

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.05.009

半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化风痰阻络证 50 例临床疗效回顾性分析

陈小敏^{1,2}, 明淑萍^{1,2,3}, 张腾^{1,2}, 丁砚兵^{1,2*}

(1. 湖北省中医院, 湖北省武汉市洪山区珞喻路 856 号; 430074; 2. 湖北省中医药研究院; 3. 湖北中医药大学第一临床学院)

摘要 目的 分析半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化风痰阻络证的临床疗效。方法 收集 2014 年 9 月至 2017 年 9 月间颈动脉粥样硬化风痰阻络型患者 100 例, 治疗组和对照组各 50 例。对照组采用阿托伐他汀钙片治疗, 每次 20 mg, 每晚 1 次口服; 治疗组在对照组基础上加用半夏白术天麻汤, 每日 1 剂, 水煎服, 两组疗程均为 6 个月。观察两组患者治疗前及治疗 3、6 个月颈动脉内-中膜厚度 (IMT)、颈动脉斑块 Crouse 积分, 检测血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 治疗 3、6 个月后判定中医临床疗效。结果 治疗 3、6 个月时, 治疗组临床疗效总有效率分别为 80.0%、90.0%, 均高于对照组的 64.0%、76.0%。两组治疗 6 个月 IMT 及 Crouse 积分与治疗前比较明显降低 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月治疗组 IMT、Crouse 积分较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。两组患者治疗 3、6 个月血清 TC、TG、LDL-C 与治疗前比较均明显降低 ($P < 0.05$)。两组治疗 6 个月较本组治疗 3 个月患者 TC、TG、LDL-C 均明显降低 ($P < 0.05$)。治疗 6 个月治疗组 TC、TG、LDL-C 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化风痰阻络证的临床疗效优于单用阿托伐他汀钙片。

关键词 半夏白术天麻汤; 颈动脉粥样硬化; 风痰阻络证; 阿托伐他汀钙片; 颈动脉内-中膜厚度; 血脂

颈动脉粥样硬化是颈部大动脉内中膜增厚引起的一系列颈部血管病变, 是脑血管疾病的病理基础^[1]。有研究表明, 风痰阻络证约占所有颈动脉粥样硬化的 36.45%^[2]。我们长期致力于脑血管疾病的诊治和预防, 近年来在颈动脉粥样硬化的诊治过程中发现, 采用半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化风痰阻络证取得较好的临床疗效, 本次回顾性分析病例 100 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准符合 2009 年中国医师协会超声医师分会颁布的《血管超声检查指南》中颈动脉粥样硬化的诊断标准^[3], 即颈动脉内-中膜厚度 (IMT) ≥ 1.0 mm 或局限性 IMT ≥ 1.5 mm。

中医辨证标准根据《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4]制定。主症: 头晕目眩、头痛如裹、手足肢体麻木; 次症: 耳鸣、恶心呕吐、胸闷、心悸、口淡、食少、烦躁、出汗。结合舌苔

(舌苔白或白腻) 脉象 (弦或弦滑), 凡具备主症加次症 3 项及以上者, 即辨证为风痰阻络证。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 年龄 40 ~ 75 岁。

1.3 排除标准

颈内动脉严重狭窄或闭塞者 (狭窄程度 $\geq 70\%$); 近 1 年有严重心脑血管疾病者; 有严重肝肾功能不全或其他系统危重疾病者; 近 3 个月服用过调脂改善动脉硬化或抗血小板聚集药物者。

1.4 一般资料

收集 2014 年 9 月至 2017 年 9 月在湖北省中医院门诊及住院部治疗颈动脉粥样硬化风痰阻络证患者 100 例临床治疗信息。50 例应用半夏白术天麻汤治疗者为治疗组, 其余 50 例为对照组。治疗组中男 27 例, 女 23 例; 年龄 40 ~ 75 岁, 平均 (57.43 $\pm$ 9.98) 岁; 体重 45 ~ 90 kg, 平均 (68.35 $\pm$ 8.97) kg; 其中高血压病 29 例, 糖尿病 18 例; 吸烟 24 例, 饮酒 19 例。对照组中男 26 例, 女 24 例; 年龄 40 ~ 75 岁, 平均 (56.63 $\pm$ 9.96) 岁; 体重 45 ~ 90 kg, 平均 (67.78 $\pm$ 7.72) kg; 其中高血

* 通讯作者: dingyanbing2013@126.com, 13886058258

压病 25 例, 糖尿病 13 例; 吸烟 21 例, 饮酒 19 例。两组间患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予基础疾病的治疗。对照组仅给予阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 批号: J63195) 20 mg, 每晚 1 次, 口服。

