

经方补阳还五汤对神经功能缺失影响的一种药理学评价方法

白雪松¹ 蔡光先² 尹天雷²

(1 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁省沈阳市皇姑区北陵大街 33 号, 110032; 2 湖南省中医药研究院)

摘要 目的: 观察补阳还五汤对脑梗死动物模型大鼠神经损伤严重度评分(NSS)的影响。方法: 采用线栓法复制大脑中动脉梗死动物模型, 实验动物随机分为模型组、补阳还五汤组, 每组 10 只, 另取 10 只同批次的动物作为空白对照组。在造模 2 周后开始给药, 共给药 6 周。并在给药前, 给药后 2、4、6 周进行神经损伤严重度评分。结果: 动物造模后出现一侧的感觉、运动、反射等神经功能障碍, 造模动物(模型组、补阳还五汤组)NSS 评分下降(与空白组比较 $P < 0.01$), 并随时间发展, 有一定的恢复(模型组各时点比较 $P < 0.01$)。补阳还五汤能促进神经缺失的康复(与模型组各时点比较, $P < 0.01$ 或 < 0.05)。结论: 补阳还五汤具有改善脑梗死模型大鼠神经损伤严重度评分的作用。

关键词 补阳还五汤; 神经损伤严重度评分; 中药药理学

A pharmacology method to estimate effect of Buyang Huanwu Decoction on neurologic deficits of MCAo Model Rat

Bai xuesong¹, Cai guangxian², Yin tianlei²

(1. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Add.: No. 33, Beiling Road, Huanggu District, Shenyang, Liaoning Province, Post code: 110032; 2. Hunan Institute of Chinese Medicine)

Abstract Objective: To observe effect of Buyang huanwu Decoction on Neurological Severity Score(NSS) of MCAo model rat. **Methods:** MCAo rat models were reproduced by Intraluminal Suture. Twenty survivals were classified into two groups after 2 weeks: model group ($n = 10$) and Buyang Huanwu Decoction group ($n = 10$), in comparison with other ten normal rats. Each rat was scored by NSS at baseline, week2, week4, and week6. **Results:** Model rats showed neurologic deficits and decreased NSS scores compared with normal rats ($P < 0.01$). The neurologic deficits showed certain degree of spontaneous recovery. The score of Buyang Huanwu Decoction group were significantly higher than those of model group at different time points ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** Buyang Huanwu Decoction can improve Neurological Severity Score in MCAo model rats.

Key Words Buyang Huanwu Decoction; Neurological Severity Score(NSS); Pharmacology of Traditional Chinese Medicine

中风是一种常见的临床疾病。按照世界卫生组织心血管病趋势及其决定因素监测方案(WHO-MONICA)进行的心血管患者群监测结果表明: 我国各地人群卒中事件发病率及死亡率与国际相比属较高水平^[1]。近年来脑卒中发病率呈上升趋势而死亡率却呈下降趋势^[2]。测算结果显示, 25 岁以上人群因脑血管疾病而损失的能力丧失调整生存年(DALYs)在 2000 年为 12.51 DALYs/千人口。在 2000 年, 缺血性脑卒中的疾病经济负担为 126 亿元~196 亿元^[3]。如何提高脑血管病在恢复期的治愈率, 已成为国内外医学研究的重点课题。补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》, 是临床治疗中风后遗症的经典方剂, 有很好的疗效, 文献报道总有效率为 90% 以上^[4-7], 并能减少后遗症的发生^[8]。本实验综合评价了动物模型感觉、运动等多种神经功能缺失恢复情况, 并探讨了补阳还五汤对中风后遗症期神经功能缺失的治疗效应。

1 材料与方法

1.1 实验药物 处方由黄芪 120g、当归尾 6g、川芎 3g、红花 3g、赤芍 4.5g、桃仁 3g、地龙 3g 组成, 由湖南

省超微工程技术中心提供, 浓度为 0.78g/mL。

1.2 实验器材与试剂 手术器材、电凝器(上海沪通电子有限公司, GD350-S1 型)、水合氯醛(五联化工厂提供, 批号: w20051122)、肝素钠注射液(上海生物化学制药厂提供, 批号: 005006)。

