

· 学术探讨 ·

基于颈动脉粥样硬化的急性脑梗死与血瘀证相关性的回顾性研究

李林森*

(中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081)

[摘要] 探讨血瘀证与颈动脉血流动力学、颈动脉粥样硬化斑块及其活性物质的相关性。对来源于中国人民解放军第306医院的136例脑梗死组患者及73例对照组人群进行中医证候要素评分及颈动脉彩色多普勒超声检查,并用ELISA法检测脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9(MMPs-9),基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1),成纤维细胞生长因子(b-FGF)及超敏C反应蛋白(Hs-CRP)的含量。血瘀证与动脉粥样硬化呈正相关;血瘀证与颈动脉内径、斑块的形态及数目呈正相关,且其斑块具有不稳定性。在发生脑梗死时,斑块数目增加、不稳定性增高;血瘀证存在颈动脉内径增大、IMT增厚、部分颈动脉狭窄及血流速度改变,在发生脑梗死时颈动脉内径明显增大,IMT增厚及颈动脉狭窄的程度加重,狭窄支数增多;脑梗死血瘀证与血清MMP-9呈正相关。动脉粥样硬化病变是血瘀证的重要病理基础。

[关键词] 颈动脉粥样硬化;血瘀证;脑梗死

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0321-03

Study on Relationship between Carotid Atherosclerosis and Blood Stasis Syndrome

LI Lin-sen*

(Institute China Minority Traditional Medicine, Beijing 100081, China)

[Abstract] To observe the relationship between the blood stasis syndrome (BSS) defined by Chinese medicine with carotid hemodynamics, carotid atherosclerotic plaques (CAP) and atherosclerotic relative active substances. Two hundred and nine patients were selected from 306th Hospital of The Chinese People's Liberation Army. All subjects comprised 136 patients with acute cerebral infarction (CI) and 73 volunteers without acute cerebral infarction. All patients were examined with color doppler ultrasound for hemodynamics, IMT and CAP of carotid artery. Moreover, ELISA method was used to test the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMPS-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), b-fibroblast growth factor (b-FGF), high sensitive C-reactive protein (Hs-CRP) and blood-lipid in blood-serum in CI patients. The patients with BSS had AS. There was correlation between carotid diameter, the number of CAP and ulcerative CAP with BSS. Moreover, the CAP in patients with BSS have unstability. The number and unstability of CAP increased in patients with BSS have CI. The carotid diameter of patients with BSS increased, and also the patients with BSS had CAS and abnormal carotid hemodynamics. The carotid diameter, the degree of CAS and number of CAS increased in patients with BSS have CI. There was correlation between matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) with BSS. Contrarily, there was no correlation between TIMP-1, b-FGF, Hs-CRP, blood-lipid with BSS. **Conclusion:** The important pathological basis of blood stasis syndrome (BSS) defined by Chinese medicine is Atherosclerosis.

[Key words] carotid atherosclerosis; blood stasis syndrome; cerebral infarction

[收稿日期] 20120213(010)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973)项目(2003CB517104)

[通讯作者] *李林森,助理研究员,硕士生导师,从事血瘀证的生物学、民族医药防治动脉粥样硬化的基础研究, Tel:010-68533254, E-mail: lilinsen-112@163.com

血瘀证具有复杂的生物特征规律,其证候实质至今仍未揭示。在前期血瘀证的生物学基础探索上,本研究从颈动脉血流动力学、颈动脉粥样硬化斑块及颈动脉粥样硬化相关活性物质等角度探讨了血瘀证的生物学基础,并对其研究结果、存在问题及展望进行了探讨分析,以期从血瘀证实质研究提供科学依据。

