

芪仙通络方对脑梗死恢复期患者神经功能恢复的影响及机制

林秀慧¹, 吴志敏¹, 王逸如¹, 刘芳^{2*}

(1. 浙江中医药大学附属温州中医院, 浙江温州 325000;

2. 湖南省中医药研究院附属医院, 国医大师刘祖贻传承工作室, 长沙 410006)

[摘要] 目的:探讨芪仙通络方对脑梗死恢复期患者神经功能修复的影响及其机制。方法:选取2020年1月至6月温州市中医院神经内科住院的脑梗死恢复期患者100例,按随机数字表法平均分成观察组(50例)和对照组(50例)。对照组给予常规的西医治疗,观察组给予相同的西医治疗,并加服芪仙通络方,两组均连续治疗12周。比较两组治疗前后的临床疗效,神经功能缺损评分[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)],日常生活能力评定[改良Barthel指数(MBI)],上下肢运动功能评定[Fugl-Meyer评定量表(FMA)评分]情况,以及外周血脑内源性神经营养因子(BDNF),血管内皮生长因子(VEGF)及细胞基质衍生因子-1(SDF-1)的水平。结果:观察组治疗总有效率为84.00%(42/50),高于对照组的66.00%(33/50),差异有统计学意义($Z=-7.365, P<0.05$);治疗前观察组和对照组治疗前MBI, FMA评分及NIHSS评分比较,差异无统计学意义;两组患者MBI指数及FMA评分均显著升高($P<0.01$), NIHSS评分均明显降低($P<0.05, P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组患者MBI指数及FMA评分均明显升高, NIHSS评分均明显降低($P<0.05$)。两组治疗前后BDNF水平差异无统计学意义;两组治疗后血清VEGF及SDF-1水平均高于本组治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$)。结论:芪仙通络方可以有效改善脑梗死恢复期患者临床疗效,提高患者生活质量,改善患者的预后。该方作用机制可能通过促进患者外周血内源性VEGF, SDF-1的表达,从而激活SDF-1/趋化因子受体4(CXCR4)信号通路,诱导内皮祖细胞的募集和动员,促进血管新生及缺血脑组织的修复。

[关键词] 脑梗死恢复期; 芪仙通络方; 温阳活血法; 神经修复; 脑内源性神经营养因子(BDNF); 血管内皮生长因子(VEGF); 细胞基质衍生因子-1(SDF-1)

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R743.3 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)23-0118-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212395

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211018.1633.007.html>

[网络出版日期] 2021-10-19 9:35

Effect and Mechanism of Qixian Tongluo Prescription on Neural Function Recovery in Patients with Cerebral Infarction

LIN Xiu-hui¹, WU Zhi-min¹, WANG Yi-ru¹, LIU Fang^{2*}

(1. Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou 325000, China; 2. Liu Zu-yi Inheritance Studio, Master of National Medicine, The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine in Hunan Province, Changsha 410006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Qixian Tongluo prescription on neural function recovery in patients with cerebral infarction and its mechanism. **Method:** A total of 100 inpatients (January to June, 2020) with cerebral infarction in the Neurology Department of Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine were assigned to an experimental group ($n=50$) and a control group ($n=50$) according to the random number table. Both groups received conventional treatment of western medicine, while the experimental group took additional Qixian Tongluo prescription. Treatment lasted for 12 weeks. The clinical efficacy, National

[收稿日期] 20210407(001)

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2015JJ4033)

