

补阳还五汤联合依达拉奉对脑卒中患者血流变学及 MMPs 的影响

童晓南¹ 张 阳²

(1 湖北省黄冈市脑血管病医院, 黄冈, 438000; 2 湖北省鄂州市中心医院神经内科, 鄂州, 436000)

摘要 目的:探讨补阳还五汤联合依达拉奉治疗脑卒中的疗效及对患者血流变学、基质金属蛋白酶(MMPs)的影响。方法:选取2014年3月至2017年9月湖北省黄冈市脑血管病医院收治的脑卒中患者80例,依据随机数字表法分为观察组与对照组,每组40例。2组均给予常规治疗,对照组静脉滴注依达拉奉,观察组在对照组的基础上采用补阳还五汤治疗,2组连续治疗2周。比较2组患者临床疗效、治疗前后血流变学及MMPs等指标。结果:治疗后观察组的总有效率为95.00%,显著高于对照组的77.50% ($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后2组HS、LS、PV、Hct及Fib水平均显著下降 ($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后2组血清MMP-2、MMP-9水平显著下降,VEGF水平显著升高,且2组间存在显著差异 ($P < 0.01$)。结论:补阳还五汤联合依达拉奉治疗脑卒中可有效调节患者紊乱的血流变学,降低MMPs水平,同时改善其血管功能,进而抑制脑卒中的病情进展,临床疗效显著。

关键词 脑卒中;补阳还五汤;依达拉奉;中西医结合;临床疗效;血流变;血管功能;基质金属蛋白酶

Effects of Buyang Huanwu Decoction Combined with Edaravone on Hemorrheology and MMPs in Patients with Stroke

Tong Xiaonan¹, Zhang Yang²

(1 Huanggang Cerebrovascular Disease Hospital, Huanggang 438000, China; 2 Department of Neurology, Hubei Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Buyang Huanwu Decoction combined with edaravone on hemorrheology and MMPs in patients with stroke. **Methods:** A total of 80 cases of stroke patients in our hospital were selected and randomly divided into observation group and control group according to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in 2 groups were given conventional treatment. The control group was treated with intravenous infusion of edaravone, and observation group was treated with Buyang Huanwu Decoction based on that of the control group. All the patients were treated for 2 weeks. The clinical efficacy, hemorrheology indexes and MMPs of patients in 2 groups before and after treatment were compared. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was 95%, which was significantly higher than 77.50% in the control group ($P < 0.01$); compared with the levels before treatment, the HS, LS, PV, Hct, and Fib of 2 groups decreased significantly after treatment ($P < 0.01$), and observation group was significantly lower than those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); compared with the levels before treatment, the serum MMP-2, MMP-9 levels of 2 groups after treatment decreased significantly, VEGF increased significantly, and there were significant differences between 2 groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** Buyang Huanwu Decoction combined with edaravone in the treatment of stroke can effectively regulate the disorder of hemorrheology, reduce the level of MMPs and improve its vascular function, thereby inhibiting the progression of stroke, and the clinical efficacy is remarkable.

Key Words Cerebral apoplexy; Buyang Huanwu Decoction; Edaravone; Hemorrheology; Matrix metalloproteinase

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.029

脑卒中是一种致残率及致死率均较高的脑血管疾病,近年来发病率逐年上升,给患者及其家庭造成沉重负担。目前脑供血动脉硬化狭窄或闭塞引起脑组织缺氧或缺血被认为是脑卒中的发病机制,临床主要以抗栓药物、降脂药物进行治疗,依达拉奉作为一种脑保护剂,在清除自由基、缓解脑水肿及阻止脑细胞

死亡中取得一定疗效,但仍有较多脑卒中患者治疗后预后较差^[1-3]。补阳还五汤在中风的治疗中应用已久且取得较好疗效。本研究旨在探讨补阳还五汤联合依达拉奉治疗脑卒中的疗效及对患者血流变学、基质金属蛋白酶(MMPs)的影响。现将结果报道如下。

