

· 临床经验 ·

脉血康胶囊对颈动脉粥样硬化及血清高敏 C 反应蛋白的影响

段博 段学忠 王翔燕 徐静

【摘要】 目的 观察脉血康胶囊对颈动脉粥样硬化及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响。
方法 72 例颈动脉粥样硬化患者采用分层随机法分为治疗组 36 例和对照组 36 例。两组患者均给予相同的常规基础药物治疗,治疗组给予口服脉血康胶囊,对照组给予口服阿托伐他汀钙片。两组疗程均为 24 周。观察两组患者治疗前及疗程结束后血清 hs-CRP、血脂及颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、斑块总积分的变化。
结果 两组患者治疗后血清 hs-CRP、血脂及颈动脉 IMT、斑块总积分均较治疗前显著下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。两组治疗后比较,治疗组 hs-CRP 及颈动脉 IMT、斑块总积分优于对照组($P < 0.05$),对照组胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)优于治疗组($P < 0.05$)。
结论 脉血康胶囊在抗炎、抗动脉粥样硬化作用方面优于阿托伐他汀钙片,其调脂作用弱于阿托伐他汀钙片。

【关键词】 脉血康胶囊; 颈动脉粥样硬化; 超敏 C 反应蛋白; 血脂

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.11.022

近年研究证实颈动脉粥样硬化与心脑血管疾病密切相关,其斑块的形成,特别是不稳定斑块,是缺血性心脑血管病的共同病理基础^[1]。如何稳定斑块,减少斑块形成和消退斑块是目前临床研究的重点方向。阿托伐他汀是目前循证医学证据较多的对颈动脉粥样硬化斑块有延缓进展及逆转作用的药物。脉血康胶囊具有活血化瘀通脉之功用,有很强的抗凝和抗血栓形成等药理作用。笔者观察了 36 例运用脉血康胶囊对颈动脉粥样硬化患者治疗前及治疗 24 周后血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血脂及颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、斑块总积分的影响,并与 36 例经阿托伐他汀钙片治疗者进行对照研究,旨在观察其抗颈动脉粥样硬化的作用,为临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2009 年 8 月至 2011 年 6 月期间济南军区总医院门诊和住院治疗的颈动脉粥样硬化患者 72 例,采用分层随机法分为治疗组和对照组。治疗组 36 例,男 26 例,女 10 例,年龄 48 ~ 75 岁,平均 64.7 岁;伴冠心病 12 例,高血压

病 16 例,高脂血症 15 例。对照组 36 例,男 25 例,女 11 例,年龄 49 ~ 75 岁,平均 65.8 岁;伴冠心病 13 例,高血压病 17 例,高脂血症 14 例。两组患者在性别、年龄、病情程度等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

入选标准: 所有病例均经彩色多普勒超声检查,符合动脉粥样硬化斑块的诊断标准^[2](颈动脉 $1.0 \text{ mm} \leq \text{IMT} \leq 1.2 \text{ mm}$ 为增厚,局限的血管腔突出的 $\text{IMT} > 1.2 \text{ mm}$ 定义为斑块)者;颈动脉管腔狭窄 $\leq 70\%$ 者;经头颅 CT 或 MRI 检查未发现脑梗死、脑出血或脑肿瘤者。

排除标准: 有心瓣膜病变、心房纤颤、心力衰竭者;有肌病、肝肾功能异常者;颈动脉硬斑块者;颈动脉管腔狭窄 $> 70\%$ 者;有出血倾向者;观察期间出现脑卒中、急性心肌梗死或未坚持服药者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予相同的常规基础药物(血管紧张素转换酶抑制剂、抗血小板制剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类等)治疗,保持两组间用药的均衡性。治疗组患者给予脉血康胶囊(贵州信邦制药股份有限公司生产,0.25 g/粒,批准文号:国药准字 Z20033197;批号:20090703),1.0 g/次,每天 3 次,早、中、晚饭后口服。对照组给予阿托伐他汀钙片(立普妥,辉瑞制药有限公司进口分装,20 mg/片,批准文号:国药准字 J20070061;批号:0937021),20 mg/次,每天 1 次,晚饭后口服。在治疗观察期间,停用除上述以外的其他中西药物。两组疗程均为 24 周。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 生化指标检测 两组分别于治疗前及治疗 24 周后,

