

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.19.011

# 内消软脉汤 2 号治疗颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证的实用性随机对照研究

李贺<sup>1,2</sup>, 吴圣贤<sup>1</sup>, 姬寒蕊<sup>1</sup>, 樊钦华<sup>1</sup>, 石乃欣<sup>1</sup>, 杜雅薇<sup>1</sup>, 高树彪<sup>1</sup>✉



1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 山东中医药大学第一临床医学院

**[摘要]** **目的** 评价内消软脉汤 2 号及其联合他汀类药物治疗颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证的有效性及安全性。**方法** 采用实用性随机对照方法, 纳入颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证患者 36 例, 随机分为治疗组与对照组各 18 例。治疗组给予内消软脉汤 2 号颗粒剂, 每日 1 剂分 2 次冲服; 对照组在治疗组的基础上同时给予阿托伐他汀钙片口服, 每次 20 mg, 每日 1 次。两组均连续治疗 24 周。治疗前后检测两组患者颈动脉最大斑块的横切厚度、斑块面积, 计算颈动脉狭窄率并评价临床疗效; 检测血脂 [包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)], 检测安全性指标肝功能 [包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)], 肾功能 [包括血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Cr)] 并记录不良事件发生情况。**结果** 治疗组临床疗效有效率为 66.67% (12 例/18 例), 对照组为 77.78% (14 例/18 例), 对照组较治疗组提高但两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后两组最大斑块横切厚度均较本组治疗前下降 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后颈动脉最大斑块面积、颈动脉狭窄率、LDL-C、TG、TC、HDL-C、ALT、BUN 及 Cr 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后对照组 AST 水平较治疗前升高 ( $P<0.05$ )。两组患者在用药期间均未发生不良事件。**结论** 内消软脉汤 2 号及其联合他汀类药物治疗均可有效降低颈动脉粥样硬化斑块的厚度, 但联合他汀类药物治疗可能会导致 AST 升高。**[关键词]** 颈动脉粥样硬化; 斑块; 痰核; 内消软脉汤; 实用性随机对照试验

以颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 为病理基础的脑血管病是严重危害人类健康的疾病<sup>[1-2]</sup>。颈动脉粥样硬化斑块 (简称“颈动脉斑块”) 一旦形成, 绝大多数不可逆转, 其导致的颈动脉狭窄与缺血性脑卒中的风险和严重程度直接相关<sup>[3-4]</sup>, 约 45%~50% 的缺血性脑卒中是由颈动脉斑块引起的狭窄或脱落所致<sup>[1-2]</sup>, 这也是缺血性脑卒中最重要致死、致残原因<sup>[5-6]</sup>。目前, 颈动脉斑块的强化标准化药物治疗 (optimal medical therapy, OMT) 正在受到越来越多的关注<sup>[7-8]</sup>。OMT 的核心药物是他汀类药物, 其消退斑块主要依赖于强大的降脂作用, 但部分患者始终存在他汀类药物抵抗<sup>[9-11]</sup>、肌毒性及血糖升高等不良反

应<sup>[12]</sup>。此外, 部分血脂正常的人群也存在颈动脉斑块<sup>[13]</sup>, 而对于颈动脉狭窄在 50% 以下且无缺血性脑卒中的血脂正常者, 并无足够的证据证明使用他汀类药物能够临床获益<sup>[14]</sup>。

既往研究<sup>[15-16]</sup>表明, 与单纯他汀类药物相比, 化痰类中药合并他汀类药物可进一步提高疗效。内消软脉汤是我们在“脉生痰核”理论<sup>[17]</sup>指导下, 以化痰散结为主要治法组建的方剂, 前期随机双盲对照试验证实该方可使颈动脉斑块横切厚度平均下降 11.48%<sup>[18]</sup>。经临床反复实践, 基于内消软脉汤的核心用药机理, 我们化裁出用药更少、价格更低的内消软脉汤 2 号。本研究采用实用性随机对照试验方法, 观察单用内消软脉汤 2 号及内消软脉汤 2 号合并他汀类药物两种治疗方案的有效性与安全性, 以期临床中医药治疗颈动脉斑块提供更多依据。本研究已通过北京中医药大学东直门医院

