

加味抵当汤干预颈动脉粥样硬化易损斑块的临床研究

● 张 忠* 黄若兰 徐慕娟 黄毅斌

摘 要 目的:探讨中药加味抵当汤对颈动脉粥样硬化易损斑块稳定性的影响及其对相关炎症因子的作用。方法:将 90 例经彩超确诊为颈动脉易损斑块的患者随机分为治疗组($n=48$)与对照组($n=42$),对照组服用拜阿司匹林 100mg/日,阿托伐他汀 20mg/日;治疗组在对照组的基础上加用加味抵当汤,100ml/日,疗程均为 6 个月。治疗前及治疗后 3 个月、6 个月分别监测血清生化指标、血清炎症因子、并用彩超对颈动脉斑块性质及程度进行评估;观察卒中发作情况。结果:治疗 3 月后治疗组颈动脉易损斑块数量及积分较对照组有明显下降($P<0.05$);治疗 6 月后治疗组还出现总胆固醇水平、炎症因子 hs-CRP 及 ICAM-1 水平较对照组也有明显下降($P<0.05$);终点事件急性脑卒中发生率比较无显著性差异($P>0.05$)。结论:中药加味抵当汤稳定和逆转颈动脉粥样硬化易损斑块疗效确切,优势明显,不良反应低,安全性好。

关键词 加味抵当汤 动脉粥样硬化 易损斑块

颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性与急性心脑血管事件关系密切,60%以上急性脑梗塞是由颈动脉粥样硬化斑块破裂继发动脉血栓形成引起,同时有研究显示大多数冠心病患者颈动脉有不同程度的动脉硬化^[1~2],有多个不稳定斑块的颈动脉硬化患者即使在药物干预下,脑卒中的发生率仍为 15%~20%^[3],这些不稳定和有血栓形成倾向的斑块称为易损斑块。本研究探讨中药加味抵当汤对颈动脉粥样硬化易损斑块稳定性的影响,及其对相关炎症因子的作用,以探讨其在心脑血管事件预防中的角色。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有入选病例来自在我院内科门诊或住院患者,经体外血管超声确定具有颈动脉粥样硬化易损斑块共 90 例,随机分为治疗组和对照组,治疗组 48 例,其中男 26 例,女 22 例,平均年龄($63.3 \pm$

11.5)岁,其中高血压 19 例,糖尿病 20 例,高脂血症 9 例,冠心病 11 例。对照组 42 例,男 23 例,女 19 例,平均年龄(64.5 ± 12.3)岁,其中高血压 17 例,糖尿病 21 例,高脂血症 12 例,冠心病 9 例。两组患者在年龄、性别、危险因素等方面差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。患者近 1 月内无感染性疾病,不伴免疫性疾病或恶性肿瘤,排除血液病、肝肾功能障碍、甲状腺疾病及动脉炎、药源性脑梗塞患者,近期无创伤手术史。

1.2 颈动脉粥样硬化易损斑块超声诊断标准 所有患者均行颈动脉超声探查,采用美国 GE logic7 超声诊断仪,高频线阵探头,频率范围 5~10MHz。受检者取卧位,低枕、头略向后仰,偏向检查的对侧,以双侧颈总动脉起始段、中段及分叉部、颈内动脉颅外段作为取样部位。易损斑块诊断根据超声病理学分型^[4~5],斑块内部呈低回声或等回声为软斑;强回声为硬斑,强回声伴声影为钙化斑;斑块表现形成“火山口”样龛壁影的为溃疡斑。其中软斑和溃疡斑为易损斑块;硬斑和钙化斑为稳定斑块。用药前后颈动脉彩超检查均由同一人操作,仪器的所有设置相同。

1.3 治疗方法 对照组:常规口服阿司匹林(拜阿司

* 作者简介 张忠,男,副主任医师,医学硕士。现任广东省中西医结合重症专业委员会常务委员。长期从事心血管和急危重症的临床、教学及科研工作。

● 作者单位 广东省深圳市中医院(518020)

匹林,拜耳公司提供)100mg/日,阿托伐他汀(立普妥,辉瑞公司提供)20mg/日。治疗组在常规治疗基础上加服加味抵当汤治疗,组方为:熟大黄6克、生黄芪15克、水蛭6克、虻虫6克、桃仁9克、乳香9克、没药9克、桂枝6克。制成免煎中药粉剂,以100ml温水泡化取汤药,日一次。治疗第3个月、第6个月时分别检查,评估疗效。

1.4 观察指标

1.4.1 血清生化指标 分别于治疗前、治疗3个月与治疗6个月时抽血查总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C),同时查血小板(Plt)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)、肝肾功能等观察不良反应。

