

活血化瘀中药对冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的影响

胡金萍*
(青海省中医院, 西宁 810000)

[摘要] 目的:观察在常规用他汀类药物治疗基础上加用活血化瘀中药对冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的影响。方法:将 64 例稳定性冠心病患者随机分为两组,每组 32 例。对照组常规给予洛伐他汀片治疗;治疗组在对照组治疗基础上加用复方丹参片口服,疗程 12 个月。使用 64 排螺旋 CT 观察患者冠状动脉狭窄率、冠状动脉钙化(CAC)积分及斑块数目的变化,并检测患者血脂水平及血瘀证记分的改变。结果:两组患者治疗后病情均有明显的改善,治疗组患者冠状动脉狭窄率变化值相比对照组明显减小($P < 0.05$),治疗组冠状动脉斑块数目及 CAC 积分均明显减少,较对照组有显著差异($P < 0.05$)。活血化瘀中药还可明显降低患者血清总胆固醇(TC)并可升高血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度,从而降低动脉粥样硬化指数(AI),较对照组有显著差异($P < 0.05$)。治疗后治疗组及对对照组血瘀证计分较治疗前均明显降低($P < 0.05$),两组患者血瘀证的改善情况无显著差异。结论:他汀药联合活血化瘀中药治疗稳定性冠心病可达到更好地抗动脉粥样硬化(AS)及稳定斑块的作用,体现了中西医结合治疗的优势。

[关键词] 活血化瘀中药; 冠状动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 螺旋 CT

[中图分类号] R287.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2015)05-0189-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050189

Effect of Chinese Drugs for Activating Blood Circulation and Removing Blood Stasis on Coronary Atherosclerotic Plaque Stability HU Jin-ping* (Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the additional effect of Chinese drugs for activating blood circulation and removing blood stasis (CDABCRBS) on the stability of coronary atherosclerotic plaque based on the standardized treatment with statins. **Method:** Totally 64 patients with stable coronary heart disease (CHD) were randomly divided into two groups (32 in each group), the control group treated with statins, and the CDABCRBS group treated with compound tablet of red sage root based on statins treatment. After the 12-month treatment, the change of coronary artery stenosis rate, coronary artery calcium (CAC) scores and plaque number were observed by 64 row spiral CT. The serum lipid level and blood stasis syndrome (BSS) scores of the patients were also tested. **Result:** All patients had good improvment after treatment. Compared with the control group, the change of coronary artery stenosis rate decreased significantly ($P < 0.05$), CAC scores and plaque number decreased obviously in CDABCRBS group ($P < 0.05$). In addition, the CDABCRBS group had superior effects in reducing the concentration of total cholesterol, increasing the concentration of high density lipoprotein cholesterol, and decreasing the atherosclerosis index, as compared to the control group ($P < 0.05$). BSS scores in both groups decreased significantly after treatment ($P < 0.05$), while the improvement in the BSS scores showed no significant difference between two groups. **Conclusion:** Standardized statins combined with CDABCRBS therapy show better effect in atherosclerosis treatment and plaque stability in stable CHD patients, which reflect the advantage of integrated traditional Chinese and western medicines.

[Key words] Chinese drugs for activating blood and circulation and removing blood stasis; coronary atherosclerotic; plaque stability; spiral CT

冠状动脉粥样硬化性心脏病作为一种高发病率和死亡率的疾病,严重威胁着人类的健康和生命。动脉粥样硬化(AS)是冠状动脉粥样硬化性心脏病的病理基础,也是导致患者冠状动脉狭窄、心肌缺血的危险因素之一。中医研究认为,AS 与痰浊、血瘀密切相关^[1],其中血瘀贯穿本病的始终,是 AS 的主要病因^[2]。中医“血瘀证”与 AS 斑块、血栓形成及高脂血症有密切的关系,而 AS 斑块的钙化和溃疡、血栓形成及出血导致的管壁弹性减弱、管腔狭窄又会加重血液的瘀滞状态。因此,活血化瘀及稳定 AS 斑块对于预防心血管病急症的发生、改善其预后有着极重要的价值。

