

益气活血法治疗老年 2 型糖尿病脑梗死的疗效及作用机制

何国珍¹ 杨敬博¹ 毛会芬² 张安兴³

(1 湖北中医药高等专科学校, 荆州, 434020; 2 华中科技大学同济医学院附属荆州市医院内 7 科, 荆州, 434020;

3 湖北中医药高专附属荆州市第二医院神经内科, 荆州, 434020)

摘要 目的:观察益气活血方(YQHX)治疗老年气虚血瘀型 2 型糖尿病脑梗死恢复期(Diabetic Cerebral Infarction, DCI)的疗效,探讨 YQHXD 的作用机制及对血糖血脂的影响。方法:将 65 例 DCI 随机分为 2 组,在西医治疗的基础上,治疗组 33 例予 YQHX 口服,对照组 32 例予血塞通注射液静脉点滴,治疗 30 d,观察 2 组的临床疗效、神经功能缺损程度、血糖、血脂等指标,并加以比较。结果:治疗组总有效率 97.0% (32/33),明显优于对照组($P < 0.05$);改善患者临床神经功能缺损程度,控制血糖血脂,疗效也均优于对照组。结论:益气活血法治疗 DCI,能有效降糖降脂,改善脑循环,降低血浆内皮素和血液黏度,保护血管内皮细胞,增强脑细胞对缺氧的耐受力,促进神经功能的修复。

关键词 气虚血瘀;糖尿病脑梗死;益气活血

Effect of Yiqi Huoxue Therapy in Elderly Type 2 Diabetic Cerebral Infarction and its Mechanism of Action

He Guozhen¹, Yang Jingbo¹, Mao Huifen², Zhang Anxing³

(1 Hubei College of Chinese Medicine, Jinzhou 434020, China; 2 Jingzhou Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jinzhou 434020, China; 3 Jingzhou the Second Hospital Affiliated to Hubei College of Chinese Medicine, Jinzhou 434020, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Yiqi Huoxue Recipe (YQHX) in treatment of elderly patients with Qi deficiency and blood stasis type 2 diabetic cerebral infarction (DCI). To investigate the role and mechanism of YQHX and its effects on blood glucose and lipid. **Methods:** Sixty-five cases of DCI were randomly divided into two groups. Apart from western medicine therapy, the 33 patients in observation group were treated with YQHX orally, and 32 cases in the control group were given intravenous drip of Sanqi Panax Notoginseng Injection. After 30 days of therapy, the clinical curative effect, the degree of neural function defect, blood glucose and blood lipid of the two groups before and after treatment were observed, and comparison was made. **Results:** The total clinical efficacy rate of observation group was 97% (32/33), which was significantly better than the control group ($P < 0.05$). YQHX could improve the neurologic impairment degree, control blood glucose, reduce blood fat, improve the blood rheology. And the effect was better than that of the control group. **Conclusion:** Yiqihuoxue treatment of DCI could effectively lower hypoglycemic lipid, improve cerebral circulation, reduce the plasma endothelin and blood viscosity, protect vascular endothelial cells, enhance brain cells to hypoxia tolerance, and promote the recovery of neural function.

Key Words Qi deficiency and blood stasis; Senile Diabetic Cerebral Infarction; Yi-Qi Huo-Xue

中图分类号:R243;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.04.013

糖尿病脑梗死(Diabetic Cerebrovascular Infarction, DCI)是指基于糖尿病基础上发生的脑血管闭塞性疾病,是 2 型糖尿病的重要并发症和主要致死致残原因之一,严重危害老年人健康,给家庭和社会带来沉重的负担。因此,探讨有效治疗 DCI 恢复期的药物非常重要。笔者采用益气活血法治疗气虚血瘀型老年 2 型 DCI 恢复期 33 例,取得了较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

1.1.1 西医诊断标准 糖尿病患者发生脑梗死,同时符合糖尿病及脑梗死的诊断标准即为 DCI。糖尿病诊断参照 WHO 糖尿病专家委员会提出的诊断标准(1999)^[1]。脑梗死根据临床表现和颅脑 CT 或 MRI 检查确诊^[2]。

1.1.2 中医诊断及辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中消渴病、中风病的相关标准^[3]。消渴病与中风(中经络)合病后综合辨证为气虚血瘀证。

