

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.06.027

❖ 临床研究 ❖

脑心通联合阿托伐他汀治疗急性冠脉综合征的临床疗效

杨洲, 李宗泽

(彭州市中医医院心内科, 四川 彭州 611930)

【摘要】目的: 探讨脑心通联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征(ACS)患者血清血脂、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平及不良反应的影响。**方法:** 将 107 例 ACS 患者根据治疗方式分为对照组($n=53$)和试验组($n=54$);两组均给予常规治疗,对照组加用阿托伐他汀治疗,试验组在对照组的基础上联合脑心通治疗。比较治疗前、治疗两个月后两组患者颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、颈动脉斑块情况、脂代谢指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)]、凝血指标[Lp-PLA2、纤维蛋白降解产物(FDP)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)]、炎症指标[肿瘤坏死因子相关激活蛋白(CD40L)、hs-CRP、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 17(IL-17)]等指标变化;分析治疗两个月后,两组药物不良反应发生率及不良心血管发生率情况。**结果:** 治疗两个月后,对照组和试验组 IMT、颈动脉斑块情况均有明显改善($P<0.05$),且试验组改善疗效高于同期对照组($P<0.05$);治疗两个月后,两组 TG、TC、LDL-C、HDL-C、Lp-PLA2、FDP、APTT、CD40L、hs-CRP、TNF- α 、IL-17 指标均下降($P<0.05$),两组患者 HDL-C、PT 指标均上升($P<0.05$),且试验组治疗后上述指标与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者不良心血管发生率、总药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 脑心通联合阿托伐他汀治疗 ACS 疗效较显著,可有效降低患者 IMT,改善颈动脉斑块情况,促使血清血脂、凝血以及炎症水平的恢复,且副作用较小,值得临床推广。

【关键词】 急性冠脉综合征;脑心通;阿托伐他汀;颈动脉斑块;脂代谢;凝血功能;炎症指标

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of Naoxintong combined with atorvastatin in the treatment of acute coronary syndrome

YANG Zhou, LI Zong-ze

(Department of Cardiology, Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pengzhou 611930, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of Naoxintong combined with atorvastatin on levels of serum lipids, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and adverse reactions in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** A total of 107 patients with ACS were selected as the research subjects, and divided into control group and experimental group according to the treatment methods. All of them were given conventional treatment, and the control group were treated with atorvastatin, and the experimental group were combined with Naoxintong on the basis of control group. The carotid artery intima-media thickness (IMT), carotid artery plaque condition, lipid metabolism indexes [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], coagulation indicators [Lp-PLA2, fibrin degradation products (FDP), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT)], inflammatory indicators [tumor necrosis factor-related activator protein (CD40L), hs-CRP, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 17 (IL-17)] and other biochemical indexes were compared between the two groups before and after 2 months of treatment. After 2 months of treatment, the incidence rates of adverse drug reactions and incidence rate of adverse cardiovascular events were analyzed in the two groups. **Results:** After 2 months of treatment, the IMT and carotid artery plaque condition in the two groups were significantly improved (all $P<0.05$), and the improvement efficacy of experimental group was significantly higher than that of control group during the same period ($P<0.05$). After 2 months of treatment, the levels of TG, TC, LDL-C, HDL-C, Lp-PLA2, FDP, APTT, CD40L, hs-CRP, TNF- α and IL-17 in the two groups were significantly reduced ($P<0.05$), the HDL-C and PT in the two groups were significantly increased ($P<0.05$), and the above indicators in experimental group were significantly different from those in control group after treatment ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rate of adverse cardiovascular events and total incidence rate of ad-

verse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Naointong combined with atorvastatin has a significant efficacy in the treatment of ACS. It can effectively reduce IMT, improve carotid plaque, and promote the recovery of serum lipids, coagulation and inflammation, and has less side effects. It is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Naointong; Atorvastatin; Carotid plaque; Lipid metabolism; Coagulation function; Inflammatory indicators