中医活血化瘀疗法已广泛应用于临床冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗中,郑峰等^[3]发现对稳定期冠心病使用活血类中药治疗可显著降低患者血脂水平,改善血瘀状态,鲁喆等^[4]在颈动脉粥样硬化的治疗研究中认为,活血化瘀中药可以有效延长患者缺血性脑血管事件的发生时间。徐浩及赵伟峰等^[5-6]通过建立小鼠 AS 模型并观察活血中药对其 AS 斑块稳定性的影响,研究发现,活血中药可有效增加斑块中的胶原面积及平均纤维帽厚度,从而达到稳定斑块的作用。然而活血化瘀中药对人体冠状动脉粥样硬化斑块稳定性影响却鲜有报道。本文拟通过冠状动脉多层螺旋 CT 扫描成像技术结合患者血脂水平检测,从而更加全面准确地评价活血化瘀中药对冠状动脉粥样硬化斑块的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 8 月—2013 年 4 月来院就诊的稳定性冠心病患者 64 例为研究对象,男 28 例,女 36 例,平均年龄 (57.7 ± 6.5) 岁。将全部患者按随机数字表法分为两组,对照组 32 例,男 13 例,女 19 例,平均年龄 (47.8 ± 6.2) 岁;中药治疗组 32 例,男 15 例,女 17 例,平均年龄 (49.2 ± 7.0) 岁。两组患者在性别、年龄及病程间均无显著差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 冠心病诊断标准符合 WHO《缺血性心脏病的命名和诊断标准》,且经冠状动脉造影检查确诊,血瘀证诊断符合中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准^[7],并结合发病特点对患者进行血瘀证计分^[8]。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①冠状动脉造影显示 1 支或多支冠状动脉狭窄至少 50%;②中医辨证为血瘀证;③临床诊断为无症状、稳定劳累性心绞痛、其他类型

心绞痛或急性冠脉综合征,病程超过 1 个月但病情稳定者;④能坚持长期服药者;⑤同意参加研究并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①合并重度心肺功能不全、重度心律失常(快速房颤、房扑、阵发性室速等);②有出血倾向的患者;③严重肝肾功能不全;④严重感染、恶性肿瘤、过敏体质者;⑤就诊前曾接受同类药物治疗者。

1.4 剔除标准 ①未按研究方案规定用药者;②放弃治疗自动退出或因故未能按时复查者;③复查时发现合并其他急性感染性疾病者。

1.5 治疗 对照组采用常规服用洛伐他汀片(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字 H19990033)治疗,口服,10~20 mg/次,1 次/d,晚餐时服用;治疗组在洛伐他汀治疗基础上加用复方丹参片[百善唐威(沧州)药业有限公司,国药准字 Z13022389]口服,0.27 g/片,3 片/次,3 次/d。两组患者疗程 12 个月,治疗期间停服其他降脂或抗 AS 药物。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 患者依从性及药物安全性 研究期间对患者进行主动电话随访,检查其服药情况及不良反应,治疗前后对患者进行血、尿、便常规及肝肾功能检查。

1.6.2 CT 扫描 使用 64 排螺旋 CT 机对所有患者于治疗前后进行冠状动脉扫描,扫描前对率 ≥ 70 次/min 的患者,服用常规剂量倍他乐克使心率 < 70 次/min,30 min 后再进行检查。先于心常规平扫,CTA 扫描范围自气管隆突水平至心脏膈面,扫描时间 5~8 s。使用高压注射器经肘静脉注入对比剂欧乃派克 $(370 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$ 100 mL,图像后处理采用容积再现(VR),最大密度投影(MIP),多平面重建(MPR)及曲面重建(CPR)。根据 CT 阈值(HU 值)不同将冠状动脉腔内斑块分为软斑块($\leq 60 \text{ HU}$)、中间型斑块(61~119 HU)和钙化斑块($\geq 120 \text{ HU}$)并观察斑块的部位以及数目变化,并采用 Agatston 冠状动脉钙化(CAC)积分方法对冠状动脉钙化进行量化。利用 photoshop CS 6.0 对冠状动脉血管狭窄进行测量^[9]。

$$\text{血管狭窄率} = (\text{狭窄近端正常动脉的管腔内径} - \text{狭窄处残留管腔内径}) / \text{狭窄近端正常动脉的管腔内径} \times 100\%$$

$$\text{狭窄率变化值} = \text{治疗后狭窄率} - \text{治疗前狭窄率}$$

1.6.3 血脂水平检测 患者在治疗前后均于清晨空腹采血静脉血,检测血脂相关指标包括总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-

