

防己茯苓汤配方颗粒对血栓后综合征患者晚期糖基化终末产物的影响

李浩杰¹, 孟令刚², 王翠敏¹, 谢亚娟¹, 曹文利^{3*} (1.石家庄市中医脉管科, 河北省中药配方颗粒工程技术研究中心, 石家庄 050051; 2.高碑店市兴华社区卫生服务站, 河北 高碑店 074000; 3.河北中医学院, 河北省中药配方颗粒工程技术研究中心, 石家庄 050091)

摘要: 目的 观察防己茯苓汤配方颗粒对血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)患者临床表现和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的影响。方法 选取 60 例 PTS 患者, 按 1:1 随机数字表法分为试验组和对照组, 每组 30 例。2 组患者均给予常规治疗, 不行球囊扩张等手术介入治疗, 仅服用阿司匹林抗凝药及穿戴医用弹力袜。试验组在此基础上口服防己茯苓汤配方颗粒, 每日 1 剂, bid, 分早晚温服; 对照组在常规基础治疗上口服脉络疏通丸 12 g, tid。比较 2 组患者治疗前、后病情分级评分及静脉血 AGEs 水平的变化。结果 治疗后试验组病情分级判定标准评分较治疗前及治疗后对照组均明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而对照组治疗前、后病情分级判定标准评分差异无统计学意义。试验组 Villalta 评分及血清 AGEs 水平均较治疗前及同时间段对照组明显改善($P<0.05$), 而对照组血清 AGEs 治疗前后无统计学差异($P>0.05$)。试验组出现呕吐症状 2 例, 发生率 6.67%, 对照组有 3 例患者出现腹胀, 发生率 13.33%。结论 防己茯苓汤可以改善 PTS 患者临床表现, 减少 AGEs 的生成, 延缓 PTS 的发生。

关键词: 防己茯苓汤配方颗粒; 血栓后综合征; 晚期糖基化终末产物

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)01-0099-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.020

引用本文: 李浩杰, 孟令刚, 王翠敏, 等. 防己茯苓汤配方颗粒对血栓后综合征患者晚期糖基化终末产物的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 99-102.

Effect of Fangji Fuling Decoction Prescription Granules on Advanced Glycation End Products of PTS Patients

LI Haojie¹, MENG Linggang², WANG Cuimin¹, XIE Yajuan¹, CAO Wenli^{3*} (1.Department of Pulse Tube, Shijiazhuang Chinese Medicine Hospital, Hebei Engineering Research Center for Chinese Medical Granule, Shijiazhuang 050051, China; 2.Gaobeidian Xinghua Community Health Service Station, Gaobeidian 074000, China; 3.Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Hebei Engineering Research Center for Chinese Medical Granule, Shijiazhuang 050091, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of formula granule of Fangji Fuling Decoction on the clinical expressions and advanced glycation end products(AGEs) in patients with post-thrombotic syndrome(PTS). **METHODS** Sixty patients with PTS were randomly divided into experimental group and control group according to 1:1 random number word, 30 cases in each group. Both groups of patients were given conventional treatment, not balloon expansion such interventional surgical of treatment, only oral aspirin such anticoagulants and wearing medical elastic stockings. On the basis of this, the experimental group was given oral Fangji Fuling Decoction prescription granules one dose per day, twice a day at noon and evening; the control group was given 12 g of oral choroid shutong bolus, three times a day. The score of disease status and the level of AGEs in venous blood were compared between the 2 groups before and after treatment. **RESULTS** The disease grading decision standard scores of the experimental group were lower than before treatment and concurrent control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). There was no significant difference in the scores of disease grading decision standard before and after treatment in the control group($P>0.05$). The Villalta scores and serum AGEs levels in the experimental group were better than before treatment and concurrent control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). There was no statistical difference in serum AGEs before and after treatment in the control group($P>0.05$). There were 2 cases of vomiting in the experimental group, the incidence rate was 6.67%, and 3 cases in the control group occurred abdominal distension, the incidence was 13.33%. **CONCLUSION** Fangji Fuling Decoction prescription granules can improve the clinical manifestation of PTS patients, reduce the formation of AGEs and delay the occurrence of PTS.

