

· 临床 ·

复方芪麻胶囊对颈动脉粥样硬化斑块干预作用的机制

梁文坚^{1,2}, 王清海^{1,2*}

(1. 广东省第二中医院, 广州 510095; 2. 广州中医药大学第五临床医学院, 广州 510095)

[摘要] **目的:**通过观察复方芪麻胶囊治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床效果,探求其干预作用机制及安全性。**方法:**将80例颈动脉粥样硬化患者随机分为对照组和观察组,各40例。两组均给予阿托伐他汀钙片口服,观察组加用复方芪麻胶囊口服,共治疗6个月。比较两组治疗前后各项指标的变化以评估疗效;检测治疗前后双侧颈动脉内膜-中层厚度(IMT)和颈动脉斑块面积;检测治疗前后甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;检测治疗前后血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平;检测治疗前后血管内皮损伤指标一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),6-酮前列腺素 F_{1 α} (6-Reto-PGF_{1 α})水平;以及不良反应情况。**结果:**治疗后,观察组的总有效率为95.00%,显著高于对照组的82.50%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组双侧颈动脉斑块面积和IMT明显降低,治疗后的血脂水平(TC, TG, LDL-C)明显降低($P < 0.05$);血管内皮功能明显改善($P < 0.05$);炎症因子明显降低($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均无不良反应发生。**结论:**经过复方芪麻胶囊干预治疗颈动脉粥样硬化,颈动脉斑块面积显著缩小,IMT明显变薄,引起或加重颈动脉粥样硬化的各项实验室指标均明显改善;推测复方芪麻胶囊可能是通过降脂、抑制炎症反应、改善血管内皮功能等机制干预颈动脉粥样硬化斑块;其安全性良好。

[关键词] 复方芪麻胶囊;阿托伐他汀钙;颈动脉粥样硬化;斑块;安全性评价

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0189-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181819

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180629.1107.007.html>

[网络出版时间] 2018-06-29 19:53

Intervention Mechanism and Safety of Compound Qima Capsule on Carotid Atherosclerosis Plaques

LIANG Wen-jian^{1,2}, WANG Qing-hai^{1,2*}

(1. Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China;

2. The Fifth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the intervention mechanism and safety of compound Qima capsule in the treatment of carotid atherosclerosis plaques by observing its clinical efficacy. **Method:** Eighty patients with carotid atherosclerosis plaques were randomly divided into control group and treatment group (40 cases in each group). Patients in control group were treated with atorvastatin calcium tablets for 6 months. Patients in treatment group were additionally treated with compound Qima capsule for 6 months. The changes in the indicators were compared and the efficacy was assessed in both groups. Before and after treatment, thickness of carotid intima of the carotid artery (IMT) and atherosclerotic plaque area were detected by color Doppler ultrasound; levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-C (HDL-C) and low density lipoprotein-C

[收稿日期] 20180317 (004)

[基金项目] 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015145);广东省中医药局建设中医药强省专项(粤中医办函[2015]102号);广东省中医药局科研课题项目(20151010)

[第一作者] 梁文坚, 硕士, 副主任中医师, 从事心脑血管疾病的中医药防治及急诊医学的研究, Tel:020-83482759, E-mail: mankingliang@qq.com

[通信作者] *王清海, 硕士, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治心脑血管疾病, 尤其是高血压及动脉硬化的中医药研究, Tel:020-83592816, E-mail: Wqhai_282@sina.com

(LDL-C) were detected; level of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) and 6-ketone prostaglandin F1 α (6-Reto-PGF1 α) were detected. Levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) were also detected. In addition, adverse drug reactions were compared between two groups. **Result:** After treatment, the total effective rate in treatment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). By comparison with control group, the blood lipid levels and inflammatory factors in treatment group were significantly reduced ($P < 0.05$), vascular endothelial function was significantly improved ($P < 0.05$), bilateral carotid plaque area and carotid intima-media thickness were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$). There were no adverse drug reactions in both groups during the treatment. **Conclusion:** Compound Qima capsule can significantly decrease the bilateral carotid plaque area and carotid intima-media thickness, and improve the symptoms of carotid atherosclerosis with high safety for patients with carotid atherosclerosis plaques, and the mechanism may be related to regulating lipid metabolism, improving the endothelial function and anti-inflammatory response.