C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

动脉粥样硬化指数(AI)=(TC-HDL-C)/HDL-C

1.7 统计分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究完成情况及安全性观察 实际完成病例 62 例,每组 31 例。1 例患者因出现明显的胃肠道不适反应而自行停药退出试验,1 例患者未按规定服药而剔除。其他患者未见明显不良反应,治疗前后两组血、尿、便常规及肝肾功能均未见异常改变。

2.2 治疗前后冠状动脉狭窄率的比较 治疗前对照组与治疗组的冠状动脉狭窄率分别为 $(29.35\% \pm 3.79)\%$, $(28.90\% \pm 4.10\%)$,治疗后

两组狭窄率分别为 $(31.95\% \pm 3.86)\%$, $(30.55\% \pm 3.73)\%$,较治疗前均明显增高($P < 0.05$) ,但治疗组治疗后动脉狭窄率变化值明显小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 治疗前后斑块数目及 CAC 积分的变化 两组患者斑块总数、软化斑块及 CAC 积分均明显减少,治疗组患者中间型斑块数目较治疗前也明显减小而对照组无显著差异,治疗组治疗后患者的软化斑块数目及 CAC 积分显著低于对照组($P < 0.05$) ,而钙化斑块数量的变化无统计学意义。见表 1。

2.4 治疗前后血脂水平的变化 治疗组患者血清 TC,HDL-C 及 AI 的变化有统计学意义($P < 0.05$) ,而对照组血清 HDL-C 相比治疗前无明显变化。两组治疗后患者相比,治疗组血清 TC 水平降低,HDL-C 升高,AI 显著减小($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后斑块数目及 CAC 积分比较($\bar{x} \pm s,n=31$)

Table 1 Comparison of plaque number and CAC scores between two groups after treatment($\bar{x} \pm s,n=31$)

组别	时间	斑块总数	软化斑块	中间型斑块	钙化斑块	CAC 积分
对照	治疗前	72.4 ± 5.93	50.9 ± 3.90	13.3 ± 2.58	8.2 ± 2.30	140.4 ± 8.47
	治疗后	64.6 ± 3.17 ¹⁾	45.7 ± 2.31 ¹⁾	10.3 ± 1.34	8.6 ± 1.26	131.2 ± 4.54 ¹⁾
治疗	治疗前	73.9 ± 5.43	51.9 ± 3.60	13.6 ± 2.17	8.4 ± 2.07	141.9 ± 12.05
	治疗后	61.2 ± 4.54 ^{1,2)}	42.5 ± 3.89 ^{1,2)}	9.1 ± 1.66 ¹⁾	8.6 ± 1.35	126.1 ± 10.70 ^{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 2 同)。

表 2 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s,n=31$)

Table 2 Comparison of lipid levels between two group groups after treatment($\bar{x} \pm s,n=31$)

组别	时间	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	AI
对照	治疗前	5.08 ± 0.69	1.52 ± 0.36	1.25 ± 0.47	1.98 ± 0.52	3.58 ± 1.86
	治疗后	4.28 ± 0.96 ¹⁾	1.48 ± 0.29	1.29 ± 0.64	2.02 ± 0.44	2.64 ± 0.52 ¹⁾
治疗	治疗前	5.11 ± 0.57	1.48 ± 0.32	1.23 ± 0.43	2.03 ± 0.31	3.76 ± 2.18
	治疗后	4.07 ± 0.20 ^{1,2)}	1.46 ± 0.31	1.50 ± 0.39 ^{1,2)}	1.93 ± 0.35	1.71 ± 0.25 ^{1,2)}

2.5 治疗前后血瘀证记分的变化 治疗前对照组与治疗组血瘀证计分分别为 (15.41 ± 2.97) , (15.67 ± 2.64) 分,治疗后两组患者血瘀证计分分别为 (12.83 ± 2.12) , (11.83 ± 2.72) 分,较治疗前均明显降低($P < 0.05$) ,治疗后治疗组患者血瘀证的改善情况有优于对照组趋势,但差异无统计学意义。

3 讨论

随着影像学技术的发展,冠状动脉粥样硬化疾病的检查更多的趋向于非侵入性方法,多层螺旋 CT 冠状动脉成像属于无创影像学诊断技术,且具有较高的空间分辨率,可以显示冠状动脉主干及其主要

