

本文引用: 刘峰, 刘星, 吕炳鑫, 等. 中药顺势三服法治疗颈动脉粥样硬化斑块的安全性及即时和远期效果分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(2): 141-148. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.02.007.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-02-0141-08

· 临床研究 ·

中药顺势三服法治疗颈动脉粥样硬化斑块的安全性及即时和远期效果分析

刘峰, 刘星, 吕炳鑫, 王毅盟, 李继光

河北中石油中心医院健康管理科, 河北省廊坊市 065000

[摘要] **[目的]** 探讨中药顺势三服法在颈动脉粥样硬化斑块患者中的应用效果。**[方法]** 选取 94 例颈动脉粥样硬化斑块患者, 随机分成两组, 每组 47 例。对照组采取常规一日一方治疗, 观察组采取中药顺势三服法治疗, 疗程 4 个月。观察两组临床疗效、治疗前后中医证候积分、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)]、CD40/CD40L 炎症信号通路、斑块总积分、颈动脉内膜中膜厚度(IMT)、斑块面积、肝肾功能[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]及不良反应。**[结果]** 观察组治疗 4 个月后和停药 6 个月后总有效率(74.47%、78.72%)高于对照组(46.81%、44.68%, $P < 0.05$); 两组治疗 4 个月后, ALT、AST、BUN、Cr 水平与治疗前比较、两组间比较, 差异均无显著性($P > 0.05$); 观察组不良反应发生率(14.89%)与对照组(10.64%)比较差异无显著性($P > 0.05$); 观察组停药 6 个月后, 中医证候积分低于对照组($P < 0.05$); 白细胞介素 1(IL-1)、IL-6、可溶性 CD40 配体(sCD40L)水平低于对照组, IL-10 水平高于对照组($P < 0.05$); IMT、斑块总积分、斑块面积低于对照组($P < 0.05$)。**[结论]** 相比一日一方的常规服法, 采用中药顺势三服法分别于早、中、晚服用桃红四物汤、二陈汤、四妙勇安汤能明显提高即时疗效, 更有效改善停药后稳定斑块面积和 IMT, 且不会明显增加药物不良反应及肝肾毒性。

[关键词] 颈动脉粥样硬化; 中药顺势三服法; 斑块; 远期效果

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of the safety and immediate and long term effect of the treatment of carotid atherosclerotic plaque with Shunshi three decoction of Chinese herbal medicine

LIU Feng, LIU Xing, LYU Bingxin, WANG Yimeng, LI Jiguang

Department of Health Management, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of Shunshi three decoction of Chinese herbal medicine in patients with carotid atherosclerotic (CAS) plaque. **Methods** 94 patients with CAS plaque were randomly divided into two groups with 47 cases in each group. The control group was treated with one party a day, and the observation group was treated with Shunshi three decoction of Chinese herbal medicine. The course of treatment was four months. The clinical efficacy was observed in two groups, as well as the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, blood lipids (total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL)), CD40/CD40L inflammatory signaling pathway, total plaque scores, carotid intima-media thickness (IMT), plaque area, liver and kidney function (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr)) before and after treatment, and the adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group after four months of treatment and six months after drug withdrawal (74.47% and 78.72%) was higher than that of the control group (46.81% and 44.68%, $P < 0.05$). After four months of treatment, there were no significant differences in the levels of ALT, AST, BUN, and Cr in the two groups compared with before treatment and between the two groups ($P > 0.05$); and there was no significant difference in the incidence of ad-

[收稿日期] 2023-08-21

[修回日期] 2023-10-24

[基金项目] 河北省中医药管理局中医药类科学研究课题计划项目(2023239);廊坊市科技支撑计划项目(2022013123)

