

涤痰汤合桃红四物汤加减对脑梗死恢复早期痰瘀阻络证 神经的保护作用

常永霞, 李姣, 侯文丽, 戈蕾, 王殷, 王腾, 马秋云, 孟海超, 左小宏, 崔万森*
(河北北方学院附属第一医院, 河北张家口 075000)

[摘要] 目的:评价涤痰汤合桃红四物汤加减治疗恢复早期脑梗死(痰瘀阻络证)的临床疗效及对神经保护作用研究。方法:将152例患者按随机数字法分为对照组和观察组各76例,对照组除去脱落/失访和剔除,完成71例,观察组完成70例。两组均给予综合康复。对照组口服中风回春丸,1.5 g/次,3次/d。观察组内服涤痰汤合桃红四物汤加减,1剂/d,早晚2次。两组连续治疗12周。进行治疗前后神经功能缺损程度评分,Barthel(BI)指数评分,Fugl-Meyer量表(FMA)评分、改良Rankin量表(MRS)评分和痰瘀阻络证评分;检测治疗前后丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD),晚期氧化蛋白产物(AOPP),血管内皮生长因子(VEGF),脑源性神经营养因子(BDNF)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,进行治疗前后脑血流动力学检查,记录最大峰值流速(Vs),血管阻力指数(RI)和搏动指数(PI)和脑血管储备功能(CVR);并进行安全性评价。结果:治疗后6周和12周,观察组神经功能缺损程度评分均低于同期对照组($P<0.01$);观察组BI,FMA,MRS和痰瘀阻络证评分均低于对照组($P<0.01$);观察组AOPP,MDA,NSE水平均低于对照组($P<0.01$),SOD,GSH-Px,BDNF和VEGF水平均高于对照组($P<0.01$);观察组Vs和CVR均高于对照组($P<0.01$),RI和PI均低于对照组($P<0.01$);观察组临床疗效优于对照组($Z=2.109,P<0.05$);未发现服用涤痰汤合桃红四物汤不良反应。结论:涤痰汤合桃红四物汤治疗恢复早期脑梗死痰瘀阻络证患者,可减轻神经功能缺损程度,提高日常生活能力和运动能力,有较好的临床疗效,且安全,其作用机制可能与改善血流动力学,减轻脂质过氧化损伤,调节神经血管修复因子,从而促进神经组织和功能的修复有关。

[关键词] 脑梗死;痰瘀阻络证;恢复期;桃红四物汤;涤痰汤;脑血流动力学;氧化应激;神经修复

[中图分类号] R289;R743;R743.1 **[文献标识码]** **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0135-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201031

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200725.1606.004.html>

[网络出版日期] 2020-7-27 08:49

Protection of Addition and Subtraction Therapy of Ditantang Combined with Taohong Siwutang to Brain Nerve of Patients with Cerebral Infarction and (Syndrome of Phlegm and Blood Stasis Blocking Collaterals) During Early Recovery

CHANG Yong-xia, LI Jiao, HOU Wen-li, GE Lei, WANG Yin, WANG Teng, MA Qiu-yun,
MENG Hai-chao, ZUO Xiao-hong, CUI Wan-seng*
(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss clinical effect of addition and subtraction therapy of Ditantang combined with Taohong Siwutang to cerebral infarction and syndrome of phlegm and blood stasis blocking collaterals during early recovery, and to study protection to brain nerve. **Method:** One hundred and fifty-two patients were randomly divided into control group (76 cases) and observation group (76 cases) by random number table, 71 patients in control group completed the therapy (5 patients were falling off, missing visit or eliminated), and 70 patients in observation group completed the therapy. Both groups' patients got

[收稿日期] 20200507(009)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2015120);张家口市科学技术攻关计划项目(1421130D)

