

临床 研究

气血并治方对颈动脉粥样硬化患者超敏 C 反应蛋白等指标的影响

张红霞* 刘剑刚* 史大卓*

摘要 目的:探讨气血并治方对颈动脉粥样硬化(AS)患者的干预作用。方法:63 例颈 AS 患者,随机单盲分为治疗组(33 例)和对照组(30 例)。另设相同年龄段健康组 25 例。对照组给予西药基础治疗,治疗组在此基础上加气血并治方。疗程 1 个月,观察患者血脂代谢、白细胞介素水平、超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)含量和白细胞粘附表达率的变化。结果:治疗组对总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、AS 指数(TC/HDL-C)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)、Hs-CRP 水平以及淋巴细胞和中性粒细胞粘附分子表达率(1CD11b 和 zCD11b)有显著降低作用($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组明显降低 TC/HDL-C,且对 IL-6、Hs-CRP 和 1CD11b 的影响更为明显($P < 0.05$)。安全性指标治疗前后均无明显改变($P > 0.05$)。结论:气血并治方可有效、安全干预颈 AS 患者的血脂代谢和炎症反应,在预防 AS 形成、稳定斑块方面具有发展前景。

主题词 动脉粥样硬化/中医药疗法 @ 气血并治方 C 反应蛋白/药物作用

Effects of Qixue Bingzhi Prescription on Hypersensitive C-reactive Protein and Other Indexes in the Patient of Cervical Atherosclerosis

Zhang Hongxia, Liu Jiangang, Shi Dazhuo

(Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing 100091)

Objective: To study intervenient action of Qixue Bingzhi Prescription on the patient of cervical atherosclerosis(AS). **Methods:** 63 cases of cervical AS were randomly divided into a treatment group($n=33$) and a control group($n=30$), with 25 cases of same age ranges used as healthy group. The control group was treated with basic treatment of western medicine and the treatment group with the basic treatment plus Qixue Bingzhi Prescription for one month. Changes of blood lipid metabolism, interleukin levels, supersensitive C-reactive protein(Hs-CRP) content and the leukocyte adherence expression rate were observed. **Results:** The total cholesterol(TC), triglyceride(TG), AS index(TC/HDL-C), interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8) and Hs-CRP levels and lymphocytes and the neutrophilic granulocyte adhesion molecule expression rate(1CD11b and zCD11b) decreased significantly($P < 0.05$) in the treatment group, with significant decrease of TC/HDL-C and more significant effects on IL-6, Hs-CRP and 1CD11b as compared with the control group after treatment. The indexes of safety before and after treatment did not have significant changes($P > 0.05$). **Conclusion:** Qixue Bingzhi Prescription can effectively and safely intervene in blood lipid metabolism and inflammatory reaction in the patient of cervical AS, and it has prospect of development in preventing formation of AS and stabilizing plaque.

Key Words Atherosclerosis/TCM therapy; @Qixue Bingzhi Prescription; C Reactive Protein/Drug Effect

心脑血管疾病基本病理改变——动脉粥样硬化(AS)的防治研究已成为现代医药研究的一个热点。以往中医药防治 AS 具有一定作用,其防止 AS 发生、发展的主要方法,多着眼于降血脂、防止血小板聚集和释放活性物质、保护血管内皮细胞、维持血管弹性、抑制平滑肌细胞增殖及斑块的消退等方面。本临床研究基于 AS 炎症学说,以中医气血并治理论为指导,从干预 AS 炎症反应着手,观察气血并治方防治 AS 的疗效,

现报告如下。

1 临床资料

采用颈动脉彩色多普勒超声确诊 AS 的标准^[1,2]:内—中膜厚度(IMT) ≥ 1.0 mm 或局部有斑块。63 例患者均为 2001 年 9 月~2002 年 12 月在我院经颈动脉超声检查确诊为颈 AS 的门诊或住院患者,年龄 40~65 岁,排除急性心脑血管疾病、严重肝肾疾病、造血系统疾病者及管腔内斑块严重导致血流阻塞者。随机分为治疗组 33 例,对照组 30 例。经统计学分析,两组患者的临床资料具有可比性($P > 0.05$)。见表 1。另外,从体检中心选出健康者 25 人,作为健康组。其中男 15 人,女 10 人;年龄 40~65 岁,平均 57.7 ± 6.83 岁;经统计

