

天丹通络胶囊联合普罗布考治疗风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块的临床研究^Δ

郝春霞^{1*}, 张晓光¹, 徐锦华¹, 贾明轩¹, 励国¹, 彭伟², 郭丹²(1. 北京市丰台中西医结合医院急诊科, 北京 100072; 2. 北京市丰台中西医结合医院神经内科, 北京 100072)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0548-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.009

摘要 目的:探讨天丹通络胶囊联合普罗布考治疗风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块的临床效果。方法:将2018年7月至2020年6月北京市丰台中西医结合医院收治的风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块患者102例,按随机数字表法分为对照组和研究组。两组患者均接受常规治疗,在此基础上,对照组51例患者给予普罗布考治疗,研究组51例患者给予天丹通络胶囊联合普罗布考治疗,两组患者均持续治疗3个月。比较两组患者的临床疗效,记录两组患者治疗前后中医证候积分,超声观察高、低回声斑块变化并测量斑块面积;检测两组患者治疗前后颈部总动脉血流动力学,血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-dimer)及基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平;统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果:研究组患者的总有效率为92.16%(47/51),明显高于对照组的74.51%(38/51),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后中医证候积分均较治疗前明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,研究组患者治疗后斑块面积明显更小,低回声斑块个数明显更少,高回声斑块个数明显更多,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后颈动脉收缩中期内径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者舒张末期流速、收缩期峰值流速均明显高于对照组,阻力指数、搏动指数均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,研究组患者治疗后的血清hs-CRP、D-dimer和MMP-9水平明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组、研究组患者的不良反应发生率分别为7.84%(4/51)、3.92%(2/51),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:天丹通络胶囊联合普罗布考治疗风痰瘀阻型老年脑梗死并颈动脉粥样硬化斑块的疗效显著,能明显改善血流动力学,降低血清hs-CRP、D-dimer及MMP-9水平。

关键词 天丹通络胶囊; 普罗布考; 风痰瘀阻型; 脑梗死; 动脉粥样硬化斑块; 血流动力学

Clinical Study on Tiandan Tongluo Capsules Combined with Probucol in the Treatment of Phlegm-Stagnation Type of Senile Cerebral Infarction Complicated with Carotid Atherosclerotic Plaque^Δ

HAO Chunxia¹, ZHANG Xiaoguang¹, XU Jinhua¹, JIA Mingxuan¹, LI Guo¹, PENG Wei², GUO Dan²(1. Dept. of Emergency, Fengtai Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100072, China; 2. Dept. of Neurology, Fengtai Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100072, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical effect of Tiandan Tongluo capsules combined with probucol in the treatment of phlegm-stagnation type of senile cerebral infarction complicated with carotid atherosclerotic plaque. **METHODS:** Totally 102 patients with phlegm-stagnation type of senile cerebral infarction complicated with carotid atherosclerotic plaque admitted into Fengtai Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine from Jul. 2018 to Jun. 2020 were divided into control group and research group via random number table. Both groups were given conventional therapy, on that basis, the 51 patients in control group was given probucol, while the other 51 patients in research group was given Tiandan Tongluo capsules combined with probucol, both groups were given continuous treatment for 3 months. The clinical efficacy was compared between two groups, the TCM syndrome scores were recorded before and after treatment, the changes of high and low echogenic plaques were observed by ultrasound and the plaque area was measured; the hemodynamics of common carotid artery, serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), D-dimer and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) levels of the two groups were measured before and after treatment; the incidences of adverse drug reactions in the two groups during treatment was collected. **RESULTS:** The total effective rate of research group was 92.16% (47/51), which was significantly higher than that of the control

^Δ 基金项目:北京市科学技术委员会科研计划项目(No. D181100003227016)

* 副主任医师。研究方向:急诊内科疾病诊治。E-mail:haochunxia3014@163.com

group (74.51%, 38/51), with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the TCM symptom scores of both groups were significantly lower than those of before treatment, and that of the research group were significantly lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the plaque area of patients in the research group was significantly smaller than that of the control group, the number of hypo-echoic plaques of the research group was significantly less than that of the control group, and the number of hyper-echoic plaques of the research group was significantly more than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no statistical significance in difference in the mid-systolic internal diameter of carotid artery between the two groups after treatment ($P>0.05$); the end-diastolic flow velocity and peak systolic flow velocity levels of patients in the research group were significantly higher than those in the control group, and the resistance index and pulsatility index of patients in the research group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The serum hs-CRP, D-dimer and MMP-9 levels of patients in the research group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of patients in the control group and research groups were respectively 7.84% (4/51) and 3.92% (2/51), the difference was not statistically significant ($P>0.05$).

