

补肾活血方干预动脉粥样硬化合并高同型半胱氨酸血症终点事件的临床研究

刘玉婷, 顾 耘, 徐 经, 杜文婷*

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

【摘要】目的 研究中药复方补肾活血方联合西医常规药物干预肾虚血瘀型颈动脉粥样硬化合并高同型半胱氨酸血症患者终点事件的临床疗效。**方法** 将 72 例肾虚血瘀型颈动脉粥样硬化合并高同型半胱氨酸血症患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 36 例。对照组患者给予西医常规治疗, 治疗组患者在在西医常规治疗上加予补肾活血方治疗, 疗程为 3 个月。治疗后比较两组患者终点事件发生情况。**结果** 治疗后, 两组主要终点事件发生次数无明显统计学差异($P>0.05$); 治疗组患者的次要终点事件发生次数以及累计终点事件发生次数显著低于对照组($P<0.01$)。**结论** 补肾活血方联合西医常规疗法治疗肾虚血瘀型颈动脉粥样硬化合并高同型半胱氨酸血症, 具有显著降低次要终点事件以及累计终点事件的发生率的疗效。

【关键词】 补肾活血方; 动脉粥样硬化; 高同型半胱氨酸血症

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-0915

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-0915

【中图分类号】R285.6 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2025)09-1691-04

随着人们生活水平提升, 人口老龄化加速, 我国城乡居民中动脉粥样硬化性心血管疾病为主的心血管疾病已经成为最常见的死因, 占据了 40% 以上的死因比例^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性血管疾病, 该病是由多种因素导致的动脉血管壁的病理改变, 是心血管疾病重要的病理基础^[2]。颈动脉是反映全身 AS 的重要窗口^[3], 其病变程度可以反映全身大动脉病变情况, 且颈动脉位置表浅, 易于检测, 因而可通过颈动脉超声有效检测 AS 的存在和程度, 为临床治疗提供及时指导。有研究证实, 高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)与 AS 存在密切关系, 血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平是 AS 形成和发展的重要危险因素, Hcy 水平越高影响越大^[4], 血清 Hcy 水平可作为 AS 进展的潜在标志。

他汀类药物是 AS 主要的药物治疗, 但存在肝损和横纹肌溶解的副作用, 限制了部分患者的临床应用。中医论治 AS 主要基于整体观念这一理论体系, 并根据患者的具体情况进行个体化的辨证论治, 在改善血脂水平、抑制炎症反应、控制内皮细胞和平滑肌细胞凋亡与增殖等方面产生积极效果, 从而降低斑块易损性, 延缓和阻止疾病进展^[5,6]。现代医学中治疗 HHcy 的常用药物为叶酸、维生素 B₆ 或 B₁₂^[7]。但长期应用上述

药物效果有限, 且其毒副作用不容小觑。

前期流行病学调查发现^[8], AS 患者表现出的各种常见证型均兼具肾虚证候, 其中肾虚血瘀型患者最为常见。因此本研究选用具有补肾活血功效的中药复方补肾活血方, 拟通过随机、对照试验评价该复方联合常规西药对颈动脉粥样硬化合并高同型半胱氨酸血症患者终点事件这一客观指标的影响。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准

颈动脉粥样硬化诊断标准参照 2015 年由脑卒中防治工程委员会编写的《中国脑卒中血管超声检查指南》^[9]。

高同型半胱氨酸血症诊断标准参照《高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识》^[10]。

1.1.2 中医诊断标准

参照《中医诊断学》^[11]《中药新药临床研究指导原则》^[12,13]制定, 符合肾虚血瘀证诊断。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准

①颈动脉超声检测有内膜增厚或斑块形成者且颈

收稿日期: 2024-09-15; 修订日期: 2025-01-1

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20214Y0372); 国家自然科学基金青年基金(R2104573);

龙华医院爱建专项基金资助项目(AJ059); 龙华医院第四批龙国学者(育苗计划); 龙华医院优秀青年教学人才项目(RC-2021-01-02);

上海市名老中医药专家学术经验研究工作室建设项目“顾耘上海市名老中医学术经验研究工作室”(SHCZS-202241)

作者简介: 刘玉婷(1996-), 女(汉族), 江苏常州人, 上海中医药大学附属龙华医院住院医师, 硕士学位, 主要从事动脉粥样硬化研究工作。

*通讯作者简介: 杜文婷(1988-), 女(汉族), 江西九江人, 上海中医药大学附属龙华医院副主任医师, 博士学位, 主要从事中西医结合治疗心脑血管疾病研究工作。

