

活血化瘀中药对颈动脉粥样硬化及缺血性脑血管事件的影响

鲁 晶 李 涛

摘要 目的 探讨活血化瘀中药对颈动脉粥样硬化斑块及远期缺血性脑血管事件的影响。**方法** 采用开放、对照的研究方法,分析血小板拮抗剂、血小板拮抗剂+活血化瘀中药、血小板拮抗剂+阿托伐他汀、血小板拮抗剂+阿托伐他汀+活血化瘀中药 4 类药物组合对 90 例脑梗死患者颈动脉硬化斑块及远期缺血性脑血管事件的影响。**结果** 通过生存分析发现,4 种药物干预组合对颈动脉狭窄率变化值及缺血性脑血管事件的影响无统计学意义($P>0.05$);活血化瘀中药参与组较无活血化瘀中药参与组延长缺血性脑血管意外事件的发生时间约 4 个月。通过多因素 Logistic 分析发现,年龄、高血压、氯吡格雷与颈动脉颅外段狭窄变化情况有关($P<0.05$);年龄、糖尿病、阿司匹林、氯吡格雷、活血化瘀中药与脑血管意外事件的发生有关($P<0.05$)。**结论** 是否伴有高血压是对颈动脉狭窄变化产生影响的因素,但并不影响缺血性脑血管事件的发生,活血化瘀中药可以有效延长缺血性脑血管事件的发生时间。

关键词 活血化瘀;颈动脉粥样硬化;缺血性脑血管事件

Effect of Chinese Drugs for Activating Blood Circulation and Removing Blood Stasis on Carotid Atherosclerosis and Ischemic Cerebrovascular Events LU Yan and LI Tao Department of Neuropathy, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

ABSTRACT Objective To explore the effect of Chinese drugs for activating blood circulation and removing blood stasis (CDABCRBS) on carotid atherosclerotic plaque and long-term ischemic cerebrovascular events. **Methods** By using open and control method, effect of 4 groups of platelet antagonists, platelet antagonists + CDABCRBS, platelet antagonists + atorvastatin, platelet antagonists + atorvastatin + CDABCRBS on carotid atherosclerotic plaque and long-term ischemic cerebrovascular events of 90 cerebral infarction patients were analyzed. **Results** Through survival analysis, there was no statistical difference in the effect of the 4 interventions on the variation of carotid stenosis rates or ischemic cerebrovascular events ($P>0.05$). The occurrence of ischemic cerebrovascular events could be postponed by about 4 months in those treated with platelet antagonists + CDABCRBS and platelet antagonists + atorvastatin + CDABCRBS. By multivariate Logistic analysis, age, hypertension, and clopidogrel were associated with stenosis of extracranial carotid arteries ($P<0.05$). Age, diabetes, aspirin, clopidogrel, CDABCRBS were correlated with cerebrovascular accidents ($P<0.05$). **Conclusions** Whether or not accompanied with hypertension is an influential factor for carotid stenosis, but it does not affect the occurrence of ischemic cerebrovascular events. CDABCRBS could effectively prolong the occurrence time of ischemic cerebrovascular events.

KEYWORDS activating blood circulation and removing blood stasis; carotid atherosclerosis; ischemic cerebrovascular event

动脉粥样硬化的发展过程复杂,临床中受到诸多因素的影响,且各种相关因素互相影响。因此,至今为

止在医学上没有良好的可以预言动脉硬化及远期缺血性脑血管事件的模型和技术^[1]。颈动脉粥样硬化是引起缺血性脑血管病的主要原因之一^[2],稳定及缩小斑块可以预防脑梗死的发生,药物稳定动脉硬化斑块已经作为一种常规疗法。为此,本文旨在探讨多种动脉硬化相关因素,尤其是活血化瘀中药对颈动脉粥样

作者单位:中国中医科学院西苑医院脑病一科(北京 100091)

通讯作者:李 涛, Tel:010-62835331, E-mail:lt0016@263.net

DOI: 10.7661/CJIM.2014.03.0303

硬化斑块及远期缺血性脑血管事件的影响,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照中华医学会神经科学会“各类脑血管疾病的诊断要点”中脑血栓形成的诊断要点^[3],并经头颅 CT 或 MRI 证实。

