

· 论著 ·

灵蒲合剂治疗颈动脉粥样硬化合并斑块的临床研究

张宪忠, 杨 峰, 吕国庆, 马秀琴, 相昌斌

(山东省日照市中医医院, 山东 日照 276800)

【摘要】 目的: 研究灵蒲合剂治疗颈动脉粥样硬化(CAS)合并斑块的临床疗效及其作用机制。方法: 将 105 例 CAS 患者随机分为灵蒲合剂治疗组(53 例)和西药对照组(52 例), 治疗 6 个月后, 观察两组临床疗效、症状积分、血脂、血液流变学、颈动脉内膜厚度及斑块体积的变化。结果: 与治疗前比较, 治疗组治疗后症状积分显著降低, 血脂明显下降, 血液流变学指标明显改善, 颈动脉内膜厚度明显变薄, 颈动脉内膜斑块体积明显缩小, 差异均有显著性(P 均 <0.05); 而对照组治疗前后除血脂外, 各指标比较差异均无显著性(P 均 >0.05)。治疗组治疗后各指标均较对照组治疗后改善明显, 差异均有显著性(P 均 <0.05); 且治疗组临床疗效明显高于对照组(总有效率为 92.4% 比 65.4%), 差异有显著性($P<0.01$)。结论: 灵蒲合剂治疗 CAS 合并斑块疗效好、症状恢复快, 且无不良反应, 是治疗 CAS 的有效组方。

【关键词】 灵蒲合剂; 颈动脉粥样硬化; 动脉斑块

中图分类号: R285.6; R259 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)01-0017-04

Clinical study on treatment of carotid atherosclerosis and plaque by Lingpu mixture (灵蒲合剂) ZHANG Xian-zhong, YANG Feng, LU Guo-qing, MA Xiu-qin, XIANG Chang-e. Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, Shandong, China

【Abstract】 Objective: To study the therapeutic effect and therapeutic mechanism of Lingpu mixture (灵蒲合剂) on carotid atherosclerosis (CAS) and plaque. **Methods:** One hundred and five patients with CAS were randomly divided into two groups. Patients in treatment group ($n=53$) were treated by Lingpu mixture, and patients in control group ($n=52$) were treated by western drugs. The course in both groups was 6 months. Changes of therapeutic effect, symptom accumulating scores, blood lipids, hemorheology indexes, thickness and plaque volume of carotid endarterium were observed. **Results:** In the treatment group, in the comparison before and after treatment, the symptom accumulating scores were better, the blood lipids were lowered significantly, hemorheology indexes improved markedly, and the thickness of carotid endarterium was thinner and its plaque volume smaller after treatment, and significant differences were present (all $P<0.05$). In the control group, in the comparison before and after treatment, except blood lipids, there were no differences in above items (all $P>0.05$), while after treatment, significant differences were present between the two groups, treatment group being better than control group (all $P<0.05$). The therapeutic effect in treatment group was better than that in control group (total effective rate 92.4% vs. 65.4%), the difference between the two groups being significant ($P<0.01$). **Conclusion:** Lingpu mixture is an effective prescription with good therapeutic effect, rapid recovery of symptom, and without adverse side effect on the treatment of CAS and plaque.

【Key words】 Lingpu mixture; carotid atherosclerosis; arterial plaque

已知颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)尤其是斑块形成是中风的独立危险因素之一。据报道, 脑梗死患者 CAS 斑块的检出率为 65%~85%^[1,2], 目前对 CAS 及斑块的治疗仍未寻找到可靠的治疗途径。本研究中观察了灵蒲合剂对 CAS 合并斑块的治疗作用, 并探讨其作用机制, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选择 2004 年 12 月—2006 年 11 月

作者简介: 张宪忠(1966-), 男(汉族), 山东省人, 副主任医师。

在我院门诊及住院患者共 105 例。其中男 72 例, 女 33 例; 年龄 55~88 岁, 平均(69.5±7.8)岁; 合并高血压 42 例, 糖尿病 20 例, 脑梗死 19 例, 冠心病 18 例; 全部患者均符合 CAS 合并斑块的判定标准。按随机原则将入选病例分为两组, 治疗组 53 例, 对照组 52 例, 两组患者性别、年龄、并发症等一般情况比较差异均无显著性(P 均 >0.05), 具有可比性。

