

· 临床报道 ·

参七脉心通胶囊对颈动脉硬化患者
血管内皮功能的影响胡建芳¹ 陈朝俊¹ 余志辉² 毕小丽¹ 杨沛群¹ 樊哲江¹ 刘媛¹ 刘天福¹

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病共同的病理基础,严重危害了人类健康,其发病机制十分复杂,涉及血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞和胶原增殖、泡沫细胞形成、血小板黏附聚集、脂质代谢障碍等多个方面^[1,2]。中医药以整体观为指导,多靶点整合起效,不良反应少,对于复杂疾病的治疗具有独特优势。参七脉心通胶囊是广州市中西医结合医院的自制剂,具有益气活血、化痰散结之功效,前期研究表明该药对动脉粥样硬化性心脑血管疾病具有一定的保护性作用^[3,4]。本文拟进一步研究该药对颈动脉硬化并高脂血症患者血管内皮的保护作用及其可能作用机制,为其临床防治 AS 性疾病提供更充分的理论依据。

资料与方法

1 诊断标准 高脂血症的诊断标准参照《中国成人血脂异常防治指南》^[5],同时满足颈动脉粥样硬化标准^[6]:任意点颈动脉内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT) ≥ 1.0 mm 者即为增厚;IMT ≥ 1.3 mm 定义斑块;发现 IMT 增厚或/和斑块即为颈动脉硬化。

2 纳入标准 符合上述诊断标准原发性混合型高脂血症,颈动脉彩超提示 IMT ≥ 1.0 mm 者,且签署知情同意书。

3 排除标准 (1)近 0.5 年内发生心肌梗死、脑血管意外等严重心脑血管事件者;(2)伴内分泌功能失调或其他严重疾病者;(3)使用糖皮质激素、胰岛素者;(4)妊娠期妇女;(5)过敏体质,已知或可能对试验药物或其组分过敏者;(6)已知出血倾向或出血性疾病,或难以控制的凝血机制障碍,或有活动性出血

者;(7)严重肝、肾功能损害、器质性心脏病、糖尿病、高血压、酗酒或有药物滥用史、甲状腺功能低下、肾病综合征等。

4 一般资料 70 例为 2011 年 10 月—2013 年 6 月我院心内科或者神经内科门诊或住院的患,按患者纳入的先后顺序编号,利用 SPSS13.0 产生随机数字,按随机数字的大小排序后 1~35 为中药组,36~70 为西药组。两组患者治疗前在性别、年龄、体重指数等基数水平上无明显差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI($\bar{x} \pm s$)
		男	女		
中药	35	16	19	45.56 \pm 2.13	25.56 \pm 2.29
西药	35	18	17	46.23 \pm 3.21	25.89 \pm 2.75

5 治疗方法 所有患者入选后若之前有服用降脂类药物者首先进入 4 周的导入期,此期间停用一切调脂药物。4 周后经第 2 次空腹血清测定血脂,进入 12 周的服药观察期,未服药者直接进入服药观察期。服药期间忌食肥甘厚味及烟酒,嘱患者饮食控制,适当运动,不使用任何影响血脂的药物。治疗上中药组予以参七脉心通胶囊(红参、黄芪、三七、郁金、枸杞、川芎、丹参、香附、麝虫、山楂等比浓缩制备) 3 粒/次,每日 3 次,由广州市中西医结合医院提供(产品批号:141028);西药组予以阿托伐他汀(辉瑞公司,7 片/盒,20 mg/片) 20 mg,每日 1 次;均连续服药 12 周。治疗期间若出现不良反应,视情况予以减量、停用并予以对症处理。

6 生化指标的检测 分别于治疗前、治疗后、停药 2 周后于清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL 备用。TC、TG 分别采用终点法/CHO-PAP 方法测定,试剂盒购自北京利德曼生化技术有限公司。HDL-C、LDL-C 采用直接测定法测定,试剂及检测仪器购自北京利德曼生化技术有限公司。一氧化氮(nitric oxide, NO)采用 NO-3/NO-2 法测定,内皮素-1(endothelin-1, ET-1)检测采用放射免疫法测定,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)采用免疫透射比浊法。检测两

基金项目:广州市科技计划项目(No. 2014Y2-00083)

作者单位:1.广州市中西医结合医院内一科(广州 510800);

2.广州市中西医结合医院针灸科(广州 510800)

通讯作者:胡建芳, Tel: 15814867166, E-mail: hjf5630@163.

com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.1010

组患者治疗前后血、尿常规,肝、肾功能,凝血功能等以观测两组患者的不良反应。

7 统计学方法 用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析处理,所有计量资料的数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组样本均数比较采用 *t* 检验,等级资料用秩和检验,检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者血脂水平变化比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗后及中药组停药 2 周后 TC、TG、LDL-C 水平降低,而 HDL-C 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$);与本组治疗后比较,西药组停药 2 周后 TC、TG、LDL-C 升高, HDL-C 降低($P < 0.01$)。与西药组比较,中药组停药 2 周后 TC、TG、LDL-C 水平明显降低, HDL-C 水平明显升高($P < 0.05$)。

