

阿托伐他汀钙联合普罗布考治疗动脉粥样硬化的临床观察[△]

黄正桥^{1*}, 刘建^{2#}, 朱莹³ (1. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610075; 2. 四川中医药高等专科学校附属医院中医科, 四川绵阳 621000; 3. 广州中医药大学第二附属医院中药药理实验室, 广州 510120)

中图分类号 R972.6; R543.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3220-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.14

摘要 目的: 探讨阿托伐他汀钙联合普罗布考治疗动脉粥样硬化的临床疗效及安全性。方法: 选取2015年1月—2016年1月就诊于四川中医药高等专科学校附属医院的动脉粥样硬化患者80例, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各40例。对照组患者给予普罗布考片0.5 g, 每2天服用1次; 观察组患者在对照组基础上给予阿托伐他汀钙片20 mg, qd。两组患者均连续服药24周。观察两组患者治疗前后的血脂[三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平、动脉斑块面积及厚度, 治疗前和治疗结束后3个月的生活质量评分, 并记录不良反应发生情况。结果: 治疗前, 两组患者血脂水平、动脉斑块面积及厚度、生活质量评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者TC、TG、LDL-C水平与动脉斑块面积及厚度均明显下降, HDL-C水平和生活质量评分均明显升高, 且观察组患者上述指标改善程度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者总不良反应发生率(12.50%)与对照组(15.00%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 阿托伐他汀钙联合普罗布考治疗动脉粥样硬化, 能降低患者血脂水平、有效溶栓, 有利于患者生活能力的恢复, 且安全性较高。

关键词 阿托伐他汀钙; 普罗布考; 动脉粥样硬化; 血脂; 斑块; 生活质量评分

Clinical Observation of Atorvastatin Calcium Combined with Probucol in the Treatment of Atherosclerosis

HUANG Zhengqiao¹, LIU Jian², ZHU Ying³ (1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; 2. Dept. of TCM, the Affiliated Hospital of Sichuan College of TCM, Sichuan Mianyang 621000, China; 3. Pharmacology Laboratory of TCM, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of atorvastatin calcium combined with probucol in the treatment of atherosclerosis. METHODS: A total of 80 patients with atherosclerosis selected from the Affiliated Hospital of Sichuan College of TCM during Jan. 2015-Jan. 2016 were randomly divided into control group and observation group according to random number table, with 40 cases in each group. Control group was given Probucol tablet 0.5 g, every 2 days. Observation group was additionally given Atorvastatin calcium tablet 20 mg, qd, on the basis of control group. Both groups were treated for consecutive 24 weeks. The levels of blood lipid, arterial plaque size and thickness before and after treatment, life quality score before treatment and 3 months after treatment were observed in 2 groups; and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in blood lipid, arterial plaque size and thickness or life quality score between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG and LDL-C, arterial plaque size and thickness in 2 groups were decreased significantly, while HDL-C level and life quality score were increased significantly; the improvement of above indexes in observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in total incidence of ADR between observation group (12.50%) and control group (15.00%) ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Atorvastatin calcium combined with probucol in the treatment of atherosclerosis can reduce blood lipid level and get thrombolysis, and contribute to the recovery of living ability with good safety.

KEYWORDS Atorvastatin; Probucol; Atherosclerosis; Blood lipid; Plaque; Life quality score

动脉粥样硬化是一种脂质代谢障碍的慢性进行性疾病过程, 常累及大中肌性动脉, 若发展至动脉阻塞, 则

该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死^[1]。动脉粥样硬化的发病机制复杂, 其诱因包括高血脂症、高血压、糖尿病和高纤维蛋白原血症等疾病^[2]。动脉粥样硬化的临

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81303014)

* 主治中医师, 博士研究生。研究方向: 老年病学。电话: 028-83844001。E-mail: huangzhengqiao@126.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 名老中医临床经验。电话: 0816-2364873。E-mail: 906834905@qq.com

床治疗以他汀类药物调脂治疗为主,可稳定斑块、减轻动脉粥样硬化,并改善患者症状。但是,动脉粥样硬化患者长期使用他汀类药物的安全性较低,容易引起肝功能异常^[3]。近年来,抗氧化剂对动脉粥样硬化的抑制作用逐渐被临床重视。普罗布考作为抗氧化剂的代表药物,具有调节血脂、抗氧化、抗炎症和改善内皮功能等作用^[4]。但是,他汀类药物联合普罗布考用于治疗动脉粥样硬化的临床研究报道较少。鉴于此,本研究探讨了阿托伐他汀钙联合普罗布考对动脉粥样硬化的临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国卒中一级预防指南(2010)》中动脉粥样硬化诊断标准^[5];(2)超声检查示动脉斑块;(3)患者年龄为52~72岁;(4)患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)严重的心、肝、肾功能异常者;(2)合并传染性疾病患者;(3)意识不清或存在精神障碍者。

