

中西药联用治疗肝肾亏虚、痰瘀阻络型动脉粥样硬化 20 例临床研究

王 露 黄 辉 顾万建 刘 牛 严世海 刘福明

(南京中医药大学附属医院、江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘 要 目的:观察中药脑络通颗粒对肝肾亏虚、痰瘀阻络型动脉粥样硬化的临床疗效。方法:选择符合纳入标准的动脉粥样硬化患者 40 例,随机分为 2 组,对照组 20 例仅予西医规范化治疗,治疗组 20 例在对照组治疗基础上加服中药脑络通颗粒,2 组疗程均为 1 个月。比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、颈动脉斑块、血脂、血流变及炎症因子的变化。结果:(1)中医证候疗效方面:治疗组总有效率为 90.0%,明显高于对照组的 70.0%($P<0.05$);(2)2 组颈动脉内膜-中层厚度、阻力指数、血脂、血流变、炎症因子等指标均获改善($P<0.05$),且治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$);(3)2 组治疗后肾功能检测均未见明显异常。结论:脑络通颗粒治疗肝肾亏虚、痰瘀阻络型动脉粥样硬化疗效确切,可通过改善患者颈动脉内膜-中层厚度、阻力指数、血脂水平、血流变水平、炎症因子水平等达到延缓动脉粥样硬化的发生发展,且具有良好的安全性,是临床上治疗动脉粥样硬化的有效方剂。

关键词 动脉粥样硬化 脑络通颗粒 肝肾亏虚 痰瘀阻络 阿托伐他汀 血脂 血液流变学 炎症因子
中图分类号 R543.505 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)08-0024-03

动脉粥样硬化(AS)是一种以动脉结构和功能改变为特征的慢性进行性炎症性疾病,是引起心脑血管疾病的重要病理基础。近年来,笔者在西医规范化治疗的基础上,应用中药脑络通颗粒治疗肝肾亏虚、痰瘀阻络型 AS 患者 20 例,取得了很好的临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月至 2016 年 2 月就诊于南京中医药大学附属医院心内科门诊及住院的患者,共 40 例,采用随机数字表法分为 2 组。治疗组 20 例:男 12 例,女 8 例;平均年龄(68.3 ± 9.2)岁;合并高脂血症 14 例,高血压 9 例,糖尿病 8 例。对照组 20 例:男 9 例,女 11 例;平均年龄(67.2 ± 10.8)岁;合并高脂血症 13 例,高血压 9 例,糖尿病 8 例。2 组患者一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[1]及高等医药院校《中医诊断学(第 7 版)》^[2]制定肝肾亏虚、痰瘀阻络证诊断标准。临床表现为:头晕,头痛,胸闷,胸痛,耳鸣,脑鸣,健忘,失眠,烦躁,面部发麻,烘热,感觉异常,肢体疼痛,腰酸,膝软,神疲,舌暗红,或紫,或有瘀点瘀斑,苔腻,脉弦、细、滑等。

1.2.2 西医诊断标准 参照周永昌、郭万学主编的《超声医学(第 6 版)》^[3]确定诊断标准。(1)早期动脉硬化仅表现为中层增厚,只有少量类脂质沉积于内膜而形成脂肪条带,呈线状低回声。动脉硬化明显者表现为内膜-中层厚度(IMT)增厚,内膜不平整。颈总动脉 IMT >1.0 mm,分叉处 IMT >1.2 mm 为增厚。(2)粥样硬化斑块形成表现为:IMT 厚度超过 1.5mm 时,可诊断为斑块形成。

1.3 纳入标准 (1)符合动脉粥样硬化及中医证候为肝肾阴虚、痰瘀阻络证的诊断标准;(2)年龄在 41~80 岁之间;(3)无其他影响患者预后的严重疾病;(4)有良好的依从性;(5)知情同意,自愿受试。

1.4 排除标准 (1)合并呼吸系统、血液系统等严重疾病者;(2)1 个月内有活动性出血病史者;(3)过敏体质或已知对本药成分过敏者;(4)未按规定治疗,无法判断疗效者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予单纯西医规范化治疗,调脂药用阿托伐他汀(立普妥,辉瑞制药有限公司,规格 20mg/片)口服,1 片/晚。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用脑络通颗粒(江苏省中医院制剂部生产,批号 20130306)口服。方药组成:制首乌 30g,黄精 15g,海藻 10g,水蛭

