

· 临床报道 ·

三七粉治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄缺血性卒中患者的疗效观察

郭瑞友 韩 萍 侯荣耀 马晓维 马 腾

颅内动脉粥样硬化性狭窄 (intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 是由于动脉粥样硬化导致的颅内主要大动脉的管腔狭窄, 是全球范围缺血性卒中发生、发展和复发的重要原因^[1]。尽管采用强化药物治疗和积极的血管内介入治疗, 但由 ICAS 所导致的缺血性卒中复发率仍然较高^[2]。我国传统药物三七能够抑制血小板聚集、降低血小板黏附率、减少高脂血症动物主动脉斑块中基质金属蛋白酶-2 和内皮生长因子的表达, 可能起到稳定斑块作用^[3]。本研究采用单中心、前瞻性、随机对照方法, 研究三七粉对颅内动脉粥样硬化性狭窄缺血性卒中患者的疗效, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准及纳入标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的诊断标准^[4]。纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的诊断标准; (2) 经颅脑 CT 和 (或) 颅脑 MRI 确诊为脑梗死; (3) 年龄 40 ~ 80 岁; (4) 按照 TOAST 分型^[5] 归因于大动脉粥样硬化性缺血性卒中 (大脑中动脉或基底动脉); (5) 血管狭窄程度 50% ~ 99%; (6) 签署患者知情同意书。

2 排除标准 (1) 脑栓塞患者; (2) 与颅内动脉狭窄同侧的颅外颈动脉狭窄 > 50%; (3) 自身免疫性疾病或急性炎症性疾病; (4) 伴严重心脏疾病、肝肾疾病、多器官功能衰竭和精神疾病; (5) 卒中导致严重神经功能缺失, 如不能独立生活。 (6) 非动脉粥样硬化性血管病, 如动脉夹层、血管痉挛、血管炎、血管畸形如 Moyamoya 病等。

3 一般资料 选取 2013 年 9 月—2015 年 6 月期

间在青岛市海慈医疗集团神经内科住院的由颅内动脉粥样硬化性狭窄导致的急性缺血性卒中患者 91 例。按照随机数字表法分为三七组和对照组。两组患者一般资料比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经过青岛市海慈医疗集团伦理委员会批准 (No. 2012HC06LQ002)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 (45 例)	三七组 (46 例)	t/χ^2 值	P 值
性别 (男/女)	29/16	31/15	0.088	0.767
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	62.8 $\pm$ 11.2	63.2 $\pm$ 10.5	0.176	0.861
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.5 $\pm$ 2.1	23.5 $\pm$ 2.3	1.515	0.133
合并疾病 [例 (%)]				
高血压病	30 (66.7)	32 (69.6)	0.088	0.767
糖尿病	12 (26.6)	12 (26.0)	0.004	0.950
冠心病	5 (11.1)	6 (13.0)	0.080	0.777
吸烟史	18 (40.0)	17 (36.9)	0.089	0.765
责任血管 [例 (%)]				
大脑中动脉	33 (73.3)	35 (76.0)	0.081	0.755
基底动脉	12 (26.7)	11 (23.9)	0.011	0.860
血管狭窄程度 (例)				
轻度	12	12	0.004	0.950
中度	17	18	0.077	0.790
重度	14	13	0.007	0.810
闭塞	2	3	0.065	0.830

4 治疗方法 所有入组患者均接受危险因素控制干预, 如控制血压、血糖、戒烟、生活方式调整等。对照组: 在接受内科综合干预基础上给予口服药物: 阿司匹林肠溶片 (德国拜耳制药, 批号: BJ40156) 100 mg/d, 氯吡格雷 (法国赛诺菲制药, 批号: 7A472) 75 mg/d, 阿托伐他汀钙 (美国辉瑞制药, 批号: W52360) 20 mg/d, 90 天后停用氯吡格雷, 继续口服阿司匹林肠溶片 (100 mg/d, 每日 1 次) 和阿托伐他汀钙 (20 mg/d, 每日 1 次)。三七组: 在对照组干预的基础上给予口服三七粉 (芍花堂国药股份有限公司, 批号: 180319) 3 g/d, 每日口服 1 次, 干预时间为 6 个月。

5 观察指标与方法 治疗前后监测总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、超敏 C 反应蛋白

基金项目: 2012 年度青岛市医药科研指导计划资助项目 (No. 2012 - WSZD056); 2016 年度山东省医药卫生科技发展计划项目 (No. 2016WS0305)