**基金项目:** 国家科技重大专项重大新药创制项目 (2017ZX09304019)

✉ 通讯作者: gshb3176@126.com, 15810035728

医学伦理委员会审批（项目批准号：2020DZMEC-132-02）。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

颈动脉斑块的诊断标准参照《中国脑卒中血管超声检查指南》<sup>[19]</sup>制定：当颈动脉内中膜厚度（IMT） $\geq 1.5$  mm，局部隆起凸出于血管腔内，或局限性内膜增厚高于周边IMT的50%时，可定义为颈动脉斑块形成。

中医诊断及辨证标准参照《中药治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验设计与评价技术规范（2021版）》<sup>[20]</sup>中颈动脉粥样硬化痰瘀互结证诊断及辨证标准。主症：面色晦暗，眩晕，头昏；次症：胸闷，恶心，食少，多寐；舌脉：舌暗，苔白腻，或舌质淡红、边有瘀点，脉弦涩。具备上述主症+次症1或2项，参考舌脉，即可诊断。

### 1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准；2) 彩色多普勒超声确诊存在斑块且无溃疡斑块；3) 年龄40~85岁，性别不限；4) 能坚持长期服药；5) 颈动脉狭窄率 $<50\%$ ；6) 无颈动脉内膜剥脱术（CEA）和颈动脉支架成形术（CAS）指征；7) 患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

1) 合并心脑血管疾病并处于急性期；2) 既往脑出血病史；3) 合并活动性溃疡及有出血倾向，长期服用抗凝药物如华法林及双重抗血小板药物；4) 合并严重的心律失常、房颤、心力衰竭；5) 合并严重肝功能损伤（包括血清蛋白、血清酶等指标高于正常值上限1.5倍以上）、肾功能损伤[肌酐（Cr）高于正常值]，合并造血系统、内分泌系统、呼吸系统原发性疾病；6) 妊娠或哺乳期妇女，或近期有妊娠计划的妇女；7) 过敏体质；8) 合并任何其他严重的威胁生命的疾病，不能完成24周治疗；9) 精神障碍；10) 近4周内参加过其他药物临床试验。

### 1.4 脱落标准

1) 研究中出现过敏反应或不良事件，经研究者判断不适合继续服用研究药物；2) 受试者所患其他疾病发生变化；3) 受试者依从性较差，未使用研究药物或未按期进行检查，研究者认为影响研究药物有效性和安全性评价判断；4) 受试者要求退出研究；5) 不明原因失访。

### 1.5 一般资料

观察病例来自2021年1月21日—9月30日北京中医药大学东直门医院脑病二科门诊，采用实用性随机对照试验方法，根据前期临床观察结果进行样本量估算。在前期的临床实践中发现，内消软脉汤2号联用他汀类药物可以使颈动脉斑块横切厚度平均降低12%~25%，单独使用内消软脉汤2号可以使颈动脉狭窄斑块横切厚度平均降低8%~15%，据此进行差异性设计， $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.20$ ，考虑10%的脱落率，根据样本量计算公式<sup>[21]</sup>计算，两组共需纳入受试者36例。采用区组随机化方法，借助SAS 9.4统计软件，给定种子数，产生36例（治疗组和对照组）受试者所接受处理的随机安排，即列出流水号为01—36所对应的治疗分配（随机编码表）。

本研究共纳入受试者36例，其中治疗组和对照组各18例。治疗组中男性9例，女性9例；年龄45~68岁，平均（58.89 $\pm$ 10.72）岁；病程7个月~11年，平均（52.3 $\pm$ 47.1）个月；斑块分型<sup>[19]</sup>：软斑6例，混合斑6例，硬斑6例。对照组中男性11例，女性7例；年龄42~85岁，平均（58.61 $\pm$ 6.10）岁；病程8个月~18年，平均（54.1 $\pm$ 46.6）个月；斑块分型：软斑6例，混合斑5例，硬斑7例。两组患者基线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