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20151355)

6g,三七 10g,川芎 10g。每日 1 剂,早晚分次温服。

2 组均于治疗 1 个月后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 观察项目 (1)中医证候积分:参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[1][10]} 分别于治疗前后进行评定。(2)颈动脉超声:2 组分别于治疗前后检测内膜-中层厚度 (IMT)、阻力指数 (RI)及斑块面积。(3)实验室指标:2 组分别于治疗前后进行血脂(TC、TG、HDL-c、LDL-c)、血流变及炎症因子(IL-6、TNF- α 、ICAM-1)水平检测。(4)安全性指标:2 组分别于治疗前后进行肝功能(ALT、AST)及肾功能(BUN、SCr)检测以评定药物安全性。

3.2 疗效评定标准 中医证候疗效评定标准参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[1][7]} 制定。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%;加重:中医临床症状、体征均有明显加重,证候积分减少 < 0 。

3.3 统计学方法 本研究数据采用 SPSS16.0 统计软件包进行处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 表示,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 中医证候疗效比较 治疗组 20 例中,显效 3 例,有效 15 例,无效 2 例,加重 0 例,总有效率为 90.0%;对照组 20 例中,显效 0 例,有效 14 例,无效 5 例,加重 1 例,总有效率 70.0%。2 组总有效率比较具有显著性差异($P < 0.05$),说明治疗组在改善中医症状方面优于对照组。

3.4.2 颈动脉超声结果比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗前后颈动脉超声结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=20)		治疗组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IMT(mm)	1.13 $\pm$ 0.07	0.91 $\pm$ 0.06 [*]	1.15 $\pm$ 0.09	0.85 $\pm$ 0.02 ^{*Δ}
RI	0.782 $\pm$ 0.068	0.747 $\pm$ 0.078 [*]	0.796 $\pm$ 0.061	0.721 $\pm$ 0.071 ^{*Δ}
斑块面积(cm ²)	1.061 $\pm$ 0.781	1.103 $\pm$ 0.737	1.056 $\pm$ 0.788	0.860 $\pm$ 0.812

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

3.4.3 血脂比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后血脂比较($\bar{x} \pm s$) mmol/L

项目	对照组(n=20)		治疗组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	4.71 $\pm$ 1.34	4.09 $\pm$ 1.20 [*]	4.72 $\pm$ 1.11	3.53 $\pm$ 0.98 ^{*Δ}
TG	2.23 $\pm$ 0.52	1.59 $\pm$ 0.49 [*]	2.16 $\pm$ 0.75	1.20 $\pm$ 0.39 ^{*Δ}
HDL-c	1.19 $\pm$ 0.39	1.38 $\pm$ 0.38 [*]	1.18 $\pm$ 0.36	1.42 $\pm$ 0.34 ^{*Δ}
LDL-c	2.55 $\pm$ 0.80	1.86 $\pm$ 0.64 [*]	2.51 $\pm$ 0.69	1.56 $\pm$ 0.44 ^{*Δ}

注:*与同组治疗前比较, $P < 0.01$; Δ 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

3.4.4 血流变比较 见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后血流变比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=20)		治疗组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全血高切(mPa.s)	4.25 $\pm$ 0.34	3.67 $\pm$ 0.49 [*]	4.29 $\pm$ 0.46	3.36 $\pm$ 0.35 ^{*Δ}
全血中切(mPa.s)	5.72 $\pm$ 0.89	4.90 $\pm$ 0.57 [*]	5.58 $\pm$ 0.61	4.57 $\pm$ 0.52 ^{*Δ}
全血低切(mPa.s)	8.24 $\pm$ 0.85	7.52 $\pm$ 0.53 [*]	8.46 $\pm$ 0.56	6.83 $\pm$ 0.89 ^{*Δ}
血浆黏度(mPa.s)	1.66 $\pm$ 0.09	1.44 $\pm$ 0.14 [*]	1.61 $\pm$ 0.32	1.31 $\pm$ 0.09 ^{*Δ}
血沉(mm/H)	17.50 $\pm$ 8.0	11.30 $\pm$ 5.71 [*]	18.45 $\pm$ 11.90	9.35 $\pm$ 6.46 ^{*Δ}