作者单位: 青岛市海慈医疗集团神经内科 (山东 266033)

通讯作者: 韩 萍, Tel: 13589231071, E-mail: doctorhp @ 163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181025.313

(hs-CRP)、纤维蛋白原(FIB)等。在干预 6 个月时所有患者进行临床追踪,评估新发脑梗死或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、新发非致死性心肌梗死以及致死性血管事件等,检查患者的头颅磁共振成像。

颅内动脉狭窄程度分级:狭窄程度 <50% 为轻度狭窄,50% ~ 69% 为中度狭窄,70% ~ 99% 为重度狭窄^[6],由受过阅片培训的医生进行狭窄分级。狭窄进展定义为狭窄程度增高 1 级或 1 级以上,狭窄减轻为降低一个级别或以上。

6 统计学方法 所有数据采用 SPSS 18.0 统计软件处理,计量资料服从正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验,或 χ^2 校正公式。当理论频数 <1 时,采用 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 共收治 111 例伴颅内动脉狭窄的急性缺血性卒中或 TIA 患者,共 99 例患者纳入分析。将 99 例患者随机分为对照组和三七组,在 6 个月的临床干预及追踪过程中,有 8 例患者因失访、拒绝复查、不能按时服药等原因没有完成临床试验,最终 91 例患者完成临床研究,其中对照组 45 例、三七组 46 例。

2 两组治疗前后血生化指标比较(表 2) 治疗后三七组 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 较治疗前均有下降趋势,与对照组治疗后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。三七组 hs-CRP 和 FIB 较治疗前明显降低($P < 0.01$),与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 两组狭窄血管动态变化 三七组有 5 例颅内动脉狭窄进展、8 例狭窄减轻,而对照组有 7 例进展、6 例减轻,两组间进展例数和减轻例数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4 两组临床预后评估 两组患者 6 个月时无死亡病例,三七组中 3 例发生缺血性脑血管事件,对照组 4 例发生新的缺血事件(3 例脑梗死、1 例心肌梗死),

两者间总的血管事件差异无统计学意义。头颅磁共振成像证实新发病灶:三七组 6 例(13.2%)、对照组 8 例(17.8%),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄(symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis, sICAS)是我国缺血性脑血管病常见的病理类型,其中 33% ~ 50% 脑卒中和 50% 以上的 TIA 存在 sICAS^[7,8]。同时,sICAS 患者具有较高的卒中复发率,有研究显示,存在 sICAS 的卒中患者 6 个月时 TIA 和缺血性卒中的复发率分别是 25% 和 14%,2 年缺血事件为 38.2%^[9]。其高复发率严重影响患者的预后和生活质量,在控制血压、血糖、戒烟、调脂等危险因素干预的基础上,抗血小板治疗仍然是缺血性卒中二级预防应用最广泛的方法。另一项研究显示,在服用抗血小板药物的情况下,狭窄 <70% 和 $\geq 70\%$ 的 sICAS 患者 1.8 年卒中复发率分别是 10% 和 19%^[10]。双联抗血小板药物应用于狭窄 $\geq 70\%$ 的 sICAS 患者,其 30 天和 1 年的卒中复发率分别达到 5.8% 和 12.2%^[11],说明尽管应用抗血小板药物,sICAS 患者的年卒中复发率仍然较高。

我国传统中药三七既有止血、散瘀、消肿、定痛的功效,又具有良好的活血化瘀、抗凝和抗血栓作用。近期研究认为三七能够降低动脉粥样硬化动物模型血脂水平,抑制动脉壁的炎症反应、保护血管内皮细胞以及改善血液流变学等作用^[12]。因此,三七有可能协同抗血小板药物阻止 sICAS 患者动脉斑块的进展从而减少卒中复发。本研究观察了三七粉对 sICAS 患者二级预防的疗效,虽然在 TCAS 的进展及新发缺血性损伤等方面,与对照组比较差异无统计学意义,但统计数据显示服用三七的 sICAS 患者,其动脉狭窄发生减轻的比例有增高的趋势,责任血管区发生缺血事件有减少的倾向。说明三七具有阻止动脉粥样硬化进展及缺血损伤的趋势,有可能发挥协同阿司匹林及他汀的抗动脉粥样硬化作用,从而减少 sICAS 患者卒中复发。