[第一作者] 林秀慧, 硕士, 中医师, 从事中医脑病研究, E-mail: 1041480097@qq.com

[通信作者] * 刘芳, 博士, 研究员, 从事名老中医经验继承研究, E-mail: mslifang23@126.com

Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the modified Barthel index (MBI), Fugl-Meyer assessment (FMA) score, and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) in peripheral blood of the two groups before and after treatment were compared. **Result:** The total response rate in the experimental group was 84.00% (42/50), higher than 66.00% (33/50) in the control group ($Z=-7.365, P<0.05$). There was no significant difference in the scores of MBI, FMA, and NIHSS before treatment between the two groups. The MBI and FMA scores of the two groups increased ($P<0.01$), and the NIHSS scores decreased ($P<0.05, P<0.01$). Compared with the control group after treatment, the experimental group showed increased MBI and FMA scores and decreased NIHSS score ($P<0.05$). There was no significant difference in BDNF level between the two groups before and after treatment. The VEGF and SDF-1 levels in the peripheral blood of the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the experimental group was higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Qixian Tongluo prescription can effectively improve the clinical efficacy, the quality of life, and the prognosis of patients with cerebral infarction during convalescence. The underlying mechanism is associated with the promotion of the expression of endogenous VEGF and SDF-1 in the peripheral blood to activate the SDF-1/chemokine receptor 4 (CXCR4) signaling pathway, induce the recruitment and mobilization of endothelial progenitor cells, and facilitate the angiogenesis and repair of ischemic brain tissues.

[Keywords] convalescence of cerebral infarction; Qixian Tongluo prescription; warming yang and promoting blood circulation; neural repair; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); vascular endothelial growth factor (VEGF); stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)

脑梗死是一种迅速出现局限性或弥漫性脑功能缺损的脑血管疾病^[1]。目前西方医学在该病的研究大部分集中在发病早期,而针对恢复期的临床治疗仍未查阅到相关指南。另一方面,绝大多数患者在疾病恢复期仍会在言语功能、肢体活动功能等方面遗留有不同程度的神经功能缺损症状^[2],而恢复期的有效治疗是减少病死率、减轻病残程度的关键^[3-4]。

中医学在脑梗死恢复期的治疗具有明显优势。芪仙通络方是国医大师刘祖贻在治疗脑梗死恢复期的经验方,动物试验研究表明芪仙通络方可促进大鼠脑内脑源性神经营养因子(BDNF)的分泌释放,早期活化星形胶质细胞,促进内源性神经干细胞再生^[5],但未进行相关的临床疗效的探究,且对其作用机制研究尚浅。因此,本研究对100例临床患者进行随机对照研究,观测芪仙通络方对脑梗死恢复期患者的临床疗效,并检测其对患者外周血BDNF,血管内皮生长因子(VEGF),细胞基质衍生因子-1(SDF-1)表达的影响,探讨其在恢复期对脑缺血后神经功能修复的影响及其机制。

1 研究资料

1.1 一般资料 本研究采用随机分组的方法,应用SPSS 22.0统计计算软件计算样本量,按两独立样本频率比较的样本量估算方法进行,其中参数 α, β

为检验水准和检验效能, $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.1$ (单侧), p_1 为观察组的有效率, p_2 为对照组的有效率, Z_α 为 α 水平相应的标准正态差, Z_β 为 $1-\beta$ 水平相应的标准正态差, $p_1=0.85, p_2=0.6, Z_\alpha=1.96, Z_\beta=1.28, \bar{p}=(p_1+p_2)/2, \bar{q}=(2-p_1-p_2)/2$,观察组与对照样本量之比1:1,具体公式如下:

$$n = \frac{2\bar{p}\bar{q}(Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

经计算得出每组样本量为34例。考虑失访及脱落20%,每组至少需要43例受试者。选取2020年1月至6月温州市中医院神经内科住院患者100例作为研究对象,全部进计算机体层成像(CT)或磁共振成像(MRI)确诊为脑梗死诊断,且发病在半个月至3个月,符合纳入标准。按随机数字表法分成观察组和对照组,每组50例。病情分级依据中华医学会第四届全国脑血管病学术会议通过的神经功能缺损评分[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)]标准进行^[6]:轻(0~15分),中(16~30分),重(31~45分)。本研究已经温州市中医院伦理委员会批准(批件号WTCM-H-KT-2019007)。

1.2 诊断标准 患者为首次诊断为脑梗死,急性缺血性脑卒中诊断标准参照2018年制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[7]。①急性起病;②局灶神经功能缺失症状(语言不利,单侧肢体或面部

麻木/无力等),或合并有多个局灶性神经功能缺失症状;③除外非血管性因素致病,比如颅内占位、免疫相关性疾病等;④临床上症状及体征维持时间超过24 h或头部CT/MRI检查有明确的责任病灶;⑤已通过影像学检查排除颅内出血者。符合上述急性缺血性脑卒中诊断,且病程为2周至6个月,即为脑梗死恢复期。