[作者简介] 刘峰, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化性血管病的中医防治, E-mail: liufeng3021@163.com。通信作者 李继光, 硕士, 主任医师, 研究方向为肾血管病, E-mail: li-jiguang@163.com。

verse reactions between the observation group (14.89%) and the control group (10.64%) ($P>0.05$). After six months of drug withdrawal, the TCM symptom score of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$); the levels of interleukin-1 (IL-1), IL-6, soluble CD40 ligand (sCD40L) were lower in the observation group than those in the control group, while the level of IL-10 was higher than that in the control group ($P<0.05$). The IMT, total plaque scores, and plaque area were lower in the observation group than those in the control group after six months of drug withdrawal ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the conventional method of taking one dose a day, the use of the traditional Chinese medicine homeopathic three-dose method of taking Taohong Siwu decoction, Erchen decoction, and Simiao Yong'an decoction in the morning, afternoon, and evening, respectively, has shown more significant effects in terms of immediate efficacy, stable plaque area after drug withdrawal, and IMT, without significantly increasing adverse drug reactions and hepatotoxicity.

[**KEY WORDS**] carotid atherosclerosis; Shunshi three decoction of Chinese herbal medicine; plaques; long-term effect

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是诱发心脑血管疾病的重要病理基础,而斑块的形成主要是由颈动脉损伤所致,可能引起脑供血不足^[1]。研究报道,颈动脉粥样硬化后脑血管疾病风险增加,尤其是重度颈动脉狭窄患者,脑卒中发病率高达13%^[2-3]。目前,临床对于本病通常采取他汀类药物,以调节血脂、稳定斑块,但长期使用存在肝功能损害等毒副作用^[4]。近年来,中医药研究在国内取得了长足进展,具有疗效显著、安全性高等特点,备受临床关注和认可。以往大量研究证实,二陈汤、桃红四物汤、四妙勇安汤等经典名方在心血管疾病治疗方面取得了显著疗效,可减轻临床症状,控制病情进展^[5-6]。但临床研究均集中于治疗前后短期疗效的观察和对比,较少关注停药后远期疗效变化及不同中药服法对疗效的影响。在这一背景下,本研究从降浊、化痰、清毒、消瘀角度出发,将四妙勇安汤、二陈汤、桃红四物汤作为基础方,观察不同中药服法对颈动脉粥样硬化斑块患者的安全性及即时、远期效果的影响。

1 资料和方法

1.1 资料来源

经我院伦理审批委员会批准(KYLL-2022-25),选取2021年1月—2022年6月我院94例颈动脉粥样硬化斑块患者,随机分成两组,每组47例。两组一般资料均衡可比($P>0.05$,表1)。

1.2 诊断标准

(1)西医:符合《中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识》^[7]标准:颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, IMT) ≥ 1.5 mm,或 $>$ 周围正常IMT值的50%,凸向管腔局部结构发生变化。(2)中医:参照《中医病证诊断疗效标准》^[8],证型为痰瘀互结

证,主症为头晕、头痛、头沉、胸闷,次症为肢体沉重、乏力、大便黏腻,舌苔腻、舌质偏暗、脉弦涩。

表1. 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of general information between the two groups

一般资料	对照组 (n=47)	观察组 (n=47)	t/ χ^2	P
男性/[例(%)]	22(46.81)	27(57.45)	1.066	0.302
年龄/岁	61.35 \pm 9.34	59.89 \pm 8.12	0.808	0.421
病程/年	4.42 \pm 1.27	4.56 \pm 1.36	0.516	0.607
高血压/[例(%)]	20(42.55)	18(38.30)	0.177	0.674
糖尿病/[例(%)]	11(23.40)	15(31.91)	0.851	0.356
吸烟史/[例(%)]	17(36.17)	22(46.81)	1.096	0.295

1.3 纳入和排除标准

(1)纳入标准:符合上述诊断标准;意识清醒,能正常沟通交流;签署知情同意书。(2)排除标准:有出血倾向者;处于妊娠期或哺乳期者;精神疾病者;伴发其他急慢性严重疾病者;肝肾功能损伤者;同期参与其他研究者;未完成整个治疗方案者;随访脱落者。