治疗组给予内消软脉汤2号颗粒剂（由北京康仁堂药业有限公司提供）口服，药物组成：灵芝30 g，玄参15 g，丹参15 g，黄连9 g，浙贝母9 g，生牡蛎9 g，当归9 g，制乳香9 g，制没药9 g。每日1剂，水冲服，每日2次，早、晚饭后温服。

对照组在给予内消软脉汤2号颗粒剂口服的同时，给予阿托伐他汀钙片（每片20 mg，乐普制药生产，国药准字：H20133127）口服，每次20 mg，每日1次。

两组患者均连续治疗24周。治疗期间对两组患者其他合并用药无限制，对所使用的任何药物均详细记录并加以说明。

### 2.2 观察指标和方法

2.2.1 主要疗效指标 治疗前后采用多普勒超声测量两组患者最大斑块横切厚度作为主要疗效指标。本研究的所有颈动脉超声检查均在北京中医药

大学东直门医院超声科实施，由同一名具备正高级职称的医师使用同一台型号为 PHILIPS EPIQ7 的超声设备进行操作与记录。操作时使用课题组为本试验所设计的带有刻度的颈部矫形装置（装置示例附图请扫描本文二维码获取），每次检测时嘱患者平卧，初次检查时将装置放置于患者头部正上方，记录患者头向检查对侧偏转的角度，待同一名患者复诊时，使用本装置使患者头偏转角度与前次一致，以减少测量误差。此外，为避免超声测量的人为误差，本研究对超声医师进行设盲。

2.2.2 次要疗效指标 1) 治疗前后采用多普勒超声检测颈动脉最大斑块面积，计算颈动脉管腔狭窄率，狭窄率=（原始管腔直径-残存管腔直径）/原始管腔直径×100%。2) 治疗前后检测血脂水平，晨起空腹采集静脉血，采用 BK-200 全自动生化分析仪检测血清总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。

2.2.3 安全性指标 治疗前后检测肝功能〔包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）〕、肾功能〔包括血尿素氮（BUN）、Cr〕。治疗过程若出现不良事件则随时进行记录。

2.3 疗效判定标准

参照《中药治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验设计与评价技术规范（2021 版）》<sup>[20]</sup> 制定，以治疗前后最大斑块横切厚度是否减少为依据。有效：最大斑块横切厚度较治疗前有减少；无效：最大斑块横切厚度较治疗前未减少或厚度增加。有效率（%）=有效例数/总例数×100%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计数资料

以例（%）表示，比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料服从正态分布时用  $(\bar{x} \pm s)$  表示，比较采用  $t$  检验；不服从正态分布时则用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示，比较采用非参数秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 18 例，有效 12 例，无效 6 例，有效率为 66.67%；对照组 18 例，有效 14 例，无效 4 例，有效率为 77.78%，两组有效率比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

3.2 两组患者治疗前后颈动脉最大斑块横切厚度比较

表 1 示，两组患者治疗前颈动脉最大斑块横切厚度比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后两组患者的颈动脉最大斑块横切厚度均较本组治疗前明显下降（ $P < 0.05$ ）。两组最大斑块横切厚度治疗前后差值组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

3.3 两组患者治疗前后颈动脉最大斑块面积比较

表 2 示，两组患者治疗前后颈动脉最大斑块面积组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。与本组治疗前比较，治疗后两组患者颈动脉最大斑块面积差异亦无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。两组颈动脉最大斑块面积治疗前后差值组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

3.4 两组患者治疗前后颈动脉狭窄率比较

表 3 示，两组患者治疗前颈动脉狭窄率组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。与本组治疗前比较，治疗后两组患者颈动脉狭窄率比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。两组患者颈动脉狭窄率治疗前后差值比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表 1 两组颈动脉粥样硬化斑块瘀瘀互结证患者治疗前后颈动脉最大斑块横切厚度比较 [mm,  $\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 组别      | 例数 | 治疗前               | 治疗后               | $t/Z$ 值 | $P$ 值 | 治疗前后差值     |
|---------|----|-------------------|-------------------|---------|-------|------------|
| 治疗组     | 18 | 2.97±0.82         | 2.65±0.90         | 2.454   | 0.025 | -0.32±0.55 |
| 对照组     | 18 | 2.15 (1.69, 2.60) | 1.96 (1.50, 2.67) | -2.535  | 0.011 | -0.47±0.95 |
| $t/Z$ 值 |    |                   |                   |         |       | -1.141     |
| $P$ 值   |    |                   |                   |         |       | 0.254      |

