益肾复元汤联合胞磷胆碱钠和常规治疗对风火上扰型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效

袁园¹, 过伟峰¹, 李建香²

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏南京 210000; 2. 南京市中医院脑病科, 江苏南京 210000)

摘要: **目的** 探讨益肾复元汤联合胞磷胆碱钠和常规治疗对风火上扰型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效。**方法** 150例患者随机分为对照组和观察组, 每组75例, 对照组给予胞磷胆碱钠和常规治疗(吸氧、阿司匹林、阿托伐他汀、尿激酶), 观察组在对照组基础上加用益肾复元汤, 疗程15 d。检测临床疗效、神经功能缺损量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分、改良Rankin量表(mRS)评分、GFAP、SDF-1、S100B、NSE、脑血流灌注指标(PSV、TMV、RI)、不良反应发生率变化。**结果** 治疗后, 2组NIHSS评分、GFAP、S100B、NSE、RI降低($P<0.05$), BI评分、SDF-1、PSV、TMV升高($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。治疗3个月后随访, 观察组mRS评分低于对照组($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 益肾复元汤联合胞磷胆碱钠和常规治疗可有效改善风火上扰型急性缺血性脑卒中患者脑血流灌注和预后, 降低血清GFAP水平, 提高血清IGF-1水平, 促进神经功能恢复。

关键词: 益肾复元汤; 胞磷胆碱钠; 常规治疗; 急性缺血性脑卒中; 风火上扰

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)09-2338-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.017

Clinical effects of Yishen Fuyuan Decoction combined with citicoline sodium and conventional treatment on patients with acute ischemic stroke due to Wind-Fire Flaming Upward

YUAN Yuan¹, GUO Wei-feng¹, LI Jian-xiang²

(1. The First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China; 2. Department of Encephalopathy, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

ABSTRACT: AIM To explore the clinical effects of Yishen Fuyuan Decoction combined with citicoline sodium and conventional treatment on patients with acute ischemic stroke due to Wind-Fire Flaming Upward. **METHODS**

One hundred and fifty patients were randomly assigned into control group (75 cases) for 15-day intervention of citicoline sodium and conventional treatment (oxygen inhalation, aspirin, atorvastatin, urokinase), and observation group (75 cases) for 15-day intervention of Yishen Fuyuan Decoction, citicoline sodium and conventional treatment. The changes in clinical efficacy, neurological deficit score (NIHSS), Barthel index (BI) score, modified Rankin scale (mRS) score, GFAP, SDF-1, S100B, NSE, cerebral blood perfusion indices (PSV, TMV, RI) and incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS** After the treatment, the two groups demonstrated decreased NIHSS score, GFAP, S100B, NSE and RI ($P<0.05$), and increased BI score, SDF-1, PSV and TMV ($P<0.05$), especially for the observation group ($P<0.05$). At follow-up after 3-month treatment, the observation group demonstrated lower mRS score than the control group ($P<0.05$). No obvious difference in incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the patients with acute ischemic stroke due to Wind-Fire Flaming Upward, Yishen Fuyuan Decoction combined with citicoline sodium and conventional treatment can effectively improve cerebral blood perfusion and prognosis, reduce serum

收稿日期: 2020-02-20

作者简介: 袁园(1983—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为中医内科学。Tel: 13852295779, E-mail: seasee21@163.com

GFAP level, elevate serum IGF-1 level, and promote the recovery of nerve functions.

KEY WORDS: Yishen Fuyuan Decoction; citicoline sodium; conventional treatment; acute ischemic stroke; Wind-Fire Flaming Upward

急性缺血性脑卒中是一种严重的血液循环障碍疾病,容易产生神经功能损伤,导致患者出现认知功能障碍、失语甚至偏瘫等不良预后情况^[1]。目前,西医常采用抗凝、抗栓、活血药物治疗急性缺血性脑卒中,但会出现出血等不良反应^[2];中医认为,该疾病属于“中风”范畴,是由脏腑阴阳失调和气虚血滞所致,根据从肾治脑、肾脑同治原则,填精益髓则髓满精盛,补肾复元则精盛气足,益气活血则窍通肢便^[3]。益肾复元汤是补肾活血益气法的一种基础组方,具有显著改善患者脑损伤和促进神经功能恢复的功效^[4]。

