

消溶稳斑方治疗气虚痰瘀阻滞型 颈动脉粥样硬化不稳定斑块的临床疗效研究

赵若楠¹, 荣卓³, 邵静^{2*}

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 3. 新乡医学院三全学院, 河南 新乡 453003)

摘要:目的 观察消溶稳斑方对气虚痰瘀阻滞型颈动脉粥样硬化不稳定斑块的影响和作用。方法 将 87 例诊断为气虚痰瘀阻滞型颈动脉粥样硬化不稳定斑块的患者, 随机分为对照组、中药组、联合治疗组, 其中对照组予阿司匹林肠溶片 0.1g qd + 阿托伐他汀钙片 20mg qn 治疗; 中药组予阿司匹林肠溶片 0.1g qd + 消溶稳斑方 bid 治疗; 联合治疗组予阿司匹林肠溶片 0.1g qd + 阿托伐他汀钙片 20mg qn + 消溶稳斑方 bid 治疗, 治疗 24 周后三组患者的中医证候积分, 彩色多普勒超声测量颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、斑块面积, 血脂指标(TG、TC、LDL、HDL)与治疗前进行评估、对比。结果 ①经治疗 24 周后三组患者的中医证候积分、IMT、斑块面积、TG、TC、LDL 下降, HDL 升高均较治疗前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ②与中药组相比, 对照组和联合治疗组 IMT、斑块面积、TG、TC、LDL 下降较为明显, HDL 升高较为明显, 其中联合治疗组最为显著, 即: 联合治疗组 > 对照组 > 中药组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ③与对照组相比, 中药组和联合治疗组的中医证候积分下降更明显, 中医临床疗效更为显著, 其中联合治疗组更明显, 即: 联合治疗组 > 中药组 > 对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。④治疗过程中及治疗后三组患者均为见明显不良反应发生。结论 消溶稳斑方可有效改善气虚痰瘀阻滞型颈动脉粥样硬化不稳定斑块患者的临床症状, 且安全性较高。

关键词: 消溶稳斑方; 颈部动脉粥样硬化; 不稳定斑块; 气虚痰瘀阻滞

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2023.11.33

中图分类号: R284.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2023)11-2701-05

颈动脉粥样硬化不稳定斑块(CAS)的形成是导致缺血性心脑血管疾病发生的主要原因之一^[1]。经济水平的提高导致居民的饮食、生活产生了较大的改变, 导致颈动脉粥样硬化患病率逐年升高。CAS 形成的不稳定斑块一旦破裂出血会导致一系列的不良事件, 甚至引起患者的残疾与死亡^[2]。研究发现易损斑块的形成是引起心脑血管疾病反复发生的高危因素之一^[3]。相关研究表明^[4], 颈动脉硬化程度越严重, 冠心病的发病率越高, 原因是动脉硬化属于全身性疾病。通过医学影像学手段, 基于颈动脉彩超检查发现随着年龄的增长, CAS 患病率也随之增长, 与城市居民相比, 农村居民更容易得此类疾病, 因男女生理结构及生活习性等因素的不同, 男性较女性更易患病, 同时, 年龄、地区、吸烟史、饮酒史、肥胖、既往病史、运动少等都与 CAS 的发生有关系^[5]。

CAS 的形成与各种因素有关, 例如环境因素、遗传因素、饮食因素等。CAS 的形成尚不清楚明确的原因, 主要存在各种假说, 例如脂质浸润、炎症与免疫、内皮损伤、氧化应激反应、血栓形成、同型半胱氨酸和遗传学说等^[6]。目前对于 CAS 的治疗, 西医方面主要分为抗血小板治疗和降脂稳斑治疗。以上两种治疗可以有效的防止心脑血管疾病的发生, 为临床治疗主要手段。除以上两类药物之外, 维生素类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂 ARB 等药也被临床医生用于治疗此类疾病。其中, 抗血小板治疗可降低血小板的黏附、聚集, 达到预防血栓形成的目的^[7]。阿司匹林、氯吡格雷、新型药物替格瑞洛被选作临床上抗血小板聚集药物的代表, 但此类药物的使用存在着很

大的出血风险。降脂稳斑类药物在临床上多选用他汀类, 也包括贝特类和烟酸类, 经常使用的他汀类药物有阿托伐他汀钙片、瑞舒伐他汀钙片等^[7], 但降脂药物的过度使用会引起肝酶的异常、肌病和横纹肌的溶解等不良反应。对于颈动脉堵塞超过 70% 的患者需采用颈动脉支架植入术、颈动脉内膜剥脱术(CEA)等方式的外科手术方法治疗^[8]。

消溶稳斑方是导师邵静根据多年临床经验总结出的经典方, 多用来治疗气虚痰瘀阻滞型的动脉粥样硬化。既往的临床试验研究表明^[9] 消溶稳斑方对于 AS 具有稳定、消退斑块、抗炎、延缓 AS 病程的作用。同时, 在本课题的相关动物实验^[10-12]中也有人提出, 消溶稳斑方可以激活 AMPK/SIRT1 通路, 同时可影响 SIRT1 通路中的 AMPK 磷酸化水平的表达, 以此来起到抗炎、抗氧化、抗应激反应、保护血管内皮细胞等作用。本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理编号: 2022HL-177-01)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 按照 2003 年美国放射学会专家共识对颈动脉狭窄程度的判断所做出的标准, 同时参考 2009 年中国医师协会超声医师分会编写的《血管超声检查指南》:

(1) 颈动脉内膜-中层厚度 > 1.0mm 视为增厚; 斑块定义为: 局限性 IMT 增厚突出到动脉管腔内至少 0.5mm, 或比周围 IMT 增加超过 50%, 或超过 1.5mm; 当斑块数量较多时, 应选择最大的斑块进行测量, 斑块面积 = 长(mm) × 厚(mm)。

