(2): 705-713.
- [8] Park YE, Kim MS, Shim KW, et al. Effects of Lactobacillus plantarum Q180 on postprandial lipid levels and intestinal environment: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel trial [J]. Nutrients, 2020, 12(1): E255.
- [9] Morgan AE, Mooney KM, Wilkinson SJ, et al. Cholesterol metabolism: a review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation[J]. Ageing Res Rev, 2016, 27: 108-124.
- [10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.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): 937-950.
China Joint Committee on Revision of Guidelines for Prevention and Treatment of Adult Dyslipidemia. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults(revised in 2016) [J]. Chin Circ J, 2016, 31(10): 937-950.
- [11] 张静,吕毅.肠道菌群失调诱发2型糖尿病的研究进展[J].中国微生态学杂志,2016,28(1):113-116.
Zhang J, Lv Y. Gut microflora induce type 2 diabetes mellitus: progress in researches[J].Chin J Microecol, 2016, 28(1):113-116.
- [12] Kachrimanidou M, Tsintarakis E. Insights into the role of human gut microbiota in Clostridioides difficile infection[J]. Microorganisms, 2020, 8(2): E200.
- [13] Chávez-Carbajal A, Pizano-Zárate ML, Hernández-Quiroz F, et al. Characterization of the gut microbiota of individuals at different T2D stages reveals a complex relationship with the host[J]. Microorganisms, 2020, 8(1): E94.
- [14] Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism[J]. Br J Nutr, 2020, 123(10): 1127-1137.
- [15] 赵冬.中国人血脂异常流行趋势和治疗控制现状[J].中华心血管病杂志,2019,47(5):341-343.
Zhao D. Epidemic trend and treatment control of dyslipidemia in Chinese population[J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(5): 341-343.
- [16] Wang Y, Liu D, Li Y, et al. Metabolomic analysis of serum from obese adults with hyperlipemia by UHPLC-Q-TOF MS/MS[J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(1): 48-54.
- [17] Qian Y, Li M, Wang W, et al. Effects of Lactobacillus casei YBJ02 on lipid metabolism in hyperlipidemic mice[J]. J Food Sci, 2019, 84(12): 3793-3803.
- [18] 李健,周鑫玲,王治校,等.脂必泰联合低剂量阿托伐他汀钙治疗高龄高血脂血症患者的临床效果[J].中国医药导报,2022,19(13):161-164.
Li J, Zhou XL, Wang ZX, et al. Clinical effect of Zibitai combined with low-dose Atorvastatin Calcium in the treatment of elderly patients with hyperlipidemia[J]. China Med Her, 2022, 19(13): 161-164.
- [19] Yao C, Tian W, Song J, et al. Antihyperlipidaemic effect of microencapsulated Lactobacillus plantarum LIP-1 on hyperlipidaemic rats [J]. J Sci Food Agric, 2020, 100(5): 2007-2017.
- [20] Gomes AMP, Xavier MF. Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biological, biochemical, technology and therapeutical properties relevant for use as probiotics [J]. Trends Food Sci Technol, 1999, 10(4): 139-157.
- [21] Mann GV, Spoerry A. Studies of a surfactant and cholesteremia in the maasai[J]. Am J Clin Nutr, 1974, 27(5): 464-469.
- [22] Ruscica M, Pavanello C, Gandini S, et al. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk-a combination containing the probiotic Bifidobacterium longum BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutr J, 2019, 18(1): 13.
- [23] Briand F, Sulpice T, Giammarinaro P, et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 changes lipidemic profile and gut microbiota in a hamster hypercholesterolemic model [J]. Benef Microbes, 2019, 10(5): 555-567.
- [24] Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(11): 1276-1285.
- [25] 朱玲军,项美香.双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿托伐他汀片对高血脂症患者血脂、载脂蛋白及肠道菌群水平的影响[J].中国微生态学杂志,2016,28(10):1175-1177,1184.
Zhu LJ, Xiang MX. Influence of Bifid Triple Viable Capsules combined with Atorvastatin Tablets on the levels of blood fat, apolipoprotein and intestinal flora of patients with hyperlipidemia [J]. Chin J Microecol, 2016, 28(10): 1175-1177, 1184.

收稿日期:2022-08-10 修回日期:2022-09-13 编辑:石嘉莹