

枳实大黄汤联合丁苯酞对急性脑梗死神经功能和氧化应激的影响*

王美琴 孙 佳 史淋峰 史静艳 曹 蓉 戴欣珏 包佳翔[△]
(江苏省宜兴市中医医院,江苏 宜兴 214200)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2024)02-0295-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.02.027

【摘要】 目的 观察枳实大黄汤联合丁苯酞对急性脑梗死(ACI)患者的神经功能及血清氧化应激水平的影响。**方法** 将92例ACI患者按照随机数字表法分为两组各46例,观察组采用枳实大黄汤联合丁苯酞治疗,对照组采用丁苯酞治疗,治疗周期14 d。观察治疗后两组临床疗效、中医证候评分、神经功能、血清氧化应激水平以及不良反应。**结果** 治疗14 d后,观察组血清丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平低于对照组($P<0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)水平高于对照组($P<0.05$)。治疗后两组神经功能评分均明显下降($P<0.05$),观察组治疗后评分均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组总有效率为95.65%,高于对照组78.26%($P<0.05$)。治疗后观察组半身不遂、偏身麻木、头晕目眩等症状积分均低于对照组($P<0.05$);观察组胃肠道障碍、肢体乏力、言语不清、反应迟钝等不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者能够改善血清氧化应激水平,提升神经功能,提高其临床疗效,改善临床症状,无明显不良反应。

【关键词】 急性脑梗死 枳实大黄汤 中医证候评分 神经功能 血清氧化应激水平

Influence of Zhishi Dahuang Decoction Combined with Butylphthalide on Neurological Function and Serum Oxidative Stress in Acute Cerebral Infarction Wang Meiqin, Sun Jia, Shi Linfeng, Shi Jingyan, Cao Rong, Dai Xinjue, Bao Jiaxiang. Yixing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, Yixing 214200, China.

【Abstract】 Objective: To observe the influence of Zhishi Dahuang Decoction combined with butylphthalide on neurological function and serum oxidative stress level in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** A total of 92 ACI patients were randomly divided into an observation group (treated with Zhishi Dahuang Decoction combined with butylphthalide) of 46 cases and a control group (treated with butylphthalide) of 46 cases, with a treatment period of 14 days. The clinical efficacy, traditional Chinese medicine symptom scores, neurological function, serum oxidative stress levels, and adverse reactions after treatment were observed. **Results:** After 14 days of treatment, the levels of serum malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of superoxide dismutase (SOD) were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, there were statistically significant differences in neurological function scores between the two groups at different time points and interactions ($P<0.05$). The observation group had significantly lower scores than the control group after treatment ($P<0.05$). After treatment, the total effective rate in the observation group was 95.65%, which was higher than 78.26% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the observation group had lower scores for symptoms such as hemiplegia, hemianesthesia and dizziness than the control group ($P<0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions such as gastrointestinal disorders, limb fatigue, unclear speech, and delayed response in the observation group was no different from that in the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** The combination of Zhishi Dahuang Decoction and butylphthalide in the treatment of ACI patients can improve serum oxidative stress levels, enhance neurological function, enhance clinical efficacy, improve clinical symptoms, and have no obvious adverse reactions.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Zhishi Dahuang Decoction; Scoring of Traditional Chinese Medicine Symptoms; Neurological function; Serum oxidative stress levels

急性脑梗死(ACI)又称缺血性脑卒中,是由于房间隔缺损等原因导致脑动脉血流中断^[1-2]。急性脑梗死患者发病后如果不及时有效治疗,会延误疾病最佳

治疗时间,造成不可逆转性神经损伤,严重情况下会导致死亡^[3]。目前,临床关于该疾病的治疗以抗脑缺血,能够抑制血栓的形成为主^[4]。丁苯酞是临床治疗ACI的新药,通过修复损伤血管和防止脑细胞凋亡,可有效促进局部血流微循环,扩张血管,降低炎性因子水平,对缩短疾病恢复进程具有积极意义^[5]。ACI属于中医

* 基金项目:宜兴市卫生健康委员会科技项目(yxfc06)

[△]通信作者

学“中风”范畴,痰热腑实证是ACI的主要证型,治以化痰通腑法为主。枳实大黄汤出自《万病回春》卷五,组方含有大黄、枳实、厚朴、槟榔、木香、甘草,具通腑泄热、燥湿消痰之功效^[6]。笔者主要观察了枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI的疗效,以期为ACI患者找到一种更为有效的治疗方式。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:西医诊断符合ACI诊断标准^[7];中医诊断符合ACI诊断标准,属痰热腑实证^[8];发病时间<24 h,且无神志昏蒙;对本研究药物无过敏史;年龄55~75岁;签署知情同意书。排除标准:预期生存期<6个月者;恶性肿瘤者;依从性差者;对本研究药物过敏者;中途退出研究者;伴有血液疾病患者;伴动静脉血管畸形者;自身免疫性疾病者;精神疾病者;凝血功能异常者。

