

脑心通胶囊对急性冠脉综合征患者颈动脉斑块和血清超敏 C 反应蛋白的影响

张志诚 刘建华 林振起 王 翔

(中国医科大学绍兴医院心内科、超声科,浙江省绍兴市柯桥华宇路 1 号,312030)

[摘要] 目的 探讨脑心通胶囊治疗急性冠脉综合征(ACS)的作用机制。方法 将 105 例经冠脉造影确诊为 ACS 的患者随机分为治疗组 55 例和对照组 50 例,对照组给予西药常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加服脑心痛胶囊,每次 2 粒,每日 3 次,治疗前及治疗 4 周后测定血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),治疗前及治疗 6 个月后用彩色多普勒超声检查颈动脉内膜—中膜的厚度(IMT)及颈动脉斑块的变化。结果 治疗 4 周后,治疗组患者血清 hs-CRP 含量显著低于治疗前,并且较对照组降低明显($P < 0.01$);治疗 6 个月后,治疗组患者双侧颈动脉 IMT 明显降低及颈动脉斑块面积明显缩小,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 脑心通胶囊能有效降低 ACS 患者血清 hs-CRP 水平、改善颈动脉内膜状态、稳定颈动脉斑块,这可能是其治疗 ACS 的作用机理之一。

[关键词] 脑心通胶囊;急性冠脉综合征;颈动脉斑块;超敏 C 反应蛋白

Effect of Naoxintong Capsule on the Carotid Plaque and Serum Hypersensitive C-reactive Protein of the Patients with Acute Coronary Syndrome

ZHANG Zhicheng¹, LIU Jianhua², LIN Zhenqi¹, WANG Xiang¹

(Shaoxing Hospital, China Medical University, Zhejiang 312030)

ABSTRACT **Objective** To study the functional mechanism of Naoxintong Capsule (Capsule for cerebral and heart diseases) on acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Totally 105 ACS patients diagnosed with coronary angiography were randomized into a treatment group (55 cases), and a control group (50 cases). The control group was treated routinely with western medicine while the treatment group treated with Naoxintong Capsule, 2 capsules each time, 3 times a day, in addition to the routine western medicine. Before and 4 weeks after treatment, the serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) was measured. Before and six months after treatment, changes of carotid intima-media thickness (IMT) and carotid plaque were examined with Color Doppler Ultrasonography. **Results** Four weeks after treatment, the hs-CRP level in the treatment group was significantly lowered than before treatment, and the effect was more significant than that of the control group ($P < 0.01$). Six months after treatment, the IMT of the carotid of both sides was significantly lowered and the size of carotid plaque became significantly smaller, showing a significant difference from before treatment and the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Naoxintong Capsule is effective in lowering the level of hs-CRP, improving the status of carotid intima, and stabilizing the carotid plaque, which is possibly one of the functional mechanisms in the treatment of ACS patients.

Key Words Naoxintong Capsule (Capsule for cerebral and heart diseases); Acute coronary syndrome; Carotid plaque; Hypersensitive C-reactive protein

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)不稳定斑块的破裂导致冠状动脉内血栓形成被认为是大多数急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病的主要原因^[1]。而炎症在动脉粥样硬化及其并发症的一系列变化中起了关键作用,特别是炎症标记物超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的血浆浓度被作为预测未来心血管事件出现的标记物^[2]。颈动脉内膜—中膜厚度(Intima-media thickness, IMT)增厚是颈动脉粥样硬化(CAS)的早期指征^[3]。脑心通胶囊是一种中药复方制剂,广泛应用于心脑血管疾病。本研究旨在通过观察脑心通胶

囊对 ACS 患者颈动脉斑块和血清 hs-CRP 的影响,探讨其治疗 ACS 的可能作用机理。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

参照文献[4]将 ACS 分为急性心肌梗死(AMI)及不稳定型心绞痛(UAP),其中 AMI 又分为 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高的心肌梗死(NSTEMI)。

1.2 纳入标准

近 1 周内发生静息性心绞痛;最后一次心绞痛发生在入院前 48h 内;有基础冠心病证据(至少有下列一项):①症状发生时伴缺血性心电图改变;②既往有心

肌梗死病史、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)史、冠状动脉旁路移植(CABG)史;③冠状动脉造影(CAG)确诊为冠心病;④既往运动负荷试验证实有缺血性心电图改变。

1.3 排除标准

新发完全性左束支传导阻滞(LBBB)者;合并严重高血压病、糖尿病、脑血管意外、甲状腺疾病和严重肝肾疾病、肿瘤或免疫系统疾病者;近期内服用抗生素、非甾体类消炎药、调脂药物以及糖皮质激素者。

