

从血清降钙素原及同型半胱氨酸水平研究补阳还五汤治疗急性脑梗死的作用机制

王 恒¹,李婷婷²,王呈蕙²,龚 帆²,倪建俐¹,王 骏²,潘卫东²

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院中医科,上海 202150;

2. 上海中医药大学附属曙光医院脑病科,上海 201203)

【摘要】目的:从血清降钙素原(procalcitonin, PCT)及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)变化探讨补阳还五汤(芪龙祛瘀合剂)治疗急性脑梗死患者的疗效机制。**方法:**选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月急性脑梗死患者 219 例,筛选气虚血瘀型患者 128 例随机分为对照组($n=64$,西医常规治疗)和治疗组($n=64$,西医常规治疗+补阳还五汤)进行临床观察治疗,维持治疗 4 周。临幊上评价 2 组患者在入院时、入院第 10 天及入院第 4 周时的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分以及中风专用生活质量量表(stroke-specific quality of life scale, SS-QOL)评分变化;并检测 3 个时间节点患者血清 PCT 及 Hcy 水平,统计临床不良反应与实验室不良反应监测。**结果:**与治疗前相比,治疗 4 周时 2 组患者的 NIHSS 评分均低于治疗前水平,并且治疗组比对照组更低($P<0.01$);与治疗前相比,治疗 4 周时 2 组患者的 SS-QOL 评分均高于治疗前,并且治疗组比对照组更高($P<0.01$);治疗 4 周时 2 组患者 Hcy 与 PCT 与同组治疗前比较有统计学差异;并且治疗组患者治疗 4 周时 Hcy 与 PCT 均低于对照组,有统计学差异。**结论:**补阳还五汤治疗急性脑梗死患者安全有效,可能通过降低血清中 PCT 及 Hcy 水的作用机制,改善神经功能缺损症状。

【关键词】补阳还五汤;急性脑梗死;同型半胱氨酸;降钙素原;疗效机制

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-03-28

The mechanism of Bu-Yang-Huan-Wu decoction in treating acute cerebral infarction by evaluating the levels of serum procalcitonin and homocysteine

Wang Heng¹, Li Tingting², Wang Chenghui², Gong Fan², Ni Jianli¹, Wang Jun², Pan Weidong²

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Chongming Branch of Xinhua Hospital,

Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 2. Department of Encephalopathy,

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】**Objective:** To explore the therapeutic mechanism of Bu-Yang-Huan-Wu decoction (Qi-Long-Qu-Yu mixture) in the treatment of acute cerebral infarction from the changes of serum procalcitonin (PCT) and homocysteine (Hcy). **Methods:** A total of 219 patients with acute cerebral infarction were selected from June 2018 to December 2020. And 128 patients with qi deficiency and blood stasis type in traditional Chinese medicine were randomly divided into control group ($n=64$, conventional treatment of Western medicine) and treatment group ($n=64$, conventional treatment of Western medicine plus Bu-Yang-Huan-Wu decoction) for clinical treatment and observation, with 4 weeks of the treatment observation. The changes of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and stroke-specific quality of life scale (SS-QOL) score at admission, 10th day and 4th week were evaluated clinically. Serum PCT and Hcy levels were detected at the three time points, and clinical adverse reactions and laboratory adverse reactions were counted. **Results:** Compared with before treatment, NIHSS scores of 2 groups at 4th week were significantly lower after treatment, and the NIHSS scores of treatment group were lower than that of control group, and the treatment group had lower scores than the control group ($P<0.01$). Compared with before treatment, the SS-QOL scores of 2 groups at 4th week were higher than before treatment, and those of the treatment group were higher than those of the control group ($P<0.01$). At 4th week, there were significant differences in Hcy and PCT of the two groups compared with before the treatment. In addition, Hcy and PCT in the treatment group were lower than those

作者介绍:王 恒,Email:heng567889@163.com,

研究方向:中西医结合临床与基础研究。

通信作者:潘卫东,Email:panwd@medmail.com.cn。

基金项目:上海市崇明区科委资助项目(编号:CKY2019-5);上海中

医药大学附属曙光医院国家自然科学基金青年项目资助

项目(编号:SGKJLC-202024)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220628.1631.006.html>

(2022-06-30)

in the control group at 4th week, with statistical differences. **Conclusion:** Bu-Yang-Huan-Wu decoction is safe and effective in the treatment of patients with acute cerebral infarction, and may improve the symptoms of neurological impairment by reducing the levels of PCT and Hcy in serum.