[第一作者] 常永霞,硕士,副主任技师,从事中西医结合临床康复工作,E-mail:zqf197612@163.com

[通信作者] *崔万森,硕士,主任医师,从事中西医结合神经系统疾病的临床诊治工作,E-mail:cuiwansen@162.com

comprehensive rehabilitation measures. Patients in control group got Zhongfeng Huichun pills, 1.5 g/time, 3 times/day. Patients in observation group got addition and subtraction therapy of Ditantang combined with Taohong Siwutang in the morning and at night, 1 dose/day. The treatment was continued for 12 weeks. Before and after treatment, scores of degree of neurological deficit, Barthel (BI) index, Fugl-Meyer scale (FMA), modified Rankin scale (MRS) and syndrome of phlegm and blood stasis blocking collaterals were graded. And levels of malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPP), vascular endothelial growth factor (VEGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neuron specific enolase (NSE). And cerebral hemodynamics were detected, and peak flow velocity (VS), vascular resistance index (RI), pulsatility index (PI) and cerebrovascular reserve function (CVR) were recorded. Safety was evaluated. **Result:** After the 6th week and 12th week of treatment, scores of degree of neurological deficit, BI, FMA, MRS, syndrome of phlegm and blood stasis blocking collaterals, AOPP, MDA, NSE, RI and PI were lower than those in control group ($P<0.01$), levels of SOD, GSH-Px, BDNF, VEGF, Vs and CVR were higher than those in control group ($P<0.01$). The clinical effect was better than which in control group ($Z=2.109$, $P<0.05$). Besides, there was no adverse reaction caused by Ditantang combined with Taohong Siwutang. **Conclusion:** Ditantang combined with Taohong Siwutang can ameliorate the hemodynamics, reduce the lipid peroxidation damage, regulate the neurovascular repair factor, so it can promote the repair of nerve tissue and function, clinically reduce the degree of nerve function defect, improve the ability of daily life and exercise when it used to cerebral infarction and syndrome of phlegm and blood stasis blocking collaterals during early recovery, and it is good for clinical effect and safe using.

[Key words] cerebral; syndrome of phlegm and blood stasis blocking collaterals; convalescence; Taohong Siwutang; Ditantang; cerebral hemodynamics; oxidative stress; nerve repair

脑梗死即缺血性脑卒中(IS)是指因脑部血液循环障碍,缺血、缺氧所致的局限性脑组织缺血性坏死或软化,而出现相应的神经系统功能缺损^[1]。随着急性期救治水平提高,IS病死率有所降低,但致残率居高不下,调查显示超过2/3的IS患者遗留有不同程度的残疾,是家庭和社会沉重的经济负担^[2]。恢复期是促进脑组织修复、功能重建的重要时期,对残障情况和生活质量均产生较大的影响^[3]。IS恢复早期病理变化在于神经炎症反应、氧化、硝化应激等导致血脑屏障(BBB)破坏,脑水肿及神经细胞凋亡,恢复后期以免疫激活、神经毒性、神经抑制因子等导致的继发性神经损伤为主^[4]。现代医学主要进行康复治疗,并针对危险因素进行积极预防,如控制血糖、血脂、血压及抗血小板等,但现有康复预防措施作用单一,并非所有患者均可获效,临床疗效难以完全满意^[1,3]。

中医认为中风为多种因素使脏腑功能失调,气血阴阳运行失常,内生风、火、痰、瘀等病理产物,其中痰可成瘀,瘀可致痰,痰瘀互生,且每每互相胶结,阻遏气机,使气机逆乱而发为中风^[5],且痰瘀可化毒,蓄积于体内,损伤脑络,形体败坏,此即王永炎院士提出的中风“毒损脑络”病机^[6],可见痰瘀交