2 纳入标准 (1)符合脑梗死诊断标准,并于就诊后头颅 CTA 检查发现颈内动脉颅外段狭窄;(2)年龄 40~80 岁;(3)治疗用药时间 >6 个月并同意复查头颅 CTA 者。

3 排除标准 (1)短暂性脑缺血发作;(2)心源性脑梗死;(3)瘤卒中;(4)严重的心、肝、肾及甲状腺疾患;(5)合并急性感染。

4 一般资料 90 例均为 2006 年 7 月—2011 年 10 月在中国中医科学院西苑医院神经内科住院及门诊的患者,均符合纳入标准。其中男性 51 例,女性 39 例,年龄 43~77 岁;平均(65.6±8.4)岁;平均疗程为(15.9±11.4)个月。其中合并高血压者 78 例(84.8%);合并冠心病者 24 例(26.1%);合并糖尿病者 33 例(35.9%)。根据用药情况分为 7 组,各组患者用药前颈动脉狭窄情况见表 1。

表 1 90 例患者用药前颈动脉狭窄情况

组别	例数	单侧狭窄 (例)	双侧狭窄 (例)	最重狭窄程度 (%, $\bar{x}\pm s$)
血小板拮抗剂	15	6	9	20.9±21.4
活血化瘀中药	5	1	4	25.3±9.2
阿托伐他汀	3	1	2	22.0±6.2
血小板拮抗剂+活血化瘀中药	19	4	15	23.0±15.4
阿托伐他汀+活血化瘀中药	2	1	1	15.2±16.2
血小板拮抗剂+阿托伐他汀	16	4	12	38.1±34.3
血小板拮抗剂+阿托伐他汀+活血化瘀中药	30	9	21	31.2±30.1

5 治疗方法 干预药物的界定标准:至少连续服用 0.5 年以上。上述 90 例患者服用药物分别为:阿司匹林肠溶片(0.1 g/片,拜耳制药有限公司生产)0.1 g,每天 1 次口服;阿托伐他汀片(20 mg/片,辉瑞制药有限公司生产)20 mg,每晚 1 次口服;氯吡格雷(75 mg/片,赛诺菲安万特制药有限公司生产)75 mg,每天 1 次口服;血塞通胶囊(0.33 g/粒,昆明圣火制药有限公司)0.66 g,每天 2 次口服;脑血疏通口服液(10 mL/支,中国中医科学院西苑医院制剂室生产)10 mL,每天 3 次口服;脑血康胶囊(0.15 g,山东昊福制药有限公司)0.15 g,每天 3 次口服;血府逐瘀胶囊(0.4g/粒,天津宏仁堂制药有限公司)2.4g,每天 2 次

口服。90 例患者具体药种类及治疗时间见表 2。

表 2 90 例患者用药种类及治疗时间情况

组别	例数	治疗时间(月)
血小板拮抗剂	15	19.6±15.4
活血化瘀中药	5	17.3±14.7
阿托伐他汀	3	16.0±14.5
血小板拮抗剂+活血化瘀中药	19	17.9±11.9
阿托伐他汀+活血化瘀中药	2	26.0±13.2
血小板拮抗剂+阿托伐他汀	16	11.8±7.5
血小板拮抗剂+阿托伐他汀+活血化瘀中药	30	4.4±9.8

