

镇肝熄风汤联合尼莫地平对急性脑梗死患者神经功能及VEGF/VEGFR2信号通路的影响*

徐 兵 赵 标 闵 捷 栾汗青
(安徽中医药大学附属太和中医院,安徽 太和 236600)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2023)02-0297-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.02.029

【摘要】 目的 观察镇肝熄风汤联合尼莫地平对急性脑梗死(ACI)患者(阴虚风动证)神经功能及VEGF/VEGFR2信号通路的影响。**方法** 将120例急性脑梗死患者随机分为试验组与对照组各60例。对照组给予西医常规药物及尼莫地平治疗,试验组在对照组基础上加用镇肝熄风汤。比较两组临床疗效及不良反应;对比两组治疗前后中医证候积分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及Barthel指数(BI);比较两组治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)表达水平;比较两组治疗前后的血清髓鞘碱性蛋白(MBP)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的表达水平。**结果** 试验组总有效率高高于对照组,治疗后中医证候积分及NIHSS评分低于对照组,BI评分高于对照组,VEGF及VEGFR2表达水平高于对照组,NSE、MBP、S100B水平低于对照组($P<0.05$)。两组间不良反应发生情况差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 镇肝熄风汤联合尼莫地平治疗ACI可进一步提高治疗效果,改善患者神经功能及日常活动能力,促进VEGF及VEGFR2的表达,保护神经元,安全可靠。

【关键词】 急性脑梗死 镇肝熄风汤 尼莫地平 神经功能 VEGF VEGFR2

Effects of Zhengan Xifeng Decoction Combined with Nimodipine on Neural Function and VEGF/VEGFR2 Signaling Pathway in Patients with Acute Cerebral Infarction Xu Bing, Zhao Biao, Min Jie, Luan Hanqing, Taihe Hospital Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Taihe 236600, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of Zhengan Xifeng Decoction combined with nimodipine on neural function and VEGF/VEGFR2 signaling pathway in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** A total of 120 cases of patients with acute cerebral infarction (syndrome of stirring wind due to yin deficiency) were randomly divided into the experimental group and control group, 60 cases in each group. The control group was given conventional western medicine and nimodipine, the experimental group was given Zhengan Xifeng Decoction on the basis of the control group. The adverse reactions of the two groups were compared, the scores of TCM syndrome, the score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the Barthel index (BI) before and after treatment were compared, the expression levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) before and after treatment were compared between the two groups. The expression levels of serum myelin basic protein (MBP), S100B protein (S100B) and neuron specific enolase (NSE) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the experimental group was higher than the control group, TCM syndrome integral and NIHSS score of the experimental group were lower than the control group, BI score was higher than the control group, VEGF and VEGFR2 expression levels were higher than the control group, the NSE, MBP, S100B levels were lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Zhengan Xifeng Decoction combined with nimodipine in the treatment of ACI can further improve the therapeutic effect, improve the patients' neurological function and daily activity ability, promote the expression of VEGF and VEGFR2, protect neurons, improve the cerebral hemodynamic indicators, safe and reliable.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Zhengan Xifeng Decoction; Nimodipine; Nerve function; VEGF; VEGFR2

急性脑梗死(ACI)是神经内科常见疾病,其致残率、致死率及复发率高,对中老年人群的健康构成巨大威胁^[1]。目前ACI主要采用抗凝、溶栓、营养神经

等方案进行治疗,在疾病早期可一定程度减轻患者疾病负担,但常规治疗受缺血再灌注损伤、神经细胞无法再生、溶栓时间窗限制等多因素影响,效果欠佳^[2]。尼莫地平是目前神经内科常用药,其能扩张脑小血管,改善局部微循环,促进神经功能的恢复。近年来

* 基金项目:安徽中医药大学科研项目(2021LCTH30)

研究显示^[3],中西医结合治疗ACI在改善症状、提高活动能力、保护神经功能方面具有积极意义。中医学认为ACI属“中风”范畴,病机多属虚风内动、肝阴亏虚、风痰入络等,在治疗时宜镇肝息风、育阴潜阳、滋肾养肝。镇肝熄风汤出自《医学衷中参西录》,具有镇肝熄风、滋阴安神、滋养肝肾等功效,是治疗中风病的经典方。本研究采用镇肝熄风汤联合尼莫地平治疗ACI,观察其对患者血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生产因子受体2(VEGFR2)表达水平的影响。现报告如下。

1. 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:西医诊断根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中相关标准^[4],经头颅影像学检查确诊为ACI;中医诊断根据《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》中相关内容确诊为中风病^[5],辨证为阴虚风动证。纳入标准:符合上述诊断标准;年龄 ≥ 40 岁;均为首次发病;发病至入院时间12 h以内;患者及家属均知情同意。排除标准:可逆性神经功能缺失及短暂性脑缺血发作者;合并慢性阻塞性肺疾病、严重心肝肾功能不全、哮喘、恶性肿瘤者;合并颅脑外伤、寄生虫性梗死者;合并血液系统疾病、心房颤动、精神病史、脑血管畸形者。

