

中医药治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄研究进展

邓鑫敏^{1*}, 常文¹, 吕小锋¹, 来锐¹, 梁静涛^{2#}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2023年8月1日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月18日

摘要

症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄是临床中导致缺血性脑血管疾病发生最常见的原因之一, 颅内动脉狭窄的存在使患者脑血管缺血事件复发率明显增高, 严重影响患者的预后, 降低了患者生活质量, 增加了社会负担。西医目前以抗血小板聚集、调脂稳斑及血管内治疗为主, 但疗效欠佳且缺血事件复发率较高。中医药从整体观念出发, 讲求辨证论治, 近年来对症状性颅内动脉狭窄的治疗显示出一定优势。本文就近10年来中医药治疗症状性颅内动脉狭窄相关研究做一综述, 以期为临床治疗提供参考。

关键词

症状性颅内动脉狭窄, 中医药, 综述

Progress in the Study of Chinese Medicine for Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis

Xinmin Deng^{1*}, Wen Chang¹, Xiaofeng Lv¹, Rui Lai¹, Jingtao Liang^{2#}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Aug. 1st, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 18th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 邓鑫敏, 常文, 吕小锋, 来锐, 梁静涛. 中医药治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(9): 2613-2618. DOI: 10.12677/tcm.2023.129392

Abstract

Symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis is one of the most common causes of ischemic cerebrovascular disease in clinical practice. The presence of intracranial arterial stenosis significantly increases the recurrence rate of cerebrovascular ischemic events, seriously affects the prognosis of patients, reduces their quality of life, and increases the social burden. Western medicine currently focuses on antiplatelet aggregation, stabilizing plaques through lipid regulation, and endovascular treatment, but the therapeutic effect is unsatisfactory and the recurrence rate of ischemic events is high. Traditional Chinese Medicine (TCM) takes a holistic approach and emphasizes individualized treatment based on syndrome differentiation. In recent years, TCM has shown certain advantages in the treatment of symptomatic intracranial arterial stenosis. This article provides a review of the relevant research on TCM treatment of symptomatic intracranial arterial stenosis in the past decade, with the aim of providing reference for clinical treatment.

Keywords

Symptomatic Intracranial Artery Stenosis, Traditional Chinese Medicine, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄(Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis, sICAS)是指由于动脉粥样硬化导致的颅内动脉狭窄,并在狭窄动脉供血区域发生过缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA) [1]。症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄是导致缺血性卒中的重要原因之一,中国的CICAS研究显示,与无颅内动脉狭窄的患者相比,伴有ICAS的缺血性卒中患者入院时卒中程度更严重(入院时NIHSS评分中位数,无狭窄患者为3分,而伴有ICAS患者为5分),且复发卒中的几率更高(12个月后,无狭窄患者中复发卒中的比例为3.27%,伴有ICAS患者根据狭窄程度不同,复发比例为3.82%~7.21%) [2]。由于SAMMPRIS和VISSIT两大随机对照试验中颅内支架表现不尽人意[3] [4],当前指南反对将血管内支架作为sICAS首选治疗方式[5]。因此,目前对于sICAS仍以药物治疗为主,然而SAMMPRIS试验结果显示,即使接受积极西医内科治疗,仍有约12%的患者复发卒中[4]。近年来有文献报道传统中医药或联合西医治疗sICAS取得了较为明显的效果。本文查阅近10年来中医药治疗症状性颅内动脉狭窄的相关研究,从病因病机、辨证论治等方面对其做一综述,以期为临床辨证用药提供参考。

2. 病名

sICAS因其狭窄部位及程度不同其发病可表现为TIA和卒中两种形式,根据两者症状,可将TIA归属于传统医学“眩晕”、“小中风”范畴,卒中则可归属于传统医学“中风病”范畴。早在金元时期的朱丹溪便提出“眩晕者中风之渐也”的观念,其后李用粹亦在《证治汇补》中指出“平人手指麻木,不时眩晕,乃中风先兆”,二者皆认为眩晕与中风关系密切,或为“中风先兆”或为“中风之渐”。沈金鳌在《杂病源流犀烛·中风源流》更是写道“又有小中,小中者何,其风之中人……虽未必为完人,亦不至有伤性命也,若风病即愈,而根株未能悉拔,隔一二年或数年必再发,发则必加重,或至丧命”,