由于活血化瘀中药组(5 例)、阿托伐他汀组(3 例)、阿托伐他汀+活血化瘀中药组(2 例)的样本量过少,无法进行统计分析,故给予剔除。

6 观察项目

6.1 观察颈动脉狭窄的变化及相关因素分析 所有患者于治疗前后均采用使用 GE Lightspeed 16 层 CT,先常规平扫,CTA 扫描范围自主动脉弓至颅顶。螺距 0.938:1,实际扫描时间 6~10s。使用高压注射器经手背静脉注入非离子型对比剂(300 或 370 mg/mL),总量 100 mL。图像后处理采用容积重建(volume rendering, VR),最大密度投影(maximum intensity projection, MIP),多平面重建(multiplanar reformation, MPR)。观察颈动脉颅外段腔内斑块的部位、大小以及腔内血流信号充盈情况。采用 photoshop CS 5.0 图像处理软件对颈内动脉血管狭窄进行测量,使用内径减少百分比对颈内动脉狭窄程度进行量化,并计算狭窄率(%)=(狭窄近端正常动脉的管腔内径-狭窄处残留管腔内径)/狭窄近端正常动脉的管腔内径×100%;狭窄率变化值(%)=用药后狭窄率(%) - 用药前狭窄率(%)。

6.2 观察活血化瘀中药对远期缺血性脑血管事件发生的影响,分析其发生与各因素的相关性。

7 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件系统进行录入和分析。对于远期缺血性脑血管事件发生的组间比较采用生存分析 Kaplan-Meier 法。因变量为等级资料时,采用二项 Logistic 回归分析;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料之间的相关分析采用线性回归分析,对于回归分析,列出因变量与多项自变量之间的回归方程。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 80 例患者用药前后颈动脉狭窄情况的比较(表 3) 与用药前比较,用药后 4 组患者最重狭窄率均有不同程度的增高,差异均有统计学意义($P<$

0.05), 4 组用药后狭窄率变化值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

组别	最重狭窄率(%)		狭窄率变化值(%)
	用药前	用药后	
血小板拮抗剂(15)	20.9±21.4	23.6±24.0 [*]	1.8±7.7
血小板拮抗剂+活血化瘀中药(19)	23.0±15.4	26.2±18.3 [*]	3.2±6.5
血小板拮抗剂+阿托伐他汀(16)	38.1±34.3 [△]	40.3±33.1 ^{*△}	1.8±4.3
血小板拮抗剂+阿托伐他汀+活血化瘀中药(30)	31.2±30.1 [△]	34.3±30.5 ^{*△}	2.3±7.2

注:与本组用药前比较,^{*} $P<0.05$;与血小板拮抗剂组用药后比较,[△] $P<0.05$;()内数据为例数

2 颈动脉狭窄变化的相关因素分析 本研究中,将动脉硬化转归作为因变量,分为恶化、好转二项;将所有相关因素作为自变量,根据Logistic 回归样本量估算,其样本量应为自变量数量的 10 倍以上,本研究自变量为 10 项,故样本量应为 100 例以上,考虑到未来进一步扩大样本量的研究,故仍采用二项Logistic 回归对相关因素进行分析,其结果中 $P<0.05$ 的相关因素作为有效因素,并根据系数决定其在回归方程中的贡献度。将患者的性别、用药、治疗时间;是否合并高血压、糖尿病、冠心病;是否使用阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀、活血化瘀中药与颈动脉颅外段狭窄变化情况进行Logistic 回归分析发现:(1)性别、治疗时间;(2)是否合并糖尿病、冠心病;(3)是否使用阿司匹林、阿托伐他汀、活血化瘀中药与颈动脉颅外段狭窄变化情况无相关性($P>0.05$)。而年龄、伴有高血压、使用氯吡格雷与颈动脉颅外段狭窄变化情况具有统计学意义($P<0.05$)。根据以上有统计学意义相关因素的贡献度(表 4),得出关于颈动脉颅外段狭窄变化情况的回归方程: $Y = -4.74 + 0.72X_1 + 1.063X_2 - 2.195X_3$ (注:Y:颈动脉颅外段狭窄变化情况; X_1 :年龄; X_2 :是否合高血压; X_3 :是否使用氯吡格雷;颈动脉颅外段狭窄变化情况:0 = 好转,1 = 恶化),见图 1。

表4 年龄、高血压、氯吡格雷与颈动脉颅外段狭窄变化情况的关系						
相关因素	系数	总体标准差	Wald	自由度	Sig	Exp(B)
年龄	0.720	0.300	5.865	1	0.015	1.074
高血压	1.063	0.740	2.063	1	0.048	2.895
氯吡格雷	-2.195	0.691	10.080	1	0.001	0.111
常数	-4.740	1.964	5.844	1	0.016	0.009