表 2 两组颈动脉粥样硬化斑块瘀瘀互结证患者治疗前后颈动脉最大斑块面积比较 [mm<sup>2</sup>,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 组别      | 例数 | 治疗前                  | 治疗后                  | $t/Z$ 值 | $P$ 值 | 治疗前后差值             |
|---------|----|----------------------|----------------------|---------|-------|--------------------|
| 治疗组     | 18 | 14.84 (11.16, 43.88) | 14.32 (9.75, 44.00)  | -0.909  | 0.363 | 0.25 (-6.54, 1.80) |
| 对照组     | 18 | 27.15 (17.84, 44.59) | 33.70 (13.89, 46.89) | 0.000   | 1.000 | 1.44 (-4.82, 7.79) |
| $t/Z$ 值 |    |                      |                      |         |       | -0.672             |
| $P$ 值   |    |                      |                      |         |       | 0.502              |

表3 两组颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证患者治疗前后颈动脉狭窄率比较 (%) ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 治疗前         | 治疗后         | t/Z 值 | P 值   | 治疗前后差值     |
|-------|----|-------------|-------------|-------|-------|------------|
| 治疗组   | 18 | 36.70±13.10 | 35.52±15.85 | 0.216 | 0.296 | -1.18±6.75 |
| 对照组   | 18 | 27.23±8.37  | 25.52±8.08  | 1.094 | 0.541 | -1.70±5.61 |
| t/Z 值 |    |             |             |       |       | 0.216      |
| P 值   |    |             |             |       |       | 0.831      |

### 3.5 两组患者治疗前后血脂指标比较

表4示,两组患者治疗前后 LDL-C、HDL-C、TC、TG 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表4 两组颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证患者  
治疗前后血脂指标比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | TG        | TC        | HDL-C     | LDL-C     |
|-----|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗组 | 治疗前 | 18 | 1.38±0.72 | 4.46±0.87 | 1.41±0.48 | 2.48±0.69 |
|     | 治疗后 | 18 | 1.17±0.54 | 4.29±0.83 | 1.47±0.47 | 2.40±0.65 |
| 对照组 | 治疗前 | 18 | 1.33±0.71 | 5.00±1.53 | 1.44±0.08 | 3.01±1.25 |
|     | 治疗后 | 18 | 1.55±0.57 | 4.45±1.40 | 1.45±0.18 | 2.49±1.13 |

注: TG, 甘油三酯; TC, 总胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

### 3.6 两组患者治疗前后肝功能、肾功能指标比较

表5示,两组患者治疗前 ALT、AST、BUN、Cr 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比较,治疗后两组 ALT、BUN、Cr 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 对照组 AST 水平升高 ( $P<0.05$ )。

### 3.7 两组患者合并用药与不良事件发生情况

两组合并用药者共8例,治疗组4例(包括合并服用雷贝拉唑1例、奥氮平2例、劳拉西泮1例),对照组4例(包括合并服用拜新同1例、压氏达1例、康复新液1例、耳聋左慈丸1例),经研究者分析判断均不影响本研究所用研究药物有效性和安全性的评价。两组患者在用药期间均未发生不良事件,部分患者 ALT、AST 有所升高,但均未超过正常范围且患者并无不适症状,故不作为不良事件。