1.4 治疗方法

入院后,均给予常规西医治疗,包括抗凝、降脂及基础疾病治疗。

对照组:采用桃红四物汤、四妙勇安汤、二陈汤,一日一方治疗。组方:熟地黄40g,金银花30g,玄参30g,茯苓30g,法半夏25g,泽泻20g,当归15g,桃仁10g,乌梅10g,白芍10g,陈皮10g,川芎10g,怀牛膝10g,红花6g,干姜6g,炙甘草6g。每日1剂(400mL),分早晚两次服用,200mL/次。

观察组:采用中药顺势三服法。早上服用桃红

四物汤,组方:熟地黄 40 g,当归 15 g,桃仁 10 g,白芍 10 g,川芎 10 g,红花 6 g;中午服用二陈汤,组方:茯苓 30 g,法半夏 25 g,怀牛膝 10 g,陈皮 10 g,乌梅 10 g,干姜 6 g;晚上服用四妙勇安汤,组方:金银花 30 g,玄参 30 g,泽泻 20 g,炙甘草 6 g。餐前 30 min 口服,200 mL/次。两组均连续用药 4 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 治疗 4 个月、停药 6 个月后进行疗效评估。显效:治疗后斑块缩小至少 50% 或基本消失;有效:斑块缩小程度 $\geq 30\%$;无效:斑块缩小程度不足 30%,或斑块面积、数量增加^[9]。显效、有效计入总有效。

1.5.2 中医证候积分 治疗前、治疗 4 个月后、停药 6 个月采用对中医证候进行评估,包括头晕、头痛、头沉、胸闷,根据症状严重程度将无、轻度、中度、重度分别计 0 分、2 分、4 分、6 分。

1.5.3 实验室指标 分别于治疗前、治疗 4 个月后、停药 6 个月后采集患者静脉血,离心(3 000 r/min,半径 10 cm,时间 10 min)取血清,西门子 Dimension EXL 200 型全自动整合式生物化学分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)变化;酶联免疫吸附法测定白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-10 及可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)。

1.5.4 IMT、斑块总积分及斑块面积 治疗前、治疗 4 个月后、停药 6 个月后超声诊断仪测定 IMT;采用 Crouse 法评估斑块总积分;斑块面积计算:测量斑块 2 条直径作为长和宽,通过长与宽乘积获取斑块面积。

1.5.5 肝肾功能 分别于治疗前、治疗 4 个月后测定患者肝肾功能变化,全自动生物化学分析仪测定谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮(blood urine nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)等指标变化。

1.5.6 不良反应 包括口腔出血、皮疹、恶心呕吐、腹泻。

1.6 统计学处理方法

采用 SPSS 23.0 软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 4 个月后和停药 6 个月后,观察组总有效率(分别为 74.47%、78.72%)均高于对照组(分别为 46.81%、44.68%, $P < 0.05$;表 2)。

表 2. 两组临床疗效比较

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups 例(%)

疗效	对照组(<i>n</i> =47)		观察组(<i>n</i> =47)	
	治疗 4 个月后	停药 6 个月后	治疗 4 个月后	停药 6 个月后
显效	2(4.26)	0(0.00)	10(21.28)	11(23.40)
有效	20(42.55)	21(44.68)	25(53.19)	26(55.32)
无效	25(53.19)	26(55.32)	12(25.53)	10(21.28)
总有效	22(46.81)	21(44.68)	35(74.47) ^a	37(78.72) ^b

注:a 为 $P < 0.01$,与对照组治疗 4 个月后比较;b 为 $P < 0.01$,与对照组停药 6 个月后比较。

2.2 两组中医证候积分比较

治疗前,两组中医证候积分相比,差异无显著性($P > 0.05$);治疗 4 个月后,两组中医证候积分均低于治疗前($P < 0.05$),但两组间差异无显著性($P > 0.05$);停药 6 个月后,观察组中医证候积分并无明显变化,而对照组出现回升,且观察组积分低于对照组($P < 0.05$,表 3)。

2.3 两组血脂比较

治疗前,两组血脂相比差异无显著性($P > 0.05$);治疗 4 个月后,两组 TC、TG、LDLC 均较治疗前降低,HDLC 较治疗前升高($P < 0.05$),但两组间差异无显著性($P > 0.05$);停药 6 个月后,两组血脂水平保持稳定,并无明显变化(表 4)。

