

## 脑络通与绞股蓝总皂甙对动脉粥样硬化性疾病的疗效比较

陈文培 周仲瑛 仲肇舒<sup>①</sup> 程学董<sup>①</sup> 司晓晨  
顾锡镇 吴敏 高万龙<sup>①</sup> 孙宗娟<sup>①</sup>  
(南京中医药大学, 南京 210029)

### Comparison of Curative Effects between Naolutong and Gypenosides on Atherosclerotic Disease

CHEN Wen-Kai, ZHOU Zhong-Ying, ZHONG Zhao-Shu<sup>①</sup>, CHENG Xue-Xuan<sup>①</sup>, SI Xiao-Chen, GU Xi-Zhen, WU Min, GAO Wan-Long<sup>①</sup> and SUN Zong-Juan<sup>①</sup>  
(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

#### ABSTRACT

**Aim** Naolutong (NLT) is a compound Chinese preparation that to be used in the treatment of atherosclerosis. In this study, the effect of Naolutong is compared with that of the Gypenosides in clinical practice.

**Methods** Thorgh double-blind clinical observation, the patients were divided into Naolutong group and Gypenoside group. A color ultrasonic Doppler blood-flow acoustic image system(Ultramark-9) was used to detect the atherosclerosis plaque in the bilateral carotid, measure the cervriral artery intima-media tunica thickness(CAIMT) and determine blood lipid, superoxide dismutase (SOD), lipid peroxide (LPO) and indexes of blood rheology. Part of the patients also had their blood platelet aggregation rate(PAR) and heart function examined. Blood and urine routine and liver and kidney function examinations were conducted so as to find out about the safety of the medicine.

**Results** Among the 57 patients with atherosclerosis plaques in the Naolutong group, disappearance of the plaques occurred in 15.8% (9/57), reduced plaques occurred in 47.4%(27/57) and unchanged plaques occurred in 29.8%(17/57) of the patients, the total effective rate being 93%(53/57). The total effective rate obtained in the Naolutong group in resolving plaque and reducing the cross section area was much higher than that in the Gypenoside group ( $P < 0.01$  or  $0.05$ ). It was found that Naolutong could reduce the thickness of the thickened tunica intima-media and had better effect than Gypenosides in reducing total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC); raising SOD and reducing LPO; and in reducing whole blood viscosity, fibrinogen, packed cell volume, blood platelet maximum aggregation rate, etc.

**Conclusion** Naolutong has better therapeutic effect than the total glycoside in Gypenoside treating atherosclerosis, in that it can prevent the disease from progressing further and may even resolve the plaques formed as a result of atherosclerosis.

**KEY WORDS** Atherosclerosis plaque; Traditional Chinese medicine and pharmacology; Gypenoside; Blood lipid

**摘要** 脑络通是用来治疗动脉粥样硬化性疾病的中药复方制剂,具有滋肾养肝、消痰祛瘀作用。为明确其治疗效果,用脑络通与绞股蓝总皂甙对103例动脉粥样硬化性疾病患者进行两盲临床对比观察,时间5个月以上。采用美国ATL公司彩色超声多谱勒血流声象系统在用药前后探测患者两侧颈动脉粥样硬化斑块及内膜厚度,检测患者血脂、超氧化物歧化酶、脂过氧化