阻是IS发生发展病理基础,这与现代医学动脉粥样硬化、血脂代谢紊乱导致IS的认识是一致的^[5]。因此对恢复期IS治以活血化瘀、化痰通络法,方可使血液通达,气机通畅,髓才能得生^[4]。涤痰汤出自《奇效良方》,主治中风痰迷神窍、舌强不能言,能豁痰开窍、健脾益气,具有调脂、改善血液流变学、抗炎、改善脑缺血再灌注损伤、阻止神经元的凋亡等药理效应,临床广泛用于中风各期治疗^[7]。桃红四物汤载于《医宗金鉴》,是活血化瘀的代表方,能抗血小板聚集,改善血液黏度,改善缺血性损伤,减轻脑缺血再灌注损伤,抗氧化应激等^[4],本方临床多用于急性期IS,可改善神经功能缺损,且使用安全^[8]。涤痰汤合桃红四物汤正投恢复早期IS痰瘀阻络证的病机特点,临床未见二方合用于IS的报道,本研究笔者评价了二方加减用对IS恢复早期脑神经保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过河北北方学院附属第一医院医学伦理委员会审批(批号2017BYFYKY04015-03)。共筛选2018年1月至2019年10月本院神经康复科的152例患者。采用随机数字表法按1:1分为对照组和观察组各76例。对照组除去脱

落/失访2例和剔除3例,完成71例,观察组分别有3例脱落/失访和剔除,完成70例。两组患者的基

本资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般临床资料

Table 1 General data for both groups

组别	性别/例		年龄	病程	合并疾病/例				NIHSS*
	男	女	($\bar{x}\pm s$)/岁	($\bar{x}\pm s$)/周	高血压	冠心病	高血脂	糖尿病	($\bar{x}\pm s$)/分
对照	42	34	61.05±6.84	2.73±0.19	49	25	51	22	9.04±1.49
观察	44	32	60.94±6.78	2.67±0.20	51	23	49	24	9.09±1.44
χ^2/t	0.092		0.452	0.477	0.087				0.195
P	0.715		0.448	0.462	0.694				0.423

注:*NIHSS.美国国立卫生研究院卒中量表。

1.2 诊断标准 ①IS西医诊断标准,参照《中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)》^[1]和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[9],根据急性起病,有局灶性神经功能缺损表现,症状和体征持续时间不限,排除非血管性病因,经头颅CT或MRI排除脑出血可确诊,中风后3~4周为恢复早期。②痰瘀阻络证标准参照文献^[1]。主证,半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩或不语,偏身麻木或感觉减退。次证,头晕目眩,痰多而黏,舌质暗淡,唇甲色暗,舌质暗,或有瘀点、瘀斑,苔厚腻,脉弦滑或涩。主证2项+次证2项结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合IS西医诊断标准,且辨证为痰瘀阻络证者;②恢复早期(中风发生后3~4周)患者;③年龄18~75岁,男女不限;④NIHSS评分5~20分的中度或中-重患者^[1];⑤患者一般情况良好,能配合康复治疗;⑥取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①非首次发生脑梗死者、短暂性脑缺血发作者、无症状性脑梗塞者;②CT或MRI发现脑血管畸形、脑出血者;③合并严重肝、肾不全者,合并造血系统异常者;④合并肿瘤、精神病,认知功能障碍者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥中风前合并四肢关节功能障碍者。

1.5 治疗方法 两组基础治疗参见文献^[9],给予控制血压、血糖、血脂和抗血小板治疗措施;针对康复训练,采用多功能神经康复诊疗系统(WOND200F2型)进行肌电生物反馈治疗^[10],共2周。对照组口服中风回春丸(广州白云山敬修堂药业股份有限公司,国药准字Z44020867),1.5g/次,3次/d。观察组内服涤痰汤合桃红四物汤加减,药物组成有人参片10g,胆南星10g,法半夏10g,石菖蒲10g,橘红10g,红花5g,熟地黄20g,桃仁10g,川芎15g,白芍10g,当归10g,竹茹10g,地龙10g,枳实10g,茯