基金项目:黄冈职业技术学院工程科技研究项目(2010C2022118)

作者简介:童晓南(1965.02—),男,本科,副主任医师,研究方向:脑血管病基础与临床,E-mail:280900130@qq.com

通信作者:张阳(1974.10—),男,本科,主治医师,研究方向:脑血管病基础与临床,E-mail:741019@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2017 年 9 月湖北省黄冈市脑血管病医院收治的脑卒中患者 80 例,依据随机数字表法分为观察组与对照组,每组 40 例。观察组中男 22 例,女 18 例,年龄 42~65 岁,平均年龄(52.19±8.03)岁,脑卒中病程 0.5~7 周,平均病程(2.15±1.67)周,高血压 15 例,高血脂 8 例,冠心病 11 例,糖尿病 4 例。对照组男 20 例,女 20 例,年龄 39~68 岁,平均年龄(50.28±10.14)岁,脑卒中病程 0.5~6 周,平均病程(2.02±1.54)周,高血压 17 例,高血脂 10 例,冠心病 9 例,糖尿病 5 例。2 组间主要一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过黄冈市脑血管病医院医学伦理委员会审批(伦理批件号:伦审 2017 第 002 号)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[4];中医诊断标准参照中风病诊断与疗效评定标准^[5],辨证分型为气虚血瘀型。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;患者均伴有不同程度的头晕、头痛、肢体障碍、吐字不清,经 CT 或 MRI 影像学检查确诊为脑卒中者;自愿加入本研究并签署知情同意书等。

1.4 排除标准 存在头部外伤、颅内感染、出血性脑梗死者;合并血液系统疾病、精神疾病、重要器官功能异常及恶性肿瘤者;对研究所用药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 治疗中发生严重不良事件需终止治疗者;擅自调整药物治疗方案者;治疗中主动退出研究者或失联者等。

1.6 治疗方法 2 组均给予常规治疗,包括控制血压、血糖、血脂,纠正循环障碍及酸碱内环境失衡等。对照组静脉滴注依达拉奉(南京先声东元制药有限公司,国药准字 H20050280),30 mg/次,使用前应以 100 mL 生理盐水稀释,并于 30 min 内滴注完毕,2 次/d。观察组在对照组的基础上采用补阳还五汤治疗,取黄芪 60 g,当归、丹参各 30 g,石菖蒲 15 g,赤芍药、桂枝、制半夏各 12 g,桃仁、红花、川芎、地龙、水蛭、三七、制南星各 10 g,诸药以水煎煮 60 min,滤

后取汁约 400 mL,1 剂/d,每天早晚分 2 次温服,2 组连续治疗 2 周,治疗期间禁止摄入高脂、高盐、高糖食物。

1.7 观察指标 1) 统计 2 组患者临床疗效,分别于治疗前后采用美国国立卫生研究院神经功能评分量表(NHSS)评估患者神经缺损,计算减分率=[(治疗前 NHSS 评分-治疗后 NHSS 评分)/治疗前 NHSS 评分]×100%;2) 分别于治疗前后采集 2 组患者空腹静脉血,分为 2 份,1 份采用全自动血液流变分析仪检测全血高切黏度(HS)、低切黏度(LS)、血浆黏度(PV)、血细胞比容(Hct)及血浆纤维蛋白原(Fib)等指标;另一份血样,经离心分离血清后,采用 ELISA 法检测 2 组血清中 MMP-2、MMP-9 及血管内皮生长因子(VEGF)水平。