国家“八五”攻关课题。

<sup>①</sup>江苏省老年医院

物和血液流变学指标,部分病人检测血小板聚集率和心功能,并检测患者的血、尿常规和肝、肾功能,观察患者临床症状。结果发现脑络通组 57 块颈动脉粥样硬化斑块中 15.8%(9/57)的斑块消除,47.4%(27/57)的斑块减轻,29.8%(17/57)的斑块不发展,总有效率为 93%(53/57);绞股蓝组分别为 0%, 2.8%(1/36)和 47.2%(17/36),总有效率为 50%(18/36)。脑络通组对斑块的消除、减轻、总有效率及斑块截面积减少方面皆明显优于绞股蓝组( $P < 0.01$  或  $0.05$ )。脑络通可使增厚的内中膜减薄。在降低血总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、升高血超氧化物歧化酶活性,降低脂过氧化物,降低全血低切粘度、纤维蛋白原、红细胞压积、血小板最大聚集率等方面皆优于绞股蓝组。提示脑络通在调血脂、抗氧化、抗血栓和改善血液流变学等方面均有作用。在临床症状和患者心脏舒缩功能的改善方面亦优于绞股蓝组。本药长期服用对患者血、尿常规,肝、肾功能无异常影响,未见明显毒副作用。说明脑络通治疗动脉粥样硬化性疾病方面疗效优于绞股蓝总皂甙,脑络通可能阻止患者动脉粥样硬化病变的发展,甚至可能使动脉粥样硬化斑块消除。

**关键词** 动脉粥样硬化, 斑块; 脑络通, 中医药; 绞股蓝总皂甙; 血脂; 抗氧化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的危害众所周知,如何消退人类的 As 病变,是近二十余年特别是近十年的重大课题。我们从肝肾亏虚、痰瘀痹阻立论<sup>[1]</sup>,采用滋肾养肝、消痰祛瘀的脑络通胶囊与绞股蓝总皂甙片进行随机双盲对照用药。观察药物对 As 性疾病患者颈动脉粥样硬化斑块、内中膜厚度及血脂、血超氧化物歧化酶、脂过氧化物、血液流变学等指标的影响,探索中医药消退 As 病变的可能性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

美国 ATL 公司彩色超声多普勒血流声象系统;脑络通(制首乌 12 g, 槲寄生 10 g, 海藻 12 g, 水蛭 3 g, 0.35 g/粒);绞股蓝总皂甙片(绞股蓝总皂甙 20 g+淀粉, 0.35 g/粒, 陕西安康制药厂生产)。

### 1.2 对象及分组

从 1993 年 3 月~1995 年 11 月住院病人中选取符合以下条件患者 103 例:①年龄在 45 周岁以上;②有高

脂血症、高血压病、冠心病、中风及脑动脉硬化病史之一以上;③无上述临床表现,但经超声多普勒检查可见颈动脉粥样硬化斑块者;④无糖尿病或高血糖病史者。

将 103 例患者按 2:1 随机分成脑络通组(Naoluotong, NLT)及绞股蓝组(Gypenoside, GPS)。脑络通组 66 例,其中男 46 例,女 20 例,平均年龄  $64 \pm 5$  岁。绞股蓝组 37 例,其中男 27 例,女 10 例,平均年龄  $65 \pm 7$  岁。两组患者在性别、年龄、并发症等方面差异无显著性意义。

### 1.3 方法

脑络通组口服脑络通胶囊,每日 2 次,每次 3 粒。绞股蓝组服用绞股蓝总皂甙片,每日 2 次,每次 3 粒。

两组对并发症的处理,方法相同。高血压病患者继续服用原长期服用的降压药以保持血压正常,停用对血脂、血小板功能有影响的药物。采用双盲随机绞股蓝观察,4 个月为一疗程。脑络通组患者均连续观察 5 个月以上。定期复查血脂、血液流变学指标、超氧化物歧化酶、脂过氧化物及血尿常规、肝肾功能,4~6 个月复查超声多普勒。

### 1.4 斑块疗效评定标准

以超声多普勒检查患者左右颈动脉斑块结果来评定疗效:①消失(治愈),斑块消失;②减轻(显效),面积减少  $0.02 \text{ cm}^2$  以上或数量减少;③无变化(有效),斑块数量、面积无变化为有效;④加重(无效),斑块数量或面积增加  $0.02 \text{ cm}^2$  以上,或者治疗过程中出现急性脑血管疾病(包括短暂性脑缺血)及心肌梗塞者为无效。

### 1.5 统计学处理

治疗前后及组间均数比较用  $t$  检验,率比较用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 颈动脉粥样硬化斑块疗效

103 例中有 71 例患者见 93 个粥样硬化斑块,多普勒检测结果如表 1(Table 1)。绞股蓝组一例发生短暂性脑缺血作无效计。

从表中可见,脑络通组斑块的消失、减轻、总有效率皆明显优于绞股蓝组,其差异有显著性意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.2 动脉粥样硬化斑块截面积变化

103 例患者治疗前后颈动脉斑块面积的变化见表 2 (Table 2),可见用药后脑络通组斑块

面积均值有所缩小(21.4%,  $P < 0.01$ ), 而绞股蓝组则有所增加(12.1%,  $P < 0.05$ )。

Table 1. Changes in plaques in both groups [ $n(\%)$ ,  $x \pm s$ ].