1.1.3 纳入病例标准 西医诊断为 2 型糖尿病合

基金项目:湖北省教育厅科学研究重点项目(编号:B200662001)

作者简介:何国珍(1973—),男,汉族,湖北通城人,副教授,副主任医师,内科学硕士学位,研究方向:中西医结合治疗脑血管病等, E-mail: hgz0922@163.com

并动脉粥样硬化性血栓性脑梗死或腔隙性脑梗死；中风为意识清楚的中经络恢复期；符合 2 型糖尿病合并中风中医证候分型为气虚血瘀证者；同意配合治疗。

1.1.4 排除病例标准 年龄在 90 岁以上或 60 岁以下；近 1 个月内有糖尿病酮症、重度感染、心肝肾功能严重衰竭；近 3 个月内有短暂性脑缺血发作、脑出血及蛛网膜下腔出血等出血性疾病；中风发病达 6 个月以上后遗症期或发病不到 2 周的急性期。

1.2 病例资料 患者均为内科住院及门诊患者，符合病例纳入标准，在取得患者或其监护人知情同意后，按就诊先后顺序采用随机数字表及随机数余数分组法，分为治疗组和对照组。治疗组 33 例，男 18 例，女 15 例，年龄 61 ~ 89 岁，平均 76.1 岁；对照组 32 例，男 18 例，女 14 例，年龄 60 ~ 88 岁，平均 75.7 岁。2 组病例年龄、性别、主要症状、体征、糖尿病病程、病情轻重程度、临床神经功能缺损程度、职业分布、血糖、血脂、颅脑 CT 或 MRI 扫描梗死部位的改变等，经统计学处理，均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

1.3 治疗方法 西医治疗：对纳入的患者均进行健康教育、心理调适、饮食控制、言语及肢体功能康复训练等。有高血压、高血脂、高血糖者继续原降压、降脂、降糖等治疗。中医治疗：自拟益气活血方 (YQHX) 基本组成：黄芪 30 ~ 60 g、赤芍 10 g、川芎 15 g、丹参 15 g、熟地黄 10 g、葛根 15 g、菖蒲 15 g、水蛭 10 g。阴虚阳亢者加珍珠粉，气阴极虚者加西洋参，肠燥热结者加生大黄，痰热内盛者加瓜蒌等。1 剂/d，头煎以水 500 mL 煎取 150 mL，二煎以水 250 mL 煎取 150 mL，二煎混匀后早晚 2 次分服。15 d 为 1 个疗程。对照组予西医治疗，并以血塞通注射液 (云南白药集团股份有限公司，国药准字 Z53021499) 200 ~ 400 mg 入生理盐水 250 ~ 500 mL 静脉点滴，1 次/d，12 d 为 1 个疗程，休息 1 周后再行下 1 个疗程。治疗组予西医治疗加中医治疗。2 组患者完成 2 个疗程后继续西医基础治疗，并随访 3 个月。

1.4 疗效评价标准 临床疗效评定标准：主要观测患者神经功能缺损积分值的减少 (功能改善) 及患者总的生活能力状态，依据《中药新药临床研究指导原则》^[3]，拟定以下标准。1) 基本痊愈：神经功能缺损评分减少 90% ~ 100%，病残程度为 0 级；2) 显效：神经功能缺损评分减少 46% ~ 89%，病残程度为 1 ~ 3 级；3) 有效：神经功能缺损评分减少 18% -

45%；4) 无效：神经功能缺损评分增加或减少在 18% 以内。疗效观测：1) 安全性观测：一般体检项目，血、尿、粪常规检查，心、肝、肾功能检查，可能出现的不良反应；2) 神经系统症状体征的观测：主要根据 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准进行；3) 空腹血糖 (FBG) 及餐后 2 h 血糖 (PBG) 检测：治疗开始、结束时，治疗中每周 1 次；4) 糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测：治疗开始、结束时及结束后 3 个月各 1 次；5) 胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 检测：治疗前后；6) 颅脑 CT 或 MRI 扫描：治疗前后。

1.5 统计学处理 所有数据采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析。观察指标以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计量资料用 t 检验，计数采用 χ^2 检验， $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 2 组临床疗效比较 治疗组基本痊愈率和总有效率明显优于对照组 ($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [n (%)]

