

心血管疾病与实验室研究·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.003

丹黄通脉胶囊改善原发性高血压患者颈动脉内皮功能、稳定易损斑块的临床价值*

任耀龙¹, 杨磊¹, 赵明君¹, 王奕祺¹, 李舒钰², 葛藤², 李莹超^{3△}

1. 陕西中医药大学附属医院心血管科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西咸阳 712000; 3. 陕西中医药大学附属医院超声诊断科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 评价丹黄通脉胶囊在改善原发性高血压患者颈动脉内皮功能、稳定易损斑块中的临床价值。方法 将 86 例原发性高血压合并颈动脉粥样硬化斑块形成患者随机分为观察组(44 例)与对照组(42 例), 两组患者均给予西医规范化降压、调脂方案等治疗, 对照组同时口服丹黄通脉胶囊安慰剂, 观察组口服丹黄通脉胶囊, 对比治疗前后两组患者颈动脉内中膜厚度(IMT)、斑块二维超声参数、血清学指标、超声造影参数。结果 治疗后两组患者 IMT、斑块厚度、斑块面积、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平及峰值强度(iMAX)均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与上升时间(RT)值均较治疗前显著升高($P < 0.05$); 治疗后观察组 IMT、TC、LDL-C、内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)水平、iMAX 值均较对照组下降, RT 值较对照组治疗后升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丹黄通脉胶囊可有效改善原发性高血压患者颈动脉内皮功能、稳定颈动脉易损斑块, 抑制颈动脉粥样硬化斑块进展, 值得临床推广。

关键词:原发性高血压; 颈动脉粥样硬化; 丹黄通脉胶囊; 超声造影

中图分类号: R543.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)19-2601-04

Clinical value of Danhuang Tongmai capsule in improving carotid endothelial function and stabilizing vulnerable plaque in patients with essential hypertension*

REN Yaolong¹, YANG Lei¹, ZHAO Mingjun¹, WANG Yiqi¹, LI Shuyu², GE Teng², LI Yingchao^{3△}

1. Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of Shaanxi Traditional Chinese Medicine University, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. First College for Clinical Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 3. Department of Ultrasonic Diagnosis, Affiliated Hospital of Shaanxi Traditional Chinese Medicine University, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To evaluate Danhuang Tongmai capsule in improving carotid endothelial function and stabilizing vulnerable plaque in patients with essential hypertension. **Methods** Eighty-six patients with essential hypertension combined with atherosclerotic plaque formation in the carotid arteries were randomly divided into observation group (44 patients) and control group (42 patients). Patients in both groups were given western medicine standardized antihypertensive therapy and lipid regimen, and the control group also received oral Danhuang Tongmai capsule placebo, while the observation group received oral Danhuang Tongmai capsule. The changes in carotid intra-medial thickness (IMT), two-dimensional ultrasound parameters of plaque, serum markers, ultrasonographic parameters were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, IMT, plaque thickness, plaque area, triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and iMAX were significantly lower in both groups compared with those before treatment ($P < 0.05$). Both high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and RT values were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, IMT, TC, LDL-C, endothelin-1 (ET-1), von willebrand factor (vWF) level and iMAX value in the observation group were significant-

* 基金项目: 陕西省中医管理局科研项目(2019-GJ-LC019); 陕西中医药大学附属医院吴以岭院士专家工作站建设项目(陕组通字[2019]49号); 陕西中医药大学附属医院科研项目(2020 YSGZZ004); 名中医赵明君工作室传承建设项目(No. 2019007)。

作者简介: 任耀龙, 男, 副主任医师, 主要从事中西医结合心血管病的基础与临床方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 495760748@qq.com。

ly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and RT values increased were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Danhuang Tongmai capsule can effectively improve the endothelial function of carotid artery in patients with essential hypertension, stabilize vulnerable carotid plaques, and inhibit the progression of carotid atherosclerotic plaques, which is worthy of promotion.

Key words: essential hypertension; carotid atherosclerosis; Danhuang Tongmai capsules; contrast-enhanced ultrasound

