

脑络欣通治疗颈动脉粥样硬化 38 例

汪 瀚¹, 杨文明¹, 李 祥¹, 王 键², 胡建鹏², 韩 辉¹, 鲍远程¹, 陈怀珍¹

(1. 安徽中医学院第一附属医院神经内科, 安徽 合肥 230031;

2. 安徽中医学院细胞分子生物学(脑病)实验室, 安徽 合肥 230038)

[摘要]目的 观察脑络欣通对颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)患者的干预作用。方法 按纳入标准选择 CAS 患者 75 例, 随机分为治疗组 38 例、对照组 37 例, 治疗组给予脑络欣通口服, 对照组给予西医基础治疗, 各组患者均连续治疗 3 个月。观察各组患者治疗前后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)、颈动脉内中膜厚度(intima media thickness, IMT)和斑块积分的变化。结果 与治疗前比较, 治疗后两组 hs-CRP、VEGF 均显著下降($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$), TGF- β_1 均显著上升($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$); 两组治疗后 hs-CRP、VEGF 水平比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后治疗组 IMT、CAS 斑块积分显著降低($P < 0.05$), 对照组上述指标无显著变化($P > 0.05$)。治疗后治疗组 CAS 斑块积分显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 脑络欣通可有效干预颈 CAS 患者的炎症反应, 在减少 CAS 形成、稳定斑块方面具有一定的治疗作用。

[关键词]脑络欣通; 颈动脉粥样硬化; 血管内皮生长因子; 转化生长因子 β_1

[中图分类号]R743 **[文献标志码]**A **[DOI]**10.3969/j.issn.1000-2219.2012.01.011

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)斑块是引起脑梗死重要的独立危险因素, 与脑梗死的发生、发展、复发及发生部位密切相关, 早期发现并及时治疗尤为重要。既往的研究已证实, 脑络欣通是临床治疗缺血性脑血管病的有效复方, 具有益气活血功效, 在实验研究中能够改善脑供血, 改善血液流变性, 调节神经递质及细胞因子, 抗神经细胞凋亡, 对脑缺血再灌注损伤具有保护作用^[1-2]。目前认为动脉粥样硬化主要是在血管内皮损伤、炎症因子参与、脂质沉着等因素及环节的共同作用下形成。本研究通过观察血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及颈动脉粥样斑块积分等指标的变化, 初步探讨脑络欣通治疗 CAS 的机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准 缺血性脑血管疾病符合 1995 年第 4 届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准^[3], 并经颅脑 CT 和(或)MRI 检查确诊, 同时颈动脉超声检测证实有 CAS 斑块。

1.2 纳入标准 ①符合诊断标准且自愿参加者; ②年龄 45~80 岁。

1.3 排除标准 ①出血性脑血管病; ②心源性脑栓塞; ③动脉炎、血液病、血管畸形引起的脑梗死; ④伴严重心、肝、肾疾病或自身免疫性疾病患者; ⑤对药物过敏者。

1.4 一般资料 105 例缺血性脑血管疾病患者均为 2011 年 3 月至 2012 年 2 月在安徽中医学院第一附属医院神经内科门诊及住院部就诊者, 所有患者均进行颈动脉超声检测, 证实有 CAS 斑块阳性 80 例, 最终完成观察 75 例, 其中短暂性脑缺血发作 22 例, 脑梗死 53 例。75 例入选患者, 按就诊先后顺序, 以随机数字表产生的数字序列分为治疗组(脑络欣通组)38 例及对照组 37 例。其中治疗组男 24 例, 女 14 例; 年龄 47~74 岁, 平均年龄(63.28 ± 6.59)岁; 合并高血压 12 例, 糖尿病 7 例, 血脂异常 5 例, 冠心病 3 例。对照组男 24 例, 女 13 例; 年龄 48~77 岁, 平均年龄(62.62 ± 7.14)岁; 合并高血压 10 例, 糖尿病 7 例, 血脂异常 6 例, 冠心病 2 例。两组患者性别、年龄、基础疾病等一般情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗

2.1 治疗方法 对合并有高血压、冠心病、糖尿病等病的患者, 给予相应的降血压、降血糖等基础治疗。对照组均常规服用拜阿斯匹林 100 mg, 阿托伐他汀 10 mg, 均每日 1 次。治疗组在常规治疗的基础上服用脑络欣通颗粒(由黄芪、红花、

基金项目:安徽省科技计划项目(11010402167);康缘中医药科技创新基金项目(KYCX201010)