[**Key words**] compound Qima capsule; atorvastatin calcium; carotid atherosclerosis; plaque; safety evaluation

动脉粥样硬化是目前发病率和死亡率最高的疾病之一,主要危险因素有高血压、高血脂和大量吸烟等,严重威胁着人类健康。同时,颈动脉是动脉粥样硬化最常见的发病部位,颈动脉粥样硬化也是脑卒中和短暂性脑缺血发作的主要原因之一^[1]。因此,对颈动脉系统疾病不容忽视,其早期预防以及治疗是非常有必要的。对于颈动脉粥样硬化并斑块形成,但狭窄程度较轻,无任何临床症状的患者,首选口服药物治疗,主要为了稳定和缩小颈动脉斑块,避免或减少缺血性脑血管病的发生^[2]。目前采取的口服药物治疗主要是西药,包括他汀类、抗血小板类、抗氧化剂、烟酸、贝特类等,但是长时间使用上述药物,有可能引起很多药物不良反应,如肝毒性、肌肉毒性、胃肠道不适、皮下出血等,给疾病的预防带来不利。近年来,在中医药理论的指引下,大量研究者进行了中医药防治颈动脉粥样硬化的研究^[3-4],并取得可喜的成果;综合分析,中医药防治颈动脉粥样硬化的作用机制主要涉及到抑制炎症反应,降低氧化应激反应,保护血管内皮功能等,这为颈动脉粥样硬化的治疗提供更多途径^[5-7]。

中医古籍文献并无颈动脉粥样硬化的记载,但大多数现代中医文献中,均认为与眩晕、头痛、中风等相关,为有形之邪,多因痰浊、瘀血交织而致,病因复杂。因此,治疗主要以理气活血、化痰通络等药物为主^[8-9]。复方芪麻胶囊是王清海教授组织开展高血压病中医药治疗的系统研究中,依据岭南气候多湿夹热的特点,参照《医学心悟》及《脾胃论》对“半夏白术天麻汤”的论述进行加减化裁而研发出来的中药复方制剂,由黄芪、天麻、茯苓、泽泻、半夏、化橘

红、川芎 7 味中药经水煎浓缩制备而成,诸药合用,共奏益气补肾、化痰活血之功,正符合《丹溪心法·头眩》“头眩,痰,夹气虚并火。治痰为主,夹补药及降火药”的治疗原则^[10]。广东省第二中医院在应用复方芪麻胶囊治疗高血压患者的过程中,发现高血压合并颈动脉粥样硬化并斑块形成的患者,在服用复方芪麻胶囊半年后,复查颈动脉彩超时,双侧颈动脉内膜-中层厚度(IMT)及颈动脉斑块均有不同程度的改善,部分患者的斑块甚至消失,但有关复方芪麻胶囊是否具有治疗颈动脉粥样硬化斑块的作用,目前研究较少。本研究通过观察复方芪麻胶囊治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床效果,从患者的内皮损伤、脂质代谢异常、炎症反应等多方面探讨其作用机制和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在广东省第二中医院内科门诊或住院治疗,并符合纳入标准的患者 80 名。采用随机平行对照方法,将患者随机分为对照组和观察组,各 40 例。患者年龄、性别、病程时间、合并病史等比较,无统计学差异,具有可比性,并通过广东省第二中医院医学伦理委员会审查。见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 ①颈动脉血管超声检查诊断颈动脉粥样硬化斑块形成标准^[11],检测 IMT 及斑块性状,常规检测双侧颈总动脉分叉 1~2 cm 及颈内、外动脉分叉 1 cm 或者更远。②颈动脉粥样硬化的判定标准^[11],正常为 $IMT < 1.0 \text{ mm}$;颈动脉粥样硬化为 $1.0 \text{ mm} \leq IMT < 1.2 \text{ mm}$;颈动脉粥样硬化斑块为

表 1 两组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别/例		年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	病程($\bar{x} \pm s$) /年	合并疾病/例		
	男	女			高血压	高血糖	冠心病
对照	23	17	62.54 ± 7.43	5.7 ± 1.76	17	8	9
观察	22	18	64.74 ± 8.01	6.0 ± 1.46	15	10	11

