

益气化瘀经验汤剂联合血塞通粉针治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者的临床研究

孙彩丽 张璐璐 杨旭 张艳 张红涛

(青岛市市立医院, 青岛, 266011)

摘要 目的:观察益气化瘀经验汤剂联合血塞通粉针治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者的临床疗效,并探讨其对患者神经功能改善、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平的影响。方法:选取就诊于我院的气虚血瘀证缺血性脑卒中患者116例,按照随机数字表法分为对照组和观察组各58例。对照组患者给予依达拉奉注射液静脉滴注;观察组患者则给予益气化瘀经验汤剂内服联合血塞通粉针治疗,2组均连续用药4周。评价2组治疗的临床效果,采用神经功能评分量表(NIHSS)评价神经功能缺损程度,监测治疗前后患者血液流变改善情况,检测血清MMP-9、SOD、MDA水平的变化。结果:观察组的有效率91.3%高于对照组的75.9%($P < 0.05$);观察组患者经治疗后的神经功能改善优于对照组,其NIHSS与对照组相比显著降低($P < 0.05$);观察组患者的脑血管微循环改善优于对照组,其血液流变学各指标显著低于对照组患者($P < 0.05$);观察组患者经治疗后MMP-9、MDA水平显著下降,而SOD水平则显著升高,变化程度较对照组更为明显($P < 0.05$)。结论:益气化瘀经验汤剂联合血塞通粉针治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者疗效肯定,其能显著提高患者的神经功能,改善脑血管微循环,其机制与药物的协同作用可调控MMP-9、SOD、MDA等因子水平有一定相关性。

关键词 缺血性脑卒中;气虚血瘀证;益气化瘀经验汤剂;血塞通粉针;神经功能;MMP-9;SOD;MDA

Clinical Research on Influence of Neurologic Improvement, MMP-9, SOD and MDA Levels for Treating Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome Ischemic Stroke Patients with Yiqihuayu Decoction and Sanqi Panax Notoginseng Injection

Sun Caili, Zhang Lulu, Yang Xu, Zhang Yan, Zhang Hongtao

(Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy in the treatment of qi deficiency and blood stasis syndrome ischemic stroke patients with Qi-Tonifying and Stasis-Removing Decoction and sanqi panax notoginseng for injection, and explore the influence of neurologic improvement, MMP-9, SOD and MDA levels. **Methods:** A total of 116 patients were randomly divided into control group with 58 cases and observation group with 58 cases. Patients in the control group were treated with edaravone injection for intravenous drip, while patients in the observation group were treated with Qi-Tonifying and Stasis-Removing Decoction and sanqi panax notoginseng for injection, the treatment lasted for 4 weeks. The clinical effect, the patients' degree of nerve function defect, the change of hemorheology, MMP-9, SOD and MDA levels were detected. **Results:** The effective rate of patients in the observation group was 91.3%, which was higher than that of the control group 75.9% ($P < 0.05$); The improvement of nerve function for the patients in the observation group was better than that of the control group after treatment, and the NIHSS scores were lower than that of the control group ($P < 0.05$); The improvement of cerebral microcirculation for the patients in the observation group was better than that of the control group after treatment, and the blood rheology indicators were lower than that of the control group ($P < 0.05$); The MMP-9 and MDA levels of the observation group were lower than the control group after treatment, while the SOD activity was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy has good effect, for its improvement in patients' nerve function and cerebral microcirculation. The mechanism may be associated with regulating the levels of MMP-9, SOD and MDA.

Key Words Ischemic stroke; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Qi-Tonifying and Stasis-Removing Decoction; Sanqi Panax Notoginseng Injection; Nerve function; MMP-9; SOD; MDA

中图分类号:R242;R256 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.017

基金项目:山东省中医药科技发展计划(编号:2013-212)