## 4 讨论

颈动脉斑块病因、临床表现、并发症等特征描述散见于中医学“眩晕”“头痛”“中风”等记

载<sup>[20]</sup>。随着科技的发展、膳食结构的改变,越来越多有症状或无症状的颈动脉斑块患者被筛查出来。我们认为,CAS 病位在脉,与脾相关,病因多始于“痰”,且导致动脉粥样硬化的“痰”不同于一般的“无形之痰”,而是属于“痰核”范畴<sup>[17]</sup>。不同于“痰邪”概念,痰核是一种“有形之痰”,视知其形、触知其质。早在金元时期,朱震亨便在《丹溪心法》中提出“人身上中下有块者,皆痰也”,“结核或在项、在颈、在臂、在身皮里膜外,不红不肿不硬不作痛,多是痰注作核不散”。由此可见,痰核是由停滞于体内而未排出的实质性的痰引起的一种中医病证。痰无处不到,若痰已成,可流于全身并形成痰核,动脉粥样硬化即痰核结于血脉所致,即“脉生痰核”<sup>[22]</sup>。津液与血液皆由水谷所化,运行于脉中,津液壅滞则血运亦不通畅,痰为津液壅滞,故痰核一旦形成,易影响血液运行而又夹杂瘀血等病理产物,最终形成斑块。

我们根据痰核发生发展的过程,并对应多普勒超声下所见影像变化,将颈动脉斑块分为痰核始生期(内中膜增厚期)、痰核已成期(稳定斑块期)、痰核坚化期(斑块钙化期)、痰核毒化期(斑块破溃期)、痰核腐化期(斑块溃疡期)、痰核复生期(再狭窄期)共六期<sup>[23-24]</sup>。其中痰核已成期(稳定斑块期)是决定疾病走向的重要阶段,其主要病机为痰瘀互结,如失治误治,则痰核不断增大,甚至导致脉道闭塞;或酿热生毒,腐筋伤脉<sup>[23]</sup>,引发中风等疾病。针对该期宿痰失道兼有血瘀的核心病机,以痰瘀互结为主的证候特点<sup>[17,25]</sup>,治疗应以化痰散结为主、化瘀清热为辅,故本研究应用内消软脉汤2号以及内消软脉汤2号合并阿托伐他汀钙片

表5 两组颈动脉粥样硬化斑块痰瘀互结证患者治疗前后肝功能、肾功能指标比较 [ $\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 组别  | 时间  | 例数 | ALT/U·L <sup>-1</sup> | AST/U·L <sup>-1</sup>              | BUN/mmol·L <sup>-1</sup> | Cr/mmol·L <sup>-1</sup> |
|-----|-----|----|-----------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 18 | 18.80 (15.95, 31.25)  | 24.74±4.87                         | 5.50 (4.30, 6.93)        | 53.25 (47.00, 75.03)    |
|     | 治疗后 | 18 | 18.90 (13.50, 31.05)  | 24.80±5.61                         | 4.91 (4.12, 6.02)        | 66.50 (50.05, 74.92)    |
| 对照组 | 治疗前 | 18 | 19.30 (10.50, 27.70)  | 22.70 (18.00, 28.40)               | 4.97±0.46                | 57.12±7.41              |
|     | 治疗后 | 18 | 34.40 (15.70, 40.20)  | 29.40 (24.90, 47.10) <sup>a)</sup> | 5.08±0.61                | 59.58±13.26             |

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; BUN, 尿素氮; Cr, 肌酐。

a) 与本组治疗前比较,  $P<0.05$ 。

进行治疗并进行疗效对比,以为临床治疗提供循证依据。

内消软脉汤2号方中重用灵芝为君药,取其行气化痰之功效,同时健脾益气、扶助正气,助脾胃运化,以绝生痰之源;以生牡蛎、浙贝母、玄参为臣,以清热化痰、软坚散结,辅助君药化痰散结;痰核病位在脉,易阻碍气机、血行,致瘀血形成,痰核日久,易化热生毒,毒邪一旦形成,易腐筋伤脉,导致脉壁受损,最终形成痰、瘀、毒胶着之势,故佐以丹参、当归、乳香、没药以活血化痰散结,以黄连清热解毒。全方配伍得当,寒温并用,共奏化痰散结之效。