1.8 疗效判定标准 参照相关文献^[5]评估 2 组患者临床疗效: NHSS 评分减分率>90%为基本痊愈; NHSS 评分减分率 46%~90%为显著进步; NHSS 评分减分率 18%~45%为进步; NHSS 评分减分率<18%或评分增加为无效,总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件处理所得数据,均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,用 t 检验;百分比(%)表示计数资料,用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后观察组的总有效率为 95.00%,显著高于对照组的 77.50% ($P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组治疗前后血流变学指标比较 与治疗前比较,治疗后 2 组 HS、LS、PV、Hct 及 Fib 水平均显著下降($P<0.01$),且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后 MMPs 及 VEGF 水平比较 与治疗前比较,治疗后 2 组血清 MMP-2、MMP-9 水平显著下降,VEGF 水平显著升高,且 2 组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率
观察组($n=40$)	13(32.50)	17(42.50)	8(20.00)	2(5.00)	38(95.00)*
对照组($n=40$)	8(20.00)	15(37.50)	8(20.00)	9(22.50)	31(77.50)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组治疗前后血流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HS (mPa/s)	LS (mPa/s)	PV (mPa/s)	Hct (%)	Fib (g/L)
观察组($n=40$)					
治疗前	6.33 $\pm$ 0.95	14.54 $\pm$ 3.68	1.78 $\pm$ 0.25	0.52 $\pm$ 0.13	4.87 $\pm$ 0.45
治疗后	4.71 $\pm$ 0.87 ^{**$\Delta\Delta$}	10.96 $\pm$ 2.88 ^{**Δ}	1.45 $\pm$ 0.23 ^{**$\Delta\Delta$}	0.29 $\pm$ 0.07 ^{**$\Delta\Delta$}	3.38 $\pm$ 0.41 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组($n=40$)					
治疗前	6.35 $\pm$ 1.02	15.13 $\pm$ 3.62	1.80 $\pm$ 0.26	0.59 $\pm$ 0.08	4.92 $\pm$ 0.47
治疗后	5.34 $\pm$ 0.89 ^{**}	12.36 $\pm$ 3.20 ^{**}	1.63 $\pm$ 0.27 ^{**}	0.44 $\pm$ 0.05 ^{**}	4.15 $\pm$ 0.51 ^{**}

注:与治疗前比较,^{**} $P<0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P<0.01$

表 3 2 组治疗前后 MMPs 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2(μ g/L)	MMP-9(μ g/L)	VEGF (ng/L)
观察组($n=40$)			
治疗前	169.52 $\pm$ 64.07	402.33 $\pm$ 94.18	223.56 $\pm$ 64.81
治疗后	71.31 $\pm$ 30.26 ^{**$\Delta\Delta$}	104.37 $\pm$ 64.28 ^{**$\Delta\Delta$}	380.51 $\pm$ 90.64 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组($n=40$)			
治疗前	171.27 $\pm$ 66.45	399.16 $\pm$ 90.25	220.58 $\pm$ 61.48
治疗后	96.12 $\pm$ 29.64 ^{**}	152.42 $\pm$ 41.19 ^{**}	305.60 $\pm$ 84.29 ^{**}

注:与治疗前比较,^{**} $P<0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P<0.01$

3 讨论

现代医学认为,脑卒中的治疗不仅应扩张脑血管以恢复脑部血流量,更应该调节患者紊乱的血流变学及血脂等,以便控制疾病进展而提升临床疗效,因此联合用药在脑卒中的治疗中应用价值逐渐显现^[6-7]。依达拉奉可抑制脂质过氧化、迟发性神经元坏死等病理过程,解除脑组织缺血缺氧状况,进而缓解患者临床症状,其单独治疗脑卒中的短期疗效较好,但始终无法获得较为理想的长期疗效^[8]。

脑卒中又名“中风”“煎厥”“大厥”等,中医对该疾病研究颇多:《灵枢·刺节真邪》曰:“大风在身,血脉偏虚,虚者不足,实者有余,轻重不得……颠倒无常”;《中风论》指出“煎厥、大厥则亦猝然中风也”;张仲景的《金匱要略》有云:“夫风之为病,当半身不遂,或但臂不遂者,此为痹,脉微而数,中风使然”^[9-10]。由此得出中风是由于气血逆乱、脉络空虚、风邪入侵等所致,治疗时应遵循活血化瘀、息风化痰、通腑泻火等原则,辨证论治的同时灵活加减^[11]。补阳还五汤是王清任依据气虚血瘀理论创立而成,方中黄芪作为君药,补益元气、活血化瘀;当归、丹参活血养血而为臣药,石菖蒲、红花、桂枝、赤芍药、地龙、水蛭、三七、桃仁、制半夏、川芎、制南星为佐药,可活血化瘀、疏通经络、疏肝祛风、清热泻火,诸药共奏益气、活血、息风、通络、泻火之效^[12]。本研究结果显示,治疗后观察组的总有效率显著高于对照组,与上述研究结果一致。脑卒中患者多伴有脑血管闭塞、脑动脉硬化等,进而造成脑组织缺血缺氧,释放大量自由基,造成脑细胞损伤凋亡。补阳

