

益气活血膏方与补阳还五汤颗粒对气虚血瘀证患者血凝影响的比较性研究

施 怡 王冬梅 姚新颖 陈 娟 刘爱琪 孙秋玲 董 青 李 靖 韦 杰 陈信义

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:通过检测血凝指标,比较益气活血膏方与补阳还五汤颗粒治疗气虚血瘀证临床有效性。方法:采用前瞻性随机对照研究方法,将60名气虚血瘀证患者随机分为益气活血膏方(治疗)、补阳还五汤颗粒(对照)2组。对照组按照补阳还五汤剂量配制颗粒,1袋/次,2次/d;治疗组服用与对照组相等量的膏方,疗程28d。分别于治疗前后检测血凝指标变化,并统计分析。结果:治疗28d后,治疗组PT、APTT、TT、FIB均有不同程度的改善,与对照组比较,具有统计学意义($P < 0.05$);2组治疗后减治疗前差值的平均值比较,具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:益气活血膏方能更好的改善气虚血瘀证患者血凝指标,且具有良好的安全型。

关键词 膏方;气虚血瘀证;血凝指标

The Efficacy of YiQiHuoXue Herbal Extracta and BuYang HanWu Granules on Blood Coagulation Index in Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome: a Comparative Study

Shi Yi, Wang Dongmei, Yao Xinying, Chen Juan, Liu Aiqi, Sun Qiuling, Dong Qing, Li Jing, Wei Jie, Chen Xinyi

(Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To compare the efficacy of YiQiHuoXue herbal extracta (treatment group) with BuYang HanWu granules (control group) by blood coagulation index. **Methods:** This prospective randomized controlled study enrolled 30 Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome (QDBSS) patients in the treatment group which was treated with agreement herbal extract, and enrolled 30 QDBSS patients in the control group which was treated with BuYang HanWu granules. Used blood coagulation index to assess efficacy of two group in 28th day. **Results:** After treating with YiQiHuoXue herbal extracta, PT, APTT and TT prolonged, while FIB decreased. And the blood coagulation indexes of treatment group improved dramatically than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** To compare with control group, YiQiHuoXue herbal extract had better effects on improving blood coagulation index. YiQiHuoXue herbal extracta is safe to use in clinical practice.

Key Words Herbal Extract; Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome; Blood Coagulation Index

中图分类号:R283.6;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.012

现代研究表明,血瘀证是在多种内外致病因素作用下形成的病理性结局。血瘀证既作为病理性结果,又可作为致病因素而产生多种能够影响人体功能变化的疾病,如中风病、胸痹等。现代医学研究发现,血瘀证患者除具有中医特有的面色紫暗、舌质发绀、舌下脉络瘀血、局部或全身疼痛等临床表现外,血液中存在“浓、黏、凝、聚”的高凝状态,久之会导致如脑梗死、心肌梗死、动静脉血栓、糖尿病末梢病变等血流动力学异常病变^[1],或血栓前状态^[2-5]。气虚血瘀证候属于人体生理与病理状态的交界点,多发生在老龄人群^[6],呈慢性发生过程,病情复杂,合并病或并发症较多,有难治难愈特性,因而是膏方临床应用的最佳人群。针对这组多见人群,我们已进行了益气活血膏方治疗气虚血瘀证临床初步研

究^[7]。为进一步观察和比较补阳还五汤配方颗粒与相同膏方之间对气虚血瘀证治疗差异,选取了凝血象作为客观观察指标进行了规范的临床对比性研究^[8]。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参照国家药品监督管理局发布《中药新药临床研究指导原则》(2002版)及中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会最新制定的《血瘀证中西医结合诊疗共识》拟定气虚血瘀证诊断标准^[8-9]。

1.1.1 气虚辨证标准 1)神疲乏力;2)少气或懒言;3)恶风自汗;4)舌胖或有齿印;5)脉虚无力(弱或软或濡)。

1.1.2 血瘀辨证标准 拟定的诊断标准如下:1)舌

质紫黯或舌体瘀斑、瘀点,舌下静脉曲张瘀血;2)面部、唇、齿龈及眼周紫黑者;3)肌肤甲错(皮肤粗糙、肥厚、鳞屑增多),不同部位的静脉曲张,毛细血管扩张;4)固定性疼痛或刺痛、绞痛;5)出血后引起的瘀血、黑粪、皮下瘀斑,或空腔脏器的积血和积液;6)肢体麻木或偏瘫;7)脉涩或结代,或无脉;8)脏器肿大、新生物、炎性或非炎性包块、组织增生;9)影像学显示血管狭窄、闭塞或血流阻滞及抑或血小板聚集性或血液流变性等理化指标异常提示循环瘀滞。

