

丹参酮 ①A 联合辛伐他汀治疗下肢动脉粥样硬化病变的疗效

王伟莉¹, 麻滨瑞², 胡晓松¹, 李智¹, 袁艳辉¹, 田宇¹

(1 中国人民解放军 313 医院, 辽宁省葫芦岛市 125001; 2 大连疗养院, 辽宁省大连市 116013)

[关键词] 丹参酮 ①A; 辛伐他汀; 下肢动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨联合应用丹参酮 ①A 及辛伐他汀、利尿剂对下肢动脉硬化合并腹股沟淋巴结肿大及双下肢水肿患者的疗效。方法 收集 42 例因下肢动脉粥样硬化所致淋巴结肿大及下肢水肿的患者, 随机分为治疗组和对照组。治疗组为丹参酮 ①A 联合辛伐他汀及利尿剂治疗; 对照组为辛伐他汀联合利尿剂治疗; 疗程 15 天, 评估各组的疗效。结果 治疗组总有效率为 95.24%, 对照组总有效率为 10.53%, 两组有效率差异有显著性。结论 丹参酮 ①A 联合辛伐他汀能更有效治疗下肢动脉粥样硬化合并腹股沟淋巴结肿大、双下肢水肿, 且临床副作用少。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Tanshinone ①A and Simvastatin Treating the Legs Atherosclerosis

WANG WeiLi¹, MA BinRui², HU XiaoSong¹, LI Zhi¹, YUAN YanHui¹, and TIAN Yu¹

(1 313 Hospital of China People's Liberation Army, Huludao, Liaoning 125001, China; 2 Sanatorium of Dalian, Dalian, Liaoning 116013, China)

[KEY WORDS] Tanshinone ①A; Simvastatin; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the curative effect of tanshinone ①A united with simvastatin and diuretic treating the legs atherosclerosis with groin lymphadenectasis and oedema legs. **Methods** 42 patients which had lymphadenectasis and oedema caused by atherosclerosis were collected. The total patients were assigned to two groups. The treatment group was cured by tanshinone ①A united with simvastatin and diuretic; the control group was cured by simvastatin united with diuretic; the course of treatment was 15 days. Each group's curative effect was evaluated. **Results** The treatment group's total effective rate was 95.24%, the control group's total effective rate was 10.53%. The difference was notable. **Conclusion** Tanshinone ①A was more effective to preventing and treating atherosclerosis oedema legs and the side effect was little.

动脉粥样硬化 (As) 是心脑血管疾病的主要病理学基础。动脉内膜增厚、斑块形成是动脉硬化发生的标志性改变。既往认为 As 是多种危险因素共同作用下缓慢发展而不可逆转, 但近年研究证明在一定条件下, As 可以延缓或停止发展甚至逐渐消退, 本研究应用丹参酮 ①A 联合辛伐他汀治疗下肢动脉粥样硬化合并腹股沟淋巴结肿大、双下肢水肿的患者, 采用彩色超声对下肢动脉斑块、腹股沟淋巴结的形态学改变进行评价, 并同时观察相应生化指标的变化情况, 取得了良好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择经动脉超声检查有不同程度下肢动脉粥样

硬化斑块形成, 同时伴有腹股沟淋巴结肿大、双下肢水肿的住院患者 42 例, 男 27 例, 女 15 例, 年龄 60~75 岁, 平均 69.3 ± 1.80 岁, 全部病例经相关检查排除心源性、肾源性、肝源性、营养不良、下肢静脉曲张、下肢静脉瓣关闭不全、静脉血栓形成等所致水肿。随机分成治疗组和对照组, 每组 21 例, 两组年龄、性别差异无统计学意义, 具有可比性。治疗方案经所有患者知情同意。

1.2 治疗方法

两组治疗前后检查血沉、C-反应蛋白、血脂, 用德国 SOG IQ500 彩色多普勒超声诊断仪, 对患者其下肢血管进行全段检查, 并行双侧腹股沟淋巴结检查。粥样斑块的超声分型方法将下肢动脉内膜中层 (MT) 大于 1.2 mm 确认为粥样斑块形成, 根据硬化斑块的超声特点将斑块分为软斑块、混合斑块、硬斑块。腹股沟淋巴结直径超过 1.0 cm 为肿大淋巴结, 超声下淋巴结形态: 数个独立大小不等的淋巴结, 呈长圆形、椭圆形均匀性肿大, 边界清楚, 为明显低回声; 融合成团的淋巴结。治疗组给予葡萄糖 100

[收稿日期] 2010-08-12 [修回日期] 2010-10-12

[作者简介] 王伟莉, 副主任医师, 研究方向为肾内科和高血压。Email 为 312172170@qq.com。麻滨瑞, 主任医师, 研究方向为心血管病的诊断和治疗, Email 为 26522839@qq.com。李智, 硕士, 主治医师, 研究方向为肾内科, Email 为 helen19801114@126.com。

mL+丹参酮 ②A (由上海第一生化药业有限公司, 批号: 国药准字 H 31022558) 40 mg 静脉滴注, 1 次/日, 同时给予辛伐他汀 (山东鲁抗医药股份有限公司, 批号: 国药准字 H 20040611) 20 mg/晚, 15 天为 1 个疗程; 对照组给予给予辛伐他汀 20 mg/晚, 15 天为 1 个疗程。两组均间断给予利尿治疗。