高血压介导的大血管病变是导致动脉粥样硬化性心脑血管病的最常见病理基础,动脉粥样硬化斑块形成是大血管病变的最常见临床表现形式^[1]。斑块稳定性是决定心脑血管事件的重要环节^[2],因此,对易损斑块进行合理的干预对于高血压患者并发症的防治具有十分重要的临床价值。本研究以原发性高血压合并颈动脉粥样硬化斑块患者为研究对象,采用随机双盲安慰剂对照试验,应用超声造影技术对比观察丹黄通脉胶囊在稳定高血压患者颈动脉易损斑块方面的应用价值,以期对高血压大血管并发症的临床干预提供有价值的中医药方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月于陕西中医药大学附属医院心血管科门诊及住院部诊断为原发性高血压合并颈动脉粥样硬化斑块形成的 86 例患者为研究对象。原发性高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[3],常规颈动脉超声检查发现斑块且颈动脉内中膜厚度(IMT) ≥ 1.0 mm,选择厚度 ≥ 1.5 mm 且回声为混合回声或低回声的斑块为目标斑块。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)符合诊断标准的 2~3 级高血压患者,且危险分层为高危;(3)无其他基础疾病;(4)自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)继发性高血压;(2)合并严重并发症(脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、肾衰竭)和传染病、免疫性疾病者;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)过敏体质者;(5)重要脏器器质性疾病者;(6)近 2 个月内参加过其他临床试验者。采用随机数字表法将研究对象分为观察组和对照组。观察组 44 例,其中男 28 例,女 16 例;年龄 46~75 岁,平均(61.25 \pm 6.86)岁;平均病程(12.25 \pm 5.68)年;收缩压(156.86 \pm 15.68)mm Hg,舒张压(88.68 \pm 9.75)mm Hg。对照组 42 例,其中男 27 例,女 15 例;年龄 45~76 岁,平均(59.65 \pm 7.02)岁;平均病程(11.64 \pm 5.54)年;收缩压(155.79 \pm 15.83)mm Hg,舒张压(87.95 \pm 9.27)mm Hg。两组患者性别、年龄、病程、血压等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 超声检查 常规二维超声检查采用 GE Logiq E9 型超声诊断仪,仪器配备实时编码相位反转模式(real-time CPI)的造影程序,9L 线阵探头,探头频率 5~9 MHz。患者仰卧充分暴露颈部并放松,头稍偏

向对侧,测量颈动脉 IMT,多切面扫查并记录目标斑块最大厚度、长度、形态、面积及回声情况。

1.2.2 超声造影检查方法 生理盐水 5 mL 稀释 SonoVue 造影剂(瑞士 Bracco)并充分混匀备用。患者充分休息,将二维超声检查确定的目标斑块作为观察对象。转换至 CPI 模式,机械指数 0.13,探头功率为 -21~-15 dB,图像自动优化。左上臂肘正中静脉弹丸式推注造影剂 2.5 mL,随后采用生理盐水 5 mL 以同样方式追加注射冲管。注射后 15~30 s 对比观察目标斑块内新生血管回声情况,持续观察 3 min,对造影过程全程动态录像,并存盘以供分析。

1.2.3 超声造影图像分析 采用超声仪 SonoLiver 软件对存盘图像进行分析,获取目标斑块内部新生血管造影平均渡越时间(mTT)、上升时间(RT)和峰值强度(iMAX),并输出 DVP 曲线图。

1.2.4 干预方案 所有入选患者均给予规范高血压健康教育,包括限盐、控制体质量、避免熬夜、合理膳食、保持心理平衡等。西医基础降压药物的选择参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[3]推荐的标准治疗方案;调脂药选用阿托伐他汀钙片(立普妥,国药准字 H20051408,辉瑞制药有限公司)。

对照组采用西医标准治疗方案同时口服丹黄通脉胶囊安慰剂 4 粒/次,3 次/天;自入院当日开始服用,疗程 3 个月,随访 6 个月。

观察组采用西医标准治疗方案同时口服丹黄通脉胶囊 4 粒/次,3 次/天,自入院当日开始服用,疗程 3 个月,随访 6 个月。

丹黄通脉胶囊:丹参、黄连、葛根、三七按 2:2:1:0.5 比例配伍,采用低醇水提法,精制冻干粉,装成胶囊。丹黄通脉胶囊安慰剂:不含活性成分,包装、外形、颜色、口感等与观察组完全一致。丹黄通脉胶囊及安慰剂均由陕西中医药大学附属医院制剂研究中心监制。

1.2.5 血清学指标的检测 两组患者入组前及入院后 3 个月分别进行血脂及血管损伤性血清指标检测;血脂检测标本采集前 3 d 清淡饮食,禁食 12 h 后采静脉血。血脂: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)。内皮素-1(ET-1)及血管性血友病因子(vWF)采用 ELISA 法进行检测。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件对研究数据

进行分析。呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后颈动脉 IMT 及目标斑块二维参数比较 两组患者治疗后 IMT、斑块最大厚度及斑块面积均较治疗前显著减低 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 IMT 小于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后血清学指标比较 治疗后两组患者 TG、TC、LDL-C 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 两组治疗后 HDL-C 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 TC 与 LDL-C 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后两组 TG 与 HDL-C 水平比

