

丹参饮合二陈汤加减对颈动脉粥样硬化血管内膜损伤的保护作用

曹程浩, 董晓瑞, 黄斌*

(河南省中医院, 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] 目的:探讨丹参饮合二陈汤加减治疗颈动脉粥样硬化(CAS)痰瘀互结证的临床疗效及对血管内膜损伤的影响效果。方法:将151例患者随机按数字表法分为对照组75例(脱落4例,剔除2例,完成69例)和观察组76例(脱落3例,剔除4例,完成69例)。两组患者均口服阿托伐他汀钙片,10 mg/次,1次/d,阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d。对照组口服荷丹片,2片/次,3次/d;观察组口服丹参饮合二陈汤加减,1剂/d。两组均为连续治疗4个月。进行治疗前后颈动脉彩色超声检测,记录颈动脉内-中膜厚度(IMT),斑块数量、斑块面积、斑块厚度和血流动力学;检测治疗前后一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),血管性血友病因子(vWF),可溶性细胞间黏附分子-1(sICAMs-1),血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平;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),全血低切黏度(LBV),全血高切黏度(HBV),血浆黏度(PV),血小板聚集率(PAR),纤维蛋白原(FIB),同型半胱氨酸(Hcy),白细胞介素-6(IL-6),IL-10,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和循环谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;进行安全性评价。结果:治疗后观察组IMT,斑块数量、斑块面积和斑块厚度均低于对照组($P<0.01$);观察组收缩期峰值血流速度和舒张期末血流速度均高于对照组($P<0.01$),搏动指数和阻力指数均低于对照组($P<0.01$);观察组ET-1,vWF,sICAM-1,VEGF,MMP-9均低于对照组($P<0.01$),NO水平高于对照组($P<0.01$);观察组TG,TC,和LDL-C水平均低于对照组,HDL-C水平高于对照组($P<0.01$);观察组LBV,HBV,PV,PAR和FIB均低于对照组($P<0.01$);观察组Hcy,IL-6和TNF- α 水平均低于对照组($P<0.01$);观察组IL-10,SOD和GSH-Px均高于对照组($P<0.01$),MDA和ox-LDL均低于对照组($P<0.01$)。未观察到与服用中药相关不良反应。结论:丹参饮合二陈汤加减治疗CAS痰瘀互结患者能缩小斑块,改善血流动力学和血液流变学,调节血脂代谢和血管内皮因子,并具有抗炎和抗氧化损伤,保护血管内膜,抑制CAS发生、发展的效果,且临床使用安全。

[关键词] 颈动脉粥样硬化;痰瘀互结证;丹参饮;二陈汤;炎症反应;氧化应激;血管内膜损伤

[中图分类号] R289;R5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)07-0086-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210132

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20201022.1617.004.html>

[网络出版日期] 2020-10-22 16:51

Protective Effect of Modified Danshenyin and Erchentang on Intimal Injury Caused by Carotid Atherosclerosis

CAO Cheng-hao, DONG Xiao-rui, HUANG Bin*

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), the Second Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of modified Danshenyin and Erchentang in treating carotid atherosclerosis (CAS), and the effect on intimal injury. **Method:** Patients (151 cases) were divided into control group (75 cases) and observation group (76 cases). Specifically, 69 cases in control

[收稿日期] 20200807(008)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(2018ZY2045)