(2) 斑块类型硬斑块: 内膜表面可见局限性的强回声, 或浅层表现为线状强回声同时存在后方声影, 表面较为光滑; 软斑块: 斑块形状不规则, 回声不均匀, 低回声或等回声, 表面较为粗糙; 混合斑块: 多发性低回声和强回声混杂音。稳定斑块包括硬斑, 不稳定斑块包括软斑和混合斑。

1.1.2 中医证候诊断标准 参考 2012 年中华中医药学会心病分会使用的《脉痹(颈动脉粥样硬化)中医证型标准》、《中医诊断学》(第十版)以及中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会使

收稿日期: 2023-04-06; 修订日期: 2023-10-20

基金项目: 河南省中医药管理局河南省中医药科研专项(2018ZYD08);

国家自然科学基金(81641147)

作者简介: 赵若楠(1998-), 女(汉族), 河南南阳人, 河南中医药大学硕士研究生, 硕士学位, 主要从事中医内科心血管病方向研究工作。

* 通讯作者简介: 邵静(1963-), 女(汉族), 河南开封人, 河南中医药大学第一附属医院教授, 学士学位, 主要从事心血管病方向研究工作。

用的《实用血瘀证诊断标准》。主症:胸闷,胸痛,心悸头晕,头痛,记忆力减退,不寐,四肢麻木;兼症:面色呈现为淡白或面色晦滞,疲倦乏力,气短,不喜言语,刺痛,常表现为胸胁处,固定疼痛,不喜按压,口中黏腻,体困;舌脉:紫暗舌或舌上有瘀点瘀斑,胖大舌伴有齿痕,舌下脉络曲张,苔腻;脉弦、滑、涩或三者同时存在两者;具备 2 项主症,或者具备最少 1 项以上次症,同舌脉结合就可确诊。

1.2 纳入标准 (1) 18 岁 ≤ 年龄 ≤ 75 岁; (2) 存在颈动脉粥样硬化不稳定斑块同时颈动脉彩超满足 $IMT > 1.0mm$; (3) 临床症状及舌苔脉象符合中医气虚痰瘀阻滞证型; (4) 颈动脉狭窄 ≤ 70%; (5) 依从性高,愿意参与研究治疗,可签知情同意书;

1.3 排除标准 (1) 颈动脉狭窄 > 70%; (2) 已知或可能对消溶稳斑方组成成分或阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片过敏者; (3) 既往有严重心脑血管事件如心梗、脑出血、脑肿瘤等的患者; (4) 具有出血风险或凝血机制障碍的患者; (5) 心肺功能严重不全,严重的肝脏、肾脏、内分泌和血液系统原发性疾病;或同时患有感染性疾病及创伤的患者;精神疾病患者; (6) 拒绝参加者、中途主动退出者或失访者; (7) 备孕期、妊娠期、哺乳期妇女; (8) 近 3 个月吃中药或正参加他人的临床试验; (9) 甲状腺功能低下或家族遗传高脂血症等; (10) 用药期间行 PCI 治疗或冠脉搭桥手术患者等; (11) 属于加拿大心血管病学会 (CCS) 分级中临床的高危组患者。

1.4 脱落标准 研究过程中因自己要求退出、失去联系,脱落的患者需要记录相关原因和相对应的最后一次主要临床疗效,经过分析确定是否可以作为最终结果进行统计分析。

1.5 一般资料

1.5.1 病例来源 本研究病例均来源于 2022 年 1 月至 2022 年 9 月期间在河南中医药大学第一附属医院老年病科门诊、心内科门诊及两科室住院的患者,共计 87 例。第一诊断均为气虚痰瘀阻滞型颈动脉粥样硬化不稳定斑块的患者。将 87 例患者随机分为三组,其中对照组 30 例,中药组 27 例,联合治疗组 30 例。

1.5.2 患者基线资料 本试验对照组共收入 30 例患者,包括男性 13 例,女性 17 例;中药组共收入 27 例患者,包括 14 例男性患者,13 例女性患者;联合治疗组共收入 30 例患者,包括男性 18 例,女性 12 例。其中,对照组患者平均年龄 (62.63 ± 8.84) 岁,中药组患者平均年龄 (63.48 ± 7.77) 岁,联合治疗组患者平均年龄 (65.30 ± 4.94) 岁。三组患者基线资料对比, $P > 0.05$, 差异没有统计学意义。

2 方法

2.1 治疗方法 对同时存在高血压、糖尿病等病的患者,应给与相应药物治疗。

①对照组:除常规药物治疗外,给阿司匹林肠溶片 0.1g、阿托伐他汀片 20mg,晚睡前一次治疗。

②中药组:除常规药物治疗外,给阿司匹林肠溶片 0.1g、消溶稳斑方,日一剂,早晚分两次温服治疗。

③联合治疗组:除常规药物治疗外,给阿司匹林肠溶片 0.1g、阿托伐他汀片 20mg,晚睡前一次,加用消溶稳斑方,日一剂,早晚分两次温服治疗。

阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵)(由拜耳医药保健有限公司生产,【批准文号】H20160684,规格 100mg/次,日 1 次);阿托伐他汀片(立普妥)(由大连辉瑞制药有限公司生产,【批准文号】H20140428,20mg/次,1 次/d);消溶稳斑方颗粒主要由黄芪 15g、葛根 15g、半夏 10g、水蛭 10g、佛手 15g、郁金 15g、地龙 15g、甘松 10g 组成,四川新绿色药业科技发展股份有限公司生产并通过国家中医药临床研究基地河南中医药大学第一附属医院配方颗粒剂室提供。三组疗程均为 24 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效指标 治疗前后用颈动脉彩色多普勒超声测量患者的 IMT 和斑块面积,检验患者治疗前后血脂指标 (TC、TG、LDL、HDL) 的变化,对患者治疗前后的证候积分进行比较,以上作为本

