

· 临床 ·

化浊通脉汤对高血压合并颈动脉斑块患者的影响

秦海凤, 徐进*, 郭娇

(河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**观察化浊通脉汤对高血压合并颈动脉斑块患者的疗效及对炎症反应和血管内皮功能的影响。**方法:**将符合条件的120例患者采用随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。两组均严格控制血压水平,对照组给予阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d,晚上服用。观察组在对照组治疗的基础上采用化浊通脉汤内服,1剂/d。两组疗程均为4个月。采用彩色多普勒超声诊断仪检测颈动脉内膜中层厚度(IMT),斑块数量和斑块面积;检测治疗前后甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),高敏C-反应蛋白(hs-CRP),脂联素(APN),一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),并监测患者血压。**结果:**治疗后两组IMT变薄,斑块个数减少,斑块面积缩小($P < 0.01$),观察组上述指标的改善较对照组更为显著($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后两组TG,TC,LDL-C和HDL-C异常例数均比治疗前减少($P < 0.01$),观察组TG和HDL-C异常例数少于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患者收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均有所下降($P < 0.05$),组间差异无统计学意义;治疗后观察组TNF- α ,hs-CRP,ET-1水平低于对照组,APN和NO水平高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**化浊通脉汤联合阿托伐他汀钙片用于高血压合并颈动脉斑块患者,能减轻炎症反应,改善血管内皮功能,调节脂代谢,减少斑块个数,缩小斑块面积,这将有助于减少心脑血管疾病的发生。

[关键词] 高血压; 颈动脉斑块; 化浊通脉汤; 炎症因子; 血管内皮功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0156-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210156

Effect of Huazhuo Tongmai Decoction in Patients with Hypertension Combined with Carotid Plaque

QIN Hai-feng, XU Jin*, GUO Jiao (The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Huazhuo Tongmai decoction in patients with hypertension combined with carotid plaque and its influence to inflammatory response and vascular endothelial function. **Method:** The 120 eligible patients were randomly divided into control group and observation group according to method of random digits table, 60 cases for each group. Levels of blood pressure were controlled strictly in both groups. Patients in control group received atorvastatin calcium tablets at night, 20 mg/time, 1 time/day. Based on the treatment of control group, patients in observation group received additional Huazhuo Tongmai decoction, 1dose/day. Course of treatment lasted for 4 months in both groups. Intima-media thickness (IMT), quantity and area of plaque were detected by color Doppler ultrasonic diagnostic apparatus. Before and after treatment, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-C (HDL-C), low-density lipoprotein-C (LDL-C), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), adiponectin (APN), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) and patients' blood pressure were detected. **Result:** IMT became thinner in both groups after treatment, and the number and area of plaques became less and small than the data before treatment ($P < 0.01$). Those data in observation group changed more obviously than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After treatment, the number of cases with abnormal data on TG, TC, LDL-C and HDL-C were

[收稿日期] 20150427(161)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81303073)

[第一作者] 秦海凤,副主任医师,从事心血管疾病的临床、教学、科研工作,Tel:13623862282,E-mail:zdxnqhf@sina.com

[通讯作者] *徐进,硕士,主治医师,从事中医药防治心脑血管病研究,Tel:13623862282,E-mail:jinx.2006@163.com

decreased than before in both groups ($P < 0.01$), and the number of cases with abnormal data on TG and HDL-C in observation group was less than that in control group ($P < 0.05$). Levels of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after treatment were decreased in both groups ($P < 0.05$), but there was no statistical significant difference between two groups. Levels of TNF- α , hs-CRP and ET-1 after treatment in observation group were lower than those in control group, and levels of APN and NO were higher than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Huazhuo Tongmai decoction combined with atorvastatin calcium tablets can relieve inflammatory reaction, ameliorate vascular endothelial function, regulate lipid metabolism, reduce quantity and area of plaques in patients with hypertension combined with carotid plaque, and it can help to reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

[**Key words**] hypertension; carotid plaque; Huazhuo Tongmai decoction; inflammatory factor; vascular endothelial function

原发性高血压是引发心、肾脏器损伤和脑血管意外的重要危险因素,大多数心脑血管并发症都与动脉粥样硬化(AS)病变有关。颈动脉增厚粥样硬化反映了总体动脉硬化负荷,高血压患者动态动脉硬化指数与颈动脉中层厚度呈正相关^[1]。颈动脉粥样硬化可通过多普勒超声检测,无创,简单易行,2013 欧洲高血压指南中将颈动脉作为评价靶器官损害的重要标志^[2]。他汀类药物能有效抑制动脉粥样硬化进展,但长期应用可导致肝功能损害和横纹肌溶解等不良反应。