[Key words] Bu-Yang-Huan-Wu decoction; acute cerebral infarction; homocysteine; procalcitonin; therapeutic mechanism

目前在全球范围内使用中医药治疗缺血性脑梗死多应用中医“活血化瘀”理论,认为此类中药具有抗血小板聚集、抗凝及降纤的作用^[1],容易被西医认可。其中用于治疗脑梗死最著名的方剂为清代名医王清任《医林改错》的经典方剂补阳还五汤,在脑梗死临床治疗上应用广泛^[2-3]。发生脑梗死后的病理机制极为复杂,有类似于中医的“瘀血”机制(脑血管梗阻),但更多是发生梗死之后的一系列改变,如炎症、自噬凋亡、胶质细胞破坏、血管内皮功能变化、血管再生、侧支循环等变化^[4-5]。很多研究证实发生血管内梗死之后的病理变化与炎症反应关系密切,其中血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和降钙素原(procalcitonin, PCT)含量变化具有重要意义^[6]。急性脑梗死在中医领域也存在不同辩证类型,在中医“辩证论治”指导下使用中医药治疗脑卒中疗效更好,气虚血瘀证型为我国急性脑梗死的主要中医证型之一^[7]。根据补阳还五汤制作的芪龙祛瘀合剂为上海中医药大学附属曙光医院的院内制剂,在临幊上用于治疗气虚血瘀型急性脑梗死,能够改善脑梗死患者的临床神经功能和患者的生活质量^[8]。补阳还五汤(芪龙祛瘀合剂)除了“活血化瘀”之外,是否通过调节 Hcy 与 PCT 水平改善缺血性脑卒中临床症状的机制尚不明确。本研究拟从血清 Hcy 及 PCT 含量变化研究补阳还五汤治疗急性脑梗死的作用机制,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月在上海中医药大学附属曙光医院脑病科及上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院中医科治疗的急性脑梗死患者 219 例患者,通过规范化辨证分析标准^[9]筛选气虚血瘀型患者 128 例,以 1:1 的比例按照随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组 64 例。其中治疗组男 39 例,女 25 例,年龄 47~79 岁,平均年龄 (50.16 ± 8.01) 岁;对照组男 36 例,女 28 例,年龄 53~80 岁,平均年龄 (49.88 ± 10.45) 岁;2 组入组时在性别、年龄、病程等方面均无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断与纳入标准

①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中急性脑梗死的诊断标准^[10],且经颅脑计算机断层成像或磁共振成

像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描确诊;②气虚血瘀证诊断标准参照《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》中证类诊断标准进行辨证^[11]。其中气虚血瘀证是指除中风后半身不遂、言语不利、肢软无力等神经功能缺损之外,包含以下 2 种及以上证候:面色萎黄或暗淡无华;手足浮肿;舌体胖大、舌质淡红或有瘀斑;苔薄白或淡紫;痰涎多、咳痰无力或痰中有瘀血;脉细涩无力或沉(需具有中医资质的医生检查);③年龄 35~79 岁,急性脑梗死发病 72 h 之内,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 <20 分;④自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

不符合本项目制定的中医及西医诊断标准者;NIHSS 评分 >20 分,或(和)已经行气管插管或气管切开者;急性脑梗死经过动静脉溶栓或血管内介入治疗者;由脑肿瘤、血管炎、外伤或寄生虫等引起的脑梗死者以及明确为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)者;合并有风湿性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动、心肌梗死及心力衰竭者;合并有心、肝、肾等其他脏器严重原发性疾病、肝肾功能衰竭以及免疫缺陷疾病者;精神障碍、妊娠、哺乳期妇女及对本研究药物过敏患者。

1.4 脱落与剔除标准

不符合纳入标准而被误入者;治疗期间使用具有活血化瘀功效的中药制剂,包括口服药物与针剂;依从性差或治疗过程中出现严重不良事件、并发症等不宜继续治疗者;服用与中药相关的药物过敏者;死亡者;失访者。

1.5 治疗方法

2 组患者均参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 版》^[10],给予西医规范化开放性治疗,如抗血小板聚集、抗凝,控制血压、血脂和血糖以及发病 24 h 后进行神经康复治疗等。治疗组在西医规范化治疗基础上加服曙光医院制剂室生产的补阳还五汤院内制剂芪龙祛瘀合剂^[8](生产批号:20181016、20190517、20191009 与 20200207),方药组成为生黄芪、当归、川芎、赤芍、红花、桃仁、地龙等,若意识障碍、吞咽障碍的受试者给予鼻饲。对照组仅使用西医规范化治疗。一般患者住院 (10 ± 3) d,出院后继续服用药物,观察周期为 4 周。研究期间所有患者均避免使用其他具有活血化瘀功效的中草药、中成药或静脉使用活血化瘀的中药针剂。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效评价 在进行临床疗效评价时记录患者血压、心率等常规生命体征;在入院前、治疗 10 d 以及治疗 4 周时使用 NIHSS 评分对神经功能^[12]的变化、中风专用生活质量量表(stroke-specific quality of life scale, SS-QOL)评分^[13]对患者的生活质量变化进行临床疗效评价。