2 两组患者血清 NO、血浆 ET-1 及 CRP 水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后及中药组停药 2 周血清 NO 水平升高, ET-1 及 CRP 水平降低($P < 0.01$),而西药组停药 2 周后 ET-1 水平升高($P < 0.05$)。与本组治疗后比较,西药组停药 2 周 NO 水平降低, ET-1 及 CRP 水平升高($P < 0.01$)。与西药组比较,中药组停药 2 周血清 NO 水平升高, ET-1 及 CRP 水平降低($P < 0.05$)。

3 不良事件结果比较 西药组有 3 例患者在服药出现轻度肝功能异常,继续服药直至疗程结束,经予以对症护肝、降酶处理后复查肝功能恢复正常;中药组

有 3 例患者服用胶囊后自觉胃部灼热感或不适感,但可以耐受,无需停药及特殊处理。

讨 论

AS 是一个复杂的炎症免疫反应病理过程^[7],动脉壁内皮损伤及脂质的沉积是目前公认的 AS 始动因素^[8],其中内皮细胞功能障碍,产生和释放的 NO、ET、前列环素、血栓素 A 等生物活性物质平衡失调,被认为是 AS 等疾病的影响因素^[9]。CRP 被认为与 AS、冠状动脉疾病的发生发展及预后有着密切的关系^[10],高浓度的 hs-CRP 可以促进血管内皮细胞的增生、迁移、动脉内膜增厚,促进 AS 的形成发展^[11]。许多实验及研究表明他汀类药物有明显的抗炎、稳定斑块、防止斑块破裂、调血脂、抗血小板聚集、改善血管内皮功能的作用,可以显著减少急性心血管事件的发生^[12-15]。但目前仍存在不规范用药、突然停药等导致病情恶化以及药物本身的副作用等问题,影响了他汀类药物的临床使用^[16]。本研究结果表明停药阿托伐他汀后不仅会使其对血管内皮功能的改善作用完全消失,甚至可能会导致血管内皮功能的进一步损害,而成为诱发心血管事件的重要原因,因此建议在服用他汀类药物时应尽量避免突然停用,应给予延续性治疗。

中医学无 AS 病名,根据 AS 的临床表现,其病证涉及到眩晕、头痛、中风、胸痹、真心痛等。中医学认为 AS 的形成外则与饮食不节、嗜好烟酒、多逸少劳,内则与脏腑功能失调有关。脾肾亏虚是发病的根本,

表 2 两组患者血脂水平变化比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
西药	35	治疗前	7.01 ± 1.04	2.61 ± 0.91	4.78 ± 1.34	0.95 ± 0.21
		治疗后	3.06 ± 0.82 **	1.35 ± 0.62 **	3.08 ± 0.85 **	1.54 ± 0.19 **
		停药 2 周	6.58 ± 0.91 Δ	2.21 ± 0.67 Δ	4.32 ± 0.82 Δ	0.98 ± 0.13 Δ
中药	35	治疗前	6.78 ± 1.01	2.48 ± 0.98	4.81 ± 1.15	0.93 ± 0.28
		治疗后	3.53 ± 0.97 **	1.67 ± 0.54 **	3.54 ± 0.84 **	1.26 ± 0.24 **
		停药 2 周	3.86 ± 0.85 * \blacktriangle	1.80 ± 0.62 * \blacktriangle	3.36 ± 0.91 * \blacktriangle	1.28 ± 0.16 * \blacktriangle

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与本组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$;与西药组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

表 3 两组患者血清 NO、血浆 ET-1 及 CRP 水平比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO	ET-1	CRP
西药	35	治疗前	41.62 ± 5.78	71.05 ± 13.58	13.21 ± 8.03
		治疗后	60.35 ± 6.80 **	46.56 ± 9.01 **	8.24 ± 3.43 **
		停药 2 周	40.57 ± 5.68 Δ	73.14 ± 12.25 * Δ	14.33 ± 7.43 Δ
中药	35	治疗前	40.89 ± 4.82	69.87 ± 12.34	12.39 ± 8.85
		治疗后	62.32 ± 7.72 **	48.42 ± 9.352 * \blacktriangle	7.43 ± 3.762 **
		停药 2 周	61.58 ± 9.18 ** \blacktriangle	46.78 ± 10.21 ** \blacktriangle	8.27 ± 4.28 ** \blacktriangle

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与本组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$;与西药组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

