

自拟补肾通络方联合丁苯酞治疗脑梗死的临床研究*

高磊¹ 焦静¹ 张孟¹ 隋晓琳¹ 岳林¹ 姜燕² 李晗² 牟帅³ 丁玉洁^{1△}

(1. 山东中医药大学附属日照市中医医院, 山东 日照 276800; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 3. 中国人民解放军总医院, 北京 100039)

中图分类号: R743.9 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2023)03-0428-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.03.012

【摘要】 目的 观察自拟补肾通络方联合丁苯酞对脑梗死患者神经功能、生活质量及血管生长因子、脑损伤因子的影响。**方法** 将100例脑梗死患者随机分为试验组与对照组各50例,两组均给予西医常规治疗加丁苯酞注射液静滴,试验组在西医常规治疗的基础上合用自拟补肾通络方口服,疗程为14 d,观察记录治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、卒中后日常生活能力(Barthel)评分、脑卒中患者专用生活质量量表(SS-QOL)评分及简易生活质量量表(SF-36)评分;血清内皮生长因子(VEGF)和血管生成素-1(Ang-1)、血管生成素-2(Ang-2)水平;血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(STRAIL)、骨保护素(OPG)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平,并观察不良反应。**结果** 治疗后,试验组NIHSS、Barthel、SS-QOL、SF-36量表的改善明显优于对照组($P < 0.05$);两组治疗后血清VEGF、Ang-1、Ang-2水平的上升程度,试验组均明显大于对照组($P < 0.05$);两组治疗后血清STRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9水平的下降程度,试验组均大于对照组($P < 0.05$)。**结论** 补肾通络方联合丁苯酞治疗脑梗死有较好的疗效,能促进神经功能恢复,提高日常活动能力,改善生活质量,同时又能提高血管生长因子、降低脑损伤因子,有助于促进侧支循环的重建、改善脑供血及脑保护的功能。

【关键词】 脑梗死 补肾通络方 丁苯酞 生活质量 血管生长因子 脑损伤因子

Clinical Study on Self-formulated Bushen Tongluo Decoction Combined with Butylphthalide for Patients with Cerebral Infarction Gao Lei, Jiao Jing, Zhang Meng, Sui Xiaolin, Yue Lin, Jiang Yan, Li Han, Mu Shuai, Ding Yujie. Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Rizhao 276800, China.

【Abstract】 Objective: To study the effects of the self-formulated *Bushen Tongluo Decoction* combined with butylphthalide on the neurological function, quality of life, vascular growth factor, and brain damage factor in patients with cerebral infarction. **Methods:** A total of 100 patients with cerebral infarction who met the standards were randomly divided into an experimental group and a control group, 50 cases in each group. Both groups were given basic treatment of western medicine and butylphthalide injection intravenously. The experimental group was given the self-formulated *Bushen Tongluo Decoction* on the basis of basic treatment of western medicine for 14 days. The national institute of health stroke scale(NIHSS) scores, post-stroke activities of daily living(Barthel) scores, stroke patient specific quality of life scale(SS-QOL) scores, and simple quality of life scale(SF-36) scores, serum VEGF, Ang-1 and Ang-2 levels, and serum STRAIL, OPG, MCP-1, and MMP-9 levels were recorded before and after the treatment, and adverse effects were observed. **Results:** After treatment, the improvement of NIHSS, Barthel, SS-QOL and SF-36 scales in the experimental group was significantly better than that in the control group($P < 0.05$); the increase of serum VEGF, Ang-1 and Ang-2 levels in the experimental group was better than that in the control group($P < 0.05$); the decrease of serum STRAIL, OPG, MCP-1 and MMP-9 levels in the experimental group was better than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusion:** *Bushen Tongluo Decoction* combined with butylphthalide has good efficacy in the treatment of cerebral infarction, which can promote neurological function recovery, increase daily activity ability, and improve quality of life while also increasing the vascular growth factor

* 基金项目: 山东省中医药科技项目青年项目(2020Q109)

△通信作者(电子邮箱: gldsxh@163.com)

and decreasing the brain damage factor, which can help to promote collateral circulation reconstruction, improve brain blood supply, and the function of brain protection.

