

“抵当通脉方”联合西药干预无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄 38 例临床研究

胡玉英 祝美珍 胡跃强 梁妮 何国香 莫海珍

(广西中医药大学第一附属医院脑病科,广西南宁 530023)

摘要 目的:观察抵当通脉方联合西药治疗无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄(ACASS)的临床疗效。方法:ACASS患者随机分为治疗组与对照组,对照组予阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片口服,治疗组在对照组基础上予中药抵当通脉方口服。比较2组患者的临床疗效及治疗前后中医证候积分、斑块性质及数量、颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)、血脂水平的变化情况。结果:治疗组总有效率为89.5%,优于对照组的68.4% ($P<0.05$);2组治疗后中医证候积分、IMT、血脂水平均降低 ($P<0.01, P<0.05$),斑块数量均减少 ($P<0.05$),且治疗组优于对照组 ($P<0.05$)。结论:抵当通脉方联合西药治疗能有效减少ACASS患者颈动脉粥样硬化斑块,发挥抗颈动脉粥样硬化作用,显著改善颈动脉狭窄程度,且无明显不良反应,值得临床推广。

关键词 颈动脉粥样硬化性狭窄 抵当通脉方 阿司匹林肠溶片 硫酸氢氯吡格雷片 阿托伐他汀钙片
颈动脉斑块 血脂水平

中图分类号 R543.505 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2018)03-0036-04

基金项目 广西中医药民族医药自筹经费科研课题(GZZC14-03);广西壮族自治区临床重点专科建设项目(桂卫医发[2015]5号)

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是缺血性心脑血管病的主要病理基础,颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)是AS的一部分,斑块形成是CAS的明显特征并能导致颈动脉粥样硬化性狭窄(Carotid atherosclerotic stenosis, CASS)。CASS是卒中的主要危险因素之一,其中具有头晕、头昏,或反应迟钝、记忆力降低,甚至认知功能障碍等非定位体征的患者称为无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄(Asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis, ACASS)^[1],其也被认为与卒中风险增加相关。研究发现4.2%普通人群存在ACASS(狭窄程度 $\geq 50\%$),该比例随着年龄增加而增加^[2]。ACASS因其症状不明显,通常未能及时引起患者的重视,易导致病情继续发展恶化,甚至引发卒中。但目前尚无根治此病的有效方法和药物,近年来我们临床发现抵当通脉方在改善ACASS患者中医临床证候、颈动脉狭窄等方面具有较好的疗效,其联合西药治疗ACASS的疗效明显优于单用西药,且无明显不良反应,现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2014年1月至2015年5月期间在广西中医药大学第一附属医院脑病科住院并确

诊为中度或重度的ACASS患者80例。按照随机数字表法分为2组,每组40例。治疗组男24例,女16例;年龄42~77岁,平均年龄(64.13 \pm 8.98)岁;病程0.5~5.5年,平均病程(2.82 \pm 1.44)年;其中颈动脉中度狭窄者27例,重度狭窄者13例。对照组男26例,女14例;年龄46~79岁,平均年龄(63.58 \pm 8.52)岁;病程0.5~5.5年,平均病程(3.08 \pm 1.45)年;其中颈动脉中度狭窄者28例,重度狭窄者12例。研究过程中,对照组剔除1例,原因是患者不能规律服用药物,脱落1例,原因是患者要求转院治疗,退出试验;治疗组剔除2例,皆由于患者擅自更改方药。2组最终完成研究的患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会编订的《中国颈动脉内膜剥脱术指导规范》^[3],仅具有包括“头晕、头昏,或反应迟钝、记忆力降低,甚至认知功能障碍等”非定位体征,而无“对侧肢体肌力弱、感觉异常或丧失,同侧单眼盲或视觉-空间能力异常,以及同侧同向偏盲等”定位症状的患者被视作无症状性颈动脉狭窄患者。参照2011年《超声医学》^[4],颈总动脉IMT $\geq 1.0\text{mm}$,分叉处IMT $\geq 1.2\text{mm}$ 为增厚;

IMT>1.5mm时,诊断为CAS斑块形成。

1.3 ACASS分级标准 参照北美症状性颈动脉狭窄内膜剥脱术统一检测标准,根据数字减影血管造影(DSA)或CT血管造影(CTA)图像将颈动脉狭窄程度分为以下4级:(1)轻度狭窄:动脉内径缩小<30%,即1级;(2)中度狭窄:动脉内径缩小30%~69%,即2级;(3)重度狭窄:动脉内径缩小70%~99%,即3级;(4)完全闭塞,即4级。^[5]

