

## 葛根素注射液联合阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床研究

刘相勇, 董平栓, 汪砚雨, 王红雷

河南科技大学第一附属医院(河南科技大学临床医学院)心血管内科, 河南 洛阳 471003

**摘要:** **目的** 观察葛根素注射液联合阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床疗效及其安全性, 为指导临床合理用药提供参考依据。**方法** 选取2016年1月—2017年6月河南科技大学第一附属医院收治的86例颈动脉粥样硬化斑块患者, 采用随机数表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组患者口服阿托伐他汀钙片, 20 mg/次, 1次/d。治疗组患者在对照组基础上于每个疗程前10天静脉滴注葛根素注射液, 0.4 g加入5%葡萄糖500 mL, 1次/d。两组患者均治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平, 内皮素1(ET-1)、血栓素(TXB<sub>2</sub>)、一氧化氮(NO)、超敏C反应蛋白(hsCRP)水平和颈动脉中层内膜厚度(IMT)值、颈动脉内径(CAD)及斑块面积、斑块积分的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为72.09%和90.70%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者TC、TG和LDL-C水平均比治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组TC、TG和LDL-C水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者ET-1、TXB<sub>2</sub>、hsCRP水平明显降低, NO水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组ET-1、TXB<sub>2</sub>、hsCRP、NO水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。颈动脉斑块面积、斑块积分均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者颈动脉斑块面积、斑块积分均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 葛根素注射液联合阿托伐他汀钙疗效显著, 可有效改善颈动脉粥样硬化斑块硬化患者的血脂及血管内皮因子水平, 降低斑块积分, 保护血管内皮, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 葛根素注射液; 阿托伐他汀钙片; 颈动脉粥样硬化斑块; 颈动脉中层内膜厚度; 颈动脉内径; 斑块面积; 斑块积分

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0796-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.017

## Clinical study on Puerarin Injection combined with atorvastatin calcium in treatment of carotid atherosclerotic plaque

LIU Xiang-yong, DONG Ping-shuan, WANG Yan-yu, WANG Hong-lei

Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology (Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology), Luoyang 471003, China

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Puerarin Injection combined with atorvastatin calcium in treatment of carotid atherosclerotic plaque, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Patients (86 cases) with carotid atherosclerotic plaque in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2016 to June 2017 were randomly divided into control group and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Puerarin Injection on the basis of the control group, 0.4 g added into 5% Glucose Injection 500 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy were evaluated, the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C) levels, endothelin 1 (ET-1), thromboxane (TXB<sub>2</sub>), nitric oxide (NO), high sensitive C reactive protein (hsCRP) levels, and intima-media thickness (IMT), carotid artery diameter (CAD), plaque area and plaque score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 72.09% and 90.70%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). TC, TG, and LDL-C levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the TC, TG, and LDL-C

收稿日期: 2017-10-25

作者简介: 刘相勇, 男, 主治医师, 研究方向为心血管内科和冠脉介入。Tel: 18037120718 E-mail: liuxinnei@126.com

levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). ET-1, TXB<sub>2</sub>, and hsCRP levels in two groups were significantly decreased, but NO level were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And those levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). Plaque area and plaque score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And those indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Puerarin Injection combined with atorvastatin calcium has good effect in treatment of carotid atherosclerotic plaque, can effectively improve the blood lipid and vascular endothelial growth factor levels, reduce plaque and protect endothelial cells, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Puerarin Injection; Atorvastatin Calcium Tablets; carotid atherosclerotic plaque; IMT; CAD; plaque area; plaque score