其认为“小中风”亦由风邪入中引起，其病情较中风病轻，能够自愈，但容易复发并加重而最终发为中风，这与现代医学认为TIA是卒中的高危预警征象的观点不谋而合。因此，传统医学中虽无“症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄”这一病名，但可将其归属于中医学“中风病”范畴。

3. 病因病机

中医学对于中风的病因病机探讨最早可见于《内经》时代，其《灵枢·刺节真邪》有云“虚邪偏客于身半，其入深，内居营卫，营卫稍衰，则真气去，邪气独留，发为偏枯”，认为中风的基本病因病机是“营卫不足，外邪入中”，强调外邪在发病中的重要性，且在唐宋及以前的医家多以此立论。如张仲景在《金匮》中提到“浮者血虚，络脉空虚，贼邪不泄，或左或右，邪气反缓，正气即急，正气引邪，口僻不遂”，其强调“络脉空虚”、风邪入中是中风发病的基本病因病机；巢元方更是在《诸病源候论》中指出“风偏枯者，由血气偏虚，则腠理开，受于风湿，风湿客于半身，在分腠之间，使血气凝涩，不能润养，久不瘥，真气去，邪气独留，则成偏枯”，其认为气血虚弱，复感风湿邪气则致人偏瘫。金元以后，各大医家多以“内因”立论，认识到肝风、痰湿、内虚、血瘀在中风发病过程中的重要性，如刘完素从“火”立论，认为心火爆盛、肾水虚衰、肝风内动是本病的基本病机，其病位在心、肝、肾三脏。朱丹溪将中风责之于痰，提出“中风大率主血虚有痰，治痰为先，次养血行血”。至明清时期，张景岳更是在《景岳全书》中直接指出“或七情内伤，或酒色过度，损伤五脏之真阴，此致病之本”，其认为中风非感受外邪而是因内伤而成病。王清任《医林改错·半身不遂论叙》云“元气既虚，必不能通达于血管，血虚无气，必停留而瘀”，“无气则不能动，不能动名曰半身不遂”指出气虚血瘀可发为中风导致“半身不遂”，治当益气活血通络。至近代，张锡纯等医家结合中西医理论提出本病的病机在于“脑中贫血”、“脑髓空”、“肝风挟气血上升太过”，逐渐认识到中风与脑的关系。现代学者王永炎、李澎涛等[6]总结前人经验，提出“毒损脑络”的观点，指出本病病位在“脑络”，基本病机为脏腑功能虚衰，痰瘀内生互结，浊毒化生，损伤脑络，神机失用，而“毒邪”则是风、火、痰、瘀更加剧烈的一种形式，其贯穿于中风病变的整个过程。陈小敏等[7]认为“络虚毒损”是sICAS发病的核心病机，其认为sICAS的发病始于人体正气虚，进而火毒煽铄、浊毒内生侵蚀脉络，导致脉道狭窄，最终发为中风。

4. 中医治疗

4.1. 中药汤剂治疗

现代医家运用传统经方和总结前人用药规律以及自身实践经验自拟经验方，并且通过大量临床应用证实了中药汤剂治疗sICAS的有效性。梁风俊等[8]认为sICAS病位在脑，基本病机为气血逆乱、脑脉闭阻，其运用温脉活血化痰方(桃仁12g、连翘10g、薤白10g、桂枝10g、红花9g、当归9g、生地黄9g、牛膝9g、赤芍6g、枳壳6g、甘草6g、川芎4.5g、桔梗4.5g、柴胡3g)联合介入治疗及西医内科治疗对48例有症状的颅内前循环狭窄患者进行干预，治疗6个月后，与对照组(介入治疗+常规西医内科治疗)69例相比，能够显著改善患者中医证候积分、神经功能评分及凝血相关指标，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。王晓静等[9]认为正气虚衰兼有内风、痰浊是sICAS基本病机，对102例sICAS患者进行临床观察，对照组51例予以抗凝、抗血小板及匹伐他汀进行治疗；观察组在对照组基础上加用化痰通络汤，药物组成：白术9g、天麻12g、法半夏9g、丹参15g、香附9g、酒大黄6g、胆南星6g、三七粉3g等，加减：舌质紫暗者加赤芍15g、红花9g、桃仁9g，痰多色黄者加浙贝母9g、瓜蒌30g、天竺黄6g；头晕头痛者加夏枯草、菊花各9g，舌苔黄腻者加栀子、黄芩各9g。连续治疗3个月，结果显示经治疗后观察组动脉狭窄处内-中膜厚度、狭窄程度、血流速度的改善程度大于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；已有研究表明基质金属蛋白酶9(MMP-9)可破坏内皮屏障功能，促使动脉粥样硬化形成[10]，