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	33	10 (30.4) **	11 (33.3)	11 (33.3)	1 (3.0)	32 (97.0) *
对照组	32	3 (9.4)	9 (28.1)	13 (40.6)	7 (21.9)	25 (78.1)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.2 2 组治疗前后神经功能缺损程度评分比较 2 组治疗后均较治疗前神经功能缺损评分比较明显下降 ($P < 0.01, P < 0.05$)，说明治疗组方与对照组药物均能有效改善神经功能缺损程度。治疗组与对照组治疗后比较，神经功能缺损程度评分下降更明显 ($P < 0.05$)，治疗组治疗前后差值与对照组比较亦有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明治疗组在改善神经功能缺损程度方面明显优于对照组。见表 2。

表 2 2 组治疗前后神经功能缺损程度评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值
治疗组	33	17.32 $\pm$ 5.88	7.62 $\pm$ 4.18 ** Δ	9.62 $\pm$ 4.08 $\blacktriangle$
对照组	32	17.53 $\pm$ 6.02	12.02 $\pm$ 5.53 *	5.43 $\pm$ 4.73

注：与同组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较， $\Delta P < 0.05$ ；与对照组前后差值比较， $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后 FBG、PBG、HbA1c 的比较 2 组治疗后分别与同组治疗前比较各指标均下降 ($P < 0.01, P < 0.05$)，说明治疗组及对照组均可显著降低 FBG、PBG、HbA1c。2 组治疗后结果比较，治疗组降低 FBG、PBG、HbA1c 的效果明显优于对照组 ($P <$

0.05)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 FBG、PBG、HbA1c 的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(33 例)		对照组(32 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG(mmol/L)	10.6±2.5	6.9±1.9*▲	10.5±2.3	8.5±2.6△
PBG(mmol/L)	13.3±3.5	8.9±1.7*▲	13.5±3.2	11.7±2.5△
HbA1c(%)	8.6±1.8	5.2±1.4*▲	8.5±1.5	6.7±1.8△

注:与同组治疗前比较,* $P<0.01$, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后血脂的比较 治疗组治疗后 TC、TG、LDL-C 明显下降,HDL-C 明显升高($P<0.05$);对照组治疗后亦有明显统计学意义($P<0.05$)。2 组患者治疗后血脂比较,治疗组降低 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C,改善患者脂肪及脂蛋白代谢,明显优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后血脂的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(33 例)		对照组(32 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC(mmol/L)	6.23±1.25	5.25±1.07*▲	6.18±1.45	5.78±1.13△
TG(mmol/L)	2.27±1.08	1.69±0.56*▲	2.18±0.92	1.98±0.79△
LDL-C(mmol/L)	3.78±0.69	3.11±0.73*▲	3.71±0.92	3.36±0.84△
HDL-C(mmol/L)	1.03±0.28	1.50±0.28*▲	1.01±0.29	1.12±0.44△

注:与同组治疗前比较,* $P<0.01$, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$ 。

2.5 治疗前后安全性观测指标比较 治疗组血、尿、粪常规和心、肝、肾功能等安全性观测指标治疗前后无明显变化,无显著统计学意义,治疗期间未出现不良反应,表明治疗组方法安全可靠。但是对照组出现局部皮疹 2 例、一过性尿尿 1 例。

3 讨论

DCI 为在动脉粥样硬化基础上形成的脑血管病变。发病机理涉及高血糖、高血压、高血脂、血液的高凝聚状态、胰岛素抵抗、自由基损伤、脑血流自动调节功能受损、动脉粥样硬化等方面。另外脑血管动脉硬化微血管病变、血管内皮功能紊乱、未代偿脑灌注压的改变,导致脑局部血流量下降,也可形成 DCI。DCI 与内皮细胞功能紊乱有关系,高糖血症、高脂血症、胰岛素抵抗均能损伤血管内皮细胞。有研究证实,糖尿病患者的脂质代谢异常通常表现为 TG 水平升高、LDL-C 水平和 HDL-C 水平的降低^[4];TC 升高可损伤血管内皮细胞,使血管内皮通透性增高^[5];脂代谢异常是血管并发症的重要因素^[6]。DCI 患者存在严重的胰岛素抵抗,可能通过形成高脂血症、使细胞表面 LDL 受体活跃、动脉壁脂肪含量增高、动脉壁增厚、使平滑肌和结缔组织细胞增生、抑制血液纤溶功能等机制导致脑血管动脉粥样