1.2 临床资料 选取我院2020年1月至2022年1月收治的92例ACI患者作为研究对象。按照随机数字表法分为两组各46例。观察组男性31例,女性15例;年龄55~75岁,平均(65.22±8.15)岁;基础疾病为糖尿病27例,高脂血症25例,高血压病22例;发病时间12~22 h,平均发病时间(17.55±4.13) h;梗死类型依据病因有大脑动脉粥样硬化10例,心源性栓塞11例,小动脉闭塞11例,其他14例;依据梗死部位有前循环18例,后循环15例,腔隙性13例。对照组男性30例,女性16例;年龄55~75岁,平均(65.87±8.67)岁;基础疾病为糖尿病26例,高脂血症26例,高血压病23例;发病时间12~22 h,平均发病时间(17.43±4.02) h;梗死类型依据病因有大脑动脉粥样硬化11例,心源性栓塞12例,小动脉闭塞10例,其他13例;依据梗死部位有前循环19例,后循环14例,腔隙性13例。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用丁苯酞治疗。给予丁苯酞氯化钠注射液(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG)100 mL静脉滴注,每天2次,间隔时间>6 h,每次滴注时间1 h。治疗14 d。观察组采用枳实大黄汤联合丁苯酞治疗。丁苯酞治疗方法同对照组。枳实大黄汤组成为枳实10 g,大黄10 g,槟榔10 g,厚朴10 g,木香3 g,甘草3 g。每日1剂,水煎服早晚分服,连续14 d。

1.4 观察指标 1)血清氧化应激水平。分别于治疗前和治疗14 d采集静脉血5 mL。检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)^[9]水平。2)神经功能。分别于治疗前和治疗14 d评估患者神经功能。采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)进行神经功能缺损评价^[10]。3)中医证候评分。分别于治疗前和治疗14 d对患者半身不遂,偏身麻木,头晕目

眩,口苦口干,小便自利/大便秘结进行评估,主症总4分,次症总分3分,分数高则差,分数低则优^[11]。4)观察不良反应情况。

1.5 疗效标准 显效:治疗后神经功能指标状况恢复正常,中医证候积分减少≥70%。有效:治疗后神经功能指标状况显著改善,中医证候积分减少≥30%,<70%。无效:上述指标无变化,甚至加重^[12]。

1.6 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件。计量资料($\bar{x}\pm s$)表示,应用 t 检验,计数资料以“ n 、%”表示,组间对比选用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清氧化应激水平比较 见表1。治疗14 d后,观察组MDA、NO水平低于对照组患者($P<0.05$),SOD水平高于对照组患者($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后血清氧化应激水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	NO(μ mol/L)
观察组 ($n=46$)	治疗前	73.34±3.65	5.67±1.78	41.49±4.44
	治疗后	82.97±1.12 ^{*△}	2.03±0.57 ^{*△}	32.48±6.49 ^{*△}
对照组 ($n=46$)	治疗前	73.36±3.67	5.56±1.89	41.45±4.54
	治疗后	80.67±1.11 [*]	3.88±0.49 [*]	36.24±5.44 [*]

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NIHSS评分比较 见表2。治疗后两组神经功能评分明显下降($P<0.05$),观察组治疗7、14 d后评分均显著低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗7 d后	治疗14 d后
观察组	46	13.36±2.13	7.20±1.56 ^{*△}	4.43±1.22 ^{*△}
对照组	46	13.98±2.15	9.29±1.37 [*]	6.25±1.34 [*]

2.3 两组治疗前后症状积分比较 见表3。治疗后,观察组患者的半身不遂、偏身麻木、头晕目眩、口苦口干、小便自利/大便秘结等症状积分均低于对照组患者($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	半身不遂	偏身麻木	头晕目眩	口苦口干	小便自利/大便秘结
观察组 ($n=46$)	治疗前	2.81±0.23	2.27±0.21	2.48±0.43	2.36±0.34	2.84±0.14
	治疗后	0.56±0.18 ^{*△}	1.55±0.13 ^{*△}	1.81±0.12 ^{*△}	1.34±0.54 ^{*△}	1.76±0.12 ^{*△}
对照组 ($n=46$)	治疗前	2.83±0.29	2.24±0.34	2.44±0.29	2.37±0.22	2.82±0.13
	治疗后	0.66±0.13 [*]	1.72±0.11 [*]	1.92±0.15 [*]	1.88±0.57 [*]	1.92±0.19 [*]

2.4 两组临床疗效比较 见表4。观察组患者的总有效率高于对照组($P<0.05$)。

2.5 两组不良反应比较 见表5。观察组患者的胃肠

表4 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	46	34	10	2	44(95.65) [△]
对照组	46	23	13	10	36(78.26)