治疗组在对照组治疗的基础上再给予半夏白术天麻方口服, 处方: 法半夏 12 g, 白术 20 g, 天麻 10 g, 橘红 10 g, 茯苓 15 g, 炙甘草 6 g。每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服。

两组疗程均为 6 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 颈动脉情况 包括 IMT、颈动脉斑块的 Crouse 积分^[9]。检查仪器选择美国 GE 公司生产的 Vivid 7 超声诊断仪器, 超声探头选择 7.5 MHz 高频超声探头。患者取仰卧位, 充分暴露颈部, 显示颈动脉, 在颈动脉颅外段处开始扫查一侧颈动脉, 选择二维超声模式, 采用纵切面及横切面方式扫查患者颈动脉至颈动脉分叉处, 测量 IMT, 计算颈动脉斑块的 Crouse 积分。分别于治疗前及治疗 3、6 个月各检查 1 次。

2.2.2 血脂检测 分别于治疗前及治疗 3、6 个月检测血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

2.2.3 安全性观察 在治疗前后对患者分别进行血、尿、粪常规, 肝肾功能及心电图检查, 并观察患者在治疗过程中有无不良反应。

2.3 临床疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10] 中的疗效评定标准, 临床痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 中医证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效: 临床症状、体征明显改善, 中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$ 。有效: 临床症状、体征均有好转, 中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ 。无效: 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 中医证候积分减少 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本的 Mann-Whitney 秩和检验, 治疗前后组内比较采用配对资料的 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料采用 χ^2

检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者中医临床疗效比较

表 1 示, 治疗 3、6 个月时, 两组中医临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

表 1 两组颈动脉粥样硬化风痰阻络证患者治疗 3、6 个月中医临床疗效比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	例数	临床痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
治疗组	治疗 3 个月	50	15	14	11	10	80.0
	治疗 6 个月	50	19	15	11	5	90.0
对照组	治疗 3 个月	50	12	12	8	18	64.0
	治疗 6 个月	50	14	12	12	12	76.0

3.2 两组患者治疗前后不同时间 IMT、Crouse 积分比较

表 2 示, 两组患者治疗前 IMT、Crouse 积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗 3 个月时 IMT 及 Crouse 积分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗 6 个月时 IMT 及 Crouse 积分与治疗前比较明显降低 ($P < 0.05$); 两组治疗后 6 个月与治疗前 3 个月的 IMT 及颈动脉斑块的 Crouse 积分比较无明显变化 ($P > 0.05$)。两组患者 IMT、Crouse 积分治疗后组间比较, 治疗 3 个月时比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 6 个月时治疗组较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

表 2 两组颈动脉粥样硬化风痰阻络证患者治疗前后不同时间 IMT、Crouse 积分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	治疗时间	例数	IMT (mm)	Crouse 积分
治疗组	治疗前	50	1.32 ± 0.08	6.54 ± 2.17
	治疗 3 个月	50	1.31 ± 0.09	6.23 ± 1.89
	治疗 6 个月	50	1.03 ± 0.10 * Δ	5.18 ± 3.24 * Δ
对照组	治疗前	50	1.31 ± 0.08	6.53 ± 2.14
	治疗 3 个月	50	1.30 ± 0.09	6.34 ± 1.92
	治疗 6 个月	50	1.19 ± 0.07 * Δ	5.36 ± 3.02 * Δ

注: IMT, 内中膜厚度; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后不同时间血脂水平比较

表 3 示, 两组患者治疗前 TC、TG、LDL-C 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗 3 个月及 6 个月时患者 TC、TG、LDL-C 与治疗前比较均明显降低 ($P < 0.05$)。两组治疗 6 个月较治疗 3 个月时患者 TC、TG、LDL-C 水平均明显降低 ($P < 0.05$)。两组患者 TC、TG、LDL-C 治疗后组间比较, 治疗 3 个月组间比较差异无统计学

表 3 两组颈动脉粥样硬化风痰阻络证患者治疗前后不同时间血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗时间	例数	TC	TG	LDL-C
治疗组	治疗前	50	6.32 ± 0.57	3.35 ± 0.85	4.32 ± 0.59
	治疗 3 个月	50	5.23 ± 0.64*	2.50 ± 0.53*	3.37 ± 0.56*
	治疗 6 个月	50	3.47 ± 0.40* ^{△▲}	1.81 ± 0.31* ^{△▲}	1.98 ± 0.25* ^{△▲}
对照组	治疗前	50	6.21 ± 0.57	3.30 ± 0.82	4.22 ± 0.58
	治疗 3 个月	50	5.27 ± 0.65*	2.63 ± 0.67*	3.56 ± 0.54*
	治疗 6 个月	50	4.24 ± 0.58* ^{△▲}	2.22 ± 0.70* ^{△▲}	2.52 ± 0.42* ^{△▲}