1.2 CAS 及斑块的检测部位及判定标准

1.2.1 检测部位: 均采用美国 GE-LOGI07 型彩

色多普勒对颈动脉硬化斑块的好发部位——颈内外动脉分叉处及其上、下 1.0~1.5 cm 的范围内使用 10 MHz 和 3.5 MHz 探头进行检测。

1.2.2 判定标准:将颈动脉内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT) 的检测结果作为 CAS 的判定标准。目前国内并无统一标准,我们采用华扬^[3]报道的以 1.0 mm ≤ IMT < 1.5 mm 为颈动脉硬化病变期,当 IMT ≥ 1.5 mm 且增厚的内膜向血管腔内凸出,确定为有斑块形成。

1.3 治疗方法:治疗组使用灵蒲合剂(深圳市三九医药集团生产的单味中药颗粒剂)。灵蒲合剂药物组成:威灵仙 1 包(相当于饮片 10 g),蒲黄 1 包(相当于饮片 10 g),三棱 1 包(相当于饮片 10 g),水蛭 1 包(相当于饮片 3 g),大黄 1 包(相当于饮片 3 g),三七 1 包(相当于饮片 3 g),诸药混合用开水冲服,每日 1 剂,分两次口服。对照组使用辛伐他汀 5 mg 口服,每日晚饭后服用 1 次;肠溶阿司匹林 75 mg 口服,每日 1 次;两组均治疗 6 个月。如合并高血压病、糖尿病者,给予西药对症处理。

1.4 观察指标及方法:①观察症状及体征,包括头晕、头痛、视物昏瞶,以及舌质、脉象;血脂,血液流变学;颈动脉内膜厚度及斑块大小、形态。②安全性检查:血、尿、粪三大常规;粪潜血;肝、肾功能等。

1.5 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》、《中药新药治疗高脂血症的临床研究指导原则》及《中药新药治疗脑动脉硬化症的临床研究指导原则》,并按照下列标准观察对颈动脉斑块的疗效。①痊愈:颈动脉斑块消失;②显效:斑块减少或缩小 50% 以上;③有效:斑块减少或缩小 30% 以上;④无效:斑块减少或缩小 29% 以下。

1.6 统计学方法:采用 SPSS11.0 软件进行统计,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用 *t* 检验,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 1):与对照组比较,治疗组总有效率显著升高,差异有显著性($P < 0.01$)。

表 1 两组治疗后临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical therapeutic effect after treatment between two groups 例(%)

组别	例数(例)	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	53	5(9.4)	16(30.2)	28(52.8)	4(7.6)	49(92.4) [△]
对照组	52	0(0)	9(17.3)	25(48.1)	18(34.6)	34(65.4)

注:与对照组比较:△ $P < 0.01$

2.2 两组治疗前后症状积分变化(表 2):治疗组治疗后症状积分均较治疗前有明显改善(P 均 < 0.05);对照组治疗后症状积分也较治疗前有所下降,但差异均无显著性;治疗组治疗后症状积分改善较对照组为优,差异均有显著性(P 均 < 0.05)。说明中药在改善症状方面较西药好。

2.3 两组治疗前后血脂变化(表 3):治疗组和对照组治疗后胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较治疗前明显下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著升高,差异均有显著性(P 均 < 0.05)。两组治疗后比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.4 两组治疗前后血液流变学变化(表 4):治疗组治疗后血液流变学指标均较治疗前有明显改善,差异均有显著性(P 均 < 0.05);对照组各指标略有下降,但治疗前后差异均无显著性;与对照组治疗后比较,治疗组治疗后各指标改善明显,差异均有显著性(P 均 < 0.05)。说明中药在改善血液流变学方面较