作者简介:汪瀚(1975-),男,硕士,副主任医师

当归、川芎、三七、天麻、蜈蚣组成,由安徽中医学院第一附属医院中药制剂中心提供,每袋10 g),每次1袋,每日3次。两组总疗程均为3个月。

2.2 颈动脉内中膜厚度(intima media thickness, IMT)和颈动脉粥样斑块积分测定 采用美国 GE ViVid-7 彩色多普勒超声诊断仪(探头频率7.5~10 MHz)进行检测。①分别测定颈动脉分叉处、分叉处近心端1.0 cm处以及远心端1.0 cm处IMT,取3个位点测定的平均值(内膜厚度 ≥ 1.0 mm定为内膜增厚)作为平均IMT。②颈动脉粥样斑块积分:采用Crouse积分方法^[4],即不考虑各个斑块的长度,而分别将同侧某动脉各个孤立性CAS斑块的最大厚度(以cm为单位)相加,从而得到该侧动脉的斑块积分,两侧同一动脉CAS斑块的积分之和即为该动脉斑块总积分。

2.3 生化指标检测 抽取患者清晨空腹静脉血5 ml,不抗凝,静置后以1 600 g离心10 min,分离血清。采用免疫比浊法测定hs-CRP水平;采用酶联免疫吸附法检测血浆VEGF和TGF- β_1 水平,试剂盒由上海西唐生物有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

2.4 统计学方法 采用SPSS 15.0进行统计学分析。连续型变量采用“均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)”表示,治疗前后均数比较采用配对 t 检验,治疗后两组间均数比较采用两个独立样本 t 检验。

3 结果

3.1 治疗前后两组血浆hs-CRP、VEGF、TGF- β_1 水平比较 与治疗前比较,治疗后两组hs-CRP、VEGF水平显著降低($P < 0.05$,或 $P < 0.01$),TGF- β_1 水平显著升高($P < 0.05$,或 $P < 0.01$)。两组治疗后hs-CRP、VEGF水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 治疗前后两组血浆hs-CRP、VEGF、TGF- β_1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	差异来源	hs-CRP/(mg/L)	VEGF/(pg/ml)	TGF- β_1 /(ng/ml)
对照 ($n=37$)	疗前	4.23 $\pm$ 0.96	352.23 $\pm$ 53.42	27.83 $\pm$ 6.16
	疗后	3.63 $\pm$ 0.47**	295.65 $\pm$ 66.39**	31.24 $\pm$ 7.56*
治疗 ($n=38$)	疗前	4.52 $\pm$ 0.62	346.28 $\pm$ 46.85	27.29 $\pm$ 6.48
	疗后	3.94 $\pm$ 0.75 Δ^*	262.75 $\pm$ 72.38 Δ^*	33.32 $\pm$ 8.62**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;

与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.2 治疗前后两组颈动脉IMT及CAS斑块积分比较 与治疗前比较,治疗后治疗组IMT、CAS斑块积分显著降低($P < 0.05$),对照组上述指标无显著变化($P > 0.05$)。治疗后治疗组CAS斑块积分显著低于对照组($P < 0.05$)。

表2 治疗前后两组颈动脉IMT及CAS斑块积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	差异来源	IMT/mm	CAS斑块积分/mm
对照 ($n=37$)	疗前	1.06 $\pm$ 0.13	5.26 $\pm$ 0.49
	疗后	1.03 $\pm$ 0.18	5.15 $\pm$ 0.55
治疗 ($n=38$)	疗前	1.09 $\pm$ 0.15	5.18 $\pm$ 0.68
	疗后	1.02 $\pm$ 0.12*	4.90 $\pm$ 0.43* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;

与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

4 讨论

CAS所致的内膜增厚和不稳定性斑块的破裂和脱落是引发脑梗死最重要的机制。炎症在CAS的发生发展及其引发的并发症中起着至关重要的作用,hs-CRP是反映机体各种炎症非常敏感的指标,与动脉的损伤和病变的发生及发展有着密切的联系^[5],作为炎性标志物的hs-CRP对颈动脉内膜增厚、斑块形成和破裂起关键作用,可以反映斑块稳定性。hs-CRP水平的增高与脑血管病相关联,抑制hs-CRP有助于减少AS的形成,并稳定斑块,减少脑血管疾病的发生。

VEGF主要由血管内皮细胞和单核巨噬细胞所产生,是迄今发现的具有特异性促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,对血管内皮细胞的活性、增殖和迁移能力起着决定性作用。已有研究证明,VEGF在动脉粥样硬化斑块中的表达明显增加,并可能促进斑块的发生与发展^[6],可能的机制是增加斑块毛细血管密度并促进新生血管向内膜延伸。新生血管的生成促进了炎性细胞核细胞因子的聚集,加剧炎症反应和破坏组织完整性。国外研究发现,TGF- β_1 具有稳定斑块的作用,与易损斑块相比,稳定斑块中的平滑肌细胞能表达更多的TGF- β mRNA,而TGF- β_1 能促进平滑肌细胞的增殖及胶原蛋白增多,抑制炎性细胞浸润,从而起到稳定CAS斑块作用^[7],能防止CAS斑块向不稳定斑块发展。