1.3 疗效评定

根据血沉、C-反应蛋白、血脂 3 项指标的下降程度, 患者双下肢水肿是否消失、动脉粥样斑块和腹股沟淋巴结大小变化作为疗效判定的标准。显效: 水肿消失、动脉软斑消失、混合斑块、硬斑缩小大于 50%、腹股沟淋巴结消失, 3 项化验指标降至正常。有效: 动脉混合斑块、硬斑较前缩小, 但小于 50%, 腹股沟淋巴结较前缩小, 双下肢水肿好转, 3 项化验指标有所下降; 无效: 仍有双下肢水肿、动脉斑块、腹股沟淋巴结及化验指标无变化。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗组和对照组疗效比较, 治疗组总有效率为 95.24%, 对照组有效率为 10.53%, 两组差异有显著性 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1 丹参酮 ②A 治疗下肢动脉粥样硬化合并腹股沟淋巴结肿大、下肢水肿的临床疗效比较

分 组	总例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	21	5	15	1	95.24% ^a
对照组	21	0	2	19	10.53%

a为 $P < 0.05$ 与治疗组比较。

2.2 临床各项指标比较

对照组和治疗组治疗前后血脂、C 反应蛋白、血沉均有不同程度的下降, 淋巴结及动脉斑块较前明显缩小 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且两组间比较差异有显著性 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 不良反应

治疗组及对照组中均未见不良反应。

3 讨论

许多流行病学研究已经证实, 动脉粥样硬化斑

表 2 丹参酮 ②A 治疗动脉粥样硬化所致下肢水肿的临床疗效各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胆固醇 (mmol/L)	7.8 ± 0.58	5.2 ± 0.26 ^a	7.6 ± 0.65	5.9 ± 0.24 ^b
C 反应蛋白 (mg/L)	12.3 ± 0.62	7.2 ± 0.23 ^{ac}	11.8 ± 0.51	10.1 ± 0.26 ^b
血沉 (mm/h)	19.5 ± 0.61	12.6 ± 0.24 ^{ac}	18.3 ± 0.68	15.8 ± 0.27 ^b
淋巴结直径 (cm)	3.8 ± 0.36	0.9 ± 0.12 ^{ac}	3.5 ± 0.31	2.8 ± 0.14 ^b
斑块直径 (mm)	4.8 ± 0.25	3.1 ± 0.23 ^{ac}	5.0 ± 0.26	4.2 ± 0.23 ^b

a为 $P < 0.01$, b为 $P < 0.05$ 与治疗前比较; c为 $P < 0.01$ 与对照组治疗后比较。

块与^[1]许多年龄相关性心脑血管病有共同的危险因素, 并增加其危险性, 下肢动脉粥样硬化及斑块形成是动脉粥样硬化的好发部位^[1]。目前我国人口结构已逐渐老龄化, 下肢动脉硬化发病率必然增加。我们观察到 42 例下肢动脉硬化患者, 均为老年患者, 年龄 60~75 岁, 平均 69.3 ± 5.8 岁, 与报道相符。且因动脉粥样硬化与心脑血管疾病有着密切的联系, 因此临床愈来愈重视动脉粥样硬化的治疗。丹参是活血化瘀药物中效果之佼佼者。其有效成分是丹参酮及丹参素, 具有扩张血管、改善血液流变学、降低血液粘稠度、增加血液流量、加快水肿吸收及抗菌消炎的功能^[2]。陈文瑛等^[3]通过对丹参酮 ②A 对动脉粥样硬化的防御作用研究: 得出丹参酮 ②A 能显著抑制兔动脉粥样硬化形成。古练权等^[4]通过实验证明, 丹参酮 ②A 可用于降低胆固醇在动脉血管壁的沉积, 避免形成粥样斑块, 防止动脉硬化。通过对丹参的两种重要的脂溶性成分隐丹参酮和丹参酮 ②A 的结构及化学反应性质的研究, 首次发现了丹参酮 ②A 分子结构与胆固醇相似, 可能通过竞争机制, 抑制胆固醇在动脉血管中的沉积, 动物模型试验证明, 丹参酮 ②A 具有显著抑制胆固醇在动脉血管中的沉积及降低血脂作用, 具有开发成防治动脉粥样硬化的创新药物的良好前景。佟彤等^[5]报道他汀类药物除降脂作用外, 还具有抗氧化、抗炎、延缓动脉粥样硬化的作用。季芳等^[6]通过临床实验得出: 他汀类药物能延缓、逆转下肢动脉 MT 增厚及缩小斑块, 增加斑块的稳定性。同时还观察到给药治疗后 6 个月、12 个月下肢动脉 MT 及斑块积分无明显变化, 18 个月时较治疗前降低, 18、24 个月明显降低。因此本实验联用了辛伐他汀、丹参酮 ②A 在短时间内取得了明显的疗效。