苓15g,甘草片5g。随证加减,兼气虚加黄芪30g;肝肾不足重用熟地黄至30g,加山茱萸10g,天麻10g;血瘀重加丹参20g,银杏叶15g;痰浊甚加全蝎、蜈蚣各3g。中药饮片由医院中药房提供,经本院李霞主管药师鉴定为合格药材,1剂/d,加水浸泡30min,煎煮2次,混合药液至400mL,分早晚2次分服。两组疗程均为连续治疗12周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 神经功能缺损程度评价^[11] 共含意识、凝视、面瘫等8个条目,总分0~45分,评分越高表示神经功能缺损程度越重,于治疗前、治疗后6和12周各评价1次。

1.6.2 次要疗效指标 日常生活活动能力采用Barthel(BI)指数评分^[11],运动能力采用Fugl-Meyer量表(FMA)评分^[3],病残程度采用改良Rankin量表(MRS)^[11]评分,痰瘀阻络证评分参照《中药新药临床研究指导原则》,均治疗前后各评价1次。

1.6.3 机制研究 ①抗自由基毒性损伤效果,检测治疗前后丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD)和晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平,AOPP和GSH-Px采用酶联免疫吸附法检测,SOD采用黄嘌呤氧化酶法检测,MDA采用硫代巴比妥酸比色法检测。试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司,批号分别为201811307,201811419,20180524,201806747)。②对血管神经修复因子的影响,检测治疗前后血管内皮生长因子(VEGF),脑源性神经营养因子(BDNF)和神经元特异性烯醇化酶(NSE),以酶联免疫吸附法测量,试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司,批号分别为2018120943,201902446,201901383)。③对脑血流动力学的影响,采用脑血管多普勒仪(TCD)记录治疗前后病变侧大脑中动脉(MCA)静息状态的血流平均流速

(Vm1),高浓度吸氧下的血流平均流速(Vm2),最大峰值流速(Vs),血管阻力指数(RI)和搏动指数(PI)。

计算脑血管储备功能(CVR)=(Vm2-Vm1)/Vm1×100%。

1.6.4 安全性评价 记录治疗期间的不良事件,检测治疗前后肝、肾功能,尿常规和心电图,记录异常情况,并与药物相关性进行分析。

1.7 疗效标准 根据神经功能缺损积分值的减少和病残情况进行判断,具体标准参见文献[11],分为基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化和死亡。

1.8 统计学处理 数据软件采用SPSS 20.0统计分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用*t*检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者神经功能缺损程度评分比较 治疗后,两组患者神经功能缺损程度评分均明显下降($P<0.01$);在治疗后6和12周,观察组神经功能缺损程度评分均低于同期对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者神经功能缺损程度评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of scores of degree of neurological deficit in two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后6周	治疗后12周
对照	71	22.93±2.78	14.13±1.69 ¹⁾	8.23±1.15 ¹⁾
观察	70	23.15±2.86	12.37±1.54 ^{1,2)}	6.06±0.99 ^{1,2)}

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P<0.01$;与治疗同期对照组比较²⁾ $P<0.01$ 。

2.2 两组患者治疗前后BI,FMA,MRS和痰瘀阻络证评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者BI,FMA,MRS和痰瘀阻络证评分均明显降低($P<0.01$);治疗后观察组BI,FMA,MRS和痰瘀阻络证评分均低于对照组($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后SOD,AOPP,GSH-Px和MDA变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of changes of SOD, AOPP, GSH-Px and MDA in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	SOD/U·mL ⁻¹	AOPP/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GSH-Px/mg·L ⁻¹	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	71	84.51±7.94	117.48±12.67	104.53±11.72	9.88±1.12
	治疗后		101.62±11.77 ¹⁾	89.26±8.64 ¹⁾	128.76±14.09 ¹⁾	4.75±0.59 ¹⁾
观察	治疗前	70	85.14±8.43	120.06±13.38	102.85±11.53	9.81±1.19
	治疗后		116.58±13.84 ^{1,2)}	74.26±6.72 ^{1,2)}	147.09±15.49 ^{1,2)}	3.90±0.45 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后脑血流动力学变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者Vs和CVR