1.4.2 颈动脉斑块超声监测指标 双侧颈动脉内膜一中层厚度(IMT)≥1.3mm,有较清晰的范围、高出邻近位置50%时定义为斑块^[6]。斑块厚度定义为内膜与动脉腔界面至中外膜界面的距离。评估双侧颈动脉粥样硬化严重程度时采用斑块积分法,计算颈总动脉起始段、中段及分叉部、颈内动脉颅外段各斑块厚度总和,即一侧颈动脉斑块积分加上对侧颈动脉斑块积分,斑块长度不计入积分。计算每个患者不同类型斑块数量,分组进行统计分析^[7]。

1.4.3 炎症因子监测 清晨采集患者卧位肘静脉血

6ml,室温放置,待凝固后离心10min,留取上清液,置于低温冰箱(-80℃)保存。冷冻血清标本收集齐全后,用美国Beckman Coulter公IMMAGE800特定蛋白分析仪及配套试剂,以免疫散射比浊法检测血清高敏C反应蛋白(hs-CRP),以酶联免疫吸附法检测细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平(试剂盒购自美国R&D System公司),试验步骤严格按照试剂盒说明。

1.4.4 卒中发作情况比较 随访追踪患者临床结局并分组进行统计分析。

1.5 统计学分析 应用软件SPSS 13.0 for windows进行统计计算,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间及组内治疗前后比较用t检验,计数资料比较用 χ^2 检验;以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对血脂的影响 治疗前两组患者的TC、LDL-C及HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组同期TC、LDL-C与治疗前相比均降低($P < 0.05$),HDL-C水平升高($P < 0.05$)。治疗3月后两组间TC、LDL-C、HDL-C水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗六月后两组间比较,治疗组TC比对照组下降更显著($P < 0.05$),而LDL-C与HDL-C改变无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者的TC、LDL-C及HDL-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)			LDL-C (mmol/L)			HDL-C (mmol/L)		
	治疗前	治疗3月	治疗6月	治疗前	治疗3月	治疗6月	治疗前	治疗3月	治疗6月
治疗组(n=48)	6.97±0.77	5.11±0.98*	4.09±0.85**	3.79±0.83	3.01±0.73*	2.58±0.65*	0.97±0.34	1.22±0.33	1.55±0.42*
对照组(n=42)	6.84±0.91	5.26±0.78*	4.71±0.76*	3.51±0.56	2.98±0.82*	2.63±0.69*	1.09±0.41	1.26±0.46	1.51±0.38*

注: * 本组治疗前后比较, $P < 0.05$; #与同时期对照组相比, $P < 0.05$ 。

2.2 对颈动脉粥样硬化斑块数量的影响 治疗前两组患者的稳定斑块和易损斑块数量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗3个月、6个月后治疗组患者颈动脉稳定斑块数量增加,与治疗前及与同期对照组

相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组有4例患者3个斑块完全消失,对照组未见斑块完全消失者。见表2。

表2 两组颈动脉粥样硬化斑块数量变化比较[n(%)]

斑块分型	治疗组(n=48, 斑块总数91)			对照组(n=42, 斑块总数80)		
	治疗前	治疗3月	治疗6月	治疗前	治疗3月	治疗6月
稳定斑块	25(27.5)	37(40.7)**	55(60.4)**	23(28.8)	30(37.5)*	39(48.8)*
易损斑块	66(72.5)	54(59.3)**	33(36.3)**	57(71.2)	50(62.5)*	41(51.2)*

注: * 本组治疗前后比较, $P < 0.05$; #与同时期对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 对颈动脉粥样硬化斑块超声积分的影响 治疗前两组患者颈动脉斑块积分值比较无显著性差异($P > 0.05$)治疗组在治疗 3、6 个月时颈动脉斑块积分降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$).与同时期对照组比较差异也有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗组与对照组前后颈动脉斑块积分值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 3 月	治疗 6 月
治疗组	48	4.98 ± 1.66	4.03 ± 1.35 ^{*#}	3.89 ± 1.68 ^{**}
对照组	42	4.92 ± 1.71	4.39 ± 1.14 [*]	4.13 ± 1.05 [*]

注: * 本组治疗前后比较, $P < 0.05$; # 与同时期对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 对血清炎症因子的影响 治疗前两组患者 hs-CRP 及 ICAM - 1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);,治疗 3 个月、6 个月后两组患者的 hs-CRP、ICAM - 1 水平较治疗前均下降($P < 0.05$),治疗组与同时期对照组比较 hs-CRP、ICAM - 1 水平在治疗 6 个月后下降更显著($P < 0.05$),而在治疗 3 月后比较无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

