

补肾活血化痰法对颈动脉支架术后再狭窄的疗效观察

王芹芹^{1*} 王秀春² 肖贺²

1. 山东中医药大学第二附属医院 山东济南 250012

2. 泰安市中医医院 山东泰安 271000

摘要：目的 评价补肾活血化痰法治疗颈动脉支架（CAS）术后再狭窄的临床疗效，并探讨其机制。方法 颈动脉支架患者随机分为对照组40例，治疗组40例。两组患者均给予口服双联抗血小板药物3个月，之后改为口服单一抗血小板药物维持，同时治疗组给予补肾活血化痰方内服，两组均治疗9个月。比较两组治疗前后NIHSS评分、mRS评分，比较两组治疗前后中医证候积分并进行疗效评价，比较两组治疗前后血脂、D-二聚体、超敏C反应蛋白，通过颈动脉超声技术对两组病例治疗前后的颈动脉狭窄处收缩期最高流速（PSV）、舒张末期流速（EDV）以及颈动脉狭窄处收缩期最高流速与颈总动脉收缩期最高流速的比值（PSV-ICA/CCA）进行监测，同时运用酶联免疫吸附法（ELISA）对两组病例治疗前后的血清血小板源性生长因子（PDGF）含量进行定量分析^[1]。结果 在接受治疗后，两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分和改良 Rankin 量表（mRS）评分差异并无显著性（ $P>0.05$ ）。然而，在治疗后的第三个月，治疗组中医证候评分明显低于对照组（ $P<0.01$ ），而在第六个月和第九个月时，治疗组中医证候评分亦低于对照组（ $P<0.05$ ）^[1]。到了第九个月，治疗组在临床疗效上亦显示出优于对照组的趋势（ $P<0.05$ ）；治疗3个月、6个月、9个月后，治疗组血脂、D-二聚体、超敏C反应蛋白均明显低于对照组（ $P<0.01$ ），治疗组PSV、EDV低于对照组（ $P<0.05$ ）；经过3个月的治疗，治疗组的血清PDGF浓度明显低于对照组（ $P<0.01$ ），而在治疗持续至6个月和9个月时，治疗组的血清PDGF浓度仍低于对照组（ $P<0.05$ ）；两组在治疗前后的安全性指标对比中未发现统计学上的显著差异（ $P<0.05$ ）^[1]。结论 补肾活血化痰法治疗颈动脉术后再狭窄疗效显著，可能是通过的抑制内膜增生，抑制PDGF表达实现的。

关键词：补肾活血；颈动脉支架；再狭窄

缺血性脑卒中具有高患病率、高致残率和高病死率的特点^[1]，众多研究指出，15%至25%的缺血性脑卒中病例与颈动脉粥样硬化斑块的狭窄有关，这一现象多见于颈内动脉的起始部位^[2]。颈动脉支架置入手术（CAS）因其微创、术后恢复迅速及确切疗效而被广泛使用，然而，术后可能出现的并发症之一——支架内再狭窄（ISR）却增加了患者复发性脑卒中和神经系统疾病的风险^[3]。研究数据表明，CAS手术后ISR（狭窄程度 $\geq 50\%$ ）的患者在6年内有12.0%的风险发生同侧的复发性脑卒中，而不同的大型研究报告的CAS术后ISR发生率介于2.7%至40.7%之间，ICSS研究则发现，在中度ISR（狭窄程度 $\geq 50\%$ ）的患者中，术后5年的复发性脑卒中累积风险为40.7%，而在重度ISR（狭窄程度 $\geq 70\%$ ）的患者中，这一风险为10.6%^[3-10]。ISR发生机制比较复杂，目前认为其由内膜增生和动脉重塑导致，炎症介质参与了这一过程。西医对于ISR主要通过二次手术干预狭窄快速进展

及中度以上患者，但风险高、花费大、疗效未知^[11]。

《黄帝内经》有云：“五谷之津液，和合而为膏者，内渗入于骨空，补益脑髓。”本课题基于中医液与髓关系理论为基础，强调液髓同调在脑梗死防治中的作用，将补肾活血化痰方应用于颈动脉支架置入术后患者，观察其疗效，为中医药防治脑病提供新治法。补肾活血化痰法在我科广泛应用于脑梗死患者，疗效确切，前期临床研究已证实此法对急性梗死