较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后观察组 ET-1 与 vWF 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且 ET-1 与 vWF 水平低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组治疗前后颈动脉 IMT 及目标斑块二维参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IMT(mm)	斑块最大厚度 (mm)	斑块面积 (mm ²)
观察组	44	治疗前	1.51±0.42	2.86±0.82	23.68±18.38
		治疗后	1.04±0.18* [#]	2.25±0.69*	19.16±13.38*
对照组	42	治疗前	1.53±0.37	2.74±0.89	24.35±21.58
		治疗后	1.37±0.26*	2.31±0.62*	20.47±19.36*

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

表 2 治疗前后两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ET-1 (pg/mL)	vWF (μmol/L)
观察组	44	治疗前	2.11±0.52	5.94±1.03	1.05±0.51	4.14±1.26	32.85±3.62	241.58±18.96
		治疗后	0.99±0.48*	4.12±0.98* [#]	1.59±0.73*	2.86±1.15* [#]	23.85±2.98* [#]	131.95±17.57* [#]
对照组	42	治疗前	2.08±0.62	5.89±1.24	1.08±0.62	4.08±1.08	33.85±3.08	229.98±17.35
		治疗后	0.92±0.52*	4.65±1.14*	1.58±0.54*	3.25±1.03*	30.72±3.35	220.67±24.92

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

2.3 治疗前后超声造影参数比较 两组治疗前后 mTT 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 RT 值较治疗前均显著升高 ($P < 0.05$), iMAX 值均显著降低 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 RT 值高于对照组 ($P < 0.05$), iMAX 值低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后两组超声造影参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	mTT(s)	RT(s)	iMAX(%)
观察组	44	治疗前	7.03±0.21	2.78±0.13	34.00±1.30
		治疗后	7.11±0.24	3.42±0.15* [#]	28.00±1.30* [#]
对照组	42	治疗前	7.01±0.22	2.76±0.14	35.00±1.40
		治疗后	7.08±0.28	3.15±0.18*	30.00±1.10*

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

3 讨 论

高血压是动脉粥样硬化性疾病的常见危险因素, 也是导致临床严重心脑血管事件的最常见病因与诱因, 且其呈现出发病率逐年上升、发病年龄逐渐年轻化的态势, 严重威胁人类生命安全, 已成为全球范围内公共卫生事业的重要挑战^[4]。高血压最常见临床并发症是动脉粥样硬化, 颈动脉作为全身动脉系统粥样硬化的观察窗口, 可简便、直观、安全地对动脉粥样硬化的发生及其严重程度提供较为可靠的诊断线索。我国流行病学调查资料显示, 高血压患者颈动脉粥样

硬化斑块的检出率明显增高, 且与高血压病程及血压水平呈正相关^[5]。因此, 合理、有效地对高血压患者动脉粥样硬化进行干预, 对于预防严重心脑血管事件的发生具有重要的临床价值。

动脉粥样硬化斑块的稳定性是缺血性心脑血管病发病与复发的独立预测因素, 因此, 对易损斑块的早期识别与及时干预对于缺血性心脑血管病的防治具有非常重要的意义^[6-7]。目前, 最常用的评估斑块稳定性的手段是常规超声检查, 根据回声强度将颈动脉斑块分为软斑、硬斑与混合斑块, 但其对斑块稳定性评价的准确性存在局限性。研究表明, 颈动脉粥样硬化斑块内部新生血管密度与斑块稳定性具有显著的相关性, 新生血管密度越高则斑块内部越易出血, 从而导致斑块破裂形成血栓, 引发严重缺血性脑血管事件^[8]。超声造影可敏感地对颈动脉粥样硬化斑块内部新生血管进行定量评价, 具有操作简单、安全无辐射且实时动态成像的突出优势, 已经广泛应用于颈动脉斑块易损性的相关研究。王明月等^[9]采用超声造影技术评价颈动脉粥样硬化斑块的易损性及其对缺血性脑血管事件的预测价值, 研究显示, 颈动脉粥样硬化斑块肩部新生血管密度与缺血性脑血管事件发生风险呈正相关。杨琴^[10]的研究结果显示, 超声造影技术可通过获取斑块内部新生血管信息而掌握斑块灌注情况, 从而用于评价抗动脉粥样硬化治疗的临床疗效。