次试验的疗效指标。彩超结果由河南中医药大学第一附属医院彩超室提供,血脂结果由河南中医药大学第一附属医院检验科提供,中医证候积分由研究者进行判定。

2.2.2 安全指标 治疗前后检测患者的心电图,血、尿、便三大常规,肝功能,肾功能。治疗过程中若出现不良事件需如实记录。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 西医临床疗效评定标准 参考《心血管科-动脉粥样硬化中医诊疗方案(试行版)》 IMT 减少率 = (治疗前 IMT 值 - 治疗后 IMT 值) / 治疗前 IMT 值 $\times 100\%$ ①临床控制:治疗后斑块消失, $IMT < 1.1mm$; ②显效:临床症状、体征明显改善, IMT 较治疗前减少率 $\geq 20\%$; ③有效:临床症状、体征均有好转, IMT 较治疗前减少率 $\geq 10\%$, 且 $< 20\%$; ④无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重, IMT 较治疗前减少 $< 10\%$; ⑤加重:临床症状、体征均有加重, IMT 较治疗前增加。

2.3.2 中医临床疗效评定标准 参考 2002 年中国医药科技出版社的《中药新药临床研究指导原则》证候积分疗效 = 治疗前与治疗后积分差值 / 治疗前总积分 $\times 100\%$; ①显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$; ②有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$; ③无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$; ④加重:临床症状、体征均有加重,证候积分减少 < 0 。

2.4 统计学方法 本试验的数据由 SPSS25.0 分析,计数资料采用卡方检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 来表示,用配对 t 检验进行组内比较,用独立样本 t 检验进行组间比较;不符合正态分布的计量资料,用中位数 [$M(Q1, Q3)$] 表示,组内、组间的比较均使用非参数检验中的秩和检验。秩和检验也可用于等级资料。以上所有检验,当 $P < 0.05$ 时可以说明差异有统计学意义。

3 结果

3.1 三组患者治疗前后 IMT 结果比较 通过分析,对三组患者治疗前 IMT 数据进行正态检验,结果 $P > 0.05$,故可选用独立样本 t 检验进行分析,分析显示 $P > 0.05$,认为三组患者治疗前 IMT 差异不存在统计学意义,可进行下一步的比较。通过配对 t 样本检验对三组患者进行组内的比较,比较后发现,三组患者 IMT 均降低,组间进行比较:联合治疗组效果 $>$ 对照组效果 $>$ 中药组效果,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),由此可见中药组治疗效果在三组中属于最差,对照组较好,联合治疗的效果最好。见表 1,图 1。

表 1 三组患者 IMT 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$) mm

组别	IMT		
	治疗前	治疗后	差值
对照组	1.213 ± 0.185	0.997 ± 0.185 ^{abc}	0.217 ± 0.046
中药组	1.211 ± 0.206	1.078 ± 0.183 ^{ab}	0.133 ± 0.048
联合治疗组	1.223 ± 0.185	0.940 ± 0.185 ^a	0.283 ± 0.079

与本组治疗前相比^a $P < 0.05$;与联合治疗组相比^b $P < 0.05$;与中药组相比^c $P < 0.05$

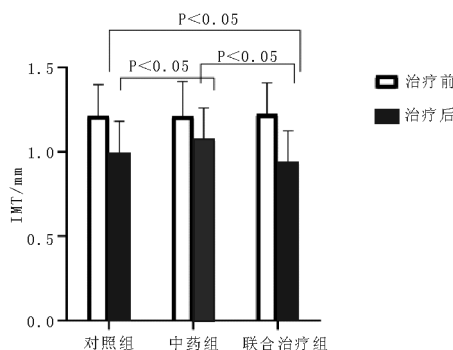


图 1 三组 IMT 治疗前后比较

3.2 三组患者治疗前后斑块面积结果比较 通过分析,对三组患者治疗前的斑块面积进行正态检验,结果 $P > 0.05$,用独立样本 t 检验对治疗前进行比较, $P > 0.05$,由此可知三组患者斑块面积

治疗前差异不存在统计学意义,可以进行接下来的比较。三组患者治疗前后斑块面积进行比较,发现斑块面积缩小,三组患者通过组间比较发现,斑块缩小的面积是:联合治疗组 > 对照组 > 中药组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与其余两组相比,中药组斑块面积缩小最少,联合治疗组斑块缩小面积最为显著。见表 2,图 2。

表 2 三组患者斑块面积治疗前后比较($\bar{x} \pm s$) mm^2

组别	斑块面积		
	治疗前	治疗后	差值
对照组	78.22 ± 15.40	62.61 ± 16.41 ^{abc}	15.61 ± 4.24
中药组	75.96 ± 11.13	67.32 ± 11.83 ^{ab}	8.65 ± 4.53
联合治疗组	82.35 ± 13.10	47.14 ± 13.30 ^a	35.21 ± 7.63

与本组治疗前相比^a $P < 0.05$;与联合治疗组相比^b $P < 0.05$;与中药组相比^c $P < 0.05$

3.3 三组患者治疗前后血脂指标结果比较 三组患者血脂治疗前后用 $\bar{x} \pm s$ 表示。同时,对三组患者治疗前的血脂进行独立样本 t 检验,检验结果表明 $P > 0.05$,差异没有统计学意义,三组可进行下一步的比较。组内比较,三组治疗后 TC、TG、LDL 均降低($P < 0.05$),HDL 治疗后升高($P < 0.05$),差异有统计学意义。