IMT ≥ 1.2 mm。

1.2.2 中医诊断 参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]和《中医内科学》^[13]关于眩晕、头痛等病的相关标准,制定颈动脉粥样硬化气虚痰瘀证的临床证候及舌脉象诊断标准,眩晕时作,头痛隐隐,动则加重,遇劳则发;或头如裹、头痛如刺,或伴神疲乏力、气短懒言、自汗、面色晄白,健忘、耳鸣、失眠,口淡、食少;舌淡暗或胖或紫暗,边有齿印或有瘀斑,或舌下静脉充盈、瘀曲,苔薄白或腻;脉弦细涩或细弱无力或滑。

1.3 伦理审查 遵照赫尔辛基宣言及“涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)”,并通过广东省第二中医院医学伦理委员会审查。

1.4 纳入标准 ①颈动脉彩超提示确诊存在颈动脉斑块者 IMT ≥ 1.2 mm;②患者知情同意,签署知情同意书,并有较好的依从性;③年龄 40 ~ 75 周岁,男女不限;④随访时间 ≥ 6 月。

1.5 排除标准 ①对他汀类药物过敏者;②恶性肿瘤或急慢性肝、肾功能不全者;③特征人群(孕妇、哺乳期、高龄、精神病、病情危笃或疾病晚期)。如样本选择时正接受药物治疗,经洗脱期后符合纳入标准,不视为排除病例。

1.6 治疗方法 两组患者均给予原有病证的治疗,如降压、降糖、抗血小板聚集等常规治疗^[14]。

1.6.1 对照组 对照组患者在常规基础上给予阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408)口服,20 mg·d⁻¹,1 次/晚,疗程 6 个月。

1.6.2 观察组 观察组患者在常规基础上给予阿托伐他汀钙及复方芪麻胶囊(广东省第二中医院院内制剂,粤药制字 Z20071350),阿托伐他汀钙治疗同对照组,复方芪麻胶囊治疗 2 粒/次,3 次/d,疗程 6 个月。

1.7 观察指标

1.7.1 彩色多普勒超声检测 IMT,颈动脉粥样硬化斑块面积 于治疗前和治疗后,采用 HD15 型彩色多普勒超声显像仪(荷兰 Philips 公司),探头频率

7.5 MHz,检查一侧颈动脉时头偏向对侧约 45°,分别检查左右颈动脉。探头沿颈动脉走向,自下向上作连续纵、横切面扫查。检测 IMT,颈动脉粥样硬化斑块面积。

1.7.2 血脂分析指标 在治疗前、治疗 6 个月后,取患者晨起空腹 8 h 后静脉血 3 mL 于干燥管,室温静置 30 min,3 000 r·min⁻¹,离心 8 min,采用 Roche Cobas C 702 型全自动生化分析仪(美国罗氏公司)检测 2 组患者的总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),试剂盒购自罗氏诊断产品上海有限公司,批号分别为 REF05168538190,05171407190,07005768190,05168805190。

1.7.3 内皮损伤指标检测 治疗前、治疗 6 个月后,取患者的外周血,分离上层血清冷冻。采用酶联免疫吸附法检测内皮功能指标一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),6-酮前列腺素 F1α(6-Reto-PGF1α)的含量,试剂盒购自天津安诺瑞康生物技术有限公司,批号分别为 LOT562180117,680180117,574380117。

1.7.4 炎症因子指标 治疗前、治疗 6 个月后,取患者的外周血,分离上层血清冷冻。采用酶联免疫吸附法检测炎症因子指标白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子-α(TNF-α),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)含量,试剂盒购自天津安诺瑞康生物技术有限公司,批号分别为 LOT374180117,371180117,366180117。

1.7.5 中医疗效判断 根据《中药新药临床研究指导原则》^[12]中关于临床症状疗效判定标准的判定,临床症状(头晕、头痛、耳鸣、健忘等)消失为临床症状痊愈;症状明显好转为显效;症状减轻为有效;症状无变化或有新的症状出现为无效。临床有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.7.6 安全性指标 治疗前、治疗 6 月后各检测一次血常规、尿常规、肝肾功能,及时观察和详细记录不良反应的发生,包括发生时间,症状体征,持续时间,相关检查指标,事件处理方法及结果。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析进行多组间比较,计数资料用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者一般临床疗效比较 与对照组(82.5%)比较,治疗后观察组的临床总有效率(95.0%)明显升高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
对照	3	16	14	7	33(82.5)
观察	4	18	16	2	38(95.0) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后颈总动脉超声检测结果比较 治疗前,两组 IMT,斑块面积比较无统计学差异。与本组治疗前比较,对照组和观察组治疗后 IMT,斑块面积明显减小($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,观察组 IMT,斑块面积明显减小($P < 0.05$),表明观察组在缩小 IMT,缩小斑块面积方面疗效优于对照组,见表 3。