表3 两组患者治疗前后BI,FMA,MRS和痰瘀阻络证评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of scores of BI, FMA, MRS and syndrome of phlegm and blood stasis blocking collaterals in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	BI	FMA	MRS	痰瘀阻络证
对照	治疗前	71	47.48±5.62	45.91±5.37	2.89±0.31	24.73±2.62
	治疗后		77.15±6.92 ¹⁾	76.27±6.83 ¹⁾	1.94±0.16 ¹⁾	10.64±1.25 ¹⁾
观察	治疗前	70	47.26±5.51	46.04±5.23	2.93±0.30	25.10±2.73
	治疗后		86.94±7.63 ^{1,2)}	85.36±7.79 ^{1,2)}	1.61±0.15 ^{1,2)}	6.69±0.87 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后BDNF,VEGF和NSE变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者NSE水平明显下降($P<0.01$),BDNF和VEGF水平均显著升高($P<0.01$);治疗后观察组NSE水平比对照组更低($P<0.01$),BDNF,VEGF水平均比对照组要高($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后BDNF,VEGF和NSE变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of changes of BDNF, VEGF and NSE in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	BDNF/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	VEGF/ng·L ⁻¹	NSE/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	71	20.84±2.17	226.71±24.83	33.57±3.64
	治疗后		24.49±2.68 ¹⁾	313.52±31.61 ¹⁾	25.12±2.44 ¹⁾
观察	治疗前	70	20.65±2.13	229.16±23.75	33.40±3.53
	治疗后		27.95±2.81 ^{1,2)}	374.27±40.42 ^{1,2)}	22.45±2.37 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后SOD,AOPP,GSH-Px和MDA变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者AOPP和MDA水平均有下降($P<0.01$),SOD和GSH-Px水平均有升高($P<0.01$);治疗后观察组AOPP和MDA水平均低于对照组($P<0.01$),SOD和GSH-Px水平均高于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表5。

均有上升($P<0.01$),RI和PI均有降低($P<0.01$);治疗后观察组Vs和CVR均高于对照组($P<0.01$),RI

和PI均低于对照组($P<0.01$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后脑血流动力学变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of cerebral hemodynamics in two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Vs/cm·s ⁻¹	CVR/%	RI	PI
对照	治疗前	71	35.51±4.95	18.23±2.16	0.73±0.10	1.09±0.13
	治疗后		49.25±5.47 ¹⁾	33.75±3.79 ¹⁾	0.64±0.07 ¹⁾	0.89±0.10 ¹⁾
观察	治疗前	70	35.16±4.90	18.11±2.13	0.74±0.11	1.10±0.14
	治疗后		56.47±6.27 ^{1,2)}	39.69±4.36 ^{1,2)}	0.55±0.06 ^{1,2)}	0.73±0.08 ^{1,2)}

2.6 两组患者临床疗效比较 对照组基本痊愈23例、显著进步29例、进步13例、无变化4例、恶化2例、死亡0例;观察组分别为34例,24例,10例,2例,0例和0例,经秩和检验,观察组临床疗效优于对照组($Z=2.109, P<0.05$)。

2.7 安全性评价 未发现与服用涤痰汤合桃红四物汤相关不良发应及相关的肝、肾功能及心电图异常。

3 讨论

我国IS患者因残疾或功能障碍而不能独立生活,现代医学证实有效的康复是降低致残率最主要方法,特别是脑卒中早期康复治疗对降低致残率、提高患者生存质量有重要作用^[12]。在卒中后的不同阶段,大脑功能和组织结构仍然可以发生重组,出现神经组织各种各样的可塑性变化,神经的受损功能仍能够得到不同程度的恢复,且神经可塑性具有长时程增强现象,其可塑性机制与多种细胞因子有关,康复治疗、药物治疗可能通过调节细胞因子影响神经可塑性^[13]。神经可塑性已经成为脑卒中后康复的重要依据和理论基础,越早期给予综合康复措施,中枢神经系统损伤后功能越有望恢复^[14],因此在IS恢复早期进行有效综合康复措施,对于神经功能的修复具有重要意义,而中医在IS恢复期治疗具有明显优势,可以通过活血化瘀、疏经通络、行气活血等方法,缓解患者临床症状、促进神经功能恢复,提高患者生活质量^[15]。

