

通心络联合瑞舒伐他汀钙片、拜阿司匹林治疗高脂血症伴颈动脉粥样硬化的临床疗效观察

倪正仙¹ 高怀林² 谢传星¹ 裴如弟³

(1 南京市浦口区中心医院中医科,南京,211800; 2 河北医科大学附属以岭医院,石家庄,050091;

3 南京市浦口区中心医院超声科,南京,211800)

摘要 目的:观察并分析通心络联合瑞舒伐他汀钙片、拜阿司匹林对高脂血症伴颈动脉粥样硬化的治疗效果。方法:选择门诊治疗伴有颈动脉粥样硬化的高脂血症患者 64 例,采用随机数字表法将患者分为 2 组,对照组 32 例患者给予瑞舒伐他汀钙片联合拜阿司匹林治疗,治疗组 32 例患者给予“金三角”方案(通心络联合瑞舒伐他汀钙片、拜阿司匹林)联合治疗。测定患者晨起空腹血脂及血浆同型半胱氨酸(Hcy)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,并采用颈动脉彩色多普勒超声检测患者颈动脉内-中膜厚度(cIMT)及斑块数量、面积。治疗 6 个月后,对 2 组患者治疗前后的血脂、血浆 Hcy、hs-CRP 水平及颈动脉粥样硬化斑块治疗情况进行分析比较。结果:2 组患者经治疗后空腹血浆三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、Hcy、hs-CRP 水平及颈动脉斑块数量、面积、cIMT 等均较治疗前有明显改善,且治疗组效果优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:“金三角”方案对伴有颈动脉粥样硬化的高脂血症患者血脂、血浆 Hcy、hs-CRP 水平及颈动脉斑块情况均有明显的改善作用,其效果优于单纯应用西药治疗。

关键词 高脂血症;颈动脉粥样硬化;通心络;瑞舒伐他汀钙片;拜阿司匹林

Clinical Observation on Treatment of Hyperlipidemia with Carotid Atherosclerosis

by Tongxinluo Combined with Rosuvastatin Calcium and Aspirin

Ni Zhengxian¹, Gao Huailin², Xie Chuanxing¹, Pei Rudi³

(1 Department of Chinese Medicine, Nanjing Pukou Central Hospital, Nanjing 211800, China; 2 Yiling Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China; 3 Department of Ultrasound, Nanjing Pukou Central Hospital, Nanjing 211800, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Tongxinluo (TXL), rosuvastatin calcium tablets and bayaspirin in treatment of hyperlipidemia associated with carotid atherosclerosis. **Methods:** Sixty-four cases of hyperlipidemia associated with carotid atherosclerosis were divided into a control group (32 cases) and a treatment group (32 cases) by random number table method. The control group was treated with rosuvastatin calcium tablets and bayaspirin, the treatment group “Golden Triangle” program (TXL, rosuvastatin and rosuvastatin calcium tablets and bayaspirin), and the course was 6 months. The blood lipid levels, homocysteine (Hcy), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level and carotid artery intima-media thickness (cIMT), number and area of plaques of patients in the two groups before and after treatment were detected. And those data were compared again after 6 months.

Results: After treatment, the blood lipid levels, Hcy, hs-CRP levels and cIMT, and number and area of plaques were significantly improved comparing with before, and the effect of the treatment group was better than the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Conclusion: The treatment effect of “Golden Triangle” program of carotid atherosclerosis were better than the simple combination of rosuvastatin calcium tablets and bayaspirin.

Key Words Hyperlipidemia; Carotid atherosclerosis; Tongxinluo; Rosuvastatin Calcium Tablets; Bayaspirin

中图分类号:R242;R2-031 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.025

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是多因素参与多基因异常调控的慢性炎性反应性病理过程,其主要病理表现为动脉管壁增厚、变硬、粥样斑块形成、管腔狭窄并逐渐失去弹性^[1]。AS常累及心、脑、肾等重要器官,可引起致残甚至致死性严重后果,是心脑血管疾病的主要病理基础^[2],及时预防 AS 具有重要临床意义。血脂、血中同型半胱氨酸(Homo-

cysteine, Hcy)及高敏 C 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive Protein, hs-CRP)水平与动脉内一中膜厚度及斑块厚度(carotid artery intima-media thickness, cIMT)和面积呈正相关^[3],颈动脉粥样硬化程度对于反映冠状动脉病变程度和范围及缺血性血管病具有重要价值^[4-5]。伴有 AS 的高脂血症患者通常需要长期服用降血脂的他汀类药物和抗凝血的阿司匹林以

