

杏灵分散片对脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度和血清炎症因子的影响

陈勇军, 张平, 曹琳, 李欣, 王灿, 蒋莉

(南华大学附属南华医院神经内科, 湖南省衡阳市 421002)

[关键词] 杏灵分散片; 脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 炎症因子; 美国国立卫生研究院卒中量表

[摘要] 目的 观察杏灵分散片对脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度和血清炎症因子水平的影响, 及美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)改善情况, 以探讨杏灵分散片治疗价值。方法 选择 98 例伴有颈动脉粥样硬化斑块的脑梗死患者, 随机分为常规治疗组和杏灵分散片组, 杏灵分散片组在常规治疗的基础上加服杏灵分散片, 疗程 3 个月, 观察两组治疗前后 NIHSS 评分、颈总动脉粥样硬化斑块面积和颈动脉内膜中膜厚度(IMT)的变化, 同时观察血清 C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)和白细胞介素 1 β (IL-1 β)的变化。结果 治疗前杏灵分散片组及常规治疗组 NIHSS 评分、斑块面积和 IMT 比较无明显差异($P>0.05$), 治疗后均明显降低($P<0.001$); 杏灵分散片组治疗后 NIHSS 评分、斑块面积和 IMT 小于常规治疗组治疗后($P<0.001$)。两组 CRP、Hcy 和 IL-1 β 治疗前无明显差异($P>0.05$), 治疗后均较治疗前下降($P<0.001$); 杏灵分散片组治疗后 CRP、Hcy 和 IL-1 β 均低于常规治疗组治疗后($P<0.001$)。结论 杏灵分散片可能通过抑制炎症作用, 延缓颈动脉粥样硬化的进展, 达到改善神经功能缺损的作用。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Effect of the Xingling dispersible tablet on carotid atherosclerotic and inflammatory factors in patients with cerebral infarction

CHEN Yong-Jun, ZHANG Ping, CAO Lin, LI Xin, WANG Can, JIANG Li

(Department of Neurology, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

[KEY WORDS] Xingling dispersible tablet; Cerebral infarction; Carotid atherosclerosis; Inflammatory factor; NIHSS

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of Xingling dispersible tablets on carotid atherosclerotic plaque, inflammatory factors and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in patients with cerebral infarction, and to explore its therapeutic value. **Methods** 98 patients with cerebral infarction with carotid atherosclerotic plaque were randomly divided into control group and treatment group. On the basis of the control group, the treatment group was treated with Xingling dispersible tablets for 3 months. NIHSS, carotid atherosclerotic plaque area and carotid intima-media thickness (IMT) were observed before and after treatment, and the changes of serum C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy) and interleukin-1 β (IL-1 β) were also measured. **Results** There was no significant difference before treatment in the NIHSS score, plaque area and IMT between the treatment group and the control group ($P>0.05$), but significantly decreased after treatment ($P<0.001$). After treatment, the NIHSS score, plaque area and IMT were lower in the treatment group than those in the control group ($P<0.001$). There was no significant difference in the levels of CRP, Hcy and IL-1 β between the two groups before treatment ($P>0.05$), but significantly decreased after treatment ($P<0.001$). After treatment, CRP, Hcy and IL-1 β in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.001$).

Conclusion Xingling dispersible tablets may inhibit the inflammation and delay the progress of carotid atherosclerosis, so as to improve the neurological deficit.

脑梗死是最常见的脑血管疾病,颈动脉粥样硬化(As)是脑梗死发病的重要危险因素之一^[1]。慢性炎

症在动脉粥样硬化的形成和发展过程中起着关键性的作用^[2],颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thick-

ness, IMT) 是评价颈动脉粥样硬化程度的重要指标^[3]。血浆 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) 及白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 是反映机体炎症反应的敏感指标,与血管病变的发生密切相关^[4-6]。脑梗死发病率高,致残率高,至今还缺乏特效的单一治疗药物,临床采取多种药物综合治疗。杏灵分散片作为一种银杏提取物在临床使用的时间还不长,本研究拟观察杏灵分散片对脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的影响,检测 CRP、Hcy 和 IL-1 β 等常见炎症因子的变化,观察神经功能缺损改善情况,以进一步探讨该药治疗脑梗死的作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 9 月至 2016 年 12 月本院住院诊断为脑梗死且伴有颈动脉粥样硬化斑块的 98 例患者,根据随机数字表法将符合纳入标准的连续入选病例随机分为常规治疗组 49 例和杏灵分散片组 49 例。所有入选患者均未服用叶酸和 B 族维生素类药物。治疗前两组患者年龄、性别比、入院血糖、血脂、血压、吸烟情况等均无统计学差异($P>0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者一般资料比较