[第一作者] 曹程浩,硕士,主治医师,从事心血管内科疾病的临床工作,E-mail:cch7711@163.com

[通信作者] *黄斌,硕士,主任医师,从事心血管内科疾病的临床工作,E-mail:hbfred@sina.com

finished the treatment (4 cases fell off in follow-up, and 2 cases were eliminated), and 69 cases in observation group finished the treatment (3 cases fell off in follow-up, and 4 cases were eliminated). Patients in both group got atorvastatin calcium tablets, 10 mg/time, 1 time/day, and aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, 1 time/day. Patients in control group got Hedan tablets, 2 tablets/time, 3 times/day. Patients in observation group got modified Danshenyin and Erchentang, 1 dose/day. The treatment lasted for 4 months. Before and after treatment, color Doppler ultrasound of carotid artery was detected, and carotid intima-media thickness (IMT), plaque number, plaque area, plaque thickness and hemodynamics were recorded. Levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), von Willebrand factor (vWF), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), whole-blood low-shear viscosity (LBV), whole-blood high-shear viscosity (HBV), plasma viscosity (PV), platelet aggregation rate (PAR), fibrinogen (FIB), homocysteine (Hcy), interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), oxidized low density lipoprotein (ox LDL) and circulating glutathione peroxidase (GSH-Px) were detected before and after treatment. And the safety was evaluated. **Result:** After treatment, IMT, number, area and thickness of plaque in observation group were less than those in control group ($P<0.01$). Peak systolic velocity and end diastolic velocity in observation group were higher than those in control group ($P<0.01$), while pulsatility index and resistance index were lower than those in control group ($P<0.01$). And levels of ET-1, vWF, sICAM-1, VEGF, MMP-9, TG, TC, LDL-C, LBV, HBV, PV, PAR, FIB, Hcy, IL-6, TNF- α , MDA and ox-LDL were lower than those in control group ($P<0.01$), whereas levels of NO, HDL-C, IL-10, SOD and GSH-Px were higher than those in control group ($P<0.01$). And there was no adverse reaction caused by traditional Chinese medicine. **Conclusion:** Modified Danshenyin and Erchentang can reduce plaque, improve hemodynamics and hemorheology, and regulate blood lipid metabolism and vascular endothelial factor, with anti-inflammatory and anti-oxidation damages. It can protect vascular intima, and inhibit the occurrence and development of CAS, with a safety in clinical use.

[Key words] carotid atherosclerosis; phlegm and blood stasis syndrome; Danshenyin; Erchentang; inflammatory reaction; oxidative stress; vascular intimal injury

动脉粥样硬化(AS)呈现高发病率、年轻化趋势,是累及全身动脉血管的退行性、增生性和炎性病变的动脉硬化性血管病,是动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)的病理基础^[1-2]。颈动脉是全身动脉粥样硬化的“窗口”,可作为AS整体情况的判定,颈动脉粥样硬化(CAS)是颅内动脉栓塞、脑卒中的发生高风险因素,严重威胁着AS患者的生命安全^[3],因此应采取积极的措施干预AS,延缓和阻止病变进展。现代医学主要采用调节血脂和抗血小板药物进行治疗,但存在作用靶点单一、停药后疗效反弹,药物不良反应多诸多不足^[4-5]。

中医对于CAS无确切病名,可归为“脉痹”“痰核”“眩晕”“头痛”等病证进行研究,多因禀赋不足,年老体衰或过食肥甘,脾胃受损或情志过极,五志所伤等导致脏腑功能紊乱,津液输布失常,痰浊聚集,阻滞气机,血液凝滞,痰瘀互结,胶结成块,附着于颈脉而成,为本虚标实之证^[3-4]。动脉粥样硬化斑

块可分为硬斑、软斑和混合斑,软斑和混合斑因有较多脂质和炎性细胞,易出现斑块破裂和出血,从而引发ASCVD。调查显示CAS与中医痰、瘀关系密切,颈动脉软斑、混合斑发生ASCVD风险最高,应引起重视^[6]。痰瘀互结,阻滞经络,气血不通是CAS的病机核心,治以涤痰逐瘀之法^[3]。丹参饮源于《时方歌括》,具有活血化瘀,行气止痛功效,主治血瘀气滞,心腹诸痛之证,具有抗心肌缺血、抗AS,改善血液流变学等药理作用^[7]。二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,为祛痰剂祖方,能理气化痰,具有抗炎、抗氧化损伤、调节机体脂质代谢、调节免疫等多重效应,临床应用广泛^[8]。丹参饮合二陈汤正投CAS痰瘀互结的病机特点,能起到化痰逐瘀之功。内膜损伤是AS始动因素,脂质浸润、炎性反应、氧化应激等是AS主要病理机制^[9]。本研究笔者观察了以丹参饮合二陈汤加减干预CAS的临床疗效,并从抗炎、抗氧化应激方面探讨了其对血管内膜损伤