1.3 实验动物 SD 大鼠, 单一雄性, 体重 280 ± 20 g。由上海希普尔-必凯试验动物有限公司提供[许可证编号: SCXK(沪)2003-0002]。

1.4 造模方法 大鼠以 10% 水合氯醛 300mg/kg 腹腔注射麻醉。颈正中切口, 分离暴露右颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉, 颈外动脉远心端打一活结, 于活结外凝断, 在颈外动脉剪一小口, 将栓线插入, 向颅底轻轻推送, 约 21mm 左右感觉到轻微阻力, 再轻轻回抽约 2mm 左右, 固定。缺血损伤后 1h, 将栓线抽回至颈外动脉, 形成缺血再灌注。动物清醒 24h 后, 以 Zea Longa 评分标准^[9]初步评价动物造模情况, 剔除 0 分和 4 分动物。具体的评分标准: 0 分, 无神经功能障碍; 1 分, 左侧前爪不能完全伸展, 轻度神经功能障碍; 2 分, 行走时大鼠向左侧(瘫痪侧)转圈, 中度神经功能缺

失;3分,行走时大鼠身体向左侧(瘫痪侧)倾倒,重度神经系统功能缺失;4分,不能自行行走,有意识丧失。

1.5 分组及给药方法 术后 Zea Longa 评分剔除后,动物存活超过 14 天者可纳入实验,舍去状态极差的动物,最终纳入大鼠 20 只,随机分成模型组、补阳还五汤组(以下简称治疗组),每组 10 只。另取 10 只同批次的动物作为空白对照组。实验动物分早晚 2 次给药,药物按人与动物体表面积折算。治疗组每只每次灌胃传统煎剂 2mL,相当于成人每日剂量为 142.5g;模型组与空白组各灌胃 2mL 自来水。

1.6 神经损伤严重程度评分(Neurological Severity Score, NSS)方法 参考文献^[10]的方法,通过一系列的行为学测试来获得更详细的神经学判定。主要包括运动能力和感觉情况等一系列 10 个测试项目。21 分是试验鼠能达到的最高分,即正常大鼠得分。实验动物手术前每日抚摸若干次,建立良好的反射,适应神经行为学评分测试,使给药前基线平稳。1)爪放置:动物在长凳的边缘纵向抓握,每爪依次放在凳子的边缘。每只成功放置到凳子上的爪积 1 分。2)翻正反射:动物仰卧放在手掌,如果能翻过来积 1 分。3)单杠测试:前肢放在有棱的棒上,积分情况如下:3 分,两后肢向上隆起到棒上;2 分,一后肢向上隆起到棒上;1 分,动物吊着;0 分,动物掉下来。4)倾斜平台:动物面向下放置 45°斜面,积分情况如下:3 分,15s 内动物转身,使头向上;2 分,16~30s 内转身;1 分,转身花费时间超过 30s;0 分,掉下来或还保持指头向下方向。5)旋转:拿着动物尾巴根部,然后顺时针旋转,再逆时针旋转,动物应该向旋转对侧方向转圈,每侧积 1 分。6)前爪视觉范围:动物能在轻拿,使其位置到达长凳边缘,每成功前肢放置积 1 分。7)转圈:1 分,不转圈;0 分,转圈。8)对侧反射:0 分,反射;1 分,不反射。9)活动能力:2 分,正常活动能力;1 分,摇摆、不稳;0 分,不能活动。10)一般条件:2 分,正常(皮毛光泽,警觉,自由走动);1 分,不整洁(皮毛脏、驼背姿势、好斗);0 分,瘦弱,软弱,肌肉紧张性下降。

1.7 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,满足正态性与方差齐性,以析因设计方差分析检验 NSS 评分时间与组间效应,以 Dunnett-t 检验对多组与一组数据差别进行比较。如果数据不满足方差分析条件,则以秩和检验进行分析。