患者运动功能、吞咽功能均有很好的疗效。

本研究基于前期临床结果，选用补肾活血化痰方观察其对CAS术后ISR的疗效，同时探讨其作用机制，为本病的治疗提供中医新思路和方法，现将结果报道如下。

1. 临床资料

1.1 病例来源与分组

在本项研究中，选取了在2021年11月至2023年11

月期间，于泰安市中医医院脑病科接受颈动脉支架植入术（CAS）的患者作为研究对象^[11]。通过随机数字表法将这些患者平均分配至对照组和治疗组，每组原本40例^[11]。其中，对照组有4例因故退出，治疗组则有2例退出，最终对照组实际纳入36例，治疗组纳入38例。所有患者在参与研究前均被告知研究详情，并获得其本人及家属的知情同意书^[11]。研究过程遵循了泰安市中医医院伦理委员会对临床试验伦理的规定^[11]。

1.2 诊断标准

1.2.1 中风病诊断参照

《中风病诊断与疗效评定标准》^[12]主症：（1）半身不遂；（2）神识昏蒙；（3）言语蹇涩或不语；（4）偏身感觉异常；（5）口舌歪斜。次症^[12]：（1）头痛；（2）眩晕；（3）瞳神变化；（4）饮水发呛；（5）目偏不瞬；（6）共济失调。具备2个主症，或1个主症2个次症，结合起病、诱因、先兆症状、年龄即可确诊；不具备上述条件，结合影响检查亦可确诊^[12]。

1.2.2 肾虚血瘀痰阻证诊断标准参照

《中医病证诊断疗效标准》^[13]有关规定拟定：主症：（1）半身不遂；（2）口舌歪斜；（3）舌强语蹇；（4）偏身麻木。次症：（1）腰膝酸软；（2）神疲乏力；（3）面色晦；（4）痛有定处；（5）胸脘满闷；（6）眩晕昏蒙。舌脉：舌质紫暗，或见瘀斑、瘀点，舌苔白腻，脉沉无力或脉弦涩。具备1个主症、2个次症结合脉象即可确诊。

1.3 纳入、排除及脱落标准

1.3.1 纳入标准

（1）符合中医中风病肾虚血瘀痰阻证；（2）行CAS术患者；（3）年龄45-85岁；（4）同意参加本研究并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准

（1）严重心脏疾病，肝肾功能衰竭，恶性肿瘤，血液系统疾病患者；（2）痴呆、严重帕金森或精神障碍；（3）妊娠、哺乳期女性；（4）经诊断为心源性脑栓塞、其他原因引起的脑梗死患者；（5）受试者或受试者家属不愿意参与该试验者。

1.3.3 脱落标准

（1）不符合纳入条件或满足排除条件的研究对象；（2）病历资料缺失的研究对象；（3）出现严重不良反应，无法继续参与临床观察的研究对象；（4）因各种原因不愿意继

续参与观察的患者^[13]。

2. 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予双联抗血小板药物治疗：阿司匹林100mg，每晚1次+氯吡格雷150mg，每日一次，连续口服3个月，之后改为单服阿司匹林100mg，每晚1次。常规口服他汀类降脂药。合并糖尿病、冠心病患者给予相应治疗。

治疗组：在双抗同时给与口服补肾活血化痰汤，组成为：制首乌12g、山萸肉15g、炒山药15g、石斛15g、肉苁蓉15g、云苓30g、白术10g、菖蒲10g、胆南星10g、丹参15g、山楂10g、全蝎10g。中药材选取北京康仁堂药业颗粒剂，水冲服，日一剂，分早晚2次口服，疗程为9个月。

2.2 观察指标及检测方法

（1）治疗前及治疗后3个月、6个月、9个月进行中医症状积分评定：按无、轻、中、重进行评分。半身不遂、口舌歪斜、舌强语蹇分别计0、2、4、6分；腰膝酸软、神疲乏力、面色晦暗、胸脘满闷、眩晕昏蒙、舌苔白腻、舌质紫暗、脉沉无力或弦涩分别计0、1、2、3分。各项评分之和为中医症状总积分。

