

消斑汤对颈动脉粥样硬化斑块形态的影响

钟建华¹ 田 静² 王从平¹

(1 恩施土家族苗族自治州中心医院神经内科,恩施,445000; 2 恩施土家族苗族自治州中心医院药剂科,恩施,445000)

摘要 目的:观察消斑汤对颈动脉粥样硬化斑块形态和机体骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)的影响。方法:选取2016年1月至2017年6月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的颈动脉粥样硬化患者100例,随机分为对照组和观察组,每组50例。其中对照组降脂稳斑、抗血小板等内科常规治疗,观察组在对照组治疗措施基础上加用消斑汤,2组均治疗3个月,治疗结束后比较2组临床疗效、颈总动脉内中膜厚度(IMT)、斑块总积分、OPN的变化。结果:观察组总有效率94%,明显高于对照组82%,差异有统计学意义($\chi^2=3.25P<0.05$)。2组治疗后IMT、斑块总积分较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗后观察组改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。3)治疗后2组OPN表达下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组下调的趋势较对照组明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:消斑汤有明显抑制及预防颈动脉粥样硬化的作用,其作用机制可能与下调机体OPN有关。

关键词 消斑汤;动脉粥样硬化;颈总动脉;内中膜厚度;斑块总积分;骨桥蛋白;细胞炎症;血小板系统;脑血管事件

Analysis of Morphology Effects of Xiaoban Decoction on Carotid Atherosclerosis Plaque and Part of Mechanism

Zhong Jianhua¹, Tian Jing², Wang Congping¹

(1 Department of Neurology, Central Hospital of Enshi Tujia Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China;

2 Department of Pharmacy, Central Hospital of Enshi Tujia Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China)

Abstract Objective: To observe the morphology effect of Xiaoban decoction on carotid atherosclerosis plaque and the impact on the osteopontin (OPN). **Methods:** A total of 100 patients with carotid atherosclerosis admitted in our hospital from January 2016 to June 2017 were included in the study and randomly divided into the control group and the observation group, with 50 cases in each group. The control group was treated with conventional medical treatment such as lipid-reducing, plaque-stabilizing and antiplatelet, and the observation group had the Xiaoban decoction on the basis of treatment of the control group. Both groups had 3 months as a treatment course. After the treatment courses, the clinical curative effect, common carotid artery IMT and plaques total integral, and the changes of OPN of two groups were compared. **Results:** 1) The total effectiveness of the observation group was 94%, which was significantly higher than 82% of the control group. The differences were with statistical significance ($\chi^2=3.25$, $P<0.05$). 2) The IMT and plaques total scores of the two groups significantly decreased after treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The improvement of the observation group was significantly than the control group after treatment ($P<0.05$). 3) OPN expression levels decreased in both groups after treatment, with statistically significant differences compared before treatment ($P<0.05$). The down-trend of the observation group was lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Xiaoban decoction has significant effects on inhibiting and preventing carotid atherosclerosis, and the mechanism may be related to the down-regulation of OPN in the body.

Key Words Xiaoban decoction; Atherosclerosis; Common carotid artery IMT; Total plaque integral; OPN; Cell inflammation; Platelet system; Cerebrovascular events

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.036

颈动脉粥样硬化是机体动脉粥样硬化在局部的体现,其已然成为脑血管事件的独立危险因素,对颈动脉粥样硬化采取有效的干预措施被视为治疗脑血管疾病的核心任务^[1]。颈动脉粥样硬化斑块属于中医学“脉痹”“眩晕”“头痛”等范畴,脏腑气化不利,痰瘀互结是本病的主要病机,本团队拟用消斑汤对

颈动脉粥样硬化进行治疗,结果显示有理想的疗效。机体骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种带负电的磷酸化糖蛋白,广泛参与斑块破损、纤维毛薄化等病理过程,与脑血管事件的发生关系密切。本研究探讨消斑汤抗颈动脉粥样硬化是否通过OPN进行介导,现报道如下。

基金项目:武汉市卫生计生委医疗卫生科研基金支柱项目(WZ15C02)

