

本文引用:黄浩,王骁腾,洪军.化痰脉通片对痰瘀型颈动脉粥样硬化患者血清 ox-LDL 和 IL-6 的调节作用观察[J].湖南中医药大学学报, 2019,39(10):1267-1270.

## 化痰脉通片对痰瘀型颈动脉粥样硬化患者血清 ox-LDL 和 IL-6 的调节作用观察

黄浩,王骁腾,洪军\*

(新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000)

**〔摘要〕**目的 观察化痰脉通片对痰瘀型颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)患者血清氧化型低密度脂蛋白(oxidative low-density lipoprotein, ox-LDL)及血清白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)水平的调节作用。**方法** 将符合纳入标准的 65 例 CAS 患者随机分成对照组 32 例和治疗组 33 例,对照组采用阿司匹林肠溶片+阿托伐他汀钙片进行治疗;治疗组在对照组基础上联合化痰脉通片口服治疗。疗程 6 个月。观察比较两组治疗前后血清 ox-LDL、IL-6 水平和颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)的变化。**结果** 治疗后两组血清 ox-LDL 水平均较治疗前降低,治疗组的变化差异有统计学意义( $P<0.05$ ),降低幅度显著大于对照组( $P<0.05$ );治疗后两组血清 IL-6 水平均较治疗前有所降低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗前后 IMT 变化差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 对痰瘀型 CAS 患者采用化痰脉通片联合西药治疗可显著降低其血清 ox-LDL 水平,从而达到保护血管内皮的目的。

**〔关键词〕** 颈动脉粥样硬化;痰瘀型;化痰脉通片;ox-LDL;IL-6

**〔中图分类号〕** R255.2;R543.4

**〔文献标志码〕** B

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.10.021

### Observation on Regulating Effect of Huatan Maitong Tablets on Serum ox-LDL and IL-6 in Patients with Carotid Atherosclerosis of Phlegm Stasis Type

HUANG Hao, WANG Xiaoteng, HONG Jun\*

(The Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830000, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe regulating effect of Huatan Maitong Tablets on oxidative low-density lipoprotein (ox-LDL) and interleukin-6 (IL-6) levels in patients with carotid atherosclerosis (CAS). **Methods** A total of 65 CAS patients meeting the inclusion criteria were randomly divided into control group (32 cases) and treatment group (33 cases). The control group was treated with aspirin enteric-coated tablets and atorvastatin calcium tablets; and the treatment group was additionally treated with Huatan Maitong Tablets orally on the treatment basis of the control group. The course of treatment was 6 months. Changes in serum levels of ox-LDL and IL-6, and carotid intima-media thickness (IMT) were observed and compared between the 2 groups before and after the treatment. **Results** After the treatment, the serum ox-LDL level in the 2 groups was decreased compared with that before the treatment, and the difference in the treatment group was statistically significant ( $P<0.05$ ), with its decrease extent more obvious than that in the control group ( $P<0.05$ ). After the treatment, the serum IL-6 level in the 2 groups was decreased compared with that before the treatment, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). There was no statistically significant difference in IMT between the 2 groups before and after the treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Huatan Maitong Tablets combined with Western medicine can obviously decrease serum ox-LDL level in patients with CAS of phlegm stasis type, which can achieve the purpose of protecting vascular endothelium.