（2）根据《中药新药临床研究指南》^[14]的相关规定，采用尼莫地平评价法来测定治疗效果。具体的评价标准阐述如下：完全康复：患者的主要症状和体征消失或基本消失，疗效指数达到或超过95%；明显进步：患者的主要症状和体征明显改善，疗效指数处于70%至95%区间；有所改观：患者的主要症状和体征有所改善，疗效指数介于30%至70%之间；无效：患者的主要症状和体征未见明显变化或恶化，疗效指数低于30%^[14]。疗效指数(%)的计算方式为： $(\text{治疗前中医症状总积分} - \text{治疗后中医症状总积分}) / \text{治疗前中医症状总积分} \times 100\%$ ^[14]。总有效率(%)的计算方式为： $(\text{完全康复例数} + \text{明显进步例数} + \text{有所改观例数}) / \text{总病例数} \times 100\%$ 。总显效率(%)的计算方式为： $(\text{完全康复例数} + \text{明显进步例数}) / \text{总病例数} \times 100\%$ ^[14]。

（3）治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月、治疗后9个月使用NIHSS评分量表、mRS评分进行评定患者神经功能。

2, 2, 3 治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月、治疗后9个月采用ELISA法测定患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、D-二聚体、超敏C反应蛋白。

(4)采用 ELISA 法检测患者治疗前后血清 PDGF 水平。

(5) 采用颈部血管超声检测再狭窄段收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期血流速度 (EDV) 及再狭窄段与颈总动脉的收缩期峰值流速比 (PSV-ICA/CCA) [15]。

2.3 统计学方法

通过 SPSS25.0 进行统计学分析, 采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料通过均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的方式表示, 组间比较行独立样本 t 检验;

计数资料通过例 (%) 的方式表示, 行 χ^2 检验 [15]。P < 0.05 时则认为在统计学上差异有统计学实际意义, P < 0.01 为差异具有显著统计学意义 [15]。

3. 结果

3.1 两组患者一般资料比较

见表 1 结果两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性 [15]。

表 1 两组患者一般资料比较 (n, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 / 例		平均年龄 / 岁 ($\bar{x} \pm s$)	平均病程 / 年 ($\bar{x} \pm s$)
		男	女		
对照组	36	21	15	59 ± 2.4	9.1 ± 1.4
治疗组	38	18	20	61 ± 3.6	8.7 ± 1.5

3.2 两组患者中医证候积分比较见表 2 结果

治疗 3 个月后, 治疗组中医证候评分显著低于对照组

(P < 0.01), 有显著统计学意义; 治疗 6 个月、9 个月后,

治疗组中医证候评分低于对照组 (P < 0.05), 有统计学意义 [15]。

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
治疗组	36	9.82 ± 2.49	5.20 ± 1.16	4.21 ± 1.21	2.86 ± 0.64
对照组	38	10.06 ± 2.60	7.29 ± 1.42**	4.79 ± 1.23*	2.55 ± 0.67*

3.3 两组患者 NIHSS 评分、mRS 评分比较

见表 3、表 4 结果: 治疗后, 两组患者 NIHSS 评分、

mRS 评分均下降, 比较差异无统计学意义 (P > 0.05) [15]。

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月	治疗后 9 月
对照组	36	8.29 ± 1.77	5.52 ± 2.25	2.59 ± 0.35	2.55 ± 0.45
治疗组	38	8.62 ± 1.78	4.75 ± 2.72	2.48 ± 0.51	2.51 ± 0.39

表 4 两组患者 mRS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月	治疗后 9 月
对照组	36	3.28 ± 1.18	2.91 ± 0.35	2.65 ± 0.29	2.41 ± 0.39
治疗组	38	3.19 ± 1.21	2.87 ± 0.41	2.57 ± 0.32	2.28 ± 0.37