急性心肌缺血可引发急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 属于引发高龄群体死亡的主要原因,除老年群体外,亦可出现于吸烟群体、绝经后女性、高血压、糖尿病患者群体,随着此类原发病患病群体数量的持续增大,ACS 发病率亦逐年上升,1 年后死亡率为 15%,5 年累计死亡率则可达 20%^[1]。ACS 患者多因动脉斑块因素引发冠脉闭塞,其发病与斑块不稳定、脂质代谢异常、血压增高、糖耐量异常、吸烟等一系列因素密切相关^[2]。目前,该病在临床中多以阿托伐他汀进行治疗,在患者服用后,其水解产物具有降血脂、调节炎症反应的作用,可通过促进合成血管内皮细胞一氧化氮发挥作用,降脂效果较好,有效降低心肌梗死、卒中、心力衰竭等风险。近年来,中西医联合治疗已逐渐普及,阿托伐他汀与中药联合应用可有效缓解 ACS 临床症状^[3-4]。李伟霞等^[5]研究发现,脑心通胶囊可通过其药物构成中的黄芪皂苷、丹参酮、黄芪黄酮、 β -谷甾醇等有效成分发挥调节机体氧化应激、炎症因子分泌等多种作用,以达到保护心脏、防止 ACS 恶化功效。本研究将上述两类典型药物相联合用于 ACS 治疗,观察其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取彭州市中医医院 2017 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 107 例 ACS 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组 ($n = 53$) 和试验组 ($n = 54$)。纳入标准:(1)伴有 > 30 min 典型胸痛;(2)符合《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016)》中 ACS 相关诊断标准^[6],即心电图检测发现其心绞痛症状出现时伴随 ST 段下移、一过性 ST 段抬高和 T 波改变;(3)年龄 ≤ 80 岁;(4)患者及家属对本次研究知情同意。排除标准:(1)存在药物代谢功能异常,无法接受药物治疗者;(2)存在 ACS 以外的心脏性疾患;(3)存在他汀类过敏史(患者主诉在洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀钠等常用他汀类药物应用后出现严重皮疹);(4)肌钙蛋白阴性者;(5)入组前已接受相关药物治疗。本研究经医院伦理委员会审批通过。两组患者性别、年龄、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	试验组 ($n = 54$)	对照组 ($n = 53$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.235	0.628
男	26(48.15)	28(52.83)		
女	28(51.85)	25(47.17)		
年龄(岁)	60.63 \pm 7.24	60.87 \pm 6.16	0.185	0.854
HDL-C (mmol/L)	1.15 \pm 0.26	1.09 \pm 0.24	1.240	0.218
LDL-C (mmol/L)	3.68 \pm 1.51	3.65 \pm 1.21	0.113	0.910
FPG (mmol/L)	7.32 \pm 2.14	7.24 \pm 2.09	0.196	0.845
高血压史			0.226	0.634
有	18(33.33)	20(37.74)		
无	36(66.67)	33(62.26)		
冠心病史			0.278	0.598
有	10(18.52)	12(22.64)		
无	44(81.48)	41(77.36)		
吸烟史			0.091	0.763
有	25(46.30)	23(43.40)		
无	29(53.70)	30(56.60)		
饮酒史			0.076	0.783
有	20(37.04)	21(39.62)		
无	34(62.96)	32(60.38)		
D 二聚体 (mg/L)	1.41 \pm 0.37	1.38 \pm 0.40	0.403	0.688
血小板 ($\times 10^9/L$)	222.09 \pm 57.34	219.84 \pm 61.21	0.196	0.845
PT (s)	6.56 \pm 2.41	6.43 \pm 1.98	0.305	0.761
CK-MB (U/L)	14.07 \pm 1.03	14.19 \pm 0.95	0.626	0.533
ALT (U/L)	33.29 \pm 6.59	32.95 \pm 6.72	0.264	0.792
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	204.29 \pm 57.06	209.07 \pm 53.58	0.447	0.656

1.2 方法

两组均接受基础治疗方案(抗凝、抗血小板),在此基础上,对照组同时给予阿托伐他汀,晚餐时口服阿托伐他汀钙片,1 次/d,20 mg/次,治疗两个月。试验组在此基础上联合脑心通治疗,口服脑心通胶囊,3 次/d,餐后服用 1.6 g/次,治疗续两个月。