作者简介:钟建华(1982.08—),男,本科,主治医师,研究方向:神经内科,E-mail:532603827@qq.com

通信作者:王从平(1974.04—),男,本科,副主任医师,研究方向:神经内科,E-mail:wcp0413@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年6月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的颈动脉粥样硬化患者100例,按数字随机分为对照组和观察组,每组50例。观察组中男29例,女21例,年龄43~65岁,平均年龄 (61.32 ± 2.92) 岁。体重指数 $20.32 \sim 23.49 \text{ kg/m}^2$,平均体重指数 $(22.21 \pm 1.97) \text{ kg/m}^2$,合并高血压30例,合并冠心病28例。对照组中男28例,女22例,年龄44~64岁,平均年龄 (61.15 ± 2.01) 岁。体重指数 $19.88 \sim 23.79 \text{ kg/m}^2$,平均体重指数 $(22.81 \pm 1.87) \text{ kg/m}^2$,合并高血压31例,合并冠心病29例。2组患者在年龄、性别、体重指数、合并病等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者均经过颈动脉彩色多普勒超声证实存在劲动脉内膜毛糙、增厚,颈总动脉内中膜厚度(IMT) $\geq 1.0 \text{ mm}$ 或者颈动脉局部存在斑块 $\text{IMT} \geq 1.3 \text{ mm}$ 。选用至少5个连续多普勒频谱对颈动脉内径及流速进行测定,最后取其平均值^[2,4]。

1.3 纳入标准 1)颈总动脉超声符合1.2标准;2)年龄40~65岁;3)近3个月内无服用消斑汤史;4)无明显心、脑、肝脏、胃肠道、血液系统合并病史;5)知情同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)6个月内并发心脑血管事件者;2)存在肝脏、肾或血液系统疾病者;3)妊娠及哺乳期妇女;4)彩色多普勒超声提示颈总动脉狭窄程度 $\geq 90\%$;5)不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)正在参加其他临床试验的患者;2)取得随机号,但未接受全部疗程治疗的患者;3)不符合纳入标准被误入的患者;4)研究过程中出现严重并发症或出现病情恶化,需采取紧急措施者。

1.6 治疗方法 2组患者均接受内科常规治疗,给予阿托伐他汀钙(Pfizer Pharmaceuticals LLC,国药准字J20130129),20 mg/片,1片/次,1次/d。阿司匹林肠溶胶囊(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l. 批号13019202),100 mg/片,1片/次,1次/d,或者硫酸氢氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H520120035),75 mg/片,1片/次,1次/d,进行抗血小板聚集。观察组在上述基础治疗方案基础上加用消斑汤:丹参15 g、川芎12 g、当归9 g、党参12 g、茯苓15 g、白术12 g、陈皮9 g、黄连3 g、泽泻15 g、葛根12 g、天麻12 g、黄芪15 g、石菖蒲6 g、银杏叶6 g、甘草6 g。1剂/d,水煎服200 mL,早晚温服。2

组均以3个月为1个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》中关于临床疗效的判定,具体如下:1)临床控制:斑块积分减少超过95%;2)显效:斑块积分减少超过70%;3)有效:斑块积分减少超过30%;4)无效:斑块积分 $< 30\%$ 。

1.7.2 IMT测量、斑块总积分 IMT测量^[4]:在彩色多普勒超声仪下左心室舒张期末期冻结颈总动脉处标准图像,并对3个周期3个心动周期官腔内膜界面与中层外模界面的厚度距离,并取平均值^[4,5]。

斑块总积分:采用Crouse法对斑块总积分进行测量,将同侧颈总动脉哥哥谷里板块最大厚度相加一起则为该侧颈总动脉斑块积分,两侧颈总动脉积分相加即为机体斑块总积分^[5]。

1.7.3 Western blotting测定血OPN水平 2组患者都需采集10 mL空腹外周肘静脉血进行分析。静置患者的外周静脉血30 min后放置在离心机中离心,3 000 r/min,离心10 min,最后分离血清。加入Ficoll人淋巴细胞分离液分离出单核细胞,随后进行细胞裂解,并再次将裂解液放置在离心机中离心,3 000 r/min,离心10 min,摒弃上清液后利用碧云天BCA试剂盒进行蛋白浓度测定,并计算上样量。随后用电泳进行蛋白跑胶、转膜、封闭等程序后加入1:500稀释的一抗(OPN)及内参抗体(β -actin, 1:3 000)室温孵育2 h,后加入辣根过氧化物酶HRP-二抗,最后进行显影、拍照、统计分析。

1.8 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件对本研究的相关数据进行分析,计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料使用 χ^2 检验。组间比较使用方差分析或秩和检验;组内比较 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组临床控制15例,显效10例,有效22例,无效3例,总有效率94%(47/50),对照组临床控制5例,显效8例,有效28例,无效9例,总有效率82%(41/50),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.25 P < 0.05$)。

2.2 2组IMT及斑块总积分比较 2组治疗后IMT、斑块总积分较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后观察组改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.3 2组OPN水平比较 治疗后2组OPN表达下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),