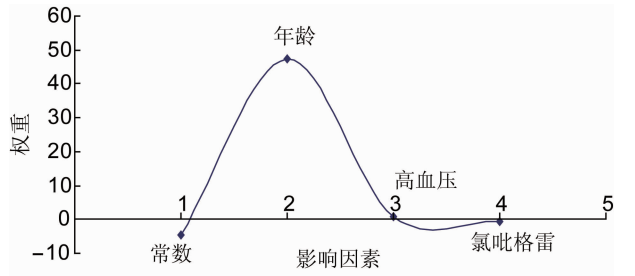


图 1 颈动脉颅外段狭窄率与相关因素的回归方程

3 药物治疗对脑血管意外事件的影响 80 例患者在观察期间,共有 16 例出现新发梗死,1 例出现肺部感染,无脑出血、急性心肌梗死以及死亡的病例。

3.1 不同药物组合方式对脑血管意外事件的影响 采用生存分析Kaplan-Meier 法对 4 种不同药物组合方式干预后患者脑血管事件的发生率进行比较,采用 95% 可信区间,血小板拮抗剂组、血小板拮抗剂+活血化瘀中药组、血小板拮抗剂+阿托伐他汀组及血小板拮抗剂+阿托伐他汀+活血化瘀中药组,4 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 活血化瘀中药对脑血管意外事件的影响 (图 2) 采用生存分析Kaplan-Meier 法对活血化瘀中药参与组(简称中药)与无活血化瘀中药参与组(简称无中药)脑血管意外事件发生情况进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$),活血化瘀中药参与较无活血化瘀中药参与延长脑血管意外事件的发生时间约 4 个月。

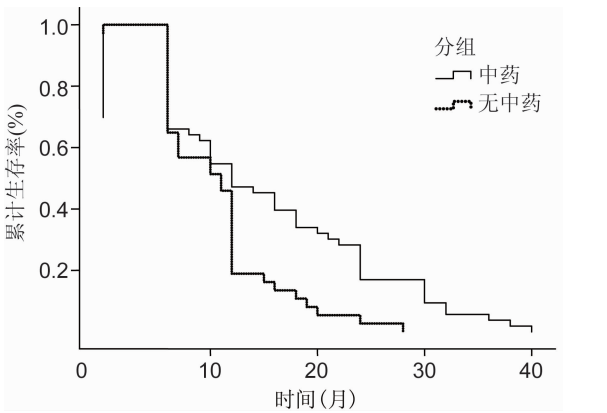


图 2 活血化瘀中药对脑血管意外事件的影响

3.3 各因素与缺血性脑血管事件的相关性分析 采用Logistic 回归分析发现,性别、治疗时间、高血压、冠心病、阿托伐他汀与脑血管意外事件无统计学意义($P>0.05$)。年龄、糖尿病、阿司匹林、氯吡格雷、活血化瘀中药与脑血管意外事件发生有统计学意义($P<0.05$)。根据以上有统计学意义相关因素的贡献

度(表 5),得出关于脑血管意外事件发生率的回归方程为: $Y = -2.933 + 0.059X_1 + 0.916X_2 - 0.984X_3 - 1.187X_4 - 0.724X_5$ (注:Y:脑血管意外事件发生率; X_1 :年龄; X_2 :是否合并糖尿病; X_3 :是否使用阿司匹林; X_4 :是否使用氯吡格雷; X_5 :是否使用活血化瘀中药),见图 3。

表 5 多种相关因素与脑血管事件的相关性分析

相关因素	系数	总体标准差	Wald	自由度	Sig	Exp(B)
年龄	0.059	0.320	3.354	1	0.047	1.061
性别	-0.720	0.516	0.019	1	0.889	0.930
治疗时间	0.004	0.250	0.024	1	0.878	1.004
糖尿病	0.916	0.525	3.050	1	0.038	2.500
高血压	-1.170	0.682	2.941	1	0.086	0.310
冠心病	0.514	0.570	0.815	1	0.367	1.673
阿司匹林	-0.984	0.583	2.848	1	0.041	0.374
阿托伐他汀	-0.061	0.540	0.013	1	0.910	0.941
氯吡格雷	-1.187	0.655	3.280	1	0.021	0.305
活血化瘀中药	-0.724	0.522	0.482	1	0.046	0.696
常数	-2.933	2.243	1.709	1	0.107	0.053