的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经河南省中医院伦理委员会审查批准(批号 HZZYKY2017024-01)。151例患者均来源于2018年1月至2019年12月心血管科。按随机数字表法分为对照组75例,观察组76例,男性46例,女性29例;年龄46~75岁,平均年龄(60.27±7.35)岁;斑块类型为软斑31例,混合斑44例;斑块数(2.72±0.55)个;合并疾病为高血压46例,冠心病36例,高脂血症67例,糖尿病28例;病史有吸烟史34例,饮酒史47例;除去脱落和剔除,对照组完成69例。观察组76例,男性43例,女性33例;年龄47~75岁,平均年龄(61.31±7.96)岁;斑块类型为软斑30例,混合斑46例;斑块数(2.76±0.49)个;合并疾病为高血压43例,冠心病39例,高脂血症68例,糖尿病30例;病史有吸烟史36例,饮酒史45例。除去脱落和剔除,观察组完成69例。两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①CAS诊断标准,参照《中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识》^[1]和《中国脑卒中血管超声检查指南》^[10]制定。颈动脉内-中膜厚度(IMT)≥1.0 mm 颈动脉内-中膜增厚;IMT≥1.5 mm,凸出于血管腔内,或局限性内膜增厚高于周边IMT的50%,为动脉粥样硬化斑块形成。硬斑的斑块形态学和声学特征为均质性/不规则高回声斑块,软斑为均质性/不规则低回声斑块,混合斑为不均质不规则回声斑块。②痰瘀互结诊断标准,参照《动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识》^[4]制定。眩晕,脘(胸)闷,局部刺痛,或肢体麻木、痿废,呕恶、多痰,肌肤甲错,脉络瘀血,舌紫暗或有斑点,苔腻,脉弦涩。

1.3 纳入标准 ①IMT≥1.5 mm,符合CAS的诊断标准;②颈动脉超声检查符合软斑和混合斑的斑块形态学和声学特征;③符合痰瘀互结诊断标准;④年龄45~75岁,男女不限;⑤颈动脉管腔狭窄<70%,无脑梗死或脑出血者;⑥取得其签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①颈动脉管腔狭窄≥70%,斑块数目≤5个;②近三个月有严重创伤或行重大手术者;③合并房颤,风湿性心脏病,严重心律失常,急性心力衰竭,急性冠脉综合征等心血管疾病者;④合并急性、慢性感染疾病,出血性疾病者,自身免疫性疾病,甲状腺功能亢进,精神病,肿瘤病患者;⑤有乙醇、药物滥用史者,沟通、认知功能异常者;⑥严重肝、肾功能异常,过敏体质者;⑦合并其他治疗,影

响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗,口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字J20070060),10 mg/次,1次/d;口服阿司匹林肠溶片(北京太洋药业股份有限公司,国药准字H11022080),100 mg/次,1次/d。①对照组口服荷丹片(规格0.32 g/片,南昌济顺制药有限公司,国药准字Z20023129),2片/次,3次/d。②观察组内服丹参饮合二陈汤加减,药物组成有丹参30 g,川芎15 g,三棱10 g,莪术10 g,鳖甲20g^(先煎),檀香5 g,橘红15 g,浙贝母10 g,砂仁5 g^(后下),全蝎5 g,法半夏10 g,茯苓15 g,瓜蒌30 g,甘草5 g。随证加减,1剂/d,饮片由医院中药房提供,经黄小敏副主任中药师鉴定为合格药材。常规水煎煮2次,分早晚2次温服。疗程为4个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①颈动脉斑块形态,进行治疗前后颈动脉彩色超声检测,德国西门子 Vivid E9 彩色超声仪,线阵探头频率为4.0~8.0 MHz,5.0~12.0 MHz。由经培训合格的、能熟练按文献[10]进行操作的医生完成。记录IMT,斑块数量(双侧颈总动脉分叉下4 cm,颈内动脉2 cm,颈外动脉2 cm范围),斑块面积和斑块厚度。②血流动力学,检测仪器及人员同上,记录收缩期峰值血流速度、舒张期末血流速度、阻力指数和搏动指数。

1.6.2 次要疗效指标 ①血脂指标,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)水平。②血液流变学指标,检测治疗前后全血低切黏度(LBV),全血高切黏度(HBV),血浆黏度(PV),血小板聚集率(PAR),纤维蛋白原(FIB)指标。