3.4 两组患者血液指标比较

见表 5 结果: 治疗 3 个月、6 个月、9 个月后, 治疗组

LDL、D-二聚体、超敏 C 反应蛋白均明显明显低于对照组

(P < 0.01), 差异具有显著统计学意义 [15]。

表 5 两组患者治疗前后血液指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	LDL	CRP	D-二聚体
对照组	36	治疗前	2.41 ± 0.91	3.28 ± 0.89	0.42 ± 0.11
		治疗后 3 个月	2.35 ± 0.94	3.03 ± 0.26	0.69 ± 0.13
		治疗后 6 个月	2.21 ± 0.31	2.83 ± 0.56	0.64 ± 0.06
		治疗后 9 个月	2.01 ± 0.34	2.52 ± 0.43	0.44 ± 0.13
治疗组	38	治疗前	2.03 ± 0.77	3.11 ± 0.91	0.45 ± 0.07
		治疗后 3 个月	1.8 ± 0.42*	2.89 ± 0.25*	0.81 ± 0.89*
		治疗后 6 个月	1.62 ± 0.29*	2.04 ± 0.61*	0.61 ± 0.05*
		治疗后 9 个月	1.47 ± 0.28*	1.89 ± 0.41*	0.29 ± 0.11*

3.5 两组患者治疗前后 PSV、EDV 比较

PSV、EDV 均低于对照组 ($P < 0.05$)，差异具有统计学意义^[15]。

见表 6 结果：治疗 3 个月、6 个月、9 个月后，治疗组

表 6 两组患者治疗前后 PSV、EDV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	PSV-ICA/CCA
对照组	36	治疗前	478.99 ± 60.08	143.30 ± 28.41	3.90 ± 0.49
		治疗后 3 个月	278.80 ± 21.23	135.98 ± 7.56	3.13 ± 0.36
		治疗后 6 个月	256.48 ± 17.74	83.71 ± 8.09	2.77 ± 0.16
		治疗后 9 个月	234.76 ± 14.57	74.49 ± 7.99	2.61 ± 0.63
治疗组	38	治疗前	478.33 ± 61.13	156.30 ± 31.96*	3.68 ± 0.47*
		治疗后 3 个月	229.35 ± 15.75*	131.63 ± 7.54*	2.77 ± 0.40*
		治疗后 6 个月	204.31 ± 21.97*	79.20 ± 8.67*	2.66 ± 0.18*
		治疗后 9 个月	186.11 ± 9.70*	70.74 ± 7.77*	2.29 ± 0.55*

3.6 两组患者治疗前后 PDGF 水平比较

治疗 6 个月、9 个月后，治疗组血清 PDGF 含量低于对照组

见表 7 结果：治疗 3 个月后，治疗组血清 PDGF 含量 ($P < 0.05$)，差异具有统计学意义^[15]。

显著低于对照组 ($P < 0.01$)，差异具有显著统计学意义；

表 7 两组患者 PDGF 比较

组别	例数	PDGF (pg/dl)			
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
对照组	36	561.47 ± 99.63	454.98 ± 54.12	425.14 ± 35.93	389.61 ± 26.64
治疗组	38	563.27 ± 97.33	382.85 ± 47.93**	376.06 ± 41.94*	335.13 ± 35.10*

3.7 两组患者临床疗效比较

率为 88.88%，治疗组中医证候总有效率为 94.73%，两组比较，

见表 8 结果：治疗 9 个月后，对照组中医证候总有效 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)^[15]。

表 8 两组患者临床疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	好转	无效	总有效 %
对照组	36	1	5	26	4	88.88%
治疗组	38	4	15	17	2	94.73%

3.8 两组患者安全性指标比较

22.22%，治疗组不良事件发生率为 26.32%，两组差异无统

见表 9 结果：治疗后，对照组不良事件发生率为 计学意义 ($p > 0.05$)^[15]。

表 9 两组患者治疗前后安全性指标比较

组别	例数	肝功能异常	牙龈出血	鼻出血	皮下瘀斑	消化道出血
对照组	36	2 (5.56%)	2 (5.56%)	1 (2.78%)	2 (5.56%)	1 (2.78%)
治疗组	38	3 (5.56%)	3 (7.89%)	2 (5.26%)	1 (2.63%)	1 (2.63%)