动脉狭窄率 < 70%；②血同型半胱氨酸 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 者；③符合肾虚血瘀型证候中医诊断标准；④年龄 > 18 岁；⑤能正确认识该项研究的意义，积极遵守研究者的观察和评价要求，自愿参加临床试验并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准

①超声检测颈动脉狭窄率 $\geq 70\%$ 及完全闭塞者；②已知对试验成分药物过敏者；③存在严重的原发性心脏、肝脏、肺部、肾脏、血液或其他威胁生存的疾病；④妊娠期、哺乳期妇女，精神疾病患者。

1.2.3 剔除标准

①不符合纳入标准而被错误录入的病例；②试验期间未按规定服用药物，或因资料不完整可能影响疗效判定者；③疗程期间患者擅自服用了本研究方案禁止使用的其他药物，以致无法正确判定疗效和安全性。

1.3 一般资料

纳入病例均来源于 2022 年 1 月 1 日至 2024 年 1 月 1 日在上海中医药大学附属龙华医院老年科门诊、病房和动脉粥样硬化专病门诊以及上海市金山区众仁老年护理医院病房就诊的颈动脉粥样硬化合并高同型半胱氨酸血症的患者，共计 72 例。采用随机数字表将 72 例患者随机分为治疗组和对照组，每组各 36 例。

1.4 治疗方法

对照组患者给予西医常规药物治疗，根据《中国血脂管理指南（2023 年）》^[14] 建议，推荐在生活方式干预的基础上，予以西医抗凝抗板及降脂治疗，降脂药物仅接受中等强度他汀类药物阿托伐他汀治疗^[14]，每次 10mg，每晚 1 次口服。治疗组患者在上述西医常规治疗基础上加以中药复方补肾活血方（处方组成：熟地 15g，肉苁蓉 12g，生黄芪 15g，香附 6g，丹参 15g，红花 6g，本制剂为中药代煎汤剂，统一由上海中医药大学附属龙华医院提供）口服；服用方法：每日 1 剂，每次 180ml，早晚各 1 次。除试验用药外，观察期间禁止使用其他治疗颈动脉粥样硬化的中药、中成药及与本病治疗相关的其他疗法；如合并高血压、糖尿病、高尿酸血症、冠心病等可继续维持原有治疗方案，同时记录合并用药的药物名称、剂量、用法、疗程。两组患者的治疗周期均为 3 个月。

1.5 观察项目

1.5.1 一般情况

详细记录患者的姓名、性别、年龄、身体质量指数（BMI）、饮食偏好、既往史（包括高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、脑血管疾病、冠心病等）、烟酒史等。

1.5.2 终点事件

于治疗结束后 12 周对两组患者的终点事件发生次数进行统计并分析。累计终点事件由主要终点事件和次要终点事件构成，主要终点事件涵盖急性脑血管事件、急性冠脉综合征（ACS）和动脉硬化闭塞症；次要终点事件涉及因心脑血管事件再入院、心血管介入治疗和全因死亡。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 27.0 软件进行数据统计分析。计数资料：采用频数（ n ）、率（%）、构成比（%）表示；在分析指标为二分类或多分类无序的情况下，组间比较可以采用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时，表明存在统计学上的显著差异。关联性分析：随访起始点为病例入组后首次用药时间，统计结点为最末次随访时间，对终点事件的发生情况进行研究；为尽量排除研究中的偏倚影响，采用 Cox 比例风险回归模型评估补肾活血方干预措施与终点事件之间的相关性。我们对年龄、性别、烟酒史、饮食习惯、基础疾病等影响因素进行了调整，以计算风险比（HR）及其 95% 可信区间（CI）。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共获得病例 72 例，治疗过程中，治疗组和对照组中各有 1 例患者脱落，最终 70 例患者完成整个观察周期并纳入统计分析，每组各 35 例。病例脱落原因：治疗组中 1 例患者按时服药 1 个月后，无不良反应，但其拒绝配合试验继续服药，并拒绝后续随访。对照组中 1 例患者入组后 1 个月自行服用活血通络中成药，且拒绝接受随访及复查相关指标。两组患者的性别、年龄、BMI、合并疾病均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表 1、表 2。

表 1 两组患者性别、年龄、BMI 比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	男性		女性		年龄/岁	BMI/kg · m ⁻²
		例	率/%	例	率/%		
治疗组	35	16	45.7	19	54.3	86.40 ± 9.94	23.24 ± 0.96
对照组	35	13	37.1	22	62.9	87.86 ± 7.19	23.52 ± 1.01