1.4 一般资料

选择 2005 年 5 月~2009 年 5 月在中国医科大学绍兴医院心血管内科治疗的 105 例临床诊断为 ACS 的患者,其中男 65 例,女 40 例,年龄 60~82 岁。并依据患者住院先后顺序采用随机数字表法分为治疗组 55 例与对照组 50 例。治疗组男 29 例,女 26 例;平均年龄(65.4 ± 4.6)岁;平均心率(103 ± 20)次/min;其中 UAP 30 例,NSTEMI 16 例,STEMI 9 例;泵衰竭(Killip 分级)^[5]:Ⅱ级 4 例,Ⅲ级 1 例。对照组男 27 例,女 23 例;平均年龄(65.8 ± 4.3)岁;平均心率(102 ± 21)次/min;UAP 29 例,NSTEMI 14 例,STEMI 7 例;泵衰竭(Killip 分级):Ⅱ级 3 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予单硝酸酯异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司生产,国药准字 H10940039)每次 20mg,每日 2 次口服;倍他乐克片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H32025390)每次 25mg,每日 2 次口服;拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 H20050059)每次 100mg,每晚 1 次口服;安博维片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字 H20040494)每次 150mg,每日 1 次口服。治疗组在对照组基础上加用脑心通胶囊[0.4g/粒,咸阳步长制药有限公司,国药准字 Z20025001;主要成分:黄芪、丹参、当归、川芎、赤芍、红花、乳香(炙)、没药(炙)、桂枝、全蝎、地龙、水蛭],每次 2 粒,每日 3 次口服。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 患者治疗前后血清 hs-CRP 含量的测定 患者分别于入院后第 2 天和治疗 4 周后空腹抽取静脉血 10ml,3500r/min 离心 3min,分离血浆,−70℃冰箱保存待测。用日本奥林巴斯 AU 5400 大型全自动生化分析仪测定 hs-CRP,试剂盒由芬兰 Orion Diagnostica 公司提供。

2.2.2 患者治疗前后颈动脉检测 两组患者均于入

院当天用彩色多普勒超声检测颈动脉并于治疗 6 个月后复检 1 次,应用飞利浦 IE33 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 7.5MHz,取样容积 2.0mm,检查颈总动脉、颈总动脉分叉处和颈内动脉。观察颈动脉后壁 IMT、管壁内膜情况、有无斑块及形态。根据 Salcumi 等^[6]的标准以颈动脉 IMT 局部增厚超过 1.2mm 界定为动脉粥样硬化斑块形成,IMT ≤ 0.9 mm 为正常;1.0~1.2mm 为颈动脉内膜增厚。检出斑块形态、大小参照华盛顿大学颈动脉粥样硬化斑块的超声分级^[7]:0 级为无斑块;1 级为单侧斑块 ≤ 2.0 mm;2 级为单侧斑块 > 2.0 mm 或双侧均有斑块且其中至少一侧斑块 ≤ 2.0 mm;3 级为双侧斑块均 > 2.0 mm。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件,各组数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后血清 hs-CRP 比较

表 1 示,两组治疗前比较,血清 hs-CRP 含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后 hs-CRP 均明显降低($P < 0.01$),并且治疗组较对照组降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后血清 hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	55	5.2 ± 1.2
	治疗 4 周后	55	$3.1 \pm 1.3^{* \Delta}$
对照组	治疗前	50	4.9 ± 1.3
	治疗 4 周后	50	$4.3 \pm 1.3^{*}$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后颈动脉 IMT 比较

表 2 两组患者治疗前后颈动脉 IMT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IMT(mm)
治疗组	治疗前	55	1.155 ± 0.234
	治疗 6 个月后	55	$0.825 \pm 0.245^{* \Delta}$
对照组	治疗前	50	1.142 ± 0.245
	治疗 6 个月后	50	$0.995 \pm 0.214^{*}$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 示,两组治疗前比较,颈动脉 IMT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后 IMT 较治疗前明显降低($P < 0.01$),并且治疗组较对照组降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后颈动脉斑块比较

治疗前治疗组 0 级斑块 13 例,1 级斑块 15 例,2

级斑块 20 例, 3 级斑块 7 例; 对照组 0 级斑块 13 例, 1 级斑块 14 例, 2 级斑块 17 例, 3 级斑块 6 例; 两组比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组 0 级斑块 19 例, 1 级斑块 23 例, 2 级斑块 10 例, 3 级斑块 3 例; 对照组 0 级斑块 16 例, 1 级斑块 17 例, 2 级斑块 13 例, 3 级斑块 4 例。两组治疗后比较, 颈动脉 2 级和 3 级斑块明显减少 ($P < 0.05$), 并且治疗组减少更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 讨论