KEYWORDS: Fangji Fuling Decoction prescription granules; post-thrombotic syndrome; advanced glycation end products

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是指血液在深静脉内不正常的凝结, 好发于下肢, 血栓脱落会引起肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE), DVT 与 PE 统称为静脉血栓栓塞

症。DVT 的主要不良反应是 PE 和血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)。发展中国家每年新发 DVT 患者 3 000~6 000 万人, 无预防措施的骨科大手术 DVT 患者占一半, 我国 DVT 患者

基金项目: 河北省中医药管理局 2017 年度中医药类科研课题(2017118)

作者简介: 李浩杰, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: (0311)68009017 E-mail: 904628530@qq.com *通信作者: 曹文利, 女, 硕士, 高级实验师 Tel: 13393016862 E-mail: 65979013@qq.com

每年呈递增速度发展^[1]。即使在正规抗凝治疗下,仍有 20%~50% DVT 慢性期发展为 PTS, 静脉回流受阻和静脉瓣膜功能受损出现下肢水肿、疼痛、色素沉着、湿疹、静脉曲张, 严重者还会出现足靴区的脂性硬皮病和溃疡。指南^[2]中 PTS 尚无明确定义, 诊断主要靠病史及临床症状与体征。PTS 发生机制较复杂, 但有研究表明, 其病理基础是深静脉血栓引起的血管炎症^[3]。PTS 的中医治疗原则是活血化瘀, 利湿消肿; 西医治疗原则是抗凝, 促进血液回流。一般理疗: 休息时抬高患肢, 活动时着医用弹力袜。无针对性药物, 选用小剂量华法林和阿司匹林, 配合使用中医中药等。治疗 PTS 的介入腔内治疗和静脉瓣膜修复手术适应证严格, 远期疗效欠佳, 且价格昂贵。中医药近年来抗凝、祛聚及开放侧支循环上有一定疗效^[4]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是体内过量的糖和蛋白质结合的产物, 可以和体内各种组织细胞结合, 并破坏这些组织细胞。学者早已证实 AGEs 诱导的炎症因子和 NF- κ B 信号通路会产生细胞毒性, 引起血管内皮细胞的损伤, 血小板的积聚, 从而形成血栓^[5]。AGEs 与其受体结合, 诱导相关炎症反应, 可以增加 DVT、PTS、动脉粥样硬化、肾损害等风险, 对血管和肾脏危害犹大。

防己茯苓汤出自《金匮要略·水气病》, 由防己、黄芪、桂枝、茯苓、甘草组成, 旨在通阳化气, 表里分消, 利水势缓, 用于水肿兼见正虚之候。现代药理表明, 此方具有抗凝、扩血管、改善循环、抗炎、利尿等作用。中药配方颗粒疗效稳定, 不受汤剂煎煮的影响, 服用方便, 近年来受到广泛关注。为进一步探讨防己茯苓汤治疗 PTS 的机制, 本实验对防己茯苓汤配方颗粒治疗 PTS 的临床疗效及患者体内 AGEs 的含量进行观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2017 年 3 月就诊于石家庄市中医院脉管科病房的 60 例 PTS 患者, 按 1:1 随机数字表分为试验组和对照组。试验组 30 例, 男 16 例, 女 14 例, 年龄为(59.6 $\pm$ 3.03)岁(32~82 岁), PTS 病程为(6.17 $\pm$ 0.32)年, 近期发现 DVT 最短者为 6 个月, 最长者为 11 年; 对照组 30 例, 男 17 例, 女 13 例, 年龄为(58.7 $\pm$ 3.01)岁(30~83 岁), PTS 病程为(6.08 $\pm$ 0.25)年, 近期发现 DVT 最短者为 7 个月, 最长者为 10 年。试验组口服防己茯苓汤配方颗粒, 对照组口服脉络疏通丸。所选病例均排除

淋巴管炎、血管炎及全身炎症反应性疾病。2 组患者在性别、年龄、病程上无统计学差异, 具有可比性。

1.2 治疗方法

2 组患者均给予常规基础指导, 不行球囊扩张等手术介入治疗, 仅服用阿司匹林抗凝药及穿戴医用弹力袜, 不使用其他消肿镇痛药物。试验组在此基础上口服防己茯苓汤配方颗粒(神威药业), 每日一剂, 分早晚温开水冲服; 对照组在常规基础治疗上口服脉络疏通丸(黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、白芍、甘草、水蛭、蜈蚣、全蝎, 鲁南厚普制药有限公司, 每瓶装 12 g, 国药准字: Z20090636), 每日 3 次, 每次 12 g, 温开水冲服。30 d 为一疗程, 连续服用 2 个疗程, 治疗期间不得使用影响本实验的其他药物。