对三组患者 TC、TG、LDL、HDL 进行组间比较,结果显示 $P < 0.05$,差异有统计学意义,三组组间比较可知:联合治疗组 > 对照组 > 中药组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因此,中药组 TC、TG、LDL 值下降程度、HDL 值升高程度比对照组和联合治疗组的 TC、TG、LDL 值下降程度,HDL 值升高程度差,联合治疗组的 TC、TG、LDL 值下降程度,HDL 值升高程度最为明显,见表 3 ~ 4、图 3 ~ 6。

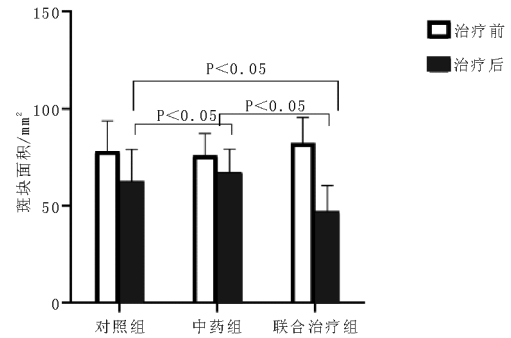


图 2 三组患者斑块面积治疗前后比较

表 3 三组患者 TC、TG、LDL、HDL 治疗前后比较($\bar{x} \pm s$) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	TC			TG		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	4.91 ± 1.01	3.67 ± 0.28	1.24 ± 0.96 ^{abc}	2.05 ± 0.23	1.66 ± 0.14	0.39 ± 0.28 ^{abc}
中药组	5.03 ± 0.83	4.30 ± 0.38	0.73 ± 0.55 ^{ab}	2.05 ± 0.18	1.89 ± 0.14	0.16 ± 0.15 ^{ab}
联合治疗组	5.23 ± 0.71	2.94 ± 0.60	2.29 ± 1.01 ^a	2.04 ± 0.22	1.14 ± 0.15	0.90 ± 0.28 ^a

组别	LDL			HDL		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	4.01 ± 0.35	1.98 ± 0.12	2.03 ± 0.36 ^{abc}	1.00 ± 0.13	1.28 ± 0.05	-0.27 ± 0.15 ^{abc}
中药组	4.00 ± 0.38	2.27 ± 0.28	1.74 ± 0.52 ^{ab}	1.01 ± 0.14	1.13 ± 0.12	-0.11 ± 0.10 ^{ab}
联合治疗组	3.91 ± 0.40	1.64 ± 0.26	2.27 ± 0.50 ^a	0.96 ± 0.17	1.53 ± 0.09	-0.57 ± 0.21 ^a

与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$,与联合治疗组相比,^b $P < 0.05$,与中药组相比,^c $P < 0.05$

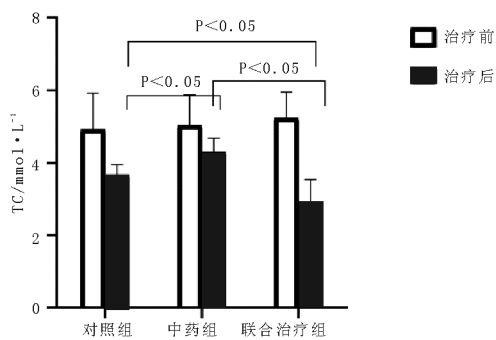


图 3 三组 TC 治疗前后比较

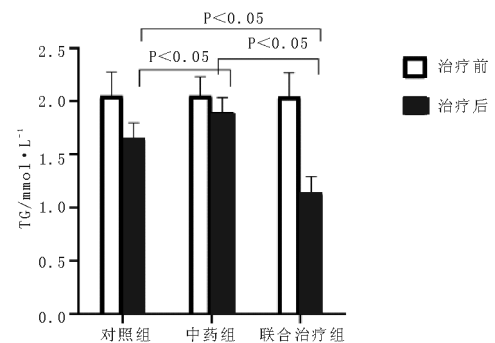


图 4 三组 TG 治疗前后比较

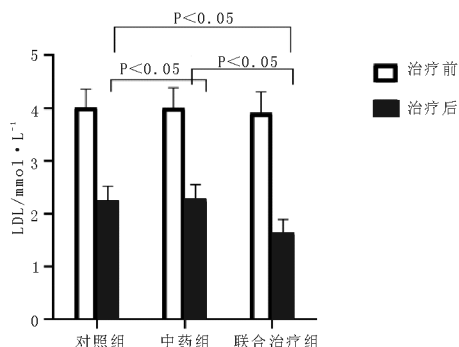


图 5 三组 LDL 治疗前后比较

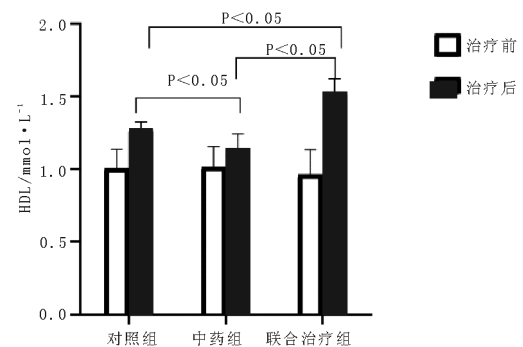


图 6 三组 HDL 治疗前后比较

3.4 三组患者治疗前后西医 IMT 疗效结果比较 对三组西医 IMT 临床疗效进行比较,因为西医 IMT 临床疗效属于等级资料,可使用非参数检验,结果 $P < 0.05$,可得出差异具有统计学意义的结论,因此可认为联合治疗组、中药组的中医临床疗效要好于对照组,且联合治疗组中医临床疗效要好于中药组。见图 7~8。