**〔Keywords〕** carotid atherosclerosis; phlegm stasis type; Huatan Maitong Tablets; ox-LDL; IL-6

**〔收稿日期〕** 2019-06-27

**〔基金项目〕** 国家自然科学基金项目(81160429)。

**〔作者简介〕** 黄浩,男,主治医师,硕士,研究方向:中西医结合心脑血管疾病防治。

**〔通讯作者〕** \* 洪军,女,教授,博士研究生导师, E-mail: hju920@gmail.com。

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)与缺血性脑卒中的发生存在着紧密联系,早期表现为动脉血管的颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)增厚,逐渐形成粥样硬化斑块,继续发展时则见斑块内出血,破裂,甚至脱落;或者形成附壁血栓,造成动脉狭窄,继而引发血流动力学改变,导致缺血性脑血管事件发生<sup>[1]</sup>。更严重的则是致残致死,对患者的生活质量及身心健康造成严重影响。新疆地区由于饮食、气候等方面的原因,发病率相较于国内其他地区更高<sup>[2]</sup>。化痰脉通片是本院国医大师沈宝藩教授根据痰瘀同病的理论研制,前期临床研究显示治疗心脑血管疾病效果显著<sup>[3]</sup>,但关于其具体机制目前尚不明确。本研究通过观察化痰脉通片对痰瘀型CAS患者血清氧化型低密度脂蛋白(oxidative low-density lipoprotein, ox-LDL)和血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)的影响,探讨其可能的作用机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究对象为2017年1月至12月新疆医科大学附属中医医院干部一科的65例CAS住院患者,按照随机数字表法分为对照组32例和治疗组33例。对照组中男19例,女13例,年龄52~74(68.27±3.28)岁,IMT(1.11±0.11)mm;治疗组中男19例,女14例,年龄53~73(68.41±3.26)岁,IMT(1.13±0.05)mm。两组间性别、年龄、IMT等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

CAS的诊断标准参照《超声医学(第六版)》<sup>[4]</sup>:当IMT增厚时提示颈动脉硬化明显;当IMT $\geq 1.0$ mm时为内膜增厚;局部IMT厚度 $\geq 1.5$ mm时,诊断为CAS。

### 1.3 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合颈部血管彩超CAS诊断标准;(2)6个月内未参加其他研究者;(3)依从性高,能配合完成研究者;(4)患者及家属均知情同意且签署知情同意书。

排除标准:(1)颈动脉重度狭窄(狭窄 $\geq 70\%$ );IMT正常者;(2)急性冠脉综合征、心衰;(3)在近期内(6个月内)发生脑血管意外或重大手术后;(4)过

敏体质者、已知或怀疑对本药过敏者;(5)严重心律失常(快速房颤、房扑、阵发性室速等);(6)合并严重肺部感染、呼吸衰竭、结核、哮喘等;(7)合并肝肾功能损害:血清总胆红素(STB)和结合胆红素(CB) $>$ 正常值上限(ULN) $\times 1.5$ ,ALT和AST $>$ ULN $\times 2$ ,血清肌酐(Cr) $>$ ULN;(8)合并恶性肿瘤、消化道出血、血液系统疾病、严重精神疾病或恶病质的患者;(9)依从性差易发生失访或其他不适合入组的患者。

### 1.4 治疗方法

对照组:阿司匹林肠溶片(拜耳保健医药有限公司,批号:BJ46874,规格:0.1g),0.1g,每日早餐前口服;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号:AN5142,规格:20mg)口服,20mg,每天1次,睡前服用。治疗组:在对照组基础上联合化痰脉通片(主要成分为半夏、天麻、白术、水蛭、僵蚕、地龙、石菖蒲等;新疆医科大学附属中医医院生产,批号:170841,规格:0.32g/片)口服,5片/次,3次/d。两组均治疗6个月。

### 1.5 检测指标

两组患者治疗前后空腹12h后采静脉血,进行血清IL-6(德国罗氏-电化学发光法)、ox-LDL(酶联免疫法)检测。将取得的血样以4000r/min离心10min,取1~2mL上清分装至EP管内,试剂盒为ox-LDL(南京建成生物工程研究所),按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较用两样本 $t$ 检验,不符合正态分布者用秩和检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后血清ox-LDL水平比较

治疗前两组血清ox-LDL水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组血清ox-LDL均较治疗前降低,治疗组的变化差异有统计学意义( $P<0.05$ ),降低幅度显著大于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组治疗前后血清ox-LDL水平比较(ng/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	33	701.16±58.38	617.23±26.48* <sup>△</sup>
对照组	32	699.96±28.36	676.86±18.37

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

## 2.2 两组治疗前后血清 IL-6 浓度比较

两组治疗前血清 IL-6 浓度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组血清 IL-6 浓度均较治疗前有所降低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 IL-6 浓度比较 (pg/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

	n	治疗前	治疗后
治疗组	33	1.95±0.58	1.81±0.36
对照组	32	1.97±0.52	1.89±0.84

## 2.3 两组治疗前后 IMT 比较

两组治疗前 IMT 差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组的 IMT 均无明显变化( $P>0.05$ ),且两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后 IMT 变化比较 (mm,  $\bar{x}\pm s$ )

