

本文引用:邓子宁,赵霞霞,祝美珍.清脑益元汤对缺血性中风急性期患者血清bFGF、PDGF、血浆Hcy、神经功能及日常生活能力的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(11):1405-1408.

清脑益元汤对缺血性中风急性期患者血清bFGF、PDGF、血浆Hcy、神经功能及日常生活能力的影响

邓子宁¹,赵霞霞¹,祝美珍^{2*}

(1.遵义市中医院,贵州遵义563000;2.广西中医药大学,广西南宁530001)

[摘要] **目的** 探讨清脑益元汤在治疗缺血性中风(cerebral ischemic stroke, CIS)急性期患者中对生长因子、炎症损伤修复、神经功能及日常生活能力的影响。**方法** 将60例CIS急性期患者分为清脑益元汤组(观察组)和常规治疗组(对照组),每组30例。对照组入院后给予常规治疗,观察组在对照组常规治疗基础上加用清脑益元汤,共治疗14 d。观察治疗前后两组患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血清碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)及血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)的变化,治疗前后对两组患者的神经功能(NIHSS评分)和日常生活能力(Barthel指数评分)进行评定比较。**结果** 治疗后,两组患者血浆Hcy浓度均较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者血清bFGF、PDGF浓度均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者NIHSS评分均较治疗前下降,Barthel指数评分均较治疗前升高,且观察组NIHSS评分低于对照组、Barthel指数评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 清脑益元汤可能有促进CIS急性期患者炎症损伤修复、抑制神经细胞凋亡及促进血管内皮新生的作用,能有效改善患者的神经功能和日常生活能力,值得临床应用。

[关键词] 缺血性中风;急性期;清脑益元汤;同型半胱氨酸;碱性成纤维细胞生长因子;血小板源性生长因子;NIHSS;Barthel指数

[中图分类号]R255.2

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.11.021

Effects of Qingnao Yiyuan Decoction on Serum bFGF, PDGF, Plasma Hcy, Nerve Function and Activities of Daily Living in Patients with Acute Ischemic Stroke

DENG Zining¹, ZHAO Xiaxia¹, ZHU Meizhen^{2*}

(1. Zunyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Qingnao Yiyuan Decoction on growth factor, inflammatory damage repair, nerve function and activities of daily living in patients with ischemic cerebrovascular disease (ICD). **Methods** A total of 60 patients with acute ICD who met the diagnostic criteria were divided into a Qingnao Yiyuan Decoction group (observation group) and a conventional treatment group (control group), with 30 cases in each group. The control group was given conventional treatment after admission, and the observation group was given Qingnao Yiyuan Decoction on the basis of conventional treatment in the control group, for a total of 14 days. The changes of plasma homocysteine (Hcy), serum basic fibroblast growth factor (bFGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in the 2 groups before and after treatment were observed. Before and after treatment,

[收稿日期]2020-07-24

[基金项目]国家自然科学基金项目(81460725);贵州省中药管理局科研项目(QZYY2017-054)。

[作者简介]邓子宁,男,副主任医师,研究方向:心脑血管疾病的临床防治。

[通讯作者]*祝美珍,女,教授,主任医师,E-mail:3498775387@qq.com。

the neurological function (NIHSS score) and activities of daily living (Barthel index score) were determined and compared between the 2 groups. **Results** After treatment, the plasma Hcy concentration of the 2 groups decreased compared with that before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$); After treatment, the serum bFGF and PDGF concentrations of the 2 groups were increased than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$); after treatment, the NIHSS scores of the 2 groups were decreased, and the Barthel index score was increased than that before treatment. The NIHSS score of the observation group was lower than that of the control group, and the score of Barthel index was higher than that of control group. The differences were both statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Qingnao Yiyuan Decoction may promote the repair of inflammatory injury, inhibit the apoptosis of nerve cells and promote the neovascularization of vascular endothelium in patients with ICD. It can effectively improve the neurological function and activities of daily living of patients, which is worthy of clinical application.

