

活血通脉片对颈动脉易损斑块的干预作用

黄群莲, 向淑利*, 胡运春, 陈永钧

(西南医科大学 附属医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨活血通脉片对颈动脉易损斑块硬化斑块厚度、稳定性的影响,并从抗血小板活化和抗炎反应方面探讨其作用机制。**方法:**将150例患者随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组口服拜阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d;阿托伐他汀钙片,10 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上加服活血通脉片,5片/次,3次/d。两组疗程均为4个月。采用彩色多普勒超声测量治疗前后颈动脉内膜中层厚度(IMT),采用Crouse斑块积分法计算双侧颈动脉斑块积分、测量颈总动脉收缩期最大血流速度(V_{max}),舒张期最小血流速度(V_{min}),阻力指数(RI)和搏动指数(PI);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;检测治疗前后血小板表面活性标志蛋白CD62p,CD63和糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体复合物水平;检测治疗前后高敏C-反应蛋白(hs-CRP),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;进行两组患者治疗前后血瘀证评分和安全性评价。**结果:**治疗后观察组IMT厚度低于对照组,斑块个数少于对照组,Crouse评分低于对照组($P < 0.01$);观察组 V_{max} , V_{min} 快于对照组,PI低于对照组($P < 0.01$);观察组TG,TC,LDL-C水平均低于对照组,HDL-C高于对照组($P < 0.01$);观察组CD62p,CD63和GPⅡb/Ⅲa受体复合物均低于对照组($P < 0.01$);观察组血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$);观察组患者血清hs-CRP,IL-6,TNF- α 和MMP-9水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**加服活血通脉片干预颈动脉易损斑块,能缩小斑块,使斑块厚度变薄,改善颈动脉血流,降低血小板活化程度和抗炎症反应,起到稳定斑块的作用,还能调节脂代谢,降低血瘀证积分,这些都有利于防止动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。

[关键词] 颈动脉易损斑块;活血通脉片;血小板活化;炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0184-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017080184

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170209.1153.014.html>

[网络出版时间] 2017-02-09 11:53

Intervention of Huoxue Tongmai Tablets on Carotid Vulnerable Plaques

HUANG Qun-lian, XIANG Shu-li*, HU Yun-chun, CHEN Yong-jun

(The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effects of Huoxue Tongmai tablets on thickness and stability of vulnerable plaques in carotid artery, and investigate their action mechanism from anti-platelet activation and anti-inflammatory response. **Method:** One hundred and fifty patients were randomly divided into control group and observation group by random number table. Patients in control group received Bayaspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, 1 time/day, Atorvastatin calcium tablets, 10 mg/time, 1 time/day. Based on the treatment in control group, the patients in observation group added Huoxue Tongmai tablets, 5 tablets/time, 3 times/day. The treatment course was 4 months in both groups. Before and after treatment, thickness of carotid intima of the carotid artery (IMT) was detected by color Doppler ultrasound; bilateral carotid plaque score was calculated by Crouse plaque integration method. The maximum blood flow velocity (V_{max}) of common carotid artery systolic stage, the

[收稿日期] 20161025(137)

[基金项目] 四川省卫生计生科学研究项目(120593)

[第一作者] 黄群莲,副教授,从事临床及医院药事管理等工作,Tel:13619045680,E-mail:504253296@qq.com

[通讯作者] *向淑利,博士,副主任医师,从事神经内科临床工作,E-mail:504253296@qq.com

minimum blood flow velocity (V_{min}) of diastolic stage, resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were detected. Levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-C (HDL-C) and low density lipoprotein-C (LDL-C) were detected. Levels of activity marker protein of platelet surface CD62 p, CD63 and receptor complex of glycoprotein (GP) II b/III a, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) were detected. In addition, the scores of blood stasis syndrome were graded and safety evaluation was evaluated both before and after treatment.