中医认为中风恢复期风邪渐弱,火势渐衰,而痰、瘀实邪较为突出。《本草新编》有云:“中风未有不痰瘀者也”,《明医杂著》言:“中风偏枯麻木、酸痛、不举诸证,以气虚死血痰饮为言”。可见痰瘀闭塞脑络,是中风根本病理要素^[5]。国医大师沈宝藩教授尤善治疗心脑血管疾病,深入研究脑梗死的中医发病机理,认为“无痰不卒中”“百病兼痰”“百病兼瘀”,提出痰瘀同治的主要治疗法则,祛瘀通络当

兼化痰、化痰之余必顾活血^[16]。国医大师任继学教授指出痰瘀壅滞脉络,循经上犯于脑,清窍失利,脑脉绌急,而病发本证,并强调及时治疗是影响预后的关键,如《中风论》所言:“活血通络以疗瘫痪,亦仅可施之于旬月之间,或有效力。若其不遂已久,则机械固已锈蚀,虽有神丹,亦难强起矣”^[17]。

涤痰汤合桃红四物汤中人参片大补元气、健脾益气,茯苓健脾渗湿,二者补气渗湿化痰,使湿无所聚,痰无所生;法半夏、橘红燥湿化痰;胆南星清热化痰、熄风定惊,竹茹清热化痰,石菖蒲开窍豁痰,化湿和中,解毒,枳实破痰利膈、行气开郁,桃仁、红花活血化瘀通络,当归活血养血,川芎活血行气、祛风止痛,地龙清热止痉、平肝熄风、通经活络,熟地黄、白芍滋补肝肾之阴血,甘草片益气和缓,调和诸药。全方共奏豁痰开窍、活血通络,并兼益气养血,祛风止痉之功。

本组资料显示观察组在治疗后6周和12周神经功能缺损程度评分均低于同期对照组,BI,FMA,MRS和痰瘀阻络证评分均低于对照组,观察组临床疗效优于对照组,可见涤痰汤合桃红四物汤用于恢复早期IS痰瘀阻络证患者,可进一步改善神经功能缺损程度,提高了日常生活能力和运动能力,减轻了临床症状,降低了病残程度。

在IS恢复早期(亚急性期)受损脑组织炎细胞仍然释放活性氧(ROS),基质金属蛋白酶(MMPs),促炎因子、趋化因子等,进一步加大神经炎症反应,氧化、硝化应激反应,引起神经细胞凋亡,影响神经功能的恢复^[4]。ROS大量生成,超过了机体的抗氧化系统清除能力,积累的ROS通过使脂质过氧化、损害细胞膜功能,使神经细胞膜损伤和基因组突变,导致细胞凋亡,并引发神经炎症反应和脑水肿^[18]。SOD和GSH-Px反映了体内对ROS的清除能力,而MDA为脂质过氧化的产物,AOPP是蛋白质成分发生过氧化的产物,二者可反映细胞膜和细胞受损的程度^[4]。本组资料显示治疗后观察组AOPP和MDA水平均低于对照组,SOD和GSH-Px水平均高于对照组,说明了涤痰汤合桃红四物汤能减轻恢复早期IS脂质过氧化损伤,有利于神经细胞的恢复。

VEGF有助于促进病灶区血管的修复、新生,也可刺激病灶周围和半暗带产生新生血管,从而有利于神经细胞修复,VEGF还可能通过抑制神经凋亡发挥神经保护作用^[19]。BDNF具有营养神经作用,可改善神经可塑性,诱导神经再生,刺激神经存活,