1.2 研究对象

本研究经医院医学伦理委员会审核批准后,选取2015年1月—2016年1月就诊于四川中医药高等专科学校附属医院的动脉粥样硬化患者80例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。其中,对照组患者男性24例,女性16例;年龄54~72岁,平均年龄(61.22±2.43)岁;平均病程(3.23±0.97)年。观察组患者男性23例,女性17例;年龄52~71岁,平均年龄(60.03±2.26)岁;平均病程(3.52±1.43)年。两组患者的性别、年龄和病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予抗血小板聚集和预防并发症等基础治疗。对照组患者给予普罗布考片(颈复康药业集团有限公司,批准文号:国药准字H10960161,规格:0.25g)0.5g,每2天服用1次。观察组患者在对照组基础上给予阿托伐他汀钙片[浙江新东港药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20133127,规格:10mg(以C₃₃H₃₅FN₂O₅计)]20mg,qd。两组患者均连续服药24周。

1.4 观察指标

(1)两组患者治疗前后的血脂[三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平。两组患者均晨起空腹抽取2mL静脉血,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测。(2)两组患者治疗前后的动脉斑块面积和厚度。采用GE300型彩色超声诊断仪(美国GE公司生产)测定。(3)两组患者治疗前和治疗结束后3个月的生活质量评分。采用健康调查量表(SF-36)评定,内容包括躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能,每项评分各10分,总评分为各项评分的平均值,分值越高表明患者生活质量越高^[6-7]。(4)两组患者治疗过程中不良反应发生

情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者TC、TG、LDL-C和HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者TC、TG和LDL-C水平均明显降低,HDL-C水平明显升高,且观察组患者上述指标改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s, n=40, \text{mmol/L}$)

Tab 1 Comparison of blood lipid levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=40, \text{mmol/L}$)

组别	时期	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组	治疗前	5.83±0.36	2.81±1.24	3.51±0.65	1.15±0.36
	治疗后	4.32±0.32**	1.42±0.84**	2.12±0.56**	1.43±0.35**
对照组	治疗前	5.84±0.37	2.80±1.23	3.50±0.64	1.16±0.38
	治疗后	4.81±0.34*	2.12±0.98*	2.61±0.61*	1.20±0.34*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后动脉斑块面积及厚度比较

治疗前,两组患者动脉斑块面积及厚度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者动脉斑块面积及厚度均明显减小,且观察组数据明显小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后动脉斑块面积及厚度比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Tab 2 Comparison of arterial plaque size and thickness between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	时期	斑块面积,mm ²	斑块厚度,mm
观察组	治疗前	2.41±1.28	1.10±0.55
	治疗后	1.39±0.74**	0.32±0.12**
对照组	治疗前	2.40±1.29	1.12±0.56
	治疗后	2.12±1.23*	0.57±0.21*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后生活质量评分比较

治疗前,两组患者各项生活质量评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者各项生活质量评分均明显增高,且观察组评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 不良反应

观察组患者总不良反应发生率(12.50%)与对照组(15.00%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

3 讨论

表3 两组患者治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s, n=40$,分)

Tab 3 Comparison of life quality score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=40$, score)

组别	时期	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	总评分
观察组	治疗前	4.23±1.02	4.81±0.98	5.12±1.12	4.98±1.20	6.03±1.24	5.24±0.39
	治疗后	7.38±1.35**	8.36±0.99**	8.58±1.26**	8.04±1.21**	9.12±0.99**	8.89±1.11**
对照组	治疗前	4.21±1.00	4.79±0.95	5.09±1.09	5.00±1.22	6.08±1.28	5.27±0.43
	治疗后	5.47±1.23*	6.82±1.02*	6.94±1.12*	6.32±0.99*	7.52±1.02*	6.34±1.08*

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

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,** $P<0.05$

表4 两组患者不良反应发生情况比较[$n=40$,例(%)]

Tab 4 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[$n=40$,case(%)]

组别	胃肠道不适	皮疹	头晕	肝功能异常	总不良反应
观察组	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	5(12.50)
对照组	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	6(15.00)