1.3 观察指标

治疗前、治疗两个月后对各组患者检测以下指标:(1)采用迈瑞彩色多普勒超声系统 DC-N3S 检测颈动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT)情况,同时采用弹性成像模式分析评估颈动脉斑块情况,斑块显示为绿色表示斑块较软,显示为蓝色表示斑块较硬^[7]。(2)采取空腹 6 h 后外周血 10 mL,置于离心机,4 000 rpm,离心 15 min,分离上层血清;行以下检测:①血脂指标,采用迈瑞 BS-200 全自动生化分析仪参照试剂盒说明书以氧化酶法检测

TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平;②凝血指标,采用迈瑞 MR-96A 多功能酶标仪参照试剂盒说明书以酶联免疫法(ELISA)检测脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP),采用迈瑞医疗 C3510 全自动凝血分析仪记录 PT、活化部分凝血酶原时间(active partial thromboplastin time, APTT);③炎症指标,参照试剂盒说明书行 ELISA 检测肿瘤坏死因子相关激活蛋白(tumor necrosis factor associated activation protein, CD40L)、高敏 C-反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 17(interleukin-17, IL-17),上述试剂盒购于赛默飞世尔科技公司。(3)分析治疗两个月后,两组药物不良反应发生率、不良心血管发生率情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较行独立样本 t 检验,治疗前后行配对 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 IMT、颈动脉斑块情况比较

治疗两个月后,两组 IMT 均有所降低($P < 0.05$),且试验组降低更为明显($P < 0.05$);观察组颈动脉斑块软硬度情况较治疗前改善($P < 0.05$),且优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 IMT、斑块情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

时间	试验组($n=54$)	对照组($n=53$)	χ^2/t 值	P 值
治疗前				
IMT (mm)	1.74 \pm 0.41	1.72 \pm 0.43	0.246	0.805
颈动脉斑块			0.230	0.891
软斑块	23 (42.59)	24 (45.28)		
硬斑块	28 (51.85)	27 (50.94)		
无斑块	3 (5.56)	2 (3.77)		
治疗两个月后				
IMT (mm)	1.23 \pm 0.29 *	1.37 \pm 0.38 *	2.145	0.034
颈动脉斑块			15.485	<0.001
软斑块	15 (27.78)	19 (35.85)		
硬斑块	7 (12.96)	21 (39.62)		
无斑块	32 (59.26)	13 (24.53)		

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组血脂情况比较

治疗两个月后,两组患者 TG、TC、LDL-C 指标均呈降低趋势($P < 0.05$),其中试验组降低更明显($P < 0.05$);两组 HDL-C 指标均呈上升趋势($P < 0.05$),且试验组上升更显著($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血脂情况比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

时间	试验组($n=54$)	对照组($n=53$)	t 值	P 值
治疗前				
TG	2.76 \pm 0.79	2.72 \pm 0.83	0.255	0.799
TC	6.14 \pm 1.38	6.16 \pm 1.45	0.073	0.942
LDL-C	3.68 \pm 1.51	3.65 \pm 1.21	0.113	0.910
HDL-C	1.15 \pm 0.26	1.09 \pm 0.24	1.240	0.218
治疗两个月后				
TG	1.54 \pm 0.51 *	1.73 \pm 0.45 *	2.042	0.044
TC	3.27 \pm 1.03 *	3.69 \pm 1.12 *	2.020	0.046
LDL-C	2.13 \pm 0.65 *	2.40 \pm 0.74 *	2.006	0.047
HDL-C	1.76 \pm 0.42 *	1.56 \pm 0.53 *	2.166	0.033