表 3 两组患者治疗前后颈总动脉超声检测结果比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of ultrasonic examination results of common carotid artery before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	IMT/mm	斑块面积/mm ²
对照	治疗前	1.25 ± 0.25	17.82 ± 8.35
	治疗后	1.00 ± 0.16 ¹⁾	14.37 ± 7.38 ¹⁾
观察	治疗前	1.27 ± 0.30	17.94 ± 6.95
	治疗后	0.89 ± 0.27 ^{1,2)}	12.68 ± 5.74 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4~6 同)。

2.3 两组患者治疗前后内皮功能指标比较 治疗前,两组血清中内皮功能指标 NO, ET-1, 6-Reto-PGF1 α 含量无统计学差异。与本组治疗前比较,两组治疗后血清中 ET-1 含量明显降低,NO, 6-Reto-PGF1 α 含量明显升高($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,观察组 ET-1 含量明显降低,NO, 6-Reto-PGF1 α 含量明显升高($P < 0.05$),见表 4。

表 6 两组患者治疗前后血脂比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 6 Comparison of blood lipids before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	TC	TG	LDL	HDL
对照	治疗前	6.04 ± 0.48	2.01 ± 0.29	3.81 ± 0.69	1.07 ± 0.34
	治疗后	5.31 ± 0.41 ¹⁾	1.66 ± 0.55 ¹⁾	3.05 ± 0.38 ¹⁾	1.40 ± 0.26 ¹⁾
观察	治疗前	6.02 ± 0.66	1.97 ± 0.47	3.78 ± 0.33	1.04 ± 0.27
	治疗后	4.39 ± 0.32 ^{1,2)}	1.34 ± 0.47 ^{1,2)}	2.29 ± 0.50 ^{1,2)}	1.39 ± 0.61 ¹⁾

2.6 两组不良反应 两组血尿常规、肝肾功能检测,两组均未见明显变化;两组患者治疗期间均未发现与药物相关的不良反应。提示复方芪麻胶囊在

表 4 两组患者血清中内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison of serum endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	NO / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	6-Reto-PGF1 α / $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	50.21 ± 4.15	67.59 ± 9.67	58.11 ± 7.65
	治疗后	55.76 ± 3.45 ¹⁾	60.33 ± 8.30 ¹⁾	64.65 ± 8.43 ¹⁾
观察	治疗前	51.09 ± 5.30	68.23 ± 7.99	59.39 ± 8.48
	治疗后	60.37 ± 5.87 ^{1,2)}	54.78 ± 7.28 ^{1,2)}	70.16 ± 7.74 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平比较 治疗前两组患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平比较无统计学差异。与本组治疗前比较,治疗后两组患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平均明显降低($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,观察组血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平明显降低($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 IL-6, TNF- α 和 MMP-9 比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 5 Comparison of serum IL-6, TNF- α and MMP-9 levels before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	IL-6 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	19.32 ± 3.87	34.65 ± 5.88	210.32 ± 24.69
	治疗后	16.19 ± 2.25 ¹⁾	26.79 ± 4.96 ¹⁾	176.47 ± 19.73 ¹⁾
观察	治疗前	19.97 ± 3.41	33.87 ± 6.12	226.50 ± 29.23
	治疗后	13.36 ± 2.57 ^{1,2)}	22.19 ± 5.73 ^{1,2)}	108.43 ± 25.38 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 TC, TG, LDL, HDL 水平比较 治疗前两组患者血脂指标比较无统计学差异。与本组治疗前比较,两组患者 TC, TG, LDL 均明显降低, HDL 明显升高($P < 0.05$);与对照组比较,观察组 TC, TG, LDL 明显降低($P < 0.05$),见表 6。