作者简介:孙彩丽(1985.08—),女,本科学历,E-mail:scaili99@sina.com

通信作者:张红涛(1984.02—),女,本科学历,E-mail:tomyzht@163.com

缺血性脑卒中是临床上脑卒中的常见类型之一,患者多起病急促,出现局灶性神经功能缺损,而抑制再灌注损伤、控制氧自由基含量是近年来临床上抗缺血性脑损伤时神经保护研究的热点^[1]。近年来,中医学在治疗急性脑血管病方面显现出了其独特的魅力,在临床治疗方面积累了丰富的经验。单味中药、针灸、中药复方等用于治疗脑缺血均表现出良好的效果^[2]。本次研究笔者以益气化痰经验汤剂联合血塞通粉针对气虚血瘀证缺血性脑卒中患者进行治疗,探讨其临床效果及可能的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年5月至2015年7月就诊于我院的缺血性脑卒中患者116例为研究对象,患者均签署知情同意书,参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[3]、《中药新药临床研究指导原则》^[4]确诊。患者多起病急促,出现局灶性神经功能缺损,脑CT或MRI排除脑出血和其他病变,脑CT或MRI有责任梗死病灶。主要表现为半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩或不语,感觉减退或消失,伴有面色苍白,气短乏力,自汗出,舌质暗淡,舌苔白腻或有齿痕,脉沉细,中医辨证为气虚血瘀之证。按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组患者58例,男32例,女26例;年龄45~75岁,平均年龄(64.2±3.5)岁;病程2~24h,平均发病时间(4.5±1.4)h;双侧动脉粥样硬化者33例,单侧者25例;伴有糖尿病患者33例,伴有高血压者有37例;观察组患者58例,男34例,女24例;年龄45~75岁,平均年龄(63.5±3.2)岁;病程1~24h,平均发病时间(4.7±1.3)h;双侧动脉粥样硬化者35例,单侧者23例;伴有糖尿病患者30例,伴有高血压者有36例;2组患者的一般资料经SPSS 20.0分析,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除依从性差、药物耐受性差、资料不全、精神病、痴呆、神志不清的患者;排除出血性脑卒中患者;排除伴有重度颅脑感染的患者;排除合并有脑外伤、脑肿瘤、心肺、肝肾等器质性病变、造血系统、内分泌、免疫功能严重障碍的患者;排除合并有药物禁忌证的患者。

1.2 治疗方法 2组患者均给予吸氧、降糖、降颅内压、降脂、脱水、营养支持、抗感染等常规治疗。对照组患者在此基础上给予依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司生产,国药准字H20031342)一次30mg加入适量生理盐水中稀释后静脉滴注,30min内滴完,2次/d,连续用药4周。观察组患者则给予益气化痰经验汤剂内服联合血塞通粉针治疗,

方药组成如下:炙黄芪20g,炒党参15g,红景天9g,黄芩15g,栀子12g,天麻9g,丹参15g,厚朴15g,甘草6g。1剂/d,去渣取汁,水煎服。血塞通粉针(昆明制药集团股份有限公司生产,国药准字Z20026438)一次400mg以5%葡萄糖注射液250mL稀释后缓慢滴注,1次/d,连续用药4周。

1.3 观察指标 1)采用神经功能评分量表(NIHSS)^[5]评价治疗前、治疗1周、治疗2周、治疗3周、治疗4周的神经功能缺损程度变化。2)采用血液流变学检测仪检测全血高、低切黏度、红细胞压积、血浆黏度、纤维蛋白原等血液流变学指标变化。3)治疗前后抽取肘静脉血3mL,肝素抗凝,3000r/min离心后留取血清,保存于-80℃冰箱待验,用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平变化,用化学比色法监测治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平变化,试剂盒由南京建成生物有限公司提供,操作严格按照说明书进行。

1.4 疗效标准 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[5]评价。痊愈:经治疗后NIHSS评分显著减少 $\geq 90\%$;显效:NIHSS减少介于40%至89%;进步:NIHSS评分减少介于18%至39%;无效:NIHSS评分未见明显变化,甚则升高。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 则说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组缺血性脑卒中患者临床疗效比较 观察组的有效率91.3%高于对照组的75.9%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组缺血性脑卒中患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率(%)
观察组	58	30	15	8	5	91.3*
对照组	58	17	13	14	14	75.9

注:与对照组比较, $\chi^2=5.098$,* $P=0.043<0.05$ 。

2.2 2组缺血性脑卒中患者神经功能NIHSS评分比较 观察组患者经治疗后的神经功能改善优于对照组,其NIHSS在治疗2周后与对照组相比显著降低($P<0.05$)。见表2。

2.3 2组缺血性脑卒中患者血液流变学指标比较 观察组患者的脑血管微循环改善优于对照组,其血液流变学各指标显著低于对照组患者($P<0.05$)。见表3。

表2 2组缺血性脑卒中患者神经功能NIHSS评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗1周	治疗后2周	治疗3周	治疗4周
观察组	58	18.35 ± 5.74	15.43 ± 4.81	10.20 ± 3.93	8.45 ± 3.12	4.63 ± 1.34
对照组	58	18.21 ± 5.68	16.17 ± 5.05	13.26 ± 4.59	12.16 ± 3.77	10.96 ± 2.23
<i>t</i>		13.325	9.316	11.351	7.274	5.260
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 2组缺血性脑卒中患者血液流变学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全血高切黏度 (mPa/s)	全血低切黏度 (mPa/s)	红细胞压积 (%)	血浆黏度 (mPa/s)	纤维蛋白原 (g/L)
观察组	58	治疗前	6.26 ± 1.42	20.76 ± 3.62	61.53 ± 6.26	1.84 ± 0.43	4.74 ± 0.69
		治疗后	4.21 ± 0.83* [△]	16.25 ± 1.45* [△]	43.12 ± 4.39* [△]	1.30 ± 0.28* [△]	3.15 ± 0.33* [△]
对照组	58	治疗前	6.23 ± 1.37	20.59 ± 3.56	61.36 ± 6.16	1.85 ± 0.45	4.82 ± 0.65
		治疗后	5.15 ± 1.24*	18.64 ± 2.37*	50.24 ± 5.92*	1.56 ± 0.30*	3.76 ± 0.42*