分支血管近段的粥样硬化斑块,并且根据斑块的密度区分斑块的类型,对斑块稳定性的评价有一定帮助,对冠状动脉的形态学评价具有优良价值。曾有研究使用多层螺旋 CT 冠状动脉成像对冠状动脉病变进行诊断并与冠状动脉造影的结果对比发现,两者诊断结果符合率达到 95.23% ,证明多层螺旋 CT 冠状动脉成像技术对冠状动脉粥样硬化疾病的诊断及预后评价具有一定的临床应用价值^[10]。

前期研究中已经证明血瘀证与动脉粥样硬化斑块的形成呈正相关^[2] ,患者的血瘀状态血管内皮细胞受损,血液系统的抗凝状态被改变及血小板功能减退导致动脉粥样硬化,形成动脉粥样斑块^[1]。其中软斑富含脂质及大量的炎性细胞,易脱落出血

而引发血栓、心肌梗死等急性病变,威胁患者生命。钙化斑块表面有钙盐沉积且富含纤维组织,属于稳定性斑块^[11]。

本研究经 CT 扫描观察两组患者治疗前后冠状动脉粥样硬化斑块的部位以及数目变化,并对冠状动脉钙化进行计分,发现连续治疗 12 个月后,他汀药联合活血化瘀中药治疗组斑块总数及冠状动脉狭窄率变化值均显著减少。活血化瘀中药治疗后患者血瘀症状明显改善,从而显著减少了软化斑块的数目,对心血管急性事件的发生有一定的预防作用^[4]。中药治疗后冠状动脉钙化积分明显降低,与对照组比较差异有统计学意义。

高脂血症是冠心病的重要危险因素,其中脂质代谢紊乱是导致 AS 的重要机制,也是影响斑块稳定性的重要因素,本研究发现,他汀药常规治疗加用活血化瘀中药可明显降低患者血清 TC 浓度,并可升高血清 HDL-C 浓度,从而显著降低 AI,提示这种治疗方案可能对冠心病稳定期患者的血脂具有良好的调节作用,由此可见,调节脂质代谢是活血化瘀中药抗 AS 的基本作用机制之一^[12]。

本研究通过冠状动脉多层螺旋 CT 扫描成像技术结合血脂水平检测,探讨他汀类药物联合活血化瘀中药治疗对冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定期患者冠状动脉粥样硬化斑块的影响,研究结果表明,活血化瘀中药能显著改善患者的血瘀症状,通过降低冠状动脉狭窄率的变化值、斑块数目及 CAC 积分,降低患者血清 TC 并升高血清 HDL-C 浓度,达到抗 AS,稳定斑块的作用,体现了中西医结合治疗的优势,为中医药防治冠状动脉粥样硬化斑块提供了新的临床依据。

[参考文献]

[1] 韩轶,翟雪芹,王晓峰,等. 冠心病中医证型与颈动脉

粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 陕西中医,2013,34(3):290-292.
[2] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等. 136 例急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血瘀证的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(7):1185-1188.
[3] 郑峰,周明学,徐浩,等. 活血解毒中药对稳定期冠心病患者血清炎症标记物及血脂的影响[J]. 中华中医药杂志,2009,24(9):1153-1157.
[4] 鲁岳,李涛. 活血化瘀中药对颈动脉粥样硬化及缺血性脑血管事件的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(3):303-307.
[5] 徐浩,文川,陈可冀,等. 川芎、赤芍及其有效部位配伍对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(6):513-518.
[6] 赵伟峰,周明学,王绿娅,等. 活血解毒中药对动脉粥样硬化小鼠斑块稳定性、血脂及 DNA 甲基化水平的影响[J]. 北京中医药,2014,33(3):215-219.
[7] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志,1987,7(3):129-131
[8] 王阶. 血瘀证诊断标准的研究·活血化瘀研究与临床[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993:7
[9] 鲁岳,李涛. 药物干预对颈内动脉颅外段动脉硬化斑块的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(10):1200-1202.
[10] 李修军. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像与冠状动脉造影的对比分析[J]. 中国医药指南,2014,11(3):81-82.
[11] 刘龙涛,吴敏,张文高,等. 虎杖苷对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的干预研究[J]. 北京中医药,2009,28(3):172-175.
[12] 李立志,刘剑刚,马鲁波,等. 芍药胶囊对兔动脉粥样硬化模型脂质代谢及血小板聚集的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(12):1100-1105.

[责任编辑 邹晓翠]