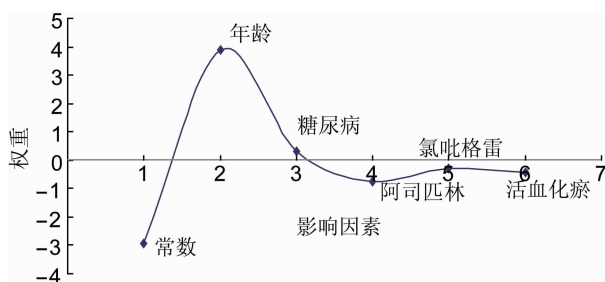


图 3 脑血管意外事件发生率与相关因素回归方程

讨 论

动脉粥样硬化性脑血栓形成是脑梗死的主类型, Bogousslavsky J 等^[4]报告首次卒中住院患者 891 例缺血性脑卒中患者中,606 例有颈动脉供血区梗死。颈动脉斑块的稳定性直接影响患者的预后,不稳定斑块很容易诱发斑块破裂和血栓形成,最终导致缺血性脑卒中^[5]。如何缩小和稳定斑块,控制斑块的发生和发展,是降低脑血管疾病的发病率和二级预防的重要环节。

现代中医学认为,动脉粥样硬化的主要病因为“瘀血”,其中又夹杂“痰浊”、“气虚”、“精亏”、“邪毒”等多种致病因素^[6-8]。当前中药治疗动脉粥样硬化多采用以活血化瘀为主,辅以化痰散结、补中益气、益肾填精、清热解毒等方法^[9]。随着影像学技术的发展,如多层螺旋 CT、血管数字剪影设备的广泛应用于临床,可直接观察活血化瘀中药对颈动脉粥样硬化斑块的

作用。

由于动脉硬化斑块的变化是与多种因素相关的,其中既有加重动脉硬化过程的危险因素,又有延缓动脉硬化过程的干预因素。因此,分析相关因素所起到的作用及贡献度是研究颈动脉粥样硬化斑块变化的重要内容。本研究结果显示,一些在对颈动脉狭窄变化率产生影响的相关因素未在对缺血性脑血管事件的发生方面起到影响作用;反而,是否合并糖尿病、是否服用阿司匹林、活血化瘀中药对脑梗死Ⅱ级预防中具有影响作用,这与国外大样本研究的结论不完全一致^[10-13],其原因除了存在样本量不足,观察时间较短、评价手段的准确性等原因外,还应考虑不同类型缺血性卒中的发生原因不同,由于检查手段的局限性,对于某些来自颅内小动脉的栓子无法做到实时监测,不能完全反映颈动脉颅外段动脉硬化斑块对缺血性卒中的影响。同时,血流动力学的改变及心源性栓子脱落等诸多原因也可以造成缺血性脑卒中,尚需更加完善的检查才能明确相关原因。本研究说明,动脉粥样硬化是脑梗死的重要病因,但不是唯一的病因。

在本研究中,通过 Logistic 回归发现,活血化瘀中药在回归方程中有意义,可能对于脑血管病的复发率具有降低作用,其回归系数为 -0.724。虽然活血化瘀中药在方程中的贡献度低于氯吡格雷、阿托伐他汀,但是该方程表明,将其与氯吡格雷、阿托伐他汀等西药合用可能有助于进一步降低脑梗死的复发率。受到研究方法、样本量等方面的限制,本研究的结论具有一定的局限性,希望在未来的研究中进一步进行纠正及补充,以期得到更加准确的结论。