观察组下调的趋势较对照组明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组 IMT 及斑块总积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IMT(mm)	斑块总积分(分)
对照组($n=50$)		
治疗前	1.32±0.13	5.33±2.14
治疗后	1.17±0.11 [*]	4.64±2.01 [*]
观察组($n=50$)		
治疗前	1.34±0.15	5.41±2.08
治疗后	1.01±0.05 ^{*△}	4.01±1.53 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 2 2 组 OPN 灰度值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	OPN/ β -actin
对照组($n=50$)	
治疗前	1.58±0.68
治疗后	0.96±0.41 [*]
观察组($n=50$)	
治疗前	1.55±0.71
治疗后	0.74±0.35 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

3 讨论

不稳定的颈动脉斑块容易破碎脱落导致脑缺血事件发生,其发生机制主要与以下几点原因相关^[6-8]:首先,颈部粥样硬化性斑块体积不断增大,导致血管堵塞,导致脑组织血氧供应不足而发生脑梗死;其次,颈部粥样硬化性斑块不稳定,发生破裂,导致碎块堵塞远端的血管,或者未破裂的斑块表面粗糙不平,容易激活机体纤溶系统,产生血栓堵塞血管而导致脑组织缺血缺氧;另外,形成斑块后颈部血管狭窄,从而导致颈部血管远处组织关注压不足,分水岭区缺血缺氧,引起低灌注性梗死的出现。故稳定或者缩小颈部血管斑块是降低脑卒中的关键,对临床有重要意义。彩色多普勒超声具有检查简单、结果直观、无创安全的优势,在颈部血管粥样硬化早期微小病变的检测中具有不小的优势,不稳定性斑块具有易损性,在动脉粥样硬化性斑块中存在钙质沉着,根据最新研究,羟基磷灰石是钙在斑块中沉积的主要形式,其形成斑块的过程是一个主动的过程,在骨桥蛋白及骨连素的共同作用下参与骨形成蛋白质,在不稳定性斑块及稳定性斑块比较中有学者发现不稳定斑块存在较少的钙化现象,基于此本研究亦用此技术进行斑块监测。

现代医学针对颈部血管不稳定斑块的治疗手段主要是通过他汀类药物的稳斑作用实现,通过调节

脂肪代谢来缩小或稳定斑块,但是他汀类药物具有明显肝损效应,且停药后容易复发,故患者终身服药同时还常须保肝处理,临床依从性不佳。中医药以其疗效显著及安全性能高,近十余年逐渐受到临床重视。颈动脉粥样硬化斑块属于中医学“脉痹”“眩晕”“头痛”等范畴,其病理不外乎虚实两者,其中虚瘀脾肝肾 3 脏相关,而实与“瘀”“毒”“痰”相关,肝脾肾 3 脏气化不利,导致血液、津液代谢障碍,二重出现瘀、痰等病理产物,瘀滞于体内成毒^[9-12],此乃颈部斑块形成之原因,因此,调节脏腑气化,消除“瘀”“毒”“痰”是治疗颈部斑块的主要原则。本研究利用消斑汤对颈动脉粥样硬化斑块进行治疗,方中丹参、川芎、当归配伍,是行气活血之经典,党参可益气,气为血帅,气足则血行不畅,黄芪、茯苓、白术、甘草可益气健脾,扶正补虚,与党参相结合可培元固本,银杏叶、石菖蒲清热解暑、醒神开窍,黄连可清热解毒,《日华子本草》认为,天麻可通血脉,开窍之功。诸药合用,整方共奏益气行血、培元固本,解毒通脉之功,与颈动脉粥样硬化斑块病机一一对应。因此,本研究发现,加用消斑汤的观察组患者不论是在临床疗效,还是降低 IMT、斑块总积分等方面均具有明显优势,说明消斑汤可明显稳定或缩小颈动脉斑块。

本研究结果显示,2 组患者 OPN 灰度值均明显高于正常数值,在经过一定手段干预后 2 组患者 OPN 的灰度值均有不同程度下降,其中加用消斑汤的观察组下降的趋势更为明显。OPN 与动脉粥样硬化性斑块的形成具有密切关系,其通过介导细胞的炎性反应环节导致不稳定性斑块破损、纤维帽薄化甚至破裂,早期钙化可诱发不稳定性斑块破裂,后期钙化融合后斑块稳定性增加,破裂风险随之下降,而 OPN 灰度值的上调可诱发细胞炎性反应,激活了血小板系统形成血栓,从而又再次增加脑缺血事件发生的风险,此观点亦在其他文献得到证实,苏春贺等^[13]认为 OPN 与颈部血管斑块大小关系密切,是心血管疾病再发的独立危险因素。