Group	n	Disappearance	Reduction in size	No change	Aggravation	TPR (%)
NLT	57	9(15.8) <sup>a</sup>	27(47.4) <sup>b</sup>	17(29.8)	4(7.0) <sup>b</sup>	93 <sup>b</sup>
GPS	36	0	1(2.8)	17(47.2)	18(50)	50

TPR: total prevention rate a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ ; compared with GPS group.

Table 2. Changes in cross section area of plaque in both groups before and after treatment ( $\text{cm}^2 \bar{x} \pm s$ ).

Group	n	Before	After
NLT	57	0.22 ± 0.20	0.17 ± 0.19 <sup>b</sup>
GPS	36	0.18 ± 0.12	0.20 ± 0.15 <sup>ac</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , compared with before treatment, c:  $P < 0.01$ , compared with NLT group.

Table 3. Changes in CAIMT in both groups before and after treatment (cm,  $\bar{x} \pm s$ ).

Groups	n	Before	After
NLT	132	0.12 ± 0.09	0.10 ± 0.07 <sup>a</sup>
GPS	74	0.11 ± 0.07	0.11 ± 0.06 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.01$ , compared with before treatment. b:  $P < 0.05$ , compared with NLT group.

Table 4. Changes in blood lipid in both groups before and after treatment (mmol/L,  $x \pm s$ ).

Groups		TC	TG	HDLC	LDLC
NLT	before	5.63 ± 1.09	2.01 ± 1.11	1.17 ± 0.24	3.76 ± 0.88
	after	4.87 ± 1.08 <sup>b</sup>	1.55 ± 0.80 <sup>b</sup>	1.22 ± 0.20 <sup>a</sup>	3.06 ± 0.55 <sup>b</sup>
GPS	before	4.98 ± 2.19	1.39 ± 0.86	0.99 ± 0.45	3.20 ± 1.46
	after	5.00 ± 2.08 <sup>d</sup>	1.47 ± 0.90 <sup>d</sup>	0.97 ± 0.44	3.27 ± 1.45 <sup>d</sup>

In cases where no number of patients is indicated, all the patients were taken into consideration in the statistics. a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ ; compared with before treatment. d:  $P < 0.01$ , compared with NLT group.

### 2.3 治疗前后颈动脉内中膜厚度变化

从表 3 (Table 3)中可见两组患者治疗前内中膜厚度均值皆高于正常(0.10 cm), 用药后脑络通组颈动脉内中膜厚度均值减小至 0.10 cm (幅度 16.7%), 较用药前具有显著性意义( $P < 0.01$ ), 绞股蓝组则无明显变化( $P > 0.05$ )。

### 2.4 血脂变化

由表 4 (Table 4)可知, 两组患者治疗前仅见脑络通组血 TC 值高于正常, 其余均值基本正常。治疗后, 脑络通组 TC、TG、LDLC 均有所下降, 较之绞股蓝组差别有非常显著意义。脑络通组 HDLC 有所增加, 绞股蓝组则无明显变化。

### 2.5 血超氧化物歧化酶和脂过氧化物变化

由表 5 (Table 5)可知, 脑络通组用药后血

SOD 有所增加, LPO 有所减少, 而绞股蓝组则无大变化。两组相比较差别有非常显著性意义。

Table 5. Changes in IPO and SOD in both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ).