基金项目:河北省中医药管理局资助项目(编号:2014082)

作者简介:倪正仙(1982.01—),女,硕士,主治医师,研究方向:中医内科常见病, E-mail: nzzx@163.com

通信作者:高怀林(1965.08—),男,博士,主任医师,研究方向:络病及糖尿病血管病变, E-mail: Gaohuailin@126.com

防止病情进展,有专家指出在此基础上同时服用通心络胶囊组成“金三角”方案可以增强 AS 的防治效果^[6]。故本研究采用“金三角”方案对伴有颈动脉粥样硬化的高脂血症患者的疗效进行观察,以揭示“金三角”方案的内在作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部病例为 2014 年 8 月至 2016 年 2 月在我院门诊治疗伴有颈动脉粥样硬化的高脂血症患者 64 例,男 35 例,女 29 例,年龄 45 ~ 72 岁,同时患有高血压者 25 例。

将患者随机分为对照组、治疗组各 32 例。对照组:男 15 例,女 17 例,年龄 45 ~ 69 岁,平均年龄 56.8 岁;治疗组男 18 例,女 14 例,年龄 47 ~ 72 岁,平均年龄 57.4 岁。2 组的年龄、性别构成、病程等一般情况无统计学意义($P>0.05$)。见表 1 ~ 表 3。

表 1 2 组患者年龄情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	32	56.8 ± 7.1	-0.362	0.578
治疗组	32	57.4 ± 6.7		

表 2 2 组患者性别构成情况比较

组别	例数	男	女	χ^2	<i>P</i>
对照组	32	15	17	0.563	0.453
治疗组	32	18	14		

表 3 2 组患者病程情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病程(月)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	32	14.4 ± 6.7	-0.598	0.303
治疗组	32	15.3 ± 5.8		

1.2 纳入标准 1)所有患者均符合 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》的高脂血症诊断标准^[7];2)所有患者均行颈动脉超声检查,符合 2011 年《血管超声检查指南》的颈动脉内中膜增厚及诊断标准^[8],双侧颈动脉中任一条动脉内中膜厚度 ≥ 1.0 mm;3)依从性好,能长期坚持服药;4)同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准 1)患者本人或家属不同意参加或未签署知情同意书;2)过敏体质,已知或可能对试验药物或其组成成分过敏的患者;3)患有需要隔离疾病的患者;4)患有心肌梗死、脑梗死、心力衰竭等危重病症的患者;5)严重肝肾功能异常的患者;5)患有精神疾病,无良好依从性的患者;6)患有家族性高胆固醇血症及其他疾病需要手术者。

1.4 剔除标准 1)观察过程中由于自身原因退出

的患者;2)依从性较差或资料不全而影响疗效判断的患者;3)治疗过程中出现严重心脑血管疾病或意外事故等不良事件,不宜继续参与治疗的患者。

1.5 治疗方法 采用随机数字表法将 64 例患者随机分为对照组和治疗组,每组 32 例。对照组:给予瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司生产,10 mg × 7 片,10 mg,1 片/晚),拜阿司匹林(德国拜耳医药保健有限公司生产,100 mg × 30 片,100 mg,1 片/晚)口服,3 个月为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。治疗组:给予“金三角”方案治疗,即口服通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产,0.26 g × 10 粒 × 3 板,4 粒,3 次/d),瑞舒伐他汀钙片(10 mg,1 片/晚),拜阿司匹林(100 mg,1 片/晚);3 个月为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。除上述针对性治疗外,2 组患者均嘱戒烟、戒酒、低盐低脂健康饮食。高血压患者控制血压在正常范围内,并针对患者具体情况给予相应药物治疗。2 组患者治疗期间,每 3 个月复查 1 次血脂、Hcy、hs-CRP、颈动脉多普勒彩色超声及肝肾功能,并在治疗 2 个疗程后进行分析比较。

