

大株红景天胶囊对颈动脉不稳定斑块气虚血瘀证的干预分析

刘颖¹, 韩吉祥¹, 左小芹¹, 许慧宁¹, 刘洁², 赵成玉^{1*}

(1. 青海大学附属医院, 西宁 810001; 2. 西宁市第二人民医院, 西宁 810014)

[摘要] **目的:**探讨大株红景天胶囊对颈动脉不稳定斑块气虚血瘀证的干预及抗氧化、抗炎和抗血栓形成的作用机制。**方法:**将符合要求的123例患者,随机按数字表法分为对照组61例和观察组62例。对照组给予抗血小板和调节血脂药物治疗,口服阿司匹林肠溶片,0.1 g/次,1次/d;瑞舒伐他汀钙胶囊,10 mg/次,1次/d。观察组西药使用同对照组,并给予大株红景天胶囊,4粒/次,3次/d。两组疗程均为患者每2周门诊随访1次,连续观察16周。采用彩色多普勒超声测量颈动脉内膜中层厚度(IMT),斑块数量和斑块大小;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;进行气虚血瘀证评分;检测治疗前后超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),超敏C反应蛋白(hs-CRP),同型半胱氨酸(Hcy),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9,基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2),血小板 α -颗粒膜蛋白-140(GMP-140),血小板表面P-选择素(CD62 p),溶酶体颗粒糖蛋白(CD63)和血管性假血友病因子(vWF)水平。**结果:**治疗后,观察组患者IMT薄于对照组,斑块数量少于对照组,斑块大小积分小于对照组($P < 0.01$);治疗后,观察组患者LDL-C低于对照组($P < 0.01$),HDL-C高于对照组($P < 0.01$),气虚血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$);观察组患者血清hs-CRP,Hcy,MMP-2,MMP-9均低于对照组,TIMP-2水平高于对照组($P < 0.01$);观察组患者SOD水平高于对照组,MDA水平低于对照组($P < 0.01$);观察组患者GMP-140,vWF,CD62 p和CD63水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在抗血小板和调节血脂药物治疗的基础上,加服大株红景天胶囊,对治疗气虚血瘀型颈动脉不稳定斑块,具有缩小或减少颈动脉斑块的作用,能调节脂代谢,改善中医证候症状,并具有抗氧化、抗炎和抗血栓形成的作用。

[关键词] 颈动脉粥样硬化斑块; 不稳定斑块; 大株红景天胶囊; 抗炎; 抗氧化; 抗血栓

[中图分类号] R24;R25;R743;R743.1; R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0128-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190432

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181026.1442.001.html>

[网络出版时间] 2018-10-29 10:24

Effect of Dazhu Hongjingtian Capsule on Unstable Carotid Plaque with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

LIU Ying¹, HAN Ji-xiang¹, ZUO Xiao-qin¹, XU Hui-ning¹, LIU Jie², ZHAO Cheng-yu^{1*}

(1. *Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China;*

2. *Second People's Hospital of Xining, Xining 810014, China*)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Dazhu Hongjingtian capsule to unstable carotid plaque (Qi deficiency and blood stasis syndrome), and its mechanisms in resisting oxidation, inflammation and thrombosis. **Method:** One hundred and twenty-three patients were randomly divided into control group (61 cases) and observation group (62 cases) by random number table. Patients in control group got aspirin enteric-coated tablets, 0.1 g/time, 1 time/day, and rosuvastatin calcium capsules, 10 mg/time, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Dazhu Hongjingtian capsule, 4 grains/days, 3 times/days. And the outpatient follow-up was made once every 2 weeks for continued 16 weeks. Intima-media wall

[收稿日期] 20180718(130)

[基金项目] 青海省科学技术厅项目(2016-ZJ-718)

