

阿托伐他汀和血塞通胶囊对脑梗死患者 颈动脉粥样硬化斑块稳定性的临床干预研究*

张永全¹, 褚 斐², 陆 晖¹, 谭文澜²

(1. 广西中医学院附属瑞康医院, 广西南宁 530011; 2. 北京朝阳区高碑店社区卫生服务中心, 北京 100124)

【摘要】目的: 观察阿托伐他汀和血塞通胶囊对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性, 血脂水平影响的临床疗效。方法: 颈动脉粥样硬化斑块患者 120 例, 分西药组和中西药组各 60 例。两组均给予阿托伐他汀片, 中西药组再给予血塞通胶囊, 疗程为 6 个月。结果: ①西药组和中西药组中的血脂 (TC、TG、LDL-C) 均显著降低 ($P < 0.05$); ②不稳定斑块组颈动脉 IMT、斑块积分有明显下降, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 稳定斑块组未见到明显变化 ($P > 0.05$)。结论: 阿托伐他汀片可降低不稳定斑块颈动脉内膜中层厚度 (IMT), 降低颈动脉斑块积分; 阿托伐他汀片和血塞通胶囊临床结合使用效果更加明显。

【关键词】 颈动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 阿托伐他汀; 血塞通胶囊

中图分类号: R278 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2010)04-0025-04

已有文献应用含有三七的复方制剂治疗颈动脉硬化合并斑块的研究, 并取得一定疗效^[1]。但观察三七单药对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的研究较少。本研究应用彩色多普勒检查探明颈动脉不稳定斑块的分布, 并使用三七制剂即血塞通胶囊干预后血脂及颈动脉斑块变化。

1 临床资料

选取 2007 年 1 月~2008 年 12 月广西中医学院附属瑞康医院神经内科脑梗死患者 120 例。随机分为西药组和中西药组各 60 例。西药组中男性 32 例, 女性 28 例, 年龄 42.9 岁~76.2 岁, 平均 63.5 岁; 中西药组中男性 30 例, 女性 30 例, 年龄 41.8~75.5 岁, 平均 62.7 岁。脑梗塞诊断按全国第 4 次脑血管病会议通过的诊断^[2]标准进行诊断, 并全部经 CT 或 MRI 证实。纳入标准: ①符合脑梗塞并经头颅 CT、MRI 证实; ②颈动脉彩色多普勒检查确定颈动脉内膜中层厚度即 $CA-IMT \geq 1.2\text{mm}$ 。排除标准: ①颈动脉超声显示管腔内斑块导致严重血流阻塞; ②合并重度心肺功能不全、重度心律失常; ③严重肝肾功能不全; ④严重感染、恶性肿瘤; ⑤急性冠脉综合征; ⑥过敏体质或对多

种药物过敏者; ⑦怀孕或哺乳期妇女。

2 方法

西药组给予阿托伐他汀片 (北京嘉林股份公司, 批准文号: 国药准字 H19990258) 20mg/d, QN; 中西药组在西药组基础上加用血塞通胶囊 (昆明圣火药业有限 (集团) 公司生产, 批准文号: 国药准字 Z19990022, 每粒含三七总皂苷 60mg) 2 粒, bid; 疗程为 6 个月。记录治疗前后患者血脂各项指标 (TC, TG, LDL, HDL), 以及颈动脉稳定斑块和不稳定斑块内膜中层厚度 (IMT)、斑块数量和斑块积分。IMT 正常值 $< 0.9\text{mm}$; 如 $> 1.0\text{mm}$ 为增厚; $IMT > 1.2\text{mm}$, 但未造成管腔狭窄, 视为粥样硬化斑块形成^[3]。斑块积分采用 couse 方法计算^[4]。

根据超声声像及结构特点, 将斑块分为扁平斑、软斑、硬斑、溃疡斑 4 型^[5]。

3 统计学处理

运用 SPSS13.0 软件, 基本属于正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 计数资料两组均数比较用独立样本 t 检验, 计量资料率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

* 收稿日期: 2010-03-16 修回日期: 2010-05-19

作者简介: 张永全 (1965~), 男, 广西南宁人, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 神经系统疾病的中西医结合研究。