[**Keywords**] ischemic stroke; acute phase; Qingnao Yiyuan Decoction; homocysteine; basic fibroblast growth factor; platelet-derived growth factor; NIHSS; Barthel index

缺血性中风(cerebral ischemic stroke, CIS)是一类因脑缺血损伤后,局部血液循环中断而引起的神经功能障碍性疾病,具有发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高的“四高”特点^[1]。目前,在我国其发病率约占脑卒中总发病率的60%~80%^[2],是严重威胁人类健康的疾病。脑缺血损伤一旦发生,神经干细胞被刺激增殖、迁移和分化,而神经干细胞的一系列变化正是促进神经再生和损伤修复的过程^[3],而早前被提出的“神经血管单元”的概念,已被中西医尝试从其各个靶点途径研究,以达到促进血管新生、修复受损神经元、减轻炎症反应带来的血管内皮破坏及血栓形成等^[4]。本文从清脑益元汤入手,以期寻找炎症反应与血管内皮功能变化的关系,以及中药对CIS的部分作用依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2017年7月至2019年10月来自遵义市中医院心脑血管科住院的CIS病例共60例,按照入院顺序逐一编排序号,利用随机数字表分为清脑益元汤组(观察组)和常规治疗组(对照组),每组30例,两组患者一般资料(性别、年龄、病程)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程/(d, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
观察组	30	16	14	62.39±10.82	6.41±3.82
对照组	30	17	13	62.26±11.15	6.37±3.73
χ^2 值				0.982	0.227
P值				0.549	0.811

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会神

经病学分会脑血管病学组的《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》中关于CIS的诊断要点^[5];中医诊断标准参照国家中医药管理局脑病急症协作组的《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》中关于缺血性中风的诊断要点^[6]。

1.2.2 纳入标准 (1)符合上述中医、西医的诊断标准;(2)所纳入的CIS病例年龄区间为40~75岁的首次发病病人;(3)未接受过脑梗死方面(如溶栓等)治疗;(4)发病天数在2周以内;(5)没有严重的循环、呼吸、免疫、消化、血液等系统疾病;(6)告知患者试验过程及相应的抽血事项,所纳入患者均签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 (1)发病天数超过2周者;(2)在发病近期内有感染病史的患者;(3)在CT或MRI检查后结果显示有颅内出血者;(4)合并有严重的其他系统疾病者;(5)经检查证明由如颅内肿瘤、心脏病等疾病合并心房颤动引起脑梗死的患者;(6)近2周应用过抗癫痫药等药物的患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 入院后给予CIS患者常规治疗,包括:进行如控制患者血压/血脂/血糖、吸氧、维持水电解质平衡及其他基本支持治疗,并加予阿司匹林(每次50~150 mg,1次/d,广东九明制药有限公司生产)抗血小板聚集、尼莫地平(每日30~120 mg,分3次服用,广东华南药业集团有限公司生产)改善脑循环、依达拉奉(每次30 mg,2次/d,用时以适量的生理盐水稀释,30 min内静脉滴注完,南京长澳制药有限公司生产)营养脑细胞等西药治疗。

1.3.2 观察组 在对照组常规治疗基础上加中药汤剂——清脑益元汤,具体药物组成如下:水牛角(先煎)30 g,烫水蛭8 g,红景天20 g,赤芍、川牛膝、紫河车各15 g,三七、熟地黄、制何首乌、肉苁蓉各

10 g。上述汤剂从入院后开始,每日 1 剂,由本院药剂科代煎,总量煎取 300 mL,分早中晚 3 次温服。

1.3.3 疗程 均连续治疗 14 d。

1.4 血液标本的采集与测定

抽取入选者住院第 1 天及第 14 天患者清晨时空腹静脉血约 1.5 mL;一组予离心后取血清,采用 ELISA 法进行碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)的测定;另一组予加枸橼酸钠 0.2 mL,再离心后取血浆,采用循环酶法进行同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)测定。

1.5 相关功能评定

1.5.1 神经功能评定 神经功能恢复情况采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)^[7]评价患者的神经功能,包括神经意识状态、凝视、视野、感觉、上肢运动、下肢运动、共济失调等方面,总分 42 分,分值越高表明神经功能缺损越严重。