[第一作者] 刘颖, 硕士, 主治医师, 从事老年病的临床工作, E-mail: 116592485@qq.com

[通信作者] * 赵成玉, 博士, 主任医师, 从事老年病的临床与科研工作, E-mail: xnzhey@126.com

thickness (IMT), and number and size of plaque were detected by color Doppler ultrasound. And levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2), platelet alpha granular membrane protein (GMP-140), P-selectin on surface of platelets (CD62 p), lysosome glycoprotein (CD63), and vascular pseudotumor factor (VWF) were detected. Qi deficiency and blood stasis syndrome were graded. **Result:** After treatment, IMT in observation group was thinner than that in control group, number of plaque was less than that in control group, and size of plaque was smaller than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, levels of LDL-C, hs-CRP, Hcy, MMP-2, MMP-9, MDA, GMP-140, vWF, CD62 p and CD63 were lower than those in control group ($P < 0.01$), whereas levels of HDL-C and TIMP-2 were higher than those in control group ($P < 0.01$). And scores of Qi deficiency and blood stasis syndrome were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to the treatment for resisting platelet and regulating blood lipid, Dazhu Hongjingtian capsule can lessen and reduce arterial speckle regulate lipid metabolism, ameliorate symptoms of traditional Chinese medical (TCM) syndrome, with effects in resisting oxidation, inflammation and thrombotic formation.

[**Key words**] carotid atherosclerotic speckle; unstable carotid plaque; Dazhu Hongjingtian capsule; anti-inflammation; anti-oxidation; antithrombotic formation

颈动脉粥样硬化斑块 (Carotid atherosclerotic plaques, CAS) 是脑血管疾病的独立危险因素, 35% 缺血性脑卒中或短暂脑缺血发作与 CAS 有关^[1], 71.5% 的缺血性脑血管病患者伴有动脉粥样硬化 (AS), 90% 的急性心肌梗死合并有 CAS^[2]。大量的研究证实易损斑块破裂和继发血栓形成是导致脑缺血事件的主要机制, 而影响 CAS 稳定性的因素众多, 如脂质代谢紊乱、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, 目前主要是针对以上因素进行干预, 现代医学主要采用他汀类药物、抗血小板药物、抗氧化剂药物等进行干预, 但存在作用靶点单一, 停药后疗效反弹, 并且副作用多的缺点^[2-3]。

中医将 CAS 归为“脉痹”范畴, 认为本虚标实之本, 乃脏腑功能下降, 气血运行缓慢, 化生痰浊、瘀毒交织阻滞结附于脉道而致, 中医中药干预 CAS 的重要措施之一, 可以起到稳定易损斑块、使斑块变薄、缩小脉斑块作用, 在调节脂代谢、降低不良心脑血管病事件发生率具有较好的疗效^[3-4]。大株红景天作为传统藏族药, 含红景天苷, 酪醇, 多糖, 黄酮及挥发油等多种活性成分, 使用历史悠久, 归肺、心经, 益气活血, 通脉平喘。大株红景天胶囊为其制剂, 前期课题组观察大株红景天胶囊用于不稳定性心绞痛患者, 心绞痛发作次数, 提高患者的生活质量, 并能改善患者血液流变性, 改善血小板功能, 抑制血栓形成^[5]。具有抗氧化, 抗炎症因子, 抗疲劳, 抑制血小

板聚集、抗血栓形成、降血脂、降血糖等多种药理作用^[6]。红景天苷能抑制间歇性低压低氧诱导的动脉粥样硬化斑块形成, 提高斑块稳定性, 可能与红景天苷增加斑块内胶原含量, 调节基质金属蛋白酶 (MMP) 有关^[7]。红景天苷减少粥样斑块内新生血管和血管内皮细胞生长因子含量, 抑制斑块内胶原生成和基质金属蛋白酶-3 活性, 调节低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 作用, 减轻炎症反应, 抑制平滑肌增殖, 从而起到稳定斑块作用^[8]。初步的临床研究显示红景天注射液能降低高血压患者血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP), 降低颈动脉内膜中层厚度 (IMT)^[9]。临床未见大株红景天用于干预 CAS 的报道, 本研究观察了大株红景天胶囊治疗 CAS 的疗效, 并从抗氧化、抗炎和抗血栓形成方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经青海大学附属医院伦理委员会审查批准 (批号 QHDX201601024), 134 例患者来自 2016 年 4 月至 2017 年 12 月老年科、神经科及心血管内科, 采用 SAS 软件生成, 随机按数字表法分为对照组 66 例和观察组 68 例。对照组男性 41 例, 女性 25 例; 年龄 52 ~ 75 岁, 平均 (60.53 ± 9.28) 岁; 斑块数 (2.64 ± 0.82) 个; 合并疾病有高血压 49 例, 冠心病 40 例, 高脂血症 63 例, 糖尿病 28 例; 病史有饮酒史 34 例, 吸烟史 38 例。观察组男性 42 例, 女性 26 例; 年龄 55 ~ 75 岁, 平均 (61.48 ± 8.69) 岁; 斑块