胶质纤维酸性蛋白(GFAP)对神经元、中枢神经细胞的修复生长具有促进作用^[5];基质细胞衍生因子-1(SDF-1)主要由骨髓基质细胞分泌产生,具有修复和促进新发血管生成、保护神经功能

作用,其水平与急性缺血性脑卒中发生发展和预后存在密切联系;血清中S100蛋白B亚型(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)可作为预测脑损伤的重要特异性指标^[6]。本研究考察益肾复元汤联合胞磷胆碱钠和常规治疗对风火上扰型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效,以及对GFAP、SDF-1、S100B、NSE水平及脑血流灌注情况的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年3月至2019年8月收治于江苏省中医院的150例急性缺血性脑卒中患者,随机数字表法分为对照组和观察组,每组75例,2组一般资料见表1,可知差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(KY-2018-02),患者签署知情同意书。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=75$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=75$)

组别	[性别(男/女)]/例	年龄/岁	急性缺血性脑卒中发生时间/h	高血压/例	高血糖/例	梗死体积/cm ³
观察组	42/33	61.12±6.21	12.25±1.23	27	13	4.61±0.54
对照组	40/35	61.35±6.12	12.13±1.42	34	14	4.58±0.63

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 根据全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[7],并经CT/MRI影像学检查结果证实为急性缺血性脑卒中。①发病急,体征、临床症状呈持续维持状态;②具有局部或全面神经功能缺损现象;③CT或MRI检查结果显示有梗死病灶,而且不存在脑出血。

1.2.2 中医 辨证为风火上扰,证候包括易怒心烦、面红耳赤、舌质红绛、脉弦数^[8]。

1.3 纳入标准 ①均为首次发病,而且均在发作24h内就诊;②对研究用药物无过敏反应。

1.4 排除标准 ①出血性脑卒中;②合并严重精神疾病;③临床资料不全;④合并肝、肺、肾功能严重异常。

1.5 治疗手段 2组均给予脑梗死常规治疗,包括①吸氧治疗,体温、血压、血糖等基本生命体征的控制及营养支持;②口服阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20080078,100mg)进行抗血栓聚集治疗,1次/d,1片/次;③口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051408,

20mg),1次/d,1片/次;④根据患者体征,静脉滴注 3.0×10^6 IU尿激酶进行溶栓治疗。

在常规治疗基础上,对照组口服胞磷胆碱钠片[华润双鹤利民药业(济南)有限公司,国药准字H20080745,0.2g],3次/d;观察组在对照组基础上口服补肾复元汤,组方药材黄芪、熟地黄各20g,山茱萸、当归、桑寄生、茯苓、山药各15g,地龙、牡丹皮、川芎、丹参、杜仲、赤芍、桃仁各10g,1剂/d,均来源于医院中药房,并由药剂科煎药房代煎,分早晚2次温服,2组均进行3个疗程,每个疗程15d。治疗3个月后,对所有患者进行随访,记录其生活能力。

1.6 指标检测

1.6.1 神经功能缺损 采用NIHSS量表进行评估,分数越高,情况越严重。其中,0~1分表示正常或基本正常,1~4分表示轻度卒中,5~15分表示中度卒中,15~20分表示中重度卒中,21~42分表示重度卒中。

1.6.2 日常生活能力 采用Barthel指数(BI)评分进行评估,包括进食、洗澡、修饰、穿衣、大/小便

控制、用厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯 10 个方面,总分越低,情况越严重。其中,100分表示生活可自理,61~99分表示轻度功能障碍,41~60分表示中度功能障碍,0~40分表示重度功能障碍。

1.6.3 残障程度 治疗3个月后随访,采用改良 Rankin 量表(mRS)评分进行评估,分为1级(无残疾)、2级(轻中度残疾)、3级(重度残疾或死亡),分别对应0~1、2~3、4~6分^[9]。

1.6.4 GFAP、SDF-1、S100B、NSE 于治疗前和治疗后第2天清晨抽取患者空腹静脉血各5 mL,置于肝素抗凝管中分离血清,ELISA法检测GFAP、SDF-1、S100B、NSE水平,试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司,批号201801241。具体方法为取适量GFAP、SDF-1、S100B、NSE冻干粉,溶解后制得不同质量浓度溶液,酶标仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]在450 nm波长处测定吸光度,绘制标准曲线,计算四者水平。