1.6.3 机制研究 ①血管内膜修复相关因子,检测治疗前后内皮素-1(ET-1),可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1),血管内皮生长因子(VEGF),血管性血友病因子(vWF),一氧化氮(NO),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。采用硝酸还原酶法检测NO,放射免疫法检测ET-1,酶联免疫吸附法检测vWF,sICAM-1,VEGF和MMP-9,试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号分别为20181172,201901426,201905371,201905645,201905283,201905947)。②炎症因子,检测治疗前后同型半胱氨酸(Hcy),白细胞介素-6(IL-6),IL-10和肿瘤坏死因子-α(TNF-α),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司,批号分别为

201908707, 201908542, 201907624, 201907539)。

③氧化应激,检测治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和循环谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,SOD,GSH-Px采用比色法检测,MDA采用硫代巴比妥酸法检测,ox-LDL采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号分别为201907249,201907381,201907362,201907516)。

1.6.4 安全性评价 记录所有不良事件,检测治疗前后心、肝、肾等安全性指标,并与药物相关性进行分析。

1.7 统计学处理 采用pems 3.0建立数据库,数据分析采用SPSS 22.0软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,组间比较采用t检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后颈动脉斑块形态变化比较

与本组治疗前相比较,治疗后两组患者IMT,斑块数量、斑块面积和斑块厚度均显著减少($P<0.01$);治疗后观察组IMT,斑块数量、斑块面积和斑块厚度均低于对照组($P<0.01$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后颈动脉血流动力学比较

与本组治疗前相比较,治疗后两组患者收缩期峰值血流速度和舒张期末血流速度均显著升高($P<0.01$),搏动指数和阻力指数均显著下降($P<0.01$);与治疗后对照组比较,观察组收缩期峰值血流速度和舒张期末血流速度较对照组更快($P<0.01$),搏动

表1 两组患者治疗前后颈动脉斑块形态变化比较($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 1 Comparison of changes of morphology of carotid plaque between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	IMT /mm	斑块数量 /个	斑块面积 /cm ²	斑块厚度 /mm
对照	治疗前	1.91±0.26	2.72±0.55	1.27±0.15	1.16±0.14
	治疗后	1.62±0.19 ¹⁾	2.03±0.31 ¹⁾	0.91±0.12 ¹⁾	0.87±0.10 ¹⁾
观察	治疗前	1.92±0.25	2.76±0.49	1.29±0.16	1.17±0.13
	治疗后	1.35±0.18 ^{1,2)}	1.59±0.25 ^{1,2)}	0.70±0.08 ^{1,2)}	0.67±0.07 ^{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⁾ $P<0.01$ (表2~7同)。

指数和阻力指数较对照组更低($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后颈动脉血流动力学比较($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 2 Comparison of changes of carotid hemodynamics between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	收缩期峰值	舒张期末	搏动指数	阻力指数
		血流速度 /cm·s ⁻¹	血流速度 /cm·s ⁻¹		
对照	治疗前	86.42±6.48	13.25±1.57	1.68±0.21	0.88±0.10
	治疗后	91.68±6.63 ¹⁾	16.08±2.14 ¹⁾	1.20±0.17 ¹⁾	0.72±0.08 ¹⁾
观察	治疗前	85.74±6.39	13.32±1.61	1.70±0.22	0.90±0.11
	治疗后	96.95±7.24 ^{1,2)}	19.54±2.45 ^{1,2)}	0.93±0.12 ^{1,2)}	0.61±0.07 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗前后NO, ET-1, vWF, sICAM-1, VEGF和MMP-9水平变化比较