表 4 三组患者西医 IMT 临床疗效比较

组别	显效例	有效例	无效例	加重
对照组	12	17	1	0
中药组	1	16	10	0
联合治疗组	23	6	1	0

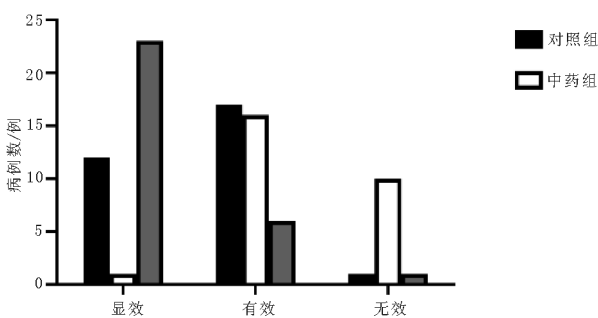


图 7 三组西医 IMT 临床疗效比较

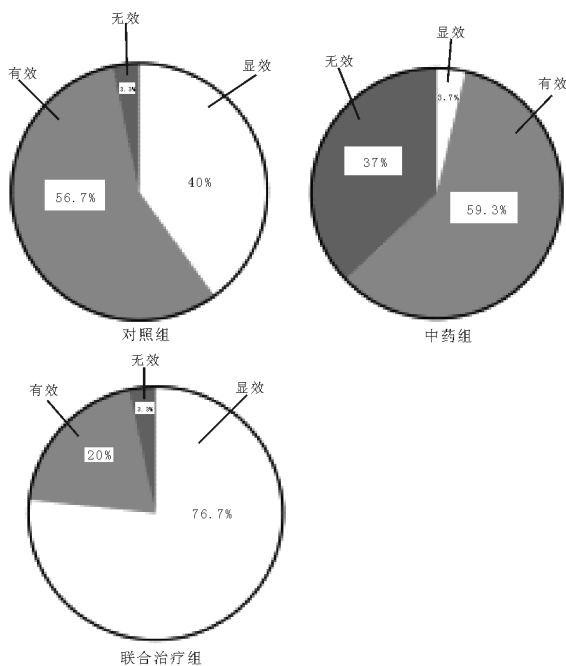


图 8 三组西医 IMT 临床疗效占比

3.5 三组患者治疗前后中医证候积分结果比较 用独立样本 t 检验对三组患者治疗前进行分析,结果 $P > 0.05$,说明三组患者治疗前差异没有统计学意义,可以进行下一步。组内对比发现,三组治疗后的积分均较前下降 ($P < 0.05$),差异具有统计学意义。组间进行比较,比较结果显示 $P < 0.05$,说明差异有统计学意义。且中医证候积分减少程度:联合治疗组 > 中药组 > 对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),因此与对照组相比,中药组和联合治疗组的效果更好,联合治疗组效果最好。见表 5,图 9。

表 5 三组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	差值
对照组	9.83 ± 1.74	3.90 ± 2.14	5.93 ± 1.68 ^{abc}
中药组	9.63 ± 1.67	2.67 ± 0.78	6.96 ± 1.37 ^{ab}
联合治疗组	9.77 ± 1.72	1.13 ± 0.94	8.63 ± 1.77 ^a

与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$,与联合治疗组相比,^b $P < 0.05$,与中药组相比,^c $P < 0.05$

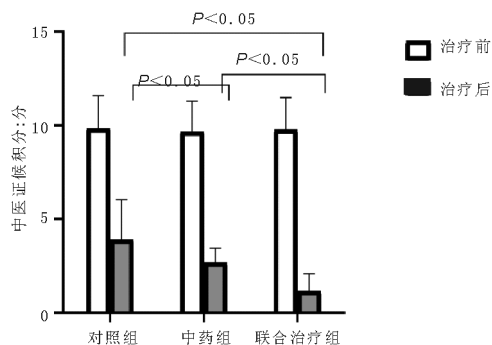


图 9 三组治疗前后中医证候积分比较

3.6 三组患者治疗前后中医临床疗效结果比较 对于等级资料的中医临床疗效,在统计学上需使用非参数检验,检验结果显示 $P < 0.05$,说明差异有统计学意义,因此可认为联合治疗组、中药组的中医临床疗效要好于对照组,且联合治疗组中医临床疗效要好于中药组。见表 6,图 10~11。