CONCLUSIONS: The efficacy of Tiandan Tongluo capsules combined with probucol in the treatment of phlegm-stagnation type of senile cerebral infarction complicated with carotid atherosclerotic plaque is remarkable, which can significantly improve hemodynamics, reduce serum hs-CRP, D-dimer and MMP-9 levels.

KEYWORDS Tiandan Tongluo capsules; Probucol; Phlegm-stagnation type; Cerebral infarction; Atherosclerotic plaque; Hemodynamics

颈动脉粥样硬化斑块是引起各种脑血管意外疾病的独立危险因素,能导致颈部血管血流动力学改变,进一步造成脑梗死发生率明显升高,使患者生命受到极大威胁^[1]。目前,临床多从抗血小板聚集、改善脂代谢和稳定斑块等方面入手治疗颈动脉粥样硬化斑块、控制脑梗死病情,虽具有一定的临床疗效,但易发生肝功能损害,甚至是脏器出血或肌炎等严重不良反应^[2]。相关文献报道表明,中医药讲究辨证施治,注重整体观念,在改善脑梗死患者临床症状、控制颈动脉粥样硬化斑块进展、提高患者生活质量以及延缓动脉粥样硬化等诸多方面均具有独到之处^[3]。本研究观察了天丹通络胶囊联合普罗布考治疗风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块的疗效及对患者血流动力学、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-dimer)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

将2018年7月至2020年6月北京市丰台中西医结合医院收治的风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块患者102例作为研究对象,均符合《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》和《脑动脉粥样硬化筛查与诊断规范(2014版)》中脑梗死、颈动脉粥样硬化斑块相关诊断标准^[4-5]。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[6]中关于风痰瘀阻型中风的诊断标准,主症:口舌歪斜,半身不遂,感觉减退或丧失,言语不利;次症:目眩头晕,体胖痰多,腹胀便秘,尿渡色黄;舌脉:舌苔色黄或白、质腻,舌质色黯,伴有瘀斑,脉滑或弦滑;多是急性起病,并由于情志刺激、劳累及气候变迁等内外在因素诱发,常出现先兆症状。纳入标准:(1)符合上述诊断标准,并经头颅CT或磁共振成像、颈部血管彩色超声波检查确诊;(2)年龄≥60岁,首次发病,于发病48 h内入院接受治

疗;(3)意识清楚,能积极配合各项检测和坚持服药;(4)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)颈动脉管腔狭窄率>60%的重度狭窄者;(2)对本研究治疗药物过敏者;(3)入组前1个月内服用过环孢素A、皮质类固醇等影响免疫功能的药物以及维生素E等抗氧化药物者;(4)出血性脑梗死、颅内占位等其他脑部疾病者;(5)合并心、肝、肾以及造血系统等严重原发性疾病者;(6)血压、血糖控制不理想者;(7)合并精神疾病、恶性肿瘤、重度营养不良或胃肠功能障碍者。

按照随机数字表法将患者分为对照组和研究组。对照组51例患者中,男性患者27例,女性患者24例;年龄60~83岁,平均(71.48±6.12)岁;梗死部位:脑叶27例,基底节11例,半卵圆6例,放射冠4例,丘脑3例。研究组51例患者中,男性患者29例,女性患者22例;年龄61~83岁,平均(72.15±6.86)岁;梗死部位:脑叶24例,基底节10例,半卵圆8例,放射冠5例,丘脑4例。两组患者的基线资料相似。本研究获得医院伦理委员会批准,审批号为LS-20180602。