1.4 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中痰瘀互阻证拟定。主症:眩晕,头痛,痛有定处,沉重昏胀;次症:耳鸣,胸脘胀满,不寐健忘,肢体麻木或疼痛,思维迟钝,咳黏稠痰;舌脉象:舌质暗红,边有瘀点瘀斑,苔白腻,脉弦滑或涩。凡具备以上主症2项、次症3项者,参照舌脉即可确诊。

1.5 纳入标准 (1)年龄40~80岁,性别不限;(2)符合ACASS诊断标准,狭窄分级为中度或重度狭窄的患者;(3)中医辨证为痰瘀互阻证者;(4)试验开始前2周内未服用任何降脂药物或影响血脂代谢药物者;(5)自愿参加此临床研究并签署知情同意书者。

1.6 排除标准 (1)合并肝肾功能障碍、脑血管疾病等严重原发病,出血性疾病,严重心肺疾病、胃肠疾病、免疫性疾病、甲状腺疾病,严重感染,恶性肿瘤患者;(2)患精神病或有明显智能障碍者;(3)过敏体质及对本试验药物过敏者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)不配合治疗者。

2 治疗方法

2.1 基础治疗 2组患者均接受基础治疗,包括调控血压、血糖及对症治疗等。

2.2 对照组 予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司)100mg/d;硫酸氢氯吡格雷片[安万特(杭州)制药有限公司]75mg/d;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司)20mg/d。

2.3 治疗组 在对照组治疗基础上,加服中药抵当通脉方(水蛭3g、虻虫0.6g、桃仁10g、酒制大黄12g、扶芳藤10g、石菖蒲6g、党参10g、黄芪10g、制附子3g、生姜3g、炙甘草3g),为免煎颗粒剂(江苏江阴天江药业有限公司),每日1剂,400mL开水冲,早晚2次饭后温服。

2组患者均治疗3个月后观察临床疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[7],将主症按病情分为轻、中、

重度,分别计2、4、6分;次症及舌脉象按病情分为轻、中、重度,分别计1、2、3分;无症状或症状消失记为0分;各症状得分相加为证候积分。

3.1.2 颈动脉斑块 采用美国通用电气公司Voluson730 EXPERT彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7~10MHz,对患者行颈动脉超声检测,观察血管走向、管壁、管径,记录斑块类型、颈动脉斑块数量、回声强度及IMT,分别于治疗前后各检测1次。

3.1.3 血脂水平 检测患者治疗前后血脂水平,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白(HDL-C)。

3.1.4 安全性指标 分别在治疗前后检测、记录患者血、尿、粪常规,凝血功能,肝、肾功能及心电图,随时监测不良反应及毒副作用,做好记录。

3.2 疗效评定标准 参照北美症状性颈动脉狭窄内膜剥脱术统一检测标准^[5],治疗后较治疗前颈动脉狭窄程度分级改善≥1级为有效,分级无变化为无效,分级下降为恶化。治疗前后采用美国通用电气公司Innova3100全兼容全数字平板血管造影机或宝石能谱CT分别对2组患者行颈动脉血管造影检测记录分级情况。

3.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件建立数据库,进行统计学分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)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;计数资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验。 P 为双侧检验, $P<0.05$ 为有显著性差异, $P<0.01$ 为有高度显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

组别	例数	有效	无效	恶化	总有效率(%)
治疗组	38	34(89.5)	4(10.5)	0(0)	89.5*
对照组	38	26(68.4)	12(31.6)	0(0)	68.4

注:*与对照组比较, $P<0.05$ 。

3.4.2 2组患者中医证候积分、IMT、颈动脉斑块数量、血脂水平比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分、IMT、颈动脉斑块数量、血脂水平比较

观察指标	治疗组(n=38)		对照组(n=38)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医证候积分(分)	18.21±4.77	4.89±5.31**	18.71±5.06	10.71±6.76*
IMT(mm)	1.15±0.07	1.01±0.03**	1.17±0.06	1.09±0.04*
斑块数量(软斑/混合斑)(个)	75(60/15)	24(20/4)**	79(60/19)	56(43/13)*
TC(mmol/L)	6.33±0.61	4.20±0.49**	6.33±0.63	4.57±0.37*
TG(mmol/L)	2.37±0.36	1.11±0.14**	2.46±0.38	1.44±0.20*
LDL-C(mmol/L)	3.84±0.86	2.29±0.23**	3.81±0.86	2.67±0.27*
HDL-C(mmol/L)	1.11±0.16	1.28±0.13**	1.11±0.15	1.20±0.15*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3.5 不良反应 治疗前后所有患者血尿粪常规、肝肾功能、凝血功能、血清肌酸激酶、心电图等常规检查均正常,且未发现相关不良反应和毒副作用。

