

[临 床]

脑梗死 1 号方联合常规治疗对急性脑梗死患者的临床疗效

余勇飞， 尹虹祥， 周 瑞， 阮清源， 张 丽， 贾复敏， 武 锋， 魏 衡， 腊 琼，
姜 昆， 郭珍立*
(湖北省中西医结合医院神经内科，湖北 武汉 430015)

摘要：目的 探讨脑梗死 1 号方联合常规治疗对急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 100 例患者随机分为对照组和观察组，每组 50 例，对照组给予常规治疗（阿司匹林、丁基苯酞、依达拉奉、阿托伐他汀），观察组在对照组基础上加用脑梗死 1 号方，疗程 14 d。检测中医证候疗效、NIHSS 评分、神经功能指标（NSE、NGF、BDNF）、内皮功能指标（NO、ET-1、vWF、VEGF）变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗后，2 组 NIHSS 评分及 NSE、ET-1、vWF 水平降低（ $P<0.05$ ），NGF、BDNF、NO、VEGF 水平升高（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ）。**结论** 脑梗死 1 号方联合常规治疗可提高急性脑梗死患者短期疗效，减轻神经功能损伤，其机制可能为改善血管内皮功能。
关键词：脑梗死 1 号方；常规治疗；急性脑梗死
中图分类号：R287 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2020)06-1478-04
doi:10. 3969/j.issn.1001-1528. 2020. 06. 015

Clinical effects of No. 1 Cerebral Infarction Decoction combined with routine treatment on patients with acute cerebral infarction

YU Yong-fei, YIN Hong-xiang, ZHOU Rui, RUAN Qing-yuan, ZHANG Li, JIA Fu-min,
WU Feng, WEI Heng, LA Qiong, JIANG Kun, GUO Zhen-li*
(Department of Neurology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the clinical effects of No. 1 Cerebral Infarction Decoction combined with routine treatment on patients with acute cerebral infarction. **METHODS** One hundred patients were randomly assigned into control group (50 cases) for 14-day intervention of routine treatment (aspirin, butylphthalide, edaravone, atorvastatin), and observation group (50 cases) for 14-day intervention of both No. 1 Cerebral Infarction Decoction and routine treatment. The changes in TCM syndrome efficacy, NIHSS score, neurological function indices (NSE, NGF, BDNF) and endothelial function indices (NO, ET-1, vWF, VEGF), were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). After the treatment, the two groups displayed decreased NIHSS score, NSE, ET-1 and vWF levels ($P<0.05$), and increased NGF, BDNF, NO and VEGF levels ($P<0.05$), especially for the observation group ($P<0.05$). **CONCLUSION** For the patients with acute cerebral infarction, No. 1 Cerebral Infarction Decoction combined with routine treatment can enhance short-term efficacy and relieve neurological function impairment, whose mechanism may contribute to the improvement of vascular endothelial functions.
KEY WORDS: No. 1 Cerebral Infarction Decoction; routine treatment; acute cerebral infarction

急性脑梗死是临床神经内科常见疾病，由于多种因素导致脑组织血液灌注障碍，造成脑组织缺血、缺氧，从而引起神经功能损伤，具有较高的致残率和致死率^[1]。目前，西医治疗急性脑梗死以

收稿日期：2019-08-26
基金项目：重大疑难疾病中西医结合临床协作试点项目（国中医药办医政发〔2018〕3-39）
作者简介：余勇飞（1973—），女，硕士，副主任医师，从事脑血管病、睡眠医学研究。Tel: 13317169586
* 通信作者：郭珍立（1965—），男，主任医师，从事脑血管病、癫痫研究。Tel: 13377897238