2.4 两组 CD40/CD40L 炎症信号通路比较

治疗前两组 CD40/CD40L 炎症信号通路指标相比,差异无显著性($P > 0.05$);治疗 4 个月后,两组 IL-1、IL-6、sCD40L 水平较治疗前均降低,IL-10 水平较治疗前升高($P < 0.05$),但两组间差异无显著性($P > 0.05$);停药 6 个月后,观察组 IL-1、IL-6、sCD40L 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$,表 5)。

2.5 两组 IMT、斑块总积分及斑块面积比较

治疗前,两组 IMT、斑块总积分、斑块面积相比,差异无显著性($P > 0.05$);治疗 4 个月后,两组 IMT、斑块总积分、斑块面积较治疗前均降低,且观察组

低于对照组($P<0.01$);停药6个月后,观察组IMT、斑块总积分、斑块面积低于对照组($P<0.01$,表6)。

表3. 两组中医证候积分比较
Table 3. Comparison of TCM syndrome scores between the two groups 分

时间	分组	<i>n</i>	头晕	头痛	头沉	胸闷
治疗前	对照组	47	4.27±0.60	4.99±0.53	4.56±0.48	4.12±0.81
	观察组	47	4.36±0.55	5.10±0.45	4.47±0.52	3.98±0.78
	<i>t</i> 值		0.758	1.085	0.872	0.853
	<i>P</i> 值		0.450	0.281	0.386	0.396
治疗4个月后	对照组	47	2.40±0.43 ^a	2.15±0.32 ^a	2.01±0.48 ^a	2.31±0.53 ^a
	观察组	47	2.32±0.32 ^a	2.11±0.28 ^a	1.89±0.36 ^a	2.25±0.41 ^a
	<i>t</i> 值		1.023	0.645	1.371	0.614
	<i>P</i> 值		0.309	0.521	0.174	0.541
停药6个月后	对照组	47	3.56±0.39 ^{ab}	4.10±0.28 ^{ab}	3.54±0.32 ^{ab}	2.96±0.43 ^{ab}
	观察组	47	2.40±0.48 ^a	2.15±0.32 ^a	1.92±0.45 ^a	2.27±0.39 ^a
	<i>t</i> 值		12.859	31.440	20.113	8.149
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:a为 $P<0.05$,与同组治疗前相比;b为 $P<0.05$,与同组治疗4个月后相比。

表4. 两组血脂比较
Table 4. Comparison of blood lipids between the two groups mmol/L

时间	分组	<i>n</i>	TC	TG	LDLC	HDLC
治疗前	对照组	47	6.12±1.04	2.13±0.76	4.02±0.66	1.26±0.39
	观察组	47	6.25±1.17	2.08±0.85	4.10±0.54	1.17±0.35
	<i>t</i> 值		0.569	0.301	0.643	1.177
	<i>P</i> 值		0.571	0.764	0.522	0.242
治疗4个月后	对照组	47	5.14±1.59 ^a	1.80±0.49 ^a	3.08±1.02 ^a	1.82±0.86 ^a
	观察组	47	5.03±1.78 ^a	1.76±0.57 ^a	3.13±0.96 ^a	1.78±0.75 ^a
	<i>t</i> 值		0.316	0.365	0.245	0.240
	<i>P</i> 值		0.753	0.716	0.807	0.811
停药6个月后	对照组	47	5.18±1.74 ^a	1.81±0.53 ^a	3.04±1.10 ^a	1.85±0.35 ^a
	观察组	47	5.05±1.65 ^a	1.80±0.62 ^a	3.15±1.21 ^a	1.82±0.32 ^a
	<i>t</i> 值		0.372	0.084	0.461	0.356
	<i>P</i> 值		0.711	0.933	0.646	0.723

注:a为 $P<0.05$,与同组治疗前相比。

表5. 两组CD40/CD40L炎症信号通路比较
Table 5. Comparison of CD40/CD40L inflammatory signaling pathways between the two groups ng/L