硬化。

消渴病中风的基本病机是气虚瘀血。本病多发生于消渴证后期,消渴日久阴虚燥热,阴能载气,则见气虚。气虚则帅血无力,血液瘀滞。消渴患者喜食肥甘,多挟痰浊,瘀血痰浊横窜经络、痹阻血脉,则易中风。中医学认为,消渴病中风多为本虚标实证,主要以气虚为本、瘀血为标。

YQHX 组方科学合理。该方针对气虚血瘀型 DCI 患者,以益气活血通络为治则。方中重用黄芪补益元气,推动血液在脉中运行。《医林改错》所载以黄芪为君药的补阳还五汤,已成治疗中风不遂的经方。黄芪可减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元的损伤,其作用机制可能与抑制 Apaf-1 蛋白表达有关^[7]。有文献显示,黄芪可以抑制肾脏一氧化氮的产生^[8],抑制血小板的聚集、改善微循环^[9]。赤芍、川芎活血化瘀通络,研究发现其提取成分有扩张毛细血管、降低血小板凝集、抗氧化和保护血管内皮细胞等作用。丹参活血通络、安神宁心,可扩管抗凝、改善微循环、促进纤溶,能抑制内源性胆固醇生成。丹参多酚酸 B 具有降低 TNF- α 、IL-6 分泌的作用,下调动脉粥样硬化大鼠 OX40/OX40L mRNA 水平,通过调节 OX40/OX40L 信号通路抑制动脉粥样硬化炎症免疫反应^[10]。水蛭咸苦平,专功破血化瘀通络,利于消除经络痹阻与血液运动障碍。水蛭能促使肝脏合成极低密度脂蛋白(VLDL),使脂蛋白分解增加,抑制 TC、TG 升高,调节脂质代谢,改善糖代谢,调节机体免疫功能^[11]。水蛭含水蛭素、肝素、抗血栓素,能阻止凝血酶对纤维蛋白原作用阻碍血液凝固^[12]。石菖蒲化痰开窍,其挥发油对某些神经系统的动物模型具有显著的生理活性。石菖蒲水提物(WERAT)的抗抑郁活性可能与增强 5-羟色胺神经系统的功能有关^[13]。熟地黄养血滋阴,以制肝阳上升损伤脑络。熟地黄煎剂可使血压、血清胆固醇和三酰甘油下降,且有抗氧化和抑制血栓形成的作用。地黄中的梓醇有保护神经细胞等多种作用^[14]。葛根养阴生津,能降低血浆内皮素和血小板表面活性,抑制血小板聚集和黏附,抗血栓形成,降低血液黏度,改善微循环,降低血糖,促进内皮细胞凋亡,对动脉粥样硬化治疗产生一定作用^[15]。现代药理实验证明,黄芪、川芎、丹参、水蛭等均具有改善血流变的作用。诸药合用,随证加减,共奏益气活血通络之功效。YQHX 能有效改善 DCI 临床症状。治疗组临床基本痊愈率 30.4%,总有效率为 97.0%,明显优于对照组血塞通注射液。YQHX 可明显改善 DCI 患者

气虚血瘀症状,疗效显著高于对照组;对语謇、活动不利等中风中经络也有较好的疗效,积分高于对照组,随着进一步继续治疗和随访观察,均有更好的恢复。YQHX 能较好恢复缺损的神经功能。治疗后治疗组与对照组比较,治疗组神经功能缺损程度评分下降更明显,说明治疗组在改善神经功能缺损程度方面明显优于对照组。可能与其改善微循环、抑制血栓形成、降低血浆内皮素和血液黏度、保护内皮细胞、调节血管舒缩等作用有关。YQHX 能有效地降糖降脂。长期高血糖、高血脂是形成 DCI 的重要原因,也是脑梗死病情加重的原因。治疗组降低 FBG、PBG、HbA1c 的效果明显优于对照组($P < 0.05$),表明 YQHX 可改善 DCI 患者血糖和胰岛素抵抗,提高患者胰岛素敏感性。治疗组降低 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C,改善患者脂肪及脂蛋白代谢,明显优于对照组($P < 0.05$),表明 YQHX 方可降低高胆固醇、高三酰甘油,有效纠正 DCI 患者脂代谢紊乱,控制脂代谢紊乱对组织器官造成的多方面损害,对防止患者动脉粥样硬化加重有一定作用。对照组临床基本痊愈率 9.4%,总有效率为 78.1%。血塞通注射液也具有抗脑缺血改善微循环、降血脂、抗自由基损伤作用。实验证明血塞通注射液能改善多发性脑梗死大鼠的脑水肿,促进脑软化灶的胶质细胞反应,加速软化灶的吸收和机化,可使海马区神经元病变减轻。但是疗效不及治疗组。