【Key words】 Cerebral infarction; *Bushen Tongluo Decoction*; Butylphthalide; Quality of life; Vascular growth factor; Brain damage factor

脑梗死属于临床常见脑血管疾病,发病率高,有较高的致残率和病死率,易复发,给社会及家庭带来沉重负担。目前临床治疗急性脑梗死,在窗口期内一般以静脉溶栓、血管介入治疗为主,不符合静脉溶栓及介入治疗指征的,一般以抗血小板聚集为主。笔者应用自拟补肾通络方联合丁苯酞治疗急性脑梗死,取得了满意的疗效,并且发现该疗法脑梗死患者血管的再生可促进作用,并干预脑损伤因子,保护脑细胞。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[1]。中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[2]《中风病诊断与疗效评定标准》^[3]《中药新药临床研究指导原则》^[4]中风病之肾虚风动、瘀血阻络证的标准。纳入标准:首次发病,或既往脑梗死发生时改良之Rankin Scale评分 ≤ 1 分,本次发病时间 ≤ 48 h;男女不限,年龄限35~75岁;疾病严重程度符合格拉斯哥昏迷量表评分(GCS) ≥ 7 分,美国国立卫生院脑卒中神经功能缺损评分(NIHSS评分)6~21分;患者及家属知情同意并经医院伦理委员会批准。排除标准:影像学检查发现有出血转化者;脑栓塞者;行静脉溶栓或介入治疗者;伴其他重大内科疾病,或有无法交流情况者;妊娠、哺乳及月经期妇女。

1.2 临床资料 选择2021年1月至2022年6月在日照市中医医院脑病科住院的脑梗死患者100例,按随机数字表法分为试验组与对照组各50例,试验组男性29例,女性21例;年龄35~75岁,平均(56.63 $\pm$ 13.52)岁;病程7~48 h,平均(23.39 $\pm$ 10.96) h;合并高血压病36例,糖尿病18例。对照组男性28例,女性22例;年龄35~75岁,平均(57.51 $\pm$ 14.08)岁;病程7~48 h,平均(23.97 $\pm$ 11.35) h;合并高血压病37例,糖尿病16例。两组患者一般情况差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均按指南^[1]给予脑梗死的常规西药治疗:口服拜阿司匹林以及硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集,阿托伐他汀降血脂、稳定斑块,脑水肿明显者给予脱水药,并对其基础病给予相应治疗。两组均予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20100041)100 mL(含丁苯酞25 mg)静滴,每12小时1次。试验组另予自拟补肾通络方,组方:醋龟甲12 g(先煎),枸杞子12 g,玉竹12 g,怀牛膝12 g,全蝎5 g,地龙10 g,天麻12 g,当归12 g,丹参15 g,赤芍12 g,牡丹皮12 g,青皮10 g。由本院制剂室使用自

动煎药机煎煮袋装,每剂共取药汁400 mL,分早晚2次服,每日1剂。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标 1)神经功能及生活质量量表评分。两组治疗前后均进行NIHSS评分、卒中后日常生活能力(Barthel)评分、脑卒中患者专用生活质量量表(SS-QOL)评分及简易生活质量量表(SF-36)评分,量表评分由同一位神经康复师完成。2)抽取患者入院24 h内及治疗14 d后的空腹静脉血,检测血清中血管内皮生长因子(VEGF)和血管生成素-1(Ang-1)、血管生成素-2(Ang-2);可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(STRAIL)、骨保护素(OPG)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)等4个脑保护因子的标志物。3)治疗安全性检测:血、尿、大便三大常规;肝功、肾功,电解质、血糖;十二导联心电图等。