1.6 观察指标

1.6.1 血脂水平检测 抽取患者清晨空腹静脉血,检测患者血浆 TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 水平。空腹血浆 TC ≥ 5.7 mmol/L、TG ≥ 1.69 mmol/L、LDL-C ≥ 3.6 mmol/L、HDL-C < 1.0 mmol/L,具备任一项者为血脂异常。

1.6.2 血浆 Hcy、hs-CRP 水平 抽取患者清晨空腹静脉血,采用全自动生化仪检测患者血浆 Hcy、hs-CRP 水平。按照 2010 年版中国高血压防治指南规定,空腹血浆总 Hcy > 10 μ mol/L,hs-CRP ≥ 3 mg/L 即为异常。

1.6.3 颈动脉超声检查 采用西门子 ACUSON X300 和 Philips EPIQ5 彩色多普勒超声诊断仪,选择 3.0 ~ 9.0 MHz 线阵探头,由超声科主治医师以上人员进行检查。沿颈动脉走行自下而上连续扫描双侧颈总动脉(CCA)、颈动脉分叉、颈内动脉(ICA)颅外段及椎动脉。颈动脉内中膜厚度及斑块的界定,颈动脉内中膜增厚:颈动脉 IMT ≥ 1.0 mm,分叉部 IMT ≥ 1.2 mm;AS 性斑块形成:颈动脉粥样硬化病变局部 IMT ≥ 1.5 mm^[9]。记录斑块数量并计算斑块面积。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。首先对数据进行正态性检验,符合正态分布且方差齐的数据采用 *t* 检验进行比

较,不符合正态分布的数据采用非参数检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血脂水平比较 治疗前,2 组患者血浆 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平无统计学意

义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者血浆 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平均较治疗前有良好的改善($P < 0.01$)。而治疗组患者血浆 TC、TG、LDL-C 的降低及 HDL-C 的升高效果显著优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, $n = 32$,mmol/L)

组别		TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	7.48 ± 0.52	2.53 ± 0.26	4.15 ± 0.43	1.23 ± 0.51
	治疗后	4.82 ± 0.46**	1.26 ± 0.37**	2.33 ± 0.62**	1.85 ± 0.63**
治疗组	治疗前	7.43 ± 0.53	2.61 ± 0.54	4.32 ± 0.31	1.27 ± 0.46
	治疗后	4.25 ± 0.61**△	1.02 ± 0.48**△△	2.15 ± 0.49**△△	2.08 ± 0.38**△△

注:与同组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

2.2 2 组患者治疗前后血浆 Hcy 及 hs-CRP 水平比较 治疗前,2 组患者血浆 Hcy 及 hs-CRP 水平无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者的血浆 Hcy 及 hs-CRP 水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$),且治疗组血浆 Hcy 及 hs-CRP 水平降低效果优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后血浆 Hcy 及 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

组别		Hcy(μmol/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	治疗前	12.48 ± 0.52	5.13 ± 0.26
	治疗后	5.52 ± 0.46**	1.39 ± 0.37**
治疗组	治疗前	12.33 ± 0.53	5.21 ± 0.54
	治疗后	3.85 ± 0.61**△△	1.02 ± 0.48**△△

注:与同组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

2.3 2 组患者治疗前后颈动脉粥样硬化斑块情况比较 治疗前,2 组患者平均斑块数量、面积及 IMT 无统计学意义($P > 0.05$);经治疗后,2 组患者斑块数量、面积及 IMT 等均较治疗前有明显改善($P < 0.01$),且 > 治疗组患者斑块改善情况明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 6。

表 6 2 组患者治疗前后斑块数量、面积及 IMT 厚度比较($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