常规对症处理为主, 主要包括抗凝、降压、降脂、抗炎、抗血小板聚集、扩容、营养支持等, 但部分患者临床疗效仍不佳^[2]。近年来, 随着中医药在神经内科领域研究的深入, 中西医结合为急性脑梗死治疗提供了新途径, 在减轻患者症状体征、改善神经功能等方面发挥了积极的作用^[3]。阴虚风动型是急性脑梗死常见中医证候之一, 属于本虚标实证, 以阴虚为本, 风、痰、瘀、火为标^[4]。在中医整体理念和辨证论治的指导下, 本研究考察了脑梗死1号方联合常规治疗对急性脑梗死患者的临床疗效及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年11月至2018年10月收治于湖北省中西医结合医院的100例急性脑梗死患者, 随机数字表法分为观察组和对照组, 每组50例。观察组男31例, 女19例; 年龄42~74岁, 平均年龄(58.12±4.39)岁; 发病时间3~24 h, 平均发病时间(16.25±3.79)h; 平均体质指数(23.16±2.90) kg/m²; 梗死部位基底35例, 脑干9例, 小脑6例。而对照组男33例, 女17例; 年龄43~72岁, 平均年龄(58.05±4.45)岁; 发病时间2~24 h, 平均发病时间(16.16±3.85)h; 平均体质指数(23.02±2.96) kg/m²; 梗死部位基底33例, 脑干10例, 小脑7例。2组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医(急性脑梗死) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[5], 包括①急性起病; ②局灶神经功能缺损; ③影像学显示有责任缺血病灶, 症状体征持续时间2~24 h; ④排除脑出血; ⑤排除非血管性。

1.2.2 中医(中风病) 符合《中药新药临床研究指导原则》^[6], 属于阴虚风动证, 主症包括半身不遂, 口舌歪斜, 感觉降低或消失, 无语或言语謇涩; 次症包括耳鸣目眩, 口干咽燥, 手足心热; 舌红苔少; 脉细数或弦。

1.3 纳入、排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合“1.2”项下诊断标准; ②生命体征稳定, 未发生意识障碍; ③患者对本研究知情, 签署同意书。

1.3.2 排除标准 ①不符合“1.3.1”项下纳入标准; ②患有自身免疫系统、内分泌系统病变; ③24 h内发生大面积梗死、脑疝; ④患有心、肝、

肺、肾等重要器官严重病变; ⑤外伤、肿瘤、冠心病、代谢障碍等其他病变引起的脑梗死; ⑥过敏体质, 对所用药物过敏; ⑦精神异常, 认知功能障碍; ⑧进行静脉溶栓治疗。

1.4 治疗手段

1.4.1 对照组 给予常规治疗, 包括口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司, 100 mg, 批号20161009、20170922、20180531), 首次剂量300 mg, 然后每天1次, 每次100 mg; 口服丁基苯酞胶囊(石药集团恩必普药业有限公司, 0.1 g, 批号20161027、20180129), 每天3次, 每次0.2 g; 静脉滴注依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司, 30 mg, 批号160928、170716、180420), 每次30 mg, 加到250 mL生理盐水中, 30 min内滴完, 每天2次; 口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司, 10 mg, 批号161023、170912、180708), 每天1次, 每次10 mg。连续治疗14 d。

1.4.2 观察组 在对照组基础上加用脑梗死1号方, 组方丹参15 g、生地黄10 g、法半夏10 g、赤芍15 g、茯苓15 g、红花10 g、燀桃仁10 g、天麻15 g、川芎10 g、当归10 g、化橘红10 g、全蝎粉6 g(另包, 待其他药剂煎好后混入其中), 水煎服, 取汁200 mL, 分早晚2次温服。连续治疗14 d。

1.5 疗效评价 采用《中药新药临床研究指导原则》中的中风病症状分级量化表^[6], 根据症状严重程度分为无、轻、中、重4个等级, 主症分别计为0、2、4、6分, 次症分别计为0、1、2、3分, 舌象脉象计为0、1分, 中医证候评分为各症状评分总和。①临床痊愈, 临床症状体征基本消失, 治疗后中医证候评分较治疗前降低 $\geq 95\%$; ②显效, 临床症状体征明显好转, 治疗后中医证候评分较治疗前降低 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$; ③有效, 临床症状体征好转, 治疗后中医证候评分较治疗前降低 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$; ④无效, 临床症状体征无改变, 治疗后中医证候评分较治疗前降低 $<30\%$ 。总有效率=[(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

1.6 指标检测 (1) 同一组主治医师采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS), 逐条检查患者神经功能缺损程度^[7]; (2) 治疗前后采集患者空腹静脉血各4 mL, 3 000 r/min离心10 min, 取上清液, 应用BK-200型全自动生化仪(山东博科

科学仪器有限公司), 酶联免疫吸附法检测血清神经功能指标水平, 包括神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF); (3) 放射免疫法检测血清中血管内皮功能指标水平, 包括一氧化氮 (NO)、内皮素 1 (ET-1)、血管性血友病因子 (vWF)、血管内皮生长因子 (VEGF), 相应试剂盒均由美国贝克曼-库尔特公司生产。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 等级资料组间比较采用秩和检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 NIHSS 评分 治疗后, 2 组 NIHSS 评分降低