1.5.2 日常生活能力评定 采用日常生活能力评定量表(Barthel 指数)^[8]分析患者日常生活能力,量表总分 100 分(>60 分为生活基本自理;40~60 分为中度残疾;20~40 分为重度残疾;<20 分为完全残疾),分数越高表示独立能力越强。

1.6 统计学方法

收集所纳入患者的所有信息并建立数据库,采用 SPSS 19.0 统计软件对数据统计分析,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。其中,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,行 t 检验;计数资料以“例(%)”表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血浆 Hcy 浓度的比较

治疗前,两组患者血浆 Hcy 浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血浆 Hcy 浓度均较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血浆 Hcy 浓度比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	30	26.86±2.43	12.26±1.86*
对照组	30	26.93±2.49	16.35±2.32*
<i>t</i> 值		1.131	5.521
<i>P</i> 值		0.220	0.016

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清 bFGF、PDGF 浓度的比较

治疗前,两组患者血清 bFGF、PDGF 浓度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血

清 bFGF、PDGF 浓度均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 bFGF、PDGF 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	bFGF($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		PDGF($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	8.02±1.19	13.27±2.25*	36.87±3.97	71.49±4.62*
对照组	30	7.93±1.24	10.42±2.97*	37.52±2.41	62.18±4.39*
<i>t</i> 值		-0.557	-1.988	0.906	3.142
<i>P</i> 值		0.480	0.022	0.511	0.014

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及 Barthel 指数评分比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分及 Barthel 指数评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 NIHSS 评分均较治疗前下降,Barthel 指数评分均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且观察组 NIHSS 评分低于对照组、Barthel 指数评分高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及 Barthel 指数评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分		Barthel 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	15.12±5.33	6.88±2.06*	53.22±9.81	80.21±9.14*
对照组	30	15.22±6.01	9.64±2.35*	53.61±8.95	70.02±8.69*
<i>t</i> 值		0.196	3.227	0.099	4.110
<i>P</i> 值		0.884	0.000	0.798	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

3 讨论

脑缺血损伤是由局部血流减少或中断导致一定范围内神经细胞及血管等组织受损的病理过程,而此病理过程形成的缺血半暗带的神经功能恢复成为现在的热点。现代医学对 CIS 的治疗主要以早期溶栓为主,辅以神经保护,但这些措施容易受时间窗限制,并且存在很大风险^[9]。目前,中医药在防治 CIS 方面有其独特的优势,已有研究证明某些中药复方及单味中药均能提高某些细胞因子的分泌,抑制神经细胞的凋亡,促进神经干细胞的增殖与分化^[10-11]。

《灵枢·海论》曰:“脑为髓之海。”中医学认为脑髓由肾精化生而成,肾精是脑髓形成的物质基础。CIS 是由各种致病因素相互作用而成,一旦发生,脑髓受损。近年来,“瘀-痰-热-毒”在中风中被进一步提出,气机逆乱、升降失和是中风形成的主要病机,并最终导致气血津液等运行失常,从而产生痰、瘀、毒

等病理产物,痰瘀互结化热,从而形成热毒。近年来,热毒被当作是一种神经毒性物质被提出来,热毒伤髓,髓失养,循环往复。清脑益元汤是根据“祛瘀生新,精成髓生”理论化裁而成,方中:水牛角、水蛭共为君药,行清热解毒、活血通络作用;赤芍、三七、红景天清热凉血、益气活血、散瘀通络,紫河车、肉苁蓉益精血、补肾阳,共为臣药;熟地黄、川牛膝共为佐药,活血不耗血,并滋阴养血;制何首乌补肝肾、益精血,为使药。清脑益元汤全方活血祛瘀、清热解毒、益精生髓,从而中断恶性病理循环、遏制错综复杂的病理产物结合,并予养肾生髓,以求生化之源源源不断,达到清补兼施的效果^[12-13]。