1 基于颈动脉粥样硬化的血瘀证生物学基础研究

王永炎院士对于证候的生物学基础研究方面,提出了重要的“证候概念及其属性”理论^[1];即证候是一个非线性的“内实外虚”、“动态时空”和“多维界面”的复杂系统,所谓“实”是指最能反映证候病机的权重最大的关键内容,是群体在某一特定病变过程中所具有的共性症状信息,是治则干预的依据。“虚”是指某一患者所表现的一系列个性化症状信息,对干预原则和方法具有一定影响作用。其中“内实外虚”是证候最重要的特性,这对于证候的基础研究有着重要的指导意义。基于证候概念的新诠释,国内学者也提出了证候靶位及证候表征概念,指出证候不仅是方剂的治疗目标,而且也是方剂的效应基础。证候表征是指证候的外在表现征象,通常包括必要和非必要的外在表象征象。而靶位在生物学和药理学中有特定含义,指受体、组织或细胞、蛋白或基因等,中药方剂治疗所针对的靶位多是总体、是系统,这个总体和系统就是某一特定的证候^[2]。因此,血瘀证的研究可以通过寻找其“内实”点来寻找到突破口,血瘀证的实质可以从生物学、信息学及复杂系统科学等多角度来进一步开展研究。

结合前期研究的基础上,以“证候概念及其属性”及“证候靶位及证候表征”理论为依据,以颈动脉血流动力学、颈动脉粥样硬化斑块及颈动脉粥样硬化相关活性物质为切入点,课题组对来源于中国人民解放军第 306 医院的 136 例脑梗死组患者及 73 例对照组人群进行了中医证候要素评分,颈动脉彩色多普勒超声检查,包括双侧颈总、颈内动脉、颈外动脉的血流动力学及颈动脉粥样硬化斑块的性质等指标,并检测了 128 例脑梗死患者血清血清基质金属蛋白酶-9 (MMPs-9),基质金属蛋白酶抑制因子-1 (TIMP-1),成纤维细胞生长因子(b-FGF)及超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)等 AS 相关活性物质的含量。本研究通过从颅外段颈动脉的血流动力学、颈动脉粥样硬化斑块及颈动脉粥样硬化相关活性物质 3 个层面探讨血瘀证与动脉粥样硬化的相关性,以期从动脉粥样硬化角度揭示血瘀证的证候生物学基础实质。

1.1 基于颈动脉血流动力学的血瘀证研究 在颈动脉内径与血瘀证的相关性方面^[3-6],研究结果发现:①血瘀证患者的 6 枝颈动脉内径均大于非血瘀证患者,在发生脑梗死时,血瘀证患者颈动脉内径明显增大。此外,颈动脉内径增大程度依次为颈总动脉,颈内动脉及颈外动脉。②血瘀证与颈动脉内径呈正相关,随着颈动脉内径增大,血瘀证的程度增加。③血瘀证患者存在着颈动脉的正性重构现象,且动脉的扩张更倾向于较大的颈动脉。在 IMT 与血瘀证的相关性方面,结果显示:①血瘀证患者存在动脉粥样硬化。②血瘀证患者颈动脉 IMT 增厚,在发生脑梗死时,颈动脉 IMT 呈明显增厚。③血瘀证与颈动脉 IMT 未显示量效趋势。颈动脉血流

动力学与血瘀证的相关性:血瘀证患者部分颈动脉存在血流速度的改变,但未显示变化趋势,在发生脑梗死时,大部分颈动脉的阻力增大。

综上所述,本研究发现:血瘀证与动脉粥样硬化相关;血瘀证患者颈动脉内径增大,增大程度依次为颈总、颈内、颈外动脉(CCA,ICA,ECA),在发生脑梗死时内径明显增大,随着颈动脉内径增大,血瘀证的程度增加;血瘀证患者存在着颈动脉的正性重构现象,且动脉的扩张更倾向于较大的颈动脉;血瘀证患者部分颈动脉存在血流速度的改变,但未显示变化趋势,在发生脑梗死时,大部分颈动脉的阻力增加。

1.2 基于颈动脉粥样硬化斑块的血瘀证研究 在颈动脉粥样硬化斑块与血瘀证的相关性研究方面^[7],结果发现①血瘀证患者的颈动脉斑块存在不稳定性。②血瘀证患者发生脑梗死时,颈动脉斑块的不稳定性增高,斑块的发生率增高,斑块数目增多,且以不稳定性斑块为主。③瘀证与颈动脉斑块形态及数目存在正相关。在颈动脉狭窄与血瘀证的相关性方面,结果显示:①血瘀证患者存在多支颈动脉狭窄,在发生脑梗死时,颈动脉狭窄的程度加重,狭窄支数增多。②随着颈动脉狭窄加重,狭窄支数增多,血瘀证的程度增高。