1.6.5 脑血流灌注指标 于治疗前后采用彩色多普勒超声仪,对患者颈内动脉血流灌注状况进行检测,包括阻力指数(RI)、收缩期峰值流速(PSV)、平均流速(TMV)。

1.6.6 不良反应 包括肝肾功能异常,以及恶心、便秘等胃肠道症状。

1.7 统计学分析 通过SPSS 20.0软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验;等级资料组间比较采用非参数 Mann-Whitney 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS 评分、BI 评分 治疗后,2组NIHSS评分降低($P < 0.05$),BI评分升高($P < 0.05$),以观察组更明显($P < 0.05$),见表2。

表2 2组NIHSS评分、BI评分比较($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Tab.2 Comparison of NIHSS scores and BI scores between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	NIHSS 评分/分		BI 评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.25±2.21	4.21±1.01**	47.56±6.58	75.26±6.25**
对照组	10.21±2.18	6.52±1.13#	47.61±6.98	65.29±6.32#

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

2.2 生活能力改善程度 治疗3个月后随访,观察组mRS评分优于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.3 GFAP、SDF-1 水平 治疗后,2组血清GFAP水平降低($P < 0.05$),血清SDF-1水平升高

表3 2组患者生活能力改善程度比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of improvement degrees of living ability between the two groups [case (%)]

组别	例数/例	mRS 评分		
		0~1分(1级)	2~3分(2级)	4~6分(3级)
观察组	72	32(44.44)	21(29.17)	18(25.00)
对照组	73	13(17.81)	34(46.58)	26(35.62)

注:采用Mann-Whitney检验, $Z = -5.112, P < 0.05$ 。观察组、对照组分别有3、2例患者未完成随访信息反馈。

($P < 0.05$),以观察组更明显($P < 0.05$),见表4。

表4 2组GFAP、SDF-1水平比较($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Tab.4 Comparison of GFAP and SDF-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	GFAP/(ng·mL ⁻¹)		SDF-1/(μg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.98±2.25	10.25±2.14**	305.25±30.56	570.85±30.23**
对照组	15.86±2.32	13.57±2.31#	304.41±29.68	556.52±28.74#

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 S100B、NSE 水平 治疗后,2组血清S100B、NSE水平降低($P < 0.05$),以观察组更明显($P < 0.05$),见表5。

表5 2组S100B、NSE水平比较($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Tab.5 Comparison of S100B and NSE levels between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	S100B/(μg·mL ⁻¹)		NSE/(μg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.94±0.12	0.32±0.08**	15.25±2.23	8.17±1.65**
对照组	0.95±0.15	0.37±0.10#	15.41±2.45	9.05±1.87#

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

2.5 脑血流灌注指标 治疗后,2组RI降低($P < 0.05$),PSV、TMV升高($P < 0.05$),以观察组更明显($P < 0.05$),见表6。

2.6 不良反应发生率 治疗期间,2组均未发生严重不良反应,观察组有3例出现轻微恶心、便秘,对照组有2例出现轻微腹胀、失眠,经调节休息后均恢复正常。2组不良反应发生率(10.00%、6.67%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

补肾复元汤中臣药山茱萸补益肝肾,山药、茯苓滋阴补气、健脾生血,与君药黄芪、熟地黄合用时可协同发挥精益髓效作用;佐以当归尾、赤芍、川芎、牡丹皮、桃仁等通络活血药物,其中当归尾通利血脉,调理气血,与黄芪联用可活血散瘀,行血补气;丹参活血祛瘀;川芎行气活血,疏通血脉,其性善走窜,可直入病所^[10];赤芍有效成分赤芍总苷顺血脉,散恶血,可改善脑组织缺血、缺

表 6 2组患者脑血流灌注指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=75$)

Tab. 6 Comparison of cerebral blood perfusion indices between the two groups ($\bar{x} \pm s, n=75$)

组别	PSV/(cm·s ⁻¹)		TMV/(cm·s ⁻¹)		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53.84±5.98	75.36±16.32 ^{#*}	30.27±4.58	48.63±6.32 ^{#*}	0.84±0.06	0.65±0.14 ^{#*}
对照组	53.98±6.02	64.52±16.11 [#]	30.41±4.69	39.62±5.45 [#]	0.85±0.07	0.76±0.16 [#]