1.1.3 气虚血瘀诊断标准 具备气虚证辨证标准中的3项以上(含3项),同时具备血瘀辨证标准2项(含2项),即可诊为气虚血瘀证。

1.2 纳入标准 具备以下条件作为病例纳入标准:1)符合气虚血瘀证诊断标准;2)年龄65~75岁之间;3)入组前2周内未服用过活血化瘀类中药或血小板解聚、抗凝类西药;4)患者充分知情后自愿受试;5)未参加其他临床研究。

1.3 排除标准 有下列情况之一者作为排除病例标准:1)不符合气血血瘀诊断标准;2)年龄小于65岁,大于75岁;3)合并有严重的心、肝、肾疾病;4)有精神异常、老年性痴呆、血管性痴呆;5)虽然气虚血瘀证表现,但因多种原因不适宜服用膏方(依从性差)。

1.4 病例来源 所有病例均来源于2013年5月至2014年5月北京中医药大学东直门医院膏方门诊、体质医学门诊、心血管门诊、脑病门诊就诊的患者。采用随机数字表法将符合纳入标准的60例随机分益气活血膏方组(30例)、补阳还五汤颗粒剂组(30例)。

1.5 研究方法

1.5.1 治疗方法 益气活血膏方组患者服用拟定

的膏方(处方组成:黄芪30g、当归6g、赤芍6g、川芎6g、红花6g、桃仁6g、地龙6g、陈皮6g、龟甲胶6g、鹿角胶6g、木糖醇6g),以上处方为1d用量,制膏后早晚餐后30min,温水调服;14d为1个疗程,连续治疗2个疗程。补阳还五汤颗粒剂组服用北京康仁堂药业有限公司生产的配方颗粒(处方组成:黄芪30g、当归6g、赤芍6g、川芎6g、红花6g、桃仁6g、地龙6g、陈皮6g),以上为1d用量,早晚餐后30min各服1袋。2组病例均以14d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.5.2 血凝指标检测 采用Instrumentation Laboratory Co.的凝血分析仪ACL TOP及其配套试剂检测以下指标:凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原含量(FIB)、D-二聚体含量(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、纤溶酶原(PLG)抗凝血酶III(AT-III)。

1.5.3 统计学方法 以SPSS 13.0版统计软件分析数据。计量资料符合正态分布,以均数±标准差表示,组间均数比较采用 t 检验及ANOVA检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 筛选年龄段为65~75岁之间。其中,益气活血膏方组平均年龄(68.93±3.14)岁;补阳还五汤颗粒剂组平均年龄(69.83±3.52)岁。2组比较,无统计学意义($P > 0.05$);膏方组男性12例,女性18例,男女性别比为1:1.5;颗粒剂组男性11例,女性19例,男女比为1:1.72。2组比较,无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 血凝指标比较

2.2.1 血凝指标自身比较 2组病例治疗前后血凝指标自身比较,见表1。

表1 2组病例血凝各项指标治疗前后比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 益气活血膏方组 | | | 补阳还五汤颗粒剂组 | | |
|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗1个疗程 | 治疗2个疗程 | 治疗前 | 治疗1个疗程 | 治疗2个疗程 |
| PT | 10.70±0.51 | 10.82±0.49 | 10.94±0.51 | 10.87±0.56 | 11.00±0.48 | 10.84±0.43 |
| APTT | 32.19±2.61 | 33.52±2.68 | 33.59±2.67 | 32.69±2.71 | 33.25±2.27 | 32.51±2.94 |
| TT | 14.83±1.06 | 15.18±1.00 | 15.43±1.09* | 15.01±1.06 | 15.22±1.02 | 15.43±1.09 |
| FIB | 3.43±0.34 | 3.26±0.37 | 3.25±0.35* | 3.28±0.41 | 3.23±0.43 | 3.36±0.46 |
| DD | 80.37±60.00 | 90.10±87.70 | 77.20±45.86 | 120.9±100.18 | 101.17±54.82 | 116.50±13.65 |
| PLG | 97.33±10.33 | 94.82±11.13 | 103.02±12.26 | 99.95±10.33 | 99.68±12.04 | 101.19±10.52 |
| AT-III | 103.64±11.32 | 106.93±13.33 | 109.64±14.17 | 107.35±10.92 | 107.253±11.3 | 106.00±10.78 |
| FDP | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 |