时间	分组	<i>n</i>	IL-1	IL-6	IL-10	sCD40L
治疗前	对照组	47	19.85±4.16	4.11±0.63	20.89±5.36	569.74±78.53
	观察组	47	20.32±3.54	3.89±0.52	22.15±4.01	578.65±69.87
	<i>t</i> 值		0.590	1.846	1.290	0.581
	<i>P</i> 值		0.557	0.068	0.200	0.563

续表

时间	分组	<i>n</i>	IL-1	IL-6	IL-10	sCD40L
治疗 4 个月后	对照组	47	11.12±2.96 ^a	1.93±0.74 ^a	43.85±7.24 ^a	209.44±53.28 ^a
	观察组	47	10.23±2.15 ^a	1.84±0.56 ^a	45.24±6.15 ^a	205.62±47.19 ^a
	<i>t</i> 值		1.668	0.665	1.003	0.368
	<i>P</i> 值		0.099	0.508	0.318	0.714
停药 6 个月后	对照组	47	13.98±1.74 ^{ab}	2.54±0.41 ^{ab}	37.85±5.54 ^{ab}	289.32±52.19 ^{ab}
	观察组	47	8.10±1.35 ^{ab}	1.50±0.35 ^{ab}	49.00±4.18 ^{ab}	185.65±45.21 ^{ab}
	<i>t</i> 值		18.304	13.226	11.014	10.293
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前相比;b 为 $P<0.05$, 与同组治疗 4 个月后相比。

表 6. 两组 IMT、斑块总积分及斑块面积比较

Table 6. Comparison of IMT, total plaque scores and plaque area between the two groups

时间	分组	<i>n</i>	IMT/mm	斑块总积分/分	斑块面积/mm ²
治疗前	对照组	47	1.79±0.14	5.96±1.03	66.01±9.48
	观察组	47	1.82±0.12	6.01±1.15	64.69±8.67
	<i>t</i> 值		1.115	0.222	0.704
	<i>P</i> 值		0.268	0.825	0.483
治疗 4 个月后	对照组	47	1.53±0.14 ^a	5.10±0.87 ^a	41.32±10.02 ^a
	观察组	47	1.41±0.11 ^a	4.48±1.01 ^a	35.36±7.15 ^a
	<i>t</i> 值		4.621	3.189	3.319
	<i>P</i> 值		<0.001	0.002	0.001
停药 6 个月后	对照组	47	1.60±0.12 ^{ab}	5.52±1.02 ^{ab}	46.98±11.19 ^{ab}
	观察组	47	1.30±0.10 ^{ab}	4.16±1.26 ^{ab}	31.20±8.20 ^{ab}
	<i>t</i> 值		13.167	5.751	7.798
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前相比;b 为 $P<0.05$, 与同组治疗 4 个月后相比。

2.6 两组肝肾功能比较

治疗前, 两组 ALT、AST、BUN、Cr 水平相比, 差异无显著性 ($P>0.05$); 治疗 4 个月后, 两组 ALT、

AST、BUN、Cr 水平与治疗前相比以及两组间相比, 差异均无显著性 ($P>0.05$, 表 7)。

表 7. 两组肝肾功能比较

Table 7. Comparison of liver and kidney function between the two groups

时间	分组	<i>n</i>	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	BUN/(mmol/L)	Cr/(μmol/L)
治疗前	对照组	47	20.71±10.13	23.66±7.51	5.13±1.13	57.93±11.30
	观察组	47	23.55±9.98	22.15±4.76	4.98±0.97	61.72±10.12
	<i>t</i> 值		1.374	1.321	0.720	1.764
	<i>P</i> 值		0.172	0.189	0.473	0.080
治疗 4 个月后	对照组	47	19.37±8.28	22.94±8.73	5.08±1.07	60.29±9.86
	观察组	47	22.34±11.54	21.56±8.64	4.81±1.32	61.56±11.45
	<i>t</i> 值		1.326	0.772	1.035	0.555
	<i>P</i> 值		0.187	0.441	0.303	0.580