1.2 临床资料 纳入2021年4月到2022年4月本院收治的120例急性脑梗死(阴虚风动证)患者,采用随机数字表法分为试验组与对照组各60例。对照组女性31例,男性29例;年龄45~73岁,平均 (53.58 ± 6.52) 岁;发病至入院时间3~11 h,平均 (4.96 ± 1.05) h;合并基础疾病中2型糖尿病6例,高血压病11例。试验组女性28例,男性32例;年龄43~78岁,平均 (54.06 ± 7.42) 岁,发病至入院时间3~12 h,平均 (5.06 ± 1.13) h。两组临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,符合《赫尔基辛宣言》要求。

1.3 治疗方法 对照组患者给予西医常规治疗^[6],包括抗凝、抗血小板、他汀类药物调脂、改善循环、神经保护、降压降糖、降颅内压等治疗,同时静脉滴注尼莫地平(亚宝药业集团股份有限公司,国药准字H20034057,规格20 mL:4 mg,批号20200311),将12 mg尼莫地平与500 mL 0.9%氯化钠注射液混合,静脉滴注,速率为0.5~1.0 mg/h,连续静脉滴注5 d后停止,转为口服尼莫地平片(天津市中央药业有限公司,国药准字H10910040,规格:20 mg $\times$ 50片,批号20200317),每次2片,每日3次,2周为1个疗程,连续治疗2个疗程。试验组在对照组基础上加用镇肝熄风汤进行治疗,方剂组成:生代赭石、怀牛膝各30 g,生龙骨、茵陈蒿、玄参、生牡蛎、天冬、川楝子、龟板、白芍各15 g,生麦芽12 g,甘草6 g。随症加减:心中烦热者加栀子12 g,黄芩10 g;痰盛者

去龟板加胆南星、竹沥各10 g;舌强语謇者加远志10 g,石菖蒲、郁金各15 g;头晕头胀者加石决明30 g,夏枯草15 g;心烦失眠者加炒枣仁12 g;便秘者加火麻仁12 g,番泻叶6 g。上述药剂由本院药房统一代煎,每日1剂,水煎取汁分3次温服,15 d为1个疗程。连续治疗2个疗程

1.4 观察指标 1)神经功能评分。于治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]评估神经功能,分数越高表示患者神经功能缺损情况越重。根据NIHSS减分率评估临床疗效。NIHSS评分降低90%(包含90%)为痊愈;NIHSS评分降低范围在46%~90%(包含46%)为显效;NIHSS评分降低范围在18%~46%(包含18%)为有效;NIHSS评分降低范围在18%以下或增加,评估为恶化。治疗总有效率=痊愈率+显效率+有效率。2)中医证候积分^[8]。评估治疗前后自汗、肢体麻木、气短、乏力及舌质暗5个证候,按0分、2分、4分及6分表示症状轻重程度,总分24分,分值越高表示证候越严重。3)日常生活能力。采用Barthel指数(BI)评估患者日常生活能力情况^[9],BI分数越高,表示患者日常生活能力越好。4)VEGF及VEGFR2。于治疗前后抽取患者外周静脉血5 mL,使用酶联免疫吸附法检测VEGF及VEGFR2表达水平,相关试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司,专人严格按照操作说明书进行操作。5)血清髓鞘碱性蛋白(MBP)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)表达水平。在治疗前后抽取患者外周静脉血10 mL,使用酶联免疫吸附法检测S100B、NSE、MBP水平,试剂盒购自美国R&D公司,所有操作严格按照使用说明书进行。6)不良反应。比较两组治疗期间腹胀、便秘、肝肾功能异常、恶心等不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较采用 t 检验,性别构成、治疗效果等计数资料用 n 、%表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。试验组总有效率高 于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	60	13(21.67)	28(46.67)	18(30.00)	1(1.67)	59(98.33) ^a
对照组	60	4(6.67)	28(46.67)	17(28.33)	11(18.33)	49(81.67)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗后两组中医证候积分均低于治疗前($P < 0.05$),组间比较,试验组均低于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗4周后
试验组	60	21.07±3.72	15.73±2.45 ^{*△}	9.63±2.18 ^{*△}	4.26±0.41 ^{*△}
对照组	60	20.84±3.65	18.39±3.04 [*]	12.74±2.76 [*]	8.91±1.35 [*]