近年来随着高分辨率超声技术的发展, 对动脉粥样硬化的研究日渐广泛与深入, 应用这种无创手段评价药物作用的临床研究已经出现, 动脉超声对

斑块的形态学改变可以进行定量评价,且观察方便、无创,值得临床推广应用。

此组病例均合并了腹股沟淋巴结肿大,双下肢水肿。并随着动脉粥样硬化病变的好转,腹股沟淋巴结缩小,双下肢水肿好转,三者之间是否存在相互联系,值得临床关注。关于动脉粥样硬化的发病机制,至今尚未明确,目前炎症免疫学说是研究的热点。自 Ross^[7]在 1976 年提出损伤反应学说,该学说认为,As 是动脉血管壁的一种慢性炎症反应,它不仅仅是大量脂质堆积在动脉壁的结果,白细胞浸润和内皮炎症因子表达改变贯穿于每个阶段;炎症反应中,黏附分子介导的细胞间的黏附在粥样斑块的发生发展中起了极其重要的作用,是动脉粥样硬化的早期特征和关键环节;单核细胞的趋化主要由单核细胞趋化因子引起,其黏附于血管壁并穿行于内皮下吞噬脂质,形成泡沫细胞是动脉粥样硬化形成早期的病理表现;内皮炎症因子的潜在诱导物氧化酯蛋白是高胆固醇血症的主要成分,高胆固醇血症是动脉粥样硬化形成最重要的启动因子。从中可以看出炎症学说很大程度上能够解释 As 的成因,而且炎症学说是在损伤应答学说上建立起来的。C-反应蛋白、血沉的增高更证明了炎症假说。本实验发现在腹股沟大动脉周围的淋巴结肿大, Pigarevsk 等^[8]研究认为大动脉周围的淋巴结是 LDL 的免疫炎症反应源,这是动脉粥样硬化的主要致病因素,淋巴结的细胞变化与 As 血管内膜损伤的严重性相关,并反映了脂纹和斑块的免疫炎症发展特性。因此是否可以认为腹股沟淋巴结肿大是下肢动脉粥样硬化免疫炎症反应的体现,这有待今后临床中进一步行淋巴结活检、进一步观察研究。

下肢动脉硬化合并腹股沟肿大淋巴结的患者同时伴有双下肢水肿,且排除心源性、肾源性、肝源性、营养不良、下肢静脉曲张、下肢静脉瓣关闭不全、静脉血栓形成等所致水肿,且以前在临床工作中观察

到下肢动脉硬化未合并腹股沟淋巴结肿大者无双下肢水肿。应考虑: (1)腹股沟肿大的淋巴结,可能压迫相应的血管和淋巴管,使静脉血和淋巴液回流受阻; (2)动脉粥样硬化致动脉管壁僵硬,波动减弱,影响静脉回流,因此引起双下肢水肿。这还有待今后临床中进一步行淋巴结活检、进一步观察研究。

本研究在降脂的基础上,应用丹参酮 ①A 联合辛伐他汀治疗下肢动脉粥样硬化合并腹股沟淋巴结肿大、下肢水肿,疗效的评价应用彩色多普勒超声检查及抽血化验血脂、C-反应蛋白和血沉。多普勒超声是一种无创性、简便、易行的检查手段,对患者下肢动脉病变及淋巴结肿大的诊断、疗效观察准确可靠。治疗后患者下肢动脉硬化、腹股沟淋巴结、双下肢水肿均明显好转,疗效优于对照组。本文临床观察证明了丹参酮 ①A 联合辛伐他汀缩小动脉斑块、减轻水肿、缩小腹股沟淋巴结方面具有明显的疗效。

综上所述,丹参酮 ①A 联合辛伐他汀能更有效地治疗动脉粥样硬化病变,缩小腹股沟肿大淋巴结、下肢水肿好转,且临床副作用少,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 王娟,周鸿,张振玲,等. 二维及彩色多普勒超声检查下肢动脉粥样硬化的价值[J]. 中国超声诊断杂志, 2004 12(5): 910-912
- [2] 周孜. 丹参的药理作用及临床运用[J]. 中西医结合杂志, 1990 10(4): 242-243
- [3] 陈文瑛,唐富天,陈少锐,等. 丹参酮 A 对动脉粥样硬化的防御作用研究[J]. 中国药房, 2008 19(12): 885-887
- [4] 古练权,刘培庆,李贵华. 丹参酮 11A 用于制备预防和治疗动脉粥样硬化的药物[P]. 中国专利: CN 1426782 2003-07-02
- [5] 佟彤,白松译. 他汀类药物与脑梗塞治疗[J]. 日本医学介绍, 2005 26(8): 365-366
- [6] 季芳,李蕾,鲁广肃,等. 他汀类与抗血小板聚集药联用对缺血性脑血管病患者下肢动脉粥样硬化的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2008 1(28): 151-152
- [7] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. *Nat Engl J Med*, 1999 340(2): 115-126
- [8] Pigarevsk PV, Maltseva SV, Seliverstova VG. The immune system, atherosclerosis and persisting infection [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2005 (2): 1771-772

(此文编辑 李玲玲)