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

从表1可以看出,益气活血膏方组2个疗程后,与治疗前比较,TT延长,FIB下降,具有统计学意义

($P < 0.05$);PT、APTT有延长趋势;D-D呈先升高后降低趋势;PLG呈先降低后升高趋势;AT-III呈升高

趋势。补阳还五汤颗粒组则无明显变化。

3.2.2 血凝指标 2 组比较 2 组病例治疗前减治疗后血凝指标差值的平均值 2 组比较,见表 2。

表 2 2 组病例血凝指标治疗前后差值组间比较

| 项目 | 益气活血膏方组 | 补阳还五汤颗粒组 |
|--------|-------------------|------------------|
| PT | -0.270 ± 0.347 * | 0.333 ± 0.324 |
| APTT | -1.413 ± 3.180 * | 0.177 ± 2.766 |
| TT | -0.607 ± 1.010 * | 0.117 ± 1.227 |
| FIB | 0.183 ± 0.295 * | -0.082 ± 0.355 |
| DD | 3.167 ± 43.135 * | -17.100 ± 33.870 |
| PLG | -5.697 ± 16.354 | -1.243 ± 6.633 |
| AT-III | -5.997 ± 14.505 * | 1.347 ± 8.975 |

注:与补阳还五汤颗粒组比较,* $P < 0.05$ 。

从表 2 可以看出,与补阳还五汤颗粒组比较,治疗 2 个疗程后,PT、APTT、TT、FIB、DD、AT-III 的治疗前后差值均具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

气虚血瘀证的本质是机体多脏器功能低下,多种病理因素同时存在,导致机体凝血-抗凝-纤溶系统失衡,处于血栓易于形成的高凝状态,并进一步妨碍各脏器的正常功能^[10-13]。该病理状态的发生发展贯穿在多种慢病中,成为原发病进展为难治性疾病的关键因素,是近年来的研究热点。而血凝指标是活血化淤类药物疗效及安全性评估的主要客观标准。血凝检测中的 PT 主要反映外源性凝血是否正常,APTT 主要反映内源性凝血是否异常,PT、APTT 缩短主要见于高凝状态、血栓栓塞性疾病患者,延长主要见于凝血因子缺乏、凝血酶原减少、抗凝血酶物质增加、纤维蛋白原减少,或继发性/原发性纤维蛋白溶解患者;PT 及 APTT 常用于溶栓治疗监测,PT、APTT 明显延长或有出血倾向者应减量或停药^[14]。TT 主要反映纤维蛋白形成的时间,延长见于纤维蛋白原减少、纤溶亢进、AT-III 活性明显增加时。AT-III 是血浆最重要的抗凝物质之一,灭活多种凝血因子,AT-III 缺乏是血栓的重要形成原因,尤其与老年患者的血栓倾向相关,慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、高血压、肝脏疾病、DIC 等疾病以及肿瘤进展与 AT-III 的缺乏也呈正相关^[15-17]。D-D 作为交联纤维蛋白的特异性降解产物,可作为体内高凝状态和纤溶亢进的特异性分子标志物,其水平的增高反映继发性纤溶活性增强,是纤溶的敏感指标。在抗凝治疗时,D-D 的水平会随应用溶栓药物的时间有升高或降低,若 D-D 持续维持在高水平不下降则提示溶栓药物用量不足^[18]。PLG 为血浆纤维蛋白水解酶无活性的前体,其减少常见于溶栓治疗、DIC 等^[19]。

