

复方三七当归制剂对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响

陈国华 王春光 马洪胜 王晓筱*

潍坊市人民医院健康管理和体检中心、超声科、保健科,山东省潍坊市奎文区广文街 151 号,261041)

* 通讯作者: wfwxx@163.com, (0536)8192653

[摘要] 目的 探讨复方三七当归制剂干预颈动脉粥样硬化(CAS)及其对斑块稳定性的影响。方法 将 104 例 CAS 患者随机分为复方组 39 例、他汀组 34 例及对照组 31 例,分别应用复方三七当归粉剂、阿托伐他汀片及安慰剂治疗 1 年;应用高分辨率超声观察治疗前后各组颈动脉内膜中层厚度(IMT),斑块数目及 Crouse 积分。结果 治疗后复方组、他汀组 IMT 及 Crouse 积分较治疗前均有明显减低($P<0.05$),对照组治疗后无明显变化($P>0.05$);复方组与他汀组治疗后 IMT、Crouse 积分组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而与对照组比较均明显降低($P<0.05$)。治疗后复方组及他汀组不稳定斑块数目较治疗前均有明显减少($P<0.05$),对照组治疗后无明显变化($P>0.05$);复方组与他汀组治疗后不稳定斑块数目比较差异无统计学意义($P>0.05$),而与对照组治疗后比较明显减少($P<0.05$)。治疗后复方组有 3 例出现便溏,2 例出现恶心,停药后症状消失。结论 复方三七当归制剂治疗 CAS 疗效确切,对不稳定性斑块有显著的逆转作用。

[关键词] 颈动脉粥样硬化;斑块稳定性;复方三七当归制剂;阿托伐他汀

Effect of Compound Notoginseng and Angelica Preparation on the Carotid Atherosclerosis and Plaque Stability

CHEN Guohua, WANG Chunguang, MA Hongsheng, WANG Xiaoxiao

(The People's Hospital of Weifang City, Shandong Province 261041)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Compound Notoginseng and Angelica Preparation (CNAP) on the carotid atherosclerosis (CAS) and plaque stability. **Methods** Totally 104 CAS patients were randomized into the CNAP group (39 cases), atorvastatin group (34 cases) and control group (31 cases). CNAP, atorvastatin and placebo was given to three group respectively for 1 year. High resolution ultrasound was used to observe the intima-media thickness (IMT) of carotid, the number of plaque and Crouse scores. **Results** The IMT and Crouse integral significantly decreased in the CNAP group and atorvastatin group after treatment ($P<0.05$), and no obvious change was found in the control group after treatment ($P>0.05$). There was no significant difference in IMF and Crouse between the two treated groups ($P>0.05$), but the decrease was significant as compared with the control group ($P<0.05$). The numbers of unstable plaque significantly decreased in the CNAP group and atorvastatin group after treatment ($P<0.05$), with no significant difference between two groups ($P>0.05$). There was no obvious change in number of unstable plaque in the control group after treatment. The difference in reduction of the number of unstable plaque between the control group and the treated groups was significant ($P<0.05$). There were 3 cases of loose stools and 2 cases of nausea in the CNAP group after treatment, but the symptoms disappeared after drug withdrawal. **Conclusion** CNAP is effective for CAS with a significant role in the reversal of the unstable plaque.

Keywords carotid atherosclerosis; plaque stability; Compound Notoginseng and Angelica Preparation; atorvastatin

颈动脉粥样硬化(CAS)反映全身动脉粥样硬化的程度,研究认为 CAS 与冠心病和脑卒中存在着密切的相关性^[1-2],及时对 CAS 斑块进行治疗,对预防冠心病及脑卒中发生具有重要意义。我们应用复方三七当归制剂治疗 CAS,观察其对动脉粥样硬化斑块的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准:参照文献^[2-3]有关标准。内膜中层厚度(IMT)及斑块情况:以 $1.2\text{mm} \geq \text{IMT} \geq 1.0\text{mm}$ 作为增厚标准,局部 IMT 增厚超过 1.2mm

则作为硬化斑块。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[3],均属于血瘀证。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合西医诊断标准;中医辨证属于血瘀证;甘油三酯(TG) $\geq 150 \text{ mg/dl}$ (1.7mmol/L);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低:男性 $< 40\text{mg/dl}$ (0.9mmol/L),女性 $< 50\text{mg/dl}$ (1.1mmol/L);血浆低密度脂蛋白 $2.5 \sim 6.7\text{mmol/L}$;经超声诊断为 CAS;年龄 $51 \sim 75$ 岁;签署知情同意书。