1.2 方法

两组患者均接受常规治疗,即口服瑞舒伐他汀钙片[规格:10 mg(以瑞舒伐他汀计)],1次10 mg,1日1次;口服阿司匹林肠溶片(规格:100 mg),1次100 mg,1日1次。对照组患者在上述常规治疗的基础上给予普罗布考片(规格:0.125 g),1次0.5 g,1日2次,持续治疗3个月。研究组患者在常规治疗的基础上给予天丹通络胶囊联合普罗布考片治疗,其中普罗布考的用法、用量同对照组,口服天丹通络胶囊(规格:每粒装0.4 g),1次2 g,1日3次,持续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)记录两组患者治疗前后中医证候积分^[6],4项主症按照无、轻、中和重的严重程度分别计0、2、4和6分,4项次症按照无、轻、中和重的严重程度分别计0、1、2和3分,计算中医证

候积分。(2)于治疗前后采用 VIVID7 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)对两组患者的颈动脉粥样硬化斑块面积进行测量,斑块面积=长×宽,如有多个斑块,则取其平均值。同时,观察低回声斑块(亮度较血管外膜暗)及高回声斑块(亮度较血管外膜亮)个数。(3)应用彩色多普勒超声诊断仪检测两组患者治疗前后颈部总动脉血流动力学指标,包括颈动脉收缩中期内径、舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(SPV)、阻力指数(RI)及搏动指数(PI)。(4)两组患者治疗前后均常规抽取清晨空腹静脉血 5 ml,离心处理,留取上清液,保存于-80℃冰箱中待检。血清 hs-CRP 检测采用免疫透射比浊法,血清 D-dimer、MMP-9 检测采用酶联免疫吸附法。(5)统计两组患者治疗期间消化道症状、肝肾功能损害及心功能损害等不良反应发生情况,并分别计算其总发生率。

1.4 疗效评价标准

依据《中药新药临床研究指导原则:试行》^[6]中相关标准,对两组患者的疗效进行判定。基本痊愈:临床症状及体征消失不见,中医证候积分减少≥95%;显效:临床症状及体征明显减轻,中医证候积分减少 70%~<95%;有效:临床症状及体征有所减轻,中医证候积分减少 30%~<70%;无效:临床症状及体征未见减轻甚至恶化,中医证候积分减少<30%。总有效率=(基本痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

应用统计学软件 SPSS 22.0 分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较用 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者的总有效率 92.16%(47/51),明显高于对照组的 74.51%(38/51),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]					
组别	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=51$)	12 (23.53)	24 (47.06)	11 (21.57)	4 (7.84)	47 (92.16)
对照组($n=51$)	7 (13.73)	19 (37.25)	12 (23.53)	13 (25.49)	38 (74.51)
χ^2	1.617	1.005	0.056	5.718	5.718
P	0.204	0.316	0.813	0.017	0.017

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

两组患者治疗前中医证候积分比较,差异均无统计学意

义($P>0.05$);治疗后的中医证候积分与治疗前比较,两组患者均明显降低,且研究组患者治疗后较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of TCM syndrome scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)				
组别	治疗前	治疗后	t	P
研究组($n=51$)	20.97±4.16	6.34±0.79	24.674	0.000
对照组($n=51$)	21.38±4.25	10.82±2.04	15.997	0.000
t	0.492	14.625		
P	0.624	0.000		

2.3 两组患者治疗前后斑块变化比较

两组患者治疗前斑块面积、低回声斑块及高回声斑块个数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后斑块面积明显缩小,低回声斑块个数明显减少,高回声斑块个数明显增多,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,研究组患者治疗后斑块面积明显更小,低回声斑块个数明显更少,高回声斑块个数明显更多,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后斑块变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of plaque changes between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	斑块面积/mm ²	低回声斑块/个	高回声斑块/个
研究组($n=51$)	治疗前	0.92±0.28	56.65±4.76	31.18±2.59
	治疗后	0.51±0.16 ^a	38.20±3.32 ^a	51.04±3.81 ^a
	t	0.079	22.704	30.786
	P	0.000	0.000	0.000
对照组($n=51$)	治疗前	0.94±0.31	57.48±4.21	30.84±2.16
	治疗后	0.78±0.24	45.80±2.76	43.45±3.74
	t	2.915	16.570	20.851
	P	0.004	0.000	0.000