其中气虚为先,气虚无力运化,日久痰浊内阻,气虚血瘀,脉道不通而形成动脉硬化甚至血管阻塞,辨证上多属本虚标实,虽然对于病因病机还没有形成共识,但本虚标实,标实主要为痰、瘀的观点基本上一致^[17]。根据此病机特点确立了以“益气活血,化痰散结”为治则的参七脉心通胶囊,本方由红参、黄芪、三七、郁金、枸杞子、川芎、丹参、香附、麝虫、山楂等比浓缩制备。方中红参大补元气,心肾脾并补、使气旺则血行,诸脏受益为君药。黄芪补气升阳,利水化浊,三七、丹参、川芎、麝虫活血化瘀,行气通脉为臣。郁金、香附理气化痰、开郁通阳以助血行、共为佐使之药。前期研究表明该方对高脂血症大白兔的内皮损伤因子有明显的抑制作用,进而可能对树突状细胞的黏附和迁移产生抑制,影响 AS 发生的炎症和免疫机制,最终使 AS 的发生和发展受到抑制并缓解,对脂肪斑块的稳定起到积极的治疗作用^[3,4]。药理研究表明理气活血方具有较好的抑制 AS 形成的作用,其机制与调节脂质代谢、抑制血小板黏附聚集、防止血栓形成、调节血管活性因子水平及保护血管内皮细胞损伤等有关^[18]。方中黄芪对血管内皮细胞的保护作用^[19]。本研究亦表明参七脉心通胶囊与阿托伐他汀相比具有相似而稍弱的降脂效果,该方能有效降低患者 TC、TG、LDL-C、ET-1 及 CRP 水平,同时升高 HDL-C 及 NO 水平,与治疗前相比具有统计学意义($P < 0.01$);但停药 2 周后,西药组患者 TC、TG、LDL-C、ET-1 及 CRP 水平均有不同程度升高,HDL-C 及 NO 水平降低,与用药前无明显差异($P > 0.05$);而中药组却未出现这种现象,相反,停药后中药组 ET-1 有继续下降趋势,与治疗前相比有统计学差异($P < 0.05$),这可能与中药复方防病治病具有多成分、多途径、多靶点以及中药的整体调节、增强机体抗病能力等特点有关,从而在停药后仍能发挥一定的治疗作用,因此进一步加强中药复方抗 AS 的研究、充分发挥中医药治病防病的优势具有一定的价值。本研究表明参七脉心通胶囊能有效的降低颈动脉硬化并高脂血症患者的血脂水平,同时降低血清 ET 及 CRP 水平,升高 NO 水平,对血管内皮细胞起到一定的保护作用,从而防治动脉硬化的进一步发展。当然,其抗动脉硬化的机制尚需进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24 (4): 817 - 825.
- [2] Charakida M, O'Neil F, Masi S, et al. Inflammatory disorders and atherosclerosis: new therapeutic approaches [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (37): 4111 - 4120.
- [3] 黄卫江,陈朝俊. 参七脉心通胶囊对颈部动脉硬化粥样斑块稳定的影响 [J]. *中医杂志*, 2007, 48 (9): 821 - 822.
- [4] 陈朝俊,付强,黄卫江. 参七脉心通胶囊对树突状细胞抗原递呈相关内皮损伤因子的影响 [J]. *广东医学*, 2009, 30 (6): 888 - 889.
- [5] 王吉耀主编. 内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1076.
- [6] 智光主编. 冠心病超声诊断学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 131 - 132.
- [7] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105 (3): 1135 - 1143.
- [8] 徐自超,王淑秀. 核转录因子在动脉粥样硬化形成中的作用 [J]. *新乡医学院学报*, 2006, 23 (2): 201 - 204.
- [9] Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator [J]. *Atherosclerosis*, 1995, 118 (Suppl): S81 - S90.
- [10] Koerig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview [J]. *Cardiol Rev*, 2001, 9 (1): 31 - 35.
- [11] Hayaishi OR, Yamasaki Y, Katakami N, et al. Elevated C-reactive protein associates with early stage carotid atherosclerosis in young subjects with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25 (8): 1432 - 1438.
- [12] 程向阳. 阿托伐他汀对高血压合并高血脂患者血管内皮功能的干预作用 [J]. *临床医学*, 2013, 33 (6): 12 - 14.
- [13] 冯惠平,贾新未,王占启,等. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者 IL-6、BNP 水平及心功能的影响 [J]. *山东医药*, 2013, 53 (41): 13 - 15.
- [14] 徐永龙,雷美兰. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者血小板膜糖蛋白和颈动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. *中国基层医药*, 2010, 17 (9): 1220 - 1221.
- [15] 张亚臣,钱俊,魏婧婧,等. 辛伐他汀对冠心病患者颈动脉粥样硬化的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2008, 28 (10): 1301 - 1304.
- [16] 刘伟,王文华. 阿托伐他汀非延续性治疗对冠心病伴高脂血症病人血脂及内皮功能的影响 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2009, 45 (5): 74 - 476.
- [17] 成绍武,葛金文. 中医对动脉粥样硬化的认识及防治研究进展 [J]. *湖南中医药导报*, 2003, 9 (7): 66.
- [18] 马迁,史大卓. 理气活血方不同组别对内皮细胞损伤的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26 (6): 39 - 42.
- [19] 何正光,徐晓玉. 黄芪对血管保护作用的药理研究进展 [J]. *中国药房*, 2005, 16 (20): 1589.