2.7 两组不良反应比较

观察组不良反应发生率(14.89%)与对照组

(10.64%)相比,差异无显著性($P>0.05$,表8),且不良反应轻微,均可耐受。

表8. 两组不良反应比较

Table 8. Comparison of adverse reactions between the two groups

例(%)

分组	n	口腔出血	皮疹	恶心、呕吐	腹泻	总发生
对照组	47	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	5(10.64)
观察组	47	0(0.00)	3(6.38)	3(6.38)	1(2.13)	7(14.89)
χ^2 值						0.382
P 值						0.537

3 讨论

颈动脉粥样硬化斑块是动脉粥样硬化的重要组成部分,研究认为其发病与炎症反应、脂代谢紊乱、血管内皮功能障碍密切相关^[10]。近年来,临床多采取常规西医治疗,虽能减轻临床症状,但整体疗效仍需进一步提升。目前,中医在防治心脑血管疾病方面表现出突出成效,而中医学中并无颈动脉粥样硬化这一病名,现代医家多将其归于“血瘀”、“痰浊”、“胸痹”、“眩晕”、“头痛”、“头晕”等范畴,并认为是本虚标实,痰湿脾虚不化致血瘀、痰浊,加之饮食失调、感受外邪、情志不畅,诱导本病发生,治疗当以化痰降浊、祛瘀通络、补气活血为大法^[11]。桃红四物汤由地黄、桃仁、白芍、红花、川芎、当归组成,有活血养血、祛瘀之效^[12],现代药理研究显示,该汤剂具有抗氧化、降血脂、促血管新生等多重作用^[13-14]。邹傲霜等^[15]学者应用该方,急性期颅内大动脉粥样硬化型卒中患者脑灌注得以改善,神经功能显著提升。而二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,后世医家在其基础上加减化裁,逐渐形成了多种二陈汤类方,本方由茯苓、法半夏、怀牛膝、陈皮、乌梅、干姜组成,多为甘、辛、苦味药,可入脾经,有燥湿健脾、理气化痰之功^[16]。同时,诸多学者发现,二陈汤可有效降脂^[17-18]。曹程浩等^[19]发现,丹参饮合二陈汤加减可抑制颈动脉粥样硬化发生和发展,并在改善血流动力学、调节脂质代谢方面效果显著。四妙勇安汤是脱疽治疗之名方,有清热、解毒之效,多被用于心血管疾病的治疗,具有调脂、抗炎、血管内皮保护、抗氧化作用^[20]。而动物试验显示,四妙勇安汤能拮抗氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)表达,增加斑块稳定性^[21]。鉴于这一背

景,本研究将上述方剂用于颈动脉粥样硬化斑块的治疗,结果显示,两组在调节血脂、降低炎症反应、减轻中医证候、稳定斑块方面均表现出良好效果,但在停药6个月后,对照组上述指标均出现回弹,而观察组在停药后斑块的长期稳定及炎症控制方面疗效均有明显提高,这一结果表明,相比常规中药服法,分时段一日三方的中药顺势三服法可能是实现即时和远期疗效的新途径。

重塑和维持身体阴阳平衡是中医疾病治疗的核心,《黄帝内经》指出:阴阳者,天地之道也^[22]。中医理论体系中,人体、环境、天气及药物均有阴阳,综合考虑环境—药物—颈动脉粥样硬化患者体质,形成一个阴阳平衡环境,当人体舒适时,人体与环境则形成了一个相对协调的“空间场”^[23]。中药顺势三服法顺应一天时间变化,于早、中、晚分别服用不同处方,属于中医理论“天人相应”、“阴阳平衡”观念的体现。太阳每日东升西落,有节律地运行,而人体气血也有节律地循行于经络,随时间交替,阴阳消长。昼夜节律是人类最基础的生物节律,现代研究也证实,机体免疫随昼夜节律而出现变化^[24]。另从人类与小鼠免疫细胞迁移规律研究得知,免疫在即将进行活动前的休息时段,活动可达到峰值;而对于夜行性动物而言,其峰值在傍晚前后出现;人类免疫系统峰值在早晨8点左右出现^[25]。上述研究进一步证实了中医时间理论的科学性。中药顺势三服法将人体、环境、天气、药物与时间相结合,充分运用时间医学,从而实现“天人相应”、“阴平阳秘”的相对协调的“空间场”。早晨用桃红四物汤,可活血通经,补气养血,助力阳气升发,中午用二陈汤,可借阳气温化痰饮,排出痰浊,晚上用四妙勇安汤,运用强盛之阴,借通经之势,以达祛瘀化痰之效,顺应早、中、晚契机三方合用,可重塑阴阳平衡,促进机体康复。