注:与对照组治疗后相比,^a $P<0.05$

Note: vs. the control group after treatment, ^a $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后血流动力学指标水平比较

两组患者治疗前颈动脉收缩中期内径、EDV、SPV、RI 及 PI 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后颈动脉收缩中期内径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后的 EDV、SPV 水平均较治疗前明显升高,RI、BI 水平均较治疗前明显降低,且研究组患者的 EDV、SPV 水平均明显高于对照组,研究组患者的 RI、PI 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血流动力学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of hemodynamic indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)						
组别	时间	颈动脉收缩中期内径/mm	EDV/(cm/s)	SPV/(cm/s)	RI	PI
研究组($n=51$)	治疗前	7.83±0.98	17.49±2.45	69.14±10.16	0.80±0.10	1.89±0.26
	治疗后	7.73±0.91	21.10±2.89 ^a	80.83±11.37 ^a	0.69±0.07 ^a	1.68±0.17 ^a
	t	0.534	6.805	5.475	6.436	4.828
	P	0.595	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组($n=51$)	治疗前	7.81±0.97	17.46±2.50	68.35±9.67	0.82±0.11	1.92±0.31
	治疗后	7.76±0.93	19.35±2.71	74.28±10.24	0.74±0.08	1.78±0.22
	t	0.266	3.661	3.007	4.200	2.630
	P	0.791	0.000	0.000	0.000	0.010

注:与对照组治疗后相比,^a $P<0.05$

Note: vs. the control group after treatment, ^a $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后血清 hs-CRP、D-dimer 及 MMP-9 水平比较

两组患者治疗前的血清 hs-CRP、D-dimer 及 MMP-9 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的血清 hs-CRP、D-dimer 及 MMP-9 水平明显降低;与对照组比较,研究组患者上述 3 个指标水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 hs-CRP、D-dimer 及 MMP-9 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of serum hs-CRP, D-dimer and MMP-9 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	hs-CRP/(mg/L)	D-dimer/(mg/L)	MMP-9/(μg/L)
研究组($n=51$)	治疗前	9.67±1.85	2.13±0.56	64.49±8.27
	治疗后	4.13±0.81 ^a	0.96±0.24 ^a	46.73±6.82 ^a
	<i>t</i>	19.590	13.714	11.832
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000
对照组($n=51$)	治疗前	9.61±1.82	2.08±0.54	65.38±8.86
	治疗后	5.90±1.23	1.42±0.31	53.52±7.11
	<i>t</i>	12.061	7.570	7.456
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后相比,^a $P<0.05$
Note: vs. the control group after treatment, ^a $P<0.05$

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

对照组患者治疗期间出现腹痛、腹胀等消化道症状 2 例,丙氨酸转氨酶轻度增加(但未超过 3 倍正常值上限)2 例,不良反应发生率为 7.84%(4/51)。研究组患者治疗期间出现恶心、上腹部烧灼感等消化道症状 2 例,不良反应发生率为 3.92%(2/51)。两组患者治疗期间的不良反应均能耐受,未予特殊处理,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

肥胖、吸烟、高血脂和高血压等危险因素均可引起颈动脉内膜受损后破裂,继而胆固醇在内膜的下壁沉积,导致颈动脉粥样硬化斑块形成,随着斑块的逐渐增生,进一步增加动脉管腔狭窄程度,降低血管弹性,甚至造成动脉完全闭塞,引发缺血性脑卒中^[7-8]。颈总动脉包括颈外动脉和颈内动脉,由此血液出现分流,并从层流转变成涡流,对管壁冲击力增强而形成较大的局部剪切应力,致使内膜受损;同时,血流速度减缓,能促进血小板聚集和脂质沉积,导致动脉粥样硬化更易形成^[9-10]。另有研究结果证实,动脉粥样硬化作为慢性炎症性疾病,患者的血清 hs-CRP 水平明显高于正常情况,hs-CRP 能使粥样斑块内的补体系统被激活,造成粥样硬化斑块不稳定^[11]。D-dimer 是继发性纤溶和高凝状态发生的特异性指标,不仅能反映出机体纤维蛋白含量,还有利于局部炎症细胞合成产生某些细胞因子,使血栓或凝血加重^[12]。MMP-9 属于基质金属蛋白酶家族成员,可对血管壁细胞外基质起到调控作用,能阻止蛋白质生成并加速其降解,推动动脉粥样硬化进展^[13]。hs-CRP、D-dimer 和 MMP-9 在脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块的发生发展中具有重要作用,故三者可作为评估该病临床治疗效果的参