与西药治疗相比,中药治疗具有辨证复杂、一人一方的特点,在进行中药复方的随机对照试验研究时,安慰剂与盲法较难真正实现,且对于慢性病来说,受试者长期治疗的依从性较差。故本研究采用实用性随机对照试验的方法,最大限度地还原中医药治疗的真实环境,与随机对照试验相比其结论更具外推性。本研究共纳入36例颈动脉斑块患者,其中治疗组与对照组各4例存在合并用药,但经分析所服药物对研究结果的判定无影响。质控方面,为克服实用性研究本身严谨性不足的缺陷,本研究通过随机的方式以减少选择偏倚,确保不出现失访病例,同时通过同一位高级职称的超声医师使用同一台机器进行治疗前后的斑块检测,并对超声医师进行设盲,以尽可能减少斑块检测误差以及测量偏倚。

本研究结果显示,治疗后研究主要疗效指标即两组患者的最大斑块横切厚度均明显下降,可见内消软脉汤2号治疗颈动脉斑块具有相对可靠的疗效,所以对于颈动脉斑块的人群,尤其是血脂没有显著升高或他汀类药物不耐受者,该方将是较好的治疗选择之一。本研究中内消软脉汤2号合并阿托伐他汀钙片治疗后会使得AST上升,但仍未超出正常范围,故对于颈动脉斑块患者需仔细评估风险与收益,对于肝功能明显异常或不耐受他汀类药物的患者需要慎用。本研究中由于入组前多数患者的LDL-C水平无显著升高,且部分患者入组前长期服用降脂药,同时治疗周期较短,这些均可能影响药物降脂及消退斑块的效果,导致两组患者治疗前后血脂各指标均未产生明显变化,同时这一结果也提示对于长疗程用药的效果,以及强化他汀类药物合并中药是否会对血脂显著升高的颈动脉斑块患者产生更好的疗效,尚需进一步研究。

总之,本研究为内消软脉汤2号治疗颈动脉斑

块提供了临床证据,同时评估了在中药基础上加用他汀类药物的优势与不足,可帮助临床应用本方剂时进行更合理的选择。由于本研究是一个探索性的试验,同时因筛查患者多居住于外地、部分患者无法停用他汀类药物等因素,导致研究样本量较小以及观察时间较短等不足。此外,本研究的次要疗效指标颈动脉最大斑块面积及颈动脉狭窄率治疗后均未见明显改善,其原因亦有待后期扩大样本量并增加治疗周期进行研究。

## 参考文献

- [1] LI F, YANG L, YANG R, et al. Ischemic stroke in young adults of northern China: characteristics and risk factors for recurrence[J]. Eur Neurol, 2017, 77(3/4): 115-122.
- [2] LI Z, JIANG Y, LI H, et al. China's response to the rising stroke burden[J]. BMJ, 2019, 28(364): 1879. doi: 10.1136/bmj.1879.
- [3] 闻迪. 脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(15): 110-111.
- [4] 刘丽华. 彩超检查颈动脉斑块和狭窄与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(18): 75-76.
- [5] ZHOU M, WANG H, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2016, 387(10015): 251-272.
- [6] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [7] 陈大伟, 石进. 再论无症状性颈动脉狭窄的血管内治疗[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(12): 1233-1235.
- [8] SPENCE JD, NAYLOR AR. Endarterectomy, stenting, or neither for asymptomatic carotid-artery stenosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(11): 1087-1088.
- [9] TIWARI V, KHOKHAR M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 741(2014): 156-170.
- [10] REINER Z. Resistance and intolerance to statins[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(10): 1057-1066.
- [11] ZHAO SP, YU BL, PENG DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 707-712.
- [12] 陈焱, 李清. 他汀类药物诱导的肌毒性与临床合理用