表 6 三组患者中医临床疗效比较

组别	显效例	有效例	无效例	加重例
对照组	18	11	1	0
中药组	22	5	0	0
联合治疗组	28	2	0	0

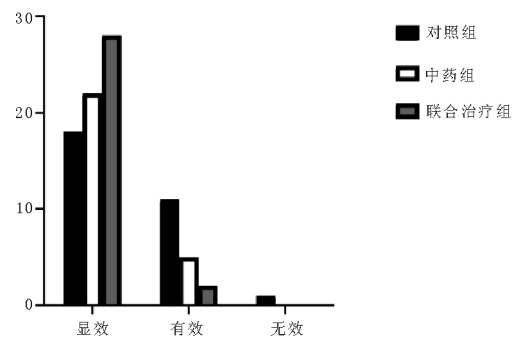


图 10 三组中医临床疗效比较

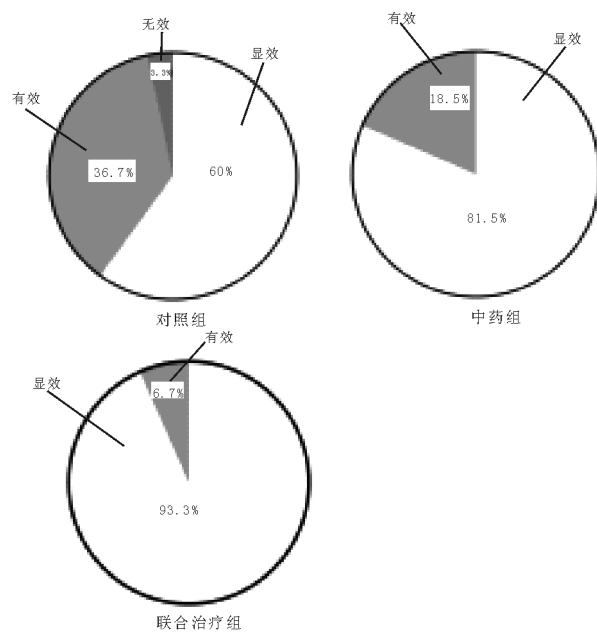


图 11 三组中医临床疗效占比

4 讨论

在中医学中没有 CAS 对应的中医病名,不过根据临床表现

可将其归于“胸痹心痛病”“真心痛”“眩晕”“头痛”等疾病类型,根据其发生的部位、特点可归属于“脉痹”的范畴。对于 CAS 的产生不外乎三个原因,即内因、外因、内外因共同致病,外感、内伤、饮食不节、年老体虚可作为引起 CAS 发生的病因。现代医学家通过研究提出可从痰、瘀、虚、风、毒等多种角度考虑^[13]。本虚标实是引起本病的主要病机,其中本虚是脏腑气血阴阳虚弱,标实是痰、瘀、寒、热等。作为本病致病因素的痰浊、血瘀,又可以作为本病的病理产物。气虚是引起本病的根本,“气行则血行”气充足,血液流行则不会受到阻滞,血瘀的根本是气虚,因此治疗气虚血瘀证需大补元气,这样可使全身气血运行通畅^[14]。痰浊作为引起本病的另一致病因素,治疗时需要祛痰除湿,“痰乃津液之变,遍身上下,无处不到”。痰浊胶着于脉管则会引起瘀血的产生,引起 CAS。中医药多从调节气血阴阳,祛痰除湿、活血化瘀、清热解聚的角度来治疗此类疾病。

邵静教授认为本虚标实可作为本病发生的病机,脏腑气血阴阳虚弱属于本虚,瘀血、痰浊、寒凝、气滞属于标实。对于本病来讲,瘀血是本病形成的主要病理因素,因此应活血化瘀,瘀血去除而脉管自通。瘀血的形成多与痰浊、气滞、寒凝等有关,因此去除瘀血时也需要加入祛痰浊,行气的药物,三管齐下才可收到更好的临床效果。从另一方面来讲,本病属于本虚证,瘀血之所以形成还与五脏的气血阴阳虚弱有很大的关系,只有气充足了,血液才可充足,气虚则血液不足。气行走通畅,血液流行也会通畅,气被阻滞,血液也会受到影响,形成瘀血。同时“气能生津,气能固津”,气血充足,则阴津充足。气的功能失调会导致津液不通、太过、或者缺损,都会发为痰浊,阻滞脉络。气血充足,卫外能力增强,则阳气充足。气血充足,则阴津充足,阴津充足,血管得养,血行通畅。因此邵静教授认为补气是治疗此病的关键步骤。综上所述,对于动脉粥样硬化不稳定斑块的治疗当以补气祛痰,活血化瘀。

消溶稳斑方是邵静教授根据多年的临床经验自拟的针对动脉粥样硬化不稳定斑块的治疗方。本方的使用可以达到补气虚、化痰瘀、祛痰浊的目的。

君药:黄芪、葛根被作为本方的君药。黄芪,归脾、肺经,具有补气升阳,生津养血,行滞通痹的作用。本病属本虚证,气足可使血行通畅,气足卫外能力则强,不易受外邪侵袭,气能生血,气足可改善血脉失养状况,减少瘀血的形成。现代临床研究表明^[15]黄芪中所含的有效成分黄芪多糖可以有效的抑制动脉硬化过程,其发挥作用的主要原因是黄芪多糖可以抑制巨噬细胞泡沫化所引起的脂质堆积以及细胞的凋亡。除此之外,黄芪多糖可以减少炎症因子的数量来达到稳定动脉粥样硬化斑块的作用^[16]。葛根,可以升阳、通经活络,活血化瘀。《本草正义》中认为葛根具有明显升脾胃清阳之气的作用。现代药理学研究^[17,18]表明葛根素可以降低血脂,同时葛根素可以通过增加血管内活性物质的含量、改变血管内皮的状况来达到减慢血管新内皮形成过程的目的,减慢损伤部位血管的重塑。与黄芪多糖相同的是,葛根素也可通过抑制细胞的炎症反应,减少炎症因子的生成来达到减慢动脉硬化过程和斑块的形成^[17]。但相对于黄芪多糖而言,葛根素还可抗血小板的黏附和聚集以起到抗凝和抗血栓形成作用,可用来预防动脉硬化的产生并且可以缩小稳定斑块,降低动脉硬化事件的风险^[17]。葛根可助黄芪补气。两者共为君药,既补气以增强活血的功效,同时血行则血脉得以濡养,增强补气的功效,气血通畅,痹症可除。

臣药:水蛭性咸,咸能软坚散结,属于虫类药物并且为化瘀通络的代表药物,可破瘀血、消痰血、消癥瘕,通经络。《新修本草》中记载“水蛭可逐恶血、瘀血,可破血瘕、积聚”。动物实验结果显示^[19],水蛭通过减少对细胞中高负荷钙的吸收来达到减少体重、减少血管内皮的损伤,预防动脉硬化的发生;对于血脂较高的,水蛭素可以减少 TC 和 LDL 的水平,减少血管内皮的损伤和脂质的堆积,同时水蛭素也可通过调节动脉硬化形成过程中的各