统计分析各组治疗后的血凝指标显示:1) 益气活血膏组治疗 2 个疗程后:PT、APTT 呈延长的趋势($P = 0.054, 0.051$),说明膏方可以降低轻度延长凝血时间,且膏方用药安全性高,无出血风险。TT 延长、FIB 下降($P = 0.033, 0.049$),说明膏方能促进纤溶,这对于存在动脉斑块形成的老年患者更具有临床意义。D-D 呈先升高后降低趋势,与应用抗凝类药物后的变化相同。PLG 呈先降低后升高趋势,推测是体内出现继发性纤溶亢进消耗 PLG,随后体内又产生了更高水平的 PLG 进一步加强纤溶。治疗 2 个疗程后 D-D 与 PLG 水平的变化与治疗前比较差异无统计学意义,推测与其在治疗的不同阶段具有不同的上升或下降趋势相关,虽然差异无统计学意义,但分析其变化趋势仍能显示体内存在继发性纤溶活动增强。AT-III 呈升高趋势($P = 0.077$),说明体内存在继发性纤溶活动增强。2) 补阳还五汤颗粒组治疗 2 个疗程后血凝结果显示:PT、APTT 呈先升高后降低趋势,TT 呈升高趋势,FIB 呈先降低后升高趋势,AT-III 呈降低趋势,DD 呈先降低后升高趋势,PLG 呈先降低后升高趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$)。颗粒组治疗 1 个疗程后凝血时间有延长趋势,FIB 有降低趋势,纤溶有继发性增强趋势;但治疗 2 个疗程后这种趋势未能持续。在多项临床研究中,补阳还五汤是治疗气虚血瘀证的有效方剂,具有明确的改善血凝指标、降低血黏度的作用^[20-26]。在本研究中补阳还五汤颗粒组治疗后血凝指标改善不佳,考虑与其用药量小于常规剂量相关。3) 为进一步分析膏方与颗粒对患者血凝指标的影响,统计各组治疗前与治疗 2 个疗程后血凝指标的差值(d 值 = 治疗前-治疗后)的平均值:2 组 PT、FIB 的 d 值平均值差异有统计学意义($P < 0.01$);APTT、TT、DD、AT-III 的 d 值平均值差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中膏方组 AT-III 治疗前后比较差异无统计学意义,但 d 值平均值与颗粒组 d 值平均值比较差异有统计学意义,显示膏方组能更好的提高 AT-III 水平。

以上结果提示:1) 益气活血膏方能很好的改善气虚血瘀证患者的血凝指标,且随疗程的延长血凝指标可得到持续改善;具有明显的促进纤溶的作用;用药安全性高。2) 膏方组结果明显优于颗粒组。3) 膏方组与颗粒组组方中的药物每日用量略小于目前临床上药物每日常用量,膏方组治疗后血凝指标仍能得到持续有效的改善,但颗粒组在第 2 个疗程中未能得到持续改善。推测膏方组药物生物利用

度高于颗粒组,益气活血膏方应用小于临床常规药物用量治疗气虚血瘀证患者亦能获得良好的治疗效果,但此结果仍需进一步研究证明。

气虚血瘀证是目前临床上尤其是老年人群最常见证型,此类患者多合并多种慢病,病情迁延难愈,需要长期药物干预^[27-29]。为此患者群找到有效安全、方便经济、适合长期服用的药物是临床亟需解决的问题。膏方是由传统中药复方汤剂经浓缩后加入胶类和糖类等辅料精工细作而成,以“补虚”见长,最擅润养五脏六腑、调和气血阴阳,从多角度综合治疗血瘀证,更切合血瘀证的临床治疗实际。本研究从血凝指标角度考察了益气活血膏方治疗气虚血瘀证的疗效,结果证明益气活血膏方具有明确的改善血凝指标、促进纤溶的疗效,且安全性高,尤其适合已经存在动脉斑块形成的老年人群,疗效优于颗粒剂。本研究还发现,膏方中所应用药物的剂量略小于汤剂的常用量,但疗效却很显著,有利于降低治疗费用,节约中医药资源。膏方适合临床大范围推广。