2 结果

2.1 一般情况 造模后大鼠精神萎靡,喜卧少动,易激惹;体重下降,皮毛枯槁无光泽,竖毛,并有掉毛现象;部分有呃逆,流涎,稀便。出现不同程度的神经缺

失表现,表现为左侧肢体运动和感觉的缺失。这些表现可持续到实验结束。

2.2 行为学测试结果 NSS 评分总体结果见表 1、表 2。

表 1 NSS 评分结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	2 周	4 周	6 周	F	P
空白组	10	19.10±0.87	19.00±1.15	18.90±0.87	19.30±1.41	0.24	0.87
模型组	10	7.60±1.42**	10.60±1.17**	12.90±3.98**	13.90±2.46**	12.33	<0.01
治疗组	10	7.90±1.59**	13.10±2.68**	16.00±2.44* Δ	16.96±1.96* Δ	33.50	<0.01

注:与空白组比,** $P < 0.01$,0.01 < * $P < 0.05$;与模型组比, Δ $P < 0.01$,0.01 < $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 NSS 评分结果统计检验(n=10)

	自由度	F	P
析因分析(总)	11	F=44.36	$P < 0.01$
组间	2	F=156.34	$P < 0.01$
时间	3	F=37.81	$P < 0.01$
组间时间交互	6	F=10.31	$P < 0.01$

统计结果显示,NSS 评分时间和组间差异具有统计学意义,并且时间与组间具有交互作用,提示 NSS 评分恢复情况受组间和时间 2 种因素影响,可以说随着时间延长,NSS 评分有恢复的趋势。具体不同时间点组间比较结果,各时间点模型组和治疗组 NSS 评分与空白组比较均有统计学意义,而治疗组与模型组比较,在给药后 2、4、6 周 NSS 评分差别有统计学意义,可以说治疗组能改善模型动物神经缺失症状。

3 讨论

大脑支配调控机体的感觉、运动等多种生命活动。如果脑的血流供应发生障碍,导致供血区域缺血性损伤,导致运动、感觉、反射等功能缺损。实验研究常采用阻塞大脑中动脉来复制局灶性脑梗死动物模型。动物常表现为神经功能缺失:如对侧肢体,特别是前肢运动功能障碍,对侧感觉功能障碍,反射协调障碍等。对于这些表现,最常用的评测方法是一些简单的分级方法如 Zea Longa 评分方法来进行神经学判定^[9]。这些方法往往比较粗糙,无法体现模型感觉、运动、平衡协调等功能的全部变化。目前已经有不同的研究者根据需要开发了一系列方法更敏感精确的方法评测这种功能损伤。这些包括肢体放置、横木行走、网屏行走、旋转试验、粘性标签粘贴测试、楼梯测试等^[11-12]。对于中风模型理想的功能结果测试应该是对于各种功能损伤敏感,能检测到慢性长期功能不足,不会因为重复测量过分影响,并且对损伤是有针对性的。但是测试选择一直是争论相当多的论题,关于哪个实验该被选择以及最少的测试数目是多少仍没有一致意见。如果大量动物被检测,就会受时间和资金限制。神经损伤严

重程度评分综合了运动、感觉、反射、整体情况以及感觉运动整合等能力,从一定程度上弥补了单一测试的缺点。

中风多发于中老年人,大部分存活患者留有不同程度的后遗症。究其病因病机多为气虚血瘀,其病性多为本虚标实、虚实夹杂。王清任创制补阳还五汤,以黄芪四两补气为君,伍以活血化瘀药为辅,以补气活血立法治疗本病,是临床上治疗中风后遗症的经典方剂,疗效确切,在本实验中能明显提高 NSS 评分,改善神经缺失症状,从中药药理学角度论证了其疗效。

参考文献

- [1] 吴兆苏,姚崇华,赵冬.我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究.中华流行病学杂志,2003,24(3):236-239.
- [2] 黄茂盛,洪震,曾军,等.90年代上海社区脑卒中发病率、死亡率及其危险因素动态分析.中华流行病学杂志,2001,22(3):198-201.
- [3] 胡善联,龚向光.中国缺血性脑卒中的疾病经济负担.中国卫生经济,2003,22(12):18-20.
- [4] 周正芳.补阳还五汤加味治疗中风后遗症50例.实用中医内科杂志,2005,19(2):153.