4 讨论

目前ACASS的治疗基本遵循CASS治疗原则,包括提倡健康生活方式、药物治疗及血管重建等^[8],药物治疗包括调脂、抗凝、抗血小板、降压等,但对严重的颈动脉狭窄患者疗效甚微,且不良反应较多^[9]。而手术治疗如颈动脉内膜剥脱术、颈动脉支架植入术等侵入性治疗,其价格昂贵并有创伤性,并易出现颈动脉痉挛、低血压、感染、支架植入再狭窄等并发症。

根据ACASS的临床表现,可将其归属于中医学“眩晕”“呆证”“健忘”等范畴。关于ACASS的病因,多有阐释为年老体弱,肾精亏虚;饮食失调,脾胃亏虚等。“痰之化无不在脾,痰之本无不在肾”,若肾气虚衰,元气不足,五脏之气化乏源,必致气虚无力行血,导致血脉阻滞,久之成瘀;若肾虚及脾,脾气亏虚,运化失司可变生痰浊,痰瘀互阻。故ACASS病在血脉,以“虚”“痰”“瘀”为主要病理基础,以痰瘀互阻为标,正虚邪实相互作用,致使病变不断发展^[10]。除了因虚致实外,另一方面,痰瘀互阻标实日久,亦可因实致虚。《血证论·瘀血》曰:“瘀血不去,新血且无生机,况是干血不去,则新血断无生理,故此时诸虚毕见。”因虚致实,实者更实,因实致虚,虚者益虚,终致恶性循环,正虚邪实贯穿始终。

总体看来,痰浊、瘀血之为病,在CAS发病过程中,二者既是致病因素,又是病理产物,属于同源异物^[11]。故治疗时应痰瘀兼顾,化痰则瘀易除,活血则痰易化,以收“中病而愈”之效^[10]。据此确立了破血逐瘀、化痰辟浊的治疗原则。然在活血祛痰之余温阳益气扶正亦应受到重视,只有正本澄源,才能使邪去不复,邪去而病不生。

抵当通脉方为笔者临床经验方,由张仲景《伤寒论》中的抵当汤加味而来。方中水蛭为破血逐瘀通经要药,具逐瘀消癥、破血通经之功,为君药。大黄功能祛瘀活血,酒制大黄具有三重意义:一为缓其泻下之力;二为引药上行且延长大黄在中上焦的作用时间,充分发挥药效;三为增强其活血祛瘀作用。桃仁为行瘀通经要药,为治疗癥瘕积聚所必需,且善泄血分之壅滞,配合水蛭以增强破血逐瘀的作用。虻虫破血逐瘀,配合水蛭其逐瘀之力更强。石菖蒲用以化痰湿、开窍辟浊。上四药合用具有破血逐瘀、祛痰攻下陈积的作用,共为臣药。扶芳藤入药首见于《本草拾遗》:“主一切血,一切气,一切冷,去百病。久服延年,变白,不老,大主风血”。脾为气血生化之

源,亦为生痰之源,脾虚则生痰,脾虚则气血生化不足,气虚则行血无力,血虚则脉络不利,均可致瘀血内生,故以党参、黄芪益气健脾,使脾气健旺,运化有常而生痰有源;气旺则血行,温煦脏腑机体,使后天所受水谷精微化生气血,其轻清膏脂润养形气。肾虚、寒凝则致血瘀,以制附子温阳补肾、暖脾,鼓舞一身之阳气,配合益气之党参、黄芪,使气血达于全身经络。扶芳藤、党参、黄芪、制附子共为佐药;生姜、炙甘草共为使药,生姜温中健脾,以助温经散寒、祛瘀养血之效;再加炙甘草起甘缓之效,调和诸药,减少制附子的毒性,并使药效温和、持久。诸药合用,共奏破血逐瘀、化痰辟浊,兼以益气扶正之功。

现代药理研究显示,水蛭、虻虫及其配伍均有不同程度的抗凝血和抗血小板聚集的作用,配伍后的药效作用有所提高^[12];附子对于微循环影响明显,其在舒张血管的同时亦有强心、抗炎、提高免疫力等作用^[13];扶芳藤可提高机体免疫功能、缩短凝血和出血时间、对急性脑缺血组织具有保护作用^[14];石菖蒲对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统和消化系统等均具有调节作用,对脑组织、神经细胞均有很好的保护作用^[15];桃仁是有效的多途径血小板聚集抑制剂^[16];神经特异性烯醇化酶(NSE)主要存在于大脑神经元的胞浆内,在缺血、缺氧等导致神经元变性、坏死的情况下才可能被释放出来,有研究表明,大黄早期应用可降低脑出血动物模型血清和脑组织中NSE的含量^[17]。