Groups		SOD	LPO(mol/L)
NLT	before	90 ± 21	5.1 ± 1.2
	after	104 ± 28 <sup>b</sup>	4.0 ± 1.2 <sup>b</sup>
GPS	before	82 ± 34	4.0 ± 1.8
	after	81 ± 36 <sup>d</sup>	4.2 ± 1.8 <sup>d</sup>

b:  $P < 0.01$ , compared with before treatment. d:  $P < 0.01$ , compared with NLT group.

### 2.6 血液流变学指标变化

脑络通组血液流变学的各项指标都有所改善,绞股蓝组则变化不大。在低切粘度、纤维蛋白原和红细胞压积的改变方面,两组差别有非常显著性意义表 6 (Table 6)。

检测部分病例血小板聚集率变化,脑络通组有所降低,绞股蓝组无大变化。脑络通组患者血小板最大聚集率下降值较绞股蓝组为大(表 7, Table 7;  $P < 0.05$ )。

Table 6. Changes in indexes of blood rheology in both groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ).

Groups		Whole Blood		Plasma specific viscosity	Picked cell volume(%)	Fibrinogen (g/L)
		Low shear rate	High shear rate			
NLT	before	7.6 ± 1.9	5.7 ± 1.6	2.0 ± 0.9	45.4 ± 9.4	3.9 ± 1.1
	After	6.6 ± 1.8 <sup>b</sup>	5.2 ± 1.3 <sup>a</sup>	1.8 ± 0.5 <sup>a</sup>	41.9 ± 8.6 <sup>b</sup>	3.1 ± 1.1 <sup>b</sup>
GPS	Before	6.7 ± 2.1	5.0 ± 2.2	1.9 ± 0.2	40.0 ± 15.6	3.6 ± 0.6
	After	6.5 ± 2.7 <sup>d</sup>	4.9 ± 2.0	1.8 ± 0.2	39.6 ± 15.2 <sup>d</sup>	3.8 ± 0.8 <sup>d</sup>

a;  $P < 0.05$ , b;  $P < 0.01$ ; compared with before treatment. d;  $P < 0.01$ , compared with NLT group.

Table 7. Changes in blood platelet aggregation rate in both groups before and after treatment (% ,  $\bar{x} \pm s$ ).

Groups		n	PAR(1)	PAR(5)	PAR(M)
NLT	Before	13	40.3 ± 16.8	61.5 ± 27.5	63.7 ± 23.3
	After	13	24.1 ± 13.0 <sup>a</sup>	36.5 ± 24.4 <sup>a</sup>	36.8 ± 19.0 <sup>a</sup>
GPS	Before	10	42.6 ± 29.5	59.1 ± 27.5	68.6 ± 26.8
	After	10	41.8 ± 15.2	60.7 ± 23.3	68.7 ± 23.1 <sup>c</sup>

a;  $P < 0.05$ , compared with before treatment. c;  $P < 0.05$ , compared with NLT group.

## 2.8 心功能变化

对部分心功能异常患者观察治疗前后左心室舒缩功能变化。其中左心室射血分数和等容舒张时间等有所改善(前者增加 12.7% ± 0.3%, 后者减少 17.7 ± 17.8 ms, 与绞股蓝组比较,  $P < 0.01$ )。

症状疗效以积分法判断。治疗后,两组患者眩晕、头痛、失眠、心悸都有改善( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。脑络通组患者健忘、耳鸣、腰痛、尿频等症亦见改善( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),绞股蓝组则无明显变化。对胸闷的改善方面,脑络通组明显优于绞股蓝组( $P < 0.05$ )。

复查患者治疗前后血、尿常规及肝、肾功能,脑络通组及绞股蓝组均未见出现异常。所有病例未见明显毒副作用,仅 4 例患者出现上腹

部不适,不影响服药治疗。

## 3 讨论

近半个世纪以来,围绕人类动脉粥样硬化能否停止发展和消退的问题,各国学者进行过许多研究。七十年代应用定量血管造影技术已观察到动脉粥样硬化斑块消退的证据。近年超声探测斑块和颈动脉内中膜厚度已成为临床研究动脉粥样硬化的重要指标<sup>[2]</sup>。目前国外报道,用降血脂、降血压、抗血栓形成等综合措施,阻止动脉粥样硬化发展的效果在 50% 左右<sup>[3~8]</sup>。分析动脉粥样硬化患者临床表现,基本为肝肾亏虚、痰瘀痹阻证候。究其根源,多因中年之后肝肾日亏,津液膏脂聚为痰浊,瘀阻血络,应以滋肾养肝、消痰化瘀为主治疗<sup>[1]</sup>。脑络通重用制