	n	治疗前	治疗后
治疗组	33	1.13±0.05	1.13±0.08
对照组	32	1.11±0.11	1.11±0.13

## 3 讨论

新疆属于高寒地区,当地居民多喜肥甘厚味,导致人群血脂水平较高,心脑血管疾病发病率亦较国内其他地区偏高。洪军教授等<sup>[9]</sup>在新疆乌鲁木齐市、和田市、喀什市、呼图壁县等地进行高脂血症流行病学调查,选取 18~70 岁年龄段汉族、维吾尔族、哈萨克族居民 2 585 人为研究对象,测定其血脂水平,结果显示:调查人群中 1 474 人(占 57%)符合血脂异常诊断,而其中低密度脂蛋白血症所占比例最多,达 61.5%。新疆各族成年人 CAS 发病率较高,严重影响人群的身心健康。而 ox-LDL 参与 CAS 形成和发展的全过程,是 CAS 形成的独立因素。低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)进入损伤后的血管内皮,从而氧化产生了 ox-LDL。泡沫细胞生成的关键在于 ox-LDL,这也是 CAS 发生和发展的重要危险因素<sup>[6]</sup>。由于 ox-LDL 存在于包括内皮细胞、巨噬细胞、树突细胞等动脉壁中多种类型的细胞中,因此对 CAS 的影响更为严重。进入内皮细胞后的 ox-LDL,主要是通过促进单核巨噬细胞增生,血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)从巨噬细胞和平滑肌细胞中释放的速度加快,在此过程中,PDGF 随平滑肌细胞移行,并作用于受损的内皮,导致动脉硬化速度加快<sup>[7]</sup>。不仅如此,ox-LDL 还可促使血栓的形成。这是因为,

ox-LDL 通过一系列作用,如促进炎性细胞分泌组织因子、促凝因子-1,最终血小板因黏附和聚集作用,引发血栓<sup>[8-9]</sup>。Sheng X N 等<sup>[10]</sup>研究表明,CAS 的发病率与血清 ox-LDL 浓度有关,当后者浓度越高时,前者明显上升,过高的血清 ox-LDL 浓度影响急性脑梗死和 TIA 等的发生及发展,因此降低血清 ox-LDL 浓度,探讨有效安全的治疗方法逐渐成为临床关注重点。

本研究在常规西药治疗的基础上,结合中医药理论,联合采用化痰脉通片对痰瘀型 CAS 患者进行治疗,结果显示,与单用常规西药治疗患者相比,联合组血清 ox-LDL 下降幅度显著高于对照组,提示中西药联合治疗在降低此类患者血清 ox-LDL 水平效果更为显著。这可能与化痰脉通片中药物有关,方中水蛭、石菖蒲、郁金、远志等具有较强的调脂作用,且现代药理研究发现<sup>[11]</sup>:水蛭在 CAS 的治疗中具有降低血清 ox-LDL 的作用,同时 TG、TC、LDL-C 与 ox-LDL 呈显著正相关。同时,水蛭中所含水蛭酶解物可抑制血管内皮继续氧化损伤,达到抗动脉硬化的目的。此外,方中的石菖蒲能够抑制肝脏羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶活性,减少胆固醇生成以及体内含量<sup>[12]</sup>。化痰脉通片发挥降低血清 ox-LDL 水平作用,可能是通过降低 LDL-C,即减少氧化来源而减轻对血管内皮损伤,斑块得以稳定<sup>[13]</sup>。通过上述过程,进一步降低心脑血管不良事件发生的可能性。

IL-6 是一种炎性因子,它由多种炎性细胞(如单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及各种瘤细胞)分泌并释放,可参与多种炎症反应。当 IL-6 水平较高时,会损伤血管内皮,斑块的稳定性受到影响,并导致 CAS 进展<sup>[14]</sup>。相关研究表明<sup>[15]</sup>,IL-6 在参与 CAS 发生发展的过程时,通过促进血小板在血管内皮的聚集沉积,从而促进血栓的生成。更为严重的是,IL-6 可刺激平滑肌细胞分泌炎性介质,直接导致动脉粥样硬化的形成。当 CAS 形成后,由于血液逐渐变粘稠,血栓逐渐生成并增多,血流动力学随之改变,最终会导致动脉硬化及心脑血管意外事件的风险增加。国外学者 Loppnow Harald 等<sup>[16]</sup>通过建立离体的人血管平滑肌细胞(SMC)和人单核细胞(MNC)的细胞因子介导的相互作用模型,探讨他汀类药物对 IL-6 的影响,结果显示该种药物可有效抑制炎症因子的分泌,从而降低 IL-6 的水平。NajjariMahya<sup>[17]</sup>对离体的大鼠心房开展相关研究,结果也显示他汀

