

柔脉法对颈动脉粥样硬化患者血清 TNF- α 及 Fg 的影响

靳秀明 郭晓芳 刘 侠 宋智慧

(河北省邯郸市中医院脑病科, 邯郸, 056001)

摘要 目的:研究具有柔脉功用之参芪柔脉合剂对颈动脉粥样硬化患者血清肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及纤维蛋白原 (Fibrinogen, Fg) 的影响,以探讨其抗动脉粥样硬化的作用机制。方法:将经彩色多普勒超声检查确诊为颈动脉粥样硬化的患者 138 例,随机分为治疗组和对照组。对照组给予辛伐他汀胶囊 20 mg, 1 次/晚口服;治疗组加用参芪柔脉合剂 100 mL, 2 次/d 口服;2 组均持续用药 6 个月后观察临床疗效。结果:与治疗前比较,2 组治疗后颈动脉斑块积分均减少,血清 TNF- α 、Fg 含量均降低;与对照组比较,治疗组治疗后颈动脉斑块积分以及血清 TNF- α 含量均显著降低。结论:具有柔脉功用之参芪柔脉合剂可显著调节颈动脉粥样硬化患者炎症细胞因子,通过抑制炎症反应损伤发挥抗颈动脉粥样硬化作用。

关键词 柔脉法;参芪柔脉合剂;颈动脉粥样硬化;TNF- α ;Fg

Effects of Soften Vessel Medicine on the Content of TNF- α and Fg in the Serum of Patients with Carotid Atherosclerosis

Jin Xiuming, Guo Xiaofang, Liu Xia, Song Zhihui

(Encephalopathy Department of Handan City of Traditional Chinese Medicine, Handan 056001, China)

Abstract Objective: To observe the effect of soften vessel medicine on the content of Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and fibrinogen (Fg) in serum of patients with carotid atherosclerosis. **Methods:** A total of 138 cases of patients with carotid artery atherosclerosis diagnosed by Color Doppler ultrasound were randomly divided into treatment group (70 cases) and control group (68 cases). The treatment group was treated with Shenqi Roumai mixture 100 mL, twice/d, orally taken, and simvastatin 20 mL, once/day. The control group was treated with with simvastatin 20mg, once/day. The treatment course lasted for 6 months. **Results:** Compared with before treatment, the integration of plaque and the content of TNF- α and Fg in serum were decreased in both groups, and these are more obvious in the treatment group. **Conclusion:** Soften vessel medicine could regulate inflammation cytokine of the carotid atherosclerosis and inhibit carotid atherosclerosis by restraining inflammation damage.

Key Words Soften vessel medicine; Shenqi Roumai decoction; Carotid atherosclerosis; TNF- α ; Fg

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.020

在我国卫生部公布的第 3 次全国死因调查中显示,卒中(136.64/10 万)已成为中国致死病因首要病因之一,其高发病率、高死亡率和高致残率给社会和家庭带来沉重的负担,研究显示^[1-2],颈动脉内中膜增厚和斑块是心脑血管病的独立危险因素,颈动脉粥样硬化程度与缺血性脑卒中的发生密切相关,目前多认为颈动脉粥样硬化是一个慢性炎症反应过程,前期的临床研究表明,具有柔脉功用之参芪柔脉合剂对颈动脉粥样硬化有干预作用,本研究拟通过观察参芪柔脉合剂对颈动脉粥样硬化患者血清肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 及纤维蛋白原 (Fibrinogen, Fg) 的影响,来探讨其可能的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均来自邯郸市中医院脑病科门诊及病区,除去脱落病例,共计 138 例,年龄 42~68 岁。按照随机数字表法随机分成 2 组:治疗组 70 例,男 38 例,女 32 例,平均年龄(58 ± 9.5)岁;对照组 68 例,男 33 例,女 35 例,平均年龄(56 ± 9.9)岁。2 组间性别组成、年龄、病程及并发疾病经统计学方法统计, $P > 0.05$,具有可比性。

1.2 诊断标准 以易损斑块、软斑及扁平斑为不稳定斑块。以颈动脉内中膜的复合体厚度 (IMT) < 1.0 mm 作为颈动脉硬化超声诊断阴性判定标准;以 $IMT \leq 1.0$ mm 为颈动脉硬化超声诊断阳性判定标准;以 $IMT > 1.0$ mm 但 ≤ 1.2 mm 为内中膜增厚,以