1.3 中医辨病辨证标准 辨病标准参照《中风病诊断疗效评定标准(试行)》^[8]。主证为偏瘫,言语不利,口角歪斜,神志不清,偏身感觉障碍。次证为头昏,头痛,瞳孔改变,共济障碍,向一侧凝视,饮水呛咳。常为急性起病,发病年龄常在40岁以上。若患者包涵有上述1个主证2个次证,或2个主证及以上,结合年龄、起病方式等即可确诊;另外,若不满足上述条件,头部CT/MRI结果有明确的责任病灶者亦可确诊。气虚痰瘀证证候标准,依据中医证候诊断分型参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]制订,证见偏瘫或偏身感觉异常,语言不利或失语,口舌歪斜。乏力短气,面色㿔白,自汗出,舌质暗淡或有齿痕,苔白腻,脉沉细。符合中风病诊断标准,且具备2项主证,2项次证及以上,结合舌脉象可确诊。

1.4 纳入标准^[10-11] ①均符合中、西医诊断标准,经头颅CT/MRI初诊为缺血性脑卒中者;②病程2周至3个月;③年龄40~75岁;④初次发病,且NIHSS评分1~20分者;⑤无严重的心、肾、肺、消化系统、内分泌系统及血液系统等疾病;⑥患者自愿参加临床研究并签署知情同意书。

1.5 排除标准^[12] ①不符合中医中风病诊断;②不符合西医脑梗死诊断;③复发性卒中或伴有颅内出血;④NIHSS评分>20分;⑤发病不足2周或超过5个月;⑥合并有严重的心、肺、肾等器官功能障碍疾病,血液系统疾病或肿瘤等;⑦既往有颅脑外伤、颅内感染、颅内肿瘤,或心源性脑血管栓塞者;⑧妊娠或哺乳期妇女;⑨患有其他影响肢体活动功能疾病,如骨关节炎,严重的肢体骨折,痛风性关节炎等;⑩过敏体质或对治疗用药过敏者。

1.6 剔除与脱落标准^[12-13] 剔除标准:①不符合诊断标准却被错纳者;②未按规定用药或加用本试验以外的药物或治疗方法者;③临床试验数据不全者。脱落标准:①试验疗程未完成或自行要求退出者;②出现较严重的药物不良反应或不良事件者;③试验过程中继发严重并发症/疾病者;④临床医师考虑有其他原因而需要中止者。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组,常规西医治疗,包括阿司匹林肠溶片100 mg(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021,产品批号BJ46493,规格100 mg×30片,用法为每天1次,每次1片,餐前服用)抗血小板聚集、阿托伐他汀钙片20 mg(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051408,批号AW9533,规格20 mg×7片,用法为每天1次,每次1片,睡前服用)调脂、稳定斑块及对症支持治疗,配合言语和(或)肢体康复训练,疗程为12周。

观察组,在对照组的基础上,加服芪仙通络方。方剂组成为黄芪30 g,丹参30 g(浙江中医药大学中药饮片有限公司,批号分别为191205,191012);枸杞子30 g(浙江华宇药业股份有限公司,批号2001032);淫羊藿15 g,水蛭9 g,葛根30 g(杭州华东中药饮片有限公司,批号分别为20200214,20200312,20191207);制首乌15 g,山楂15 g(浙江桐君堂中药饮片有限公司,批号分别为200215,200108),饮片均由温州市中医院中药房提供,并由朱雪梅主任中药师鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》相关规定,冷水浸泡20 min后,加水浸没药物2~3 cm,武火煮沸后,改用文火煮30 min,水煎2次,第2次加水至刚好没过药物,2次煎煮共取药液300 mL,分早晚2次温服。疗程为12周。

2.2 指标观测

2.2.1 日常生活能力、上下肢运动功能评定 分别采用改良Barthel指数(MBI)和简化Fugl-Meyer量表(FMA)进行评估。MBI指数量表是当今国内外应用最广、信度效度均佳的日常生活能力评定量表^[14]。FMA量表在临床上常用于评估脑卒中患者感觉运动障碍的临床恢复情况^[15]。两者总分均为100分,分数越高,表明其独立生活能力、肢体的运动功能越好。