还五汤中黄芪抗血小板聚集,降低黏附因子活性,促进血栓素与前列环素之比恢复平衡,清除氧自由基;桃仁、当归、红花均可抑制血小板聚集、抗血栓;川芎可解除钙超载、清除氧自由基、协助发挥抗血栓及血小板聚集等共同作用,诸药调节血流动力学,改善脑组织缺血缺氧^[13-14]。本研究结果中,与治疗前比较,治疗后 2 组 HS、LS、PV、Hct、Fib 水平均显著下降,且观察组均显著低于对照组,提示补阳还五汤联合依达拉奉治疗脑卒中可显著调节患者血流变学,改善脑组织的供血供氧。

有研究^[15]显示,MMPs 在脑卒中患者动脉硬化的进程中发挥重要作用,其含量与动脉斑块稳定性密切相关,若其水平异常升高将导致斑块破裂,随后释放入血形成血栓。MMP-2、MMP-9 作为 MMPs 的重要成员,其含量与脑血栓、脑缺血及脑损伤的严重程度呈正比。已有研究^[16]表示,补阳还五汤可显著降低脑卒中患者血清中 MMPs 水平,这可能与其有效抑制凋亡基因表达,上调 VEGF 水平保护神经元并促进血管新生等作用有关。本研究中,与治疗前比较,治疗后 2 组血清 MMP-2、MMP-9 水平显著下降,VEGF 水平显著升高,且 2 组间存在显著差异,与钟芳芳等^[17]观点相似。

综上所述,补阳还五汤联合依达拉奉治疗脑卒中可有效调节患者的血流变学,改善脑组织供血供氧状况,降低 MMPs 水平的同时上调 VEGF 水平,控制病情进展,临床疗效显著。

参考文献

[1] 高星乐,陈力宇,孙乐球,等.依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血

- 性脑卒中的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1569-1571.
- [2] 王桂斌. 依达拉奉对缺血性脑卒中的治疗作用及机制研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(2): 168-171.
- [3] 王燕, 杨学青, 陈晓光, 等. 补肾疏肝汤治疗老年脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 中国医药, 2012, 7(3): 370-371.
- [4] 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[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [5] 中华全国中医内科学会. 中风病诊断、疗效评定标准[J]. 陕西中医, 1988, 4(9): 155-159.
- [6] 温宏峰, 王瑞彤, 李继来. 缺血性脑卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(3): 180-182.
- [7] Prasad V S G, Kumar A P R, Karra N, et al. Contrast adverse effect study of aspirin and clopidogrel in stroke patients using combination and individual medication[J]. International Research Journal of Pharmacy, 2012, 3(11): 131-133.
- [8] 张向东, 淳彩璞, 阿珊. 依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗进展性缺血性脑卒中疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(6): 31-33.
- [9] 苏万鹏, 海英. 通腑法治疗中风病源流浅析[J]. 光明中医, 2012, 27(4): 643-644.
- [10] 李晶, 张华东, 王振兴, 等. 从《金匱要略·中风历节病脉证并治》论痹病发病机制[J]. 北京中医药, 2013, 32(6): 448-449.
- [11] 宋大桥, 曹校校, 俞小芬, 等. 中西医结合治疗急性脑出血的临床研究——中医中风病诊疗规范研究之二[J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1358-1362.
- [12] 李红凯. 补阳还五汤对脑卒中后康复疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(6): 657-658.
- [13] 谢佳宏, 杨志新, 韩淑丽. 补阳还五汤治疗缺血性脑卒中恢复期的系统评价[J]. 中医药导报, 2015, 21(20): 78-82, 86.
- [14] Zhao Y, Chu X, Pang XB, et al. Antithrombotic effects of the effective components group of Xiaoshuantongluo formula in vivo and in vitro[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(2): 99-107.
- [15] Maradni A, Khoshnevisan A, Mousavi SH, et al. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) and MMP inhibitors on intracranial aneurysms: a review article[J]. Med J Islam Repub Iran, 2013, 27(4): 249-254.
- [16] 蓝艳. 补阳还五汤对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者血浆基质金属蛋白酶影响[J]. 福建中医药, 2013, 44(1): 21-22.
- [17] 钟芳芳, 吴承龙, 孙新芳, 等. 补阳还五汤联合依达拉奉对脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡的影响[J]. 浙江医学, 2016, 38(3): 192-194, 204.