综上所述,消斑汤有明显抑制及预防颈动脉粥样硬化的作用,其作用机制可能与下调机体 OPN 有关。

参考文献

[1]肖润平,任永林.动脉硬化多重危险因素临床分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(5):632-634.
[2]唐杰,温朝阳.腹部和外周血管彩色多普勒诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2007:31.
[3]刘龙涛,郑广娟,张文高,等.虎杖与山楂提取物配伍干预颈动脉

- 粥样硬化患者的随机对照临床试验[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 1115-1119.
- [4] 华扬. 如何提高超声技术对颈动脉硬化性缺血性脑血管病检测的准确性[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2(11): 483-487.
- [5] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.
- [6] Chien JD, Furtado A, Cheng SC, et al. Demographics of carotid atherosclerotic plaque features imaged by computed tomography[J]. J Neuroradiol, 2013, 40(1): 1-10.
- [7] Paland N, Aharoni S, Fuhrman B. Urokinase-type plasminogen activator(uPA) modulates monocyte-to-macrophage differentiation and prevents Ox-LDL-induced macrophage apoptosis[J]. Atherosclerosis, 2013, 231(6): 29-38.
- [8] Persson M, Ostling G, Smit G, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor; a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease[J]. Stroke, 2014, 45(1): 18-23.
- [9] 王永刚, 齐婧, 郑刚, 等. 丹黄通脉胶囊治疗颈动脉硬化性狭窄的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 445-447.
- [10] 张京春, 陈可冀. 瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 366-368.
- [11] 刘龙涛, 吴敏, 王红霞, 等. 降脂红曲微粉治疗血脂异常合并颈动脉粥样硬化的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1096-1200.
- [12] 孙玲, 郭大磷, 李保, 等. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉钙化及其严重程度的关系[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(6): 814-816.
- [13] 苏春贺, 杨霄鹏, 郭恩会, 等. 血清骨桥蛋白变化与脑梗死患者动脉粥样硬化斑块稳定性关系研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(12): 120-121.

(2017-07-18 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

《世界中医药杂志》英文刊 2018 年编委会工作会议将在上海举办

《世界中医药杂志》英文刊第五届编委会工作会议将在 2018 年 8 月 26 日—29 日的“上海中医药与天然药物国际大会”期间召开, 本次编委会的编委邀请了来自世界各地的专家学者, 以及国内知名专家, 会议将围绕《世界中医药杂志》英文刊的工作汇报及近年来的发展进行总结, 并讨论各项议题, 参会的编委将对杂志的发展提出建设性的意见, 同时, 此次会议也汇聚了新加入的青年编委, 在此次会议上, 将举行青年编委的成立仪式并颁发证书, 同时进行新一届编委会的换届工作和颁奖工作。

会议地点: 上海博雅酒店(上海市浦东新区碧波路 699 号)。

会议主题: 本次编委会会议的主题是关于《世界中医药杂志》英文刊的工作汇报及发展, 青年编委会的成立, 编委的换届及颁奖。

大会介绍: 第 11 届上海中医药与天然药物国际大会暨第 66 届国际药用植物和天然产物研究学会(GA)年会(中国·上海, 2018 年 8 月 26—29 日)。

本届大会由上海市现代生物与医药产业办公室、中国科学院上海药物研究所主办, 上海市生物医药科技产业促进中

心、上海科技会展有限公司承办, 国际药用植物和天然产物研究学会协办。

国际药用植物和天然产物研究学会(GA)主要致力于草药的标准化、植物化学、化学毒理学、植物栽培和育种、生物工程学等领域的科学研究, 学会聚集了一批在药用植物领域有卓越成就并极富事业心的科学家, 并在该领域确认了国际地位。目前已在欧洲、美国、加拿大等国召开了 65 届大会, 本届大会也是首次在亚洲召开。

上海中医药与天然药物国际大会自 2008 年以来已成功举办十届, 已发展成为中医药与天然药物领域内具有国际影响力的高端专业盛会, 有效促进了中医药与天然药物领域的现代化与国际化交流合作, 为中医药科技界、企业界代表提供了大量有价值的前沿信息, 助推中医药产业继续保持优质、高速、创新发展。

大会拟邀请来自学术界和企业界的杰出代表就大会的主要议题作专题报告, 另外, 我们也特别期待 Egon-Stahl Awards in Bronze 及 Dr. Willmar Schawbe Award 获奖者带来的精彩演讲。未尽事宜可以关注会议网站(www.ga2018.cn)。