综上,相比一日一方的常规服法,采用中药顺势三服法分别于早、中、晚服用桃红四物汤、二陈汤、四妙勇安汤在即时疗效、停药后稳定斑块面积和 IMT 方面效果更为显著,且不会明显增加药物不良反应及肝肾毒性。本研究的这一结论,可为临床中医用药时机提供试验依据,给患者提供更为安全有效的中医治疗手段。

[参考文献]

- [1] LIU Y T, ZHANG Z M Y, LI M L, et al. Association of carotid artery geometries with middle cerebral artery atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 352: 27-34.
- [2] 张金霞, 王玉涛, 孙岩. 颈动脉粥样硬化差异基因筛选及小檗碱干预颈动脉粥样硬化机制的生物信息学研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(2): 117-124.
- ZHANG J X, WANG Y T, SUN Y. The bioinformatics research of different gene expression in carotid atherosclerosis and potential mechanism of berberine intervening carotid atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(2): 117-124.
- [3] BOS D, ARSHI B, VAN DEN BOUWHUIJSEN Q J A, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1426-1435.
- [4] SHINOZAKI N, MURAKAMI T, OHNO Y, et al. Effect of high-dose strong statin for preventing periprocedural ischemic complications of carotid artery stenting[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(6): 762-768.
- [5] 户丽娟. 金匮肾气丸合桃红四物汤联合西药治疗慢性心力衰竭疗效及对患者心率变异性、左室重构和肾功能的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(11): 1576-1580.
- HU L J. Efficacy of Jingui Shenqi pill and Taohong Siwu decoction combined with Western medicine on heart rate variability, left ventricular remodeling and renal function in patients with chronic heart failure[J]. *Shaanxi J Trad Chin Med*, 2021, 42(11): 1576-1580.
- [6] TANG L F, CHANG H, WANG D D, et al. Active components and potential mechanism of Taohong Siwu decoction in regulating ischemic stroke based on target cell trapping combined with network pharmacology, molecular docking, and experimental validation [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2023, 48(17): 4761-4773.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 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): 572-577.
- Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Society, Chinese Society of Neurology. Consensus on diagnosis and treatment of cerebral and carotid atherosclerosis in China [J]. *Chin J Neurol*, 2017, 50(8): 572-577.
- [8] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 37.
- Medical Affairs Department of the National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic and therapeutic efficacy standards for traditional chinese medicine syndrome [S]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2017: 37.
- [9] LI H T, ZHI H W, XU X Y, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal for carotid atherosclerosis: a protocol for systematic review and network Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(47): e27909.
- [10] WU X M, MO Q, YANG Z H, et al. Comparative efficacy of different types of acupuncture as adjuvant therapy on carotid atherosclerosis: a protocol for systematic review and network Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e049778.
- [11] 李贺, 吴圣贤, 姬寒蕊, 等. 内消软脉汤 2 号治疗颈动脉粥样硬化斑块瘀互结证的实用性随机对照研究[J]. *中医杂志*, 2022, 63(19): 1853-1858.
- LI H, WU S X, JI H R, et al. Neixiao Ruanmai decoction II (NRD-II) in the treatment of carotid atherosclerosis plaque with binding of phlegm and stasis syndrome: a pragmatic randomized controlled trial [J]. *J Trad Chin Med*, 2022, 63(19): 1853-1858.
- [12] HE R X, HE F J, HU Z L, et al. Analysis of potential mechanism of herbal formula Taohong Siwu decoction against vascular dementia based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 1235552.
- [13] BIAN Z Y, ZHANG R, ZHANG X, et al. Extraction, structure and bioactivities of polysaccharides from *Rehmanniaglutinosa*: a review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116132.
- [14] KONG L C, LI J J, YANG Y Q, et al. Paeoniflorin alleviates the progression of retinal vein occlusion via inhibiting hypoxia inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor/STAT3 pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13622-13631.
- [15] 邹傲霜, 刘建仁. 半夏白术天麻汤合桃红四物汤联合双抗治疗急性期颅内大动脉粥样硬化型卒中的临床疗效[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(3): 582-587.
- ZOU A S, LIU J R. Clinical efficacy of the combination of Banxia Baizhu Tianma decoction plus Taohong Siwu decoction with dual anti-platelet therapy for the treatment of acute stroke of intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2023, 40(3): 582-587.
- [16] 戴晓娟. 葛根二陈汤治疗痰湿阻滞型颈性眩晕的疗效