(2017-12-26 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 899 页)

异有统计学意义($P < 0.05$); 化疗后 8 d 细数脉(22.32%)、弦脉(25.00%)患者明显多于化疗前第 8 天细数脉(9.82%)、弦脉(7.14%)患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见化疗可以加重患者气阴两虚和气滞血瘀, 使血液处于高凝状态, 相对较易发生转移。因此, 可在化疗前增加中医药干预治疗, 如使用益气养阴、活血化瘀的中药等, 防止化疗后气阴两虚和气滞血瘀。

综上所述, 原发性晚期非小细胞肺癌患者行 PP 方案前后中医证候变化有规律可循, 化疗后气阴两虚证、气滞血瘀证, 可在化疗前增加相应中医药干预治疗。

参考文献

- [1] 杜风华, 闵旭红, 梅晓冬, 等. 肺腺癌靶向治疗药物的应用及耐药机制[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 168-172.
- [2] 王艳芳, 沈广萍, 霍丹, 等. 肺癌患者化疗期间症状群对其生活质量的应用效果[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(18): 125-127.
- [3] 韦云. 病友互助护理模式对肺癌化疗患者抑郁的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(连续型电子期刊), 2016, 9(1): 73-74.
- [4] 刘小红, 王卫珍. 康莱特注射液治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(10): 1211-

1213.

- [5] 王胜, 开金丹, 徐元涛, 等. 新辅助化疗对非小细胞肺癌行完全性切除术患者生存期的影响[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2016, 37(5): 797-800.
- [6] 李慧芬. 奥沙利铂或顺铂联合化疗对非小细胞肺癌患者的疗效及生存率对比分析[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(1): 18-19.
- [7] 吴惠莲. 1 例培美曲塞联合顺铂化疗致重度胃肠道毒性反应患者的护理[J]. 当代护士(下旬刊), 2017, 24(8): 139-141.
- [8] 邹三鹏, 薛静. 多西他赛联合顺铂与培美曲塞联合顺铂治疗晚期肺腺癌的随机对照研究[J]. 海南医学, 2016, 27(8): 1242-1245.
- [9] 王君平. 肺癌发病率高, 高危人群定期做 CT[J]. 人人健康, 2017, 35(21): 54-55.
- [10] 郑佳彬, 李冰雪, 程倩雯, 等. 非小细胞肺癌患者术后中医药治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(1): 125-128.
- [11] 杜风华, 闵旭红, 梅晓冬, 等. 肺腺癌靶向治疗药物的应用及耐药机制[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 168-172.
- [12] 陈毅鹏, 陈小霞. PP 方案和 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(11): 1633-1638.
- [13] 刘丽. 艾迪注射液联合 PP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 医学美容美容(旬刊), 2015, 21(1): 7-7.
- [14] 陈剑峰. 扶正化痰抗癌方联合化疗治疗晚期耐药性非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(4): 478-479.

(2018-02-12 收稿 责任编辑: 张文婷)