高血压病与其并发症——动脉粥样硬化斑块形成均属于动脉系统病变,两者具有互为因果、相互促进的辩证关系;从中医学角度出发,其病位均可归属于血脉,发病过程无外乎虚、瘀、痰、毒的相互错杂贯穿,从而引发一系列临床综合征^[11]。丹黄通脉胶囊由丹参、黄连、葛根、三七四味常见中药组成,既往研究表明,本方具有活血通脉、解毒消斑的药用功效^[12-13]。本研究从生化指标与微观影像学角度观察丹黄通脉胶囊对高血压患者颈动脉易损斑块的影响,探索中药复方在动脉粥样硬化性疾病二级预防领域的应用价值。

超声造影常用参数为 iMAX 与 RT,其中,iMAX 反映斑块内部新生血管床丰度,RT 为斑块内造影剂充盈时间。本研究结果显示,观察组患者 iMAX 值下降,RT 值升高,说明丹黄通脉胶囊可有效减弱高血压患者颈动脉粥样硬化斑块的供血强度,从而发挥稳定易损斑块的药用价值。动脉血管内皮功能障碍是高血压发生与发展的重要因素,持续的血压增高状态则进一步导致动脉血管内皮功能异常,直至引发严重心脑血管事件,即形成“内皮功能障碍—高血压—心脑血管事件”的闭环、链式病理生理过程。本研究结果显示,经丹黄通脉胶囊干预后观察组 ET-1 与 vWF 水平平均显著下降,且与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明丹黄通脉胶囊可有效改善血管内皮功能,可能是其降低 IMT 的作用机制之一。另外,本研究结果仍然观察到丹黄通脉胶囊可有效降低斑块厚度、缩小斑块面积,并对血脂具有双向调节作用,与既往研究结果一致^[14]。

西医学针对高血压介导的心血管事件链提出了多种学说,开展了大量基础与临床研究,已经形成了成熟的遗传-环境-临床干预模式,延缓了高血压并发症的发生与发展进程;然而,近年来相关研究进入了瓶颈阶段,高血压的发病率及其导致的心脑血管事件发生率仍居高不下,这就要求每一位医学研究者针对临床问题努力探索新的具有推广和应用价值的疗法与技术。中药复方的多成分、多途径、多靶点整合效应在干预临床疑难问题中不断展现出独特优势,因此,本研究在既往研究基础上从微观影像学角度探索丹黄通脉胶囊的药用机制,以期研发一种疗效确切、机制明确、服用方便、价格低廉的中药复方提供可靠的临床研究数据,为中医药防治动脉粥样硬化性疾

病提供具有参考价值的研究思路。

参考文献

- [1] 陈磊,张鑫,叶润宇,等. 高血压靶器官损害评估新进展[J]. 中华高血压杂志,2021,29(10):1002-1009.
- [2] 陈昱,思金华,时晓迟. 老年高血压并发症临床研究进展[J]. 中国老年学杂志,2019,39(2):508-511.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [4] 国家心血管病中心,国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志,2021,36(3):209-220.
- [5] 赵连友,孙英贤,李玉明,等. 高血压合并动脉粥样硬化防治中国专家共识[J]. 中华高血压杂志,2020,28(2):116-123.
- [6] LUO X, LV Y, BAI X, et al. Plaque erosion: a distinctive pathological mechanism of acute coronary syndrome[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 711453.
- [7] 陈绍琦,杜西亚,姚中铿,等. 超声造影评估大动脉粥样硬化型缺血性卒中风险的初步研究[J]. 中国超声医学杂志,2021,37(3):244-247.
- [8] 齐炳才,靳琦文,胡杰,等. 颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的研究现状及进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(4):359-362.
- [9] 王明月,张蕾,包晶晶,等. 多普勒超声与超声造影评价颈动脉粥样硬化斑块易损性的临床研究[J]. 中国超声医学杂志,2021,37(11):1215-1218.
- [10] 杨琴. 应用高频超声评价阿托他汀钙对颈动脉粥样硬化病变的影响[J]. 实用诊断与治疗杂志,2007,21(10):754-755.
- [11] 齐婧,王永刚,郑刚. 颈动脉粥样硬化性狭窄中医证候调查分析[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(6):6-8.
- [12] 齐婧,王永刚,郑刚,等. 丹黄通脉方对颈动脉粥样硬化大鼠血清基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1 的影响[J]. 中医杂志,2017,58(4):325-328.
- [13] 齐婧,王永刚,郑刚,等. 丹黄通脉方对大鼠颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(31):3421-3423.
- [14] 王永刚,齐婧,郑刚,等. 丹黄通脉胶囊治疗颈动脉粥样硬化性狭窄的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(4):445-447.

(收稿日期:2021-12-26 修回日期:2022-04-28)