Table 1. Comparison of general data in the two groups

项 目	杏灵分散片组 ($n=49$)	常规治疗组 ($n=49$)
年龄(岁)	57.6 \pm 3.4	58.5 \pm 3.7
男/女(例)	32/17	30/19
血糖(mmol/L)	6.21 \pm 1.13	6.16 \pm 1.12
总胆固醇(mmol/L)	4.63 \pm 0.52	4.59 \pm 0.56
甘油三酯(mmol/L)	1.63 \pm 0.32	1.64 \pm 0.31
收缩压(mmHg)	167.6 \pm 6.2	164.8 \pm 7.1
舒张压(mmHg)	92.6 \pm 4.9	92.7 \pm 5.1
吸烟率(%)	24.5	26.5

1.2 纳入与排除标准

入组患者符合中华医学会第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准^[7],均经头颅 CT 和/或 MRI 证实,并排除急慢性炎症、肿瘤、免疫性疾病、严重心肺肝肾等重要脏器病变,近期均无手术或创伤情况。

1.3 治疗方法

两组患者均常规进行对症支持治疗(如控制血

糖、血压,常规服用拜阿司匹林肠溶片 100 mg、阿托伐他汀钙片 20 mg),常规治疗组为上述常规基础治疗,杏灵分散片组在常规治疗组上加服杏灵分散片(0.3 g/片,北京四环科宝制药有限公司生产),每天 1 片 \times 3 次,观察周期为 3 个月。

1.4 观察指标

①采用美国国立卫生研究院卒中量表评分(national institute of health stroke scale, NIHSS)评价治疗前后神经功能缺损变化。②采用颈动脉血管超声观察颈总动脉最大斑块面积和测量颈总动脉距分叉 2 cm 处 IMT 的变化,为便于比较,同一患者选择同一侧最大斑块进行治疗前后比较。③留取两组患者治疗前和治疗后空腹静脉血,采用 ELISA 法测定 CRP、Hcy 和 IL-1 β 含量。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及颈动脉彩超变化

两组患者治疗前 NIHSS 评分、颈动脉斑块面积和 IMT 比较无明显统计学差异($P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 NIHSS、斑块面积和 IMT 均较治疗前显著减小($P<0.001$;表 2)。杏灵分散片组治疗后 NIHSS、颈动脉斑块面积和 IMT 显著小于常规治疗组治疗后($P<0.001$)。彩超显示两组脑梗死患者的颈动脉粥样硬化斑块面积在药物治疗后缩小(图 1)。1 例左侧肢体乏力患者彩超提示右颈总动脉窦部后壁斑块并血流充盈缺损, MRI 提示右侧脑梗死和右侧大脑中动脉闭塞(图 2)。

表 2. 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及颈动脉彩超变化($n=49, \bar{x}\pm s$)

Table 2. The changes of NIHSS and carotid ultrasonography in the two groups before and after treatment($n=49, \bar{x}\pm s$)

分 组	NIHSS	IMT(mm)	斑块面积(mm ²)	
杏灵分散片组	治疗前	12.20 \pm 1.32 ^a	2.32 \pm 0.31 ^a	16.35 \pm 2.31 ^a
	治疗后	7.02 \pm 1.03 ^b	1.42 \pm 0.21 ^b	10.23 \pm 2.10 ^b
常规治疗组	治疗前	11.98 \pm 1.34 ^a	2.34 \pm 0.30 ^a	15.98 \pm 2.29 ^a
	治疗后	7.90 \pm 1.11	1.63 \pm 0.28	12.35 \pm 2.31

