

本文引用:梁桂林.龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死的临床疗效及其机制探讨[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1191-1194.

龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死的临床疗效及其机制探讨

梁桂林

(山东省菏泽市中医医院脑病科,山东 菏泽 274000)

〔摘要〕 **目的** 探讨龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死的临床疗效及其可能作用机制。**方法** 选取88例急性脑梗死患者,按随机数字表法分为观察组与对照组,每组各44例。对照组予以常规西医疗法,观察组在对照组基础上联合龙蛭汤进行治疗。比较两组治疗总有效率、治疗前后中医证候积分(主症积分、次症积分与总积分)、血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管生长素-2(Ang-2)水平,记录两组治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗总有效率为79.5%,显著高于对照组59.1%($P<0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后的中医证候积分、血清VEGF、HIF-1 α 水平均降低,而血清Ang-2水平升高($P<0.05$);与对照组比较,观察组的中医证候积分、血清VEGF、HIF-1 α 水平降低,而血清Ang-2水平升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。观察组与对照组不良反应总发生率分别为6.82%与2.27%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死可益气活血、逐瘀通络,通过调控血管新生因子表达而促血管新生,改善患者症状,安全可靠,值得推广。

〔关键词〕 急性脑梗死;龙蛭汤;气虚血瘀型

〔中图分类号〕R289.5;R255.2

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.10.022

Clinical Efficacy and Mechanism of Action of Longzhi Decoction in Treatment of Acute Cerebral Infarction with Qi Deficiency and Blood Stasis

LIANG Guilin

(Department of Encephalopathy, Heze Hospital of Traditional Chinese Medicine, Heze, Shandong 274000, China)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the clinical efficacy and possible mechanism of action of Longzhi Decoction in the treatment of acute cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis. **Methods** A total of 88 patients with acute cerebral infarction were equally and randomly divided into observation group and control group using a random number table. The control group was given conventional Western medicine, while the observation group was given Longzhi Decoction in addition to the treatment for the control group. The overall response rate, as well as the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores (main symptom score, secondary symptom score, and total score), serum levels of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), and angiopoietin-2 (Ang-2) before and after treatment, were compared between the two groups. The adverse events during the treatment in the two groups were recorded. **Results** The observation group had a significantly higher overall response rate than the control group (79.5% vs 59.1%, $P<0.05$). After treatment, both groups showed significantly decreased TCM syndrome scores and serum levels of VEGF and HIF-1 α and a significantly increased serum level of Ang-2 ($P<0.05$); compared with the control group, the observation group had significantly lower TCM syndrome scores and serum levels of VEGF and HIF-1 α and a significantly higher serum level of Ang-2 ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no significant difference in the overall

〔收稿日期〕2017-11-29

〔基金项目〕山东省科技计划项目(1401025019)。

〔作者简介〕梁桂林,女,副主任医师,研究方向:神经内科疾病研究,E-mail:zqyzqym65891232@qq.com。

incidence rate of adverse events between the observation group and the control group (6.82% vs 2.27%, $P > 0.05$).

Conclusion Longzhi Decoction has Qi-tonifying, blood circulation-activating, stasis-expelling, and collateral-dredging effects in the treatment of acute cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis. It can promote angiogenesis by regulating angiogenic factor expression and improve the symptoms of patients, and is safe and reliable, so it holds promise for clinical application.

[**Keywords**] acute cerebral infarction; Longzhi Decoction; Qi deficiency and blood stasis

急性脑梗死是严重危害人类健康的重要疾病,发病率高,也是致残的首要病因^[1]。该病主要由脑部供血障碍引起,可引起脑组织缺血、缺氧、坏死,形成梗死灶。目前认为,急性脑梗死予以早期治疗可尽快疏通闭塞动脉,恢复缺血半暗带的区域供血,促进神经功能恢复^[2]。中医学中,急性脑梗死属“中风”范畴,病因包括“风、火、痰、气、虚、瘀”^[3],且特别强调气虚血瘀既是急性脑梗死的致病因素,也是病理产物。早期溶栓是目前急性脑梗死公认的治疗方法,中医药辅助治疗可多途径增强溶栓效果,促进患者康复。临床研究表明^[4],龙蛭汤可改善气虚血瘀证急性脑梗死患者的临床症状与神经功能。本研究以88例急性脑梗死患者为例,探析龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死的疗效及可能机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2015年1月~2016年9月收治的88例急性脑梗死患者,按随机数字表法分为观察组与对照组,每组各44例。观察组男30例、女14例;年龄61~78岁,平均57.69岁;病程2~60 h,平均31.25 h;合并症:高血压12例,糖尿病17例,高血脂症10例,其他5例。对照组男33例、女11例;年龄62~80岁,平均58.41岁;病程4~56 h,平均27.63 h;合并症:高血压11例,糖尿病19例,高血脂症10例,其他4例。两组性别、年龄、病程、合并症等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]中急性脑梗死诊断标准;(2)符合《中医病证诊断疗效标准》^[6]中中风气虚血瘀证辨证标准;主症:面色苍白、气短乏力、口角流涎;次症:手足肿胀,心悸便溏,自汗盗汗;舌脉:舌质暗淡,舌苔白腻,有齿痕,脉沉细;(3)首次发病,发病至就诊时间在72 h内;(4)意识清楚;(5)年龄 > 60 岁;(6)神经功能损伤评分 ≥ 9 分;(7)研究获得医院伦理委员批准,患者或家属签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)影像学检查提示为陈旧梗死