动脉粥样硬化一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,进而造成纤维组织增生和钙质沉着,并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化,导致动脉壁增厚变硬和血管腔狭窄^[8]。炎症贯穿动脉粥样硬化发展始终,是引起脑梗死和脑出血的独立危险因素^[8-9]。动脉粥样硬化是多因素共同作用引起的疾病,发病机制复杂且目前尚未完全阐明,主要的危险因素有高血脂、高血压、高血糖、大量吸烟、糖尿病、肥胖和遗传因素等^[10]。临床对动脉粥样硬化患者常规的对症支持治疗包括药物治疗和非药物治疗,非药物治疗为从患者饮食、运动等角度帮助其提高机体免疫力,但不能从根本上改善患者的临床症状,难以达到治疗目的,故临床以降血脂、抗血小板聚集、扩张血管、溶血栓和抗凝血药物治疗为主。近年来,临床逐渐将他汀类药物联合普罗布考用于动脉粥样硬化患者,获得了一定的临床疗效。

2,6-二叔丁基苯酚经氯磺酸反应还原后可得到2,6-二叔丁基-4-巯基苯酚,在催化剂氨基磺酸的作用下得到普罗布考,其是一种人工合成的强抗氧化剂,易被氧化,使氧自由基被还原而丧失氧化能力,在动脉管腔和内皮下均能发挥抗氧化作用^[11]。现代药理研究表明,普罗布考能降低动脉粥样硬化患者的动脉斑块体积,改善细胞外基质,维持斑块稳定并降低临床病死率^[12]。他汀类药物在心脑血管疾病一级、二级预防中发挥了重要作用,不仅具有调脂作用,抑制和逆转动脉粥样硬化,有助于斑块修复和消除,降低血栓发生率,还可改善机体内皮功能,减轻患者体内的炎症反应^[13-14]。

若血脂异常、动脉造影示血管狭窄性病变,临床首先考虑为动脉粥样硬化,故TC、TG、LDL-C和HDL-C等血脂指标可作为治疗动脉粥样硬化疗效的考察指标^[8]。

动脉粥样硬化的基本损害是动脉内膜局部呈斑块增厚,故其斑块的面积和厚度下降程度可直观地衡量动脉粥样硬化治疗效果^[15]。SF-36生活质量量表是在美国医疗结果问卷基础上由美国健康研究所研制的简明健

康调查问卷,适用于普通人群的生活质量测量、临床试验和健康状况评估^[7]。因此,本研究以上述指标或评分来评估其治疗的有效性。结果显示,观察组患者的血脂水平、斑块面积及厚度、生活质量评分等均显示出比对照组更加明显的改善程度,可见在普罗布考基础上给予阿托伐他汀钙对动脉粥样硬化患者具有明显的调脂和溶血栓等作用。同时,阿托伐他汀钙联合普罗布考治疗的患者不良反应发生率与仅使用普罗布考比较,差异并无统计学意义,可见该联合给药方案安全性较高,并不会增加不良反应的发生。

综上所述,阿托伐他汀钙联合普罗布考治疗动脉粥样硬化,能降低患者血脂水平、有效溶栓,有利于患者生活能力的恢复,且安全性较高。但本研究病例较少,所得结论有待多中心、大样本研究的进一步验证。

参考文献

- [1] 孟世敏. 冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛并心肌梗死的相关因素分析及护理干预[J]. 心血管病防治知识, 2015, 14(12): 42-44.
- [2] Devore AD, Yow E, Krucoff MW, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary disease and left ventricular systolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A11123.
- [3] 郭冬梅, 于咏梅. 参松养心胶囊联合综合护理治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心律失常 48 例[J]. 中国药业, 2013, 22(14): 109-110.
- [4] 李清玉, 吕丹. 老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经桡动脉行介入治疗的护理[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 23(5): 18-19.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组“卒中一级预防指南”撰写组. 中国卒中一级预防指南: 2010[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(4): 282-288.
- [6] 王秋风. 颈动脉粥样硬化中医证候特点及其与生存质量相关性评价[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010: 74-85.
- [7] 刘增杰, 徐厚谦, 吴红彦. SF-36 量表在动脉粥样硬化患者中的临床应用[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(1): 136-138.
- [8] 邵帅, 刘彤, 富华颖, 等. 普罗布考在心血管疾病中的应用进展[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(1): 73-75.
- [9] Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117-171.
- [10] 刘平. 阿托伐他汀钙联合氯吡格雷治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床治疗[J]. 中外医学研究, 2015, 13(10): 52-53.
- [11] 赵琴琴, 李翔, 曾美玲, 等. 网络药理学方法研究红花注射液主要活性成分对脑血管疾病网络的调控作用[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(16): 1402-1407.
- [12] 王俨如, 张新庄, 李娜, 等. 基于网络药理学方法探讨双鱼颗粒治疗上呼吸道感染的作用机制[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(11): 1222-1227.