Result: After treatment, thickness of IMT, numbers of plaques and scores of Crouse in observation group were less than those in control group ($P < 0.01$). V_{max} and V_{min} were faster than those in control group, and PI was lower than that in control group ($P < 0.01$). Levels of TG, TC and LDL-C and CD62 p, CD63 and receptor complex of GP II b/III a and scores of blood stasis syndrome, as well as levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α and MMP-9 were lower than those in control group, while the level of HDL-C was higher than that in control group ($P < 0.01$).

Conclusion: Huoxue Tongmai tablets can shrink the plaque, reduce plaque thickness, ameliorate carotid blood flow, decrease degree of platelet activation and anti-inflammatory response, make plaques stable, regulate lipid metabolism, decrease blood stasis syndrome, and all of those can prevent atherosclerotic cardiovascular diseases.

[**Key words**] carotid vulnerable plaques; Huoxue Tongmai tablets; platelet activation; inflammation

颈动脉是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, CAS) 最易侵犯的血管之一,其风险不仅在于斑块的占位引起管腔狭窄,更重要的是斑块内部成分异常所导致的斑块易损性,70% ~ 80% 的动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 是易损斑块破裂和继发血栓形成所致^[1]。颈动脉斑块稳定性的影响因素包括脂质代谢紊乱、炎症反应、基质金属蛋白、新生血管的形成和外界因素影响等,目前干预动脉粥样硬化易损斑块的途径有氧化、感染、炎症和脂蛋白过度合成 4 个方面^[2]。他汀类药物是最常用药物,但在停药后疗效反弹及毒副作用已为临床所重视^[3]。血管支架植入直接覆盖易损斑块,但容易发生术后再狭窄,远期疗效尚需进一步明确。因此,临床寻找干预易损斑块的措施,战略前移,预防 ASCVD 的发生,以减少 ASCVD 的发病率和复发率,具有重要的现实意义。

对于颈动脉斑块中医认为有形之邪,多因痰浊、瘀血交织而致血液凝涩所致,多属本虚标实,以标实为主,中医一般采用活血化瘀、理气活血、活血化痰等药物进行治疗^[2,4]。活血通脉片具有行气活血,

通脉化浊止痛之功,用痰浊阻于脉诸病的治疗,药理研究显示能明显改善高血压伴高脂血症患者的血脂、血液流变、细胞流变异常状态,能防止血栓的形成,临床用于冠心病、心绞痛、高脂血症的治疗^[5]。前期笔者在临床试验中观察到活血通脉片能缩小颈动脉易损斑块,在服用阿托伐他汀的同时采用活血通脉片联合治疗,对颈动脉易损斑块的稳定性有很好的效果。血小板活化、黏附及聚集是血栓形成起着关键的作用,而炎症反应可导致粥样斑块破裂,炎症细胞能激活凝血系统,促进血栓形成,是易损斑块形成重要机制。本研究从抗血小板活化程度和炎症反应方面探讨了活血通脉片作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月—2016 年 4 月泸州医学院附属医院,符合研究条件的 150 例患者作为研究对象。采用 SAS 软件生成随机按数字表法分为对照组和观察组各 75 例。两组患者年龄、性别、合并疾病 (高血压、冠心病、高脂血症和糖尿病)、斑块个数等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 75$)

Table 1 Comparison of general information between two groups ($n = 75$)

| 组别 | 性别(男/女) | 平均年龄($\bar{x} \pm s$)/岁 | 高血压/例 | 冠心病/例 | 高脂血症/例 | 糖尿病/例 | 平均斑块数($\bar{x} \pm s$)/个 |
|----|---------|---------------------------|-------|-------|--------|-------|----------------------------|
| 对照 | 41/34 | 59.8 \pm 9.72 | 51 | 46 | 68 | 40 | 2.58 \pm 0.65 |
| 观察 | 44/31 | 60.3 \pm 10.54 | 48 | 50 | 66 | 36 | 2.63 \pm 0.74 |