灶或出血灶者;(2)出现严重并发症者;(3)治疗依从性差者;(4)入院前有过相关治疗史者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)合并严重心、肺、肝、肾功能异常者;(7)短暂性脑缺血发作及蛛网膜下腔出血者;(8)对治疗所用药物过敏者;(9)有精神疾病史者。

1.3 治疗方法

对照组予依达拉奉注射液(国药准字:H20090353,生产批号:20091106,生产单位:河北医科大学生物医学工程中心)30 mg+0.9%氯化钠注射液(国药准字:H20023484,生产批号:20110309,生产单位:长春豪邦药业有限公司)250 mL,2次/d。丹参注射液(国药准字:Z32020678,生产批号:20100930,生产单位:必康制药江苏有限公司)20 mL+5%葡萄糖注射液(国药准字:H34022775,生产批号:20030129,生产单位:安徽际中制药有限公司)250 mL,1次/d。口服拜阿司匹林(国药准字:J20080078,生产批号:20080804,分装企业:拜耳医药保健有限公司)200 mg,1次/d。口服叶酸片(国药准字:H20044918,生产批号:20100930,生产单位:江苏联环药业股份有限公司)5 mg,3次/d。持续治疗10 d后停用丹参注射液,拜阿司匹林剂量减半。持续治疗14 d。观察组在对照组基础上联合龙蛭汤进行治疗,组方:生黄芪120 g,当归尾、川牛膝6 g,赤芍4.5 g,地龙、川芎、红花、桃仁、水蛭各3 g。加水煎煮至药汁浓缩为400 mL,分早晚2次温服,1剂/d。两组均治疗2周。

1.4 观察指标与判定标准

1.4.1 临床疗效 采用神经功能缺损评分(NIHSS)^[7]评估临床疗效:NIHSS评分减少90%以上,病残程度0级,为临床痊愈;NIHSS评分减少46%~90%,病残程度1~3级,为显著进步;NIHSS评分减少18%~45%,为进步;NIHSS评分减少或增加不足17%,为无变化;NIHSS评分增加18%以上或死亡,为恶化。

总有效率=(临床痊愈+显著进步+进步)/ $n \times 100\%$ 。

1.4.2 中医证候评分 比较两组治疗前后的中医主症积分、次症积分与总积分。主症和次症均可分为无症状、轻度症状、中度症状、重度症状,主症可分别计为0、2、4、6分,次症可分别计为0、1、2、3分^[8]。

1.4.3 实验室指标 于治疗前后检测两组患者的血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)水平。检测方法:空腹状态下采集 3 mL 静脉血,2 500 r/min 速度下离心 15 min,留取血清待测,用 ELISA 法测定。

1.4.4 不良反应 记录两组治疗期间不良反应发生情况,比较不良反应总发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 处理数据,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,比较行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较行 χ^2 检验,理论频数 <5 时采取连续校正卡方,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组治疗总有效率为 79.5%,显著高于对照组 59.1%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

两组治疗前的主症积分、次症积分、总积分差异

表 1 两组气虚血瘀型急性脑梗死患者治疗总有效率比较 (n)

组别	n	临床疗效					总有效率/ $n(\%)$
		临床痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	
观察组	44	2	10	23	8	1	35(79.5) [#]
对照组	44	0	6	20	15	3	26(59.1)
		χ^2					4.141
		P					0.042

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组各项积分均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后实验室指标比较