4 结果

4.1 颈动脉粥样硬化斑块分布及特点（见表 1）

表 1 表明：①斑块分布：以颈动脉分叉部位（BIF）最多见，占 49.29%；其次颈总动脉主干（CCA），占 33.80%；再次颈内动脉（ICA），占 16.90%。②斑块声像图分类：斑块以稳定斑块（扁平斑和硬斑）类型多见，共 192 处，占 67.7%；不稳定斑块（软斑与溃疡斑）较少，共 92 处，占 32.39%。③梗死侧，不稳定斑块 46 处；非梗死侧，不稳定斑块 16 处，不稳定斑块在梗死侧和非梗死侧比较，经统计学分析差异有显著性意义（ $P<0.05$ ），提示脑梗的发生与不稳定斑块分布密切相关。

表 1 不同类型斑块发生率/ n

颈部血管	扁平斑	软斑	硬斑	溃疡斑	总计	%
BIF	48	36	42	14	140	49.29
CCA	56	22	12	6	96	33.80
ICA	22	14	12	0	48	16.90
总计	126	72	66	20	284	100
%	44.36	25.35	23.24	7.04	100	

4.2 颈动脉 IMT，斑块积分检测结果（见表 2 ~ 表 3）

表 2 治疗前后颈动脉内膜－中层厚度（IMT）变化

		稳定组 IMT			不稳定组 IMT		
		n	治疗前	治疗后	n	治疗前	治疗后
西药组	CCA	12	1.23 ± 0.40	1.23 ± 0.23	6	1.33 ± 0.37 [△]	1.24 ± 0.21 *
	BIF	16	1.61 ± 0.42	1.57 ± 0.42	12	1.70 ± 0.45 [△]	1.60 ± 0.54 *
	ICA	8	0.83 ± 0.27	0.81 ± 0.29	6	0.86 ± 0.31 [△]	0.74 ± 0.25 *
中西药组	CCA	12	1.25 ± 0.28	1.24 ± 0.30	6	1.24 ± 0.24	1.12 ± 0.23 * [▲]
	BIF	18	1.62 ± 0.48	1.50 ± 0.37 *	10	1.64 ± 0.59 [△]	1.60 ± 0.47 *
	ICA	10	0.82 ± 0.33	0.83 ± 0.32	4	0.86 ± 0.32 [△]	0.71 ± 0.28 * [▲]

经 t 检验，与治疗前比较 * $P<0.05$ ；稳定组与不稳定组相比较[△] $P<0.05$ ，治疗后西药组与中西药组比较，[▲] $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后颈动脉斑块积分比较

		稳定组			不稳定组		
		n	治疗前	治疗后	n	治疗前	治疗后
西药组	左侧	26	1.76 ± 1.39	1.72 ± 1.31	16	1.89 ± 1.57 [△]	1.60 ± 1.46 *
	右侧	20	1.93 ± 1.57	1.90 ± 1.41	12	2.14 ± 1.47 [△]	1.81 ± 1.62 *
中西药组	左侧	28	1.86 ± 1.19	1.87 ± 1.50	16	2.01 ± 1.68 [△]	1.85 ± 1.59 * [▲]
	右侧	18	1.96 ± 1.31	1.96 ± 1.48	8	2.14 ± 1.71 [△]	1.72 ± 1.62 * [▲]

经 t 检验，与治疗前比较，* $P<0.05$ ；稳定组与不稳定组相比较[△] $P<0.05$ ；治疗后西药组与中西药组相比较[▲] $P<0.05$ 。

表 2 及表 3 表明：颈动脉超声检测结果：治疗前，不稳定斑块组的颈动脉 IMT，斑块积分均高于稳定斑块组（ $P<0.05$ ）。治疗 6 个月后，不稳定斑块组 IMT，斑块积分有明显降低（ $P<0.05$ ），

稳定斑块组未见到明显降低（ $P>0.05$ ）。西药组和中西药组相比较，中西药组疗效更加明显，有统计学意义（ $P<0.05$ ）。提示：不稳定斑块的颈动脉 IMT，斑块积分高于稳定斑块；阿托伐他汀片可