组别		斑块数量(个)	斑块面积(mm ²)	IMT(mm)
对照组	治疗前	1.84 ± 0.45	7.69 ± 1.21	1.52 ± 0.27
	治疗后	1.39 ± 0.36**	5.86 ± 1.27**	1.18 ± 0.15**
治疗组	治疗前	1.83 ± 0.63	7.85 ± 1.54	1.49 ± 0.21
	治疗后	1.12 ± 0.41**△	5.13 ± 1.36**△	0.87 ± 0.17**△△

注:与同组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;IMT:动脉内中膜厚度。

2.4 不良反应 治疗过程中对照组患者出现恶心、腹胀、便秘等胃肠道反应 3 例(9.4%),治疗组出现胃肠道反应 2 例(6.3%),对照组出现肝功能异常 2 例(6.3%),谷丙转氨酶及谷草转氨酶轻度升高,均

小于上限的 2 倍,经过保肝护肝等针对性治疗,肝功能恢复正常,未影响试验进行。观察期间未发生急性脑缺血、急性心肌梗死时间。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

颈动脉粥样硬化对缺血性心脑血管疾病的发生发展具有预测价值^[10]。颈动脉内-中膜厚度(cIMT)增加是 AS 的早期标志,cIMT 不仅可以评估整体心血管危险水平,还可用于评价临床药物的疗效^[11]。cIMT 增厚到一定程度即形成斑块,是 AS 的特征性表现,颈动脉粥样硬化斑块总面积能够反映缺血性脑血管病的病变程度和范围^[12],对于冠状动脉病变同样具有重要价值^[13]。及早对颈动脉粥样硬化进行治疗干预对于缺血性心脑血管疾病的防治具有重要意义。

降脂联合抗炎、抗凝等措施对 AS 进行干预是近年来防治心脑血管疾病的重要方法,其常用代表药包括他汀类药物和阿司匹林,需要长期服用。TC、TG、LDL-C 是 cIMT 增厚的危险因素,长期高脂血症易引起血管内膜损伤、血小板活化、血液凝固性增高等变化,促进动脉粥样硬化的发生,而 HDL-C 是动脉的保护性因素^[14]。血浆 Hcy、hs-CRP 水平与 cIMT 及斑块面积呈正相关,Hcy 和 hs-CRP 水平可作为判断颈动脉粥样硬化发生发展的可靠指标,对于早期预测冠心病的发生具有重要意义^[15]。Hcy 对血管内皮具有直接毒性作用,可以促进巨噬细胞源泡沫细胞形成及血小板活化,刺激血管平滑肌增生及钙化,高 Hcy 血症是动脉粥样硬化的重要危险因素之一^[16]。hs-CRP 是一种炎性反应性标志物,在血栓形成及 AS 斑块破裂等多个环节中发挥作用,是颈动脉粥样硬化斑块发生发展的重要危险因素^[17]。他汀类药物和阿司匹林联合应用即可降低

血脂水平又可降低血浆 Hcy、hs-CRP 水平^[18]。但是长期服用这类药物的患者有时会出现“阿司匹林抵抗”及胃肠道反应、肝功能损伤等不良反应。阿司匹林抵抗即服用阿司匹林的患者血小板聚集未得到充分抑制,阿司匹林抵抗患者再发临床心脑血管事件的危险是阿司匹林敏感者的 3.8 倍^[19]。通心络胶囊是近年来对 AS 干预机制较为明确的复方中成药,在缺血性心脑血管病的防治方面也有显著疗效。通心络由人参、全蝎、水蛭、土鳖虫、蜈蚣、降香、赤芍、冰片等多种纯天然中药精制而成,具有益气活血、通络止痛的功效,大量基础和临床研究证实通心络对血管、血液具有系统保护效应,不仅可以抗炎症、抗氧化、保护血管内皮细胞、抑制血小板活化聚集等多种途径发挥抗 AS 作用,并且能够削减阿司匹林抵抗反应,增强他汀类药物的降脂作用^[20]。“金三角”方案即采用通心络 + 瑞舒伐他汀钙片 + 阿司匹林三药联用对 AS 进行干预。从降脂、抗炎、抗凝、抗氧化、保护血管内皮、抑制斑块内血管及外膜滋养血管新生等方面起到抑制斑块形成、稳定斑块、促进斑块消退、减少并发症等抗 AS 作用^[21]。

