

通脉温胆汤对颈动脉粥样硬化 IMT 及血脂的影响

吴欣芳*, 李树斌, 谢相智, 许国磊, 王吉元
(中国中医科学院广安门医院南区, 北京 102600)

[摘要] **目的:**评价通脉温胆汤对颈动脉硬化患者颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness of carotid arteries, IMT)及血脂的影响。**方法:**采用随机、对照的临床试验,将符合纳入标准的120名患者随机分入治疗组及对照组,所有的患者均医嘱改善生活方式,在此基础上,治疗组给予通脉温胆汤(配方颗粒)1袋,2次/d,早晚餐后服用,阿托伐他汀钙20 mg,1次/d,睡前服用;对照组给予阿托伐他汀20 mg,1次/d,睡前服用,疗程共3个月,观察治疗前后患者IMT,血脂及中医症状的改善情况。**结果:**治疗后两组患者IMT及血脂均较治疗前有一定改善,IMT组间比较,差异无统计学意义,总胆固醇(TC)组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),甘油三酯(triglyceride, TG)组间比较差异无统计学意义,两组患者眩晕改善情况差异具有统计学意义($P < 0.05$),胸膈痞满改善情况差异具有统计学意义($P < 0.05$),口黏腻改善情况差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**通脉温胆汤能够调节颈动脉硬化患者的胆固醇水平,改善患者的中医症状。

[关键词] 通脉温胆汤; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉内中膜厚度; 血脂

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0165-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130165

Clinical Efficacy of Tongmai Wendan Decoction on IMT and Blood Lipid of Patients with Carotid Artery Atherosclerosis WU Xin-fang*, LI Shu-bin, XIE Xiang-zhi, XU Guo-lei, WANG Ji-yuan (South District of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Tongmai Wendan decoction in patients with carotid artery atherosclerosis. **Method:** One hundred and twenty patients according to inclusion criteria were randomly divided into treatment group and control group, patients from treatment group receive Tongmai Wendan decoction and atorvastatin, and patients from control group was given atorvastatin, and the treatment period was 3 months, intima-media thickness of carotid arteries (IMT), blood lipid and symptoms before and after treatment were observed. **Result:** After treatment, IMT and blood lipid were improved in both groups, difference of IMT between the two groups was not statistically significant, difference of total cholesterol (TC) between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$), difference of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$), difference of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$), difference of trigly-ceride (TG) between the two groups was not statistically significant, some clinical symptoms such as dizziness, full feeling of the chest and sticky and greasy in mouth were improved in treatment group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tongmai Wendan decoction can regulate the level of blood lipid in patients with carotid artery atherosclerosis and improve the symptoms of patients.

[Key words] Tongmai Wendan decoction; carotid artery atherosclerosis; intima-media thickness of carotid arteries; blood lipid

动脉粥样硬化(AS)导致的心脑血管疾病是发达国家的第一位死因,在我国,随着人口老龄化趋势

[收稿日期] 20141209(009)

[基金项目] 北京市中医药科技发展资金项目(JJ2012-51)

[通讯作者] * 吴欣芳, 博士, 主治医师, 从事中西医结合防治心脑血管疾病研究, Tel:13511026291, E-mail:wuxinfang888@163.com

以及人们生活水平的改善,心脑血管病发病率与死亡率近年也显著增加,如何防治动脉粥样硬化,减少心脑血管事件的发生率和病死率是现在乃至将来很长一段时间内人类必须面对的重大公共卫生问题,寻找有效的抗动脉粥样硬化的新靶点、新方法至关重要。