表 3 2 组神经功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

Tab. 3 Comparison of neurological function indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

组别	时间	NSE/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	NGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	BDNF/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
观察组	治疗前	23.95 $\pm$ 3.84	51.06 $\pm$ 15.20	3.92 $\pm$ 0.86
	治疗后	14.70 $\pm$ 2.63 [#] *	87.31 $\pm$ 18.46 [#] *	5.96 $\pm$ 1.05 [#] *
对照组	治疗前	23.18 $\pm$ 2.92	52.17 $\pm$ 15.35	3.85 $\pm$ 0.89
	治疗后	16.54 $\pm$ 2.70 [#]	79.24 $\pm$ 17.17 [#]	4.90 $\pm$ 0.97 [#]

注: 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, * $P<0.05$ 。

2.4 内皮功能指标 治疗后, 2 组 ET-1、vWF 水平降低 ($P<0.05$), NO、VEGF 水平升高

表 4 2 组内皮功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

Tab. 4 Comparison of endothelial function indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

组别	时间	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ET-1/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	vWF/%	VEGF/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
观察组	治疗前	51.95 $\pm$ 4.76	81.96 $\pm$ 7.40	179.54 $\pm$ 30.17	965.12 $\pm$ 118.75
	治疗后	61.80 $\pm$ 5.42 [#] *	63.17 $\pm$ 5.83 [#] *	110.63 $\pm$ 18.29 [#] *	1 170.09 $\pm$ 140.61 [#] *
对照组	治疗前	52.07 $\pm$ 4.81	81.84 $\pm$ 7.25	175.41 $\pm$ 31.85	961.37 $\pm$ 120.03
	治疗后	57.36 $\pm$ 5.27 [#]	69.20 $\pm$ 6.79 [#]	130.27 $\pm$ 21.06 [#]	1 039.48 $\pm$ 135.75 [#]

注: 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

急性脑梗死具有发病急、进展迅速、致死率高等特点, 若不得到及时有效的治疗, 可引起神经组织不可逆损伤, 病灶组织进一步扩大, 神经功能缺损^[8], 但目前其发病机制尚未完全明了, 可能与动脉粥样硬化、血管内皮功能、炎症反应等关系密切^[9]。中医将急性脑梗死归为“中风病”等范畴, 其主要病机为肝郁气滞, 郁久化热, 灼烧肝阴, 阴虚阳亢, 耗损津液, 血行不畅化为风, 气虚血瘀, 发为此症, 阴虚是该病的关键, 风、痰、瘀、火是

表 1 2 组中医证候疗效比较 ($n=50$)

Tab. 1 Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups ($n=50$)

组别	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	16	20	10	4	92.00 [#]
对照组	13	14	12	11	78.00

注: 与对照组比较, [#] $P<0.05$ 。

($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 2 组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

Tab. 2 Comparison of NIHSS scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

组别	时间	NIHSS 评分/分
观察组	治疗前	25.94 $\pm$ 4.92
	治疗后	9.29 $\pm$ 1.21 [#] *
对照组	治疗前	26.01 $\pm$ 4.05
	治疗后	11.82 $\pm$ 2.16 [#]

注: 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, * $P<0.05$ 。

2.3 神经功能指标 治疗后, 2 组 NSE 水平降低 ($P<0.05$), NGF、BDNF 水平升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 3。

($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 4。

主要病理产物^[10]。脑梗死 1 号方中丹参活血化瘀, 安神凉血, 善降阴中之阳; 生地黄养阴生津, 清热凉血; 法半夏燥湿化痰; 赤芍清热凉血, 化瘀镇痛; 茯苓健脾益气, 燥湿利水; 红花活血通经, 化瘀止痛; 燂桃仁活血化瘀, 润肠通便; 天麻平肝熄风, 止痉; 川芎行气活血, 祛风镇痛; 当归活血补血, 调经止痛; 化橘红燥湿理气, 化痰; 全蝎入肝经, 熄风止痉, 通络止痛, 攻毒散结, 诸药合用, 共奏养阴生津、清热凉血、活血化瘀、祛风除痰的功效^[11]。本研究对急性脑梗死患者在常规治疗的