表 2 两组患者合并疾病比较

组别	高血压病		糖尿病		高脂血症		高尿酸血症		脑血管病		冠心病	
	例	率/%	例	率/%	例	率/%	例	率/%	例	率/%	例	率/%
治疗组	17	48.6	11	31.4	11	31.4	3	8.6	23	65.7	27	77.1
对照组	19	54.3	9	25.7	10	28.6	5	14.3	25	71.4	27	77.1

2.2 终点事件

治疗结束后 12 周进行随访,治疗组患者共计 35 例,未有主要终点事件发生,次要终点事件发生 1 例;对照组患者共计 35 例,主要终点事件发生 1 例,次要终点事件发生 11 例。

两组主要终点事件发生次数无明显统计学差异($P>0.05$);治疗组次要终点事件发生次数明显低于对照组($P<0.01$);治疗组累计终点事件发生次数显著低于对照组($P<0.01$);说明西药治疗基础上加用中药复方补肾活血方能够显著降低次要终点事件以及累计终点事件的发生率,见表 3。

表 3 两组终点事件发生次数比较

组别	n	主要终点事件		次要终点事件		累计终点事件	
		例	率/%	例	率/%	例	率/%
治疗组	35	0	0	1	2.9**	1	2.9**
对照组	35	1	2.9	11	31.4	12	34.3

与对照组相比,** $P<0.01$

在上述统计基础上,我们采用单因素 Cox 回归分析,研究中药干预、性别、年龄、吸烟史、饮酒史、饮食习惯、基础疾病等因素与累计终点事件发生次数之间的关系。研究结果表明,有无糖尿病、高脂血症以及中药干预会影响 AS 患者的生存情况,统计学意义显著($P<0.05$),见表 4。

表 4 累计终点事件发病风险的多因素 COX 比例风险模型分析

项目	HR	P 值	HR 的 95% CI	
			下限	上限
中药干预	0.083	0.017*	0.011	0.641
性别	1.591	0.439	0.490	5.168
年龄	0.994	0.855	0.934	1.058
吸烟史	1.861	0.551	0.242	14.313
饮酒史	1.861	0.551	0.242	14.313
饮食情况	1.111	0.742	0.593	2.082
高血压病	3.148	0.081	0.866	11.439
糖尿病	4.000	0.015*	1.309	12.227
高脂血症	5.250	0.006**	1.617	17.048
高尿酸血症	2.325	0.200	0.640	8.448
脑血管疾病	1.528	0.520	0.420	5.551
冠心病	1.630	0.525	0.361	7.352

* $P<0.05$,** $P<0.01$

再者,对有意义的因素运用 COX 风险比例模型进行累计终点事件发病风险的多因素分析,见表 5。结果显示,患有糖尿病(HR,4.278 [95% CI,1.395-13.119])和高脂血症(HR,5.314 [95% CI,1.630-17.319])的患者更容易发生与 AS 相关终点事件($P<0.05$),而中药干预(HR,0.094[95% CI,0.012-0.733])与 AS 相关终点事件呈负相关($P<0.05$),说明中药复方补肾活血方能改善肾虚血瘀型 AS 患者的预后。

表 5 累计终点事件发病风险的多因素 COX 比例风险模型分析

项目	HR	P 值	HR 的 95% CI	
			下限	上限
中药干预	0.094	0.024*	0.012	0.733
糖尿病	4.278	0.011*	1.395	13.119
高脂血症	5.314	0.006**	1.630	17.319

* $P<0.05$,** $P<0.01$

3 讨论

AS 相关终点事件通常指那些因 AS 进展导致血管功能受损、血流受阻的严重心血管疾病和病症,这些事件通常与心血管系统的重大不良事件相关,包括但不限于心肌梗死、中风、外周血管疾病引起的肢体缺血、以及心血管死亡等。因此,降低终点事件的风险性、延缓 AS 的发展进程具有重要意义,也是中医药防治 AS 不懈努力的方向。

治疗结束后 12 周进行随访,治疗组共计发生 1 例累计终点事件,对照组共计发生 12 例累计终点事件,两组累计终点事件发生次数具有统计学差异($P<0.05$)。此外,本研究组经多因素 Cox 回归分析发现,高脂血症(HR,5.314 [95% CI,1.630-17.319])、糖尿病(HR,4.278 [95% CI,1.395-13.119])与 AS 相关终点事件的发生呈正相关关系($P<0.05$),提示糖尿病、血脂异常会促进 AS 发生发展,增加 AS 相关终点事件发生的风险。现已证实^[15,16],糖尿病是动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease,ASCVD)的重要危险因素,糖尿病患者发生 ASCVD 的风险比正常人高出 2~4 倍,若合并 ASCVD 或其高危因素的糖尿病患者心血管事件风险会进一步增加。另已明确血脂异常是引发 ASCVD 的主要危险因素,尤其低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)是 ASCVD 的致病性危险因素,所以血脂管理指南推荐应以 LDL-C 为首要干预目标,非高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol,HDL-C)作为次要干预目标^[14,17]。有临床研究佐证^[18],CVD 患者的血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、LDL-C 水平明显较健康体检者要高,而 HDL-C 水平则相对较低。