2.2.2 神经功能缺损程度评定及疗效判定标准

采用NIHSS评分量表^[16]进行评估,NIHSS评分量表是目前唯一既能比较全面、确切地体现脑卒中病人的病情及治疗效果,又可预测结局的一种评定方式^[17]。分值为0~40分,神经功能缺损程度与分数呈正相关。疗效判定则以其NIHSS评分的得分情况为依据为①痊愈,NIHSS评分下降达90%~100%;②显著进步,NIHSS评分下降达46%~89%;③进步,NIHSS评分下降达18%~45%;④无效(包括无变化、恶化和死亡):评分减少<18%。

总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数×100%。

2.2.3 血清 VEGF, BDNF 及 SDF-1 水平检测 治疗前及治疗 12 周后采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 分别检测血清 VEGF, BDNF 及 SDF-1 表达的水平。方法为采集清晨空腹静脉血 5 mL, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min (离心半径为 8 cm), 采用人 VEGF, BDNF ELISA 试剂盒和抗趋化因子受体 4 (CXCR4) 抗体试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司, 货号分别为 EK0539, EK0307, A00031-3), 严格按照说明书操作步骤进行。并检测治疗前后血常规、肝肾功能、血糖、血脂等指标, 所有检测在 2 h 内完成。

2.3 统计学方法 运用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, 计量资料服从方差齐性及正态性分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 *t* 检验, 组内前后比较用配对 *t* 检验, 否则用中位数 (P25, P75) 表示, 组间比较用 Wilcoxon 符号秩和检验。等级资料以 *n*(%) 表示, 组间比较用秩和检验。计数资料用 *n* 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料及疗效结果比较 本研究共成功纳入病例 100 例, 均无脱落及剔除病例。两组患者的性别、年龄、病程、病情轻重程度比较, 差异无统计学意义, 具有齐同可比性。见表 1。治疗 12 周后, 观察组治疗的总有效率为 84.00% (42/50), 对照组的总有效率为 66.00% (33/50), 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义 (*Z*=-7.365, *P*<0.05)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 (*n*=50)

Table 1 Comparison of general data between two groups (*n*=50)

组别	性别/例		年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	病程($\bar{x} \pm s$) /月	病情/例		
	男	女			轻	中	重
对照	28	22	60.27±7.54	2.526±2.012	25	18	7
观察	25	25	62.47±8.12	2.348±2.156	24	20	6

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups
例 (%)

组别	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照	5(10.00)	10(20.00)	18(36.00)	17(34.00)	33(66.00)
观察	10(20.00)	18(36.00)	14(28.00)	8(16.00)	42(84.00) ¹⁾

注: 与对照组比较 ¹⁾*P*<0.05, ²⁾*P*<0.01。

3.2 两组患者治疗前、后 MBI 指数, FMA 及 NIHSS 评分比较 治疗前两组患者 MBI, FMA 及 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义, 具有齐同可比性。与

本组治疗前比较, 两组患者 MBI 指数及 FMA 评分均显著升高 (*P*<0.01), NIHSS 评分均明显降低 (*P*<0.05, *P*<0.01)。与对照组治疗后比较, 观察组患者 MBI 指数及 FMA 评分均明显升高, NIHSS 评分均明显降低 (*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 MBI 指数, FMA 及 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

Table 3 Comparison of MBI, FMA and NIHSS scores before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

组别	时间	MBI 指数	FMA 评分	NIHSS 评分
对照	治疗前	52.15±4.58	47.26±7.26	12.74±1.54
	治疗后	65.55±3.79 ²⁾	52.23±6.54 ²⁾	9.75±1.23 ¹⁾
观察	治疗前	49.97±3.85	46.03±6.58	13.42±1.32
	治疗后	70.56±2.89 ^{2,3)}	58.25±7.58 ^{2,3)}	7.52±1.34 ^{2,3)}

注: 与本组治疗前比较 ¹⁾*P*<0.05, ²⁾*P*<0.01; 与对照组治疗后比较 ³⁾*P*<0.05, ⁴⁾*P*<0.01 (表 4 同)。

3.3 两组患者治疗前、后血清 VEGF, BDNF 及 SDF-1 水平比较 两组患者治疗前外周血 VEGF, BDNF 及 SDF-1 水平比较, 具有齐同可比性。与本组治疗前比较, 两组患者 VEGF, SDF-1 水平均明显高于治疗前 (*P*<0.05, *P*<0.01)。与对照组治疗后比较, 观察组患者 VEGF, SDF-1 均明显升高 (*P*<0.05, *P*<0.01)。观察组及对照组治疗后 BDNF 水平比治疗前虽有所升高, 但差异均无统计学意义, 提示其在对脑梗死恢复期患者内源性 BDNF 水平并未起到促进作用, 且在常规临床治疗的情况下, 恢复期患者内源性 BDNF 已无明显表达。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 VEGF, SDF-1, BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