中医药具有多靶点、多层次,多环节的作用特点,为动脉粥样硬化的预防和治疗提供了新的选择,中医无动脉粥样硬化硬化的记载,根据动脉粥样硬化的病理特点,可归属于中医的“痰证”、“瘀证”及“脉痹”等范畴。目前大多数学者都认为,痰瘀热毒结聚脉道为动脉粥样硬化的重要病理基础,痰瘀热毒互结为动脉粥样硬化的重要证型,临床及实验研究工作多从健脾化痰^[1-2]、活血化痰^[3-4]、清热解毒^[5-6]等几方面着手,研究表明,中医药治疗动脉粥样硬化具有良好的疗效,本研究所用方剂通脉温胆汤由温胆汤加减化裁而成,具有清热解毒,活血通络化痰之功效,临床工作中发现,本方剂具有良好的抗动脉粥样硬化作用,本研究通过随机对照的临床试验,观察通脉温胆汤对颈动脉粥样硬化患者颈动脉内中膜厚度(IMT),血脂的影响及其对患者所伴随中医症状的改善作用,为通脉温胆汤治疗动脉粥样硬化性疾病提供客观依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料 所有受试者均为 2012 年 8 月—2014 年 8 月本院心血管内科门诊及病房确诊的颈动脉粥样硬化的患者,按随机数字表法随机分为治疗组和对照组,治疗组 60 例,对照组 60 例。治疗组年龄 39~70 岁,平均年龄(62.25±3.12)岁,其中,男 33 例,女 27 例,病程 1~6 年,平均(5.22±0.89)年,同时伴有高血压病 45 例,伴有冠心病(稳定性心绞痛)48 例,脑梗死(腔隙性)10 例;治疗组年龄 36~69 岁,平均年龄(61.13±2.15)岁,其中,男 31 例,女 29 例,病程 1~8 年,平均(5.87±0.22)年,同时伴有高血压病 42 例,伴有冠心病(稳定性心绞痛)44 例,脑梗死(腔隙性)12 例。经统计,两组患者在性别,年龄,合并疾病等方面均无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 颈动脉粥样硬化 颈动脉超声检查显示颈动脉内中膜厚度≥1.0 mm。参照 2008 年《动脉功能无创检测临床意义评价中国专家共识》^[7]确诊的颈动脉粥样硬化患者。

1.2.2 痰瘀热毒互结证 形体肥胖,眩晕,胸膈痞

满,口黏腻,心烦少寐,呕吐痰涎,痰稠色黄,便干,溲赤,舌暗红,或紫暗,或有瘀斑,苔黄腻,脉涩或滑。参照《中药新药临床研究指导原则》。

1.3 纳入标准 ①符合颈动脉粥样硬化诊断标准。②中医辨证属于痰瘀热毒互结型。③年龄 30~70 岁。④能坚持长期服药。⑤自愿参加本研究,签署知情同意书,可随访。

1.4 排除标准 ①合并严重心脑血管病、肾脏疾病、血管外科疾病者。②合并肝、肾及造血系统等严重原发性疾病的患者。③妊娠或哺乳期妇女。④过敏体质及对试验药物过敏者。⑤动脉超声显示动脉内斑块导致血液严重堵塞的患者。⑥存在智力或语言障碍,不能充分理解试验内容或给与良好合作的患者。

1.5 退出标准 ①违反方案:违反方案的主要内容,尤其当关系到受试者的安全时。②依从性差:不能按照方案规定服用研究药物或进行随访。③发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化,不宜继续试验。④自行退出。⑤试验过程中联合使用了影响本试验有效性和安全性评价的药物。⑥失访:按常规联络方式仍然联系不到。

1.6 治疗 符合纳入标准的 120 名患者采用随机数字表法,随机分入治疗组及对照组,要求所有患者低盐低脂饮食,减轻体重,规律的体力活动及戒烟等。在此基础上给予药物治疗。①治疗组:通脉温胆汤联合阿托伐他汀钙(立普妥,辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408),20 mg,1 次/d,睡前服用。通脉温胆汤药物组成:茯苓 15 g,制半夏 9 g,竹茹 15 g,枳实 10 g,陈皮 10 g,生姜 20 g,川芎 10 g,郁金 10 g,山楂 10 g,虎杖 10 g,僵蚕 3 g,连翘 10 g。以上药物使用配方颗粒,每剂共 2 袋,每袋开水冲 150 mL,于每日早晚饭后温服,阿托伐他汀钙 20 mg 睡前服用。连续治疗 3 个月。②对照组:阿托伐他汀钙 20 mg 睡前服用。连续治疗 3 个月。