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

2.3 两组治疗前后神经功能及日常生活能力比较 见表3。治疗后两组NIHSS评分、BI评分均较治疗前改善,治疗后试验组NIHSS评分低于对照组,BI评分高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后神经功能及日常生活能力比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NIHSS评分	BI评分
试验组	治疗前	14.37±2.56	29.59±4.22
(n=60)	治疗后	5.96±1.24 ^{*△}	56.42±6.04 ^{*△}
对照组	治疗前	14.73±2.58	30.75±5.04
(n=60)	治疗后	8.92±1.96 [*]	48.81±7.05 [*]

2.4 两组治疗前后VEGF及VEGFR2水平比较 见表4。治疗后两组VEGF与VEGFR2水平均较治疗前升高($P<0.05$),试验组均高于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后VEGF及VEGFR2水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF	VEGFR2
试验组	治疗前	276.52±15.62	1 579.48±239.52
(n=60)	治疗后	398.85±15.72 ^{*△}	1 966.52±281.46 ^{*△}
对照组	治疗前	272.87±18.93	1 590.69±215.73
(n=60)	治疗后	351.95±19.50 [*]	1 843.48±246.14 [*]

2.5 两组治疗前后MBP、S100B、NSE水平比较 见表5。治疗后两组NSE、MBP、S100B水平均低于治疗前($P<0.05$),试验组均低于对照组($P<0.05$)。

表5 两组治疗前后MBP、S100B、NSE水平比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NSE	MBP	S100B
试验组	治疗前	50.66±5.94	7.51±0.92	1.48±0.23
(n=60)	治疗后	15.63±2.06 ^{*△}	2.06±0.25 ^{*△}	0.64±0.06 ^{*△}
对照组	治疗前	51.30±6.11	7.43±0.86	1.52±0.21
(n=60)	治疗后	27.69±3.26 [*]	4.15±0.76 [*]	1.08±0.17 [*]

2.6 两组不良反应发生情况 治疗前后两组肝肾功能、血尿便常规等指标均无明显变化,未见明显不良反应。

3 讨论

目前发现ACI患者梗死面积大小与缺血明暗带血流情况密切相关,良好的侧支循环能有效提高病灶血液灌注水平,促进病灶部位脑组织的修复,是决定缺血

性脑卒中发展及预后的主要因素,多数梗死患者的一级及二级侧支循环仍无法较好保证病灶部位的正常需氧量,此时机体会通过新生血管形成三级侧支循环。研究显示^[10],VEGF及其受体通路是新生血管形成的关键,同时也在侧支循环生成、神经保护方面发挥重要作用,与缺血性脑血管病预后密切相关。VEGF家族成员包含A、B、C、D及胎盘生长因子,因VEGFA生物学活性最强,故通常所述的VEGF即为VEGFA,也是本文主要探讨对象。VEGF受体包括VEGFR1、2、3,均属酪氨酸激酶受体家族,为跨膜镶嵌蛋白,VEGFA与VEGFR2结合后可形成二聚体,触发一系列的信号转导。在缺氧等情况下可激活VEGF/VEGFR2信号通路,参与血管的新生。国外研究显示^[11],VEGF/VEGFR2信号通路被激活后具有明显的营养神经效应,在氧糖剥夺的卒中细胞中,具有促进神经元存活的生物效应。尼莫地平是心血管疾病患者常用药物,对脑动脉的作用效应强于其他部位动脉,易透过血脑屏障,故常用于临床扩张脑部血管,提升脑部血流量,减轻缺血性损伤。因ACI患者年龄及溶栓时间窗的限制及疾病机制的复杂性,采用西医治疗效果欠佳。

ACI属中医学“中风”范畴,研究显示,中风病急性期主要证型为“阴虚阳亢证”“风证”,素体肝肾阴虚,因饮食劳倦、情志失和、过度烦劳、外邪侵犯或久病损耗所致阴阳失衡,阳气鸱张,水不涵木,进而木亢生风,虚风内动,阴液枯竭,筋脉失养,气血并走于上,脑脉痹阻发为中风。究其根本,内风为标而阴虚为本,治疗时宜镇肝息风、育阴潜阳、滋肾养肝。镇肝熄风汤由生代赭石、生龙骨、怀牛膝等多味中药组成,ACI患者肝阳上亢,气血逆乱,方中重用怀牛膝折其阳亢,引血下行,同时兼滋养肝肾之功效,为君药。生代赭石镇肝降逆,重镇沉降,配伍怀牛膝引气血下行;生牡蛎、生龙骨潜阳降逆,可平上逆之气血,也可降上亢之肝阳,共为臣药。玄参、天冬、龟板柔肝息风,养血滋阴,以制阳亢;川楝子、茵陈蒿、生麦芽条达肝气,清泻肝阳,共为佐药。甘草性温,调和诸药,为使药。全方息风通络、平肝潜阳,且以镇肝息风为主,潜降与重镇为伍,疏肝兼平肝,使其降而不沉,以引气血下行为主,滋养肝肾之因为辅,既镇又降,攻补兼施,标本兼治。