1.5 统计学处理 应用IBM SPSS Statistics 26.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用率表述,组间的比较使用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后NIHSS评分、Barthel指数以及SS-QOL、SF-36评分比较 见表1。两组治疗后NIHSS评分下降,Barthel指数以及SS-QOL、SF-36评分均上升($P<0.05$);治疗组上述指标改善均明显优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后NIHSS评分、Barthel指数以及SS-QOL、SF-36评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NIHSS	Barthel	SS-QOL	SF-36
试验组	治疗前	14.76 $\pm$ 2.21	54.48 $\pm$ 3.79	152.50 $\pm$ 5.96	67.02 $\pm$ 4.45
	治疗后	7.60 $\pm$ 1.92 ^{*△}	80.76 $\pm$ 4.28 [△]	178.44 $\pm$ 6.94 [△]	83.22 $\pm$ 4.95 ^{*△}
对照组	治疗前	14.88 $\pm$ 2.45	54.84 $\pm$ 4.16	152.94 $\pm$ 5.71	67.28 $\pm$ 4.23
	治疗后	10.04 $\pm$ 1.97 [*]	72.82 $\pm$ 4.52 [*]	161.00 $\pm$ 6.82 [*]	77.54 $\pm$ 3.02 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后血清VEGF、Ang-1、Ang-2水平比较 见表2。两组治疗后血清VEGF、Ang-1、Ang-2水平均明显上升($P<0.05$);治疗组各指标水平均明显高于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血清STRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9水平比较 见表3。两组治疗后STRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9水平均下降($P<0.05$),治疗组各项指标水平均明显低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后血清VEGF、Ang-1、Ang-2水平比较
(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VEGF	Ang-1	Ang-2
试验组 (n=50)	治疗前	380.80±54.92	30.10±3.56	25.30±3.15
	治疗后	474.24±54.70 ^{*△}	76.48±7.36 ^{*△}	41.18±4.45 ^{*△}
对照组 (n=50)	治疗前	377.50±50.64	30.06±3.50	25.44±2.87
	治疗后	442.28±72.47 [*]	67.16±5.17 [*]	36.54±4.67 [*]

表3 两组治疗前后血清STRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	STRAIL(ng/L)	OPG(ng/L)	MCP-1(pg/mL)	MMP-9(ng/mL)
试验组 (n=50)	治疗前	112.02±14.17	176.72±7.37	7.31±0.71	162.66±7.40
	治疗后	68.96±6.05 ^{*△}	119.28±8.50 ^{*△}	3.18±0.37 ^{*△}	98.00±4.86 ^{*△}
对照组 (n=50)	治疗前	111.94±14.21	176.36±7.49	7.28±0.73	162.74±7.46
	治疗后	78.58±6.07 [*]	129.36±7.52 [*]	5.38±0.48 [*]	118.46±4.53 [*]

2.4 不良反应 两组患者治疗中均未发现明显不良反应。

3 讨论

脑梗死是由于各种原因导致脑动脉系统循环障碍而造成的脑组织缺血、缺氧而发生坏死的疾病,进展迅速,常造成神经功能缺损,因此其急性期治疗目的在于改善患者神经功能,提高患者生活能力。脑梗死的急性期治疗,静脉溶栓及血管内介入治疗比较热门,但有时窗限制,超时间窗治疗以抗血小板凝集为主。中西医结合治疗本病能取二者之长,有助于促进神经功能恢复,提高疗效^[5]。中药用于治疗缺血性脑损伤,有促进血管生成^[6]和脑保护的作用^[7]。丁苯酞能帮助微循环的重构及侧支循环建立,改善脑供血,缩小梗死范围,减轻脑损伤^[8]。因此,本研究辨证使用中药联合丁苯酞治疗脑梗死,力求更好地改善患者神经功能,提高生活能力,并探索其促进血管再生及脑保护的机制。

现代研究认为,脑梗死后,神经功能恢复依赖神经细胞再生及神经网络重建,而再生和重建又依赖脑组织充足的血供,故脑血管再生及神经修复于神经功能恢复有重要意义^[9]。VEGF可促进血管再生而推动侧支循环有效建立^[10]。Ang-1、Ang-2可保护血管内皮,促进血管结构完善,且VEGF与Ang系统相互协同,分别在血管再生早期和后期发挥作用,并促进神经细胞再生^[9,11]。在脑梗死急性期,脑损伤标志物血清STRAIL、OPG明显升高,与STRAIL相协同,加重脑缺血及脑细胞凋亡,对病情的发生及加重起重要作用^[12-13]。MCP-1可激活单核巨噬细胞,趋化聚集于梗死区域,加剧脑组织损伤^[14]。MMP-9水平与梗死面积及脑损伤程度有直接关系^[15]。如此,在治疗急性脑梗死时,如能升高VEGF、Ang-1及Ang-2水平,促进脑血管的再生及侧