基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划项目(编号:2014109)

作者简介:靳秀明(1963.03—),女,大学本科,主任中医师,科主任,研究方向:中西医结合诊治脑血管疾病, E-mail: jxm312@sina.com

通信作者:郭晓芳(1983.09—),女,研究生,主治医师,研究方向:中西医结合脑血管疾病的防治, E-mail: xinxinbaihe2006@163.com

IMT ≥ 1.3 mm 为斑块形成^[3]。

1.3 纳入标准与排除标准

1.3.1 纳入标准 经彩超证实具有颈动脉粥样硬化斑块超声特征并符合其诊断标准;所有患者近两周未服用过所有的降脂类药物;自愿参加并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 不符合上述诊断标准者;继发性或伴有严重心、脑、肾、肝、肺、消化、内分泌等系统疾病者;不能坚持全程服药、无法判定疗效及资料不全等影响疗效判定者;不签署知情同意书并无法随访者。本研究经医院伦理委员会批准,并对以上患者进行告知,经知情同意后纳入该研究。

1.4 治疗方法 所有患者均给予饮食控制、降血压、降血糖等常规治疗。在此基础上,对照组口服辛伐他汀胶囊(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司生产,国药准字:H20000636)20 mg,每晚1次。治疗组口服辛伐他汀胶囊及参芪柔脉合剂(黄芪、人参、桂枝、金银花、蒲公英、大黄、生地黄、白芍、川芎、生山楂、半夏、制首乌、甘草),统一由本院煎药室采用自动煎药机水煎包装,100 mL/次,早晚各服用1次。2组均用药6个月后观察疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 超声检查 1)所有患者均于治疗前及疗程结束后接受颈动脉超声检查,由同一专业医师进行检测。颈动脉内中膜厚度测定应用美国 GEvidid 7.0 高分辨率彩色多普勒超声仪,患者取仰卧位,充分暴露检查侧颈部,沿胸锁乳突肌外缘,用10 MHz 探头检测颈动脉全程,再分别测定颈动脉分叉处、近心端1.0 cm 处和远心端1.0 cm 处的颈动脉内中膜厚度,取3处的平均值作为IMT。2)颈动脉粥样硬化斑块积分以改良的 Crouse 评分法^[4]计算,IMT ≥ 1.3 mm 定为斑块形成,厚度测量主要在长轴图像上进行,结合短轴图像,分别将同侧颈总动脉、分叉处、颈内动脉及颈外动脉各个孤立的动脉粥样硬化斑块的最大厚度(mm)相加,从而得到该侧颈动脉的斑块积分,每例双侧颈动脉斑块积分之和即为斑块总积分。

1.5.2 血液生化指标 所有患者均于治疗前及疗程结束后取空腹静脉血5 mL,快速离心,留取血清,血清 TNF- α 浓度测定采用 ELISA 法,试剂盒购自北京邦定生物医学公司,Fg 浓度测定采用免疫比浊法,试剂盒购自上海长岛生物技术有限公司,严格按照说明书操作测定。

1.5.3 安全性指标 治疗期间严密观察药物的不良反应,治疗前后进行肝、肾功能及血、尿、便常规检

查。

1.6 统计学方法 对所得数据使用取 SPSS 17.0 软件进行统计学方法,根据数据的差别选取相应的统计学方法。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,均采用 t 检验;偏态分布资料采用非参数检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后颈动脉 IMT 与 Crouse 积分比较 与治疗前比较,2组IMT、Crouse 积分均显著减少。治疗后2组组间比较IMT 差异无统计学意义、Crouse 积分差异有统计学意义。见表1。

表1 2组治疗前后颈动脉 IMT 与 Crouse 积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组($n=70$)		对照组($n=68$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IMT(mm)	1.82 $\pm$ 0.38	1.40 $\pm$ 0.35*	1.63 $\pm$ 0.37	1.43 $\pm$ 0.42*
Crouse 积分(分)	4.76 $\pm$ 2.03	1.57 $\pm$ 1.08 $\Delta\Delta$	4.89 $\pm$ 1.88	2.05 $\pm$ 1.32*