而NSE反映了神经细胞受损程度^[3]。本组资料显示治疗后观察组NSE水平低于对照组,BDNF和VEGF水平均高于对照组,提示了涤痰汤合桃红四物汤加减可调节IS神经血管修复因子,改善了神经重塑性,有利于神经组织和功能的修复。

TCD检查可准确地反映了IS患者的脑血流动力学情况,提供了脑血管状态客观信息,并及时发现血管再通和侧支循环代偿情况,对于治疗效果和预后的判断具有重要临床意义^[20]。本组显示治疗后观察组Vs和CVR均高于对照组,RI和PI均低于对照组,提示了涤痰汤合桃红四物汤纠正了IS患者异常的血流动力学情况,改善了脑部血流,使机体稳定脑血管灌注量的能力增强,从而有利于神经功能的修复。

综上,涤痰汤合桃红四物汤加减治疗恢复早期IS痰瘀阻络证患者,可减轻神经功能缺损程度,提高日常生活能力和运动能力,有较好的临床疗效,且安全,其作用机制可能与改善血流动力学,减轻脂质过氧化损伤,调节神经血管修复因子,从而促进神经组织和功能的修复有关。

[参考文献]

[1] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.

[2] KESSNER S S, SCHLEMM E, CHEMG B, et al. Somatosensory deficits after ischemic stroke [J]. Stroke, 2019, 50(5): 1116-1123.

[3] 娄飞,周莹,赵玲,等. 培元通脑胶囊治疗缺血性中风恢复期神经功能缺损的康复效果及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17): 82-87.

[4] 张艾嘉,王爽,王萍,等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 227-240.

[5] 喻腾云,吴艳华,孙寒静,等. 缺血性脑卒中中医病因病机的层次关系[J]. 吉林中医药, 2016, 36(4): 328-331.

[6] 张丹丹,富苏,马雪颜,等. 真实世界中通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证的疗效与安全性评价[J]. 中医杂志, 2020, 61(1): 42-47.

[7] 崔海,王可. 涤痰汤治疗中风病的研究进展[J]. 中医药导报, 2010, 16(6): 131-133.

[8] 黄婷,戴朝博,梅群超,等. 桃红四物汤治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(4): 75-77.

[9] 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.

[10] 常永霞,李姣,侯文丽,等. 补气通元饮联合肌电生物反馈对脑梗死患者血管内皮功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 777-779.

[11] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

[12] 任彩丽,付娟娟,王红星,等. 早期康复临床路径对缺血性脑卒中患者功能恢复影响的多中心、单盲、随机对照研究[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(3): 275-282.

[13] LIU X H, BI H Y, CAO J, et al. Early constraint-induced movement therapy affects behavior and neuronal plasticity in ischemia-injured rat brains [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(5): 775-782.

[14] 王启征,王丽娟,张雄. 脑缺血后神经可塑性的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(2): 217-219.

[15] 劳伟林,吴林,伍媛,等. 中医药疗法应用于脑梗死恢复期的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(16): 2102-2104.

[16] 周虹. 国医大师沈宝藩教授辨治脑梗死临床经验探幽[J]. 光明中医, 2019, 34(18): 2784-2786.

[17] 高尚社. 国医大师任继学教授治疗脑梗死验案赏析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(10): 8-10.

[18] XIE Y Z, ZHANG X J, ZHANG C, et al. Protective effects of leonurine against ischemic stroke in mice by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(9): 1006-1017.

[19] 徐杨,熊英琼. 基质金属蛋白酶9和血管内皮生长因子对缺血性脑卒中的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 41-44.

[20] 刘颖丽,杨立彬,张舒石,等. 丁苯酞注射液治疗老年急性脑梗死患者的疗效及其对脑血流动力和脑血管储备能力的影响[J]. 吉林大学学报:医学版, 2017, 43(2): 344-348.

[责任编辑 何希荣]