本研究结果显示抵当通脉方联合西药治疗痰瘀互阻型ACASS临床疗效确切,能改善患者临床症状,降低IMT、减少斑块、调节血脂以改善颈动脉狭窄,且无明显不良反应,值得临床推广应用和进一步深入研究。因本次研究样本量较少,有待于在今后的研究中,扩大样本量,多中心的采集更多临床数据,并探讨其作用机理,以期中医药防治ACASS提供一定的理论依据和方法。

参考文献

- [1] THOMAS G.BROTT, JONATHAN L.HALPERIN, SUHNY ABBARA, 等.2011年ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS颅外颈动脉和椎动脉疾病患者处理指南[J].国际脑血管病杂志,2013,21(9):721.
- [2] 贾建军,李珂.无症状性颈动脉狭窄的治疗[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(10):1119.
- [3] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会,脑卒中防治系列指导规范编审委员会.中国颈动脉内膜剥脱术指导规范[M].北京:人民卫生出版社,2015:4.
- [4] 郭万学.超声医学[M].北京:人民军医出版社,2011:689.

中西医结合治疗心虚胆怯型躯体形式自主神经紊乱 26例临床观察

张云飞

(沈阳市精神卫生中心, 辽宁沈阳 110168)

摘要 目的:观察安神定志汤联合舍曲林治疗躯体形式自主神经紊乱的临床疗效。方法:将52例患者随机分为治疗组和对照组各26例,对照组采用舍曲林治疗,治疗组在对照组基础上加用安神定志汤口服,疗程6周,在治疗前、治疗3周末及6周末分别观察比较2组中医证候积分、SCL-90躯体因子、HAMA-SOM评分,并观察不良反应情况。结果:(1)治疗6周后,治疗组总有效率为92.3%,高于对照组的76.9% ($P<0.05$)。(2)治疗后,治疗组在中医证候积分、SCL-90躯体因子、HAMA-SOM评分方面均低于对照组 ($P<0.05$)。(3)治疗组的不良反应发生率低于对照组 ($P<0.05$)。结论:安神定志汤联合舍曲林治疗躯体形式自主神经紊乱心虚胆怯型疗效显著,优于单纯采用舍曲林治疗。

关键词 躯体形式自主神经紊乱 安神定志汤 舍曲林 心虚胆怯

中图分类号 R749.705 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)03-0039-03

躯体形式自主神经紊乱属于神经症的一个亚型,是一类慢性心理障碍,患者主要症状似乎是由植物神经支配的器官或系统障碍所引起的,主要包括心血管、呼吸系统、消化系统及泌尿生殖系统等。病人对于所有躯体不适及症状,不断要求医生给予各

种检查,并无视反复检查的阴性结果,无视心理因素对躯体症状的影响,不相信医生给予的专业且科学的解释,仍然坚信自身存在躯体疾病,其病程多为波动性^[1-2]。当前西医对于本病的治疗多是应用5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类药物,但由于起效缓

- [5] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. N Engl J Med, 1991, 325 (7): 445.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第二辑)[M]. 1995: 210.
- [7] 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: 88.
- [8] 彭斌. 老年无症状颈动脉粥样硬化性狭窄的治疗[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (11): 1121.
- [9] ROSENFELDK, MATSUMURAJ, CHATURVEDIS, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis[J]. New England Journal of Medicine, 2016, 374 (11): 1011.
- [10] 程广清. 化瘀通脉方治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [11] 陈文强, 黄小波, 李宗信, 等. 颈动脉粥样硬化中医证候转化的定量分析[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30 (15): 2090.
- [12] 梁进权, 宓德卿, 王宁生. 水蛭、蛇虫配伍的抗凝血和抗血小板聚集的作用[J]. 中药材, 2009, 32 (9): 1350.
- [13] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2014, 45 (6): 885.
- [14] 刘忠庆, 李鹏. 中药扶芳藤的现代研究进展[J]. 西南国防医药, 2013, 23 (11): 1260.
- [15] 王睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31 (7): 1608.
- [16] 王雅君, 刘宏鸣. 桃仁抑制血小板聚集作用的研究[J]. 上海医药, 1998, 10 (3): 28.
- [17] 张显彬. 大黄治疗脑出血急性期的临床与实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.

第一作者: 胡玉英(1970—), 女, 医学硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中西医结合防治脑病的临床、科研及教学工作。13878847908@163.com

修回日期: 2017-08-28

编辑: 王沁凯 强雨叶