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

道障碍、肢体乏力、言语不清、反应迟钝等不良反应发生率与对照组患者比较无统计学意义($P>0.05$)。

表5 两组不良反应比较(n)

组别	n	胃肠道障碍	肢体乏力	言语不清	反应迟钝	总发生率(%)
观察组	46	1	2	1	1	5(11.11)
对照组	46	1	1	1	0	3(6.67)

3 讨论

ACI多见于中老年人,因中焦积痰热,阻滞脾胃升降之能,久而致气血难布达全身、脏腑气血失调,痰、热夹风上行,阻闭脑窍而发中风病,急性发病后,气机调畅、祛除浊邪是疾病转归的关键^[13-14]。枳实大黄汤由枳实、大黄、槟榔、厚朴、木香、甘草组成,具有通腑泄浊、调气导滞之功效^[15]。

治疗14 d后,观察组MDA、NO水平低于对照组,SOD水平高于对照组,提示枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者能够改善血清氧化应激水平。其原因在于大黄主要含有蒽醌类衍生物,大黄素、大黄酸可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路减少炎症因子生成及分泌;枳实中的黄酮类成分有清除DPPH自由基抗氧化作用;厚朴中含厚朴酚等活性物质,而厚朴酚有较强的抗氧化之能,其通过上调机体内Nrf2、SOD2和HO-1的表达抑制炎症介质达到抗氧化效果,减轻氧化应激^[16-17]。丁苯酞可使梗死区迅速再通,有效地在梗死部位亲和纤溶酶,具有较高的特异性及安全性,降低侧支循环阻力恢复脑微循环,进而有效抑制血栓等并发症发生^[18]。

本研究结果表明,治疗14 d后,观察组神经功能评分低于对照组患者,提示枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者能够提升神经功能。其原因可能为枳实的主要有效成分为挥发油类、生物碱类及其黄酮类,现代研究表明,枳实有抗脑缺血等作用,其有效成分和厚朴酚能通过血脑屏障。厚朴可增加脑血流量,并可能通过抗氧化、抑制脂质过氧化和抑制中性粒细胞浸润、抗感染等途径发挥作用。木香的主要成分包括萜类、生物碱、蒽醌、黄酮类成分,具有扩张血管等作用。丁苯酞可促进脑血管生长和脑膜软动脉扩张,提高脑血管中一氧化氮水平,重建梗死区的血液循环,抑制血管收缩^[19]。将以上两类药物联合应用,可改善脑血管供血、梗死区周围缺血半暗带的血流状态,具有协同作用,可加快神经功能的恢复。

本研究结果显示,治疗14 d后,观察组总有效率为95.65%,高于对照组患者的78.26%,半身不遂,偏身麻木,头晕目眩,口苦口干,小便自利/大便秘结等症状积分均低于对照组,提示枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者能够提高其临床疗效,改善患者中医症状。考虑其原因为枳实大黄汤方中,君药枳实味苦、微酸,归脾,具有破气消积、化痰散痞的功效;臣药大黄,具有治疗瘀血凝滞的功效;佐药槟榔苦辛,具有降气行滞,行水化湿的功效。辅药厚朴行气通腑,常与大黄、枳实配伍;木香具有行气的功效,可以疏通肝胆和三焦之气;甘草调和诸药。全方共奏通腑泻浊、调气导滞、浊粕涤去之功效。丁苯酞为消旋-3-正丁基苯酞,结构与天然1-3-丁基苯酞相同,是近年来用于ACI的一种新型药物。丁基苯酞可通过降低细胞内钙离子浓度,增强抗氧化酶活性,抑制谷氨酸释放,去除氧自由基等保护细胞内线粒体膜,发挥其抗氧化酶活性,重建缺血区血液循环,缓解脑血管痉挛等,以提高细胞内线粒体的活性、增强线粒体的功能,对患者的神经细胞产生保护作用。枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者能够从不同药物机制角度对患者进行全方位治疗,改善患者临床症状,更好提升患者临床疗效。研究显示,治疗14 d后,观察组患者的胃肠道障碍、肢体乏力、言语不清、反应迟钝等不良反应发生率与对照组患者比较无异,说明枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者无明显不良反应,安全性较高。

综上所述,枳实大黄汤联合丁苯酞治疗ACI患者能够改善血清氧化应激水平,提升神经功能,提高其临床疗效,改善患者半身不遂、偏身麻木等症状,无明显不良反应。

参考文献

[1] 李一才,韩国胜,窦寿坦,等.依达拉奉右莰醇联合丁苯酞注射液治疗急性进展性脑梗死患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(6):763-767.