数(2.75 ± 0.84)个;合并疾病有高血压 51 例,冠心病 44 例,高脂血症 65 例,糖尿病 30 例;病史有饮酒史 35 例,吸烟史 36 例。对照组脱落、失访 5 例,完成 61 例,观察组脱落、失访 6 例,完成 62 例。两组年龄、性别、斑块数、合并疾病及病史等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《超声医学》^[10]制定标准,彩色多普勒超声检查,颈动脉内膜-中层厚度(IMT) < 1.0 mm 为正常;1.0 mm ≤ IMT ≤ 1.2 mm 为内膜增厚,IMT ≥ 1.2 mm 为斑块形成。强回声且表面光滑者为硬斑,斑块质地与周围组织相比呈低回声且表面粗糙不平为软斑。稳定斑块指扁平斑或硬斑,不稳定斑块指软斑或纤维帽不完整,溃疡型斑块,斑块内有血。

1.2.2 中医气虚血瘀证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》和《颈动脉粥样硬化的中医症候特征及分类》^[11]拟定。主证见头晕、头痛、乏力、胸闷、气短、面色黧黑、脉络瘀血、皮下瘀斑、癥积。次证见肌肤甲错,肢体麻木、少气懒言、自汗、健忘、心悸怔忡。舌质紫暗或有瘀点或舌下脉络瘀紫、舌苔薄白或滑腻,脉弦细或弦滑。主证 2 项 + 次证 2 项,结合舌脉均可确诊。

1.3 纳入标准 ①超声检查 IMT ≥ 1.2 mm,为不稳定斑块者;②符合气虚血瘀证辨证者;③经头颅核磁共振成像(MRI)检查未发现脑梗死、脑出血者;④颈动脉管腔狭窄率 < 70%;⑤年龄 50 ~ 75 岁,男女不限;⑥患者自愿加入本治疗方案,能配合长期随访,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①稳定斑块或颈动脉狭窄 ≥ 70%,有手术指征者;②合并慢性感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤和出血性疾病者;③合并有房颤、严重的心律失常、甲状腺功能亢进、风湿性心脏、急性冠脉综合征、心力衰竭者;④合并呼吸、肝、肾、消化、血液系统严重疾病者;⑤精神患者或认知功能障碍者;⑥对已知药物过敏或有严重过敏性疾病者;⑦同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组进行抗血小板和调节血脂治疗。口服阿司匹林肠溶片(成都第一制药有限公司,国药准字 H51022806),0.1 g/次,1 次/d;瑞舒伐他汀钙胶囊(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20080236),10 mg/次,1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上,口服大株红景天胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字 Z20040023),4 粒/次,

3 次/d。两组疗程均为患者每 2 周门诊随访 1 次,连续观察 16 周。

1.6 观察指标

1.6.1 质量控制 ①由研究护士对患者进行管理,包括随访预约、服药日志、依从性管理等;②研究人员记录访视内容,研究护士转录至病例报告表,质量控制人员进行定期检查,规范修改

1.6.2 主要疗效指标检测 超声检查 IMT,斑块数量和斑块大小。由同一 B 超科医生采用彩色多普勒超声诊断仪,测量 IMT,记录双侧颈总动脉分叉下 4 cm,颈内动脉 2 cm,颈外动脉 2 cm 范围内的斑块数量。斑块大小采用颈动脉斑块积分(Crouse):不考虑各个斑块的长度,将各个斑块最大厚度相加,得到两侧颈动脉斑块积分之和,即为斑块 Crouse 积分^[12]。于治疗前后各评价 1 次。