注:*与同组治疗前比较, $P < 0.01$; Δ 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

3.4.5 炎症因子水平比较 见表 4。

表 4 治疗组与对照组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=20)		治疗组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6(pg/mL)	2.886 $\pm$ 2.043	1.493 $\pm$ 0.948 [*]	3.353 $\pm$ 3.352	1.185 $\pm$ 1.102 ^{*Δ}
TNF- α (ng/mL)	0.373 $\pm$ 0.105	0.235 $\pm$ 0.092 [*]	0.399 $\pm$ 0.620	0.101 $\pm$ 0.016 ^{*Δ}
ICAM-1(ng/mL)	1.744 $\pm$ 0.916	1.148 $\pm$ 0.732 [*]	1.848 $\pm$ 1.122	0.611 $\pm$ 0.236 ^{*Δ}

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

3.4.6 安全性指标比较 2 组患者治疗前后进行肝肾功能检测均无统计学差异($P > 0.05$),说明脑络通颗粒没有明显的肝毒性和肾毒性,具有良好的安全性。见表 5。

表 5 治疗组与对照组治疗前后安全性指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=20)		治疗组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AST(U/L)	24.35 $\pm$ 7.58	25.75 $\pm$ 9.45	22.45 $\pm$ 8.99	24.30 $\pm$ 6.63
ALT(U/L)	25.70 $\pm$ 16.94	29.60 $\pm$ 27.50	20.65 $\pm$ 11.84	25.80 $\pm$ 17.01
BUN(mmol/L)	6.42 $\pm$ 1.69	6.11 $\pm$ 1.92	6.19 $\pm$ 1.88	6.22 $\pm$ 2.04
SCr(umol/L)	76.95 $\pm$ 24.66	79.17 $\pm$ 23.85	83.10 $\pm$ 23.71	79.01 $\pm$ 33.34

4 讨论

根据 AS 发病的症状及特点,可归属于中医学“眩晕”“头痛”“中风”“胸痹”“脉痹”“人迎脉积”等范畴。近几年来,中医药在治疗 AS 方面取得了很好的临床疗效,显示出广阔的应用前景。国医大师周仲瑛教授根据自己长期的临床治疗经验,提出 AS 是病在血脉、根在脏腑,认为肝肾亏虚、痰瘀阻络是动脉粥样硬化的主要病机^[4],创立具有益肾养肝、化痰活血功效的脑络通颗粒,应用于临床取得了较好的临床疗效。由于本病的肝肾之虚,以肾之阴精亏少为先导,故治应首重滋养肾阴,冀阴精充足而能濡养肝血,遂其生发、条达之性,疏土运脾之职,以达培本之效。通过平补肝肾,调节阴阳平衡,来延缓本病的发生发展。方中选用补益精血之制首乌与益肾养阴之黄精相配伍,共为君药,滋肾养肝以培本;臣以海藻和水蛭,化痰活血,使痰浊得化,瘀血得消,脉络通畅;以三七和川芎为佐使之药,既增加了

活血化瘀的力度,又无伤阴破血之弊。综观全方,标本兼顾,虚实合治,消补兼施,共奏滋肾养肝、化痰消瘀之效。现代药理研究也进一步证实,脑络通颗粒的药物组成中的中药均能有效调节 AS 患者血脂水平,保护内皮功能,对预防和治疗 AS 具有积极的意义^[5-10]。

动脉粥样硬化的发生与多种因素相关,年龄、高脂血症、高血压、糖尿病、吸烟等是其重要的危险因素,脂质浸润、炎症反应、氧化应激、损伤-反应等是其主要的发病机制。临床症状的好转或加重是对药物疗效评定的重要标准。本研究结果显示,治疗组总有效率为 90.0%,明显高于对照组的 70.0%,说明治疗组在中医证候疗效改善方面优于单纯西药对照组,这可能与中医药能够多途径、多靶点干预 AS 的发生发展有关。

颈动脉超声检查更能客观地显示动脉斑块大小的变化及更直接的评价药物的疗效,IMT 可反映动脉粥样硬化斑块是否形成,RI 是反映动脉血管弹力和动脉血流灌注阻力的指标。本次研究结果显示,2 组治疗后较治疗前 ITM、RI 均有所改善,且治疗组改善程度明显优于对照组,说明脑络通颗粒可以减少 IMT、RI,更有效地干预 AS 的形成。而 2 组治疗前后最大斑块面积无明显改善,这可能与治疗周期相对较短,病例样本量偏少,脑络通颗粒的临床疗效尚未完全体现出来有关。