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组凝血相关指标表达差异比较

治疗两个月后,两组患者 Lp-PLA2、FDP、APTT 指标均呈现降低趋势($P < 0.05$),其中试验组下降趋势更明显($P < 0.05$);两组 PT 指标则呈上升趋势($P < 0.05$),其中试验组上升更明显($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组凝血相关指标表达情况差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	试验组($n=54$)	对照组($n=53$)	t 值	P 值
治疗前				
Lp-PLA2 (ng/mL)	187.34 \pm 55.79	189.62 \pm 56.23	0.211	0.834
FDP (mg/L)	7.23 \pm 2.12	7.16 \pm 2.37	0.161	0.872
PT (s)	6.56 \pm 2.41	6.43 \pm 1.98	0.305	0.761
APTT (s)	48.62 \pm 11.57	48.25 \pm 12.75	0.157	0.875
治疗两个月后				
Lp-PLA2 (ng/mL)	123.64 \pm 39.54 *	139.35 \pm 41.62 *	2.002	0.048
FDP (mg/L)	3.57 \pm 1.12 *	4.03 \pm 1.24 *	2.015	0.047
PT (s)	9.35 \pm 2.83 *	8.26 \pm 2.53 *	2.099	0.038
APTT (s)	26.73 \pm 8.26 *	30.47 \pm 9.35 *	2.194	0.030

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组血清指标比较

治疗两个月后,两组 CD40L、hs-CRP、TNF- α 、IL-17 指标均呈现下降趋势($P < 0.05$),其中试验组下降更明显($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	试验组($n=54$)	对照组($n=53$)	t 值	P 值
治疗前				
CD40L (ng/L)	12.53 \pm 3.87	12.71 \pm 4.13	0.233	0.816
TNF- α (ng/L)	7.32 \pm 2.15	7.46 \pm 2.31	0.325	0.746
IL-17 (pg/L)	6.41 \pm 3.06	6.62 \pm 3.15	0.350	0.727
hs-CRP (mg/L)	16.97 \pm 5.32	16.53 \pm 5.26	0.430	0.668
治疗两个月后				
CD40L (ng/L)	7.36 \pm 2.15 *	8.38 \pm 2.87 *	2.083	0.040
TNF- α (ng/L)	3.13 \pm 0.87 *	3.54 \pm 1.12 *	2.117	0.037
IL-17 (pg/L)	2.42 \pm 0.74 *	2.75 \pm 0.85 *	2.143	0.034
hs-CRP (mg/L)	9.25 \pm 2.93 *	10.46 \pm 3.21 *	2.037	0.044

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组药物不良反应、不良心血管发生情况比较

治疗两个月后, 皮疹、头痛头晕、恶心呕吐及不良心血管反应发生情况组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组药物不良反应、不良心血管发生情况比较 [n(%)]

组别	不良反应发生率				不良心血管发生率
	头痛头晕	恶心呕吐	皮疹	总不良反应率	
试验组 (n=54)	2 (3.70)	3 (5.56)	1 (1.85)	6 (11.11)	2 (3.70)
对照组 (n=53)	1 (1.89)	2 (3.77)	1 (1.89)	4 (7.55)	2 (3.77)
χ^2 值	0.000	0.000	0.491	0.401	0.241
P 值	0.987	0.983	0.484	0.527	0.624

3 讨论

阿托伐他汀可促进血管内皮功能改善及粥样斑块稳定, 同时可抑制胆固醇 (cholesterol, CHOL) 生成, 其在 ACS 患者治疗中效果显著。但由于 CHOL 与肠道吸收间的动态平衡, 部分 CHOL 被重新吸收, 若针对此情况加大药物剂量, 可通过竞争性抑制还原酶造成肝细胞染色体 DNA 发生断裂, 并引起细胞形态学变化、肝细胞凋亡, 加重肝损伤^[8]。联合中药治疗可减少阿托伐他汀用量, 改善这一情况^[9]。