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目课题
(No. G1999054405)

* 中国中医研究院西苑医院心血管科,北京市海淀区西苑操场 1 号(100091)

收稿日期:2004-04-29;修回日期:2004-07-09

表1 两组患者的临床资料比较

项 目	治疗组(33 例)	对照组(30 例)
性别(例,男/女)	22/11	18/12
年龄(岁)	57.4±7.9	59.6±8.2
体重指数(kg/m ²)	27.5±4.8	26.4±2.5
家族史[例(%)]	20(60)	17(56)
收缩压(mmHg)	118.0±21.1	123.8±21.0
舒张压(mmHg)	70.8±9.8	75.5±13.3
正在吸烟者[例(%)]	6(20)	9(30)
糖尿病病史[例(%)]	6(20)	9(30)
高血压病史[例(%)]	16(48)	15(50)
冠心病病史[例(%)]	24(72)	21(70)
脑血管病病史[例(%)]	20(60)	18(60)
钙拮抗剂使用史[例(%)]	9(27)	7(23)
β-阻滞剂使用史[例(%)]	17(51)	12(40)
血管紧张素转换酶抑制剂使用史[例(%)]	7(21)	8(26)

学检验,与患者组间年龄、性别等资料差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组在西药基础治疗的同时,加服气血并治方(由活血化瘀代表方血府逐瘀汤化裁而来,药物为柴胡、枳壳、赤芍、川芎),由中国科学院大连化学物理研究所提供(批号:20020806),每粒0.4g(每克相当于生药13.19g),口服每次3粒,每日3次,1个月为1个疗程,服用1个疗程。对照组单用西药基础治疗。西药基础治疗包括:(1)阿司匹林(济南永宁制药股份有限公司生产,批号:0303172-7)75~150mg/d,辛伐他丁(杭州默沙东制药有限公司生产,批号:N1080)10~20mg/d;(2)预防和治疗原发病:降低心脑血管病发生的危险因素,如控制高血压、高血糖等;(3)对症治疗。1个月为1个疗程,应用1个疗程。

2.2 观测指标及方法

2.2.1 颈动脉粥样硬化测定方法:彩色多普勒超声显像仪型号:HDI 5000 sonoCT,美国 Philips 公司生产,探头频率7.5~10MHz。由本院超声室专人测定内-中膜厚度(IMT)及有无斑块。

2.2.2 实验室检测项目及方法:治疗前后分别于上午8点之前,空腹抽取肘静脉血,进行以下指标检测:总

胆固醇(TC),直接测定法(CHOD-PAP);甘油三酯(TG),直接测定法(GPO-PAP),试剂由北京中生生物工程高技术公司生产;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),直接测定法,试剂由北京利德曼生化技术有限公司生产。以上血脂测定均使用全自动生化仪,型号:RX-2000,由美国 Technicon 公司生产。白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)用放射免疫法,采用放射免疫计数器,型号为SN-682型,由上海核福光仪器有限公司生产,试剂由解放军总医院放射免疫技术研究所提供。超敏C反应蛋白(Hs-CRP),采用酶联免疫法测定,试剂由上海贝西公司提供,酶标仪型号:Multiskan MK3,由荷兰雷勃公司生产。按样本孔测得的吸光度值从标准曲线上查得相应的浓度值,以ng/L表示。细胞粘附分子表达率CD11b,采用流式细胞仪测定,型号为ELITE型,由美国 Coulter 公司生产。CD11b-PE 抗体(mouse-rat),批号:MCA619PE,英国 Serotec 公司生产,由晶美生物工程有限公司提供。用ELITE4.5软件分析,读取细胞粘附表达阳性率。

2.2.3 安全性指标测定方法:于治疗前后分别测定血、尿、大便常规及肝功能(血清丙氨酸转氨酶,ALT)、心电图和肾功能(肌酐Scr、尿素Urea)。

2.3 统计学处理:数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用SPSS 10.0软件处理,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,同组用药前后比较采用非参数配对 t 检验。

3 治疗结果

3.1 气血并治方对颈动脉粥样硬化血瘀证患者脂质代谢的影响:表2示,治疗前治疗组和对照组血清TC含量、LDL-C含量、TC/HDL均升高,和健康组比较有显著差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而治疗组和对照组血脂无显著差异($P>0.05$),说明两组之间具有可比性。治疗后治疗组对TC和TC/HDL有显著降低作用($P<0.05$);对照组能显著降低TC、TG和HDL-C($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.2 气血并治方对颈动脉粥样硬化血瘀证患者炎症反应指标的影响