结合高血压和 AS 的特点,笔者认为与痰浊、血瘀阻滞脉络标实和脾肾亏虚,无力运化有关。笔者采用温胆汤合黄芪桂枝五物汤化裁而得化浊通脉汤,具有化痰消瘀,益气通脉之功。炎症反应和血管内皮功能障碍与 AS 发生、发展密切相关。本研究笔者观察了化浊通脉汤对高血压合并颈动脉斑块的改善作用,并从炎症反应和血管内皮功能方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共筛选河南中医学院附属第一医院心内科 2013 年 5 月—2014 年 12 月符合条件的 120 例患者作为研究对象,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组完成 56 例,脱落 4 例,其中男性 31 例,女性 25 例;年龄 46 ~ 70 岁,平均(55.8 ± 9.2)岁;高血压病程 5 ~ 15 年,平均(8.2 ± 6.4)年;合并冠心病 34 例,血脂异常 47 例,糖尿病 28 例。观察组完成 55 例,脱落 5 例,其中男性 29 例,女性 26 例;年龄 47 ~ 70 岁,平均(56.2 ± 8.7)岁;高血压病程 6 ~ 14 年,平均(8.5 ± 6.9)年;合并冠心病 36 例,血脂异常 45 例,糖尿病 30 例。两组患者年龄、性别、病程、合并疾病等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 原发性高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》^[3]制定。所有患者经颈部彩色多普勒证实有颈动脉粥样硬化斑块,颈动脉内膜中层厚度(IMT) > 1.0 mm 定义为颈动脉内-中膜增厚,突出于内膜表面的单发或多发性病变 > 1.2 mm 定义为斑块形成^[4]。中医气虚痰浊血瘀证参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

1.3 纳入标准 ①符合原发性高血压的诊断标准,经颈部彩色多普勒检查 IMT > 1.2 mm;②中医辨证符合气虚兼痰浊证或(和)血瘀证者;③年龄 45 ~ 70 岁;④均取得患者同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①继发性高血压患者;②近 6 个月内有急性心肌梗死或脑血管意外发生者;③合并有慢性感染性疾病者;④合并严重肝、肾功能不全,系统性免疫性疾病,肿瘤患者;⑤过敏体质或对药物过敏的患者;⑥同期服用其他中药影响疗效观察者。

1.5 治疗方法 两组均给予患者进行戒烟、限酒、限盐、低脂、高纤维饮食、合理运动等非药物指导,原有的降压药物不变,控制血压至理想水平。调脂治疗,对照组给予阿托伐他汀钙片(立普妥,辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408),20 mg/次,1 次/d,晚上服用。观察组在对照组治疗的基础上采用化浊通脉汤内服,药物组成:法半夏 15 g,橘红 15 g,枳实 10 g,甘草 6 g,茯苓 15 g,黄芪 30 g,党参 15 g,桂枝 10 g,白芍 10 g,菟丝子 10 g,杜仲 15 g,当归 10 g,红花 6 g,余甘子 10 g,丹参 15 g,荷叶 15 g^(后下)。1 剂/d,常规水煎分 2 次服用,两组疗程均为 16 周。

1.6 观察指标 ①颈动脉斑块,采用彩色多普勒超声诊断仪(美国,GE-Vivid7 型)进行检测,由彩超室同一名医生完成,受试者取仰卧位,充分暴露颈部。探头频率为 11 ~ 12 MHz。测量 IMT,记录斑块数量

和斑块面积^[5]。治疗前后各评价 1 次。②血脂改善情况,检测治疗前后甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),记录血脂异常患者例数。③血压水平,监测治疗前后收缩压(SBP)和舒张压(DBP)水平。④炎症因子和血管内皮功能,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α),高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),脂联素(APN),一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1)等指标,治疗前后各检测 1 次。

1.7 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后颈动脉 IMT,斑块个数和斑块面积情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组 IMT 变薄,斑块个数减少,斑块面积缩小($P < 0.01$),观察

组的改善情况与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后颈动脉 IMT,斑块个数和斑块面积情况比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of IMT, quantity and area of plaque in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | IMT /mm | 斑块个数 /个 | 斑块面积 /cm ² |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 56 | 1.56 ± 0.31 | 3.16 ± 0.58 | 5.46 ± 0.97 |
| | 治疗后 | | 1.34 ± 0.27 ¹⁾ | 2.43 ± 0.55 ¹⁾ | 3.86 ± 0.77 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 55 | 1.52 ± 0.28 | 3.22 ± 0.65 | 5.39 ± 0.95 |
| | 治疗后 | | 1.19 ± 0.25 ^{1,2)} | 2.02 ± 0.51 ^{1,3)} | 3.07 ± 0.69 ^{1,3)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.2 两组治疗前后血脂变化情况比较 治疗后两组 TG,TC,LDL-C 和 HDL-C 异常例数均较治疗前减少($P < 0.01$),治疗后观察组 TG 和 HDL-C 异常例数少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血脂变化情况比较