1.2 诊断标准

1.2.1 易损斑块的诊断标准 采用《曼海姆的颈动脉内膜中层厚度及斑块的共识(2004-2006-2011)》^[6]彩色多普勒超声检查,颈动脉内膜-中层厚度(IMT) ≥ 1.0 mm 为颈动脉粥样硬化;IMT ≥ 1.5 mm,形成管腔内突起为斑块形成;易损斑块是指有低回声或极低回声,纤维帽不完整,溃疡型斑块,斑块内有血。

1.2.2 血瘀证的诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定,主证,刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗,肤表赤缕,或腹部青筋外露),皮下瘀斑,癥积,离经之血,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,舌脉粗张,脉涩、无脉或沉迟、弦迟;次证,肌肤甲错,肢体麻木或偏瘫,狂躁,善忘,局部感觉异常,外伤史、手术史等。

1.3 纳入标准 ①经颈部彩色多普勒检查IMT ≥ 1.5 mm,且为易损斑块患者;②符合血瘀证辨证患者;③年龄 40~75 周岁,男女不限;④研究经本院医学伦理委员会审查并批准,取得患者及家属的同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①经颈部彩色多普勒检查显示为扁平斑或硬斑,颈动脉狭窄 $\geq 70\%$,需要进行手术治疗者;②近 3 个月内发生过中风;中风超过 3 个月,但后遗症明显,难以配合治疗者;③合并有房颤、慢性感染性疾病、恶性肿瘤、出血性疾病者;④哺乳期、妊娠或正准备怀孕的妇女;⑤合并肝、肾、消化、风湿等系统性疾病者;⑥对本研究已知药物过敏或有严重过敏性疾病者。

1.5 治疗方法 对照组口服拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078),100 mg/次,1 次/d 均为晚餐后服用;和阿托伐他汀钙片[山德士(中国)制药有限公司,国药准字 J20150080],10 mg/次,1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加服活血通脉片(云南维和药业股份有限公司,国药准字 Z53021134),5 片/次,3 次/d。两组疗程均为 4 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 颈动脉彩色超声检测 采用德国 PHILIPS 公司彩色多普勒超声诊断仪。患者仰卧位,充分暴露检查侧颈部,下颌微仰,头部略偏对侧,分别检测颈动脉分叉处、近心端 1 cm 处和远心端 1 cm 处的 IMT,取三处均值即为 IMT 值。记录双侧颈总动脉分叉处以下 4 cm,颈内外动脉 2 cm 范围内斑块总数,记录其数量,大小、位置、内部回声、表面形态,将

斑块进行 Crouse 斑块积分法,计算双侧颈动脉斑块积分^[7]。同时测量颈总动脉收缩期最大血流速度(V_{max}),舒张期最小血流速度(V_{min}),阻力指数(RI)和搏动指数(PI)。两组治疗前后各检测 1 次。

1.6.2 血脂检测 包括甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),两组治疗前后各测量 1 次。

1.6.3 中医血瘀证评分 参照《中药新药临床研究指导原则》,主证根据无、轻、中、重分别记 0,2,4,6 分;次证记 0,1,2,3 分,治疗前后各评价 1 次。

1.6.4 血小板活动状态 血小板表面活性标志蛋白子 CD62 p,CD63 和糖蛋白(GP) II b/III a 受体复合物水平,采用流式细胞仪检测,试剂盒(上海太阳生物技术公司,批号 2015B0340),按说明书标准计算其阳性表达率,治疗前后各检测 1 次。

1.6.5 血清炎症指标 检测血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),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),采用酶联免疫吸附法,试剂盒(深圳晶美生物科技公司,批号 016017),治疗前后各检测 1 次。

1.7 安全性评价 记录两组患者治疗期间的不良事件反应,检测治疗前后心、肝、肾功能。

1.8 统计学处理 数据软件采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后颈动脉斑块情况比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后颈动脉 IMT 厚度、斑块个数和 Crouse 评分均较治疗前减少,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后观察组 IMT 厚度低于对照组,斑块个数少于对照组,Crouse 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 2,观察组治疗前后颈动脉斑块变化情况比较,结果见图 1。