作者单位:100048 北京,海军总医院干部保健科(段博);济南军区总医院中西医结合科(段学忠、王翔燕、徐静)

作者简介:段博(1985-),学士,医师。研究方向:心脑血管疾病的防治。E-mail: duanbo1220@163.com

通讯作者:段学忠(1960-),博士,主任医师,教授,济南军区中医药专业委员会主任委员,山东医师协会中西医结合分会副会长。研究方向:心脑血管疾病的防治。E-mail: dxz5988@126.com

禁食 12 小时,清晨空腹抽取肘静脉血,离心取血清测血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。同时还测定肝肾功能、肌酸磷酸激酶等。hs-CRP 检测采用乳胶免疫增强散射比浊法,试剂盒由美国 DSL 公司提供。操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4.2 颈动脉超声检测 应用美国通用 GE vivid7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 5~12 MHz,于治疗前及治疗 24 周后进行检测。检查部位包括双侧颈总动脉(CCA)、颈动脉分叉处(BIF)、颈内动脉起始处(ICA)、颈外动脉(ECA)。检查时患者取仰卧位,颈后垫枕,头后仰,充分暴露颈前部,并偏向检查者的对侧。分别从纵向及横向探查 CCA、ICA、ECA、颈内动脉起始处 2 cm,观察颈动脉内膜-中层厚度(IMT)。将局限的血管腔突出的 IMT>1.2 mm 定义为斑块。以最厚处颈总动脉 IMT 为比较变量。颈动脉粥样硬化斑块积分采用 Crouse 方法^[3]进行计分:将同侧 CCA、BIF、ICA、ECA 各个孤立性粥样硬化斑块的最大厚度进行相加,从而得到该侧颈动脉的斑块积分,斑块的总积分为两侧颈动脉斑块积分之和。

1.5 统计学方法

统计分析采用 SPSS 12.0 统计软件包对资料进行处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用两样本均数 *t* 检验,自身前后对照采用配对 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定结果比较

两组患者治疗后血清 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前显著下降(*P*<0.01 或 *P*<0.05);HDL-C 水平较治疗前显著升高(*P*<0.05)。两组治疗后比较,对照组 TC、TG 优于治疗组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定结果比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗组(n=36)				
治疗前	5.28±0.55	3.06±0.53	0.97±0.29	3.96±0.76
治疗后	4.62±0.44 ^{a,c}	2.39±0.41 ^{a,c}	1.32±0.35 ^a	3.03±0.52 ^b
对照组(n=36)				
治疗前	5.31±0.60	3.14±0.57	1.01±0.32	4.07±0.81
治疗后	4.02±0.48 ^b	2.48±0.45 ^b	1.16±0.29 ^a	2.96±0.48 ^b

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01;与对照组治疗后比较,^c*P*<0.05

2.2 两组患者治疗前后血清 hs-CRP 及颈动脉 IMT、斑块总积分测定结果比较

两组患者治疗后血清 hs-CRP 及颈动脉 IMT、斑块总积

分均较治疗前显著下降(*P*<0.01 或 *P*<0.05)。两组治疗后比较,治疗组上述指标均优于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 hs-CRP 及颈动脉 IMT、斑块总积分测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)	IMT(mm)	斑块总积分(分)
治疗组(n=36)			
治疗前	8.74±3.61	1.81±0.44	7.58±2.98
治疗后	4.16±2.33 ^{b,c}	1.37±0.31 ^{b,c}	4.29±1.94 ^{b,c}
对照组(n=36)			
治疗前	8.91±3.74	1.78±0.41	7.62±3.01
治疗后	6.15±2.43 ^b	1.56±0.29 ^a	5.66±2.13 ^a