动脉粥样硬化是导致冠心病、脑梗死等心脑血管意外的重要原因,其中,血脂和血管内皮细胞因子、血清炎症因子的失调等是形成动脉粥样斑块、影响动脉内皮功能的重要因素。颈动脉彩超见粥样斑块形成即可确诊本病<sup>[1]</sup>。稳定粥样斑块、调控血脂与血管内皮因子及血清炎症因子表达是防治心脑血管病的关键步骤<sup>[2]</sup>。阿托伐他汀钙片能降脂、延缓或逆转动脉粥样硬化斑块发展,但是作用过程较缓慢<sup>[3]</sup>。葛根素从葛根中提取,药理研究证明其能降低缺血心肌耗氧量,加快微血管血流速度,抗血小板聚集,增加纤溶活性,降低血黏度。动物实验表明,葛根素不但能有效降低高脂血症大鼠血脂水平,而且能通过防止脂质过氧化有效改善动物的凝血系统<sup>[4]</sup>。葛根素还可降低兔血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等炎症因子,发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[5]</sup>,因此临床上常用于冠心病、脑血栓、糖尿病等疾病的防治<sup>[6-8]</sup>。本研究对河南科技大学第一附属医院收治的颈动脉粥样硬化患者静滴葛根素注射液联合口服阿托伐他汀钙进行治疗,观察患者血脂、血管内皮因子、hs-CRP、颈动脉内径和内膜厚度、斑块面积及积分等指标的变化,探讨其对颈动脉粥样硬化患者的临床疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年6月河南科技大学第一附属医院收治的86例颈动脉粥样硬化患者,其中男44例,女42例;年龄54~79岁,平均年龄( $62.1 \pm 6.4$ );合并高血压病51例,冠心病35例。均符合《内科学》<sup>[9]</sup>中关于动脉粥样硬化的诊断标准,同时颈动脉彩超测定内中膜厚度(IMT)  $\geq 1.3$  mm,患者可见头晕、头痛、黑朦等症状。本研究经河南科技大学第一附属医院伦理委员

会批准,患者及其家属均签订入组试验同意书。

排除标准:合并严重及急性心、脑血管疾病、消化道疾病、内分泌疾病、肾病、恶性肿瘤、精神病及传染病等;过敏体质患者;严重肝损害及伴有肌肉横纹肌溶解者。

### 1.2 药物

阿托伐他汀钙片由Pfizer Pharmaceuticals LLC生产,规格20 mg/片,产品批号160125;葛根素注射液由石药集团欧意药业有限公司生产,规格2 mL:0.1 g,产品批号160137。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各43例,其中对照组男21例,女22例;年龄55~79岁,平均年龄( $62.3 \pm 6.5$ )岁;合并高血压者25例,冠心病者18例。治疗组男23例,女20例;年龄54~78岁,平均年龄( $61.5 \pm 6.8$ )岁;合并高血压者26例,冠心病者17例;两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d,4周为1个疗程。治疗组患者在对照组基础上于每个疗程前10天静滴葛根素注射液,0.4 g加入5%葡萄糖500 mL,1次/d。两组均治疗3个月。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[10]</sup>

显效:治疗后患者总胆固醇(TC)下降 $\geq 20\%$ 或三酰甘油(TG)下降 $\geq 40\%$ ;有效:10% $\leq$ 治疗后患者TC下降 $< 20\%$ ,或20% $\leq$  TG下降 $< 40\%$ ;无效:治疗后患者血脂检测未达到上述要求。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

分别于治疗前后用CX-7型血脂分析仪测定血TC、TG、LDL-C;治疗前后用放射免疫法检测血清内皮素1(ET-1)、血栓素2(TXB<sub>2</sub>)、硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)和CX-7型血脂分析仪测

定 hs-CRP 水平; 采用 PHILIPS-HDI5000 彩色多普勒超声仪分别于治疗前后进行颈动脉彩超检查, 测量颈动脉 IMT, 颈动脉内径 (CAD)、斑块面积、采用 Crouse 方法计算颈动脉斑块积分。

## 1.6 不良反应

对两组治疗过程中可能出现的恶心、呕吐、皮疹、头晕、心律不齐等不良反应进行观察。

## 1.7 统计学分析

采用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 若符合正态分布及方差齐, 两组间比较采用  $t$  检验, 若不符合正态分布, 采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 6 例, 有效 25 例, 无效 12 例, 总有效率为 72.09%; 治疗组显效 13 例, 有效 26 例, 无效 4 例, 总有效率为 90.70%, 两组总

有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者血脂水平比较

治疗后, 两组患者 TC、TG 和 LDL-C 水平均比治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 TC、TG 和 LDL-C 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 ET-1、TXB<sub>2</sub>、NO 和 hs-CRP 水平比较

治疗后, 两组患者 ET-1、TXB<sub>2</sub>、hsCRP 水平明显降低, NO 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 ET-1、TXB<sub>2</sub>、hsCRP、NO 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 IMT、CAD、颈动脉斑块面积、斑块积分比较