1.6.2 疗效机制研究 分别在 3 个时间点检测血清中 Hcy

和 PCT 水平。采集空腹静脉血 5 mL, 以 1 500 r/min 均匀离心后取上层血清, 应用高效液相色谱法测定 Hcy, 采用酶联免疫吸附法检测 PCT, 并结合临床指标进行解析。

1.6.3 药物相关不良反应 观察 2 组患者入院前、治疗 10 d 以及治疗 4 周时的血、尿、便常规, 肝肾功能等实验室指标及药物依存性等指标。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。数值变量符合正态分布时以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布时数值以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用两独立样本秩和检验。分类变量用绝对数和构成比表示, 组间比较采用卡方检验。

临床疗效分析分别做组内比较和组间比较。疗效观察指标有 NIHSS 评分、SS-QOL 评分、Hcy、PCT。组内疗效评价: 2 组分别就治疗前与治疗 10 d、治疗 4 周对上述 4 个指标进行重复测量方差分析, 若不同观察时间点指标均数差异有统计学意义, 进一步做两两比较; 组间疗效比较: 采用重复测量方差分析对 2 组治疗前、治疗 10 d、治疗 4 周的上述 4 个指标之均数做组间比较。所有假设检验为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般资料

临床观察结束时, 治疗组因 4 周内合并使用其他活血化瘀中药制剂(均连续使用超过 5 d)剔除 6 例; 因服用补阳还五汤后胃肠道反应服药不超过 5 d 脱落 2 例, 实际进入统计人数 56 例。对照组合并使用其他活血化瘀中药制剂(连续使用超过 5 d)剔除 7 例; 因使用活血化瘀中药制剂(连续使用超过 5 d)静滴剔除 2 例, 实际进入统计人数 55 例。2 组患者在发病时患高血压、糖尿病、高尿酸血症、冠心病、房颤、吸烟、饮酒等危险因素以及使用抗血小板药物、他汀类药物、抗凝药物、降压药物与降糖药物无统计学差异, 2 组患者性别构成、年龄、病程、血压、空腹血糖、Hcy、PCT 以及 NIHSS 评分、SS-QOL 评分等, 无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$; *n*)

| 指标 | 治疗组 (<i>n</i> =56) | 对照组 (<i>n</i> =55) | <i>t</i> / χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|---|---------------------|---------------------|-----------------------|------------|
| 年龄/岁 | 64.70 \pm 10.51 | 65.13 \pm 10.32 | -0.229 | 0.819 |
| 男/女 | 32/24 | 33/22 | 0.093 | 0.760 |
| 24 h 平均收缩压/mmHg | 136.14 \pm 12.03 | 137.73 \pm 10.49 | -0.799 | 0.426 |
| 24 h 平均舒张压/mmHg | 86.03 \pm 14.28 | 86.08 \pm 10.56 | -0.021 | 0.983 |
| NIHSS 评分 | 7.11 \pm 3.08 | 6.92 \pm 2.45 | 0.382 | 0.703 |
| SS-QOL 评分 | 139.95 \pm 22.17 | 140.83 \pm 18.55 | -0.242 | 0.809 |
| Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 19.73 \pm 5.95 | 19.14 \pm 6.01 | 0.562 | 0.575 |
| PCT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | 8.80 \pm 2.49 | 8.71 \pm 2.67 | 0.187 | 0.852 |
| 危险因素 | | | | |
| 高血压 | 18 | 19 | 0.072 | 0.788 |
| 糖尿病 | 26 | 28 | 0.223 | 0.637 |
| 冠心病 | 11 | 10 | 0.039 | 0.844 |
| 吸烟 | 22 | 24 | 0.216 | 0.642 |
| 高尿酸血症 | 9 | 7 | 0.252 | 0.616 |
| 房颤 | 13 | 15 | 0.242 | 0.613 |
| 饮酒 | 13 | 11 | 0.169 | 0.681 |
| 发病前合并用药 | | | | |
| 抗血小板 | 27 | 26 | 0.010 | 0.921 |
| 他汀 | 28 | 27 | 0.009 | 0.924 |
| 抗凝 | 6 | 7 | 0.109 | 0.742 |
| 降糖药物 | 22 | 25 | 0.433 | 0.511 |
| 降压药物 | 27 | 28 | 0.081 | 0.776 |