类药物可以有效降低大鼠 IL-6 水平。本研究结果显示,两组在治疗后 IL-6 变化与治疗前相比均差异无统计学意义。考虑血清 IL-6 作为炎性因子,虽然可影响血管内皮及斑块稳定性,但因为血清中含量影响因素较多,作为心脑血管的生化指标特异性较差。

进一步比较两组治疗前后 IMT 变化情况,结果显示,两组治疗前后 IMT 差异均无统计学意义,提示无论是常规西药治疗还是联合化痰脉通片进行治疗,其对 IMT 的影响均不明显。可能与本次样本量较小有关,也可能是因为本研究观察时间相对较短,而药物对 IMT 影响作用需要进行长期观察。因此,未来需要进一步开展多中心、大样本、长时间的前瞻性研究,以深入探讨化痰脉通片对 CAS 的影响及其可能作用机制。

综上所述,对痰瘀型 CAS 患者采用化痰脉通片治疗可显著降低其血清 ox-LDL 水平,从而达到保护血管内皮的目的。

#### 参考文献

- [1] 李景兴,李 清. 针灸治疗颈动脉粥样硬化的选穴规律探讨[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(8):934-938.
- [2] 安尼瓦尔·阿不里夜,杨毅宁,马依彤,等. 新疆维吾尔族成年人颈动脉粥样硬化的患病率调查[J]. 新疆医科大学学报,2011,34(8):828-831.
- [3] 向兴刚,安 杨. 化痰脉通片治疗急性期高血压脑出血的临床研究[J]. 新疆中医药,2017,35(2):12-15.
- [4] 周永昌,郭万学. 超声医学[M]. 6 版,北京:人民军医出版社,2012:689.
- [5] 陈苗苗,郑 静,洪 军,等. 新疆 2585 例汉、维、哈族血脂水平调查研究[J]. 中国老年学杂志,2016,36(7):1719-1722.
- [6] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:214.
- [7] 张 良,韩 丹,赵诗萌,等. OX-LDL 与单核巨噬细胞相互作用促进动脉粥样硬化形成[J]. 中国比较医学杂志,2013,23(4):31-36.
- [8] 张文将,谭达全,邓冰湘,等. 血府逐瘀汤对动脉血栓模型大鼠纤溶活性的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(11):28-31.
- [9] CARNEVALE R, BARTIMOCCIA S, NOCELLA C, et al. LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism [J]. *Atherosclerosis*, 2014,237(1):108-116.
- [10] 生晓娜,杨 扬,张晓炜,等. 急性缺血性血管病患者血清 ox-LDL 及 PAPP-A 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(5):402-405.
- [11] CANOREG, AQUINO A, BALISTRERICR, et al. Inflammation, longevity, and cardiovascular diseases: role of polymorphisms of TLR4[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006,1067(1): 282-287.
- [12] 许光兰,吴 敏. IL-6 与慢性阻塞性肺疾病相关性的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2015,31(10):155-157.
- [13] 刘敬霞,杜小利,牛 阳,等. 回回药方蜜煎菖蒲对血脂代谢紊乱患者血脂水平的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2010,32(7):745-747.
- [14] 孙敬雯,陈苗苗,洪 军,等. 化痰脉通片对高脂血症大鼠血脂、脑脂代谢的影响[J]. 广东药科大学学报,2018,34(1):55-58.
- [15] TSUTAMOTO R. Influence of atenolol and nifedipine on nitric-oxide deficient cardiomyocyte hypertrophy and expression of the cardio-endocrine peptide intermedin and its receptor components[J]. *Cellular Physiology & Biochemistry*, 2007(21):203-214.
- [16] LOPPNOW HARALD, ZHANG L I, BUERKE MICHAEL, LAUTENSCHLÄGER MICHAEL. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2011,15(4):994-1004.
- [17] NAJJARI MAHYA, VAEZI GHOLAMHASSAN, HOJATIVIDA, MOUSAVI ZAHRA. Involvement of IL-1 $\beta$  and IL-6 in antiarrhythmic properties of atorvastatin in ouabain-induced arrhythmia in rats. [J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2018:1-6.

(本文编辑 马 薇)