治疗剂量下具有较高的安全性。

3 讨论

动脉粥样硬化是最常见的心脑血管疾病,是一

个以血管内皮细胞损伤为基础、以血管慢性炎症为特征的病理过程,常见病理变化是内膜增厚和粥样物质斑块形成。颈动脉粥样硬化被视为反映全身动脉粥样硬化的“窗口”,也是心脑血管疾病的独立危险因素,据 WHO 统计,全世界 1/3 的人死于动脉粥样硬化性心脑血管疾病,60% 的人患有动脉粥样硬化性的心脑血管疾病。动脉粥样硬化一般导致血管内膜增厚,管腔狭窄,最后引起血流速度及流量降低,而颈动脉是脑动脉的上源血管,一旦出现颈动脉粥样硬化并斑块形成,往往容易引起脑部供血不足,从而引发一系列脑血管疾病,而早期颈动脉粥样硬化往往没有特别明显的临床症状,疾病经常会被患者忽视而导致治疗不及时^[15]。因此,尽早对颈动脉粥样硬化进行治疗干预,则最大可能降低脑血管疾病的致死率和致残率。同时,通过对颈动脉粥样硬化程度的检测,可推测全身动脉粥样硬化的程度,给动脉粥样硬化相关的心脑血管疾病提供预警作用。

近年来,中医药治疗颈动脉粥样硬化已经是临床研究的热点之一,不少单味中药及复方中药能起到调节脂质代谢、抗氧化、保护血管内皮细胞和抑制平滑肌异常增生、抗炎、抗血小板聚集等作用,从而达到治疗目的。本文采用的复方芪麻胶囊,全方由黄芪、天麻、茯苓、法半夏、泽泻、橘红、川芎组成,方中黄芪大剂量应用,旨在补气以治本,故以为君药;茯苓健脾祛湿,半夏燥湿化痰、橘红理气化痰以治其标,用为臣药,天麻平肝潜阳、川芎理气活血、泽泻利水除湿,增强燥湿化痰之力,兼以通经活络,以为佐药,诸药合用,脾气健运,清阳得升,痰湿自除。药理研究表明其能增加血中 NO 浓度,发挥改善内皮依赖性舒张功能的作用,改善血管损伤。其中,黄芪多糖具有抗动脉粥样硬化的作用,其机制与抗氧化、保护血管内皮细胞有关。天麻具有增加脑血流量,抑制血小板聚集,改善脑部供血、供氧不足的作用。川芎具有抗血小板黏附聚集、改善血液黏稠度、抗血栓形成作用,能起到抗炎、稳定易损斑块的作用。茯苓具有降脂作用,有效干预动脉粥样硬化进程。由此可知,复方芪麻胶囊组方中具有多种抗动脉粥样硬化的有效物质。

多数研究认为脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素。由于血浆脂质水平升高促使大量脂质尤其是胆固醇进入动脉壁,并在局部沉积聚集,引起局部巨噬细胞和平滑肌细胞集结,这些细胞吞噬脂质后形成泡沫细胞,同时细胞合成间质增多,导致动脉粥样硬化病变形。尤其 LDL 在动脉粥样

硬化进展中扮演关键角色,也是降脂治疗、降低心脑血管疾病风险的主要干预靶点。且研究表明,在一个较宽的范围内,随 LDL-C 浓度升高,动脉粥样硬化危险呈对数级增加。本研究以中药复方芪麻胶囊干预治疗颈动脉粥样硬化斑块,通过检测干预后的血清 TC, TG, LDL-C 含量显著降低, HDL-C 显著升高。由此可以推测复方芪麻胶囊可能通过降低患者的血清 TC, TG, LDL-C 水平,抑制颈动脉粥样硬化斑块的进展。

内皮功能紊乱可引起动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等心脑血管疾病的发生,而内皮功能受损是动脉粥样硬化发病的首要环节,内皮损伤后,其下暴露的胶原诱导单核巨噬细胞、中性粒细胞聚集,同时激活血小板活性并加速其聚集,最终导致局部斑块形成。研究表明血管内皮功能与 IMT 密切相关,参与颈动脉粥样硬化的发生,且可反应颈动脉粥样硬化的严重程度。NO, 6-Reto-PGF1 α 是舒血管因子, ET-1 则具有缩血管因子,当血管内皮损伤发生后, NO, 6-Reto-PGF1 α 合成减少, ET-1 大量分泌,导致血管舒缩功能异常,内皮损伤进一步进展^[16-17]。本研究以中药复方芪麻胶囊干预治疗颈动脉粥样硬化斑块,通过检测干预后的 NO, 6-Reto-PGF1 α 含量显著升高, ET-1 含量显著减少;说明复方芪麻胶囊可能是通过保护血管内皮功能,减轻血管内皮损伤,是其减轻颈动脉粥样硬化病情的机制之一。