- 药[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(10): 964-969.
- [13] 李艳, 张宝琴, 吕丽敏. 体检人群血脂水平与动脉粥样硬化的关系探究[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(11): 1723-1724.
- [14] 周华东, 王延江, 张猛. 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.
- [15] 刘欣燕, 杨延龙, 顾秦五凤, 等. 化痰通络汤对颈动脉粥样硬化患者血管内皮功能及斑块稳定的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(35): 3925-3929.
- [16] 郭凯航, 东潇博, 郭蓉娟. 化痰活血法联合常规西医治疗颈动脉粥样硬化疗效的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2762-2768.
- [17] 吴圣贤, 何芳, 武荣荣. 以“脉生痰核”理论指导动脉粥样硬化研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 262-264.
- [18] 苏文全, 武荣荣, 高树彪, 等. 内消软脉汤治疗颈动脉粥样硬化斑块的随机、双盲、安慰剂平行对照研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6233-6237.
- [19] 华扬, 惠晶晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. 中华医学超声杂志, 2015, 12(8): 599-610.
- [20] 中华中医药学会. 中药治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验设计与评价技术规范(2021 版)[EB/OL]. (2021-02-25)[2022-03-01]. www.cacm.org.cn/2021/02/25/11904.
- [21] 吴圣贤, 王成祥. 临床研究样本含量估算[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 30.
- [22] 杜雅薇, 吴圣贤. 从“痰核”论治动脉粥样硬化稳定斑块[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1153-1155.
- [23] 王可彬, 马莲, 吴圣贤. 从“毒损脉络”论治动脉粥样硬化易损斑块[J]. 中医药学报, 2018, 46(5): 5-7.
- [24] 苏文全, 杜雅薇, 吴圣贤. 吴圣贤分期论治易损斑块经验[J]. 中医学报, 2020, 35(3): 600-603.
- [25] 苏文全, 吴圣贤, 杜雅薇. 从“脉生痰核”论治动脉粥样硬化[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1617-1620.

## **Neixiao Ruanmai Decoction II (内消软脉汤 2 号, NRD- II) in the Treatment of Carotid Atherosclerosis Plaque with Binding of Phlegm and Stasis Syndrome: A Pragmatic Randomized Controlled Trial**

LI He<sup>1,2</sup>, WU Shengxian<sup>1</sup>, JI Hanrui<sup>1</sup>, FAN Qinhu<sup>1</sup>, SHI Naixin<sup>1</sup>, DU Yawei<sup>1</sup>, GAO Shubiao<sup>1</sup>

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

**ABSTRACT Objective** To evaluate the effect and safety of *Neixiao Ruanmai Decoction II* (内消软脉汤 2 号, NRD- II) and its combination with statins in the treatment of carotid atherosclerotic plaque with binding of phlegm and stasis syndrome. **Methods** In a pragmatic randomized controlled trial design, 36 carotid atherosclerotic plaque patients with binding of phlegm and stasis syndrome were divided into treatment group (18 cases) and control group (18 cases). The treatment group was given NRD- II granule, 1 bag for twice a day, and the control group was additionally given oral atorvastatin calcium tablets, 20 mg each time, once a day, both for 24 weeks. The cross-sectional thickness, plaque area, stenosis rate and clinical effect were evaluated before and after treatment. Blood lipid indicators including total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), the safety-related liver function indicators including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) and kidney function indicators including blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Cr) were assessed, and the adverse events were recorded. **Results** The effective rate was 77.78% (14/18) in the control group, higher than 66.67% (12/18) in the treatment group, but with no significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). The cross-sectional thickness significantly decreased in both groups after treatment ( $P < 0.05$ ). The maximum plaque area of the carotid artery, the carotid stenosis rate, the LDL-C, TG, TC, HDL-C, ALT, BUN and Cr levels were not significantly different in both groups after treatment ( $P > 0.05$ ). The AST level in the control group increased after treatment ( $P < 0.05$ ). There were no adverse events in both groups during medication period. **Conclusion** Both NRD- II alone and its combination with statins can effectively reduce the thickness of carotid atherosclerotic plaque, but the combination of statins may be associated with the increase of AST level.

**Keywords** carotid atherosclerosis; plaque; phlegm node; *Neixiao Ruanmai Decoction* (内消软脉汤); pragmatic randomized controlled trial

(收稿日期: 2022-03-21; 修回日期: 2022-06-30)

[编辑: 叶晨]