重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊结合射频消融术治疗宫颈糜烂合并HPV亚临床感染的临床观察^Δ

郝云涛^{1*}, 郑小影², 赵淑敏², 张玉娟¹, 李建团¹, 张雅丽¹(1.承德医学院附属医院妇科, 河北承德 067000; 2.承德医学院基础医学院, 河北承德 067000)

中图分类号 R711.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3223-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.15

摘要 目的:探讨重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊结合射频消融术治疗宫颈糜烂合并人乳头瘤病毒(HPV)亚临床感染(SPI)的临床疗效及安全性。方法:选取2014年7月—2015年8月我院妇科门诊收治的宫颈糜烂合并SPI患者207例,按随机数字表法分为A、B、C组,各69例。A组患者于月经周期结束3d后给予重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊80万IU,阴道后穹窿给药,qd,10d为1个疗程,治疗3个疗程;B组患者进行射频消融术治疗;C组患者采用同等剂量重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊结合射频消融术治疗。所有患者随访半年。评价3组患者临床疗效及B、C组患者术后创面愈合率,术后2周临床症状消失率、并发症发生率,并记录不良反应。结果:B、C组患者宫颈糜烂治疗有效率分别为94.20%、98.55%,显著高于A组的62.32%;C组患者SPI有效率为92.75%,显著高于B组的69.57%和A组的53.62%;C组患者HPV感染有效率为86.96%,显著高于B组的63.77%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B组患者术后4、6、8周创面愈合率分别为10.14%、43.48%、97.10%,C组患者分别为52.17%、92.75%、100.00%;C组患者术后4、6周创面愈合率显著高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。C组患者术后2周阴道出血和积液等临床症状消失率为81.16%,显著高于B组的43.48%,差异有统计学意义($P<0.05$)。B、C组患者并发症发生率分别为11.60%、4.35%,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊结合射频消融术治疗宫颈糜烂合并SPI疗效较好,创面愈合时间短,且安全性较好。

关键词 重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊;射频消融术;人乳头瘤状病毒;亚临床感染

Clinical Observation of Recombinant Human Interferon α 2b Vaginal Effervescent Capsules Combined with Radiofrequency Ablation in the Treatment of Cervical Erosion Combined with HPV Subclinical Infection

HAO Yuntao¹, ZHENG Xiaoying², ZHAO Shumin², ZHANG Yujuan¹, LI Jiantuan¹, ZHANG Yali¹(1. Dept. of Gynecology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China; 2. School of Basic Medicine, Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of Recombinant human interferon α 2b (rhIFN α 2b) vaginal effervescent capsules combined with radiofrequency ablation in the treatment of cervical erosion with human papilloma virus (HPV) subclinical infection (SPI). METHODS: A total of 207 cervical erosion patients with SPI were selected from gynecology outpatient department of our hospital during Jul. 2014-Aug. 2015 and then divided into group A, B, C according to random number table, with 69 cases in each group. Group A was given rhIFN α 2b vaginal effervescent capsules 800 thousand IU, via posterior fornix, qd, 3 days after the end of menstruation, 10 days as a treatment course, for 3 courses. Group B received radiofrequency ablation. Group C was given constant dose of rhIFN α 2b vaginal effervescent capsules combined with radiofrequency ablation. The clinical efficacy of 3 groups, the rate of wound healing, the rate of associated symptoms disappearance 2 weeks after surgery and the incidence of complications in group B and C were evaluated. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: The response rates of group B, C were 94.20% and 98.55%, which were significantly higher than 62.32% of group A. The response rates of SPI in group C was 92.75%, which was significantly higher than 63.77% of group B, with statistical significance ($P<0.05$). The wound healing rates of group B 4, 6, 8 weeks after surgery were 10.14%, 43.48%, 97.10%; and those of group C were 52.17%, 92.75%,

[13] 格桑曲珍, 马俐, 谢光辉, 等. 甘草酸对载脂蛋白E基因敲除小鼠脂质代谢及动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(2): 116-120.

[14] Zhang XZ, Gu JY, Cao L, et al. Network pharmacology

^Δ 基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(No.20122148、20142031)

* 主治医师, 硕士。研究方向:妇科肿瘤。电话:0314-2279465。E-mail: haoyuntao333@163.com

study on the mechanism of traditional Chinese medicine for upper respiratory tract infection[J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(10): 2517-2525.

[15] 刘建设, 高社光, 王玲玲, 等. 益气活血、解毒化浊法治疗颈动脉斑块 216 例临床研究[J]. 中医杂志, 2013, 54(3): 225-227.

(收稿日期:2016-10-15 修回日期:2017-05-03)

(编辑:陶婷婷)