支循环的建立,并降低STRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9水平,减轻脑细胞的损伤,对提高疗效、恢复神经功能等意义重大。

脑梗死即中医之中风病,于中老年人多发,人至中年以后,元气不断衰减,脏腑功能减退,气机不利,瘀血内生。肾阴肾精亏虚,水不涵木,虚火内扰,风阳内动,风火挟瘀痹阻脑髓脉络,而发中风。古人也认识到“脑颅居百体之首,为五官四司所赖,以摄百肢,为运动知觉之德”(清·王宏翰《医学原始》)。可见,补肾可生髓充脑,修复脑的损伤,恢复脑的正常功能。自拟补肾通络方为日照市中医医院脑病科经验方,临床使用多年,疗效显著。方中醋龟甲、枸杞子、玉竹滋补肾阴肾精,潜阳息风;怀牛膝补益肝肾,活血通经。全蝎、地龙、天麻息风且能通络;当归补血活血;丹参、赤芍、牡丹皮活血化瘀并能清热;青皮调畅气机,并使诸滋阴药补而不滞。诸药合用,共奏补肾生髓、活血化瘀、息风通络之功。而现代药理研究也发现,龟甲可助脑缺血后的神经组织重建^[16]。全蝎有抗血栓、抗凝及促纤溶作用^[17]。丹参能保护血管内皮、抑制血小板聚集抗动脉粥样硬化、改善微循环等^[18]。如此,从现代中药药理学分析,方中药物也能抗血栓、保护血管内皮、改善微循环以及脑保护等。

研究显示,补肾息风通络方与丁苯酞联合治疗急性脑梗死患者14 d后,NIHSS、Barthel、SS-QOL及SF-36量表评分的改善程度优于对照组($P<0.05$)。可见试验组方案能更好地改善神经功能、提高日常生活能力、改善精神心理状态,提高生活质量,促进患者恢复社会职能。试验组血清VEGF、Ang-1、Ang-2等血管生长因子指数和TRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9等脑保护因子指数的改善优于对照组($P<0.05$)。可见补肾息风通络汤与丁苯酞联合应用能有效治疗脑梗死,可通过提高VEGF、Ang-1及Ang-2水平,以及降低STRAIL、OPG、MCP-1及MMP-9水平等机制促进侧支循环的重建、改善脑供血及保护脑细胞,从而使患者神经功能及日常活动能力得到较好恢复。可见,补肾息风通络方联合丁苯酞,能多靶点、多渠道治疗脑梗死,较单纯使用丁苯酞效果更好,且安全性高,值得推广应用及进一步研究。但我们也认识到,本研究为单中心、随机、单盲的临床观察,时间短,样本量小,研究深度不够。下一步,我们还将联合其他医疗机构,开展多中心、大样本、随机双盲试验,并开展动物实验,进行分子机制的研究等。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
[2] 国家中医药管理局发布. 中医病证诊断疗效标准:ZY/