- 及与血清炎症因子水平的潜在关联研究[J]. 中医药学报, 2021, 49(11): 87-90.
- DAI X J. Efficacy of Gegen Erchen decoction in treating cervical vertigo of phlegm-dampness obstruction pattern and its potential correlation with serum inflammatory factors [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2021, 49(11): 87-90.
- [17] CHEN J, YE C, YANG Z, et al. Erchen decoction to reduce oxidative stress in dyslipidemia phlegm-dampness retention syndrome mice; *in vivo* mechanism revealed by metabolomics (liquid chromatography-mass spectrometry) [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154808.
- [18] LIU H Y, XU J, LI H, et al. Network pharmacology-based investigation to explore the effect and mechanism of Erchen decoction against the nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Anat Rec*, 2021, 304(11): 2605-2619.
- [19] 曹程浩, 董晓瑞, 黄斌. 丹参饮合二陈汤加减对颈动脉粥样硬化血管内膜损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 86-91.
- CAO C H, DONG X R, HUANG B. Protective effect of modified Danshenyin and Erchentang on intimal injury caused by carotid atherosclerosis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2021, 27(7): 86-91.
- [20] 周靖惟, 张星, 李莎, 等. 基于“入血成分-复方功效-靶点通路”的四妙勇安汤潜在质量标志物研究[J]. 中草药, 2022, 53(24): 7795-7807.
- ZHOU J W, ZHANG X, LI S, et al. Potential Q-markers of Simiao Yong'an decoction based on “component absorbed into blood-efficacy of compound prescription-target pathway” [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2022, 53(24): 7795-7807.
- [21] 高照, 许心蕊, 金秋硕, 等. 四妙勇安汤通过拮抗 ox-LDL 脂代谢途径对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化颈动脉斑块的影响[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(14): 1050-1058.
- GAO Z, XU X R, JIN Q S, et al. Effect of Simiao Yong'an decoction on atherosclerotic carotid plaque in ApoE^{-/-} mice via antagonizing ox-LDL lipid metabolism pathway [J]. *Hainan Med Univ Acad J Chin Pla Med Sch*, 2022, 28(14): 1050-1058.
- [22] YAN Q. The Yin-Yang dynamics in cardiovascular pharmacogenomics and personalized medicine [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2547: 255-266.
- [23] 秦健全, 鞠宝兆. 《黄帝内经》养生观中的道法自然 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(3): 436-438.
- QIN J Q, JU B Z. Tao follows nature of health preservation concepts in “Huangdi Neijing” [J]. *J Basic Chin Med*, 2021, 27(3): 436-438.
- [24] MAN A W C, LI H G, XIA N. Circadian rhythm: potential therapeutic target for atherosclerosis and thrombosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 676.
- [25] OHDO S, KOYANAGI S, MATSUNAGA N. Chronopharmacology of immune-related diseases [J]. *Allergol Int*, 2022, 71(4): 437-447.
- (此文编辑 许雪梅)