1.6.3 次要指标检测 检测血脂 4 项和气虚血瘀证评分。血脂甘油三酯(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);于治疗前后各检测 1 次。气虚血瘀证评分参照《中药新药临床研究指导原则》,症状分无、轻、中、重 4 级,主要症状分别记 0,2,4,6 分,次要症状记 0,1,2,3 分。于治疗前后各评价 1 次。

1.6.4 机制研究 ①抗氧化作用为检测超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA),SOD 采用黄嘌呤氧化酶法检测,MDA 采用硫代巴比妥酸法检测。试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20170753,20170682)。于治疗前后各检测 1 次。②抗炎症作用为检测 hs-CRP,同型半胱氨酸(Hcy),MMP-2, MMP-9,基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2),均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海通蔚生物公司,批号分别为 20171043, CN0914A, CN1026A, CN05915C, CN0872B)。于治疗前后各检测 1 次。③抗血栓形成,检测血小板 α-颗粒膜蛋白-140(GMP-140),血小板表面 P-选择素(CD62 p),溶酶体颗粒糖蛋白(CD63)和血管性假血友病因子(vWF)水平,GMP-140 采用放免法检测和 vWF 采用酶联免疫吸附法测定,CD62 p,CD63 采用流式细胞仪检测。试剂盒(上海研谨生物科技有限公司,批号分别为 20171106,201710803,0617D,0724C)。于治疗前后各检测 1 次。

1.7 统计学处理 数据采用 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 IMT, 斑块数量和斑块大小变化情况比较 与本组治疗前相比较, 治疗后两组患者 IMT 变薄、斑块数量减少、斑块大小积分均有下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者 IMT 薄于对照组、斑块数量少于对照组、斑块大小积分小于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血脂 4 项指标和气虚血瘀证评分变化情况比较 与本组治疗前相比较, 治疗后两组患者 TG, TC, LDL-C 均有下降, HDL-C 均升高 ($P < 0.01$), 气虚血瘀证评分降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者 LDL-C 低于对照组 ($P < 0.01$), HDL-C 高于对照组 ($P < 0.01$), 气虚血瘀证评分低

表 1 两组患者治疗前后 IMT, 斑块数量和斑块大小变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of IMT, and number and size of speckle between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IMT /mm	斑块数量 /个	斑块大小 /分
对照	治疗前	61	1.87 ± 0.48	2.64 ± 0.82	4.37 ± 1.02
	治疗后		1.44 ± 0.39 ¹⁾	1.86 ± 0.49 ¹⁾	2.74 ± 0.87 ¹⁾
观察	治疗前	62	1.90 ± 0.45	2.75 ± 0.84	4.45 ± 1.13
	治疗后		1.15 ± 0.36 ^{1,2)}	1.48 ± 0.35 ^{1,2)}	2.06 ± 0.73 ^{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 2 ~ 5 同)。

于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血脂 4 项指标和气虚血瘀证评分变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood lipid indexes and scores of Qi deficiency and blood stasis syndrome between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TC/mmole·L ⁻¹	TG/mmole·L ⁻¹	HDL-C/mmole·L ⁻¹	LDL-C/mmole·L ⁻¹	气虚血瘀证/分
对照	治疗前	61	5.88 ± 0.73	2.37 ± 0.58	1.03 ± 0.29	4.77 ± 0.75	21.38 ± 4.93
	治疗后		5.21 ± 0.57 ¹⁾	1.82 ± 0.43 ¹⁾	1.26 ± 0.37 ¹⁾	4.14 ± 0.63 ¹⁾	12.77 ± 3.06 ¹⁾
观察	治疗前	62	5.93 ± 0.79	2.40 ± 0.56	0.99 ± 0.25	4.80 ± 0.72	22.46 ± 5.11
	治疗后		4.99 ± 0.53 ¹⁾	1.61 ± 0.33 ¹⁾	1.47 ± 0.42 ^{1,2)}	3.49 ± 0.51 ^{1,2)}	7.25 ± 2.43 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, Hcy, MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 变化情况比较 与本组治疗前相比较, 治疗后, 两组患者血清 hs-CRP, Hcy, MMP-2, MMP-9 水平均有下降, TIMP-2 水平均升高, 比较差