在动脉粥样硬化病变发生发展过程中,从脂质条纹到纤维斑块、粥样斑块,始终都有各种炎症细胞和大量的炎症介质的参与。斑块内的炎症反应起着核心因素的作用,炎症反应的激活是导致粥样硬化斑块不稳定的重要原因^[18-19]。其中 IL-6 由 B 细胞、淋巴细胞、单核细胞等产生的一种多功能细胞因子,是参与心血管病理的重要炎症因子; TNF- α 参与动脉粥样硬化斑块的炎症反应过程,影响斑块的形成、破裂,还能诱导 IL-6 的表达和释放,促进血栓形成,抑制脂蛋白酶的活性,阻碍脂质溶解,使其沉积于血管壁,促进血管壁的损伤及动脉粥样硬化形成; MMP-9 在血管新生、炎症反应、动脉粥样硬化形成和斑块的稳定性改变等过程中起着重要的作用。本研究以中药复方芪麻胶囊干预治疗颈动脉粥样硬化斑块,通过检测干预后的 IL-6, TNF- α , MMP-9 含量减少;说明复方芪麻胶囊可能是通过减轻斑块中的炎症反应的机制,延缓颈动脉粥样硬化斑块的进展。

综上所述,采用复方芪麻胶囊干预颈动脉粥样硬化斑块,能缩小斑块面积,使 IMT 变薄,其机制可能

与其能调节脂质代谢、改善内皮功能、抑制炎症反应有关,这些都有利于防止颈动脉粥样硬化的发生与发展。但目前,尽管有部分实验证实了少数中医药防治颈动脉粥样硬化的作用机制,但仍不够完善,需要继续深入研究其在分子生物学、基因层面的机制,明确中医药有效成分以及靶点和机制。

[参考文献]

[1] XU W, DENG Y Y, YANG L, et al. Metformin ameliorates the proinflammatory state in patients with carotid artery atherosclerosis through sirtuin 1 induction [J]. *Transl Res*, 2015, 166(5):451-458.

[2] 莫汉维. 颈动脉粥样硬化斑块药物治疗新进展[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(4):715-717.

[3] 殷春萍, 王长垠, 刘红霞, 等. 补肾活血法稳定颈动脉粥样硬化易损斑块临床观察[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(2):176, 201.

[4] 赵军, 张晋, 韩梅, 等. 益气活血化痰通络法治疗颈动脉粥样硬化疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(2):180-181.

[5] 钟伟, 王永刚, 于远望, 等. 中医药防治颈动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1):190-192.

[6] 周静, 王晓宇, 曾小兰, 等. 复方降脂胶囊对动脉粥样硬化大鼠血脂及炎性因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24):258-262.

[7] 利定建, 孟丽琴, 梁健. 颈动脉内膜中层厚度与血管内皮功能的相关性[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(6):593-595.

[8] 王宁, 郭建文. 颈动脉不稳定斑块及中医药干预治疗研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(9):108-110.

[9] 吴永刚, 王清海, 靳利利, 等. 复方芪麻胶囊对气虚痰浊型高血压患者血管内皮损伤相关因子的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1):86-88.

[10] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:78.

[11] 周永昌, 郭万血. 超声医学[M]. 5版. 北京:科学技术文献出版社, 2006:568.

[12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:376-385.

[13] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:256-269.

[14] 刘德祥, 王晶. 普罗布考、阿托伐他汀联合治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效观察[J]. *内科*, 2016, 11(1):13-15, 68.

[15] 高晓红. 彩色多普勒超声在症状性颈动脉硬化斑块狭窄风险的评价[J]. *当代医学*, 2017, 23(33):99-101.

[16] Kushima H, Mori Y, Koshibu M, et al. The role of endothelial nitric oxide in the anti-restenotic effects of liraglutide in a mouse model of restenosis [J]. *Card Diabetol*, 2017, 16(1):122-138.

[17] 李亚南, 刘小勇, 宋兆华. 益气活血通脉汤对糖尿病动脉硬化闭塞症患者炎症细胞因子及内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(10):193-199.

[18] 梁长在, 刘宏斌, 尹大一, 等. 颈动脉粥样硬化斑块炎性过程的无创影像学研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(3):277-279.

[19] 李启玉, 李芳, 徐丽, 等. 益气滋阴、活血通络方干预动脉粥样硬化相关炎性因子的表达[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(2):156-159.

[责任编辑 张丰丰]