表 2 两组患者治疗前后颈动脉斑块情况比较($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 2 Comparison of carotid plaque before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s, n = 75$)

| 组别 | 时间 | IMT/mm | 斑块/个 | Crouse/分 |
|----|-----|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 1.94 \pm 0.36 | 2.58 \pm 0.65 | 4.14 \pm 0.82 |
| | 治疗后 | 1.43 \pm 0.31 ¹⁾ | 2.03 \pm 0.44 | 3.02 \pm 0.78 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 1.92 \pm 0.40 | 2.63 \pm 0.74 | 4.09 \pm 0.91 |
| | 治疗后 | 1.18 \pm 0.33 ^{1,2)} | 1.70 \pm 0.29 | 2.24 \pm 0.68 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3~6 同)。

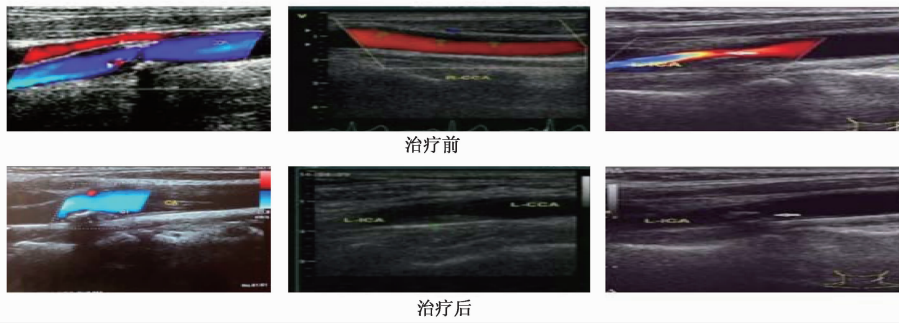


图 1 观察组治疗前后颈动脉斑块变化情况比较

Fig.1 Comparison of carotid plaque before and after treatment in observation group

2.2 两组患者治疗前后颈动脉血流情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者的 V_{max} , V_{min} 均较治疗前增加, RI 变化无统计学意义, PI 均较治疗前

降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 V_{max} , V_{min} 均快于对照组, PI 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后颈动脉血流情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 3 Comparison of carotid blood flow before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

| 组别 | 时间 | $V_{max}/\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ | $V_{min}/\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ | RI | PI |
|----|-----|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 51.2 ± 6.79 | 14.5 ± 3.51 | 0.87 ± 0.07 | 1.76 ± 0.38 |
| | 治疗后 | $58.4 \pm 6.63^{1)}$ | $16.9 \pm 3.70^{1)}$ | $0.82 \pm 0.06^{1)}$ | $1.21 \pm 0.33^{1)}$ |
| 观察 | 治疗前 | 50.7 ± 6.38 | 14.3 ± 3.26 | 0.88 ± 0.08 | 1.81 ± 0.42 |
| | 治疗后 | $62.6 \pm 7.02^{1,2)}$ | $19.4 \pm 3.81^{1,2)}$ | $0.79 \pm 0.07^{1,2)}$ | $0.93 \pm 0.34^{1,2)}$ |

2.3 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 TG, TC, LDL-C 水平均有下降, HDL-C 水平升高, 差异有统计学意义 ($P <$

0.01); 治疗后观察组 TG, TC, LDL-C 水平均低于对照组, HDL-C 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 4 Comparison of blood lipid changes before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

| 组别 | 时间 | TC | TG | HDL-C | LDL-C |
|----|-----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 6.26 ± 0.84 | 2.48 ± 0.54 | 0.87 ± 0.25 | 4.81 ± 0.82 |
| | 治疗后 | $5.41 \pm 0.55^{1)}$ | $1.89 \pm 0.41^{1)}$ | $1.21 \pm 0.32^{1)}$ | $3.77 \pm 0.58^{1)}$ |
| 观察 | 治疗前 | 6.31 ± 0.78 | 2.52 ± 0.49 | 0.90 ± 0.27 | 4.84 ± 0.79 |
| | 治疗后 | $4.89 \pm 0.51^{1,2)}$ | $1.60 \pm 0.28^{1,2)}$ | $1.43 \pm 0.35^{1,2)}$ | $3.22 \pm 0.46^{1,2)}$ |