a 为 $P<0.001$,与同组治疗后比较;b 为 $P<0.001$,与常规治疗组治疗后比较。

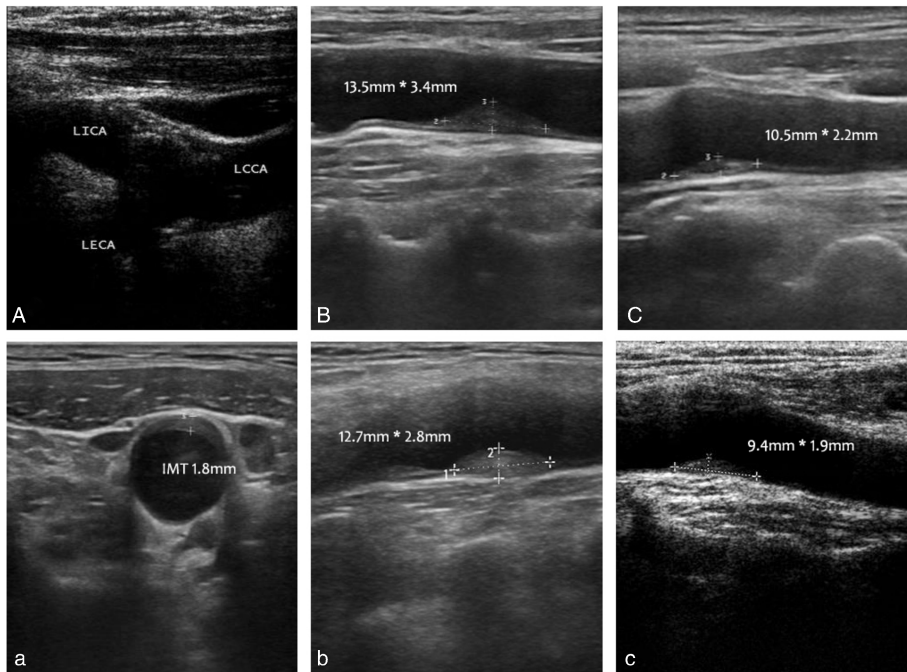


图 1. 典型病例颈动脉超声图 A 为左颈总(LCCA)、颈外(LECA)及颈内动脉(LICA)超声分布,a 为颈总动脉窦部横断面显示 IMT 1.8 mm。B 和 b 为杏灵分散片组同一患者颈总动脉窦部斑块变化。C 和 c 为常规治疗组同一患者颈总动脉窦部斑块变化。

Figure 1. Typical case of carotid ultrasound

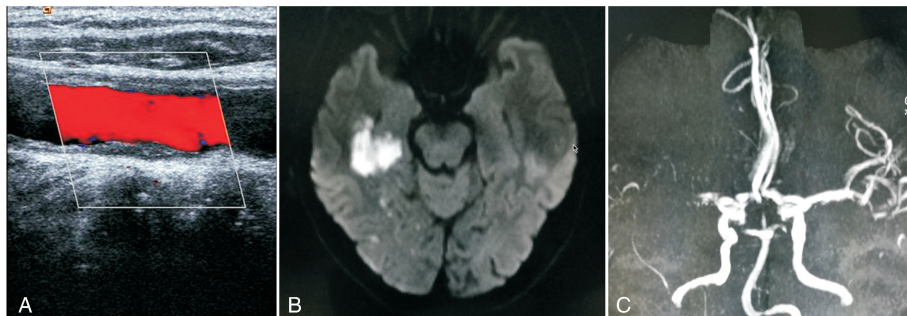


图 2. 典型病例脑梗死磁共振成像图 A 为右侧颈总动脉窦部后壁斑块伴局部血流充盈缺损;B 为 DWI 提示右侧颞叶脑梗死;C 为 MRA 示右侧大脑中动脉闭塞。

Figure 2. Magnetic resonance imaging of cerebral infarction in typical cases

2.2 两组治疗前后 CRP、Hcy 和 IL-1β 变化

两组患者治疗前 CRP、Hcy 和 IL-1β 比较无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后, 两组 CRP、Hcy 和 IL-1β 皆较治疗前有明显下降 ($P < 0.001$; 表 3), 杏灵分散片组 CRP、Hcy 和 IL-1β 与常规治疗组治疗后比较下降更显著 ($P < 0.001$)。

3 讨论

颈动脉粥样硬化 (As) 是引起脑梗死的重要原因, 而动脉粥样硬化斑块的形成是一个慢性炎性过

表 3. 两组患者治疗前后 CRP、Hcy 和 IL-1β 变化 ($n = 49, \bar{x} \pm s$)

Table 3. The changes of inflammatory factors CRP, Hcy and IL-1β in the two groups before and after treatment ($n = 49, \bar{x} \pm s$)

分 组	CRP (mg/L)	Hcy (μmol/L)	IL-1β (ng/L)
杏灵分散片组 治疗前	9.82±1.32 ^a	15.65±3.45 ^a	11.89±3.15 ^a
杏灵分散片组 治疗后	3.85±1.16 ^b	6.22±2.14 ^b	6.05±2.2 ^b
常规治疗组 治疗前	9.63±1.29 ^a	15.32±3.32 ^a	12.25±3.18 ^a
常规治疗组 治疗后	5.68±1.25	8.17±2.21	8.16±2.63