综上所述,本研究发现:血瘀证患者存在动脉粥样硬化,其颈动脉斑块具有不稳定性;血瘀证患者存在多支颈动脉狭窄,在发生脑梗死时,颈动脉斑块的不稳定性增高,斑块的发生率增高,斑块数目增多,且以不稳定性斑块为主。此外,颈动脉狭窄的程度加重,狭窄支数增多;血瘀证与颈动脉斑块形态及数目存在正相关。

1.3 基于颈动脉粥样硬化活性物质的急性脑梗死血瘀证研究 在脑梗死血瘀证与基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的相关性研究方面^[8-12],结果发现:①脑梗死血瘀证与 MMP-9 呈正相关,随着 MMP-9 升高,血瘀证的程度加重。②血瘀证患者 MMP-9 在脑梗死急性期前 3 d 呈升高趋势,72 h 后下降。③脑梗死血瘀证可能与动脉粥样硬化、AS 斑块的形成及不稳定性相关。④脑梗死血瘀证与 TIMP-1, Hs-CRP, b-FGF 无明显相关,血清 b-FGF, Hs-CRP, TIMP-1 含量及变化在脑梗死血瘀证中未显示特异性。

动脉粥样硬化病变特点是从动脉内膜开始,先后有脂质和复合糖类积聚、出血和血栓形成、纤维组织增生和钙质沉着,并有动脉中层的逐渐退变和钙化^[13]。其发病机制复杂, Ross 提出的损伤反应学说经逐渐修改,为众多学者所认同。1976 年 Ross 提出的损伤学说^[14]认为高血压及血流的长期冲击等切应力能促使内皮损伤,引起血小板聚集及释放血管活性物质的失衡,血管收缩及造成血栓形成。1993 年该作者又进一步阐述内皮细胞功能障碍学说,认为在动脉硬化的初始病灶上,单核细胞、T 细胞结合黏附分子后,游走侵入内皮,并释放活性介质,引起中膜平滑肌细胞向内膜游走和增生,形成动脉硬化病灶^[15]。中医概念的血瘀证(blood stasis syndrome, BSS)是离经之血不能及时排出和消散,停留于体内,或血行不畅,壅遏于经脉,或淤积于脏腑组织器官引起的病证,从中医的“瘀血”形成的角度理解,其病理形成过程与 AS 的形成过程有相似之处,且本研究也从临床角度证实了血瘀证与动脉粥样硬化两者的相关性,发现了血瘀证的如下

生物学基础特征:血瘀证与动脉粥样硬化呈正相关;血瘀证与颈动脉内径、斑块的形态及数目呈正相关,且其斑块具有不稳定性。在发生脑梗死时,斑块数目增加、不稳定性增高;血瘀证存在颈动脉内径增大、IMT增厚、部分颈动脉狭窄及血流速度改变,在发生脑梗死时颈动脉内径明显增大,IMT增厚及颈动脉狭窄的程度加重,狭窄支数增多;脑梗死血瘀证与血清MMP-9呈正相关。

2 讨论

血瘀证与AS相关活性物质间联系较为复杂,尽管从颈动脉超声的角度证实了血瘀证与AS存在相关性,但结果显示很多细胞因子指标在血瘀证中不存在特异性,提示寻找血瘀证的相关指标具有很大难度。

由于本研究样本含量过少,证候之间的差异仅开展了血瘀证与非血瘀证的探讨,未能进一步从各个证候之间的层面开展分析,如血瘀证与气虚证、与肝风证等,给研究结果带来了局限性,对结果分析具有一定的影响。另一方面,样本过少导致对于颈动脉粥样硬化狭窄的分类仅做了初步分类即狭窄仅分为有无,未能反应狭窄的程度。此外,对斑块的形态、部位、性质也仅做了初步分类,未能进一步详细描述如均匀质斑块可再分为中等回声、低回声和强回声等,对血瘀证与其相关性探讨带来影响,使得结果分析带有局限性。