炎症因子	治疗组 (n = 48)			对照组 (n = 42)		
	治疗前	治疗 3 月	治疗 6 月	治疗前	治疗 3 月	治疗 6 月
hs-CRP	9.34 ± 2.15	6.52 ± 2.14 [*]	3.62 ± 1.98 ^{**}	9.49 ± 2.07	7.33 ± 2.97 [*]	5.86 ± 2.15 [*]
ICAM - 1	411.2 ± 101.3	366.1 ± 89.6 [*]	339.5 ± 90.1 ^{**}	408.1 ± 109.5	374.1 ± 99.3 [*]	353.6 ± 102.7 [*]

注: * 本组治疗前后比较, $P < 0.05$; # 与同时期对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 卒中发作情况比较 90 例颈动脉粥样硬化斑块患者中有 11 例 (12.2%) 在随访期内发生急性脑卒中,其中对照组 42 例患者中 5 例 (11.9%),包括 3 例一过性脑缺血发作 (TIA) 及 2 例脑梗塞;治疗组 48 例患者中 6 例 (12.5%),包括 4 例 TIA 及 2 例脑梗塞。两组脑梗死发生率无显著差异($P > 0.05$)。

2.6 不良反应观察 治疗过程中治疗组出现 3 例一过性 APTT 延长 (均 $< 50s$),未停药观察一周后降至正常;2 例患者出现牙龈出血,予局部用药后症状缓解,未停药,凝血功能正常。两组患者均出现 5 例肝功能轻度损害,未作特殊处理。

3 讨论

传统观点认为,动脉粥样硬化是一进行性的线性发展过程,由于脂质的沉积,动脉内膜下的斑块逐渐增大突入管腔,造成管腔狭窄和组织缺血,最终导致急性心脑血管事件的发生;近年研究发现,导致急性心脑血管事件的主要原因是动脉粥样硬化斑块的破裂和血栓形成,后者取决于斑块的易损性。所以,预测斑块的稳定性和寻找促进斑块稳定的药物对临床预防急性心脑血管事件具有重要意义。

在检测颈动脉粥样硬化斑块的多种技术中,彩色多普勒超声检查具有无创、方便、价廉等优点,是目前筛查急性心脑血管事件高危患者比较肯定的检测手段。故本研究选择了超声技术进行检测。同时大量

基础研究证实,炎症是斑块发生、发展乃至破裂的核心因素,尤其在易损斑块中,高敏 C 反应蛋白及其他多种炎症细胞因子明显升高^[8~9],成为斑块破裂导致急性临床事件的促发因素,故本研究选择检测 hs-CRP 及 ICAM - 1 以了解加味抵当汤对易损斑块的作用。

目前有关易损斑块的干预研究中,调脂药物是证据较多的代表药物之一,研究证实强化降脂能减小斑块体积,明显减轻机体炎症反应,对易损斑块的稳定有一定的作用^[10]。本研究选择阿托伐他汀及阿司匹林为对照组,结果显示治疗 3 月后治疗组颈动脉易损斑块数量及积分较对照组有显著下降;治疗 6 月后治疗组除颈动脉易损斑块数量及积分继续下降外,还出现总胆固醇水平、炎症因子 hs-CRP 及 ICAM - 1 水平较对照组也有显著下降;对降低 LDL-C 及升高 HDL-C 水平未显示更大的作用,随着疗程的延长,其变化有望进一步显现。本研究显示加味抵当汤与阿托伐他汀、阿司匹林联合应用在稳定或逆转易损斑块方面具有较大的优势,其作用机制可能与调节脂质代谢,抑制炎症反应等有关。

加味抵当汤以经典古方“抵当汤”为基础化裁而成。由熟大黄、生黄芪、水蛭、虻虫、桃仁、乳香、没药、桂枝组成,具有解毒散结、益气活血、化瘀通脉之功用。本方取小剂熟大黄存其解毒祛瘀之效、减缓攻下之力,生黄芪益气托毒,两者合用,同为主药,扶正祛邪并举;佐以水蛭、虻虫、桃仁破血通瘀,治气血壅滞;

乳香、没药行气活血、去腐生肌,治其溃破之势;巧用桂枝为使,辛温疏通,引药上行,入于心脉。现代药理学研究认为^[11~12],大黄、黄芪、水蛭、桃仁等药含多种活性成分,具有抑制炎症介质,清除氧自由基、调节血脂、抗血小板聚集、降低血液粘稠度、活化纤溶系统抑制血栓形成、提高机体免疫等作用。诸药配合能多环节、多靶点、多层次干预动脉粥样硬化易损斑块。