阿托伐他汀具有降脂、快速增进血管内皮功能、抑制损伤部位炎症反应、稳定CAS斑块等作用。阿司匹林能抑制血小板在血管内膜损害处的黏附和聚集,防止CAS斑块的增大。本研究发现,基础治疗合用脑络欣通治疗后hs-CRP、VEGF水平明显下降($P < 0.01$),TGF- β_1 水平升高($P < 0.01$),两组hs-CRP、VEGF水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明脑络欣通可增强基础治疗对CAS的疗效。

CAS是不稳定性斑块形成的病因,颈动脉IMT增厚是脑梗死重要的病因和危险因素,颈动脉IMT和粥样斑块分级是反映CAS的有效指标^[8]。本研

究观察到脑络欣通组治疗3个月后,CAS患者IMT和CAS斑块积分显著降低($P<0.05$),而对照组斑块超声指标无明显改变,提示脑络欣通可能有效抑制粥样斑块的形成。

CAS属于中医学“瘀证”、“脉络痹”等范畴。病因病机主要为年老肾精渐竭,脉络不荣,经脉失养,动脉硬化,血行不畅,痰浊瘀血凝于血管壁,阻碍气血运行,影响脉络而发病。病位主要在血脉,血脉瘀阻是整个发病过程的一个基本病理环节。气为血帅,气行则血行,气滞血瘀,欲活其血,必先行其气,故益气活血是CAS的主要治法之一。脑络欣通是已故新安医学名家王乐旬教授长期治疗缺血性脑血管病的临床验方,重用黄芪为君,大补脾胃之气,使气旺以促血行,祛瘀而不伤正;臣以川芎、三七等,活血祛瘀、通利血脉。佐以善搜剔攻坚、逐瘀通络之蜈蚣、地龙等虫类药物。全方标本兼治,攻补并施,共奏益气活血通络之功效。

本研究表明脑络欣通对CAS有一定的疗效,但由于病例数较少,服药时间短,仅作初步报道。至于脑络欣通对CAS的长期疗效及其机制,尚待更多的临床实践来加以客观地评价及进一步研究。

参考文献:

[1] 胡建鹏,王键,程红,等.脑络欣通及其拆方对脑缺血再

灌注大鼠脑组织GFAP、bFGF和GDNF蛋白表达的影响[J].中国中医急症,2008,17(3):349-351.

[2] 王键,陈业农,唐巍,等.脑络欣通对局灶脑缺血/再灌注大鼠神经干细胞及相关调节因子影响的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(11):837-839.

[3] 中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.

[4] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound[J]. Stroke, 1986, 17: 270-275.

[5] 温慧军,杨金锁,张建军.急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血液炎症因子水平的关系[J].临床神经病学杂志,2012,25(1):54-56.

[6] Pelisek J, Well G, Reeps C, et al. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis[J]. Circ J, 2012, 76(5):1274-1282.

[7] Tsai S, Hollenbeck ST, Ryer EJ, et al. TGF-beta through Smad3 signaling stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(2): 540-549.

[8] 李瑶宣,李吕力,钟维章,等.颈动脉内-中膜厚度和斑块对颅内动脉狭窄严重程度的预测价值[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(4):201-204.

(收稿日期:2012-08-06)

Therapeutic Efficacy of Naoluoxintong in Treatment of Carotid Atherosclerosis: An Analysis of 38 Cases

WANG Han¹, YANG Wen-ming¹, LI Xiang¹, WANG Jian², HU Jian-peng², HAN Hui¹, BAO Yuan-cheng¹, CHEN Huai-zhen¹

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China; 2. Cellular and Molecular Biology (Brain Disease) Laboratory, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Anhui Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic efficacy of Naoluoxintong, a traditional Chinese prescription, in the treatment of carotid atherosclerosis (CAS). **Methods** Seventy-five cases of CAS were randomly divided into treatment group ($n=38$) and control group ($n=37$). The treatment group was orally given Naoluoxintong for three months, while the control group received basic treatment in Western medicine for three months. The vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels, carotid intima-media thickness (IMT), and total carotid plaque score were measured before and after treatment. **Results** After treatment, both groups showed significantly decreased hs-CRP and VEGF levels ($P<0.05$ or $P<0.01$) and significantly increased TGF- β_1 levels ($P<0.05$ or $P<0.01$); there were significant differences in hs-CRP and VEGF levels between the two groups ($P<0.05$). After treatment, the treatment group showed significantly decreased carotid IMT and total carotid plaque score ($P<0.05$), but the control group had no significant changes in the two indices ($P>0.05$). The total carotid plaque score of the treatment group was significantly lower than that of the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Naoluoxintong can effectively inhibit inflammatory reaction, reduce atherosclerosis, and stabilize plaques in CAS patients.

[Key words] Naoluoxintong; carotid atherosclerosis; vascular endothelial growth factor; transforming growth factor- β_1