1.7 观察指标 ①IMT:治疗前后进行颈动脉超声检查。采用 EMETC2020 超声仪,患者取仰卧位,由操作者记录治疗前后患者颈总动脉、颈内动脉,颈外动脉和它们的分叉处,取最厚处记录为 IMT。②血脂:空腹静脉采血。采用美国 BECKMAN CX9 全自动生化分析仪,分别于治疗前及疗后以酶法测定血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),直接法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。③中医症状:分别于治疗前后对症状改善情况进行记录,根据改善程度分为消失、好转和无效。④安全性指标:血常规、尿常规,心电图,天

冬氨酸氨基转移酶 (AST), 丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 肌酐 (Cr), 尿素氮 (BUN) 及肌酸激酶 (CK)。

1.8 统计方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析, 采用描述性统计, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用率或构成比表示。计量资料组间比较采用 *t* 检验 (方差不齐时 *t'* 检验), 计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 120 例受试者, 其中治疗组脱落 3 例, 退出 1 例, 对照组脱落 1 例, 退出 1 例, 余 114 例患者完成试验, 其中治疗组 56 例, 对照组 58 例,

表 1 两组治疗前后 IMT 及血脂变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of IMT and blood lipids before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IMT/mm	TC/mol·L ⁻¹	TG/mol·L ⁻¹	HDL-C/mol·L ⁻¹	LDL-C/mol·L ⁻¹
治疗	56	治疗前	1.27 ± 0.07	6.28 ± 0.57	2.19 ± 0.76	0.81 ± 0.18	4.45 ± 0.72
		治疗后	1.22 ± 0.07	5.80 ± 0.10 ^{1,2)}	1.63 ± 0.39 ¹⁾	1.15 ± 0.16 ^{1,2)}	3.06 ± 0.39 ^{1,2)}
对照	58	治疗前	1.27 ± 0.90	6.18 ± 0.53	2.27 ± 0.76	0.80 ± 0.15	4.39 ± 0.59
		治疗后	1.23 ± 0.09	5.30 ± 0.30 ¹⁾	1.66 ± 0.30 ¹⁾	1.05 ± 0.19 ¹⁾	3.30 ± 0.25 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组中医症状改善情况 患者多伴有眩晕, 胸膈痞满, 口黏腻, 心烦少寐, 呕吐痰涎, 痰稠色黄, 便干, 溲赤等症状, 本研究对患者治疗前后伴有症状的改善情况进行记录, 并进行统计分析, 结果表明, 治疗组能够显著改善患者的胸膈痞满、口黏腻症状。见表 2。

表 2 两组中医症状改善情况

Table 2 Improvement of patients' symptoms

症状	治疗组				对照组			
	例数	消失	好转	无效	例数	消失	好转	无效
眩晕	40	15 ¹⁾	19	6 ¹⁾	38	5	19	14
胸膈痞满	29	17 ¹⁾	8 ¹⁾	4 ¹⁾	28	12	3	13
心烦少寐	29	14	5	10	30	8	9	13
口黏腻	40	19 ¹⁾	13	8 ¹⁾	42	10	18	14
便干	22	9	2	11	27	3	6	18

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 安全性指标 两组治疗前后, 血常规、肝功能 (AST, ALT) 及肾功能 (Cr, BUN), 肌酸激酶 (CK), 心电图, 尿常规均无明显变化。

3 讨论

颈动脉是 AS 最早受累的部位, IMT 和粥样斑

块可独立预测心血管事件, 可作为早期 AS 的观察指标^[8-9], 间接预测冠状动脉病变存在及其严重程度。在抗动脉粥样硬化的治疗方案中, 多靶向治疗或复方药物倍受人们的青睐, 研究表明, 中医药具有抗动脉硬化作用。

2.1 两组治疗前后 IMT 变化 两组治疗后 IMT 均较治疗前显著降低, 但组间比较统计学差异不显著, 表明两种治疗方法对颈动脉硬化患者 IMT 疗效相当。见表 1。

2.2 两组治疗前后血脂变化 两组治疗前后各血脂水平 (TC, TG, HDL-C, LDL-C) 均较治疗前显著降低, 组间比较, TC 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), HDL-C 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), LDL-C 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), TG 差异无统计学意义, 表明相对于对照组, 治疗组对患者的 TC, HDL-C, LDL-C 有显著的改善作用。见表 1。