参 考 文 献

- [1] Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first ever ischemic stroke[J]. Intern Med, 2002, 41(2): 103-108.
- [2] Ouhlous M, Flach HZ, de Weeri TT, et al. Plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study[J]. Am J Neuroradiol, 2005, 26(5): 1044-1049.
- [3] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-383.
- [4] Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F. The Lausanne stroke registry: analysis of 1 000 consecutive patients with first stroke[J]. Stroke, 1998, 19(9): 1083-1092.
- [5] 赵红, 胡云涛. 阿托伐他汀钙对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011,

- 14(8): 6-8.
- [6] 张京春, 陈可冀, 张文高, 等. 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 869-871.
- [7] 田金洲. 脑梗塞患者颈动脉斑块与血瘀证的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(3): 149-152.
- [8] 王敏毓, 张琪. 中医药治疗颈动脉粥样硬化临床研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(5): 334-335.
- [9] 齐学军. 颈动脉粥样硬化的中医药研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2009, 4(3): 56-58.
- [10] Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID[J]. Neurology, 2006, 67(7): 1275-1278.
- [11] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) [J]. Lancet, 2006, 348(11): 1329-1339.
- [12] Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, Martin-Ventura JL, et al. Atorvastatin reduces the expression of prostaglandin E₂ receptors in human carotid atherosclerotic plaques and monocytic cells: potential implications for plaque stabilization [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(1): 60-69.
- [13] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTER-OLD Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial [J]. JAMA, 2006, 295(13): 1556-1565.

(收稿: 2013-04-08 修回: 2013-12-20)

第二届全国中西医结合影像青年专家论坛在四川宜宾召开

由中国中西医结合学会医学影像专业委员会主办, 四川省中西医结合学会医学影像专业委员会和泸州医学院附属宜宾肿瘤医院共同承办的第二届全国中西医结合影像青年专家论坛, 于 2013 年 11 月 7—10 日在四川省宜宾市顺利召开。

本次中西医结合医学影像青年专家论坛共收到征文 30 余篇, 收入了其中 23 篇论文汇编于论文集。来自全国各地及四川省的 45 位从事中西医结合影像学研究和影像学工作的专家、学者参加了本次会议。与会者中包括中国中西医结合学会医学影像专业委员会的多位全国委员。中国中西医结合学会医学影像专业委员会主任委员张东友教授, 副主任委员张闰光、刘波、侯键教授, 常务委员陈平教授, 分别做了有关中西医结合影像学的学术报告; 四川省的影像学、放射治疗学专家宋彬、唐光才、舒健、吴敬波教授等人, 做了影像学及放射治疗学新进展的学术报告。中国中西医结合学会医学影像专业委员会的 15 位青年委员与会, 接受了中西医结合影像学研究方法、内容及影像学新进展的专业培训, 学习了影像学中西医结合和肿瘤放射治疗领域的前沿知识、最新技术和最新科研成果, 并参加了学术交流。

会议期间, 在张东友主任委员的主持下, 参加此次论坛的中国中西医结合医学影像专业委员会的全国委员、青年委员还召开了本专业委员会的工作会议。张东友教授向大家介绍了第五届中西医结合医学影像专业委员会成立以来, 专业委员会所开展的学术活动, 举办的全国继续教育学习班, 以及参与协作的中西医结合学术活动, 并赠送了由其编撰的《中国中西医结合医学影像专业委员会编年史》。中西医结合医学影像青年专业委员会于 2010 年 8 月在武汉成立, 主任委员由张东友教授兼任。青年副主任委员耿坚向到会的委员介绍了青年专业委员会开展学术活动、参加武汉和杭州全国会议以及增补青年委员的情况。与会的多位委员就当地专业委员会的情况也展开了讨论。最后张东友教授就明年的全国学术会议和换届工作进行了展望。

与会的青年学者在加深了解, 增进友谊, 探讨学术的同时, 也认识到中医学和影像学是能够有机地结合的。运用影像学技术, 在中医基础理论、辨证论治、临床疗效、针灸机制及中药制剂的介入治疗等领域仍然大有可为。结合自身的研究方向, 找准切入点, 持之以恒地走下去, 是从事中西医结合影像学研究的必经之路。

(耿 坚 张东友供稿)