2.4 两组患者治疗前后血小板活化情况及血瘀证评分比较 与治疗前相比, 治疗后两组患者 CD62 p, CD63 和 GP II b/III a 受体复合物均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 CD62 p,

CD63 和 GP II b/III a 受体复合物均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后两组患者血瘀证评分均明显降低, 治疗后观察组血瘀证评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血小板活化情况及血瘀证评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 5 Comparison of platelet activation and scores of blood stasis syndrome before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

| 组别 | 时间 | CD62 p/% | CD63/% | GP II b/III a 受体复合物/% | 血瘀证/分 |
|----|-----|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 16.76 ± 3.74 | 6.54 ± 1.27 | 72.82 ± 11.53 | 24.06 ± 5.11 |
| | 治疗后 | $12.84 \pm 3.16^{1)}$ | $5.26 \pm 1.05^{1)}$ | $60.67 \pm 10.98^{1)}$ | $11.15 \pm 3.27^{1)}$ |
| 观察 | 治疗前 | 17.35 ± 3.86 | 6.71 ± 1.39 | 74.35 ± 12.72 | 24.74 ± 4.89 |
| | 治疗后 | $9.28 \pm 2.70^{1,2)}$ | $4.12 \pm 0.87^{1,2)}$ | $42.54 \pm 9.57^{1,2)}$ | $6.42 \pm 2.23^{1,2)}$ |

2.5 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平比较 与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 hs-CRP, IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平均明显

下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后观察组血清 hs-CRP, IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

| 组别 | 时间 | hs-CRP/mg·L ⁻¹ | IL-6/ng·L ⁻¹ | TNF- α /ng·L ⁻¹ | MMP-9/ μ g·L ⁻¹ |
|----|-----|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 16.49 \pm 2.79 | 20.51 \pm 3.62 | 32.29 \pm 4.79 | 234.56 \pm 45.07 |
| | 治疗后 | 12.63 \pm 2.37 ¹⁾ | 15.48 \pm 3.17 ¹⁾ | 24.72 \pm 3.62 ¹⁾ | 123.67 \pm 32.93 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 17.18 \pm 2.86 | 19.75 \pm 3.48 | 33.52 \pm 4.85 | 251.28 \pm 47.18 |
| | 治疗后 | 9.82 \pm 1.47 ^{1,2)} | 12.26 \pm 2.83 ¹⁾ | 19.48 \pm 4.02 ^{1,2)} | 84.63 \pm 22.75 ¹⁾ |

2.6 两组患者安全性评价 两组患者无严重不良事件发生, 未见与活血通脉片相关不良反应。

3 讨论

缺血性事件主要取决于颈动脉粥样斑块的稳定性, 因此早期预防易损斑块破裂是降低 ASCVD 发生率的有效方法。颈动脉斑块易损性和危险性除了管腔狭窄程度外, 还包括斑块局部血流动力学状况及斑块形态、成分和生物学活性等, 如巨噬细胞越多, 斑块越不稳定; 炎症反应可诱发新血管生成过程和斑块内出血; 动脉内膜和动脉壁内的应力不仅影响斑块成分, 而且影响斑块内的感染和新血管生成过程; 血流施加的应力超出斑块纤维帽强度限值时, 斑块即发生破裂; 薄层纤维帽、较大的脂质/坏死核心、斑块内活跃的感染、斑块内新生血管、斑块内出血及正性血管重塑, 等等^[8-10]。他汀类及抗血小板聚集药物作为公认 ASCVD 二级预防药物, 前者能够抑制内源性胆固醇的合成, 能延缓、逆转 CAS 及增强斑块的稳定性; 后者能抑制血小板在血管内膜破裂处黏附和聚集, 防止血栓形成, 也起到稳定斑块的作用^[11]。因此本研究选择拜阿司匹林联合阿托伐他汀作为阳性对照药物。