表 2 两组患者生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	FIB (g/L)
三七	46	治疗前	6.20 ± 0.88	1.76 ± 0.72	1.50 ± 0.18	4.65 ± 0.61	5.06 ± 2.84	4.50 ± 1.42
		治疗后	4.27 ± 0.64	1.46 ± 0.60	1.18 ± 0.17	2.37 ± 0.43	1.26 ± 1.07* [△]	2.20 ± 0.71* [△]
对照	45	治疗前	6.14 ± 0.94	1.68 ± 0.80	1.52 ± 0.16	4.68 ± 0.70	5.25 ± 3.16	4.28 ± 1.54
		治疗后	4.60 ± 0.55	1.70 ± 0.66	1.22 ± 0.15	2.52 ± 0.60	2.85 ± 2.17	3.94 ± 1.12

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$

目前认为动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,是 sI-CAS 患者最主要的病理基础,而 hs-CRP 和 FIB 参与了动脉粥样硬化的炎症过程。hs-CRP 是一种与炎症反应密切相关的敏感性急性蛋白,研究发现颈动脉闭塞的患者 hs-CRP 水平明显高于无颈动脉闭塞的卒中患者,其水平的升高与动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关,可预测卒中患者转归不良和未来卒中事件的发生^[13]。Seo WK 等^[14]研究显示 hs-CRP 水平与早期神经功能恶化具有显著相关性,是神经功能恶化的预测指标。FIB 又称凝血因子 I,是由肝脏合成并分泌的一种糖基化蛋白,其本身及其降解产物通过多种机制参与动脉粥样硬化的发生发展,有研究发现 FIB 水平与颈动脉粥样硬化程度及动脉粥样硬化进展呈正相关,高 FIB 血症是缺血性卒中独立的危险因素^[15]。本研究显示,服用三七的 sI-CAS 患者 hs-CRP 和 FIB 水平均明显低于未服药者,并且与责任动脉狭窄程度减轻的变化趋势相一致,也与临床预后转归相一致。提示三七可能通过抗炎以及降低纤维蛋白原等多种机制、多个靶点发挥抗动脉粥样硬化作用。

在 6 个月的随访追踪期间,三七组共有 3 例发生有临床症状的血管性事件,而对照组共发生 4 例事件,两组数据比较差异无统计学意义。分析原因可能是观察时间较短或例数较少而影响观察结果,也可能两组病例在选择上存在一定的偏倚,从伦理学角度所有患者皆使用了他汀类药物,而他汀类药物具有抗动脉粥样硬化、抗炎、稳定斑块和神经保护作用,上述因素的综合作用使得统计数据没有显著性。但研究结果也显示三七组责任动脉狭窄进展有减轻倾向,新发缺血灶具有减少的趋势,说明三七具有改善 sI-CAS 患者预后、减少缺血性损伤、延缓动脉粥样硬化进展的潜在作用,但需要更长时间、更大样本量、更少混杂因素的大规模前瞻性研究证实。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier[J]. Stroke, 2008, 39(8): 2396-2399.
- [2] Qureshi AI, Al-Senani FM, Husain S, et al. Intracranial angioplasty and stent placement after stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial: present state and future considerations [J]. J Neuroimaging, 2012, 22(1): 1-13.

- [3] 文川,徐浩.6 种活血中药对 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块胶原沉积及代谢的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(5): 550-551.
- [4] 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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24: 35-41.
- [6] Kwon SU, Hong KS, Kang DW, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2883-2890.
- [7] 王伊龙,王拥军,吴敌,等.中国卒中防治研究现状[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(1): 20-37.
- [8] 高山,黄家星,黄一宁,等.颅内大动脉狭窄的检查方法和流行病学调查[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(1): 96-100.
- [9] Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenosis: the GESICA study[J]. Neurology, 2006, 66(8): 1187-1191.
- [10] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. Circulation, 2006, 113(4): 555-563.
- [11] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdenyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. New Engl J Med, 2011, 365(11): 993-1003.
- [12] 张春军,李志强,王淑秋.三七皂苷对动脉粥样硬化斑块稳定性的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2012, 33(1): 56-58.
- [13] Winbeck K, Poppert H, Etgen T, et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke[J]. Stroke, 2002, 33(10): 2459-2464.
- [14] Seo WK, Seok HY, Kim JH, et al. C-reactive protein is a predictor of early neurologic deterioration in acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(3): 181-186.
- [15] Eidelman RS, Hennekens CH. Fibrinogen: a predictor of stroke and marker of atherosclerosis [J]. Eur Heart J, 2003, 24(6): 499-500.

(收稿: 2016-08-01 在线: 2018-11-26)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