异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者血清 hs-CRP, Hcy, MMP-2, MMP-9 均低于对照组, TIMP-2 水平高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 hs-CRP, Hcy, MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of hs-CRP, Hcy, MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP/mg·L ⁻¹	Hcy/μmol·L ⁻¹	MMP-2/μg·L ⁻¹	MMP-9/μg·L ⁻¹	TIMP-2/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	61	17.38 ± 3.26	17.43 ± 3.88	32.43 ± 6.58	74.26 ± 11.57	19.03 ± 4.27
	治疗后		12.95 ± 2.53 ¹⁾	12.39 ± 2.20 ¹⁾	25.65 ± 5.84 ¹⁾	60.62 ± 9.95 ¹⁾	31.17 ± 7.13 ¹⁾
观察	治疗前	62	17.64 ± 3.37	17.25 ± 3.74	33.17 ± 7.04	75.88 ± 12.07	20.25 ± 4.63
	治疗后		9.74 ± 1.78 ^{1,2)}	9.83 ± 2.16 ^{1,2)}	18.74 ± 4.98 ^{1,2)}	51.37 ± 8.79 ^{1,2)}	37.63 ± 10.26 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后 SOD 和 MDA 变化情况比较 与本组治疗前相比较, 治疗后, 两组患者 SOD 水平均升高, MDA 水平均下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者 SOD 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 SOD 和 MDA 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of SOD and MDA between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MDA/mmole·L ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹
对照	治疗前	61	8.46 ± 1.33	77.81 ± 10.06
	治疗后		6.91 ± 1.15 ¹⁾	92.37 ± 14.23 ¹⁾
观察	治疗前	62	8.51 ± 1.38	75.43 ± 11.55
	治疗后		5.72 ± 0.79 ^{1,2)}	116.19 ± 17.36 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 GMP-140, vWF, CD62 p 和 CD63 变化情况比较 治疗后, 两组患者 GMP-140, vWF, CD62 p 和 CD63 水平均明显下降 ($P < 0.01$);

治疗后, 观察组患者 GMP-140, vWF, CD62 p 和 CD63 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 GMP-140, vWF, CD62 p 和 CD63 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of GMP-140, vWF, CD62 p and CD63 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	GMP-140/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	vWF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CD62 p/%	CD63/%
对照	治疗前	61	23.55 ± 3.92	127.83 ± 15.92	7.73 ± 1.14	7.24 ± 1.21
	治疗后		18.34 ± 3.25 ¹⁾	112.49 ± 14.65 ¹⁾	6.92 ± 0.90 ¹⁾	6.53 ± 0.87 ¹⁾
观察	治疗前	62	24.19 ± 4.05	130.71 ± 16.28	7.82 ± 1.19	7.35 ± 1.28
	治疗后		14.21 ± 2.86 ^{1,2)}	97.76 ± 13.74 ^{1,2)}	6.03 ± 0.75 ^{1,2)}	5.84 ± 0.71 ^{1,2)}

3 讨论

颈动脉内膜相对薄弱, 易受血流的机械冲击, 激起血流振荡或停滞, 损伤血管内皮细胞, 促使 LDL-C 向内皮细胞下聚集、渗透, 氧化形成氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 后者被吞噬细胞吞噬后形成泡沫细胞构成脂质核心, 脂质核心周围炎症细胞浸润, 血管壁平滑肌细胞迁移、增生, 颈动脉内中膜增厚, 斑块形成^[13]。斑块局部血流动力学状况、斑块形态、成分、生物学活性与颈动脉斑块的破裂风险密切相关^[14]。CAS 的临床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^[13], 易损斑块不可预测地突然破损、血小板激活、血栓形成是导致缺血性卒中的重要机制^[15]。而氧化应激状态、炎症反应强度、细胞因子激活状态决定了易损斑块的转归^[12]。