中医认为本病病位在血脉, 根在脏腑, 其主要病机可归纳为虚、痰、瘀、毒, 为脏腑虚损, 痰浊、血瘀、毒邪等实邪所致本虚标实之证。心虚则气血运行不畅, 痰、瘀互结于脉络; 脾虚则水液运化输布失常而化生痰浊; 肝失条达, 气机郁滞, 气滞则血瘀。气变于病之始, 血变于病之成, 气机阻滞可导致津液流通失常, 气不行津, 津液停聚, 聚湿生痰; 血涩不行, 停而为瘀, 致痰瘀互结。津液稠黏, 为痰为饮, 积久渗入脉中, 血为之浊。痰瘀日久, 诸邪闭阻脉络, 则形成颈动脉粥样硬化有形病灶。“痰浊”反映了现代医学的高脂血症和高凝状态, 此正是动脉粥样硬化最主要的危险因素^[12-13]。近年来中药治疗 CAS

成为临床研究的热点之一, 不少单味中药及中药提取物能起到调脂、抗氧化、保护血管内皮细胞和抑制平滑肌异常增生, 起到抗炎、抗凝、抗血小板聚集, 抑制血栓形成等作用, 从而达到抗 CAS 的目的^[11-12]。

活血通脉片方中桃仁、红花、川芎、丹参、三七、赤芍活血化瘀通络; 鸡血藤活血补血、舒筋通络; 降香、木香、陈皮、郁金行气消滞, 通络止痛, 取气行则血行之意; 人参大补元气, 气旺而助血行; 麦冬养阴生津、润肺清心, 枸杞子滋肾、养肝、润肺, 黄精滋肾润肺、补脾益气。石菖蒲化湿开胃、开窍豁痰, 陈皮理气健脾、燥湿化痰, 冰片通诸窍、散郁火。全方共奏益气活血、通脉化浊消斑之功。药理研究活血通脉片具有抗凝、抗血栓增长作用; 能降低血瘀证动物模型的血黏度, 改善血液流变性, 起到活血化瘀作用; 具有改善急性心肌缺血和高脂血症的作用; 临床研究显示能调节脂代谢, 能改善血管内皮功能, 改善血液流变性, 起到改善心肌缺血和心肌梗死的程度, 减轻心绞痛, 降低血脂的作用^[14]。方中丹参素、川芎嗪抗血小板黏附聚集、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^[15]。

本组资料显示治疗后观察组 IMT 厚度低于对照组, 斑块个数少于对照组, Crouse 评分低于对照组, 提示了活血通脉片能减少患者斑块的个数, 使斑块厚度变薄, 降低 Crouse 积分, 起到稳定斑块的作用。治疗后观察组 V_{max} , V_{min} 快于对照组, PI 低于对照组, 提示了活血通脉片改善了颈动脉血流, 具有稳定斑块的作用。

治疗后观察组 TG, TC, LDL-C 水平低于对照组, HDL-C 高于对照组, 提示了活血通脉片具有调节脂代谢的作用, 这与之前的研究结果是一致的。

CD62 p, CD63 和 GP II b/III a 受体复合物为活化血小板膜糖蛋白, 是反映血小板活化的特征性标记物, 血小板活化是导致血小板功能亢进的重要

原因,ACS 的发生与斑块的破裂及血小板功能亢进以及血栓的形成有关^[16]。本研究显示治疗后观察组 CD62 p,CD63 和 GP II b/III a 受体复合物均低于对照组,提示了活血通脉片能降低血小板活化程度,从而起到防止血栓形成的作用。