Table 4 Comparison of serum VEGF, SDF-1 and BDNF levels before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

组别	时间	VEGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	SDF-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	BDNF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	189.56±50.14	1 059.78±268.78	3.05±0.32
	治疗后	223.87±30.52 ¹⁾	1 302.15±240.25 ¹⁾	2.95±0.36
观察	治疗前	195.64±48.89	1 158.14±280.45	2.98±0.25
	治疗后	258.69±42.53 ^{2,3)}	1 585.32±198.54 ^{2,4)}	3.12±0.34

4 讨论

相关研究显示, 脑梗死致残率高, 预后较差, 存活的患者中有 60%~80% 遗留有不同程度的神经功能障碍, 其中有 15% 的患者日常生活难以自理, 严重影响患者的工作和生活^[18]。神经功能缺损的根本原因是神经元的减少^[19], 而近年来对于脑梗死恢复期中枢神经损伤修复的热点研究显示, 因脑内

神经营养因子不足、神经干细胞本身再生能力有限及后期胶质过度活化等局部不利微环境等多种因素的影响,足量神经干细胞再生及存活难以实现^[20],且目前绝大部分研究仍只停留在学术研究阶段,未确实有效的运用于临床。而中医药在治疗脑梗死恢复期具有较为明显的优势。

脑梗死属中医学“中风”范畴,其恢复期常以气虚血瘀之候为主,临床上常治以益气活血之法,而温养阳气少用^[21-22]。“阳化气,阴成形”,国医大师刘祖贻认为,脑窍乃“气阳主用”“君主之官”,阴阳互根,正所谓“孤阴不生,独阳不长”,而其中阳气为生生之关键^[5]。刘老亦提出,“脑病之病机,重在肾虚髓亏络瘀”,肾主藏精,肾精足方能上充于脑,髓海满方能尽其用,其所主的感觉运动与精神意识方可正常。“肾虚于下则髓亏于上”。肾亏则髓亏,髓亏则脑失所养,其主感觉运动与精神意识则发生异常。

在该理论基础的前提下,国医大师刘祖贻创立了芪仙通络方,该方是刘老治疗脑梗死恢复期的首选方,临床疗效显著,且动物实验研究表明其可早期活化星形胶质细胞,促进内源性神经干细胞再生^[5]。因此,本研究在上述前提下,对国医大师刘祖贻创立的芪仙通络方对脑梗死恢复期的患者进行临床疗效研究。方中重用黄芪,益气健脾,补中升阳,为君药;淫羊藿、枸杞子温补肾阳、填精生髓,以达助阳生精、益阳生髓之用,丹参与葛根相配伍,前者长于活血化瘀,后者长于辛散,可通血脉之瘀滞,共为臣药;水蛭破血逐瘀以通络,为佐助药;山楂气血并走,有化瘀血而不伤新血,行滞气而不伤正气之功,为使药。诸药合用,共奏温肾益精、活血通络,推瘀生新之功^[5],以达益肾生髓,肾足则精旺,精旺则髓盈,髓盈则脑得所养,其所主感觉运动与精神意识的功能得以恢复^[23]。

VEGF是内皮细胞特性糖蛋白类物质^[24],其一方面可通过激活 IP^3/Ca^{2+} ,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)/一氧化氮(NO),癌蛋白(Ras)/加速纤维肉瘤(Raf)/丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(Erk)及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等信号通路,促进神经干细胞的增殖、定向迁移及分化^[25],并为其迁移、归巢、分化创造适宜的微环境^[26]。另一方面,可使血管壁的通透性升高,促进血浆蛋白外渗,在间质背景下,促进新生毛细血管生成^[27-28],且在血管形成阶段可与整合素、血管生成素1相互协同,使单个血管芽其生长变形,逐