- [5] 罗卫东,李力.补阳还五汤治疗中风后遗症150例疗效观察.中医药学报,2005,33(5):49.
- [6] 周勇军.补阳还五汤加味治疗中风康复45例观察.时珍国医国药,2006,17(2):250.
- [7] 刘永平,曾玲,曾祥碧.补阳还五汤加针刺治疗脑梗死恢复期临床观察.四川中医,2003,21(11):37-39.
- [8] 樊春燕,杨军.补阳还五汤加味治疗脑血管病恢复期及后遗症期114例.陕西中医,2005,26(7):669-670.
- [9] Zea Longa EL, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke, 1989, 20:84-91.
- [10] A. J. Hunter, J. Hatcher, D. Virley, et al. Functional assessments in mice and rats after focal stroke. Neuropharmacology, 39(2000):806-816.
- [11] M. Josh Hasbani, Suzanne M. Underhill, et al. Synapse Loss and Regeneration: A Mechanism for Functional Decline and Recovery after Cerebral Ischemia. THE Neuroscientist, 2002, 6(2):110-119.
- [12] Barbay S, Plautz EP, Friel KM, et al. Delayed rehabilitative training following a small ischemic infarct in nonhuman primate primary motor cortex (M1). Soc Neurosci Abstr, 2001, 27:931-934.

(2011-03-17 收稿)◎

自拟生肌粉用于肛瘘术后换药70例

缙美玉 王志华

(新疆乌鲁木齐市中医医院肛肠科, 830000)

关键词 肛瘘术后/中医药疗法; @ 生肌粉

我科将生肌粉用于肛瘘术后换药,并与常规换药做比较观察,发现生肌粉能够促进伤口愈合,缩短疗程,现报道如下。

1 临床资料

选择2010-2011年在我科住院的肛瘘手术患者140例,其中男116例,女24例;年龄1~70岁。随机分为治疗组和对照组,2组患者的病情、年龄、病程均具有可比性。2组患者在同等条件下做如下观察:1)术后2、5、10天创面分泌物量的变化;2)创面的大小及深浅情况;3)创面愈合天数。

2 用药方法

治疗组术后创面用碘伏棉球消毒,露出新鲜创面,用喉头喷雾器将生肌粉均匀喷撒在创面,油纱条压迫引流,外用无菌敷料覆盖,胶布固定,每日1次,至疮口愈合。对照组以油纱条压迫引流,每日1次,余同治疗组。将2组疗效进行 χ^2 检验。

3 结果

治疗组70例,分别在2、5天观察伤口分泌物量,明显少于对照组,10天时分分泌物基本消失,创面逐渐缩小,变浅,且创面新鲜,肉芽组织生长良好,无水肿及过

度生长现象,无假性愈合。平均愈合天数20天。对照组70例,分别在2、5天观察创面分泌物量明显多于治疗组,10天时有大量分泌物46例,有少数分泌物10例,无分泌物14例。肉芽组织生长良好14例。平均愈合天数33天。经统计学分析,其差异显著($P < 0.05$)。

4 治疗体会

肛瘘术后创口形成放射性创面,创口必须从创面基底部开始生长,术后换药为治疗的关键环节,换药的重点是清热解毒,祛毒生新。自拟生肌粉的主要成分为天然牛黄、麝香、冰片、升丹、熊胆、血竭、珍珠母等,具有清热解毒,消痈止痛,祛腐收敛生肌的作用。中医学将促进伤口愈合的作用分为清热解毒,祛腐提脓,生肌收口几个步骤,现代医学认为手术创面的愈合分创面渗出期,肉芽组织增生期,瘢痕形成期,自拟生肌粉正是针对以上3个创面恢复阶段,用中草药配制,取其具有清热解毒排脓,祛腐生肌收口的功效,选用合适药物作用与创伤修复的不同阶段,发挥其最佳作用。通过临床观察,自拟生肌粉用于肛瘘术后换药,可加速术后创面的愈合。

(2011-05-11 收稿)◎