研究表明益气活血法能改善 DCI 患者的临床症状及中医证候,改善临床神经功能缺损程度,调节其糖脂代谢(治疗后 TC、TG 明显下降, HDL-C 明显升高),以扶正治本为主,兼以祛邪治标,不仅能够改善老年 DCI 患者气虚的本质,还能祛除由持续高血糖所导致的瘀血(血液流变学改变)和痰浊(高血脂)等病理产物。其作用机制可能有以下四个方面:1)改善脑血管功能,维持和促进脑循环的平衡及侧枝循环供血,使病灶区及邻近缺血区得到充足的血供,防止神经细胞进一步缺血坏死及促进神经功能的恢复。2)扩血管,改善微循环,降低血浆黏度及血纤维蛋白原含量,改善血液流变性和黏滞状态等。3)促进内皮细胞分泌舒张性因子 NO,减少血管收缩因子 ET-1 的分泌,促进纤溶功能,抑制与炎症反应相关的细胞黏附过程,从而改善 DCI 的血管损伤。4)脑缺血再灌注可以诱导脑组织 ET-1 基因的异常表达,加重脑损伤, YQHX 方可在一定程度上下调脑

缺血诱导的 ET-1 基因的表达,可能也是其防治 DCI 的主要作用机制之一。

探讨老年 DCI 患者的发病机制和治疗方法,提高患者的生存质量,具有较大的社会意义。本研究对象一般无意识障碍,治疗组口服给药方便,并可随证加减。而对照组中药静脉给药,对其制剂要求较高,且处方成份固定,使用范围局限。益气活血法可控制血糖血脂、改善脑循环、加速血肿吸收、激活脑细胞、促进神经功能的恢复,为防治老年 2 型 DCI 提供了新的方法,不良反应小,可供临床参考。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版,北京:人民卫生出版社,2010: 778-779.
- [2] 凌锡森,王行宽,陈大舜. 中西医结合内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:816-823.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:99-104,233-237.
- [4] 刘新民,齐今吾,杨晓凤,等. 内分泌疾病鉴别诊断与治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2009:518.
- [5] 王少华. 阿托伐他汀联合降脂通络软胶囊治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的效果观察[J]. 中国医药,2012,7(11):1371.
- [6] 吴淑馨,孙宏峰,龙泓竹,等. 益气养阴散结中药方对 KKAY 糖尿病小鼠脂代谢的影响[J]. 世界中医药,2014,9(6):781-783.
- [7] Liu Rui, Gao Weijuan, Qian Tao, et al. The Effects of Astragalus Injection on the Morphology and Expression of Apaf-1 in Hippocampal Neurons after Cerebral Ischemia Reperfusion in Rats[J]. Tianjin Medical Journal, 2013, 41(12):1177-1179.
- [8] 李红,董凤芹,童钟. 2 型糖尿病患者血尿一氧化氮和 cGMP 水平的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2000,16(4):262-263.
- [9] 汪睿,吴坚. 金芪降糖片与保护血管内皮、糖尿病肾病及胰岛素抵抗相关研究进展[J]. 世界中医药,2014,9(2):261-263.
- [10] 陈昕琳,章怡祎,顾仁樾. 丹参多酚酸 B 对动脉粥样硬化大鼠 OX40/OX40L 免疫通路研究[J]. 陕西中医,2012,33(6):758-761.
- [11] 程世平,查艳,袁静. 水蛭对老年慢性肾衰竭患者血液流变性及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(16):4072-4073.
- [12] 熊向东. 银杏叶注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国医药,2012,7(1):48.
- [13] 李腾飞,孙秀萍,高江晖,等. 石菖蒲水提物对获得性无助模型的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):132-135.
- [14] 郭琳,苗明三. 生地黄黄的化学、药理与应用特点[J]. 中医学报,2014,29(3):375-377.
- [15] 赵君玖,魏群,毕红征,等. 葛根素对兔血管内皮细胞凋亡及凋亡基因 GRP78 表达水平的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(5):1177-1179.