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

氧状态;地龙可引导诸药到达全身血管,促使瘀血消散,为引药;杜仲、桑寄生补肝益肾^[11],诸药共奏活血通络之功效,达到真气自复、脑络通畅、神机运转的效果。

本研究结果显示,治疗后观察组血清 S100B、NSE 水平较治疗前和对照组均降低,提示补肾复元汤可通过抑制炎症反应以改善脑部受损情况,恢复脑部神经功能,同时改善脑血流灌注(PSV、TMV、RI)情况,减轻脑部炎性因子水平,方中黄芪补充元气,健脾,熟地黄滋阴养血,补精,两者联用可进一步发挥该方益精生髓、行气活血、滋阴补气的效果^[12]。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是人体发生急性脑出血的重要标志物、诊断急性脑卒中的重要指标^[13],本研究发现益肾复元汤干预后血清 GFAP 水平显著降低,其主要原因是该方具有活血通络的功效,可改善缺血脑组织供血状况,减轻缺血缺氧所致受损神经细胞的凋亡和变性程度,促进神经细胞修复、再生重建功能,减少脑细胞 GFAP 入血,从而降低血清其水平。SDF-1 具有修复和促进新发血管生成、保护神经功能作用^[6],本研究发现益肾复元汤干预后血清 SDF-1 水平升高。Lovshin 等^[14]报道,活血化瘀药可改善受损脑组织的缺血缺氧状态,促进缺血部位新生血管生成和神经母细胞迁移,故推测益肾复元汤中上述药材可能共同通过诱导内皮祖细胞和神经母细胞增殖、迁移,提高血清 SDF-1 水平,从而促进受损神经再生和修复^[15]。

本研究首次证实了益肾复元汤联合常规治疗对风火上扰型缺血性脑卒中患者具有较好的疗效,可显著改善脑血流灌注及神经功能,其作用机制可能与有效调节 GFAP、SDF-1 蛋白表达相关。但样本量有限,故今后需扩大样本来对益肾复元汤相关作用机制进行深入探讨。

参考文献:

[1] Alfieri D F, Lehmann M F, Oliveira S R, et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2): 493-502.
[2] Löwhagen H P, Rentzos A, Karlsson J E, et al. General anes-

thesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the anstroke trial (anesthesia during stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1601-1607.
[3] 王桂倩, 张寅, 谢雁鸣, 等. 基于“病证结合”理论探究缺血性脑卒中复发的病因学和危险因素[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4421-4425.
[4] 孟繁伟, 刘杰, 刘文辉, 等. 复元活血汤下调小鼠缺血再灌注损伤后肾组织中 HIF 及 PROX1 表达抑制 VEGF-A 引发的早期水肿[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4): 20-28.
[5] Flanagan E P, Hinson S R, Lennon V A, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 298-309.
[6] Fujita M, Davari P, Takada Y K, et al. Stromal cell-derived factor-1 (CXCL12) activates integrins by direct binding to an allosteric ligand-binding site (site 2) of integrins without CXCR4[J]. *Biochem J*, 2018, 475(4): 723-732.
[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] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(3): 193-197.
[9] Burn J P. Modified rankin scale[M] //Kreutzer J S, DeLuca J, Caplan B. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*. New York: Springer-Verlag, 2011: 438-439.
[10] 李先晓, 陈璐璐, 刘苏瑞, 等. 鼠神经生长因子穴位注射联合电针加育阴息风化痰汤治疗脑卒中后硬瘫 35 例[J]. *中医研究*, 2017, 30(1): 59-61.
[11] 喻斌, 蒋宝平, 阮鸣, 川芎嗪和不同剂量冰片配伍对全脑缺血/再灌注大鼠脑区特异性保护作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(4): 589-591.
[12] 王翌. 中西医结合治疗中风后抑郁临床研究[J]. *中医学报*, 2017, 32(8): 1519-1522.
[13] Katsanos A H, Makris K, Stefani D, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2586-2588.
[14] Lovshin J A, Rajasekaran H, Lytvyn Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition stimulates distal tubular natriuresis and increases in circulating SDF-1α¹⁻⁶⁷ in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8): 1073-1081.
[15] 周薇, 罗飞, 王浩. 阿托伐他汀对急性缺血性脑卒中患者外周血 VEGF 及 SDF-1 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(17): 1710-1713.