CAS 治疗措施包括控制高血压、高血糖危险因素, 并进行抗栓治疗, 稳定易脆斑块, 减少斑块后血栓的形, 从而预防心脑血管事件的发生^[3]。对于颈动脉狭窄程度为 70% ~ 99% 的重度狭窄患者, 临床以手术治疗为主; 他汀类药物是目前针对 CAS 最主要的干预措施^[16]。他汀类药物能有效降低 LDL-C 和 TC, 还具有抗炎作用, 能延缓、逆转 CAS 及增强斑块的稳定性, 是现阶段稳定易损斑块的最有效措施^[3, 16]。但此类药物具有肝功损害、引起出血风险、肌肉损害的风险^[4]。

中医认为脉为奇恒之腑, 血之隧道也, 血随气行, 周流无停。CAS 发病与年高体虚、饮食不节、情志不遂、劳倦内伤、病后体虚等多种因素相关, 乃脏腑虚损、阴阳失衡、气血运行失利, 痰、瘀、毒的相互作用, 导致痰瘀互结, 阻滞经络, 气血不通^[3, 17]。中医药在防治 CAS 上具有多组分、多途径、多层次和多靶点的作用特点, 抑制炎症反应、降低氧化应激反应, 抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制血管壁的微血管新生, 促进血管内皮细胞修复与新生, 减少 MMP 表

达, 抑制斑块增殖和破溃, 抑制斑块内出血、溃疡及斑块脱落, 从而心脑血管病事件的发生^[18]。

大株红景天胶囊中红景天苷能通过多种途径减轻实验动物动脉粥样硬化病变^[6, 7, 19], 本研究显示在常规抗血小板和调节血脂治疗的基础上, 患者口服大株红景天胶囊后, 发现 IMT 薄于对照组、斑块数量少于对照组、斑块大小积分小于对照组, 可见大株红景天胶囊能起到缩小或减少颈动脉斑块的作用, 这对预防不良心脑血管病事件发生具有重要临床意义。同时也观察到观察组患者 LDL-C 水平低于对照组, HDL-C 水平均高于对照组, 提示了大株红景天胶囊具有调节脂代谢作用, 特别是下调 LDL-C 水平, 起到抑制斑块形成的作用, 这与动物实验结果相一致^[7]。观察组气虚血瘀证评分低于对照组, 提示了大株红景天胶囊可对于改善 CAS 患者中医证候有一定的改观。

如前所述斑块形成或斑块的易损性与炎症反应和氧化应激密切相关。研究显示 Hey 能促进 CAS 形成, 并且与斑块稳定性密切相关, 高水平的 Hey 是易损斑块形成的危险因素, 可能与 Hey 导致的氧化损伤、凝血和纤溶功能紊乱、血管平滑肌细胞过度增殖有^[20]。基质金属蛋白酶家族表达在平滑肌细胞、巨噬细胞中, 通过影响脂质核心及降解纤维帽来改变粥样斑块的稳定性, MMP-2, MMP-9 均可降解斑块强度, 促使斑块破裂, 而 TIMP-2 为 MMPs 的内源性抑制因子, 可特异性地抑制 MMP-2, MMP-9 的产生维持动态平衡^[6]。ox-LDL 是导致 CAS 形成的关键环节, 具有很强的细胞毒性。MDA 是脂质过氧化代谢产物, 反映了脂质过氧化反应的程度。SOD 是活性氧清除系统中发挥抗氧化作用的关键酶, 保护细胞免受氧化损伤, 其水平反映机体清除氧自由基的能力^[21]。本研究显示治疗后观察组患者 SOD 和 TIMP-2 水平均高于对照组, hs-CRP, Hey, MMP-2, MMP-9, MDA 水平均低于对照组, 提示了大株红景