治疗后, 两组患者 IMT 和 CAD 均降低, 但同组治疗前后比较差异无统计学意义; 且治疗后两组

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 43  | 6    | 25   | 12   | 72.09  |
| 治疗 | 43  | 13   | 26   | 4    | 90.70* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on blood lipid levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 43  | 治疗前  | 7.68 ± 0.81                | 3.86 ± 0.66                | 3.58 ± 0.18                   |
|    |     | 治疗后  | 6.30 ± 0.40*               | 2.72 ± 0.32*               | 3.20 ± 0.12*                  |
| 治疗 | 43  | 治疗前  | 7.72 ± 0.67                | 3.84 ± 0.68                | 3.65 ± 0.20                   |
|    |     | 治疗后  | 5.00 ± 0.30* <sup>▲</sup>  | 1.37 ± 0.30* <sup>▲</sup>  | 3.04 ± 0.11* <sup>▲</sup>     |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 ET-1、NO、TXB<sub>2</sub> 和 hs-CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on ET-1, NO, TXB<sub>2</sub>, and hs-CRP levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | ET-1/(ng·L <sup>-1</sup> )  | TXB <sub>2</sub> /(ng·L <sup>-1</sup> ) | NO/(mg·L <sup>-1</sup> )  | Hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 对照 | 43  | 治疗前  | 127.80 ± 11.41              | 76.18 ± 5.66                            | 1.50 ± 0.07               | 2.22 ± 0.10                  |
|    |     | 治疗后  | 113.30 ± 4.16*              | 65.82 ± 3.43*                           | 1.90 ± 0.10*              | 2.08 ± 0.07*                 |
| 治疗 | 43  | 治疗前  | 127.20 ± 11.64              | 76.23 ± 5.25                            | 1.44 ± 0.05               | 2.18 ± 0.08                  |
|    |     | 治疗后  | 105.00 ± 5.69* <sup>▲</sup> | 53.92 ± 4.22* <sup>▲</sup>              | 2.28 ± 0.12* <sup>▲</sup> | 1.94 ± 0.05* <sup>▲</sup>    |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

IMT 和 CAD 比较差异也无统计学意义；颈动脉斑块面积、斑块积分均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )；且治疗组患者颈动脉斑块面积、斑块积分均明显低于对照组，两组

比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )，见表 4。

## 2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现与药物相关的不良反应。

表 4 两组 IMT、CAD、颈动脉斑块面积、斑块积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on ET-1, NO, TXB<sub>2</sub>, and hs-CRP levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | IMT/mm    | CAD/mm    | 斑块面积/mm <sup>2</sup> | 斑块积分        |
|----|-----|------|-----------|-----------|----------------------|-------------|
| 对照 | 43  | 治疗前  | 1.62±0.25 | 4.52±0.25 | 22.32±1.45           | 4.65±0.44   |
|    |     | 治疗后  | 1.54±0.20 | 4.04±0.20 | 20.54±1.20*          | 3.57±0.17*  |
| 治疗 | 43  | 治疗前  | 1.60±0.26 | 4.60±0.26 | 21.60±1.26           | 4.68±0.45   |
|    |     | 治疗后  | 1.48±0.17 | 4.22±0.17 | 19.48±1.17*▲         | 3.24±0.12*▲ |

与同组治疗前比较：\* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

## 3 讨论

动脉粥样斑块硬化是由于脂肪代谢紊乱、血管功能失调，导致大、中动脉内膜出现含胆固醇、类脂肪等的黄色物质，形似粥样斑块。内皮功能障碍、炎症因子升高是导致及促进动脉粥样斑块硬化形成的重要环节，因此早期及时调控血脂、干预改善血管内皮功能、抑制炎症是预防心脑血管意外的关键<sup>[1]</sup>。阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶选择性抑制剂。研究表明，阿托伐他汀能有效的降胆固醇和 LDL-C 水平，抗动脉粥样硬化，美国心脏学会和美国心脏病学会 (AHA/ACC) 关于动脉粥样硬化疾病的二级预防中指出他汀是必要的调脂稳斑的药物<sup>[12-13]</sup>。