首乌以滋肾养肝,辅以槲寄生益肝肾而通经络,取海藻软坚而祛经隧胶着之痰,水蛭小量常活血化瘀而不伤正,适用于肝肾亏虚、痰瘀痹阻之动脉粥样硬化患者<sup>[1]</sup>。我们用脑络通治疗动脉粥样硬化性疾病患者,对超声检测颈动脉斑块的有效率为93%,减轻47.4%,消除15.8%的效果,明显优于绞股蓝组,提示脑络通有防治动脉粥样硬化斑块的效果。

颈动脉内中膜厚度与冠心病密切相关,可作为动脉粥样硬化斑块消退的指标。目前,其正常值尚无统一规定,有报道我国人群颈动脉内中膜厚度正常值上限可定为0.08 cm<sup>[9]</sup>,我们以0.10 cm为正常值上界,基本符合我国的实际情况。观察表明,脑络通可使增厚的动脉壁减薄,特别是未见明显斑块者的内中膜厚度亦见减薄,可能提示其对动脉粥样硬化早期病变的预防作用。

脑络通在降低血TC、TG、LDLC,增加血SOD、减少LPO、降低低切粘度、纤维蛋白原、红细胞压积、血小板聚集率等方面优于绞股蓝组,提示其调血脂、抗氧化、抗血栓形成作用优于绞股蓝总皂甙。

临床观察,脑络通组症状疗效优于绞股蓝组,这与脑络通具有补益肝肾的作用有关。值得注意的是,脑络通对患者胸闷胸痛的缓解作用明显优于绞股蓝组,其中多数是合并冠心病的患者,提示其对冠状动脉粥样硬化的改善作用。对部分心功能异常患者的观察表明,脑络通组左心室舒缩功能的改善优于绞股蓝组,亦支持上述推断。

动脉粥样硬化的发病机理复杂,涉及很多

环节。药效学研究及临床观察表明脑络通具有多方面抗动脉粥样硬化作用,如调血脂、抗氧化、抗血栓形成、改善血液流变性、抑制平滑肌细胞增殖等,取得临床疗效是综合作用的结果。

关于疗程和疗效的关系,一般在6个月以内较少见斑块的减退和消除。本组病例多数在7~12个月内见到斑块变化,有的病例在1年以上才见斑块消退或消除。提示疗程和疗效的相关性。

### 参考文献

- 1 陈文培,周仲英,司晓晨,等. 脑络通治疗动脉粥样硬化临床分析. 南京中医药大学学报, 1995, 11(2): 40.
- 2 蔡海江. 动脉粥样硬化基础与临床. 科技出版社, 1996; 184~194.
- 3 王新房,李治安. 彩色多普勒诊断学. 北京:人民卫生出版社, 1991; 217~233.
- 4 Caruzzo C. Effect of lipid-lowering treatment progression of atherosclerotic lesions—a duplex ultrasonographic investigation. *Angiology*, 1995, 46(4): 269~280.
- 5 Mercuri M. Noninvasive imaging protocols to detect and monitor carotid atherosclerosis progression. *Am J Hypertens*, 1994, 7: 23~29.
- 6 Heiss G, Sharret AR, Barenes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B model ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*, 1991, 134: 250.
- 7 Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study. *Circulation*, 1990, 82: 1 230.
- 8 陈光达,张贞耀,陈玲,等. 高血压病患者颈动脉的超声检查. 中华心血管病杂志, 1995, 23(3): 184.

(1997-01-27 收到, 1997-06-07 修回)