1.3 入选标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 PTS 的诊断标准参照中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制定的《下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准》(2015 年修订稿), 由石家庄市中医院脉管科医护调研人员搜集病例情况, 课题负责人严格把控, 减少主观影响。本实验获得石家庄市中医院伦理委员会认可、患者签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 严重的心脑血管疾病、肝肾功能不全、凝血功能异常、消化道溃疡、对实验所用药物过敏的患者; 妊娠期及哺乳期妇女; 未按要求服药, 影响实验观察者。

1.4 观察指标

1.4.1 临床表现 症状、体征、肢围、皮色、皮温、湿疹溃疡等。PTS 的 Villalta 评分: 临床症状无、轻度、中度、重度分别记 0, 1, 2, 3 分, 总分 33 分, 0~4 分为无 PTS, 5~9 分为轻度 PTS, 10~14 分为中度 PTS, 15~33 分为重度 PTS, 有溃疡者直接记 15 分。

1.4.2 治疗总疗效 参照中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制订的“周围血管疾病诊断与疗效标准”中 PTS 的疗效判定标准^[6]。临床治愈: 站立 20~30 min, 行走 1 500 m 后无肢体肿胀、沉重, 周径差<2 cm; 显效: 站立 15~20 min, 行走 1 000 m 后肿胀比治疗前明显好转, 周径差 $\leq$ 3 cm; 进步: 站立 10 min 以内, 行走 500 m 后, 肿胀比治疗前有所改善, 周径差比治疗前有好转; 无效: 治疗后症状、体征无改善, 或水肿加重, 或并发肺栓塞者。

1.4.3 血清样本处理 分别于治疗前、后的清晨

抽取空腹静脉血 20 mL, 采用 EDTAK2 2 mL 一次性抗凝管, 放置于室温下, 静置半小时后离心 10 min, 分离血清, 10 mL 用于生化功能检查, 包含血常规、肝肾功能及电解质等; 留取 5 mL 血清用于 AGEs 测定。

1.4.4 血清 AGEs 含量测定 采用 ELISA 法, 使用 AGEs 试剂盒(美国 R&D), 用 Thermo Multiskan Spectrum 1500 型酶标仪于治疗前、后各检测 1 次, 检测方法严格遵守操作说明书进行。

1.4.5 安全性评价指标 使用迈瑞 BC-5500 全自动五分类血液细胞分析仪测定血常规。采用东唐 DP-180 全自动生化分析仪测定肝、肾功能。采用 YZB/粤 1238-2013(数字心电图机)测定心电图。

1.5 不良反应

观察并记录 2 组患者治疗过程中出现恶心、呕吐、腹部不适、腹痛等胃肠道反应例数以及发生率。

1.6 统计学分析

计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 采用 SPSS 16.0 统计软件分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对患者的治疗效果和血清 AGEs 的影响

2 组患者治疗后沉重、憋胀、疼痛等症状有所缓解, 皮色、皮温、皮肤弹性、溃疡等有所好转。试验组临床症状总积分较治疗前及同期对照组均降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而对照组治疗前后临床症状总积分差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组 Villalta 评分及血清 AGEs 水平均较治疗前及同时间段对照组有所改善, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而对照组血清 AGEs 治疗前后无统计学差异($P>0.05$)。结果见表 1~4。

表 1 2 组治疗总疗效比较($n=30$)

Tab. 1 Comparison of total therapeutic effects in 2 groups ($n=30$)

组别	痊愈	显效	进步	无效	总有效率/%
试验组	8(26.67)	14(46.67)	6(20.00)	2(6.67)	93.33
对照组	5(16.67)	10(33.33)	10(33.33)	5(16.67)	83.33

表 2 2 组治疗前、后临床症状总积分($\bar{x} \pm s, n=30$)

Tab. 2 Total clinical symptom score of 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
试验组	13.75 $\pm$ 4.82	6.98 $\pm$ 2.05 ¹⁾²⁾
对照组	12.80 $\pm$ 5.01	9.34 $\pm$ 4.64

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与治疗前比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with before treatment, ²⁾ $P<0.05$.