动脉粥样硬化的形成与血脂水平密切相关,一方面血脂水平升高可使血液黏稠度增加,凝结度增强,从而打破了血液层流状态,使血液中的小分子、小颗粒等沉积在血管内壁,造成血管内皮细胞损伤,进而形成动脉粥样硬化斑块^[11];另一方面,LDL-c 水平升高,可使 LDL-c 进入血管内膜,与细胞外基质中的蛋白多糖结合累积在血管内皮上,进而被氧化修饰为氧化性低密度脂蛋白(Ox-LDL),Ox-LDL 与巨噬细胞的清道夫受体结合,被吞噬入细胞内,巨噬细胞大量吞噬脂质细胞后形成巨噬泡沫细胞,泡沫细胞堆积形成脂质条纹,进而形成动脉粥样硬化斑块。血流变可反映血液黏稠性和黏滞性、血细胞聚集性和凝固性。当血流变发生异常时,机体血液黏稠度增加,血液循环障碍,血流速度减慢,进而可导致 AS 的发生发展。AS 是一种慢性进行性炎症性疾病,炎症反应贯穿 AS 的发生与发展。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的一种炎症细胞因子,IL-6 是一种具有多种生物学活性的细胞因子,TNF- α 和 IL-6 的过度表达一方面可诱导 SMC 的凋亡,另一方面可激活 NF- κ B 和 p38,导致炎症反应的发生,损伤血管内皮细胞,进而导致 AS 的发生发展。ICAM-1 是一种黏附分子,主要介导黏附反应,机体在正常情况下,血管内皮细胞上 ICAM-1 的表达水平很低,

通过与特异性的受体结合而发挥相应的作用。当机体细胞活化时,ICAM-1 表达水平升高,使白细胞、血小板与内皮细胞的黏附能力增强,促进内皮细胞活化,导致 AS 的发生发展。本研究结果表明脑络通颗粒可以调节 AS 患者血脂水平,改善血流变,抑制 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 水平的表达,进而发挥抗 AS 的作用。

综上所述,中西药联用可以改善 AS 患者的临床症状,通过改善患者颈动脉内膜-中层厚度、阻力指数、血脂水平、血流变水平、炎症因子水平等,来延缓 AS 的发生发展,是临床上治疗动脉粥样硬化的有效方剂,具有良好的药物安全性。但本次研究由于研究时间不足,收集病例样本量偏少,观察时间短,尚不能全面评价脑络通颗粒的疗效,对于脑络通颗粒治疗 AS 的作用机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [2] 朱文峰.中医诊断学[M].7 版.北京:中国医药科技出版社,2002:164.
- [3] 周永昌,郭万学.超声医学[M].6 版.北京:人民军医出版社,2012:689.
- [4] 周仲瑛,金妙文,顾勤,等.滋肾养肝、化痰消瘀法治疗动脉粥样硬化的理论探讨[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2002,18(3):137.
- [5] 梅雪,余刘勤,陈小云,等.何首乌化学成分和药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2016,39(1):122.
- [6] 李友元,邓洪波,向大雄,等.黄精多糖的降血脂及抗动脉粥样硬化作用[J].中国动脉硬化杂志,2005,13(4):429.
- [7] 赵东生,应辰骏,赵文元.海藻酸抗动脉粥样硬化实验研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(10):32.
- [8] 高丽娟,高娟,胡耀红,等.水蛭粉对高脂血症大鼠动脉粥样硬化形成过程的干预机制[J].中成药,2014,36(9):1962.
- [9] 刘桂林,窦迎春,乔云.三七总皂苷对动脉粥样硬化血管内皮的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(9):1094.
- [10] 王浩然,曲彦明,于春江.川芎对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化抑制作用的研究[J].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2015,5(3):160.
- [11] RIM S J,LEONG-POI H,LINDNER J R,et al. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity [J]. Circulation,2001,104(22):2704.

第一作者:王露(1989—),女,硕士研究生,中医内科心血管专业。

通讯作者:刘福明,医学博士,主任中医师,硕士研究生导师。liufuming@medmail.com.cn

收稿日期:2016-05-13

编辑:王沁凯 岐 轩