与本组治疗前相比较,治疗后两组患者sICAM-1, VEGF, MMP-9, ET-1, vWF下降($P<0.01$), NO升高($P<0.01$);与治疗后对照组比较,观察组ET-1, vWF, sICAM-1, VEGF, MMP-9均比对照组更低($P<0.01$), NO比对照组更高($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后NO, ET-1, vWF, sICAMs-1, VEGF, MMP-9水平变化比较($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 3 Comparison of changes of levels of NO, ET-1, vWF, sICAMs-1, VEGF and MMP-9 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	NO/nmol·L ⁻¹	ET-1/ng·L ⁻¹	vWF/%	MMP-9/μg·L ⁻¹	sICAM-1/μg·L ⁻¹	VEGF/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	47.82±5.39	72.13±7.08	117.34±10.49	68.62±7.53	319.83±40.57	19.23±2.52
	治疗后	59.93±6.81 ¹⁾	64.19±6.81 ¹⁾	103.68±9.86 ¹⁾	57.14±6.25 ¹⁾	155.67±25.86 ¹⁾	14.07±1.83 ¹⁾
观察	治疗前	47.24±5.47	73.45±7.36	116.77±10.81	69.03±7.47	314.75±38.69	20.15±2.49
	治疗后	70.50±8.62 ^{1,2)}	51.27±6.44 ^{1,2)}	92.53±9.22 ^{1,2)}	48.40±5.36 ^{1,2)}	102.23±14.11 ^{1,2)}	10.61±1.53 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后TG, TC, HDL-C和LDL-C水平变化比较

与本组治疗前相比较,治疗后两组患者TG, TC, 和LDL-C水平均有下降($P<0.01$), HDL-C升高($P<0.01$);治疗后观察组TG, TC和LDL-C水平均低于对照组($P<0.01$), HDL-C水平高于对照组($P<0.01$)。见表4。

2.5 两组患者治疗前后血液流变学性情况比较

与本组治疗前相比较,治疗后两组患者LBV, HBV,

表4 两组患者治疗前后TG, TC, HDL-C和LDL-C水平变化比较($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 4 Comparison of changes of levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	mmol·L ⁻¹			
		TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	治疗前	6.35±0.68	2.44±0.31	4.86±0.57	0.96±0.12
	治疗后	5.42±0.55 ¹⁾	1.86±0.24 ¹⁾	4.23±0.48 ¹⁾	1.21±0.17 ¹⁾
观察	治疗前	6.43±0.79	2.42±0.29	4.83±0.55	0.98±0.11
	治疗后	4.94±0.51 ¹⁾	1.57±0.20 ¹⁾	3.61±0.45 ^{1,2)}	1.45±0.18 ^{1,2)}

PV, PAR 和 FIB 均有下降, 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$); 治疗后与对照组比较, 观察组 LBV,

HBV, PV, PAR 和 FIB 指标均较对照组下降, 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 LBV, HBV, PV, PAR 和 FIB 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 5 Comparison of changes of levels of LBV, HBV, PV, PAR and FIB between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	LBV/mPa·s	HBV/mPa·s	PV/mPa·s	PAR/%	FIB/g·L ⁻¹
对照	治疗前	11.25±1.76	7.91±0.92	4.19±0.51	63.91±7.04	4.35±0.70
	治疗后	7.79±1.02 ¹⁾	6.18±0.74 ¹⁾	3.42±0.43 ¹⁾	52.68±5.63 ¹⁾	3.48±0.46 ¹⁾
观察	治疗前	11.44±1.67	7.89±0.88	4.21±0.52	64.09±7.11	4.49±0.68
	治疗后	6.28±0.87 ^{1,2)}	4.87±0.62 ^{1,2)}	2.85±0.36 ^{1,2)}	47.59±4.90 ^{1,2)}	2.73±0.35 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后炎症因子变化比较 与本组治疗前相比较, 治疗后两组患者 Hcy, IL-6 和 TNF- α 水平均有下降 ($P<0.01$), IL-10 水平升高 ($P<0.01$); 治疗后观察组 Hcy, IL-6 和 TNF- α 均较对照组下降 ($P<0.01$), IL-10 水平较对照组升高 ($P<0.01$)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 HCY, IL-6, IL-10 和 TNF- α 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 6 Comparison of levels of HCY, IL-6, IL-10 and TNF- α between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	Hcy / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-6 / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-10 / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	18.21±2.15	30.95±3.84	32.13±4.15	12.49±1.51
	治疗后	15.39±1.77 ¹⁾	21.68±2.75 ¹⁾	23.42±3.36 ¹⁾	17.67±2.13 ¹⁾
观察	治疗前	18.36±2.21	31.09±3.78	32.01±3.92	12.58±1.55
	治疗后	13.24±1.57 ^{1,2)}	18.15±2.18 ^{1,2)}	19.30±2.29 ^{1,2)}	20.83±2.98 ^{1,2)}