表 3 2 组治疗前、后的 Villalta 评分($\bar{x} \pm s, n=30$)

Tab. 3 Villalta scores of 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
试验组	12.76 $\pm$ 2.12	9.86 $\pm$ 1.74 ¹⁾²⁾
对照组	13.05 $\pm$ 2.06	10.32 $\pm$ 2.00 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P>0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P>0.05$.

表 4 2 组治疗前、后的血清 AGEs 水平变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Tab. 4 Changes of serum AGEs levels before and after treatment in 2 groups ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗后/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
试验组	180.26 $\pm$ 21.30	162.02 $\pm$ 13.07 ¹⁾²⁾
对照组	179.97 $\pm$ 21.54	169.35 $\pm$ 19.68

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.2 不良反应发生情况

治疗前后患者血常规、肝功能、肾功能、心电图等无异常。治疗期间, 治疗组出现呕吐 1 例、腹胀 1 例, 不良反应发生率为 6.67%, 对照组出现呕吐 1 例、腹胀 3 例, 不良反应发生率为 13.33%, 2 组比较差异无统计学意义。

3 讨论

DVT 属于“脉痹”“股肿”范畴, 下肢深静脉血栓形成初期多因久站久立、骨科大手术、外伤分娩等导致气滞血瘀, 脉络阻塞不通, 营血津液外泄, 聚而为湿, 湿热蕴结, 久病耗伤气血, 后期多以气虚血瘀, 湿瘀互结为主。PTS 日久疾病迁延难愈, 损及先、后天之本, 脾肾受损、湿热、血瘀为病因病机。因此中医治疗 PTS 以补气、活血、利湿为主。

脉络疏通丸为四妙勇安汤加二妙散组成, 具有清热解毒、活血化瘀、通络止痛之效, 临床上多用于湿热瘀阻脉络所致的血栓性浅静脉炎, 非急性期深静脉血栓形成所致的下肢肢体肿胀、疼痛、肤色暗红或伴有条索状物, 与防己茯苓汤配方颗粒在剂型、性状极为相似。现代药理研究表明, 脉络疏通丸具有抗凝作用^[7]。吕鹏飞等^[8]研究表明, 脉络疏通颗粒能明显使创伤后 IL-1 β 、IL-6、CRP、TNF- α 水平降低, 此类炎症因子被证实与创伤后发生 DVT 密切相关^[9-10]。

PTS 为 DVT 慢性期 2 年之内发生, 多数并非处于湿热证候, 多为气虚血瘀湿阻证候。《金匮要略·水气病脉证并治》:“皮水为病, 四肢肿, 水气在皮肤中, 四肢聂聂动者, 防己茯苓汤主之。”

防己茯苓汤由防己、黄芪、桂枝、茯苓、甘草组成，立方本意为通阳化气，表里分消。防己伍黄芪，走表祛湿，使水从外而解；桂枝配茯苓，通阳化气，令水从小便而下。本方利水之势缓，用于水肿兼有正虚之候。现代药理研究表明：黄芪可抗聚、抗凝、抗血栓、扩血管、改善微循环、改善血流变、降低血液黏稠度^[11]；防己具有镇痛、消炎、抗过敏的作用；茯苓具有抗菌、抗炎、抗病毒、利尿消肿、保护肝功能、抗衰老、增强机体免疫的作用^[12-13]；桂枝具有抗炎、抗过敏、利尿、抗菌、解热镇痛的作用^[14]；甘草具有肾上腺皮质激素样作用，有抗炎、免疫抑制、抗菌、防治肝损害、降血脂、抗动脉粥样硬化的疗效^[15]。

AGEs 是一组蛋白质氨基基团与还原糖的醛基之间发生非酶性糖基化反应(Maillard 反应)所形成的一种带电荷的氨基酸残基。研究表明，AGEs 不仅参与了炎症、氧化应激等病理改变，同时也导致糖尿病并发症、慢性肾脏疾病、动脉粥样硬化发生和发展。AGEs 通过结合晚期糖基化终末产物受体(RAGE)，形成 AGEs-RAGE 复合物^[16]，促进内皮细胞分泌 MCP-1 及 VCAM-1 2 种炎症因子，同时释放炎症因子 IL-6、TNF- α 引起细胞损伤、血管通透性增强，诱发血管内皮炎症反应，促进血栓形成。研究显示，PTS 的形成与 IL-6、VCAM-1 等存在一定关联^[17]。PTS 治疗前后 AGEs 含量逐渐下降，提示炎症因子减少，使形成血栓的风险降低；与对照组比，实验组 AGEs 含量明显降低，说明防己茯苓汤配方颗粒在一定程度上阻止 PTS 的发生发展，但其具体机制还需动物实验研究。