两组治疗前的血清 VEGF、HIF-1 α 与 Ang-2 水平差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组治疗后的血清 VEGF、HIF-1 α 水平均降低,而血清 Ang-2 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,观察组的血清 VEGF、HIF-1 α 水平降低,而血清 Ang-2 水平升高,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

表 2 两组气虚血瘀型急性脑梗死患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	主症积分		次症积分		总积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	4.32 \pm 1.21	2.51 \pm 0.71 ^{###}	1.68 \pm 0.67	0.84 \pm 0.22 [#]	6.00 \pm 2.13	3.25 \pm 1.47 [#]
对照组	44	4.50 \pm 1.33	3.92 \pm 0.85 [*]	1.91 \pm 0.52	1.07 \pm 0.19 [*]	6.41 \pm 2.36	4.19 \pm 2.41 [*]
t		0.664	8.445	1.799	5.248	0.855	2.209
P		0.508	0.000	0.076	0.000	0.395	0.030

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$,^{###} $P<0.01$ 。

表 3 两组气虚血瘀型急性脑梗死患者治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF/(ng·L ⁻¹)		HIF-1 α /(pg·L ⁻¹)		Ang-2/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	392.65 \pm 62.45	351.35 \pm 55.98 ^{###}	66.30 \pm 17.14	11.63 \pm 4.01 ^{###}	33.01 \pm 4.03	40.01 \pm 5.00 ^{###}
对照组	44	404.50 \pm 56.87	386.52 \pm 60.74 [*]	70.01 \pm 18.25	26.47 \pm 6.10 [*]	32.41 \pm 3.59	34.26 \pm 4.42 [*]
t		0.931	2.824	0.983	13.484	0.737	5.715
P		0.355	0.006	0.328	0.000	0.463	0.000

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,^{###} $P<0.01$ 。

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

观察组治疗期间出现 2 例胃部不适与 1 例皮肤瘙痒,对照组出现 1 例胃部不适,两组所出现的不良反应症状均较轻微,未予特殊处理均自行缓解。观察组与对照组不良反应总发生率分别为 6.82% 与 2.27%,差异无统计学意义(连续校正 $\chi^2=0.262$, $P=0.609$)。

3 讨论

急性脑梗死属中医“中风”范畴,中医认为,中风

皆因脉道不利,气血闭塞,气虚为本,瘀既为因也为果,是致病的病机关键,亦是其病理转归^[9]。气与血为生命活动的基础,二者相互依存、互根互用,气行则血行,气止则血止。元气既虚,无法达于血管,血液停留为瘀,脉络瘀阻,脑脉失养,则易中风。血瘀贯穿中风始终,故中风的临床治疗应益气行血、活血化瘀,以通畅脑脉、恢复血供^[10-11]。

本研究对照组采取以改善循环、营养神经、对症支持治疗为主的常规西医疗法,观察组在常规综合

治疗基础上联合龙蛭汤,治疗2周后观察组治疗总有效率为79.5%,显著高于对照组59.1%,疗效更佳。龙蛭汤是在补阳还五汤基础上加水蛭、川牛膝而成,增强了活血效果,益气与活血并重,适用于中风急性期。其中生黄芪补气升阳,益卫固表,益气行血,祛瘀通络;当归尾补血活血,活血通络而不伤血;赤芍活血通经,祛瘀止痛;川牛膝逐瘀通经;川芎上行头目,下行血海,为血中之气药,活血行气、祛风止痛;桃仁、红花活血祛瘀;地龙清热息风,通络利尿;水蛭破血逐瘀,与地龙联用,活血之功加倍且无伤正之虞。纵观全方,各药协同,共奏益气活血、祛瘀通络之功^[12],可促进患者中医证候的改善,故观察组治疗后的主症积分、次症积分与总积分均低于对照组。