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

2.2 治疗前后 TNF- α 、Fg 含量情况比较 与治疗前比较,2组 TNF- α 、Fg 含量均降低;治疗后2组间比较,治疗组 TNF- α 与对照组比较差异有统计学意义,Fg 与对照组比较差异有统计学意义。见表2。

表2 2组治疗前后 TNF- α 、Fg 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组($n=70$)		对照组($n=68$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF- α (ng/mL)	1.44 $\pm$ 0.65	1.05 $\pm$ 0.73* Δ	1.40 $\pm$ 0.71	1.22 $\pm$ 0.59*
Fg(g/L)	4.36 $\pm$ 0.63	2.27 $\pm$ 0.48* Δ	4.29 $\pm$ 0.61	2.35 $\pm$ 0.32*

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

2.3 安全性观察 在治疗过程中,对照组5例出现谷丙转氨酶升高,停药2周后肝功能均恢复正常。2组治疗前后均未发生肾功能以及血、尿、便常规异常。

3 讨论

动脉粥样硬化是一种全身性、呈慢性进行性、多因素的全身性疾病,其常涉及患者的周身以及心、脑、肾等器官,且在各大动脉主干的拐弯和分叉的地方,特别是在颈总动脉的分叉和分流处表现的尤其好发,它的发病过程和炎性因子关系密切^[5-6]。TNF- α 即肿瘤坏死因子- α ,是感染和炎性反应体系中非常重要的递质之一,在缺血性脑组织中具有非常重要的损伤作用。其病理机制是作用于患者的血管内皮细胞,改变血管通透性。通常情况下,微血管内皮表面所黏附的白细胞会造成循环通道的机械性堵塞,抑制血液供应,同时其释放的毒性氧自由基蛋白水解酶也可以改变血管的通透性,而 TNF- α 就参与其中,增加白细胞对血管内皮的黏附性,与其他炎性

反应因子合成释放更多的递质,不仅影响纤溶反应,还促进血栓的形成^[7-11]。纤维蛋白原是一种凝血因子,也是迄今为止知道的最为混杂的蛋白质分子之一,研究发现^[12-15],纤维蛋白原与多种心脑血管疾病密切相关。血浆中的 Fg 含量正常范围是 2~4 g/L,现在研究发现 Fg 水平升高就会增加血管中血液的黏度、使血小板的聚集,促进血栓形成^[16],从而导致和加重颈动脉硬化。血管内的平滑肌细胞与 Fg 和(或)纤维蛋白结合物的黏附作用在血栓形成和动脉硬化发展过程中起到关键作用。因此,观察颈动脉粥样硬化患者血清 TNF- α 、Fg 变化有其重要意义。

中医学中并无“颈动脉粥样硬化”的病名,根据其临床表现,可归属于中医学“中风”“眩晕”“头痛”等病证范畴。颈动脉粥样硬化多发于 40 岁以上中老年人,提示年老体衰脏腑功能失常而致元气亏虚,脾失健运,肾失温煦是其本。元气亏虚,气虚无以行血而为瘀,气虚脾失健运水湿运化失常而湿蒙困脾,痰凝血瘀是为标,痰瘀互结,黏附于血脉之内壁,更因肾阳虚衰,无以温煦,血脉失于温养而血行不畅,血脉拘急僵硬而致本病发生,痰瘀得温则化,得气则行,故在治疗中强调大补元气,旨在益气健脾,活血通络,温阳散结,但痰瘀日久,易于化热,故在方中稍佐清热解毒之品,如此组方参芪柔脉合剂,此方治本通过益气,治标通过活血化瘀,标本兼顾,补通并施。补通双方相辅相成,相互为用,以期使气旺而五脏健运,气血运行正常,痰瘀得消,脑髓得养而诸症渐消。方中重用 人参、黄芪大补肺脾之气,制首乌益肾填精培补先天之精,桂枝温通血脉以活血通络,川芎、山楂活血化瘀,因血瘀日久易化热,取玄参、金银花、甘草清热消瘀,白芍、甘草酸甘化阴养血柔脉,半夏化痰散结,全方通补兼施,补而不滞,达到气血通畅,痰瘀渐消的目的。现代药理学表明:人参根含多种人参皂苷^[17],可抑制氧自由基引起的脂质过氧化,可调节胆固醇代谢;黄芪多糖^[18]具有增强免疫功能,调节血糖含量作用;何首乌^[19]可缓解动脉粥样硬化的形成;川芎具有显著的抗凝血、抗血栓、抗动脉粥样硬化、改善血液流变学指标和全血黏度的作用;大黄能改善微循环,稀释血液,抑制血小板聚集,减少血栓形成,且具有降脂、抗炎作用;半夏^[20]主要成分是 β -谷甾醇,有较好的抗炎性反应的作用,从而对动脉粥样硬化具有较好的治疗作用。该项目研究结果表明治疗组治疗后斑块积分与对照组比较差异有统计学意义,且 TNF- α 、Fg 均较治疗前降低,提示具