种信号通路以及细胞因子来达到治疗和预防动脉硬化的目的。地龙归属于肝经、脾经、膀胱经三经,可以活血化瘀、通经活络。现代药理学研究发现地龙可抗血栓的形成,主要原因是地龙提取物中含有与人体纤溶系统相类似的脂肪酸、氨基酸和蛋白质^[20,21]。除此之外,地龙还可通过抑制 AKT/NF- κ B 通路来减少动脉硬化形成的炎症过程,激活 Ang-1/Tie-2 通路来增加血管的新生^[22]。作为虫类药物的水蛭、地龙,其药性攻逐走窜,搜剔疏利,可通经络,无处不至。上述两药配伍可用于治疗痰浊、寒凝、气血两虚所引起的所有血瘀之证。水蛭、地龙和黄芪配伍,可治疗瘀血兼气虚者。

佐药:方中以佛手、郁金、甘松为使药。佛手理气化痰,此作用在《本草图经》书中有明确的记载。甘松,属甘温性质,可以到达脾胃经,可理气、醒脾、和胃。《本草正义》记载:“此药善通经络”。郁金,活血止痛,行气解郁。《本草经解》中记载:“郁金,破血,治疗血积”。三药配伍,可达到行气活血化瘀的目的。佛手发挥治疗动脉硬化的作用与 ACEI 类药物类似,且佛手可以改善血供^[23]。相关研究发现,甘松挥发油能够通过抑制钙离子通道的失活过程来改善缺血^[24,25]。可以通过抑制免疫炎症反应和细胞的凋亡、受损,来治疗动脉粥样硬化^[26]。同时郁金还可以动脉硬化的脂代谢和凝血功能^[27]。除此以外,郁金、甘松可助水蛭、地龙发挥活血化瘀消癥作用。佛手、郁金可助黄芪发挥补气的作用。

使药:方中以半夏为使药。半夏,燥湿化痰,现代研究发现,半夏可以降低全血的黏附度,以达到抗动脉硬化的目的^[28]。邵静教授喜用半夏来治疗痰浊所引起的血瘀,痰浊作为引起瘀血的一个因素,痰浊得化,瘀血可除,脉管可通。

诸药合用补气虚为治其本,化痰瘀、祛痰浊为治之其标,标本兼治。8 味药物的使用将气血津液紧密联系,每味药物不仅起补气、活血、祛痰的单一作用,而是共同起到补气祛痰,活血化瘀的目的。

本研究结果显示消溶稳斑方对于颈动脉粥样硬化不稳定斑块具有治疗作用,它可有效降低 IMT,减少斑块面积,降低 TC、TG、LDL,升高 HDL,减少中医证候积分,改善患者的临床症状,且安全性较高,无不良事件发生。但由于因疫情、时间等因素影响,本课题所收取病例数较少且病例均来自河南中医药大学第一附属医院,因此对于试验结果可能造成一定程度的影响,故需要多区域,多范围,大样本进一步研究为中医药防治颈动脉粥样硬化不稳定斑块提供新的思路与方法。

参考文献:

- [1] 王晓君. 中国 40 岁及以上人群颈动脉粥样硬化流行病学特征及其与心血管疾病关系研究[D]. 华中科技大学博士学位论文,2018.
- [2] 阙艳敏,何文,宁彬,等. 颈动脉斑块内钙化分布特征对斑块稳定性的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(2):128.
- [3] 王怡茹,张一凡,韦婧,等. 动脉粥样硬化炎症相关信号通路的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(23):4077.
- [4] 宋庆飞,田敏,张成桃,等. 颈动脉粥样硬化超声参数与冠心病变程度的相关性分析[J]. 长治医学院学报,2022,36(5):344.
- [5] 韩景辉,张迪,辛珂,等. 消积方对老年 2 型糖尿病并 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 中国中药杂志,2020,45(17):4246.
- [6] 张昭华,庞敏. 动脉粥样硬化的发病机制综述[J]. 基层医学论坛,2018,22(34):4918.
- [7] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1.
- [8] 李建伟. 颈动脉支架植入术治疗症状性颈动脉狭窄的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志,2020,8(32):97.
- [9] 布天瑞. 消溶稳斑方对不稳定型心绞痛斑块的作用及 TNF- α 、hs-CRP、AMPK 的影响[D]. 河南中医药大学硕士学位论文,2018.
- [10] 邵静,蒋静,司丹丹. 基于 AMPK/SIRT1 通路的消溶稳斑方对