参考文献

- [1] 郭忠,郭幸福. 血液高黏滞综合征与中医学血瘀证关系[J]. 安徽中医临床杂志,2003,15(5):419-421.
- [2] 丁红生,陈凤娟,沈震. 血液高凝状态的中医研究概况[J]. 中华中医药学刊,2011,29(12):2746-2748.
- [3] 陈利国,马民,屈媛,等. 糖尿病血瘀证研究进展[J]. 中华中医药杂志,2005,20(2):114-116.
- [4] 郑洋,孙霏,董青,等. 恶性肿瘤血液高凝状态中医治疗思路与方法[J]. 中国肿瘤,2013,22(12):1011-1014.
- [5] 田同德,陈信义,储真真. 恶性肿瘤血液高凝状态与中医血瘀证关系探讨及其防治对策[C]. 第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会,第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集汇编[A]. 中国浙江宁波,2010:4.
- [6] 刘伟. 老龄人群中中医证候类型与血液高凝状态相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [7] 施怡,陈信义,李靖,等. 益气活血膏方治疗60例气虚血瘀证患者疗效观察[J]. 世界中医药,2013,8(12):1436-1438.
- [8] 杜金行,史载祥. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(6):839-844.
- [9] 郑筱蓓. 中药新药临床指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [10] 陈可冀,李连达,翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(1):1-2.
- [11] 时晶,田金洲,王永炎,等. 血瘀证的生物学基础研究[J]. 中华

中医药杂志,2006,21(6):363-364.

- [12] 李丽琴,郭竹秀,吴锐. 微循环改变与血液高凝状态在血瘀证中的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(35):4640-4642.
- [13] 王珍珍,郭晓青,董青,等. 芪龙颗粒、芪蛭颗粒影响非小细胞肺癌高凝状态相关指标的临床研究[C]. 中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛,中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集[A]. 中国北京,2014:7.
- [14] 匡建梅,徐全民. 血凝检测及临床意义[J]. 中国医药导报,2009,6(10):216.
- [15] 薛利朋,闫伟. C-反应蛋白、D-二聚体、抗凝血酶-III与缺血性脑卒中的关系[J]. 中国老年学杂志,2012,31(4):868-871.
- [16] 彭德珍,陈刚. 抗凝血酶检测及临床研究进展[J]. 华夏医学,2012,25(3):465-468.
- [17] 李银,康金旺,季建中,等. 脑心通和丹红注射液联用对脑梗死患者血流动力学、血凝及纤溶系统的影响[J]. 山东医药,2008,48(9):87-88.
- [18] 韦深,蔡洁丹,高洪丽,等. 急性心梗患者溶栓治疗前后血浆纤维蛋白原、纤溶酶原和D-二聚体水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(8):958-959.
- [19] 蔡晓红,王鸿利,王学锋. 抗凝与溶栓治疗的实验室监测及其应用评价[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(1):27-29.
- [20] 李秀英. 补阳还五汤对冠心病心绞痛患者血凝及预后的影响[J]. 中国医药导报,2012,9(20):87-88.
- [21] 胡小勤,曾学文,唐亚平,等. 补阳还五汤、天麻钩藤饮与高血压病气虚血瘀证、肝阳上亢证关联性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):203-205.
- [22] 赵贵起. 补阳还五汤对高脂血症大鼠血流变及血清NO的影响[D]. 石家庄:河北医科大学,2008.
- [23] 吴玉涛. 补阳还五汤治疗老年冠心病稳定性心绞痛(气虚血瘀证)的临床研究[D]. 昆明:云南中医学院,2012.
- [24] 刘俊娥,张继平. 补阳还五汤药效物质基础的研究进展[J]. 中国中医药信息,2012,19(5):117-119.
- [25] 陈冬,杨洁红. 补阳还五汤抗脑缺血作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2010,28(1):72-74.
- [26] 米全喜. 运用补阳还五汤加减治疗气虚血瘀型胸痹的疗效探讨[J]. 当代医学,2014,20(7):152.
- [27] 王治宽,王发渭. 从气虚血瘀论治老年病[J]. 中国医药学报,2004,19(6):359-361.
- [28] 袁宏伟,朱明丹,冯利民,等. 冠心病患者血脂水平与冠心病中医证型关系的研究[J]. 四川中医,2014,32(4):93-97.
- [29] 邵致格,胡曼菁,王长松. 现代人群的体质病理学特征:气虚血瘀[J]. 医学与哲学,2005,26(4):74-75.

(2014-11-18 收稿 责任编辑:王明)