2.7 两组患者治疗前后氧化应激情况比较 与本组治疗前相比较, 治疗后, 两组患者 SOD 和 GSH-Px 水平均有升高 ($P<0.01$), MDA 和 ox-LDL 水平均有下降 ($P<0.01$); 治疗后观察组 SOD 和 GSH-Px 均高于对照组 ($P<0.01$), MDA 和 ox-LDL 均低于对照组 ($P<0.01$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗前后 SOD, GSH-Px, MDA 和 ox-LDL 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=69$)

Table 7 Comparison of levels of SOD, GSH-Px, ox-LDL and MDA in between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=69$)

组别	时间	SOD / $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	GSH-Px / $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	MDA / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ox-LDL / $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$
对照	治疗前	76.34±9.73	163.35±17.84	8.69±1.28	49.16±5.34
	治疗后	94.58±12.62 ¹⁾	188.48±20.65 ¹⁾	6.74±0.86 ¹⁾	42.36±4.75 ¹⁾
观察	治疗前	75.81±9.96	161.69±18.18	8.72±1.24	49.21±5.38
	治疗后	115.48±14.30 ^{1,2)}	214.54±25.62 ^{1,2)}	5.51±0.72 ^{1,2)}	35.92±4.19 ^{1,2)}

2.8 安全性评价 两组研究期间均无严重不良事件发生, 未观察到服用中药相关不良反应。

3 讨论

中医认为颈动脉斑块为有形的“标实”, AS 病理变化与中医痰瘀理论密切相关, 学者的调查显示 3 606 例 AS 患者的证候要素中血瘀占 74.13%、痰浊占 62.92%, 59 位医家论点中关于 AS 证候要素血瘀占 93.22%、痰浊占 74.58%, 可见痰瘀互结是 AS 主要病理机制^[11]。关晶波等^[6]的 Logistic 回归分析显示软斑和混合斑为不稳定斑块, 与痰、瘀关系密切, 且发生心脑血管疾病风险最高。可见痰瘀互结于脉道为 CAS 病机的主要特点, 以邪盛为主, 因此治疗上应注重化痰通瘀之法, 实验研究显示化痰通络、活血化瘀等中药治疗 CAS 可降低血脂和炎症因子水平, 改善颈动脉血流动力学, 抑制细胞外基质降解, 提高脂联素水平, 从而改善 IMT 和粥样斑块面积, 防治 CAS 的发生与发展^[12]。

丹参饮合二陈汤加减中丹参活血祛瘀、通经止痛、清心除烦, 檀香理气、止痛, 川芎活血行气、祛风止痛, 三棱、莪术破血消瘀, 鳖甲软坚散结、消积, 法半夏、橘红燥湿化痰, 浙贝母清热化痰、解毒散结, 全蝎解痉通络、解毒散结, 瓜蒌化痰宽胸散结, 砂仁行气宽中、健脾化湿, 茯苓健脾化湿, 甘草益气和、调和诸药。全方共奏燥湿化痰, 行气逐瘀, 通络散结之功。荷丹片具有化痰降浊, 活血化瘀, 是治疗高脂血症的上市成药, 与丹参饮合二陈汤的功能主治基本相同, 因此选择作为对照药物。

治疗后观察组 IMT, 斑块数量、斑块面积和斑块厚度均低于对照组, 搏动指数反映血管顺应性及弹性状态, 阻力指数反映了血管舒张状况及阻力状况, 本组资料显示治疗后观察组收缩期峰值流速和舒张期末流速高于对照组, 搏动指数和阻力指数低于对照组, 提示了丹参饮合二陈汤加减可起到缩小 IMT 和斑块的作用, 改善 CAS 患者的血流动力

学,降低了剪切应力导致的血管内皮功能障碍。

NO和ET-1一对反映血管内皮功能的因子,前者具有舒张血管平滑肌,抑制炎症因子和血小板黏附于血管的作用,ET-1进血管平滑肌细胞增殖,并收缩血管^[13]。vWF是反映血管内皮功能损伤的标志物,具有很强的黏附功能,由血管内皮细胞(VECs)合成^[14]。sICAM-1是VECs表面的黏附分子,反映了内皮功能损伤情况,可使局部炎症细胞浸润增加,使斑块稳定性降低^[15]。VEGF可促进VECs增殖,促进新生血管的生成,而斑块内新生血管增多会增加,使斑块不稳定性;MMP-9可降解斑块强度,促使斑块破裂,二者与斑块的易损性密切相关^[16]。本组资料显示丹参饮合二陈汤可调节血管内皮细胞功能因子,减轻内皮损伤,并能起到稳定斑块的作用。