本研究将 64 例伴有颈动脉粥样硬化的高脂血症患者随机分为对照组和治疗组,分别给予单纯西药和“金三角”方案进行为期 6 个月的治疗。瑞舒伐他汀钙片和阿司匹林联用可以降低患者的血脂、Hcy 和 hs-CRP 水平,对于斑块数量、面积和 IMT 也有改善作用;而加用通心络后在降脂、降低 Hcy、hs-CRP 水平、稳定斑块、促进斑块消退方面的作用明显优于单纯应用西药治疗,说明通心络与瑞舒伐他汀钙片和阿司匹林联合应用可以起到协同作用,可更有效降低血脂,降低 Hcy、hs-CRP,稳定斑块。因此,“金三角”方案可作为临床防治 AS 及相关心脑血管疾病的优选治疗方案,并且这种治疗模式值得借鉴应用于其他疾病的治疗。

参考文献

- [1] Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133: e38-360.
- [2] 黄晓松, 杨期东, 谭李红, 等. 通心络对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块影响的临床研究[J]. *湘南学院学报*, 2009, 11(3): 25-26.
- [3] 陆元方. 脑梗死颈动脉斑块及高同型半胱氨酸的关系[J]. *卒中与神经疾病*, 2016, 23(2): 134-135.
- [4] 张军亚. 颈动脉粥样硬化与进展性缺血性脑卒中的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(3): 126-127.

- [5] 何燕, 魏云鸿. 超声检测颈动脉粥样硬化对冠心病的预测价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(8): 880-882.
- [6] 专家倡导心脑血管病防治的“金三角”方案[J]. *长寿*, 2009, 29(6): 31.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [8] 血管超声检查指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(11): 993-1012.
- [9] 王发辛, 金媛. 超声造影在颈动脉粥样硬化斑块诊断的临床价值[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(10): 50-51.
- [10] Leischik R, Foshag P, Strau M, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness and carotid intima thickness: sedentary occupation as risk factor for atherosclerosis and obesity[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(17): 3157-3168.
- [11] Polak JF, Sacco RL, Post WS, et al. Incident stroke is associated with common carotid artery diameter and not common carotid artery intima-media thickness[J]. *Stroke*, 2014; 45(5): 1442-1446.
- [12] Aizawa K, Elyas S, Adingupu DD, et al. Echogenicity of the Common Carotid Artery Intima-Media Complex in Stroke[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(5): 1130-1137.
- [13] Polak JF, O'Leary DH. Edge-detected common carotid artery intima-media thickness and incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): e001492.
- [14] Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, et al. LDL oxidation and its association with carotid artery intima-media thickness and other cardiovascular risk factors in a sample of Spanish general population[J]. *Angiology*, 2014, 65(4): 357-362.
- [15] 陈彦芳, 安伟华, 李彩英, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 Hcy、hs-CRP 及 cIMT 检测的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(1): 31-34.
- [16] Fang P, Zhang D, Cheng Z, et al. Hyperhomocysteinemia potentiates hyperglycemia-induced inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2014; 63(12): 4275-4290.
- [17] Shimoda M, Kaneto H, Yoshioka H, et al. Influence of atherosclerosis-related risk factors on serum high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes: Comparison of their influence in obese and non-obese patients[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(2): 197-205.
- [18] 李林贵. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者 hs-CRP、Hcy 及 IMT 的影响比较[J]. *心脑血管病防治*, 2015, 15(5): 409-410.
- [19] 陈思锐, 张利华, 刘军, 等. 稳定型心绞痛患者阿司匹林抵抗的相关因素及复方丹参滴丸的干预效果[J]. *心脏杂志*, 2016, 28(4): 435-438.
- [20] 李红蓉, 张肖, 常丽萍, 等. 通心络胶囊抗动脉粥样硬化研究进展[J]. *中成药*, 2016, 38(2): 386-391.
- [21] 郎艳松. 通心络联合阿托伐他汀、阿司匹林对新西兰兔动脉粥样硬化早期颈动脉外膜滋养血管新生相关炎症机制的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.