表 2 两组治疗前后症状积分变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Change of symptom accumulating scores before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	头晕	头痛	视物昏瞶	舌质紫暗	舌苔薄白	脉弦
治疗组 治疗前	2.58±0.53(53)	2.18±0.76(50)	1.82±0.89(39)	2.47±0.59(51)	2.32±0.73(40)	2.48±0.84(49)
治疗组 治疗后	1.21±0.88(53)*#	1.19±0.85(50)*#	1.16±0.79(39)*#	1.36±0.63(51)*#	1.08±0.99(40)*#	1.32±0.58(49)*#
对照组 治疗前	2.52±0.64(52)	2.08±0.73(47)	1.95±0.86(42)	2.62±0.53(46)	2.19±0.79(43)	2.34±0.67(45)
对照组 治疗后	1.78±0.97(52)	1.56±0.72(47)	1.32±0.64(42)	1.54±0.65(46)	1.33±0.72(43)	1.53±0.75(45)

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组比较:# $P < 0.05$;括号内为检测病例数

表 3 两组治疗前后血脂变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Change of blood lipids before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$) mmol/L

组别	例数(例)	胆固醇	甘油三酯	HDL-C	LDL-C
治疗组 治疗前	53	5.42±0.78	2.32±0.27	1.27±0.22	2.71±0.49
治疗组 治疗后	53	4.28±0.69*	1.79±0.25*	1.45±0.29*	2.48±0.51*
对照组 治疗前	52	5.31±0.98	2.40±0.19	1.19±0.28	2.59±0.47
对照组 治疗后	52	4.79±0.72*	2.01±0.21*	1.26±0.23*	2.41±0.48*

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后血液流变学变化($\bar{x}\pm s$)Table 4 Change of hemorheology indexes before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$) mPa · s

组别	例数(例)	高切全血比黏度	低切全血比黏度	高切全血还原黏度	低切全血还原黏度	血浆比黏度	
治疗组	治疗前	53	6.79±1.01	11.64±1.68	9.45±0.56	16.47±1.38	1.71±0.19
	治疗后	53	6.11±0.98* #	10.57±1.19* #	9.03±0.43* #	14.89±1.29* #	1.48±0.27* #
对照组	治疗前	52	6.65±0.97	12.17±1.13	9.38±0.67	17.18±1.46	1.78±0.21
	治疗后	52	6.25±0.89	11.74±1.09	9.21±0.59	16.28±1.38	1.72±0.23

注:与本组治疗前比较;* $P<0.05$;与对照组治疗后比较:# $P<0.05$ 表 5 两组治疗前后颈动脉内膜厚度变化($\bar{x}\pm s$)Table 5 Change of thickness of carotid endarterium before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$) mm

组别	例数(例)	左颈总动脉	右颈总动脉	左椎动脉	右椎动脉	
治疗组	治疗前	53	0.55±0.04	0.56±0.05	0.38±0.05	0.41±0.05
	治疗后	53	0.52±0.05* #	0.53±0.05* #	0.38±0.05	0.40±0.04
对照组	治疗前	52	0.54±0.05	0.54±0.05	0.40±0.04	0.41±0.04
	治疗后	52	0.54±0.05	0.54±0.05	0.41±0.05	0.41±0.05

注:与本组治疗前比较;* $P<0.05$;与对照组治疗后比较:# $P<0.05$ 表 6 两组治疗前后动脉内膜斑块体积变化($\bar{x}\pm s$)Table 6 Change of plaque volume of carotid endarterium before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$) mm³

组别	左颈总动脉	右颈总动脉	双侧颈总动脉	左椎动脉	右椎动脉	双侧椎动脉	
治疗组	治疗前	16.25±1.32(25)	17.48±1.69(28)	33.73±3.21(32)	12.59±1.21(17)	13.26±1.32(20)	25.85±1.31(25)
	治疗后	12.32±1.28(25)* #	13.42±1.56(28)* #	25.74±2.76(32)* #	9.78±1.32(17)* #	10.73±1.34(20)* #	20.51±1.33(25)* #
对照组	治疗前	15.71±1.35(27)	18.12±1.54(26)	33.84±1.49(35)	11.65±1.24(19)	12.43±1.37(16)	24.08±1.27(22)
	治疗后	14.21±1.23(27)	17.78±1.34(26)	31.99±1.42(35)	10.56±1.43(19)	12.38±1.29(16)	23.94±1.36(22)

注:与本组治疗前比较;* $P<0.05$;与对照组治疗后比较:# $P<0.05$;括号内为检测病例数

西药好。

2.5 两组治疗前后颈动脉内膜厚度变化(表 5):治疗组治疗后左颈总动脉和右颈总动脉内膜较治疗前变薄,差异均有显著性(P 均 <0.05);与对照组治疗后比较,差异亦有显著性;对照组治疗前后比较无明显变化。