在机体对氧自由基的消除过程中,Hcy通过自身基团的参与,对血管内皮细胞产生功能性的破坏,使之变性、坏死、脱落,进而激活凝血系统,使得血小板更易聚集于破损的血管内皮处,加重血栓形成的风险,进而可能导致CIS的进一步发生发展。Hcy可能就是通过上述过程抑制了血管再生,阻碍了血管内皮功能恢复,导致脑部血液循环供应的中断或不及,从而进一步影响了CIS患者神经功能的康复^[14]。研究表明,血管内皮生长因子的存在在神经干细胞的增殖、迁移和分化中扮有重要角色^[15],bFGF作为细胞生长因子中的一员,不止有营养神经细胞的作用,还通过对神经干细胞在其增殖、分化等过程中的促进作用,进一步改善了缺血缺氧的内环境,并刺激了脑损伤后神经系统的修复。有研究发现,在脑缺血缺氧损伤后,具有神经营养作用的PDGF释放增多^[16]。作为肽类生长因子的bFGF、PDGF可以抑制神经细胞凋亡,起到脑保护作用,并且有促进血管增生与重塑作用,参与新生血管内膜形成。

本研究发现,观察组相较于对照组血浆Hcy浓度明显较低($P<0.05$),证明清脑益元汤在血管内皮保护方面存在有益作用;经清脑益元汤治疗后,可增加血清bFGF、PDGF的表达含量($P<0.05$),且较对照组明显增加($P<0.05$),说明清脑益元汤可抑制神经细胞凋亡,在促进血管增生、重塑与血管内膜形成方面均有一定的作用。此外,观察组NIHSS评分低于对照组,Barthel指数评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。综上所述,清脑益元汤可促进CIS急性期患者炎症损伤修复、抑制神经细胞凋亡及促进血管内皮新生,能有效改善患者的神经功能和日

常生活能力,值得临床推广应用。但本实验不能在各时间点完整呈现各靶点的表达,今后可尝试从中医药方面的用药多样性及治疗过程中的时间窗局限性等方面,进一步予以挖掘与探讨。

参考文献

- [1] 李 祥,杨文明.缺血性中风气虚血瘀证理论探讨[J].中医药临床杂志,2015,27(5):601-603.
- [2] 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,刘 鸣,蒲传强.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.
- [3] HAN C, ZHANG L, SONG L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells: A better cell source for nervous system regeneration[J]. Chinese Medical Journal, 2014, 127(2): 329-337.
- [4] 陆征宇,董 强.神经血管单元的缺血与血管新生[J].神经损伤与功能重建,2013,8(4):285-288.
- [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.中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.
- [6] 国家中医药管理局脑病急症协作组.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.
- [7] NAESS H, KURTZ M, THOMASSEN L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2016, 133(6): 415-420.
- [8] 李小峰,陈 敏.改良 Barthel 指数评定量表的设计与应用[J].护理研究,2015,29(13):1657-1658.
- [9] 祝美珍,彭俊亮,曾宪晶,等.清脑益元汤对大鼠胚胎神经干细胞增殖分化及相关因子表达的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(2): 922-926.
- [10] 贺 平,张娟,刘海玲,等.穴位埋针结合常规康复治疗缺血性中风后下肢功能障碍的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):214-218.
- [11] 雷丽萍,刘旺华,周鸿图,等.中医药促进神经干细胞增殖与分化用于抗脑缺血损伤的研究进展[J].医学综述,2013,19(19):3466-3469.
- [12] 祝美珍,朱 爱,苏春寿,等.加用清脑益元汤治疗痰热腑实型缺血性中风疗效观察[J].广西中医药,2014,37(2):32-34.
- [13] 赵霞霞.清脑益元汤对大鼠脑缺血损伤 VEGF、PDGF 表达的影响[D].南宁:广西中医药大学,2016.
- [14] 苟 芸,黄国伟,赵亚倩,等.同型半胱氨酸对大鼠局灶性脑缺血后血管再生的影响[J].天津医药,2016,44(1):53-55,129.
- [15] OLIVEIRA S L B, PILLAT M M, CHEFFER A, et al. Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair[J]. Cytometry Part A, 2013, 83(1): 76-89.
- [16] 王杰华,李国前.人尿激肽原酶对脑缺血再灌注大鼠胶质细胞源性神经营养因子和血小板源性生长因子的影响[J].中国临床病理学杂志,2016,32(5):421-423.