[2] 吴雪影,隋韶光,刘洋,等.急性脑梗死患者超早期急诊溶栓决策延迟的现状及其影响因素分析[J].医学与哲学,2018,39(10):54-57.

[3] 乔春梅,翟迁,方铁根,等.脑梗死后患者认知功能障碍发病机制及中医治疗研究进展[J].陕西中医,2022,43(10):1487-1489.

[4] 杨启舟,付睿,王莉莉.肿瘤相关脑梗死发病机制的研究进展[J].中国卒中杂志,2021,16(2):123-129.

[5] 李一才,韩国胜,窦寿坦,等.依达拉奉右莰醇联合丁苯酞注射液治疗急性进展性脑梗死患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(6):763-767.

[6] 吕双,张敬华,曹凤娇,等.加减枳实大黄汤治疗急性缺血性脑卒中(痰热腑实证)临床观察[J].中国中医急症,2022,31(5):847-850.

[7] 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.
- [8] 吕欢欢, 贾亚泉, 宋军营, 等. 化痰通络汤治疗痰瘀阻络型急性脑梗死[J]. 中医学报, 2019, 34(1): 136-140.
- [9] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究: 附537例缺血中风口多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.
- [10] 李维民, 刘晓霞, 李娟. 稀蛭络达胶囊联合长春西汀治疗急性期风痰瘀血痹阻络型脑梗死的疗效观察及其对血液流变学指标的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(4): 213-216.
- [11] 余先凤, 方无杰, 潘阿莉. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 602-606.
- [12] 张丽霞, 嵇朋. 苦碟子注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 580-584.
- [13] SUZUKI H, KANAMARU H, KAWAKITA F, et al. Cerebrovascular pathophysiology of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Histol Histopathol, 2021, 36(2): 143-158.
- [14] 顾植山. 从阴阳五行与五运六气的关系谈五运六气在中医理论中的地位[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(6): 463-466.
- [15] 徐春娟, 何晓晖, 陈荣, 等. 龚廷贤《万病回春》学术思想的现代研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2766-2768.
- [16] 杨玉环, 张灵煜, 郭秋平, 等. 枳实、枳壳的生物活性成分及其应用研究进展[J]. 食品与药品, 2021, 23(5): 476-480, 后插1-后插4.
- [17] 张晓娟, 左冬冬, 胡妮娜, 等. 厚朴的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 85-89.
- [18] SHAO YJ, ZHANG Y, WU RR, et al. Network pharmacology approach to investigate the multitarget mechanisms of Zhishi Rhubarb Soup on acute cerebral infarction[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1394-1406.
- [19] BAO L, ZHANG SY, GONG XY, et al. Trousseau syndrome related cerebral infarction: clinical manifestations, laboratory findings and radiological features[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(9): 104891.

(收稿日期 2023-09-26)

电针结合化风丹综合治疗特发性面神经麻痹临床观察*

严佳¹ 唐晓斌² 顾金花¹ 曾怡² 吕虹宇² 邱瑾铭² 孙德利^{2△}

(1. 上海市奉贤区中医医院, 上海 201499; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

中图分类号: R745.1² 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2024)02-0298-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.02.028

【摘要】 目的 观察电针结合化风丹治疗特发性面神经麻痹的临床效果。方法 将97例特发性面神经麻痹患者随机分为对照组48例与观察组49例。两组均采用基础治疗及电针疗法, 观察组加用化风丹口服。在治疗前、治疗4周、8周时, 通过House-Brackman(H-B)面神经功能分级系统和改良后的面神经功能评分系统评价患者的恢复情况。结果 治疗后, 两组患者在治疗各时间点的H-B面神经功能分级比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 各时间点面神经功能评分均较上一时间点有所降低, 相邻两时间点之间的面神经功能评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。面神经功能的评分方面, 治疗后各时间点观察组均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗4周及8周两组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组显愈率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 电针结合化风丹综合治疗和单纯电针治疗对特发性面神经麻痹的恢复都有显著的疗效, 电针与化风丹的联合应用能使患者的面神经功能更快恢复。

【关键词】 特发性面神经麻痹 周围型面瘫 电针 化风丹 针药结合

Clinical Efficacy Observation of Electroacupuncture Combined with Huafeng Dan in the Comprehensive Treatment of Idiopathic Facial Nerve Palsy Yan Jia, Tang Xiaobin, Gu Jinhua, Zeng Yi, Lü Hongyu, Qiu Jinming, Sun Deli. Fengxian District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201499, China.

【Abstract】 **Objective:** To observe the clinical effect of electroacupuncture combined with Huafeng Dan in the treatment of idiopathic facial nerve palsy. **Methods:** 97 patients with idiopathic facial nerve palsy were collected.

* 基金项目: 上海卫生健康委员会青年项目(20214Y0415); 上海卫生健康委员会中医药科研项目(2020LP040)

△通信作者