表2 气血并治方对颈动脉粥样硬化血瘀证患者脂质代谢的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC/HDL	
治疗组	治疗前	33	6.12±1.05 ^{##}	2.08±1.60	1.63±0.26	2.99±1.20	3.79±0.60 ^{##}
	治疗后	33	5.55±0.77 [*]	1.55±0.54	1.55±0.27	2.90±0.57	3.48±0.54 [*]
对照组	治疗前	30	6.33±1.11 ^{##}	1.65±0.58	1.68±0.35	3.08±0.87 [#]	3.84±0.54 ^{##}
	治疗后	30	5.70±1.35 ^{**}	1.47±0.65 [*]	1.38±0.40 [*]	2.91±0.11	3.65±0.52
健康组	25	4.67±0.97	1.52±1.02	1.50±0.42	2.50±0.60	3.24±0.69	

与健康组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。下表同

表 3 气血并治方对颈动脉粥样硬化血症患者白细胞介素及 Hs-CRP 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L)	IL-8(μ g/L)	Hs-CRP(mg/L)
治疗组	33	116.04 $\pm$ 79.29 ^{##}	0.353 $\pm$ 0.102	5.63 $\pm$ 2.60 ^{##}
治疗前	33	75.63 $\pm$ 44.04 [*]	0.318 $\pm$ 0.109	3.46 $\pm$ 1.94 ^{**}
对照组	30	102.71 $\pm$ 77.40 [#]	0.323 $\pm$ 0.105	4.89 $\pm$ 2.82 ^{##}
治疗后	30	101.79 $\pm$ 60.15	0.320 $\pm$ 0.107	3.68 $\pm$ 1.96 [*]
健康组	25	62.03 $\pm$ 19.10	0.354 $\pm$ 0.106	2.29 $\pm$ 1.67

3.2.1 对白细胞介素、Hs-CRP 的影响:表 3 示,治疗组和对对照组治疗前 IL-6 和 Hs-CRP 显著升高,和健康组比较有显著差异($P<0.01$);两组治疗前 IL-6、IL-8 和 Hs-CRP 无显著差异($P>0.05$),具有可比性。治疗后治疗组 IL-6、Hs-CRP 水平有显著降低作用($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组 Hs-CRP 也有显著降低($P<0.05$)。

3.2.2 对白细胞粘附分子表达率的影响:表 4 示,治疗组和对对照组治疗前中性粒细胞粘附分子表达率(zCD11b)显著升高,和健康组比较有显著差异($P<0.01$);治疗组和对对照组治疗前粘附分子表达率无显著差异($P>0.05$),具有可比性。治疗后治疗组中性粒细胞粘附分子表达率(zCD11b)显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组白细胞粘附分子表达率(wCD11b)和 zCD11b 显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组治疗后的 1CD11b 和对对照组治疗后比较有显著差异($P<0.05$)。

3.3 安全性指标的变化情况:治疗组血常规、肝功能、肾功能治疗前、治疗后检查,结果显示血常规、丙氨酸转氨酶、肌酐等在治疗前后均无明显改变($P>0.05$),尿、大便常规无异常。

4 讨论

中医认为 AS 属于“瘀证”、“痰证”、“脉痹”等范畴。其病因病机主要为年老体虚、精气不足,精微不能充养四肢百脉,瘀血、痰浊阻脉。病位主在血脉,虚主在肾,涉及心、脾。实主为瘀血、痰浊,兼有气滞。其病机虽有虚实两个方面,但血脉瘀阻是贯穿于本病整个发病过程的一个基本病理环节^[3]。气为血帅,气行则血行,气滞血瘀,欲活其血,必先行其气,故理气活血是 AS 的主要治法之一。