HIF-1 α 为氧依赖性转录因子,半衰期短、易降解^[13],组织缺氧时稳定性增大,由胞质转移至胞核,经一系列反应发挥促红细胞增殖作用。已有研究显示^[14],HIF-1 α 还参与血管新生、细胞存活等过程。VEGF为促血管新生因子,是HIF-1 α 活化的下游基因,VEGF升高会增加血脑屏障通透性,促发炎症反应,加剧脑水肿,后期还会加剧神经细胞凋亡,加重神经功能缺损。Ang-2为促血管新生因子,由内皮细胞表达,正常状态下血管内皮表达较低,血管内皮受损后表达增大。急性脑梗死早期,Ang-2为与VEGF协同打破原有血管平衡,影响内皮细胞迁移与增殖^[15]。有动物研究发现^[16],予二根龙蛭汤治疗后的脑缺血再灌注模型大鼠VEGF含量明显升高。本研究对以上指标进行观察,结果显示,在相当的基线水平下,观察组治疗后的血清HIF-1 α 与VEGF水平低于对照组,Ang-2水平高于对照组。现代药理学研究表明^[17],水蛭中含水蛭素与抗血栓素,可拮抗炎症反应、溶解血栓,从而保护脑组织、改善脑缺血。地龙主要成分含蚓激酶,为多分酶,具有类似t-PA成分,可发挥纤维蛋白溶解酶原激活物样作用,通过与纤维蛋白结合而使其降解,从而起到溶解血栓作用。川芎主要成分川芎嗪可扩张血管,改善微循环,且可通过血脑屏障^[18],阿魏酸钠可抗神经细胞凋亡,促血管内皮生长。黄芪中的有效成分黄芪多糖、黄芪皂苷等可调节血管内皮细胞相关通路,促进血管新生;赤芍主要成分芍药苷具有神经保护作用,可减少血栓生成,扩张血管^[19];桃仁提取物可增加脑血流量,改善血流动力学^[20]。综上,笔者认为龙蛭汤可通过溶解血栓、改善微循环、促血管内皮生长等途径改善气虚血瘀型急性脑梗死患者的预后,这可能是龙蛭汤的主要作用机制,但仍需进一步深入探讨。安全性观察结果显示,两组均未见明显不良反应,证实龙蛭汤的应用安全可靠。另外,本研究仅观察了短期预后,尚缺

乏远期随访数据,无法明确龙蛭汤对气虚血瘀型急性脑梗死患者远期预后的影响,有待后续报道。

综上所述,龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死可益气活血、逐瘀通络,通过调控血管新生因子表达可促血管新生,改善患者症状,安全可靠,值得推广。

参考文献:

- [1] 顿宝生,强选萍,范小璇,等.二根龙蛭汤对短暂性脑缺血发作患者认知功能障碍的影响[J].中国中医急症,2013,22(9):1485-1486.
- [2] 胡水勋,林炳茂,邓荣龙,等.郁舒血畅饮联合黛力新治疗肝郁血瘀型脑梗死后抑郁症[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):313-314.
- [3] 马玉玺,张伟,段峰,等.脑梗死急性期中医治疗进展[J].中国中医急症,2016,16(11):861-862.
- [4] 冯容,张欣,陈永斌,等.龙蛭通络汤治疗气虚血瘀证急性脑梗死40例[J].中国中医急症,2016,25(3):492-494.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:39-40.
- [7] 董强,吴笃初,吕传真.神经功能缺损评分的比较研究——193例资料分析[J].中国临床神经科学,2000,8(3):189-191.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:99-104.
- [9] 胡华,张燕辉,刘杰,等.神经保护剂联合中成药治疗急性脑梗死疗效及安全性评价的研究思路[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5453-5458.
- [10] 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.
- [11] 季梦漂,李鑫,周德生,等.中药复方防治脑梗死机制研究进展[J].湖南中医药大学学报,2016,36(10):96-99.
- [12] 杨德富,吴明华,陆海芬,等.补阳还五汤加减治疗气虚血瘀型急性脑梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(6):831-832.
- [13] 张文彬,苏畅,张永亮,等.急性低压缺氧脑损伤大鼠脑组织海马区HIF-1 α 时序性变化及意义[J].山东医药,2016,56(4):8-11.
- [14] 杨华,田萌,刘喜燕,等.川陈皮素对脑梗死大鼠HIF-1 α 和VEGF含量及神经细胞凋亡的影响与机制[J].临床和实验医学杂志,2017,16(20):1980-1983.
- [15] 董桂英.高压氧治疗急性脑梗死的疗效以及对患者血清血管内皮生长因子、促血管生成素II的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(14):52-57.
- [16] 顿宝生,范小璇,强选萍,等.二根龙蛭汤对脑缺血再灌注模型大鼠脑组织微循环的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(3):238-239,296.
- [17] 蒙家泉,陈永斌,刘启华,等.龙蛭汤方治疗缺血性中风的理论探源[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):104-106.
- [18] 杜旌旌,谢晓芳,熊亮,等.川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(23):4328-4333.
- [19] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.
- [20] 许筱凤,李婷,王一涛,等.桃仁的研究进展[J].中草药,2015,46(17):2649-2655.