a 为 $P < 0.001$, 与同组治疗后比较; b 为 $P < 0.001$, 与常规治疗组治疗后比较。

程,许多炎症因子参与了该炎症过程。已经知道CRP、Hcy和IL-1 β 都是机体炎症反应常见的敏感指标,也是As和血栓性疾病的独立危险因素^[4-6]。

杏灵分散片作为一种银杏叶提取物制剂,主要成分是银杏酮酯,具有抑制血小板活化因子、舒张血管内皮因子,从而达到减轻血小板聚集和拮抗微血栓形成、疏通血管改善血液循环的药理作用。国内有研究指出杏灵分散片能抑制急性冠状动脉综合征患者TNF- α 、L-6及CRP等炎症因子的表达^[8]。本研究发现在伴有颈As斑块的患者中服用该药治疗3月后,同样能使CRP、Hcy和IL-1 β 等炎症因子表达水平下降。阿司匹林和他汀类药物是治疗脑梗死的基石^[9],在此常规治疗的基础上加服杏灵分散片,发现上述炎症指标比常规杏灵分散片组下降的幅度更加明显,而且NIHSS评分下降,说明杏灵分散片具有协同拮抗炎症作用,增强了治疗效果。

颈As与脑梗死密切相关,颈动脉血栓或斑块脱落可造成颅内血管的狭窄或堵塞,斑块不稳定可以加大这种风险^[10]。颈动脉斑块面积反映斑块的形态和大小,面积越大,提示动脉硬化程度越严重。IMT是评价颈As程度的早期形态学指标,有助于预测脑梗死的发生^[11-12]。本研究结果显示杏灵分散片组治疗3个月后,NIHSS、颈动脉斑块面积和IMT较治疗前明显减小。治疗后杏灵分散片组颈动脉斑块面积和IMT明显小于常规治疗组,且NIHSS评分改善更为明显。可见杏灵分散片协同降低了IMT,并减少了颈动脉斑块面积,在一定程度上阻断和逆转了颈动脉粥样斑块形成,降低了神经功能缺损评分。因此,稳定、缩小甚至消除As斑块,对预防脑梗死具有相当重要的意义。颈动脉超声检查可早期发现并观察粥样硬化斑块的形态、大小及性质,对于预测脑梗死的发生意义重大。

针对炎症因子为靶点治疗As是预防和治疗脑梗死的重要手段^[13-15],但是多数炎症因子仍然缺乏有效的拮抗剂,或者已有拮抗剂但应用于临床还有一段距离。杏灵分散片降低了脑梗死患者多种炎症因子的水平,抑制了炎症反应的发生,从而改善血管内皮功能,减少颈动脉斑块面积和颈动脉内膜中膜厚度,达到了延缓斑块进展、预防血栓形成的作用,在脑梗死预防和治疗中发挥了非常积极的作用。

[参考文献]

[1] Moroni F, Ammirati E, Magnoni M, et al. Carotid atherosclerosis, silent ischemic brain damage and brain atrophy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 681-687.

- [2] Banach M, Markuszewski L, Zaslowska J, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Przegl Epidemiol*, 2004, 58(4): 663-670.
- [3] Kurkowska JI, Karlinski MA, Blazejewski HB, et al. Carotid intima media thickness and blood biomarkers of atherosclerosis in patients after stroke or myocardial infarction [J]. *Croat Med J*, 2016, 57(6): 548-557.
- [4] Kurtoglu E, Korkmaz H, Akturk E, et al. Association of mitral annulus calcification with high-sensitivity C-reactive protein, which is a marker of inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012(6): 606-207.
- [5] Okura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(4): 5-663.
- [6] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases [J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3720-732.
- [7] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各项脑血管病诊断要点 [J]. *中华神经内科杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [8] 郑虹, 米树华, 赵全明, 等. 杏灵分散片对急性冠脉综合征患者炎症因子的表达和心功能的影响 [J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(5): 361-363.
- [9] Yi X, Han Z, Wang C, et al. Statin and aspirin pretreatment are associated with lower neurological deterioration and platelet activity in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(2): 352-359.
- [10] Jander S, Sitzer M, Wendt A, et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 850-854.
- [11] 谭玉, 陈皆春, 张照婷, 等. 急性脑梗死患者颈动脉和椎动脉超声特征 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(10): 1011-1014.
- [12] Janine G, Marcus B, Nils L, et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors [J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2702-709.
- [13] Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(27): 1782-791.
- [14] Xu H, Shi D, Chen K. Atherosclerosis: an integrative East-west medicine perspective [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012(2): 148-413.
- [15] 卢浩, 李梦豪, 刁丹, 等. 以白细胞介素1 β 为靶点治疗动脉粥样硬化研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(4): 411-416.

(此文编辑 朱雯霞)