块可独立预测心血管事件, 可作为早期 AS 的观察指标^[8-9], 间接预测冠状动脉病变存在及其严重程度。在抗动脉粥样硬化的治疗方案中, 多靶向治疗或复方药物倍受人们的青睐, 研究表明, 中医药具有抗动脉硬化作用。

本研究所用处方通脉温胆汤是在温胆汤基础上加上川芎、郁金、山楂、虎杖、僵蚕、连翘而成, 为临床治疗颈动脉粥样硬化常用的方剂。本方中温胆汤为中医古典燥湿祛痰名方。川芎、郁金、山楂可活血化瘀、僵蚕可通络散结, 连翘也具有散结的作用, 虎杖、连翘可清热解聚。全方共奏活血通络, 化痰散结的作用。长期的临床实践表明通脉温胆汤能够有效地防治颈动脉粥样硬化进展, 有研究显示^[10], 温胆汤能有效降低机体内脂质过氧化程度, 降低细胞受损程度, 对高血脂症及其引起的 AS 有重要的治疗作用。基础研究表明, 通脉温胆汤的多种药物具有多靶点、多环节抗动脉粥样硬化作用。郑广娟等^[11]研究发现, 虎杖加山楂配伍可能通过降低核转录因子- κ B (NF- κ B) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 表达, 发挥抗 AS 的形成、发展和稳定易损斑块的作用。王质良^[12]研究发现, 川芎的有效成分川芎嗪具有阻止动脉粥样硬化斑块的发展、抗血栓形成、调整血脂、增

加纤溶酶的活性等作用。Quiles 等^[13]用郁金提取物姜黄素干预 AS 新西兰雄兔,发现姜黄素具有抑制 AS 斑块形成的作用。

本研究结果表明,通脉温胆汤联合他汀类药物治疗颈动脉硬化,能够更进一步降低颈动脉硬化患者的胆固醇水平,改善患者的临床症状,但其对颈动脉内中膜厚度的作用尚不明确,可能与本研究样本量偏小,观察周期偏短有关,尚需设计大样本,长周期的临床试验进一步研究。

[参考文献]

[1] 王亚红,姜洪茹,郭维琴,等. 降脂通脉方抗动脉粥样硬化临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2000,23(3):52-54.

[2] 张芬梅,张慧岭,陈雪玲,等. 健脾降浊通脉方治疗动脉粥样硬化的临床观察[J]. 四川中医,2007,25(4):45-46.

[3] 姜鸿雁,林志刚. 加味四妙勇安汤治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J]. 临床荟萃,2008,23(15):1120-1121.

[4] 吴圣贤,吴雪莲,黄政鑫,等. 解毒软脉方抗动脉粥样硬化 17 例初步临床观察[J]. 福建中医药,2000,31(5):8-10.

[5] 刘雅英,范新发. 心脉通 I 号方治疗动脉粥样硬化斑块 124 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂

志,2005,3(8):667-669.

[6] 左芳,赵玉霞. 通心络胶囊对动脉粥样硬化斑块影响的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(3):200-202.

[7] 胡大一,王继光,郭艺芳. 动脉功能无创检测临床意义评价中国专家共识[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:9-10.

[8] Komorovsky R, Desideri A. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification[J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(2):131-136.

[9] Pignoli P, Salonen J T, Salonen R. Ultrasound B-mode in observational studies of atherosclerotic progress[J]. Circulation, 1993, 88(2):20-28.

[10] 李佳楠,陈东辉,罗霞,等. 温胆汤降脂作用研究[J]. 华中科技大学学报:医学版,2002,31(6):666-668.

[11] 郑广娟,朱莹,王婷. 虎杖配伍山楂抗动脉粥样硬化易损斑块病变的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(4):635-639.

[12] 王质良. 川芎嗪对心血管系统的作用[J]. 生理科学进展,1992,23(4):313-315.

[13] Quiles J L, Mesa M D, Tortosa C L, et al. Curcuma longa extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits [J]. Arterioscler Thromb Vasc Bios, 2002, 22(7):1225-1231.

[责任编辑 邹晓翠]