在本研究中，对照组不良反应发生率高于试验组，考虑与脉络疏通丸中含有虫类药物有关，口感较差，容易导致胃肠道反应，患者依从性相对较差。数据荟萃表明^[18]，DVT 栓塞程度及血流动力学障碍程度与机体内 AGEs 含量呈正相关。AGEs 与 PTS 及 DVT 的发生密切相关，提示可以找到一种抑制剂延缓或阻断 AGEs 的活化，从而减缓 PTS、动脉粥样硬化、糖肾、肾功能减退的发展进程。近年有实验^[19]采用一种小分子化合物 FPS-ZM1 可显著减少 AGEs 与受体结合诱发的炎症反应，为临床用药指明新的道路。

REFERENCES

- [1] WHITE R H. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. Circulation, 2003, 107(23 suppl 1): 14-18.

- [2] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 419-494.
- [3] DEATRICK K B, ELIASON J L, LYNCH E M, et al. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis involves matrix metalloproteinases and late fibrosis in a mouse model [J]. J Vasc Surg, 2005, 42(1): 140-148.
- [4] 张秀军, 李俊海, 张晶. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓形成后遗症 291 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2005, 11(3): 217-218.
- [5] 尹戈, 田园, 单恒云. 晚期糖基化终末产物对下肢深静脉血栓后遗症影响[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(5): 780-782.
- [6] 陈柏楠, 侯玉芬, 周涛. 周围血管疾病中西医诊疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 442-443.
- [7] 孟路阳, 徐侃, 王茂松, 等. 脉络疏通颗粒联合爱脉朗对下肢深静脉血栓后综合征相关指标的影响[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 75.
- [8] 吕鹏飞, 刘宁清, 梁玉龙, 等. 脉络疏通颗粒对创伤性下肢骨折大鼠炎症介质的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(45): 31-32.
- [9] JEZOVINK M K, POREDOS P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction [J]. Int Angiol, 2010, 29(3): 226-231.
- [10] FOX E A, KAHN S R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies [J]. Thromb Haemost, 2005, 94(2): 362-365.
- [11] WEI J N, WANG Q C, LIU G F, et al. Reduction of brain injury by antithrombotic agent acutobin after middle cerebral artery ischemia reperfusion in the hyperglycemic rat [J]. Brain Res, 1022(1/2): 234-243.
- [12] AN W L, ZHANG L, LI Y L, et al. Effects of water extract from *Poria cocos* on mitochondrial impairment in hippocampal neurons induced by sodium azide [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2001, 36(7): 450-453.
- [13] 李洪武, 朱文元, 夏明玉, 等. 白术及茯苓提取物对豚鼠皮肤酪氨酸 mRNA 基因表达水平的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(2): 134-135.
- [14] OLADIMEJI F A, ORAFIDIYA O O, OGUNNIYI T A, et al. Pediculocidal and scabicide properties of lippie multiflora essential oil [J]. J Ethnopharmacol, 2000, 72(1/2): 305-311.
- [15] OKAMOTO T. The protective effect of glycyrrhizin on anti-Fas antibody-induced hepatitis in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 387(2): 229-232.
- [16] OSTENDROP T, LECLERE E, GALICHET A, et al. Structural and functional insights into RAGE activation by multimeric S100B [J]. EMBO J, 2007, 26(16): 3868-3878.
- [17] SHBAKLO H, HOLCROFT CA, KAHN SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(3): 505-512.
- [18] YIN G, TIAN G, SHAN H Y, et al. The effects of advanced glycation end products on the post thrombosis syndrome [J]. Chin J Lab Diagn(中国实验诊断学), 2014, 18(5): 780-782.
- [19] DEANE R, SINGH I, SAGARE A P, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1377-1392.

收稿日期: 2017-10-13

(本文责编: 李艳芳)