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01;与对照组治疗后比较,^c*P*<0.05

2.3 不良反应

两组患者在治疗期间未出现心脑血管事件、横纹肌溶解等病例。治疗后血、尿常规、肾功能均无异常变化。对照组有 1 例患者谷丙转氨酶轻度升高(<正常上限 2 倍),但不影响药物治疗。两组患者肌酸磷酸激酶未出现明显异常,亦未出现肌疼痛等症状。服药期间 3 例患者(治疗组 2 例,对照组 1 例)出现腹胀、消化不良等消化道反应,经对症治疗后症状缓解,未影响治疗研究。

3 讨论

动脉粥样硬化是最常见的全身性动脉系统血管疾病,是心脑血管疾病的病理学基础,其病变主要累及全身大中型动脉,引起不同程度的血管腔狭窄和堵塞,使受阻动脉远端缺血而导致局部组织坏死,甚至斑块破裂继发动脉粥样血栓形成,引发严重临床事件。在其发生发展过程中,动脉内膜为最早受累及的部位。近年研究表明,血管壁内中膜增厚是动脉粥样硬化的早期特征,而斑块形成则是动脉粥样硬化的明显特征,它可反映动脉粥样硬化的程度^[4]。颈动脉作为人体浅表大动脉之一,是动脉粥样硬化最易累及的大血管,目前观察颈动脉已成为了解全身动脉粥样硬化程度的窗口^[5]。颈动脉粥样硬化斑块的严重程度可在一定程度上反映冠状动脉病变和脑血管疾病的严重程度,颈动脉内中膜增厚与心脑血管疾病的发生密切相关^[6]。颈动脉 IMT 可以评价早期动脉粥样硬化,前瞻性随访研究证实,颈动脉 IMT 能很强烈地独立预测心脑血管疾病事件发生,随着颈动脉 IMT 增加,心肌梗死和脑卒中发生率增加^[7]。因此,采取积极有效的措施防治颈动脉粥样硬化,对降低缺血性心脑血管疾病发病率具有重要意义。超声测量颈动脉 IMT 增厚以及斑块的性质常作为检测早期动脉粥样硬化的无创性指标,并可作为评价药物干预颈动脉粥样硬化效果的一个常用指标^[8]。

动脉粥样硬化的发生发展包括脂质入侵、血小板活化、血栓形成、内膜损伤、炎症反应、氧化应激、血管平滑肌细胞激活、选择性基质代谢及血管重建等诸多复杂机制^[9]。其

中血脂异常是引发动脉粥样硬化的重要因素。病理研究发现斑块中心有富含脂质的粥样物质,动物实验及临床研究证明降脂药物有消除斑块的作用。近年研究证实,炎症反应参与动脉粥样硬化的每一个时期,从发生到发展,最终导致动脉粥样硬化斑块破裂及血栓的形成^[10]。炎症反应在动脉粥样硬化斑块易损、破裂中发挥重要作用^[11]。hs-CRP 是重要的炎性反应标志物之一,其水平增高是体内炎症的敏感指标,多个前瞻性研究结果证实,hs-CRP 是未来发生心肌梗死、卒中、血管性死亡等的独立预测因子^[12]。因此,hs-CRP 水平的高低可反映斑块的易损程度,如能降低 hs-CRP 的表达,可起到抗动脉粥样硬化及稳定粥样斑块的作用。

目前他汀类药物已被确认为抗动脉粥样硬化的一线药物。他汀类药物能够抑制内源性胆固醇的合成,具有显著降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和一定的降低甘油三酯作用,并有抗氧化、抗炎等作用。近年大量临床研究证实,他汀类药物能延缓、逆转颈动脉粥样硬化及增强斑块的稳定性。阿托伐他汀是目前循证医学证据较多的对颈动脉粥样硬化斑块有延缓进展及逆转作用的药物,其机制与调脂、抗氧化、抗炎、改善血管内皮功能等作用有关。

中医药治疗动脉粥样硬化的基础和临床研究正随着现代医学的进展而不断深入。现代药理研究表明,诸多中药具有调脂、抗凝、溶栓、抗炎等药理作用。中药成分及其作用机制的复杂性和多效性使其具有多方面调节机体机能和多途径、多环节、多靶点干预的优势,通过调脂、抗氧化、改善血管内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗血小板聚集及抗栓等,多方位干预动脉粥样硬化的发生发展。