Table 2 Comparison of changing of blood fat in two groups before and after treatment

| 组别 | 时间 | 例数 | TG | | TC | | LDL-C | | HDL-C | |
|----|-----|----|----|--------------------|----|------------------|-------|------------------|-------|--------------------|
| | | | 异常 | 正常 | 异常 | 正常 | 异常 | 正常 | 异常 | 正常 |
| 对照 | 治疗前 | 56 | 37 | 19 | 34 | 22 | 29 | 27 | 30 | 25 |
| | 治疗后 | | 12 | 44 ¹⁾ | 5 | 51 ¹⁾ | 6 | 50 ¹⁾ | 10 | 45 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 55 | 36 | 19 | 35 | 20 | 31 | 24 | 29 | 21 |
| | 治疗后 | | 3 | 52 ^{1,2)} | 3 | 52 ¹⁾ | 3 | 52 ¹⁾ | 0 | 55 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后血压变化情况比较 治疗后两组患者 SBP 和 DBP 均有所下降($P < 0.05$),治疗后组间差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组治疗前后血压变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood pressure in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | mmHg | |
|----|----|-----|----------------------------|--------------------------|
| | | | SBP | DBP |
| 对照 | 56 | 治疗前 | 145.3 ± 11.6 | 92.4 ± 6.2 |
| | | 治疗后 | 139.7 ± 10.1 ¹⁾ | 88.2 ± 5.7 ¹⁾ |
| 观察 | 55 | 治疗前 | 144.7 ± 10.9 | 91.2 ± 6.6 |
| | | 治疗后 | 138.6 ± 9.7 ¹⁾ | 87.4 ± 5.5 ¹⁾ |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后 TNF- α ,hs-CRP,APN,NO,ET-1 变化情况比较 与治疗前比较,治疗后两组 TNF- α ,hs-CRP,ET-1 水平下降,APN 和 NO 水平升高($P < 0.01$);治疗后观察组 TNF- α ,hs-CRP,ET-1 水平均低于对照组,APN 和 NO 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

高血压、高血脂症是引起颈动脉粥样硬化的一个重要危险因素。高血压患者 AS 的发生率约为血压正常患者的 3 倍,高血压合并高血脂可加重动脉粥样硬化的病变程度。高血压主时血流动力学的改

表 4 两组治疗前后 TNF- α ,hs-CRP,APN,NO,ET-1 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels changing of TNF- α , hs-CRP, APN, NO and ET-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | TNF- α /ng·L ⁻¹ | hs-CRP/mg·L ⁻¹ | APN/mg·L ⁻¹ | ET-1/ng·L ⁻¹ | NO/ μ mol·L ⁻¹ |
|----|-----|----|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 56 | 63.26 ± 14.28 | 8.12 ± 1.13 | 3.16 ± 0.75 | 80.18 ± 11.24 | 47.25 ± 8.16 |
| | 治疗后 | | 50.27 ± 11.62 ¹⁾ | 6.24 ± 0.87 ¹⁾ | 4.75 ± 0.92 ¹⁾ | 71.45 ± 10.26 ¹⁾ | 54.75 ± 9.29 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 55 | 65.73 ± 15.26 | 8.23 ± 1.18 | 3.21 ± 0.80 | 82.04 ± 12.21 | 46.59 ± 7.94 |
| | 治疗后 | | 42.19 ± 10.37 ^{1,3)} | 5.79 ± 0.71 ^{1,2)} | 5.24 ± 1.18 ^{1,3)} | 62.34 ± 10.15 ^{1,2)} | 61.75 ± 10.42 ^{1,2)} |

变,血管内湍流增多,剪切应力增高,动脉内膜易损伤,进而影响血管内皮功能而引起动脉粥样硬化。高脂血症可以引起内皮细胞损伤,血管壁通透性增加,血浆脂蛋白水平(如 LDL-C)向动脉内膜下浸润,形成泡沫细胞,并刺激血管平滑肌细胞的增殖,从而导致脂质斑块的形成^[6-7]。其特点为动脉血管壁内膜及中层增厚、变硬、胶原增生、弹性纤维减少,粥样硬化斑块形成导致管腔闭塞或管壁破裂出血,可引起相应脏器的病变。此过程是一个慢性、进展性过程,受炎症反应、血管内皮因子、氧化应激、脂质毒性等多种因素的影响。颈动脉内膜增加是原发性高血压患者动脉粥样硬化的早期表现,超声测定颈动脉 IMT 被认为是评价患者早期动脉硬化的重要指标^[6,8]。