4. 讨论

作为 CAS 术后最重要的远期并发症，ISR 的发生与否对于支架置入术的长期安全性和有效性起着至关重要的作用，考虑到重度狭窄带来的严重后果及再术后的难度，应重点关注再狭窄的初期进展速度，早预防、早干预。

目前国际上尚无颈动脉支架再狭窄的颈动脉多普勒统一标准，其中，PSV 为 300–350cm/s 常作为重度狭窄灵敏度

和准确度较好的指标^[15]。本研究显示，术后两组患者再狭窄程度随时间推移逐渐明显，治疗组进展稍慢，远期疗效更好，提示再狭窄风险在 CAS 术后仍然存在，应深究其深层次原因，关注再狭窄的发生机制。

《灵枢决气》曰：“谷入气满，淖泽注于骨，骨属屈伸，泄泽补益髓液，是谓液。”《黄帝内经》有云：“五谷之津液，和合而为膏者，内渗于骨空，补益髓。”均说明液与髓关

系密切，正常情况下，液可以入骨养髓，若脾失健运，液的化源布散失常，不能养髓，则髓虚髓空发为中风^[16]。同时，血与髓关系亦密切相关，血液循环周身内外，能濡养四肢百骸，髓亦得其养，故化浊行血亦能养髓。因此，在传统补肾的同时，应特别注重健脾化痰、活血之法的运用。本研究证实，补肾活血化痰方药可以明显改善CAS术后患者的肾虚、血瘀状态，改善患者的运动功能，可以延缓患者术后再狭窄的进展速度，可能是通过抑制患者血管内膜增生及炎症反应，抑制PDGF的表达实现的。

本课题中所用的补肾活血化痰方，以制首乌、山萸肉、肉苁蓉为君药，以补肾填精，臣以山药、石斛、白术益气健脾，使津液生化不绝以充养脑髓，茯苓、菖蒲、胆南星健脾燥湿化痰，使太阴湿土得阳升发，丹参、山楂、全蝎活血通络，共为佐使药，全方共奏补肾益髓，健脾化痰活血之功。此方综合运用填精益髓、归液生髓、理血活髓之法，充分考虑髓的化源和病机特点，将中风病纳入髓病进行论治，为脑病防治创新新思路。

本研究也有一定局限性，样本量尚小，下一步有望开展更大规模临床研究，为补肾活血化痰法的临床应用提供更充足的证据。

参考文献：

[1] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *The Lancet Neurology*, 2019.

[2] Pierre A, C P L, Julien L, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke.[J]. *The New England journal of medicine*, 2016.

[3] Bonati LH, Gregson J, Dobson J, et al. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the international carotid stenting study(ICSS)secondary analysis of a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:587-596.

[4] Daou B, Chalouhi N, Starke RM, et al. Predictors of restenosis after carotid artery stenting in 241 cases[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8:677-679.

[5] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the stentprotected angioplasty versus carotid endarterectomy(SPACe) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7:893-902.

[6] Arquizan C, Trinquart L, Touboul PJ, et al. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study[J]. *Stroke*, 2011, 42:1015-1020.

[7] Mas JL, Arquizan C, Calvet D, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial[J]. *Stroke*, 2014, 45:2750-2756.

[8] Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:755-763.

[9] Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374:1021-1031.

[10] Bonati LH, Ederle J, McCabe DJH, et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study(CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:908-917.

[11] 唐晓, 郭大乔. 颈动脉支架成形术后再狭窄的诊治策略[J]. *中国血管外科杂志*, 2015, (02):73-75.

[12] 国际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[S]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(1):55

[13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 9-94.

[14] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社. 2002: 240-241

[15] 华扬, 李娜. 颈动脉支架术后再狭窄危险因素及评价方法的研究进展[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(12):1138-1140.

[16] 杜庆慧, 刘伟. 液髓关系探讨[J]. *江苏中医药*, 2016(09):14-15.

作者简介：

王芹芹(1986—)，女，汉族，山东泰安人，硕士研究生学历，单位：山东中医药大学第二附属医院，职称：主治医师，研究方向：中医药治疗神经系统疾病的研究

基金项目：

2021年山东中医药科技青年项目名称：补肾活血化痰法对颈动脉支架术后再狭窄的改善作用及机制研究 编号：2021Q023。