传统医学认为, ACS 患者气血循环不畅之象较重, 与胸痹等范畴相似, 发病过程中呈现气虚血瘀、虚实夹杂、本虚标实、相兼为病等特征。益气活血、化痰通脉之良药—脑心通胶囊已被用于多种心脑血管性疾病的临床治疗, 其效果亦得到证实^[10], 而本研究亦取得良好成效。临床证据表明, 在心血管疾病发病风险评估中 IMT 具有一定的评估效能, 这与 ACS 病变形过程中, 颈动脉内膜可因受粥样硬化刺激而发生的增厚有关^[11-12]。而当颈动脉斑块不稳定程度加剧且引发破裂后, 局部血栓形成可导致 ACS 进一步恶化。除传统血脂标志物及凝血检测外, 新型凝血指标 Lp-PLA2 可反应斑块不稳定型, 参与评估 ACS 患者病情及易损斑块预测^[13]。本研究发现, 两组患者 IMT 及颈动脉斑块、血脂、凝血功能相关指标均呈现显著改善, 且试验组改善程度更为突出, 提示脑心通胶囊、阿托伐他汀共用可有效促进 ACS 患者脂代谢、改善凝血功能。分析其原因可能为: 阿托伐他汀本身降脂效果更佳, 已被临床验证, 而脑心通胶囊可凭借其活血、化痰、通络之效促进机体血流状态改善, 在其诸多药物构成中, 黄芪可补气调血, 使患者气旺后血行推动力加强, 祛瘀络通, 其所含黄芪皂苷成分具有改善心肌收缩力、增强冠脉流量作用; 当归长于活血、化痰不伤血, 其所含

藁本内酯具有降压、抗炎作用, 可抑制平滑肌收缩, 增加组织耐缺氧力, 与当归挥发油可共同调节脂质, 对抗动脉粥样硬化; 地龙司清热镇痉、通络除痹之效, 其地龙蛋白、蚓激酶等提取物均可发挥降脂、预防心血管疾病作用; 鸡血藤可补血行血、通经活络, 其黄酮类、萜类提取物均可有效发挥降血脂、抗血栓之效; 赤芍则可凉血活血, 清热化痰, 其所含芍药甙通过扩张冠状动脉, 发挥治疗 ACS 功效; 川芎可活血止痛, 其川芎嗪提取物通过抑制血小板丙二醛生成等途径, 发挥其抗血栓、扩张血管、抑制心肌收缩作用。在上述脑心通主要有效成分共同作用下, 患者血脂与凝血状态可得到显著改善, 配合阿托伐他汀的治疗作用, 患者血流状态亦可明显改善, 最终提高颈动脉斑块稳定性, 防止 ACS 恶化。

在 ACS 中, 炎症因子所致斑块不稳定占重要地位, 其通过诱发细胞凋亡、诱导血栓生成、激活巨噬细胞、活化内皮细胞、促进淋巴细胞迁移等多种途径参与 ACS 发生发展^[14]。除作为标志性炎症介质的 TNF- α 外, IL-17 亦可参与早期炎症启动, 其在 T 细胞诱导下结合与对应受体可发挥抗炎作用^[15]。hs-CRP 不仅可对炎症状况予以反映, 且与心血管事件密切相关, 其表达水平与 ACS 进程正相关^[16]。CD40L 可通过刺激血管相关细胞, 促使其产生血管黏附因子等, 激活免疫反应, 在 ACS 患者斑块稳定性改变中发挥一定作用。本研究显示, 联合用药可明显下调患者血清 CD40L、hs-CRP、TNF- α 、IL-17 水平, 说明脑心通联合阿托伐他汀可有效调节免疫系统, 缓解机体炎症。推测其原因可能为: 阿托伐他汀与脑心通联用存在叠加作用, 其中阿托伐他汀主要发挥其降血脂功效, 而脑心通胶囊中黄芪皂苷等成分可发挥靶向调控作用, 通过调节 T 淋巴细胞活性等方式, 参与调控机体炎症, 缓解 ACS 患者炎症因子表达水平, 减轻相关反应对机体造成的损伤。此外, 桂枝主入心肺膀胱经, 可温经解肌、助阳化气, 其所含挥发油成分可刺激改善机体免疫功能, 加强患者自身免疫调节作用, 使机体炎症状态得以改善, 使血清 CD40L、hs-CRP、TNF- α 、IL-17 水平均得以下调。此外, 本研究亦证实此双联用药在稳定病情的同时亦利于突发状况的防治, 且联合用药安全性良好。

综上, 脑心通胶囊与西药联合治疗 ACS, 可改善脂代谢情况及血液高凝状态, 调控机体炎症反应, 同时联合用药安全性尚可, 临床应用价值较高。

(下转第 805 页)