超声参数的差异,由于大多数国内外研究都是在某一机构内部进行的,样本选取的标准不同、例数有限,同时也受时间和认识水平所限,再加之不同研究机构超声仪器品质的差异影响了超声显像的清晰程度,各研究参数存在较大差异。因此,各研究机构公布的结果之间并不具有可比性。此外,超声结果的判断对观察者的依赖性较强,带有很大的主观性和不稳定性,如斑块形态不对称性、低血流速度病因分析、动脉壁钙化、患者位置移动等均可能影响参数的准确性;再加之血管病变的复杂性,可导致检查结果的不稳定性。

血瘀证的证候研究尚不成熟,尽管本研究在探索血瘀证与AS间相关性上有些新的发现,但由于血瘀证的许多证候研究方面仍处于探索及不成熟阶段,对于血瘀证的概念,证候诊断及临床表现等诸多方面仍需完善及提高,目前的各种诊断标准与临床仍有较大脱节,如本研究发现许多证候要素如疼痛在脑梗死急性期中出现率较低,几乎没有患者出现疼痛症状,再如脉象的不确定性及主观性,这些因素对于证候判定有很大影响,给研究结果的客观性及真实性带来较大影响。

3 展望

开展中国人群血瘀证、AS证候学特征、脑梗死血瘀证为切入点的大规模流行病学研究,为血瘀证与AS的相关性研究奠定基础。扩大研究样本,探讨各证候间AS特征的差异,将颈动脉斑块的形态、性质、部位及颈动脉狭窄进一步详细化,进一步探讨两者的相关性。由于血瘀证的诊断标准仍存在较大缺陷,因此诊断标准研究急需进一步开展,文献的挖掘也有待于从多角度开展并完善,真正明确血瘀证概念的内涵、范畴、诊断及临床表现等,按照DME的设计思路,开展血瘀证的基础研究。综观过去大量研究,结合本次结果,发

现血瘀证与微观指标间联系较为复杂,很多生化指标在血瘀证中不存在特异性,提示寻找血瘀证的相关指标具有很大难度,因此,对于血瘀证与微观指标的探索方法有待于转向或另寻其他出路。

[参考文献]

- [1] 郭蕾,王永炎,张志斌.关于证候概念的诠释[J].北京中医药大学学报,2003,26(2):5.
- [2] 田金洲,王永炎,时晶,等.证候的概念及其属性[J].北京中医药大学学报,2005,28(5):6.
- [3] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.基于颈动脉粥样硬化的血瘀证研究思路[J].中医杂志,2009,50(2):104.
- [4] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.急性脑梗死血瘀证颈动脉血流动力学临床研究[J].山东中医杂志,2010,29(9):514.
- [5] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.急性脑梗死患者颈动脉狭窄与血瘀证的相关性研究[J].山东中医杂志,2010,29(9):595.
- [6] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.颈动脉内径与血瘀证的相关性研究[J].北京中医,2009,28(2):83.
- [7] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.136例急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血瘀证的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(7):1185.
- [8] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.136例急性脑梗死血瘀证与Hs-CRP、血脂四项的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(9):1636.
- [9] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.急性脑梗塞患者血清MMP-9及TIMP-1变化与血瘀证的相关性研究[J].时珍国医国药,2010,21(2):436.
- [10] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.128例急性脑梗塞患者血清b-FGF变化与血瘀证的相关性研究[J].时珍国医国药,2010,21(7):1743.
- [11] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.215例急性脑梗死患者凝血因子变化与血瘀证的相关性研究[J].北京中医,2007,26(10):642.
- [12] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.血瘀证的生物学基础研究进展[J].山东中医杂志,2010,29(12):863.
- [13] 陈灏珠,杨昌生.动脉粥样硬化//陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2004:1459.
- [14] Ross R, Glomset J A. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts) [J]. N Engl J Med, 1976, 295(8):420.
- [15] Ross R. Atherosclerosis: current understanding of mechanisms and future strategies in therapy [J]. Transplant Proc, 1993, 25(2):2041.

[责任编辑 邹晓翠]