气血并治方由传统活血化瘀代表方血府逐瘀汤化裁而来,是陈可冀院士长期治疗冠心病和 AS 的有效经验处方。该方以活血化瘀、理气止痛为法。方中川芎既能活血祛瘀,又能行气开郁而止痛。因本药性温升散,故用其活血化瘀之时,常需和辛凉活血药相伍,以制其辛温之偏性。赤芍性偏凉,既可祛瘀通脉,又可制川芎温燥之性,为辅药。柴胡在本方中少量应用,取其舒肝解郁而又不伤肝阴之效。枳壳理气宽中,行气祛滞,与柴胡合用,能疏肝理气,畅达气机。两者共为佐药。四药配合,有温有凉,气血并治,共奏活血化瘀、理气止痛之功^[4~7]。现代药理实验证实,川芎、赤芍、柴胡和枳壳含生物碱、酚类苷类、皂苷类物质,具有扩张血管、增加冠状动脉血流量、降低外周血管阻力、抑制血小板粘附聚集和预防血栓形成等作用。另外,研究表明柴胡有抗炎、降低胆固醇等作用。

炎症反应在 AS 发生发展及 AS 并发症形成过程中显示了重要地位。在各种理化和生物因子作用下,血小板粘附、活化并促发聚集,继而产生多种细胞因子参与炎症反应。白细胞活化,粘附分子表达增加,介导白细胞和内皮粘附,并转入内皮下形成泡沫细胞。细胞因子 IL-6 可以诱发全身性炎症的标志物——CRP 及纤维蛋白原。多种因素相互影响,使斑块趋于不稳定,最终导致急性冠脉综合征等并发症的发生。

冠心病患者的 IL-6 水平显著高于对照组,而且不受其他传统危险因素影响^[6],在不稳定心绞痛中,CRP ≥ 3 mg/L,预测进一步冠心病事件发生敏感性为 90%,特异性为 82%^[7]。有研究者在一组中年健康女性中观察到血清 CRP 水平与颈总动脉内膜一中膜厚度有显著的相关性^[8],且 CRP 浓度与心、脑、外周动脉硬化程度相一致^[9]。在本临床实验中,我们所选患者都属于颈动脉粥样硬化患者,IL-6、CRP 升高,和健康组比较差异显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明炎症反应在心脑血管病发病中确实起到一定作用,检测此类炎症反应物对预示发病的严重程度和预后有重要意义。气血并治方组治疗后显著降低 IL-6、CRP 的含量,和治疗前比较差异显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示气血并治方可以减少炎症因子的释放。

表 4 气血并治方对颈动脉粥样硬化血症患者白细胞粘附分子表达率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	wCD11b	1CD11b	dCD11b	zCD11b
治疗组	33	77.55 $\pm$ 6.68	37.68 $\pm$ 9.40	90.24 $\pm$ 3.38	99.31 $\pm$ 0.63 ^{##}
治疗前	33	76.48 $\pm$ 6.15	33.76 $\pm$ 7.07 [△]	89.59 $\pm$ 4.42	98.67 $\pm$ 0.98 ^{**}
对照组	30	79.50 $\pm$ 6.68	40.21 $\pm$ 8.86	91.58 $\pm$ 3.09	99.57 $\pm$ 0.38 ^{##}
治疗后	30	75.75 $\pm$ 6.65 [*]	38.27 $\pm$ 7.15	90.44 $\pm$ 3.35	98.88 $\pm$ 0.79 ^{**}
健康组	25	76.53 $\pm$ 6.08	37.18 $\pm$ 8.76	90.04 $\pm$ 2.54	98.50 $\pm$ 0.96

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$;与健康组比较,## $P<0.05$,### $P<0.01$

AS 患者中粘附分子的可溶性成分血浆水平升高,因此这些粘附分子被认为是提供临床前 AS 诊断的间接分子指标^[10]。临床研究证实,老年高血压患者白细胞粘附率 CD18 的表达高于健康老年人,且随老年高血压患者病情加重而增高。中医药在降低中性粒细胞粘附率方面显示出良好作用。本实验中患者中性粒细胞 CD11b 表达率显著升高,和健康组比较差异显著($P < 0.01$),和文献报道相似。气血并治方明显降低中性粒细胞 CD11b 表达率,和治疗前比较差异显著($P < 0.01$),表明其可能参与了炎症细胞的清除过程,在阻抑炎症细胞和内皮细胞粘附方面有一定作用。另外,研究表明柴胡皂苷有抗炎和促进血浆胆固醇代谢周作用,可能也是气血并治方既降脂、活血化瘀,又改善炎症反应的物质基础。

参考文献

- 1 袁光华,张武,简文豪主编.超声诊断基础与检查规范.北京:科学技术文献出版社,2001:183.
- 2 张青萍,李泉水主编.现代超声显像鉴别诊断学.南昌:江西科学技术出版社,1999:750.