降低不稳定斑块颈动脉 IMT 和斑块积分；阿托伐他汀片和血塞通胶囊临床结合使用效果更加明显。

4.3 血清指标检测结果（见表 4）

表 4 治疗前后血脂水平变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	治疗	TC	TG	LDL - C	HDL - C
西药组 (n = 60)	前	6.19 ± 1.21	2.09 ± 2.16	3.06 ± 0.78	1.23 ± 0.28
	后	4.46 ± 0.57 [▲]	1.87 ± 1.38 [▲]	2.55 ± 0.84 [▲]	1.49 ± 0.22 [▲]
中西药组 (n = 60)	前	6.08 ± 0.46	1.99 ± 1.16	3.05 ± 0.54	1.33 ± 0.22
	后	4.24 ± 0.65 [▲]	1.88 ± 2.18 [▲]	2.23 ± 0.38 [▲]	1.50 ± 0.3 [▲]

同组与治疗前比较, [▲] $P < 0.05$ ；中西药组与西药组相比较 $P < 0.05$ 。

表 4 显示：治疗 6 月后，两组 TC、TG、LDL - C 均显著降低 ($P < 0.05$)，HDL - C 明显升高 ($P < 0.05$)。中西药组和西药组相比较，中西药组更明显。提示：(1) 阿托伐他汀片可以降低血脂；(2) 阿托伐他汀片和血塞通胶囊临床结合使用更有助于降低血脂。

4.4 不良反应

经统计，在随访期间入选病人 1 例出现早期谷丙转氨酶（ALT）轻度升高，再次复查正常；2 例出现腹胀、消化不良、食欲减退等消化道不良反应。以上病例经对症治疗好转，所有患者均未出现与药物相关的肝炎，胰腺炎，横纹肌溶解等严重不良反应。

5 讨论

本研究以他汀类药物降脂治疗为主要依据，以不稳定斑块为主要研究对象，选取阿托伐他汀来观察降脂治疗对斑块的“促稳定”作用。以颈动脉 IMT 和斑块积分为主要观察指标。

颈动脉 IMT 是指动脉内膜和中膜平滑肌的厚度，即由管腔内膜面的前缘到中膜平滑肌与外膜交界面前缘的垂直距离。在动脉粥样硬化发生发展过程中，动脉内膜是最早累及部位，内膜功能受损，高密度脂蛋白微粒及脂蛋白在内膜下聚集形成脂肪线，使内膜增厚、斑块形成。本研究结果显示，不稳定斑块组 CCA、BIF、ICA 的 IMT 显著高于稳定斑块组， $P < 0.05$ 。治疗 6 个月后，不稳定斑块组颈动脉 IMT 有明显降低。提示颈动脉 IMT 增大，易于形成颈动脉粥样硬化斑块，并与斑块的不稳定性，斑块的发展变化密切相关。

斑块积分采用 couse 方法计算，即不考虑各个

斑块的长度而分别将同侧颈总动脉，颈内动脉各孤立的动脉粥样硬化斑块的最大厚度（mm）进行相加得出该颈动脉斑块之积分。本研究发现不稳定斑块组的斑块积分显著高于稳定斑块组 ($P < 0.05$)。笔者考虑不稳定斑块含脂质成分较多而胶原成分较少，易破裂，斑块表面溃疡形成，易于聚集高密度脂蛋白微粒及脂蛋白、坏死组织碎片、胆固醇结晶等等，也可激活血小板，启动凝血反应形成附壁血栓，所以斑块较厚而且不稳定。稳定斑块超声下局部呈轻微隆起的等回声的纤维型斑块，纤维帽较厚，性质稳定，所以稳定斑块相对较薄，不易破裂。治疗 6 个月后，不稳定斑块组积分有明显降低。提示斑块的积分与斑块稳定性密切相关。

他汀类药物降脂治疗可以降低与动脉粥样硬化有关的心血管事件的发生率及病死率，无论病人是否高脂血症，这种临床效益都是存在的。本研究使用阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化病人，六个月后观察到不稳定斑块组颈动脉内膜中层厚度（IMT），颈动脉斑块积分有明显降低， $P < 0.05$ ，而稳定斑块组未见到明显变化。血脂（TC、TG、LDL - C）有显著降低，表明了他汀类药物的降脂作用及对斑块的稳定作用。临床事件的大幅度减少而动脉狭窄程度仅有轻微改变，越来越多的证据表明他汀类降脂治疗的临床效益主要取决于其对斑块的稳定作用，而不是动脉狭窄程度的减轻上^[6]。Milita Crisby^[7]等用普伐他汀治疗颈动脉粥样硬化病人 3 个月，并进行全面指标观察，表明他汀类降脂治疗几乎影响到了与斑块稳定性有关的所有机制：降低斑块脂质成分含量从而使胶原比例增加；通过降低管壁脂质和直接的抗氧化作用减轻氧化低