排除标准:高血压合并有严重靶器官损害,或合

并严重心、脑、肾脏病变者;过敏体质或对两种及两种以上食物或药物过敏者,含碘造影剂过敏者;糖尿病、继发性高血压、顽固性高血压、继发性高脂血症者;合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,丙氨酸氨基转移酶(ALT)超过正常值 1 倍以上者,肌酐(Cr)异常者,精神病患者;急性及陈旧性心肌梗死、心力衰竭(NYHA III-IV 级)、脑梗死的患者;近 1 个月内参加其他临床试验者。

1.3 一般资料

104 例患者均来自潍坊市人民医院健康管理和体检中心,采用随机数字表法分为复方组 39 例、他汀组 34 例和对照组 31 例。复方组中男 21 例,女 18 例;年龄 51~74 岁,平均(62.23±8.12)岁;病程 2~24 年,平均(8.50±3.10)年。他汀组中男 19 例,女 15 例;年龄 52~72 岁,平均(61.97±6.91)岁;病程 3~22 年,平均(8.10±2.80)年。对照组中男 16 例,女 15 例;年龄 51~70 岁,平均(62.62±8.67)岁;病程 3~21 年,平均(9.20±3.50)年。各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

复方组:给予复方三七当归粉剂早晚各 1 包(每包 6.5g,含当归颗粒 1.5g,华润三九医药股份有限公司生产,批号 1104141S;三七粉 5g,亳州中药饮片厂,批号 201003160)。他汀组:给予阿托伐他汀片每次 20mg(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20030048),每晚 1 次。对照组:给予安慰剂 20mg(每片 20mg,主要成分为淀粉,吉林省集安益盛药业股份有限公司,批号 041102)早晚各 1 次。各组均连续用药 1 年后观察疗效。

2.2 观察指标和方法

超声检查应用美国 GE 公司 LOGIQS6 型彩色多普勒超声诊断仪,浅表线阵探头,中心频率 7.5MHz。观察指标包括各组治疗前后 IMT、斑块积分变化以及稳定斑块和不稳定斑块的数目变化情况。

斑块积分:采用 Crouse 积分^[4],不测量每个斑块的长度,以每条血管各个斑块最大厚度之和作为该血管的斑块积分,以双侧颈动脉积分之和作为每个患者的斑块积分。斑块分型:根据粥样硬化斑块的超声图像特点分为扁平斑块、软斑块、硬斑块及溃疡斑块 4 型。扁平斑表现为内膜局部隆起或弥漫性增厚,表面光滑,内呈均匀的低回声。软斑表现为突

入到管腔内的混合性回声或弱回声型斑块表面光滑。硬斑为斑块回声强,后方有明显的声影或声衰减,但斑块表面较光滑。溃疡斑斑块表面不光滑,形态不规则,扁平斑及硬斑为稳定型斑块,软斑及溃疡性斑块为不稳定性斑块。

2.3 统计学方法

应用统计软件 SPSS11.5,计数资料应用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 F 检验。

3 结果

3.1 各组治疗前后 IMT 及 Crouse 积分比较

表 1 示,各组治疗前 IMT 及 Crouse 积分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后复方组、他汀组 IMT 及 Crouse 积分较治疗前均有明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗后无明显变化($P>0.05$);复方组与他汀组治疗后 IMT、Crouse 积分比较差异无统计学意义($P>0.05$);而与对照组治疗后比较均明显降低($P<0.05$)。

表 1 各组治疗前后 IMT 及 Crouse 积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IMT(mm)	Crouse 积分
复方组	治疗前	39	1.095±0.078	4.715±3.691
	治疗后	39	0.968±0.143*△	3.220±2.522*△
他汀组	治疗前	34	1.086±0.083	4.415±3.334
	治疗后	34	0.999±0.144*△	3.196±2.316*△
对照组	治疗前	31	1.108±0.077	4.393±3.892
	治疗后	31	1.060±0.125	4.522±3.617

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3.2 各组治疗前后不稳定斑块数目比较

表 2 示,各组治疗前不稳定斑块数目比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后复方组及他汀组不稳定斑块数目较治疗前均有明显减少($P<0.05$),对照组治疗后无明显变化($P>0.05$);复方组与他汀组治疗后不稳定斑块数目组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),而与对照组治疗后比较明显减少($P<0.05$)。

表 2 各组治疗前后不稳定斑块数目比较(个)

组别	时间	例数	稳定斑块数	不稳定斑块数
复方组	治疗前	39	39	49
	治疗后	39	46	30*△
他汀组	治疗前	34	35	33
	治疗后	34	41	20*△
对照组	治疗前	31	31	39
	治疗后	31	32	37