步形成血管网^[29-30]。

在损伤脑组织重塑的过程中,除了生长初期关键性生长因子——VEGF外,SDF-1在干细胞的迁移中亦起到重要作用^[31]。SDF-1可与其受体CXCR4特异结合,通过激活SDF-1/CXCR4信号通路,增强神经干细胞的趋向运动,诱导其向受损组织的迁移、归巢^[32-34]。动物实验表明SDF-1还能动员内皮祖细胞生长、分化及归巢,促进脑梗死大鼠神经血管新生^[35-36]。本试验显示在常规临床治疗的情况下,恢复期患者仍存在VEGF及SDF-1表达,且芪仙通络方对VEGF和SDF-1的表达有促进作用。

BDNF是人脑内含量最高、分布最广的神经营养因子^[37],可阻止细胞内 Ca^{2+} 超载、抗氧自由基、减少细胞凋亡、抑制炎症反应^[38],对神经细胞的缺血损伤起到保护作用。研究表明,BDNF在神经前体细胞增殖与分化、神经元的存活调控以及促进突触形成等方面发挥了重要作用^[17],能促进神经元生长、分化和损伤后的修复,预防运动神经元的凋亡^[39]。本试验结果显示芪仙通络方对脑梗死恢复期患者内源性BDNF水平并未起到有效作用,该结果与动物实验的结果不符,推断原因可能是在脑组织损伤的恢复期阶段,大鼠的神经再生能力与人类存在差别导致,但仍需进一步试验验证。

本研究结果显示,芪仙通络方可有效改善脑梗死恢复期患者临床疗效,提高患者日常生化能力,促进神经功能恢复,改善脑梗死患者的预后。其机制可能是通过促进患者外周血内源性VEGF,SDF-1的表达,诱导内皮祖细胞的募集和动员,进而促进血管新生及缺血脑组织的恢复^[40],促进新生毛细血管网的生成,促进神经修复。推测SDF-1的作用途径可能是与激活SDF-1/CXCR4通路有关。且相关动物实验证实,芪仙通络方可促进脑梗死恢复期SD大鼠海马区神经干细胞增殖及再生,具有促进脑内细胞增殖、神经干细胞再生的作用^[5]。本研究结果进一步验证了该方在治疗脑梗死恢复期患者的临床疗效,探究其可能机制,对临床上对于脑梗死恢复期患者的中医治疗有指导作用,但其对神经干细胞再生的作用与动物实验不相符合,还需进一步研究及验证。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 贾建平. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:170.