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, 与本组治疗 3 个月比较, $\Delta P < 0.05$, 与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.05$

意义 ($P > 0.05$), 治疗 6 个月治疗组各指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 安全性观察

治疗 3 个月治疗组 2 例、对照组 3 例患者出现丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 异常升高, 未超出正常值 2 倍, 考虑与阿托伐他汀钙片代谢相关, 动态观察肝功能情况, 患者指标渐渐恢复正常范围; 治疗 6 个月患者血、尿、粪常规, 肝肾功能及心电图检查无明显变化。治疗过程中对照组部分患者出现口干、便秘等情况, 整个治疗过程中两组患者均未见严重不良反应。

4 讨论

颈动脉粥样硬化是一种由多种因素引起的慢性炎症改变, 病变最早起于动脉内膜, 由于血浆脂质水平升高促使大量脂质, 尤其是胆固醇进入动脉壁, 沉积于局部, 引起巨噬细胞和中膜的平滑肌细胞聚集, 吞噬脂质形成泡沫细胞, 脂质成分中的低密度脂蛋白 (LDL) 被氧化后形成氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL), ox-LDL 可通过细胞膜上的清道夫受体介导进入巨噬细胞, 造成细胞内脂质大量积聚, 促使泡沫细胞形成, 加速动脉粥样硬化的发生^[6]。血浆脂质水平升高同时刺激管壁间质平滑肌细胞增生和胶原纤维增多, 使动脉内膜增厚, 最终脂纹和斑块形成, 随着病情进展加重, 内-中膜进一步增厚, 斑块逐渐增大, 引起血管壁变硬、弹性变差, 管腔狭窄、闭塞及斑块脱落, 引起一系列的继发性病变, 主要表现在脑血管方面^[7-8]。

我们认为, “痰浊”是颈动脉粥样硬化斑块发生发展的关键病理因素, 故选用治疗风痰最具代表性的半夏白术天麻汤。半夏白术天麻汤在《脾胃论》和《医学心悟》中均有记载, 本研究治疗组方剂是由《医学心悟》中半夏白术天麻汤化裁而来。《医学心悟》云“湿痰壅遏者, 书云, 头旋眼花, 非天麻、半夏不除是也, 半夏白术天麻汤主

之。”方中半夏燥湿化痰、降逆和胃, 为治痰要药; 天麻平肝潜阳, 以熄肝风, 为治风要药, 二味共为君药。因脾为生痰之源, 故用白术健脾燥湿, 茯苓健脾利湿, 使脾旺健运, 湿去痰消; 橘红理气化痰, 与半夏相伍, 又可降逆和胃, 使痰消浊降。三味共为臣药。诸药相合, 使风熄痰消, 诸症自已, 为治风痰之代表方^[9]。

现代药理学研究表明, 半夏有明显的抗炎和降血脂作用, 降低 TC、LDL-C, 延缓动脉粥样硬化的形成^[10-11]。天麻通过多种机制起到抗炎、抗自由基, 改善微循环障碍, 阻止血栓形成来改善动脉粥样硬化^[12]。白术内酯 I 具有与紫杉醇一样的抗炎特性, 主要作用于白细胞膜及 Toll 样受体 4 (TLR4) 受体^[13]。茯苓皮三萜甲醇液对超氧阴离子自由基、羟自由基和过氧化氢 (H_2O_2) 等多种氧自由基均有不同程度的抑制作用, 可保护细胞膜, 防止细胞内容物外流; 茯苓皮三萜对毛细血管渗出等急性、亚急性炎症有明显的抑制作用^[14]。化橘红有效单体柚皮苷具有抗炎活性, 且促进炎症的消退, 总黄酮有明显抗氧化性^[15-16]。已有临床研究表明, 半夏白术天麻汤可明显改善颈动脉粥样硬化患者的临床症状, 特别是在缩小 IMT, 缩小斑块体积方面有一定疗效^[17]。

本研究在临床治疗动脉粥样硬化风痰阻络证患者中, 使用半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片的中西医结合治疗方法, 在治疗 6 个月后可明显降低 IMT、Crouse 积分和血脂水平, 疗效显著。

参考文献

- [1] 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): 572-576.
- [2] 夏伟, 张哲, 王建华, 等. 动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期中医证型分布规律研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42 (3): 472-474.
- [3] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南 [J].