炎症不但参与了 AS 的过程,同进炎症过程引起粥样斑块破裂,炎症细胞激活凝血系统,促进血栓形成,进一步引起 ASCVD。hs-CRP 急性心血管事件的独立危险因素,对不稳定斑块有较好的预测意义^[17]。IL-6 能直接损伤血管内膜,影响血管通透性,引起炎症介质释放,导致 AS 的发生、动脉粥样斑块破裂甚至血栓形成^[18]。TNF- α 具有促炎、促凝血、抗纤溶反应等作用,是斑块不稳定的重要预测因子^[19]。MMP-9 参与动脉粥样硬化的形成、斑块的不稳定性、破裂及继发脑血栓形成,可作为预测动脉粥样硬化斑块性质及发生脑梗死风险的指标^[20]。本组资料显示治疗后观察组患者血清 hs-CRP,IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平低于对照组,提示活血通脉片降低了患者炎症因子水平,降低了血栓形成的危险因素,对稳定斑块起到稳定作用。

综上,在西医常规治疗的基础上,采用活血通脉片干预颈动脉易损斑块,能缩小斑块,斑块厚度变薄,改善颈动脉血流,降低血小板活化程度和抗炎反应,起到稳定斑块的作用,还能调节脂代谢,降低血瘀证积分,这些都有利于防止 ASCVD 的发生。

[参考文献]

[1] 冯立群. 评估颈动脉粥样硬化易损斑块探索缺血性脑卒中分层处理[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2016,2(4):284-287.

[2] 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.

[3] 陈清杰,杨毅宁. 他汀类药物不良反应的研究进展[J]. 心血管病学进展,2013,34(2):130-133.

[4] 刘建设,高社光,王玲玲,等. 益气活血、解毒化浊法治疗颈动脉斑块 216 例临床研究[J]. 中医杂志, 2013,54(3):225-227.

[5] 马世平,章梅,王宗仁,等. 活血通脉片对高血压患者血脂、血液流变性和细胞流变性的临床疗效观察[J]. 第四军医大学学报,2000,21(3):292-294.

[6] Touboul P J, Hennerici M G, Meairs S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011) [J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(4):290-296.

[7] AbuRahma A F, Wulu J T Jr, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis [J]. Stroke,2002,33(7):1772-1775.

[8] Figueroa A L, Subramanian S S, Cury R C, et al. Distribution of inflammation within carotid atherosclerotic plaques with high-risk morphological features [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(1):69-77.

[9] Corti R. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging [J]. Eur Heart J,2011,32(14):1709-1719.

[10] 金龙,乔爱科. 颈动脉易损斑块的生物力学机制和破裂风险评价指标 [J]. 医用生物力学,2016,31(1):89-94.

[11] 孙秀娟. 颈动脉粥样硬化的中西医结合治疗进展 [J]. 中国药房,2011,22(27):2585-2587.

[12] 生书萌,霍清萍. 中医对颈动脉粥样硬化的认识及其研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(3):276-278.

[13] 孙毅,张琪. 颈动脉粥样硬化中医辨证分型研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(1):207-209.

[14] 陈子更,王琰. 活血通脉片临床药理研究概述 [J]. 社区医学杂志,2012,10(1):15-16.

[15] 曹东平,高楠,刘璐,等. 丹参川芎嗪注射液对冠心病易损斑块者血清纤维蛋白原及超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国实用内科杂志,2009,29(S2):230-233.

[16] 陈章强,洪浪,王洪,等. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后血小板活化和血管内皮功能及预后的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(4):487-491.

[17] Sarlon-Bartoli G, Bennis Y, Lacroix R, et al. Plasmatic level of leukocyte-derived microparticles is associated with unstable plaque in asymptomatic patients with high-grade carotid stenosis [J]. J Am Coll Cardiol,2013, 62(16):1436-1441.

[18] Schuett H, Oestreich R, Waetzig G H, et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(2):281-290.

[19] 吴辉,卿立金,吴伟,等. 解毒活血方对 AS 易损斑块兔模型易损斑块及 CAM-1, TNF- α 表达的影响 [J]. 中国中医急症,2013,22(6):877-879.

[20] 杜爱玲,赵海港,卢红,等. 血清基质金属蛋白酶-9 与急性脑梗死颈动脉斑块相关研究 [J]. 现代预防医学,2014,41(13):2491-2494.

[责任编辑 何希荣]