而金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1)作为 MMP-9 特异性抑制因子,可阻断 MMP-9 与底物的结合从而阻止动脉粥样硬化的形成[11];观察组 MMP-9 水平较对照组显著降低, TIMP-1 则显著升高($P < 0.05$),提示化痰通络汤可能通过调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平而产生疗效。曹盼盼等[12]将辨证为痰瘀滞络证的伴有颅内动脉狭窄的急性脑梗死 CYP2C19 中代谢患者 40 例及慢代谢患者 40 例各自随机分为观察组和对照组各 20 例,对照组予以氯吡格雷抗血小板聚集,观察组在对照组的基础上加服通脑饮(制南星 10 g、九节菖蒲 10 g、川芎 10 g、天麻 10 g、钩藤 30 g、僵蚕 10 g、水蛭 5 g、红景天 15 g),结果显示,无论是中代谢组还是慢代谢组,观察组 NIHSS、mRS 评分、中医证候积分的改善情况均优于对照组($P < 0.05$)。侯斌等[13]使用益肾通脉方联合双联抗血小板聚集方案治疗症状性颅内动脉重度狭窄的急性脑梗死且伴有 CYP2C19 变异的患者各 40 例,总有效率达到 85%以上,脑梗死复发率及临床症状均得到改善。吴鹏等[14] 45 例症状性颅内动脉狭窄患者随机分为对照组(22 例)和观察组(23 例)。两组均予以双抗及强化他汀等常规治疗,观察组在对照组的基础上加用血府逐瘀汤(桃仁 15 g、红花 12 g、当归 12 g、生地黄 12 g、牛膝 12 g、川芎 9 g、桔梗 9 g、赤芍 6 g、枳壳 6 g、甘草 6 g、柴胡 6 g)口服。两组均治疗 1 个月后,观察组 NIHSS 评分、中医证候积分均低于对照组, Barthel 指数评分高于对照组(均 $P < 0.05$)。此外,治疗结束后观察组血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。贾洪亮等[15]将 39 例辨证为气血瘀滞证的伴有颈内动脉狭窄的眼动脉缺血发作的患者分为观察组 19 例和对照组 20 例,对照组予以常规西医治疗(阿司匹林 + 氯吡格雷),观察组在对照组的基础上予以桃红四物加味汤剂(桃仁 10 g、红花 6 g、当归 15 g、赤芍 15 g、生地 10 g、川芎 15 g、柴胡 10 g、郁金 15 g 等),结果显示,在治疗 3 个月后观察组视力恢复总有效率为 85.7%大于对照组 76.1% ($P < 0.05$),且观察组眼底症状及电视野评分改善程度显著大于对照组($P < 0.05$)。