炎症反应和氧化应激在AS的形成中起着关键的作用。在AS早期炎症因子可直接作用于血管内皮,加重血管内皮的炎症损伤,使LDL浸润,并形成ox-LDL,损伤VECs,并刺激VECs表达诸多黏附分子,使巨噬细胞活化成泡沫细胞,泡沫细胞、炎症因子及脂质浸润共形成了AS;而在AS进展期,炎症因子是导致斑块破裂、斑块出血,从而造成血管阻塞重要机制^[2]。氧化应激可直接损伤VECs,加速了血管衰老进程,体内MDA水平是反映氧化应激影响程度,SOD,GSH-Px反映体内清除活性氧物质的能力^[17]。本组结果显示丹参饮合二陈汤加减具有减轻炎症反应和抗氧化损伤,起到保护VECs,抑制AS发生、发展的效应。

本组结果还显示治疗后观察组TG,TC和LDL-C水平均低于对照组,HDL-C水平高于对照组,LBV,HBV,PV,PAR和FIB均低于对照组,提示了丹参饮合二陈汤加减具有调节血脂代谢,改善血液流变学的效果。

综上,在西医调脂和抗凝的基础上,给予丹参饮合二陈汤加减治疗CAS痰瘀互结患者能缩小斑块,改善血流动力学和血液流变学,调节血脂代谢和血管内皮因子,并具有抗炎和抗氧化损伤,起到保护血管内膜,抑制AS发生、发展的效果,临床使用安全。

[参考文献]

[1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J].中华神经科杂志,2017,50(8):572-578.
[2] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and

inflammation: overview and updates [J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(12):1243-1252.
[3] 谢盈彘,张军平,仲爱芹,等.从痰瘀立论探讨分期治疗颈动脉粥样硬化[J].中华中医药杂志,2017,32(1):101-104.
[4] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会血脂与动脉粥样硬化化学组.动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J].中国全科医学,2017,20(5):507-511.
[5] 庞树朝,张军平,陈美玲,等.中医药治疗动脉粥样硬化新进展[J].中华中医药杂志,2017,32(1):214-217.
[6] 关晶波,袁蓉,丛伟红.颈动脉粥样硬化中医证候分布及心脑血管疾病危险因素分析[J].中国中西医结合杂志,2020,40(3):295-299.
[7] 孔令雷,杜冠华.丹参饮的现代研究进展[J].中药药理与临床,2019,35(3):197-200.
[8] 包永生,谢文英,王俊月.二陈汤研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(23):9-18.
[9] 王新,李春阳,苏立平,等.动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(2):1-4.
[10] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会.中国脑卒中血管超声检查指导规范[J].中华医学超声杂志:电子版,2015,12(8):599-610.
[11] 王椿野,赵振武,李新龙,等.基于现代文献的动脉粥样硬化中医病机研究[J].环球中医药,2013,6(2):92-95.
[12] 钟伟,王永刚,于远望,等.中医防治颈动脉粥样硬化的研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(8):2043-2045.
[13] 瞿凯,邱菊辉,王贵学.血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):1-6.
[14] 杨柳清,李亮,衡先培,等.丹瓜方对糖尿病动脉粥样硬化大鼠炎症标志物及内皮细胞功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(6):692-698.
[15] SYTNYK V, LESHCHYNS'KA I, SCHACHNER M. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily regulate synapse formation, maintenance, and function [J]. Trends Neurosci, 2017, 40(5):295-308.
[16] 方永军,胡亚莉,范小璇,等.大黄廑虫丸对家兔颈动脉粥样硬化斑块及MMP-9和VEGF表达影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(3):34-37,225.
[17] SARGOWO D, OVIANTI N, SUSILOWATI E, et al. The role of polysaccharide peptide of ganoderma lucidum as a potent antioxidant against atherosclerosis in high risk and stable angina patients [J]. Indian Heart J, 2018, 70(5):608-614.

[责任编辑 何希荣]