- 不稳定型心绞痛的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2594.
- [11] 邵静, 蒋静. 基于 AMPK/SIRT1 通路探讨消溶稳斑方对不稳定斑块的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1779.
- [12] 邵静, 司丹丹, 蒋静. 消溶稳斑方对不稳定斑块及 AMPK/SIRT1 通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 513.
- [13] 朱星, 靳宏光, 黄永生. 动脉粥样硬化的中医诊治研究概况[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1164.
- [14] 柏冬, 胡镜清, 马雅鑫, 等. 冠心病痰瘀互结证与炎症生物学指标相关性探讨[J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 658.
- [15] 潘杨. 黄芩水蛭有效成分联合干预对巨噬细胞内脂质积聚的作用机制研究[D]. 长春中医药大学硕士学位论文, 2021.
- [16] 孙尚文, 张泽金, 乔云, 等. 黄芩多糖对 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化炎症因子的影响[J]. 预防医学论坛, 2018, 24(6): 407.
- [17] 江爽, 韩燕星, 蒋建东, 等. 葛根素抗动脉粥样硬化作用及其机制的研究进展[J]. 药学报, 2021, 56(4): 966.
- [18] Cheng M, Li X, Guo ZL, et al. Puerarin accelerates reendothelialization in a carotid arterial injury model: impact on vasodilator concentration and vascular cell functions[J]. J Cardiovas Pharmacol, 2013, 62: 361.
- [19] 李洋洋. 水蛭微粉防治动脉粥样硬化作用机制的研究[D]. 天津医科大学硕士学位论文, 2016.
- [20] Chu X P, Zhao T, Zhang Y Y, et al. Determination of 13 free fatty acids in Pheretima using ultra-performance LCESI-MS[J]. Chromatographia, 2009, 69(7/8): 645.
- [21] 于小钧, 张兵, 薛晴, 等. 2 种地龙饮片不同提取法体外抗凝活性对比研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2955.
- [22] 殷孟兰. 地龙提取物通过调节小胶质细胞极化促进脑微血管内皮细胞血管新生作用及机制研究[D]. 天津中医药大学硕士学位论文, 2021.
- [23] 常雯. 佛手降血压活性部位的研究[D]. 西南大学硕士学位论文, 2011.
- [24] 时敏, 么传为, 睢勇, 等. 益气活血贴穴位外治冠心病不稳定型心绞痛的作用机理分析[J]. 中国中医急症, 2018, 27(8): 1495.
- [25] 张阳鑫, 李晓辉, 孙健武, 等. 尼可地尔片联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛的疗效以及对血管内皮功能和炎症因子指标的影响[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(8): 736.
- [26] 张心慈, 王凤荣. 基于网络药理学及分子对接研究石菖蒲-郁金药对治疗冠心病合并焦虑/抑郁的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(22): 4075.
- [27] 陈昭霞. MAPK 信号通路 MAPK1 和 PRKCA 基因多态性与缺血性脑卒中和冠心病的关联研究[D]. 广西医科大学硕士学位论文, 2019.
- [28] 李华, 杨许伟. 甘松复脉汤对心绞痛患者血管内皮功能、CRP 和 TNF- α 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1140.

基于真实世界数据挖掘的 急性心肌梗死患者临床特征研究

王 滋¹, 仇盛蕾², 尚菊菊^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100105; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100105)

摘要:目的 对临床医疗真实环境中产生的数据进行挖掘、整理和分析,以探究急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的临床特征,为该病的预防和治疗提供依据。方法 基于医院信息系统(Hospital information system, HIS)中临床真实世界数据,抽取北京中医医院2019年1月至2021年12月以AMI为出院诊断的患者,使用Excel建立数据库,采用统计软件SPSS 26.0对数据进行统计分析。结果 ①性别方面:77例AMI患者中,男性55例,女性22例,男女患病比例2.5:1。②发病年龄方面,男性AMI患者平均发病年龄为(67.07±14.34)岁,女性AMI患者平均发病年龄为(75.5±10.84)岁,女性患者发病年龄比男性平均约晚9年。③个人史方面,男性较女性有更高比例的饮酒史或吸烟史。④季节方面,AMI患者的发病时间主要分布在秋冬季。⑤本院转科方面,急诊及疮疡科住院患者患急性心肌梗死的比例较其他科室高。⑥舌脉方面,结果显示苔薄白、舌暗红、舌暗淡为主要舌象;脉弦、脉滑等为主要脉象。⑦中医症状评分方面,行再灌注治疗的患者出院时有胸闷及眠差症状的比例较未行再灌注治疗的患者低,但有胸痛症状的患者比例较高。⑧西雅图心绞痛量表评分方面,结果提示患者过去4周内因心绞痛会引起一定程度的日常活动受限,且心绞痛状态并不稳定并有一定程度的发作,患者对于医院对其的治疗相对满意,但对疾病的认识相对不足。⑨生活状态方面,结果显示大多数患者不能恢复以前的生活状态。结论 AMI患者在性别及发病年龄方面存在差异,与既往吸烟饮酒史关系密切,秋冬季发病率高,急诊科及疮疡科患者更容易出现AMI,行再灌注治疗方案的患者出院后部分症状较轻。从西雅图心绞痛量表及出院时患者生活状态结果推测,患者对于AMI的认识不足。结合收集到的舌脉提示气虚血瘀可能是AMI患者主要的中医证型。

关键词:真实世界; 数据挖掘; 急性心肌梗死; 临床特征

DOI标识:doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2023.11.34

中图分类号:R2-03 文献标识码:A 文章编号:1008-0805(2023)11-2706-04

收稿日期:2023-05-10; 修订日期:2023-10-23

基金项目:国家重点研发计划(2019YFC1708602)

作者简介:王 滋(1997-),女(汉族),山东淄博人,北京中医药大学在读硕士研究生,主要从事中医心血管内科研究工作。

* 通讯作者简介:尚菊菊(1974-),女(汉族),山西运城人,首都医科大学附属北京中医医院主任医师,博士研究生导师,博士学位,主要从事中医心血管内科疾病的诊疗及研究工作。

急性心肌梗死(AMI)^[1]是指各种原因造成冠状动脉血供急剧减少或完全中断,使相应心肌严重而持久的急性缺血而致心肌细胞的坏死。临床表现为胸痛、急性循环功能障碍,反映心肌急性缺血、损伤和坏死的一系列特征性心电图演变以及血清心肌标志物的升高^[2]。AMI是危害人类健康的重大疾病,致死率极高,是世界范围的主要死亡原因^[3]。根据2014年中国PEACE协作组研究报告,2001~2011年,我国AMI人数增加了4倍。AMI给