2.6 两组治疗前后颈动脉内膜斑块体积变化(表 6):治疗组治疗后颈动脉内膜斑块平均体积较治疗前明显减小,差异有显著性;且明显小于对照组治疗后(P 均 <0.05);而对照组治疗前后差异无显著性。说明中药治疗有很好的消除斑块作用,为证实一些中药有传统的消癥祛积作用提供了实验依据。

2.7 安全性评价:治疗过程中,两组患者均未出现发热、上消化道出血、皮疹、皮肤紫斑等不良反应。治疗组肝、肾功能及血、尿、粪三大常规检查均无明显异常;而对照组有 4 例丙氨酸转氨酶轻度升高,经保肝治疗后恢复正常。说明治疗组药物是安全的,而对照组的药物对肝功能有一定影响。

3 讨论

脑血管病是造成人类死亡和致残的重要原因,近期流行病学调查表明,脑血管病发病率、病死率在我国疾病谱中已位于第三位,其中缺血性脑血管病(ischemic cerebral vascular disease, ICVD)占 60%

左右^[4],因而对导致 ICVD 形成的重要危险因素 CAS 及斑块的控制具有重要意义。目前对于动脉粥样硬化及斑块的形成有许多干预措施,如调脂药物、血管紧张素转换酶抑制剂、抗凝药物等,但迄今尚缺乏公认的理想干预措施。本研究的目的是从中医学角度寻找有效的控制方法。

现代医学认为,动脉粥样硬化发病主要有 3 个学说:脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说。其中损伤反应学说随着新证据的检出现已得到普遍认同,该学说认为,从巨噬细胞脂质造成血管损伤形成动脉粥样硬化开始,到以后的斑块破裂等一系列事件中,炎症都参与其中,并发挥着重要的作用,其过程包括氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)诱发的免疫反应^[5],巨噬细胞分泌白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)增加白细胞的黏附性,分泌单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)吸引单核细胞进入动脉粥样硬化斑块,分泌生长因子刺激平滑肌细胞增生等机制^[6,7]。有研究表明,动脉粥样硬化形成过程中,动脉管腔壁中层平滑肌细胞数量明显增多,中层厚度明显增加,有大量细胞穿过内弹力膜迁移至内膜,内膜层增殖细胞的数量显著增多,且在细胞中出现凋亡与增生相伴,血管平滑肌细胞凋亡作为动脉粥样硬化启动和发展的促发因素,参与了动脉粥样硬化

病变的构成^[8]。总之,内皮细胞损伤、巨噬细胞参与和血管平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化形成的要素。且有研究表明,炎性细胞增多的急性炎症反应是促使动脉粥样斑块破裂的重要因素,急性炎症反应程度越重,粥样斑块就越容易破裂^[9]。

CAS 作为全身动脉粥样硬化的一部分,其中医病机以毒损脉络、络脉失养为其本,毒邪损伤络脉,属本虚标实;以脾肾亏虚为本,痰瘀毒邪内蕴为标。由于年老体衰,肾气亏虚,脾虚运化失健,加之生活、环境诸多因素的共同作用,致痰浊瘀血内阻,内生毒邪,使脉络受损伤,以至血管壁形成斑块,甚至导致斑块破裂、出血、血栓形成,造成脉络阻塞,猝然发为中风诸病。

灵蒲合剂是根据中医对 CAS 斑块的理论认识,并根据多年对动脉硬化防治的临床经验,结合现代药理研究结果筛选出的有效经验方剂。其中威灵仙能宣通十二经络,行气道、通经络、祛风湿痰饮之疾,《开宝本草》中有威灵仙“去心膈痰水,久积癥瘕,痰癖气块”;蒲黄具有散血、祛瘀、止痛功效,“血之上者可清,血之下者可利,血之滞者可行,专行血分,兼行气”;三棱、水蛭、三七均能活血散瘀、消癥除积,三棱“从血药治血,从气药则治气,能治一切凝结停滞有形之坚也”。诸药合用共奏活血通络、散瘀逐痰、消癥除积之功能。现代药理学研究显示,蒲黄、威灵仙具有显著的抗炎、抗渗出、降低血脂、抗动脉粥样硬化、抑制血小板凝聚作用;水蛭、三棱、三七均具有显著的抗凝血、抗血栓、抗动脉粥样硬化、改善血液流变学指标和全血黏度的作用;大黄能改善微循环,稀释血液,抑制血小板聚集,减少血栓形成,且具有降脂、抗炎作用。诸药合用亦符合现代医学对 CAS 及斑块