- [2] 姜玉,夏庆华,胡嘉,等. 上海市长宁区老年脑卒中患者跌倒与跌伤流行病学特征分析[J]. 中国预防医学杂志,2016,17(3):193-196.
- [3] 董雯,李保玉,屈园利,等. 补阳还五汤治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):580-585.
- [4] 冉希,张天阳,秦红霞,等. 补阳还五汤对气虚血瘀型高血压脑出血恢复期患者血清PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 世界中医药,2019,14(8):2053-2057.
- [5] 林秀慧,周春吉,马珂,等. 芪仙通络方对脑缺血大鼠内源性神经干细胞再生的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24):141-147.
- [6] 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[J]. 中国实用内科杂志,1997,17(5):313-315.
- [7] 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.
- [8] 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):55-56.
- [9] 郑筱萸. 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.
- [10] 王琳,聂容荣,秦凤玲,等. 中西医结合治疗气虚血瘀型脑梗死恢复期患者的临床观察[J]. 世界中医药,2019,14(6):1490-1492,1497.
- [11] 朱永林. 龙血通络胶囊联合长春西汀治疗血栓性脑梗死恢复期的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2020,35(3):469-472.
- [12] 吴志敏,赵娜,胡万华. 中风Ⅱ号对脑梗死急性期患者神经功能及BDNF、VEGF表达的影响[J]. 中国现代医生,2019,57(18):109-112.
- [13] 姜秀雪. 益气活血、化痰通络法治疗中风病(脑梗死)恢复期气虚血瘀证的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2019.
- [14] MAHONEY F I, BARTHEL D W. Functional evaluation: the Barthel index [J]. Md State Med J, 1965,14:61-65.
- [15] 卢寨瑶. Fugl-Meyer量表在脑卒中康复评定中的应用分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(11):2032,2034.
- [16] BROTT T G, ADAMS H P JR, OLINGER C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. Stroke, 1989,20:864-870.
- [17] 巫嘉陵. 四个脑卒中量表的信度与效度研究[D]. 天津:天津医科大学,2007.
- [18] 唐宗纯,袁敏,李永亮. 丹红注射液联合氢氯吡格雷用于脑梗死恢复期的临床观察[J]. 世界中医药,2020,15(14):2130-2133.
- [19] 马寅仲,陈乃宏. 神经干细胞的命运决定机制及其靶点调控研究进展[J]. 神经药理学报,2012,2(3):37-42.
- [20] DOEPPNER T R, KALTWASSER B, ELALI A, et al. Acute hepatocyte growth factor treatment induces long- term neuroprotection and stroke recovery via mechanisms involving neural precursor cell proliferation and differentiation [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011,31(5):1251-1262.
- [21] 庞博,杨丰文,欧益,等. 中药干预中风临床证据年度分析[J]. 世界中医药,2019,14(12):3135-3139.
- [22] 雷亚玲. 中医药治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的文献计量分析及临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.
- [23] 刘芳,周胜强,林秀慧,等. 国医大师刘祖贻从“脑髓阳生阴长”论治脑损伤后神经功能缺损[J]. 上海中医药杂志,2018,52(2):2-5.
- [24] ROSENSTEIN J M, KRUM J M, RUHRBERG C. VEGF in the nervous system[J]. Organogenesis, 2010,6(2):107-114.
- [25] NAMIECIŃSKA M, MARCINIĄK K, NOWAK J Z. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2005,59:573-583.
- [26] TENG H, ZHANG Z G, WANG L, et al. Coupling of angiogenesis and neurogenesis in cultured endothelial cells and neural progenitor cells after stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008,28(4):764-771.
- [27] ZECHARIAH A, ELALI A, DOEPPNER T R, et al. Vascular endothelial growth factor promotes pericyte coverage of brain capillaries, improves cerebral blood flow during subsequent focal cerebral ischemia, and preserves the metabolic penumbra[J]. Stroke, 2013,44(6):1690-1697.
- [28] SHIBUYA M. VEGF-VEGFR signals in health and disease[J]. Biomol Ther(Seoul), 2014,22(1):1-9.
- [29] PUGH C W, RATCLIFFE P J. Regulation of angiogenesis by hypoxia : role of the HIF system[J]. Nat Med, 2003,9(6):677-684.
- [30] ZAGÓRSKA A, DULAK J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing [J]. Acta Biochim Pol, 2004,51(3):563-585.
- [31] SHEN L, GAO Y, QIAN J, et al. The role of SDF-1 α /Rac pathway in the regulation of endothelial progenitor cell polarity; homing and expression of Rac1, Rac2 during endothelial repair[J]. Mol Cell Biochem, 2012,365(1/2):1-7.

- [32] DOMANSKA U M, KRUIZINGA R C, NAGENGAST W B, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(1):219-230.
- [33] ROBIN A M, ZHANG Z G, WANG L, et al. Stromal cell-derived factor 1alpha mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(1):125-134.
- [34] JIANG Z, ZHOU W, GUAN S, et al. Contribution of SDF-1alpha/CXCR4 signaling to brain development and glioma progression [J]. *Neurosignals*, 2013, 21(3/4):240-258.
- [35] MAO L, HUANG M, CHEN S C, et al. Endogenous endothelial progenitor cells participate in neovascularization via CXCR4/SDF-1 axis and improve outcome after stroke [J]. *CNS Neuro sci Ther*, 2014, 20(5):460-468.
- [36] CALLAGHER K A, LIU I J, XIAO M, et al. Diabetic impairments in NO mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5):1249-1259
- [37] HSIAO Y H, HUNG H C, CHEN S H, et al. Social interaction rescues memory deficit in an animal model of Alzheimer's disease by increasing BDNF-dependent hippocampal neurogenesis [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 34(49):16207-16219.
- [38] 刘凌云, 汤永红. 丁苯酞对急性脑梗死患者疗效及VEGF、BDNF、bFGF水平的影响 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(5):419-422.
- [39] ZHANG J, LUO W, LI Q, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2017, 227:298-304.
- [40] 沈俊逸, 方邦江, 凌丽, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织 SDF-1, CXCR4, VEGF 基因及蛋白表达作用的研究 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(8):1457-1460.

[责任编辑 王鑫]