密度脂蛋白免疫反应；减轻炎症反应减少炎症细胞募集浸润等等。他汀类药物的持续治疗有利于血管重塑，因此治疗应该长期而持续。

血塞通软胶囊是由中药三七提取的有效成分三七总皂甙精制而成。三七味甘、微苦，性温，归肝、胃经，有化瘀止血、活血定痛的功效，既能止血，又能散瘀血，功效卓著，有止血不留瘀、化瘀不伤正之特点。现代药理研究显明，三七含三七皂甙、黄酮甙、槲皮素有显著抗凝作用，能抑制血小板聚集，促进纤溶，并使全血粘度下降，促进瘀血消散，预防和治疗动、静脉血栓等。本研究阿托伐他汀和血塞通胶囊组与单用阿托伐他汀组比较，前者颈动脉内膜中层厚度（IMT），颈动脉斑块积分降低更加明显，提示两者结合使用更有利于促进斑块的稳定作用。

本研究也证实了不稳定斑块处于不断变化之中。应该说不稳定斑块是动脉粥样硬化斑块中的一种类型，而不是所有斑块进程中必然的归宿，在斑块的形成、发展过程中，各种因素的作用中，斑块可能向两种方向发展，或者逐渐趋于稳定化，或者逐渐向不稳定发展，稳定与不稳定是斑块结局的两种类型，不稳定斑块并不是稳定斑块的晚期表现。所以他汀类药物治疗应该长期而持续，有利于血管重塑，降低心脑血管事件的发病率、死亡率。

【参考文献】

[1] 张宪忠, 杨峰, 吕国庆, 等. 灵蒲合剂治疗颈动脉粥样硬化合并斑块的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (1): 17 - 20.

[2] 中华神经科学会·中华神经外科学会. 脑血管疾病分类 (1995) (中、英文) [J]. 中华神经科杂志. 1996, 29 (6): 376 - 377.

[3] 邹艳秋, 戈晓华. 颈动脉超声多普勒实用手册 [M]. 北京: 学苑出版社, 1996: 6 - 7.

[4] 程纯, 吴士尧. 普伐他汀对冠心病患者颈动脉粥样斑块的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 10 (3): 140 - 143.

[5] Hennerici M. Detection of early atherosclerotic lesions by duplex scanning of the carotid artery [J]. Clin Ultrasound, 1984, 12: 455.

[6] Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Stains in stroke prevention and carotid a the rosclerosis: systematic review and up to date meta - analysis [J]. Stroke. 2004, 35: 2902 - 2909.

[7] Milita Crisby, Gunilla Nordin - Fredriksson, Prediman K, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decrease lipid content inflammation, Metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques [J]. Circulation. 2001, (2): 926 - 933.

(编辑: 李 平)

The Clinic Research of Atorvastatin and Notoginseng Triterpenes Treating Cerebral Infarction Patient With Carotid Atherosclerosis Dollop

ZHANG Yong - quan¹, CHU Fei², LU Hui¹, TAN Wen - lan¹

- (1. Ruikang Hospital of GuangXi University TCM, Nanning Guangxi 530011 ;
2. Beijing Gaobeidian Community Health Services Center, Beijing 100124)

【ABSTRACT】 Objective : To observe the clinic effect of atorvastatin and notoginseng triterpenes on carotid atherosclerosis dollop stability and blood grease. Methods : Choose 120 patients with carotid atherosclerosis dollop. Then divide 120 patients accord to different conditions into two groups, Traditional medicine group (TMG) and Western medicine group (WMG). Two groups administer Atorvastatin tablets. At the same time TMG administer xuesaitong capsule once more. The course of treatment was 6 months. Results : A. WMG and TMG have evident drop in TC, TG, LDL - C ($P < 0.05$). B. Instability dollop group have evident drop in carotid IMT, dollop integral, showing statistics difference ($P < 0.05$). Stability dollop group have no evident changes, showing no statistics difference ($P > 0.05$). Conclusion : Atorvastatin patch can reduce instability dollop carotid IMT and dollop integral, thereby reduce cerebral incidence of disease and death rate. Atorvastatin tablets and notoginseng triterpenes used together have better clinic effect.

【KEY WORDS】 atherosclerosis dollop ; stability ; atorvastatin ; sanqizongzaodai