4.2. 中成药治疗

相较传统中药汤剂而言,中成药使用及携带都更为方便,近几年在患者中的认可度也越来越高,并且有不少学者对此展开了相关研究。孙桂阳等[16]认为 sICAS 主要病机与痰湿、气虚、血瘀有关,治疗当以益气、化痰、通络为主,将 50 例辨证为气虚痰瘀证的 sICAS 患者随机分为观察组和安慰剂组各 25 例,安慰剂组予以标准西医基础治疗,观察组在观察组基础上联合应用益气化痰通络方配方颗粒(黄芪 45 g、麸炒薏苡仁 20 g、泽泻 5 g、三七 10 g、地龙 10 g、醋鳖甲 10 g),采用缺血性中风诊断因素评估量表进行疗效评估,结果显示,经 3 个月治疗后观察组总有效率 100%大于安慰剂组 85% ($P < 0.01$),且显效率显著高于对照组。治疗后,观察组血清 CD40L、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid protein A, SAA)、MMP-9、内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)水平均高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示益气化痰通络方能显著提高临床疗效,且可通过抑制炎症反应、改善血管内皮功能、改善血管平滑肌细胞的舒缩稳定性等机制保护斑块的稳定性。黄年平等[17]将 98 例 sICAS 患者随机分为对照组和观察组各 49 例,对照组予以抗血小板 + 瑞舒伐他汀治疗,观察组在对照组基础上加用降脂活血片(何首乌、枸杞子、黄芪、丹参、川芎、茵陈、山楂、盐泽泻、决明子、竹节参、红花、粉葛),经过 6 个月的随访,观察组症状再发率 4.08%低于对照组 16.33% ($P < 0.05$),观察组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)低于对照组,高密度脂蛋白(HDL-C)高于对照组($P < 0.05$);并且通过测量患者狭窄血管供血区磁共振灌注参数,发现治疗后观察组相对脑血流量(rCBF)、相对脑血容量(rCBV)较对照组明显升高,rMTT、rTTP 较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明降脂活血片确能降低 sICAS 患者症状复发率,其机制与调节血脂水平、减轻颅内动脉狭窄程度从而增加脑血流量、改善狭窄动脉区血供有关。秦劲晨等[18]将 60 例 sICAS 患者随机分为观察组和对照组各 30 例,对照组予以口服阿司匹林、辛伐他汀,观察组在此基础上加用补阳还五胶囊制剂,采用 NIHSS 评分进行临床疗效评估,治疗 3

个月后观察组总有效率 96.9% 高于对照组 89.5% ($P < 0.05$)。研究表明, hs-CRP 是预测脑梗死的敏感指标之一, 其通过炎症因子的释放等多种途径参加动脉粥样硬化损伤的发生、发展[19], 而氧自由基与脑组织损伤有关, 超氧化物歧化酶(SOD)水平可间接反应机体氧自由基清除能力[20]。本项研究中, 经治疗后, 观察组 SOD 水平高于对照组, hs-CRP、MMP-9 低于对照组($P < 0.05$), 表明补阳还五胶囊制剂能够通过提升氧自由基清除能力、抑制炎症因子表达、保护血管内皮等多个靶点发挥作用从而改善 sICAS 患者预后。

4.3. 中药注射液治疗

中药注射液是将中药中的有效成分提取而出制成的注射液, 在医院中使用快捷、方便, 但是目前有关 sICAS 的中药注射液治疗研究相对较少。汪秀丽等[21]将 200 例 sICAS 患者随机分为观察组和丹红组各 100 例, 观察组接受常规抗血小板、降脂治疗, 丹红组在对照组基础上加用丹红注射液(主要为丹参和红花), 采用 NIHSS 和 mRS 评分进行疗效评估, 结果显示, 连续治疗 14 天后, 丹红组显效 75 例, 有效 23 例, 无效 2 例, 总有效率为 98% 高于对照组 80% ($P < 0.05$), 纤维蛋白原浓度及血粘度均低于对照组($P < 0.05$), 说明丹红注射液能改善 sICAS 患者临床症状, 且可提高纤溶系统活性, 降低血小板黏附程度。朱清等[22]将 127 例伴有 ICAS 的急性前循环脑梗死患者随机分为对照组 66 例和观察组 61 例, 对照组在西医基础治疗上加用灯盏细辛注射液, 观察组在西医基础治疗上加用银杏二萜内酯葡胺注射液, 治疗 14、90 天时评估患者 NIHSS 评分、mRS 评分, 结果显示, 治疗 14、90 天时治疗组 NIHSS 评分均值分别 1.67、1.01 优于对照组的 2.82、2.18, mRS 评分均值分别为 1.67、0.75 优于对照组的 2.12、1.30, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