天胶囊具有抗炎症、抗氧化和调节金属蛋白酶,从而起稳定斑块的作用。

血小板激活,血栓形成是导致斑块易损的重要机制。GMP-140 来自活化的血小板,反映血小板活化和释放反应的标志物,CD62 p 和 CD63 也是反映血小板活化程度的指标,能促使血小板的黏附及血小板的聚集,在动脉粥样硬化、炎症、血栓发生中起核心作用^[3,18]。vWF 在内皮损伤后大量释放入血,能促使血小板的黏附和集聚,可与胶原纤维和血小板结合,促进血小板与血管壁胶原纤维黏附,促进凝血和血栓形成,与动脉粥样硬化等心血管疾病关系密切^[22]。本组资料显示治疗后观察组 GMP-140, vWF, CD62 p 和 CD63 水平均低于对照组,提示了大株红景天胶囊能降低血小板的活化程度,抑制血小板的黏附和集聚,起到防止血栓形成的作用,从而对斑块起到稳定作用。

综上,在抗血小板和调节血脂治疗后的基础上,大株红景天胶囊治疗颈动脉不稳定斑块,具有缩小或减少颈动脉斑块的作用,能调节脂代谢,改善中医证候症状,并具有抗氧化、抗炎和抗血栓形成的作用。

[参考文献]

[1] 李耀新. 颈动脉斑块的中西医研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(12):1467-1470.

[2] 刘金玉, 赵颖馨, 刘振东, 等. 心脑血管病危险因素与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(11):1105-1108.

[3] 黄群莲, 向淑利, 胡运春, 等. 活血通脉片对颈动脉易损斑块的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8):184-189.

[4] 杨芳, 杨茜. 蒲参胶囊对颈动脉不稳定斑块的干预作用及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21):177-181.

[5] 沈国满, 樊世明, 田香山. 大株红景天胶囊对不稳定性心绞痛患者血栓形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16):200-203.

[6] 柴雅晴, 赵国华, 王仁久, 等. 大株红景天的化学成分及体外抗肿瘤转移活性研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2):258-263.

[7] 张立平, 马双陶, 杨大春, 等. 红景天甙对低压低氧诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块及 MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6):2043-2046.

[8] 李天奇, 范维琥, 李勇, 等. 红景天水煎剂和红景天苷悬浊液对兔股动脉粥样斑块稳定性的影响[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(6):75-79.

[9] 李秀琴, 陈少鹏, 邵伟华. 大株红景天注射液对原发性高血压患者血清高敏 C-反应蛋白、动脉粥样硬化程度的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(2):161-162.

[10] 周永昌, 郭万学. 超声医学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2003:799-800.

[11] 徐辉, 顾耘. 颈动脉粥样硬化的中医症候特征及分类[J]. 中国老年学, 2012, 32(22):122-124.

[12] 赵春滔, 张志强, 王志军. 颈动脉内中膜厚度、颈动脉斑块总积分及 P 选择素水平与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变的关系[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(6):447-451.

[13] 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):284-285.

[14] 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.

[15] 王慧梅, 李淮玉. 颈动脉易损斑块临床特征及其与缺血性卒中关系的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 9(5):270-275.

[16] 陆伟恒, 苏斌儒, 曾惠权, 等. 强化他汀与支架成形术治疗颈动脉易损斑块的效果[J]. 广东医学, 2017, 38(s2):134-135.

[17] 谢盈曦, 张军平, 仲爱芹, 等. 从痰瘀立论探讨分期治疗颈动脉粥样硬化[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1):101-104.

[18] 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.

[19] 左晓利, 黄红莹, 孟祥毅. 红景天苷通过激活 AMPK/PI3K/Akt/eNOS 途径减轻 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(5):481-486.

[20] 许寅宏, 徐恩, 林清原, 等. 血清同型半胱氨酸与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(7):603-605.

[21] 熊敏琪, 贾成林, 崔金刚, 等. 熊胆粉在麝香通心滴丸抗动脉粥样硬化中的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9):1083-1089.

[22] 刘耀萌, 崔莹雪, 哈略, 等. 艾灸及艾烟对动脉粥样硬化模型小鼠血清 TNF- α , hs-CRP 及 vWF 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4):1377-1379.

[责任编辑 何希荣]