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3.3 不良反应

各组患者治疗前后血、尿、便常规及肝肾功能检测未见异常。治疗后复方组有 3 例出现便溏, 2 例出现恶心, 停药后症状消失。

4 讨论

动脉粥样硬化是全身动脉广泛受累并影响全身多处血管床的系统性疾病, 可导致心肌梗死、脑梗死及肢端动脉闭塞。颈动脉内—中膜增厚是动脉早期硬化的标志, 颈动脉内膜粗糙、不光滑是动脉粥样硬化的早期改变, 进一步导致粥样斑块发生^[5]。有学者^[6-7]将动脉粥样硬化的斑块分为软斑、硬斑、扁平斑和混合斑, 扁平斑、硬斑为稳定性斑块不易脱落, 软斑和混合斑容易脱落, 特别在表面不光滑、形态不规则时, 在血流冲击下易于破裂、出血或局部形成血栓或脱落栓子, 最终导致脑梗死或短暂性缺血发作的发生。因此对 CAS 进行干预治疗, 延缓甚至消减内膜中层的增厚, 消退斑块及改善斑块的稳定性, 对预防心脑血管疾病有重要的意义。

研究认为, 阿托伐他汀类药物对 CAS 有显著的疗效, 但也有较多的副作用^[8]。中药能明显改善颈动脉内膜—中层厚度, 缩小斑块的体积, 消减、抑制或稳定动脉粥样硬化斑块, 对于 CAS 有明显的疗效^[9], 且主要为活血化瘀类药物, 这是因为在 CAS 形成中, 血小板聚集、血栓形成、平滑肌细胞增殖与迁移等过程, 均与中医的“血症”有内在关联。因此活血化瘀法是中药治疗 CAS 的主要手段, 且相比阿托伐他汀类药物, 中药具有价格低廉、副作用少的优点。三七的有效成分三七总皂苷具有稳定斑块的作用, 能显著降低斑块中脂质含量和斑块的纤维帽厚度, 降低内膜、中膜厚度, 影响斑块中基质金属蛋白酶 2(MMP-2) 和血管内皮生长因子(VEGF) 的表达^[10]。同时可明显抑制高脂血清刺激的动脉平滑肌细胞增殖, 减轻有害因子对内皮细胞的损伤; 抑制血小板聚集, 改善血液高凝、高黏状态, 减少血栓形成^[11]。当归对氧化修饰的低密度脂蛋白、丙二醛有抑制作用^[12], 其有效成分阿魏酸可清除自由基、减轻膜脂质过氧化、提高抗氧化酶活性、降低内皮素水平, 保护内皮细胞免受自由基的损伤, 从而起到稳定斑块的作用^[13]。本次临床研究表明, 复方三七当归制剂可明显降低患者 IMT、斑块积分及不稳定性斑块数目, 与阿托伐他汀疗效相当。复方三七当归制剂对 CAS 有明显的临床价值, 尤其对不稳定性斑块

有显著的稳定作用。

参考文献

- [1] Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2005, 179(2): 311—316.
- [2] 贺庆红, 李治安, 章新新, 等. 应用彩色多普勒超声初步探讨脑梗死与颈动脉粥样硬化病变的关系[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(12): 1679—1681.
- [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—275.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 383—385.
- [5] Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging(EVA) Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996, 16(2): 310—316.
- [6] 朱双根, 朱幼玲, 唐发霞, 等. 颈动脉斑块与缺血性脑血管病及危险因素的关系[J]. 临床超声医学杂志, 2007, 9(4): 220—223.
- [7] 钱建林. 脑梗塞患者颈动脉粥样硬化斑块特点及其与高血压高血脂的关系探讨[J]. 超声临床杂志, 2005, 12(3): 5—8.
- [8] 翟万庆, 宋丽艳, 何晓燕, 等. 阿托伐他汀钙联合抗血小板药对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块临床研究[J]. 中风与神经病杂志, 2009, 22(1): 836—840.
- [9] 李富玉, 李军艳, 许彦来, 等. 解毒活血法治疗颈动脉粥样硬化斑块临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 42—43.
- [10] 袁志兵, 李晓辉, 李淑慧. 三七总皂苷对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 中国天然药物, 2006, 4(1): 62—65.
- [11] 周晓慧, 周晓霞, 杨鹤梅. 三七总皂苷防治动脉粥样硬化的进展[J]. 承德医学院学报, 2003, 20(4): 350—352.
- [12] 陈咸川, 杨宏杰, 陈士明. 单味当归抑制低密度脂蛋白氧化的方法研究和临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15(4): 25—27.
- [13] 杨艳秋, 杨伟民, 曹淑杰. 当归活性成分阿魏酸钠干预老年冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛患者血液抗氧化能力和保护内皮细胞功能[J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 101—103.

(收稿日期: 2012—05—25; 修回日期: 2012—07—20)

[编辑: 叶 晨]