现代医学认为^[19],年龄、性别、肥胖、吸烟、高血压病、高脂血症、糖尿病和高同型半胱氨酸等危险因素都会对血管内膜厚度产生影响,进而导致 AS 发生。鉴于此项研究样本量有限且观察期不足以支持结论,且因为终点事件发生次数相对较少,因此无法得到一致的结论,这需要我们在今后进一步开展大规模、多中心、长期规范化研究。且因课题样本量较小,未进行单独中药复方补肾活血方与他汀类药物的疗效比较,后期

有待在这一方面展开深入研究。

参考文献:

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583.
- [2] 王平. 动脉粥样硬化疾病中相关危险因子表达差异分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 40.
- [3] 孟树萍, 胡延森, 丁付慈, 等. 冠状动脉病变与颈动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(10): 987.
- [4] 熊玲兵, 肖善花, 黄剑锋, 等. H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(10): 26.
- [5] 李明秀, 邹景霞, 陈学忠. 补肾活血通络法对动脉粥样硬化易损斑块内 VSMCs 凋亡与 RANTES 水平相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(10): 26.
- [6] 何敏慧, 陈正涛, 高泓, 等. 基于内皮祖细胞维持血管稳态的功能探讨动脉粥样硬化“从肾论治”的科学内涵[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(10): 110.
- [7] 陈柯涵, 唐秀革, 莫昌干, 等. 高同型半胱氨酸与 H 型高血压的研究进展[J]. 现代医学与健康研究(电子版), 2020, 4(3): 152.
- [8] 徐辉, 顾耘. 颈动脉粥样硬化中医证型与相关因素的研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(10): 122.
- [9] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(8): 599.
- [10] 中国营养学会骨健康与营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国老年医学学会北方慢性病防治分会. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283.
- [11] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 128.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77.
- [13] 梁茂新, 高天舒. 《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(5): 330.
- [14] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237.
- [15] 郭芳芳. 糖尿病患者的心血管病和危险因素管理[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(3): 201.
- [16] 支雪涵, 刘海伟. 《2023 年欧洲心脏病学会糖尿病和心血管疾病管理指南》更新解读[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(10): 1000.
- [17] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280.
- [18] 凌丽华, 吴平, 刘玉婷. 心血管疾病患者与健康体检者血脂检验的结果比较[J]. 当代医学, 2022, 28(21): 135.
- [19] 许津, 秦艳莉, 王凯, 等. 老年心血管危险因素与动脉硬化性的相关性研究: 北上海社区老年人心血管病研究[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(12): 1365.

Clinical study of *Bushen Huoxue Formula*(补肾活血方) in intervening the endpoint events of atherosclerosis with hyperhomocysteinemia

LIU Yuting, GU Yun, XU Hui, DU Wenting*

(Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) compound *Bushen Huoxue Formula*(补肾活血方, BSHXF) with conventional Western medicine in intervening the endpoint events in patients of carotid atherosclerosis due to kidney deficiency and blood stasis accompanied by hyperhomocysteinemia. **Methods** 72 patients of carotid atherosclerosis with kidney deficiency and blood stasis accompanied by hyperhomocysteinemia were randomly divided into the treatment group and the control group, with 36 patients in each. The patients in the control group were treated with conventional Western medicine, and the patients in the treatment group were treated with BSHXF on top of the conventional Western medicine, and the course of treatment was 3 months. The endpoint events of the two groups were compared after treatment. **Results** After treatment, there was no statistically significant difference in the number of primary endpoint events between the two groups ($P > 0.05$); the number of secondary endpoint events and cumulative endpoint events in the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The combination of BSHXF with conventional Western medicine treatment for carotid atherosclerosis with kidney deficiency and blood stasis accompanied by hyperhomocysteinemia has the therapeutic efficacy, which can significantly decrease the incidence of secondary endpoint events and cumulative endpoint events.

Key words: *Bushen Huoxue Formula*(补肾活血方, BSHXF); Atherosclerosis; Hyperhomocysteinemia

(责任编辑:吴慧康)