血管内皮细胞是位于血管壁内皮下组织与血液之间的单层细胞，具有防止血小板黏附和血栓形成等功能。血管内皮细胞分泌调节血管功能的内源性因子，如 ET-1 和 NO 等<sup>[14]</sup>，ET/NO 的平衡是调节血管收缩、舒张的一个关键环节。适量的氧自由基 (ROS) 能刺激血管内皮细胞，可有利于血管舒张，改善组织缺血。一氧化氮 NO 是 ROS 的成员之一，其活性适量增高时，ET 减低，可以改善血小板活性，减少炎症细胞的聚集黏附，从而改善血管功能<sup>[15]</sup>。血栓素 TXB<sub>2</sub> 由血小板产生，具有促血小板凝聚及收缩血管作用。hs-CRP 由肝脏合成，是血管炎症的标志性因子，当动脉粥样硬化伴有不稳定斑块时，血清 hs-CRP 的表达是明显升高的<sup>[16]</sup>。高血脂是发生动脉粥样斑块硬化的基础，颈动脉内径 (CAD)、IMT 和斑块积分、面积等都是心脑血管意外的有效预测因子。

本研究采用葛根素注射液和阿托伐他汀联合治

疗 3 个疗程后，治疗组 TC、TG、LDL-C、ET-1、TXB<sub>2</sub>、hsCRP 均等到了有效的降低，临床总效率高与对照组，NO 高于对照组 ( $P<0.05$ )，提示治疗组患者的血脂水平降低，血管扩张，血管内皮炎症得到了抑制，血小板聚集减少，血管功能得以改善。彩超提示治疗后两组患者斑块面积缩小，积分值发生了明显改善，且治疗组疗效更为优越，提示葛根素联合阿托伐他汀能更有效稳定粥样斑块，减少斑块形成。但是两组 IMT 和 CAD 值无明显改善，有文献报道治疗一年后 IMT 方见明显改善<sup>[17]</sup>。提示动脉粥样斑块消除及血管功能的稳定需要长期治疗。

综上所述，葛根素注射液联合阿托伐他汀钙能有效调节血脂、调控血管内皮功能因子和炎症因子的表达，稳定粥样斑块，值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 陈 军, 徐任璇, 居培红, 等. 颈动脉粥样斑块与冠心病相关因素分析 [J]. 淮海医药, 2011, 29(3): 189-191.
- [2] 崔 维, 臧利敏, 王龙安. 阿托伐他汀对人颈动脉硬化斑块的影响 [J]. 医药导报, 2014, 33(6): 752-754.
- [3] 梁金彩. 浅论颈动脉粥样斑块患者的临床表现及对其进行健康管理的方法 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(18): 109-110.
- [4] 邓祖跃, 朱社敏, 王 丹, 等. 葛根素对高脂血症大鼠血脂、血凝及血小板聚集的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(7): 611-614.
- [5] 魏 群, 陈 芳, 沈晓君, 等. 葛根素对兔动脉粥样硬化炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(18): 3541-3543.
- [6] 李誉海, 刘爱芬, 孙慧博. 葛根素治疗冠心病的研究进展 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(13): 10-11.

- [7] 黄雄峰, 汪建民. 葛根素的神经保护作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 224-230.
- [8] 袁媛, 侯雪峰, 封亮, 等. 葛根素对体内外晚期糖基化终末产物形成的抑制作用 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1386-1390.
- [9] 葛波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 210-216.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 85-89.
- [11] Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, *et al.* Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease [J]. *Heart*, 2004, 90(11): 1286-1290.
- [12] 袁永梅. 冠心病二级预防中他汀类药物用药依从性的影响因素分析及其预防对策. [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(7): 55-57.
- [13] 倪金迪, 李响, 刘梅, 等. 脑卒中及短暂性脑缺血发作的二级预防指南核心内容(2014年aha/asa版) [J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(1): 65-73.
- [14] 张莉, 胡建华. 麝香保心丸对冠心病合并颈动脉粥样斑块患者血管内皮的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(6): 1507-1509.
- [15] Yang X, Li Y, Li Y, *et al.* Oxidative Stress-Mediated atherosclerosis: Mechanisms and therapies [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 600.
- [16] 程颐, 高军毅, 高怀民. 颈动脉粥样斑块及 hs-CRP 与 ACS 患者冠脉狭窄程度的相关性分析 [J]. 河北医学, 2014, 20(5): 801-802.
- [17] 林松俊, 曾燕, 魏周科. 活血化痰外治法对颈动脉粥样斑块的临床疗效研究. [J]. 中国老年医学保健, 2011, 9(3): 6-7.