脉血康胶囊是由鲜活医用水蛭冷冻干燥粉末制成的肠溶胶囊制剂。《本草纲目》记载水蛭具有破血、逐瘀、通脉止痛等功效。现代药理研究证实,水蛭富含水蛭素、玻璃酸酶、肝素、抗血栓素等,具有很强的抗凝、抗血小板聚集、抑制血栓形成、改善血液流变学、降脂、抗炎等作用^[13]。尤其是主要成份水蛭素,是高度特异的凝血酶抑制剂,具有直接溶解血栓的作用,既可以与血浆中游离的凝血酶结合,又可以中和与纤维蛋白结合的凝血酶,防止血栓的形成和延伸;并能抑制血小板的聚集,阻止凝血酶对纤维蛋白的聚合,分解纤维蛋白,改善血液的粘稠度^[14]。国内的一些研究揭示脉血康胶囊对脑梗死、不稳定性心绞痛、下肢深静脉血栓形成、糖尿病周围神经病变均有一定的治疗作用^[15]。但对颈动脉粥样硬化作用的影响尚未见报道。

本研究结果显示,两组患者治疗后血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、hs-CRP 及颈动脉 IMT、斑块总积分均较治疗前显著改善。两组治疗后比较,治疗组 hs-CRP 及颈动脉 IMT、斑块总积分改善优于对照组,对照组 TC、TG 改善优于治疗组。表明脉血康胶囊抗炎、抗动脉粥样硬化作用优于阿托伐他汀钙片,其调脂作用弱于阿托伐他汀钙片。揭示脉血康胶囊较好的抗动脉粥样硬化作用与其较强的抗炎、抗凝、抗血小板聚集、抗血栓形成等作用有关,其确切作用机制有待进一步

深入研究。综合本研究,脉血康胶囊对颈动脉粥样硬化具有较好的抗炎、延缓动脉粥样硬化发展及消退动脉粥样硬化斑块和一定的调脂作用。研究过程中未见严重的药物不良反应,临床应用安全有效,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies [J]. *Circulation*, 2003, 108 (14): 1664-1672.
- [2] Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89 (suppl): 32.
- [3] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound [J]. *Stroke*, 1986, 17 (2): 270.
- [4] 邹松林, 周永明, 李建军, 等. 颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 4 (3): 158.
- [5] Sonia SA, Salin Y, Vladmir V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: The Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE) [J]. *Lancet*, 2006, 376 (9286): 279-284.
- [6] 杨水祥, 胡大一. 动脉粥样硬化与血管疾病危险因素重要概念回顾 [J]. *中国心血管病研究*, 2004, 2 (2): 317-318.
- [7] 薛莉, 欧阳迎春, 李刚, 等. 氨氯地平联合阿托伐他汀钙对高血压颈动脉内膜中层厚度的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10 (9): 671-673.
- [8] 范卫清, 赵云宏, 熊维迪. 高血压病患者颈动脉粥样硬化与心血管危险因素的相关性研究 [J]. *中国老年保健医学杂志*, 2009, 7 (4): 5-7.
- [9] Libby P, Ridke PM, Maseri A. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2005, 108 (9): 1135-1143.
- [10] Zhou ZG, Jiang Y. Effects of main inflammatory cell factors in the atherosclerosis [J]. *Guoji Jianyan Yixue Zazhi*, 2006, 27 (10): 919-923.
- [11] Roivainen M, Kiik M, Kajander MV, et al. Inflammation, and the risk of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2005, 106 (4): 346-349.
- [12] Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 116 (Suppl): S108-115.
- [13] 李艳玲, 黄荣清, 崔玉芳, 等. 水蛭研究概况及展望 [J]. *科学技术与工程*, 2004, 4 (3): 239-242.
- [14] 袁继伟, 焦跃军, 李晶尧. 中药水蛭的药理药效研究 [J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4 (18): 18.
- [15] 黄伟, 张碧华. 脉血康胶囊的应用研究 [J]. *首都医药*, 2011, 17 (20): 30-32.

(收稿日期: 2012-09-27)

(本文编辑: 刘群)