- T001.1-94[S]. 南京:南京大学出版社,1994:39-40.
- [3] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:28-31,99-102.
- [5] 朱穆朗玛,陈珂,钟兆怡,等. 中西医结合分期辨证治疗缺血性脑卒中研究进展[J]. 西部中医药,2022,35(7):135.
- [6] 陈星宇,王月,苏卓异,等. 活血化瘀法治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,8(20):2958-2960.
- [7] 甘照儒. 中药对缺血性脑损伤保护作用的分子机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(7):830.
- [8] 李章晗,黎华茂,艾年年. 半夏白术天麻汤联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死(风痰阻络证)疗效及对炎症因子、MCP、VEcadherin的影响[J]. 中国中医急症,2021,30(7):1273.
- [9] 刘长英,张根明,刘博文,等. 缺血性中风急性期风痰阻络证患者VEGF、Ang-1、Ang-2水平与预后的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(20):3343-3346.
- [10] RAMLI Y, ALWAHDY AS, KURNIAWAN M, et al. Intra-arterial transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells in sub-acute ischemic stroke increases VEGF expression in rats [J]. Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine, 2018, 14(2):69-79.
- [11] 陈秀英,左旭政,程畅,等. 血清SDF-1、Ang-1与急性缺血性脑卒中预后的关系及其预测价值[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(2):170.
- [12] 许云鹤,刘永刚,赵小妹,等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血清sTRAIL、OPG、TNF- α 的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(13):4.
- [13] 潘玉红. 苦碟子与依达拉奉联合应用于缺血性脑卒中患者中的效果及对骨保护素的作用[J]. 中外医疗,2021,40(1):10.
- [14] 陈萍,李维,赵乐,等. 丹参多酚酸盐对急性脑梗死患者脑血液流变学及血清MCP-1、IGF-1的影响[J]. 实用药物与临床,2017,20(9):1048-1050.
- [15] 王迎春. 血清ACA、MMP-9水平在急性脑梗死患者中的表达[J]. 现代诊断与治疗,2021,32(17):2762-2763.
- [16] 陈东风,杜少辉,李伊为,等. 龟板对局灶性脑缺血后神经干细胞的作用[J]. 广州中医药大学学报,2021,18(4):331.
- [17] 史磊,张天锡,杜聪颖,等. 中药全蝎活性成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(4):90.
- [18] 徐怡,陈途,陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 海峡医药,2021,33(5):46.

(收稿日期2022-11-14)

(上接第386页)

- [23] 张晓雪. 补肾益气活血汤治疗多发性硬化49例临床观察[J]. 山西中医,2006,22(2):13-14.
- [24] 吴彦青,高颖. 益肾化浊、解毒通络法治疗复发-缓解型多发性硬化的理论探析[J]. 中医研究,2011,24(2):1-4.
- [25] 朱文浩,刘璐,高颖. 益肾达络饮对EAE小鼠p-JNK1/2, JNK1/2, COX-2的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):101-105.
- [26] 高颖,关东升,娄丽霞,等. 益肾达络饮对实验性自身免疫性脑脊髓炎p38MAPK信号转导通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(2):267-270.
- [27] ASIH PR, PRIKAS E, STEFANOSKA K, et al. Functions of p38 MAP kinases in the central nervous system[J]. Frontiers in molecular neuroscience, 2020, 13:570586.
- [28] KUMAR A, SINGH UK, KINI SG, et al. JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases [J]. Future medicinal chemistry, 2015, 7(15):2065-2086.
- [29] ANDRE TEIGLER, DORDE KOMLJENOVIC, ANDREAS DRAGUHN, et al. Defects in myelination, paranode organization and Purkinje cell innervation in the ether lipid-deficient mouse cerebellum [J]. Human Molecular Genetics, 2009, 18(11):1897-1908.
- [30] BJARTMAR C, KIDD G, MIRK S, et al. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients [J]. Ann Neurol, 2000, 48(6):893-901.
- [31] FRISCHER JM, BRAMOW S, DAL BIANCO A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains [J]. Brain, 2009, 132(Pt 5):1175-1189.
- [32] BAKER SA, GAJERA CR, WAWRO AM, et al. GATM and GAMT synthesize creatine locally throughout the mammalian body and within oligodendrocytes of the brain [J]. Brain Res, 2021, 11(1):1770.
- [33] 年新文,何成,曹莉. 少突胶质细胞分化抑制因子及其在多发硬化症中的作用[J]. 转化医学杂志,2014,3(6):372-376,384.
- [34] MWC A, NURUL AQMAR MOHD NOR HAZALIN A B, GKSSA C. Regulation of phase I and phase II neurosteroid enzymes in the hippocampus of an Alzheimer's disease rat model: a focus on sulphotransferases and UDP-glucuronosyltransferases [J]. Steroids, 2022, 184:109035.
- [35] Milosevic A, Bjelobaba I, Bozic ID, et al. Testicular steroidogenesis is suppressed during experimental autoimmune encephalomyelitis in rats [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):8996.

(收稿日期2022-06-08)