5. 小结

综上所述, 目前中医治疗 sICAS 有独特优势, 可显著改善患者临床症状, 相比单纯西药治疗, 其通过多个靶点、多种通路起效, 不良反应少, 疗效更显著。但目前关于中医药治疗 sICAS 的研究仍然较少且存在一定的问题, 如临床观察研究的样本数量较少、研究方案设计与实施不够严谨、研究数据的收集与分析不够全面等, 上述问题的存在致使研究结果缺乏足够的说服力。此外, 现代各医家对 sICAS 的中医病因病机认识及辩证论治尚未形成统一、规范的标准, 因此, 今后亟需进行规范、严谨的大样本多中心临床试验, 为中医药治疗 sICAS 提供更加充分、有力的证据支持。

参考文献

- [1] 董强, 黄家星, 黄一宁, 等. 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(3): 129-145.
- [2] Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., *et al.* (2014) Prevalence and Outcomes of Symptomatic Intracranial Large Artery Stenoses and Occlusions in China: The Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke*, **45**, 663-669. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003508>
- [3] Zaidat, O.O., Fitzsimmons, B., Woodward, B.K., *et al.* (2015) Effect of a Balloon-Expandable Intracranial Stent vs Medical Therapy on Risk of Stroke in Patients with Symptomatic Intracranial Stenosis. *JAMA*, **313**, 1240-1248. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1693>
- [4] Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., *et al.* (2011) Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 993-1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105335>
- [5] Kleindorfer, D.O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., *et al.* (2021) 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **52**, e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- [6] 李澎涛, 王永炎, 黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J]. 北京中医药大学学报, 2001(1): 1-6+16.

- [7] 陈小敏, 张健, 丁砚兵, 等. 从络虚毒损探讨症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄因机治法[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(2): 135-139.
- [8] 梁风俊, 杜菊梅, 张磊, 等. 温脉活血化瘀方联合血管介入治疗对颅内前循环动脉狭窄病人再狭窄及脑血流动力学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 402-406.
- [9] 王晓静, 卢波, 吕志坤, 等. 匹伐他汀联合化痰通络汤治疗症状性颅内动脉狭窄的效果及机制探讨[J]. 山东医药, 2020, 60(29): 70-72.
- [10] 王斌, 翁卿吉, 纪仁浩, 等. CT 联合血清指标评价脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(6): 580-584.
- [11] 袁山旗, 赵红敏, 王晓叶, 等. 颈动脉超声联合血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9、超敏 C 反应蛋白检测在动脉粥样硬化斑块稳定性中的应用分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(17): 27-29, 33.
- [12] 曹盼盼. 通脑饮治疗颅内动脉狭窄、CYP2C19 基因突变的急性脑梗死临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [13] 侯斌, 张树泉, 杨静静, 等. 益肾通脉方对症状性颅内动脉重度狭窄伴 CYP2C19 基因变异的急性脑梗死干预研究[Z]. 2018.
- [14] 吴鹏, 吴云虎. 血府逐瘀汤对症状性颅内动脉狭窄患者生化指标及预后的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(23): 95-98.
- [15] 贾洪亮, 阮海晶, 薛静静. 桃红四物汤加味治疗颈内动脉狭窄所致缺血性眼病 19 例[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(1): 38-39, 42.
- [16] 孙桂阳. 益气化痰通络方对气虚痰瘀型 sICAS 效应机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [17] 黄年平, 向建军, 黄信全, 等. 降脂活血片联合瑞舒伐他汀钙片治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(6): 976-979.
- [18] 秦劭晨, 王爱梅, 马阮昕, 等. 补阳还五汤胶囊制剂对症状性颅内大动脉狭窄患者脑血流储备的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3): 508-511.
- [19] 王球. 脑梗死复发与血清超敏 C 反应蛋白的相关性分析[J]. 中国全科医学, 2009, 12(8): 653-654.
- [20] 张敬伟. NO, SOD 与缺血性脑血管病的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2005(5): 900.
- [21] 汪秀丽, 陈小奇, 孙国兵, 等. 丹红注射液治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(6): 567-568.
- [22] 朱清, 杜雯雯, 姚蓓蓓, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗伴有颅内动脉狭窄的急性部分前循环脑梗死的临床疗效观察[J]. 北京中医药, 2020, 39(11): 1140-1142, 1146.