中华超声影像学杂志, 2009, 18(10): 918-920.

④ 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-105.

⑤ CROUSE JR, HARPOLD GH, KAHL FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound [J]. Stroke, 1986, 17(2): 270-275.

⑥ 李甘也, 莱茂德. 病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 158.

⑦ 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 267.

⑧ 杨先梅. 动脉粥样硬化的发病机制研究 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(18): 2871-2872.

⑨ 谢鸣. 方剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 418.

⑩ 龚道锋, 王甫成, 纪东汉, 等. 中药半夏化学成分及其药理、毒理活性研究进展 [J]. 长江大学学报(自科版), 2015, 12(18): 77-79.

⑪ 王志强, 李炳超. 半夏药理作用研究进展 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38(1): 65-67.

⑫ 李红月, 孙志伟, 王淑琴. 天麻素在神经系统的药理作用研究概况 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(11): 1047-1049.

⑬ 陈晓萍, 张长林. 白术不同化学成分的药理作用研究概况 [J]. 中医药信息, 2011, 28(2): 124-126.

⑭ 梁学清, 李丹丹, 黄忠威. 茯苓药理作用研究进展 [J]. 河南科技大学学报(医学版), 2012, 30(2): 154-156.

⑮ 王文渊, 韩立路, 张芸兰, 等. 橘皮柠檬烯的研究与应用进展 [J]. 精细与专用化学品, 2012, 20(5): 46-50.

⑯ 王艳慧. 化橘红的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(6): 1076-1080.

⑰ 王琴, 朱浩, 王璇, 等. 半夏白术天麻汤治疗颈动脉粥样硬化斑块疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(3): 1752-1753.

Retrospective Analysis of Clinical Efficacy of *Banxia Baizhu Tianma Decoction* (半夏白术天麻汤) Combined with Atorvastatin Calcium Tablets in the Treatment of 50 Cases of Carotid Atherosclerosis with Wind Phlegm Obstructing Collateral Syndrome

CHEN Xiaomin^{1,2}, MING Shuping^{1,2,3}, ZHANG Teng^{1,2}, DING Yanbing^{1,2}

(1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074; 2. Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine; 3. The First Clinical College of Hubei University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To analyze clinical efficacy of *Banxia Baizhu Tianma Decoction* (半夏白术天麻汤) combined with atorvastatin calcium tablets in the treatment of carotid atherosclerosis with wind phlegm obstructing collateral syndrome. **Methods** Data of 100 patients of carotid atherosclerosis with wind phlegm obstructing collateral syndrome during September 2014 to September 2017 were divided into treatment group and control group, with 50 cases in each group. The control group was given atorvastatin calcium tablets, 20 mg each time, for oral administration once in the evening. The treatment group was added *Banxia Baizhu Tianma Decoction*, 1 dose each day. Treatment course of both groups was 6 months. The carotid artery intima-media thickness (IMT), carotid plaques in the Crouse of integral of both groups were observed before treatment, 3 and 6 months after treatment. Meanwhile, serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected, and the clinical efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) was determined after 3 and 6 months treatment. **Results** The clinical total effective rate in the treatment group after 3 and 6 months' treatment was 80.0% and 90.0% respectively, which was higher than 64.0% and 76.0% in the control group. The IMT and Crouse integral of both groups after 6 months' treatment were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After 6 months' treatment, the IMT and Crouse integral in the treatment group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The TC, TG, LDL-C of both groups after 3 and 6 months' treatment were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). The serum TC, TG, LDL-C of both groups after 6 months' treatment were significantly lower than those after 3 months' treatment ($P < 0.05$). After 6 months' treatment, TC, TG, LDL-C of the treatment group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of *Banxia Baizhu Tianma Decoction* combined with atorvastatin calcium tablets in the treatment of carotid atherosclerosis with wind phlegm obstructing collateral syndrome was better than single use of atorvastatin calcium tablets.

Keywords *Banxia Baizhu Tianma Decoction* (半夏白术天麻汤); carotid atherosclerosis; wind phlegm obstructing collateral syndrome; atorvastatin calcium tablets; carotid artery intima-media thickness; blood lipid

(收稿日期: 2018-08-07; 修回日期: 2018-10-15)

编辑: 叶 晨