本研究同时显示该方不良反应轻微,治疗前后肝肾功能、血小板水平未见明显变化,有轻微延长部分酶原凝血时间的倾向,可能与该药的治疗作用相关,在严密观察下患者未出现明显不适。虽然急性脑卒中发生率无下降,但由于临床观察病例数量及随访时间有限,其长期疗效有待进一步观察和更大样本的研究。该方作为稳定易损斑块、预防急性心脑血管事件的药物具有一定潜力,须深入研究。

参考文献

- [1]刘东红,陶军,张焰,等.颈动脉内中膜厚度及斑块分级在预测冠心病中的作用[J].中山大学学报(医学科学版),2006,27(3):336.
- [2]刘晓英,崔炜.冠心病与颈动脉粥样硬化的相关性研究进展[J].

中国心血管病研究杂志,2004,2(10):827.

- [3]Andaluz N,Zucearello M. Place of drug therapy in the treatment of carotid stenosis[J]. CNS Drugs,2005,19(7):597-622.
- [4]王纯正,徐智章.超声诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2006(2):156.
- [5]韦立新.不稳定斑块破裂的形态学及发生机制的病理学研究进展[J].国外医学生理病理科学与临床分册,2003,23(5):441-443.
- [6]苏博,勇强,李治安.超声技术检测脑梗死患者颈动脉不稳定斑块[J].诊断学理论与实践,2008,7(2):211-212.
- [7]曹化,居克举,李明超.雷米普利稳定颈动脉易损斑块预防脑梗死的临床研究[J].中国全科医学,2009(12):2210-2212.
- [8]杨芳芳,郭航远,池菊芳.易损斑块的研究进展[J].中国全科医学,2009(12):64-66.
- [9]王宁群,李宗信,黄小波,等.颈动脉斑块稳定性与脑梗死急性期中医证候及血清选择素和细胞间黏附分子的关系研究[J].中国中西医结合急救杂志,2009(16):75-78.
- [10]刘红斌.他汀类药物的调脂作用与临床应用[J].中外医学研究,2009,7(9):28-29.
- [11]张春燕,徐丹.大黄的作用机制及研究进展[J].中国中医急,2007,16(11):1404-1405.
- [12]梁进权,宓穗卿.水蛭、虻虫药对对血瘀模型大鼠血液流变性的影响[J].中药药理与临床,2008,24(3):71-73.

(上接第24页)

汤加减,常用药物:党参15g,当归15g,白芍15g,苦参8g,乌贼15g,煅瓦楞子20g,威灵仙15g。方中党参、当归、白芍益气活血,酌加苦参、乌贼骨、煅瓦楞子、威灵仙健胃、温中、制酸。痛重者可加肉桂散寒止痛,并以黄连反佐。生地榆、白芍二药无论何种溃疡必不可少。并加用生肌敛疮的大黄、白芨、血竭等。

3 善用药对药赋

“药对”如川芎当归配对,古方常见,凡能正确使用者皆可收满意疗效,古书药对不多,而北国药王李老把多年临床经验自配药对,

如:良姜黄连、洋霍苦参、白芨白芍、丹参蚕砂等数十对。效胜古书之对。“药赋”更是精湛,可以说是《珍珠囊药性赋》的补遗和发展,如:胃炎黏膜出血当首选地榆槐花;胃府中酸多诸蔻皆佳,酸少用五味;食道疾患噎膈宜先取三棱莪术;五克马齿苋添胃酸能抵半两乌梅果。食胀多用砂仁,气胀多取白朮;一味苦参根治瘰癧近于五海消瘰丸;檀香清腹中、全腹胀闷用毕澄茄,降香疏两胁、上下憋闷选广木香;疗腰痛莫忘行气,医肢痛须知活血。胃痛寒热错杂必资黄连良姜;要治燥法须先清阳明胃府之

热,胃府莫明所苦须添百合蚕砂。欲医消渴当先治口渴而后治饿;三棱、莪术、威灵仙食道憩室圣药;胃黏膜水肿薏米最好,脱垂用白芨。防己、黄芪、夜交藤为治疗风湿心病良方。

凡此种种,李老之学非常人所及。后人发奋学之,亦只能学其一斑,李老长寿实为吾辈中医同仁之福也。

参考文献

- [1]李玉奇.萎缩性胃炎以痢论治与研究[M].辽宁:辽宁科学技术出版社,1991:10-15.
- [2]李玉奇先生八十五华诞、从医六十周年纪念册.辽宁省卫生厅,2002:12.