形成的控制作用。

本研究表明:治疗组总有效率明显高于对照组,治疗组症状、体征改善程度也显著好于对照组;且实验室检查、颈动脉超声检查亦显示,灵蒲合剂有降低血脂、改善血液流变学、抗凝聚、抗血栓形成、改善血管通透性和微循环障碍的作用,同时具有显著的抗动脉粥样硬化及消除或缩小斑块的作用,说明灵蒲合剂治疗 CAS 合并斑块形成既有现代药理学依据,又符合中医学辨病、辨证原则,针对性强,切合临床实际,具有显著的临床疗效。

参考文献:

- [1]苗凤玲,姜莉,李晓艳,等.颈动脉粥样硬化与脑梗死的相关性研究[J].中国航天医药杂志,2001,3(3):30-31.
- [2]卫华,王拥军,于凯,等.脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变的发生率[J].中国全科医学,1998,1(3):155-156.
- [3]华扬.如何提高缺血性脑血管病超声检测技术的准确性[J].中华医学超声杂志(电子版),2006,3(4):193-195.
- [4]中华神经科杂志编辑委员会,中华医学杂志编辑委员会,全国脑血管病防治研究办公室,等.全国缺血性脑血管病暨第三届全国蛇毒酶临床应用学术研讨会纪要[J].中华医学杂志,2000,80(2):91-93.
- [5]沈洪,尹明,郭继鸿,等.氧化低密度脂蛋白对血管平滑肌细胞早期凋亡的影响[J].中国危重病急救医学,2003,15(5):295-298.
- [6]刘春玲,唐蜀华,孙云霞,芦黄颗粒对实验性动脉粥样硬化家兔 C 反应蛋白和白细胞介素-6 水平的的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(6):366-368.
- [7]沈洪,尹明,黎檀实,等.环氧化酶-2 在动脉粥样硬化中的表达及血清炎性细胞因子的变化[J].中国危重病急救医学,2002,14(4):226-229.
- [8]檀战山,刘军生,耿晓军,等.平滑肌细胞凋亡在自然消退动脉粥样硬化中作用的实验研究[J].中国危重病急救医学,2002,14(12):739-742.
- [9]杨胜利,刘惠亮,何作云.炎症和急性冠状动脉综合征[J].中国危重病急救医学,2004,16(9):570-573.

(收稿日期:2006-12-15 修回日期:2007-01-18)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

第九届全国大内科主任心脑血管专题诊疗技术高级研修班招生

第九届全国大内科主任心脑血管专题诊疗技术高级研修班由中国医师协会主办。拟于 2007 年 4 月中旬在北京举办,连续 7 d,培训费 980 元,食宿统一安排,费用自理,学习期满授予国家 I 类继续教育学分。

内容:冠心病、心绞痛、急性冠脉综合征、急性心肌梗死、高血压、代谢综合征、高脂血症、糖尿病药物及胰岛素治疗、心律失常、心力衰竭、肺栓塞、大血管疾病、先天性心脏病、心血管病合理用药、缺血性卒中的诊断策略、重症卒中监护、缺血性脑卒中的溶栓治疗、脑出血等疾病的诊断与治疗。

教师:孙宁玲、杨跃进、刘国仗、向红丁、吴学思、程显声、贺茂林等教授。

学员要求:内科、心内科、神经内科、老年科、急诊科主任及主治医师以上职称的医师。

报名办法:将姓名、单位、职务、职称、地址、邮编、电话写清后寄到:北京市东城区东四西大街 46 号中国医师协会事业发展部 王海涛收,邮编:100711。信封上请注明“大内高研班”。电话:(010)65286512,87835179;传真:010-87835179;Email:1972wht@vip.sina.com。

(中国医师协会)