基础上加用脑梗死 1 号方,发现 NIHSS 评分比单用常规治疗低,表明该方疗效确切,可减轻神经功能缺损程度。

血管内皮功能障碍是导致脑梗死发生的重要原因,内皮细胞损伤可发生器质性和功能性改变,加重脑组织缺血缺氧症状,加剧神经组织损伤^[12]。NO 可强效促进血管舒张,改善局部血液灌注状态,抑制中性粒细胞、炎性细胞向炎症部位聚集^[13];ET-1 广泛存在于血管内皮细胞,可直接作用于血管内皮细胞的相关受体,引起血管平滑肌收缩和血管痉挛,加剧局部缺血缺氧症状^[14];vWF 促进血小板向血管损伤部位聚集,加快血栓形成,与脑梗死的严重程度呈正相关^[15];VEGF 可促进血管内皮细胞增殖、生长、分化,促进新血管形成,调节血管生理功能,改变血管渗透性,减轻内皮细胞损伤,提高脑组织血流灌注量^[16];NSE 与神经功能的损伤程度呈正相关,NGF、BDNF 是影响神经细胞生长发育的蛋白质,可调节神经元的存活、生长、分化等,在神经元受损后可促进其再生^[17]。本研究发现,联合治疗后 ET-1、vWF、NSE 水平比单用常规治疗低,NO、VEGF、NGF、BDNF 水平更高,提示,梗死 1 号方可改善急性脑梗死的内皮功能,调节神经细胞生长。

综上所述,脑梗死 1 号方联合常规治疗可提高急性脑梗死患者短期疗效,降低 NSE、NGF、BDNF 等神经损伤标志物水平,有助于减轻神经功能损伤,其机制可能为改善血管内皮功能。

参考文献:

[1] 吕林利,张琛,尹世敏,等.急性脑梗死患者认知障碍与梗死部位的相关研究[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(1):51-55.

[2] 鲁国,李烁,闫福岭.急性脑梗死治疗体位的研究进展[J].中华神经医学杂志,2018,17(5):537-540.

[3] 蔡定芳,杨云柯,顾喜喜,等.中医辨证结合西医分期治疗

急性脑梗死临床研究[J].中国中西医结合杂志,2007,27(9):789-792.

[4] 梁健芬,刘泰,胡跃强.急性脑梗死中医辨证分型与血浆同型半胱氨酸水平的相关性[J].辽宁中医杂志,2006,33(12):1527-1528.

[5] 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 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[6] 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,2002:100-104.

[7] 王拥军.神经病学临床评定量表[M].北京:中国友谊出版公司,2005:25-29.

[8] 王蔚华,方向华.腔隙性脑梗死流行病学研究中的诊断和分类方法[J].中华流行病学杂志,2010,31(12):1449-1451.

[9] 董大伟,袁定新,王建民,等.动脉粥样硬化性脑梗死发病机制的特征及远期预后[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2013,34(6):640-645.

[10] 裴莹,徐锦平,孙明月,等.中风病特色中医诊疗方案临床再评价研究[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1563-1566.

[11] 刘青,黄德弘,黄坚红,等.加味通络汤对急性脑梗死患者血清NSE、S100蛋白的影响[J].广东医学,2018,39(12):1891-1894.

[12] 邓远琼,刘伯胜,邓远琪,等.急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J].中国全科医学,2013,16(32):3057-3061.

[13] 郭建一,王文亮.脑梗死急性期患者血清NO含量的变化及三七总皂甙对其影响[J].临床神经病学杂志,2001,14(5):294-295.

[14] 李定祥,方学杰,刘晓丹,等.急性脑梗死中医证型与血清ET-1、vWF、H-FABP、PAO的相关性研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(8):1092-1093;1130.

[15] 张琦,牛文彦,李晓亮,等.急性脑梗死患者血浆Hcy、eNOS、sTM、hs-CRP、vWF的变化及意义[J].山东医药,2015,55(1):17-19.

[16] 王翠兰,石秋艳,孙原,等.急性脑梗死患者血清VEGF与bFGF水平的动态变化[J].中风与神经疾病杂志,2014,31(4):292-294.

[17] 张辉,关彩宣,张朝东.NGF、BDNF在脑梗死及糖尿病合并脑梗死大鼠脑中的表达[J].中风与神经疾病杂志,2006,23(2):210-212;259.