有柔脉功用的参芪柔脉合剂可能通过降低 TNF- α 、Fg 浓度发挥抗动脉硬化作用。

参考文献

- [1] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (3):213-221.
- [2] 卢慧英. 缺血性脑卒中患者与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国医学创新, 2013, 10(2):132-133.
- [3] 梁丽华, 陈小萍, 黄月坤, 等. 探讨高频超声检测颈动脉粥样斑块对冠心病诊断的价值[J]. 医学信息: 下旬刊, 2011, 24(8):5049.
- [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(2):270-275.
- [5] 章建静. 彩超评价高血压患者颈动脉粥样硬化与血流动力学变化的价值[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(4):910-911.
- [6] 田军. 颈部动脉粥样硬化的彩超检查及其与脑梗死相关性探讨[J]. 中国现代医生, 2012, 50(28):11-13.
- [7] 朱焕亮, 季伟峰, 程稚洁. 血清 CRP、TNF- α 、IL-6 的水平与颈动脉粥样硬化症的关系[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(1):110-111.
- [8] 王美莉, 张晓英, 刘金玲, 等. 冠心病心绞痛患者血清 TNF- α 、BNP 和 IL-18 水平相关性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(1):11-12.
- [9] 于乐, 解赢. 冠心病患者血清 HS-CRP、IL-6、TNF- α 及 ICAM-1 水平的影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (5):108-111.
- [10] 晋艳. 急性脑梗死患者血清 TNF- α 和 HS-CRP 变化的临床价值分析[J]. 当代医学, 2013, 33(33):74-75.
- [11] 赵永才, 李新胜, 张金成, 等. 糖尿病患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化关系的研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(1):55-57.
- [12] 陈新云. 短暂性脑缺血后脑梗死与纤维蛋白原水平的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(5):409-411.
- [13] 吴文法, 凌莉, 张素平. 纤维蛋白原与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(12):1145-1146.
- [14] 梁彩霞, 吴雪松, 岳磊. 血清 C 反应蛋白、血浆纤维蛋白原、颈动脉粥样硬化与进展性脑梗死的临床研究[J]. 安徽医药, 2014, 18 (5):914-915, 916.
- [15] 李林文, 胡屹伟. 短暂性脑缺血发作后脑梗死患者血浆纤维蛋白原水平的变化及意义[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5 (2):532-534.
- [16] 戴志刚, 王涛, 武文元. 颈动脉粥样硬化斑块与血浆纤维蛋白原的关系[J]. 职业与健康, 2011, 27(3):248-250.
- [17] 鲁婵娟, 戴彦成, 王蓓, 等. 人参皂苷对脑缺血保护作用的研究进展[J]. 上海医药, 2015, 36(3):69-71, 75.
- [18] 陈基敏, 陈咸川. 益气活血化痰方治疗老年动脉硬化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10):322-325.
- [19] 赵健雄, 赖陈岑, 王和生, 等. 何首乌游离蒽醌对兔颈动脉粥样硬化斑块及基质金属蛋白酶-9 的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 7(8):797-800.
- [20] 陈文强, 黄小波, 王宁群, 等. 配伍使用陈皮半夏对颈动脉粥样硬化家兔磷脂酰肌醇 3 激酶和磷酸化蛋白激酶 B 表达的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(7):364-367, 370.