- 3 史大卓,高思华主编.中医内科辨病治疗学.北京:科学技术文献出版社,1995:8,89.
- 4 王辉武.中医百家药论荟萃.重庆:重庆出版社,1997:1.
- 5 张树生,马长武.神农本草经贯通.北京:中国医药科技出版社,1997:10.
- 6 Rifai N, Joubran R, Yu H, et al. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. Clin Chem. 1999. 45(11):1967-1973.
- 7 Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med. 1994; 331(7):417-424.
- 8 Hak AE, Stehouwer DD, Bots ML, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19(8):1986-1991.
- 9 Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? Circulation. 1999; 100(1):96-102.
- 10 Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, et al. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. Heart. 2001; 85(6):623-627.

加味疏肝理脾汤治疗腹型癫痫 26 例

钟建岳¹ 肖旭腾²

我们自 1996 年起,用自拟疏肝理脾汤治疗腹型癫痫 26 例,获得了较满意的疗效,现总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:本组 26 例均为门诊病例,其中男 12 例,女 14 例;年龄 3~14 岁,平均年龄 7.5 岁;病程 4 个月~6 年;腹痛发作最多每天 10~20 次,最少每周 1~2 次;腹痛持续时间最长为 1~2 天,最短为 5~10 分钟;脑电图检查重度不正常者 5 例,中度不正常者 12 例,轻度不正常者 9 例;出生时有窒息病史 3 例,头部外伤病史 4 例,高热惊厥病史 13 例,无明显原因者 6 例。本组病例在采用本法治疗前,有 19 例已用过多种抗癫痫西药治疗,但疗效欠佳。

1.2 临床特点及诊断标准:(1)儿童多见;(2)以剧烈腹痛为主要症状,可伴恶心、呕吐、心悸,大汗淋漓,皮肤潮红等植物神经症状;(3)症状呈发作性,每次发作表现一致,间歇期正常;(4)脑电图大多示两侧阵发性高波幅 θ 或 δ 节律,提示间脑病变;(5)抗癫痫药物治疗有效。本组病例符合冯应琨提出的腹型癫痫的诊断标准。

2 治疗方法

疏肝理脾汤组成:柴胡、枳壳、川楝子、白术、甘草各 6g,郁金、佛手、延胡索、白芍、麦芽、蒲公英各 9g,茯苓 12g。此方药量

适用于 6~8 岁儿童。随症加减:脾虚者,加党参、怀山药、陈皮;食滞者,加神曲、鸡内金、莱菔子;伴呕吐者,加法半夏、竹茹、藿香;大便秘结者,加生大黄、枳实、莱菔子;腹痛部位走窜者,加全蝎、蜈蚣;腹痛部位刺痛不移者,加桃仁、赤芍;肝火旺者,加栀子、牡丹皮。服法:前 2 周每日服 1 剂,后 2 周隔日服 1 剂,4 周为 1 个疗程,连服 3 个疗程。有效者,亦可在第 2 个疗程改为隔日服 1 剂或每周服 2 剂,坚持服药 3~6 个疗程以巩固疗效。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:近期治愈:癫痫腹痛发作及伴随症状消失,脑电图检查恢复正常,1 年以上无复发;好转:癫痫腹痛发作次数及伴随症状明显减少或减轻,脑电图检查有好转;无效:癫痫腹痛发作及症状无改善,脑电图检查无好转。

3.2 治疗结果:近期治愈 15 例,其中 3 个疗程内治愈者 7 例,3~6 个疗程内治愈者 8 例,有效 10 例;无效 1 例。总有效率为 96.15%。

4 讨论

本病属于中医的食痛、腹痛、呕吐等范畴。其病因病机较为复杂,但其发作以突然性、阵发性的腹痛为主,其病机与肝脾密切相关,故在治疗上应以疏肝理脾为大法。本方以茯苓、白术健脾渗湿;柴胡、郁金疏肝解郁;佛手、枳壳、川楝子、延胡索行气止痛;蒲公英、麦芽清肝消滞;白芍柔肝缓急;甘草补中调和诸药;全方有健脾疏肝、缓急止痛之功。由于药合病机,故能收到较为满意之疗效。

1 广东省深圳市龙岗区南岭医院,深圳市龙岗区(518114)

2 广州中医药大学第一附属医院

收稿日期:2004-02-03