考性指标。普罗布考为调节血脂药,能明显降低血浆中低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇浓度,有助于胆固醇逆转运,并促进泡沫细胞内的脂质外流,进而使细胞胆固醇维持动态平衡^[14]。另外,普罗布考可以发挥断链抗氧化剂活性,阻碍过氧化脂质形成,显著抑制巨噬细胞分泌 MMP、脂蛋白磷脂酶 A 等因子,从而稳定粥样硬化斑块^[15]。

脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块属于中医学“脉痹”“中风”和“眩晕”范畴,《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》记载“心下有支饮,其人苦冒眩,泽泻汤主之”,认为痰饮可致眩晕,可从痰论治^[16]。现代中医认为,该病多因患者嗜食膏粱厚味,饮食不节,损伤脾胃功能,导致脾之运化功能失常,水湿内停而成痰,阻碍气机,造成血行不畅,日久化瘀,使得火、风、痰、瘀诸邪相互搏结,蒙蔽清窍,引起中风^[17]。其关键病机在于风痰瘀阻,故在临床治疗中应以除风邪、化痰浊及逐血瘀为基本治疗原则。本研究所用天丹通络胶囊中的豨薟草可祛风湿,利筋骨;川芎活血行气,祛风止痛;水蛭逐瘀消癥;丹参活血祛瘀;槐花清肝泻火,凉血止血;天麻熄风定惊;牛黄解毒定惊;石菖蒲醒神益智,化湿豁痰;牛膝补肝肾,强筋骨,逐瘀利尿;黄芪益气固表,利水消肿;全方具有熄风化痰、活血通络之功效^[18]。相关药理研究结果表明,天丹通络胶囊能起到降低耗氧量、增加血流量、扩张脑血管、抗血小板聚集、抑制自由基、抗氧化、改善微循环、抑制炎症细胞因子分泌以及阻碍神经细胞凋亡等多重药理功效^[19]。

本研究结果显示,研究组患者治疗后的总有效率为 92.16%,高于对照组的 74.51%;治疗后,研究组患者的中医证候积分低于对照组,斑块改善情况优于对照组,EDV、SPV 水平高于对照组,RI、PI 水平低于对照组,血清 hs-CRP、D-dimer 及 MMP-9 水平均低于对照组;且两组患者的不良反应发生率相似。提示对于风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块患者给予天丹通络胶囊联合普罗布考治疗,能明显提高临床疗效,降低中医证候积分,改善斑块情况,提高 EDV、SPV 水平,降低 RI、PI 以及血清 hs-CRP、D-dimer 和 MMP-9 水平,且安全性较好。说明天丹通络胶囊联合普罗布考的治疗效果显著优于单纯应用普罗布考治疗,证实了联合用药的协同作用良好,能通过降低血脂、抗氧化、减轻炎症反应、抗血小板聚集和改善微循环等多种药理途径来有效治疗风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块。

综上所述,天丹通络胶囊联合普罗布考治疗风痰瘀阻型老年脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块,疗效显著,同时能明显改善血流动力学,降低血清 hs-CRP、D-dimer 及 MMP-9 水平。

参考文献

[1] Jiang P, Chen Z, Hippe DS, et al. Association Between Carotid Bifurcation Geometry and Atherosclerotic Plaque Vulnerability: A Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation Study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(5):1383-1391.
[2] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南 (2017) [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2):136-144.

(下转第 555 页)