注:同组比较,**P*<0.05;组间比较,[△]*P*<0.05。

2.4 2组缺血性脑卒中患者MMP-9、SOD、MDA水平变化对比 观察组患者经治疗后MMP-9、MDA水平显著下降,而SOD水平则显著升高,变化程度较对照组更为明显(*P*<0.05)。见表4。

表4 2组缺血性脑卒中患者MMP-9、SOD、MDA水平变化对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MMP-9(ng/mL)	SOD(μmol/L)	MAD(μmol/L)
观察组	58	治疗前	46.75 ± 7.84	94.26 ± 17.52	6.30 ± 1.23
		治疗后	22.51 ± 4.36* [△]	127.84 ± 19.45* [△]	5.32 ± 0.74* [△]
对照组	58	治疗前	46.68 ± 7.75	95.02 ± 18.13	6.27 ± 1.20
		治疗后	29.32 ± 5.47*	114.16 ± 16.59*	5.84 ± 1.15*

注:同组比较,**P*<0.05;组间比较,[△]*P*<0.05。

3 讨论

作为临床上常见的急性脑血管疾病,神经细胞损伤是脑缺血所致的神经功能缺损的根本原因。现代医学研究认为,脑缺血/再灌注时会大量产生自由基,引起脑组织氧化损伤,产生MDA,MDA是脂质氧化损伤敏感的指标,其血清水平在脑卒中发病初期与临床症状的严重程度密切相关,是氧自由基的代谢状况及脑组织受自由基损伤程度的间接反映^[6]。SOD是体内重要的自由基清除酶,是机体内重要的抗氧化物质,可直接清除自由基,保护机体免受自由基的攻击,从而免受氧化应激损伤,其水平变化是机体对自由基清除能力的重要反映^[7]。而MMP-9水平变化则与病灶大小有一定的相关性,是病情进展的重要反映^[8]。本次研究结果进一步证实,3者水平变化与缺血性脑卒中患者病情发展密切相关,其可作为临床上作为判定神经功能缺损程度的重要指标。另一方面,采用益气化痰经验汤剂联合血塞通粉针治疗的患者其经治疗后MMP-9、MDA水平显著下降,而SOD水平则显著升高,说明2者协同作用可显著增加脑血管血流量,控制氧自

由基含量、抑制再灌注损伤,从而保护缺血脑细胞,这是2者起效的主要作用机制之一。

中医学认为,缺血性脑卒中属于“中风”的范畴,其病机为本虚标实之证,多以气虚为本,以血瘀为标。患者多因素体禀赋不足、年老体弱、劳倦内伤等导致气血渐虚,运行不畅而瘀阻脑络,引起脑脉失养,发为卒中。正如王清任《医林改错》中言半身不遂曰:“亏损元气,是其本源”,又曰:“元气即虚,必不能达于血管,血管无气,必停留致瘀。”故而气虚血瘀是缺血性脑卒中的关键病机。临床治之须兼顾标本,重在益气活血。近年来临床研究证实,中医药能够有效提高脑缺血后神经干细胞、神经营养因子和突触素等有利于神经再生因素的表达,为神经再生提供有利的微环境,从而促进脑缺血损伤后神经的修复^[9]。笔者所用血塞通粉针是以三七总皂苷为主要成分的中成药制剂,现代医学研究认为,三七多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤具有一定的保护作用,该保护作用与其提高脑组织抗氧化能力、抑制炎症反应因子的过度产生有关^[10]。而自拟益气化痰经验汤剂组方中炙黄芪主入脾肺,功可大补气血,使气血生化有源,鼓舞气机,上行濡养脑窍;现代医学研究认为,黄芪甲苷和三七的有效成分配伍具有增强其抗脑缺血/再灌注后氧化应激损伤的作用^[11]。党参助黄芪补气养血,其多糖具有抗氧化、增强免疫力等药理作用,其能通过减轻氧化应激及抑制自噬基因Beclin-1表达而对脑缺血再灌注损伤产生保护作用^[12-13]。红景天功可补气清肺、益智养心、收涩止血、散瘀消肿;现代医学认为,红景天苷可诱导脑组织中HIF-1的表达,增加糖酵解酶的水平,加强脑组织对缺血再灌注损伤的抵抗^[14]。黄芩重在清热