药理学研究证实^[12],镇肝熄风汤能促进低氧诱导因子-1 α 的表达,拮抗脑组织缺氧。低氧诱导因子-1 α 可激活机体VEGF/VEGFR2信号通路,进而发挥拮抗缺血缺氧的生物学效应。故镇肝熄风汤具有一定抗氧化作用,可能抵抗脑组织缺血再灌注损伤发挥保护神经元的作用。本研究结果显示,治疗后试验组总有效率高于对照组,NIHSS评分低于对照组,BI评分高于对照组,VEGF及VEGFR2表达水平高于对照组,提示镇肝熄风汤联合尼莫地平能进一步提高ACI患者的治疗

效果,改善患者神经功能及日常活动能力,调节 VEGF/VEGFR2 信号通路。

NSE 在人体神经细胞中含量较高,当神经细胞损伤时,NSE 释放进入细胞间隙并透过血脑屏障进入外周血,可用于评估机体神经组织损伤严重程度^[13]。血清 S100 β 蛋白水平与机体大脑损伤关系密切,是目前公认的评估大脑损伤的标志物^[14]。MBP 主要由少突胶质细胞分泌,其主要功能为维持神经元髓鞘功能及结构的完整,可用于临床评估中枢神经损伤的严重程度^[15-16]。本研究结果显示,试验组治疗后的 NSE、MBP、S100B 水平低于对照组。究其原因,尼莫地平及镇肝熄风汤促进了 ACI 患者机体 VEGF/VEGFR2 信号通路中 VEGF 及 VEGFR2 的表达,协同尼莫地平的改善微循环作用,共同提高 ACI 患者局部血供,进而改善了 ACI 患者的神经损伤。本研究中对两组不良反应进行比较,结果显示治疗期间两组不良反应发生情况组间差异无统计学意义,提示联合用药安全可靠。

综上所述,镇肝熄风汤联合尼莫地平治疗对 ACI 患者可进一步提高治疗效果,改善患者神经功能及日常活动能力,促进 VEGF 及 VEGFR2 的表达,保护神经元,安全可靠。

参 考 文 献

- [1] 徐玉玲,王启征,黄蕾,等. 重组人血小板活化因子乙酰水解脱酶对大鼠脑梗死后缺血半暗带神经细胞超微结构的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(10):1080-1083.
- [2] 张秋洪. 尼莫地平负荷SPECT脑血流灌注显像在急性非致残性脑血管病中的应用价值[D]. 福州:福建医科大学,2018.
- [3] 王安安,李文娟,谢霞,等. 中西医结合治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(4):661-663.
- [4] 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.
- [5] 李平,吴钟璇,张云如,等. 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):2.
- [6] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [7] Parneet G, Michael RD, Keith P, et al. Evaluation of patients with high national institutes of health stroke scale as thrombectomy candidates using the kentucky appalachian stroke registry[J]. Cerebrovascular diseases, 2019, 48(3-6):251-256.
- [8] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:99-104.
- [9] 黄杨,施加加,孙莹,等. 改良 Barthel 指数在缺血性脑卒中评估的最小临床重要差值的研究[J]. 中国卫生统计,2022,39(2):215-217,221.
- [10] 黄建敏,云艳芳,杨桂新,等. 生存素抑制剂YM155对脑梗死大鼠微血管密度及血管新生相关基因表达的影响[J]. 实用医学杂志,2022,38(8):946-951.
- [11] Clayton JA, Chalothorn D, Faber JE. Vascular endothelial growth factor-A specifies formation of native collaterals and regulates collateral growth in ischemia [J]. Circulation research: a journal of the American Heart Association, 2008, 103(9):1027-1036.
- [12] 夏荣蓉,吴颢昕,姜惟. 镇肝熄风汤对实验性脑出血大鼠低氧诱导因子-1 α 的影响[J]. 中华实用中西医杂志,2005,18(7):958-959.
- [13] 努尔艾合麦提江·牙力昆,杜鹏,邓国棋,等. 血清神经特异性烯醇化酶与脑胶质瘤患者术后脑损伤的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(2):4.
- [14] 曾劲松,唐宁,谢亚君,等. 血清5-羟色胺与S100- β 蛋白水平在评估创伤性脑损伤后认知功能障碍中的应用价值[J]. 广西医学,2021,43(3):4.
- [15] 李世容,王龙,刘蕊,等. 癫痫大鼠海马组织髓鞘相关蛋白MBP、MAG表达变化及意义[J]. 山东医药,2018,58(10):29-32.
- [16] 安玉兰,马颖超,王维峰. 醒脑通督针法对缺血性脑卒中中大动脉粥样硬化型恢复期病人脑血流动力学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(13):2042-2044.

(收稿日期2022-07-12)

欢迎投稿 · 欢迎订阅