他汀类药物能降低血脂如总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇,减轻脂毒性,抑制了 AS 的形成过程;同时还具有改善动脉内皮功能、稳定斑块、抑制血栓形成等功能,从而减少了心脑血管不良事件的发生^[9]。

中医学将高血压合并颈动脉斑块患者归为“眩晕”、“头痛”、“脉痹”等病证范畴进行研究。高血压老年患者因年老体虚,血行不畅,阻滞脉道,化痰生痰,痰瘀留滞脉络;或因脾胃受损,游溢精气,散精功能失调,则脂质过剩,形成痰浊、瘀血等膏脂壅塞脉道;高血压患者以肝肾不足为本,可导致肝郁气滞或肾阴亏耗,气血瘀滞,痰瘀互阻^[10]。

化浊通脉汤中以黄芪、党参益气健脾,运化痰浊,助脉行血;菟丝子补肾益精,杜仲补益肝肾,橘红、法半夏、枳实、茯苓燥湿化痰,当归、红花、丹参行气活血散瘀,桂枝温经通络,余甘子消食健胃,荷叶清香升散,具有散瘀和健脾之功,白芍和营养血;全方标本兼顾,共奏化痰消瘀,益气通脉之功。本组资料显示,化浊通脉汤联合阿托伐他汀能进一步降低高血压合并颈动脉斑块患者的 IMT 厚度,减少斑块个数,缩小斑块面积。研究还显示化浊通脉汤的使用对合并高脂血症患者的 TG 和 HDL-C 调节方面更为显著。

炎症因子 TNF- α 能使血管内皮通透性增加,内皮舒缩功能障碍,破坏血管内皮,损伤血管壁和内皮系统,使血管内膜增生,血管壁硬度增加^[7]。hs-CRP 是重要的炎性反应标志物,可促进血管内皮细胞增生、迁移、动脉内膜增厚,促进了 AS 的形成和发展^[11]。APN 是脂肪细胞分泌的特异性蛋白质,具有改善,抗 AS 和保护血管内皮细胞等作用,研究发现在高血压颈动脉粥样硬化患者血清 APN 明显升高^[12]。内皮的结构及功能受损是动脉粥样硬化的始动因素。

NO 是内源性血管舒张因子,NO 是维持血管基础张力的主要血管活性物质,ET 体内最强的血管收缩物质,二者处于动态平衡,维持血管舒缩功能^[13]。

本研究显示化浊通脉汤治疗后 TNF- α , hs-CRP, ET-1 水平低于对照组,APN 和 NO 水平升高,提示了化浊通脉汤能通过减轻炎症反应,改善血管内皮功能来抑制 AS 的形成,这对于稳定和缩小动脉硬化斑块均是有利的。

综上,化浊通脉汤联合阿托伐他汀用于高血压合并颈动脉斑块患者,能减轻炎症反应,改善血管内皮功能,调节脂代谢,减少斑块个数,缩小斑块面积,这将有助于减少心脑血管疾病的发生。

[参考文献]

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 19(7): 579-616.
- [2] 孔羽, 蔺洁, 匡泽民, 等. 动态动脉硬化指数与难治性高血压患者靶器官损害的相关性及影响因素 [J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(9): 761-764.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [4] 卢新政. 2007 年欧洲高血压协会和欧洲心脏病学会高血压指南新亮点 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(9): 708-710.
- [5] 何文. 颈动脉彩色多普勒超声与临床 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 100-101.
- [6] 周晓欢, 杨玉春, 张源明, 等. 高血压及高脂血症与颈动脉粥样硬化的相关性分析 [J]. 西部医学, 2014, 26(12): 1645-1647.
- [7] 丁东新, 薛冰, 沈琪, 等. 老年原发性高血压患者 TNF- α , IL-6 水平与血压、颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2013, 34(5): 61-64.
- [8] 刘凤菊, 勇强. 超声评价颈动脉粥样硬化斑块稳定性进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(3): 254-255.
- [9] 霍晓乾, 贺昱甦, 乔连生, 等. 基于药效团技术与专利检索的降脂中药发现研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4839-4843.
- [10] 李婧楠, 张艳. 动脉粥样硬化危险因素与中医病机研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 132-133.
- [11] 李晶玮, 杜凤和, 徐秀英, 等. 老年高血压患者颈动脉粥样硬化与超敏 C-反应蛋白的关系 [J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(2): 268-271.
- [12] 于瑞霞, 刘国勤, 孟春, 等. 高血压患者糖代谢异常与脂联素和颈动脉粥样硬化关系的观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(11): 992-994.
- [13] 谭刚, 蔡力, 杨秀云, 等. 阿托伐他汀对兔动脉粥样硬化血管内皮功能的调节 [J]. 四川医学, 2012, 33(11): 1887-1889.

[责任编辑 何希荣]