利湿、解毒泄热,现代研究证实黄芩苷可能通过抑制细胞凋亡、减少自由基损伤、抑制炎症反应等途径对脑缺血再灌注损伤起到保护作用^[15]。栀子性味苦寒,功可泻火除烦、清利湿热、凉血解毒。近年来研究证实,栀子的有效成分栀子苷等主要通过保护血管内皮细胞、促进细胞生长、抗炎、抗氧化应激等方式抗脑缺血及缺血再灌注损伤^[16]。天麻主入肝经,重在息风止痉,其天麻素能通过抗炎抗氧化效应对缺血性脑卒中发挥一定的改善作用^[17],如可能通过上调海马 DCX 的表达水平,调节海马神经发生,进而对缺血性脑卒中后再灌注发挥神经保护作用^[18]。丹参重在养血活血,其有效成分多酚酸能够减轻脑缺血再灌注损伤大鼠血清及脑组织炎症反应因子反应,减缓再灌注脑损伤^[19]。厚朴可降逆下气、燥湿化痰,其有效成分和厚朴酚能够通过抗氧化、抑制脂质过氧化、抑制中性粒细胞浸润、抗炎等作用增加脑血流量,达到抗局部脑缺血再灌注损伤的效果^[20]。甘草调和诸药。多药配伍,组方严谨,标本兼顾,共奏益气养血、活络开窍之功。

综上所述,益气化痰经验汤剂联合血塞通粉针治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者疗效肯定,其能显著提高患者的神经功能,改善脑血管微循环,其机制与药物的协同作用可通过调控 MMP-9、SOD、MDA 等因子水平而清除自由基、抑制再灌注损伤,从而保护缺血脑细胞有一定相关性,值得临床深入探讨。

参考文献

- [1] 王晓平,倪京满. 脑缺血再灌注损伤的研究及药物治疗进展[J]. 中国新药杂志,2016,25(6):660-662.
- [2] 李峰,蔡光先. 脑缺血后神经再生及其治疗的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(2):578.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[S]. 中国全科医学,2011,14(12B):4013.
- [4] 郑筱萸. 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,2002:236.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[S]. 中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [6] MOON GJ, KIM SJ, CHO YH, et al. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease[J]. J Clin Neurol, 2014, 10(2):140-147.
- [7] 张斯萌, 王文, 黄丹, 等. 急性脑卒中患者血清氧化应激指标测定及临床意义[J]. 微循环杂志, 2012, 22(4):42-43.
- [8] 刘长海. 血清 MMP-9、Hs-CRP 检测在缺血性脑卒中患者中的意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(2):35-37.
- [9] 张高迎, 唐巍. 中医药对脑缺血后神经再生的调控作用[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(10):1360-1361.
- [10] 李世英, 谢云亮, 于忠慧. 三七多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(11):997.
- [11] 黄小平, 邓常清, 邱咏园, 等. 黄芪甲苷和三七的三种有效成分配伍对小鼠脑缺血/再灌注后氧化应激和 Nrf2/HO-1 途径的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(11):1596-1601.
- [12] 陈文彬, 唐瑛, 刘李娜, 等. 党参多糖对大鼠脑缺血再灌注脑组织氧自由基和 Beclin-1 表达的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(12):886-889.
- [13] Shrode CW, Macdonough P, Gaidhane M, et al. Multimodality endoscopic treatment of pancreatic duct disruption with stenting and pseudocyst drainage: how efficacious is it[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(2):129-133.
- [14] 王军, 曹艳, 常江. 红景天苷上调 HIF-1 信号途径并减轻脑缺血再灌注损伤的研究[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(2):157-159.
- [15] 王文娟, 任欢欢, 韩吉春, 等. 黄芩苷抗脑缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1):114-115.
- [16] 李芳赫, 张林朋, 万亮琴, 等. 栀子苷干预缺血性脑卒中的文献及机制研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(3):108-110.
- [17] Peng Z, Wang S, Chen G, et al. Gastrodin Alleviates Cerebral Ischemic Damage in Mice by Improving Anti-oxidant and Anti-inflammatory Activities and Inhibiting Apoptosis Pathway [J]. Neurochem Res, 2015, 40(4):661-673.
- [18] 何珊珊, 李锐, 吴迪, 等. 天麻素对脑缺血再灌注小鼠海马新生神经元的保护作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32):6242-6243.
- [19] 陈欢, 任越, 贾万龙, 等. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注后炎症因子的影响[J]. 陕西中医, 2015, 36(12):1690-1691.
- [20] 于妮娜, 陈世忠, 张恩户, 等. 和厚朴酚对全脑缺血再灌注大鼠血流量的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1):26-28.

(2016-05-12 收稿 责任编辑:徐颖)