动脉粥样硬化是一种全身性的疾病, 颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有着共同的病理生理学基础和危险因素, 颈动脉斑块可以作为冠状动脉粥样硬化的窗口, 颈动脉 IMT 增加可作为预测心血管患病及死亡率的独立危险因素^[8-11]。hs-CRP 为全身炎症反应的非特异性标志, 在预测斑块稳定性上有较高的准确性和敏感性, 认为与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病的发生发展和预后有着密切关系, 是心血管疾病一个独立的危险预报因子^[12]。

本研究资料显示, ACS 患者血清 hs-CRP 水平明显增高, 提示 ACS 患者存在着内皮细胞功能失调和冠状动脉血管的炎症反应。如果能阻断冠状动脉粥样斑块及其周围的炎症反应和脂质过氧化, 恢复内皮细胞功能, 可使斑块趋于稳定, ACS 发生率会明显减少^[13]。

脑心通胶囊中黄芪有补气开阳、益卫解表、利水消肿、养血安神之功效; 丹参、红花有活血祛瘀、凉血消肿、养血安神之功效; 当归、川芎、赤芍清热凉血、祛瘀止痛、补气活血行气; 乳香、没药活血止痛、消肿生肌; 桂枝、地龙清热熄风、温阳通经、利尿通络, 全蝎、水蛭有破血逐瘀、熄风止痉、解毒散结、通经止痛、化瘀通络之功效。研究结果显示, ACS 患者经脑心通胶囊治疗 4 周后, 其血浆中的 hs-CRP 显著低于治疗前水平及对照组水平 ($P < 0.01$), 表明脑心通胶囊可能具有抑制血小板活化, 减少血小板的黏附和聚集作用, 从而抑制冠状动脉血管的炎症反应, 恢复内皮细胞功能, 可使斑块趋于稳定, 进而降低 ACS 发生率。脑心通胶囊治疗 6 个月后, 双侧颈动脉内膜厚度明显降低及颈动脉斑块面积明显缩小, 且优于对照组 ($P < 0.01$), 表明脑心通胶囊具有较强的对抗 AS 作用, 降低颈动脉内膜厚度, 减少或消退颈动脉斑块大小和厚度, 从而在一定程度上可阻断和逆转颈动脉粥样斑块。

综上所述, 脑心通胶囊对 ACS 患者具有降低 hs-CRP 水平、抑制血管的炎症反应, 降低颈动脉内膜厚度, 减少颈动脉粥样斑块的大小和厚度, 阻断和逆转颈动脉粥样斑块, 对改善 ACS 病情的发生、发展具有重

要的临床意义。

参考文献

- [1] 李崇剑, 高润霖, 杨跃进, 等. 易损斑块的病理生理机制及其检测的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(6): 570 - 572.
- [2] 裴志勇, 孙志军, 郭军, 等. C 反应蛋白在急性冠脉综合征预后中的价值[J]. 中华新医学, 2002, 3(7): 599 - 600.
- [3] Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(3): 367 - 371.
- [4] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina)[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 970 - 1062.
- [5] 王占启, 傅向华, 马宁, 等. 急性心肌梗死后不同 Killip 分级患者直接冠状动脉介入治疗与溶栓治疗临床疗效的对比研究[J]. 中国急救医学, 2007, 27(4): 295 - 298.
- [6] Salcuni M, Di Lazzaro V, Di Stasi C, et al. The role of Doppler US in the study of carotid system[J]. Rays, 1995, 20(4): 406 - 425.
- [7] 朱世明, 关玉庆, 王磊. 高血压患者颈动脉超声与循环动力学的关系[J]. 中国超声医学杂志, 2002, 18(8): 586 - 588.
- [8] Seo Y, Watanabe S, Ishizu T, et al. Echolucent carotid plaques as a feature in patients with acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2006, 70(12): 1629 - 1634.
- [9] Giansante C, Fiotti N, Di Chiara A, et al. In-hospital outcome of patients with acute coronary syndrome: relationship with inflammation and remodeling markers[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2007, 8(8): 602 - 607.
- [10] Jahn J, Hellman I, Maass M, et al. Time-dependent changes of hs-CRP serum concentration in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. Herz, 2004, 29(8): 795 - 801.
- [11] 中华心血管病杂志编辑委员会血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 169 - 173.
- [12] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein [J]. Circulation, 1999, 100(3): 230 - 235.
- [13] Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening[J]. Clin Chem, 2001, 47(1): 28 - 30.

(收稿日期: 2009-08-11, 修回日期: 2009-09-28)

[编辑: 邓 媛]