2.2 临床疗效评价

2 组患者治疗前以及治疗 10 d 时 NIHSS 评分比较无统计学差异 ($P>0.05$)。与治疗前相比, 治疗 4 周时 2 组患者的 NIHSS 评分均低于各组的治疗前水平, 与各组治疗前相比有统计学差异 ($P<0.05$), 并且治疗组比对照组更低 ($P<0.01$) (表 2); SS-QOL 评分也显示了相同的临床疗效, 即在治疗 10 d 时未显示统计学差异, 在治疗 4 周评价时, 2 组患者 SS-QOL 评分均较前明显改善, 而治疗组明显优于对照组, 治疗 4 周时 2 组之间 SS-QOL 评分有统计学差异 ($P<0.01$) (表 2)。

2.3 疗效机制研究结果

治疗 10 d 以及治疗 4 周时 2 组患者的 Hcy 与 PCT 实测值均低于治疗前, 治疗 4 周时 2 组患者 Hcy 与 PCT 与同组治疗前比较有明显差异 ($P<0.01$); 并且治疗组患者治疗 4 周时 Hcy 与 PCT 均低于对照组, 有统计学差异 ($P<0.01$) (表 2)。

表 2 NIHSS 评分、SS-QOL 评分、Hcy、PCT 的临床疗效评价 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 治疗前 | 治疗 10 d | 治疗 4 周 | 组内比较 | | 组间比较 | | 交互比较 | |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | <i>F</i> 时间值 | <i>P</i> 时间值 | <i>F</i> 组别值 | <i>P</i> 组别值 | <i>F</i> 组别 \times 时间值 | <i>P</i> 组别 \times 时间值 |
| NIHSS 评分 | | | | | | | | | |
| 试验组 (<i>n</i> =56) | 7.11 \pm 3.08 | 4.91 \pm 2.06 | 2.44 \pm 1.38 ^b | 194.792 | <0.001 | 3.127 | 0.079 | 9.562 | <0.001 |
| 对照组 (<i>n</i> =55) | 6.92 \pm 2.45 | 5.55 \pm 2.51 | 3.81 \pm 1.75 ^a | 67.688 | <0.001 | | | | |
| SS-QOL 评分 | | | | | | | | | |
| 试验组 (<i>n</i> =56) | 139.95 \pm 22.17 | 166.34 \pm 25.01 | 187.36 \pm 15.10 ^b | 223.534 | <0.001 | 5.439 | 0.021 | 16.778 | <0.001 |
| 对照组 (<i>n</i> =55) | 140.83 \pm 18.55 | 158.39 \pm 20.75 | 171.22 \pm 23.40 ^a | 129.891 | <0.001 | | | | |
| Hcy 评分 | | | | | | | | | |
| 试验组 (<i>n</i> =56) | 19.73 \pm 5.95 | 12.84 \pm 2.62 ^a | 9.31 \pm 2.92 ^b | 282.981 | <0.001 | 6.046 | 0.015 | 10.926 | <0.001 |
| 对照组 (<i>n</i> =55) | 19.14 \pm 6.01 | 14.75 \pm 4.18 ^a | 12.44 \pm 2.71 ^b | 50.475 | <0.001 | | | | |
| PCT 评分 | | | | | | | | | |
| 试验组 (<i>n</i> =56) | 8.80 \pm 2.49 | 4.21 \pm 1.05 ^a | 3.73 \pm 1.02 ^b | 267.089 | <0.001 | 41.536 | <0.001 | 21.613 | <0.001 |
| 对照组 (<i>n</i> =55) | 8.71 \pm 2.67 | 6.51 \pm 1.47 ^a | 5.82 \pm 1.47 ^b | 44.266 | <0.001 | | | | |

注: 治疗 10 d、治疗 4 周分别与治疗前比较, a: $P<0.05$; b: $P<0.01$

2.4 药物相关不良反应

在所有观察时间节点对 2 组患者的实验室指标进行对比,没有统计学差异,也未发现与药物相关的血、尿、便常规异常以及心肝肾功能损害;也无相关的心率与血压波动以及异常。

3 讨 论

活血化瘀类中药治疗脑梗死并不全是通过现代科学认为的抗凝、抗血小板聚集或降纤起效的^[14]。本研究是从炎症反应机制方面证明活血化瘀中药在脑梗死治疗中的另一作用机制。本课题组前期从凝血指标方面的研究证实补阳还五汤具有传统意义上的“活血化瘀”即抗血小板聚集作用^[15]。大多数中老年脑梗死是在动脉粥样硬化基础上发生的,斑块的不稳定导致急性血栓形成,是急性脑梗死最常见的类型。目前研究认为动脉粥样硬化是一种炎症疾病^[16]。炎症反应是缺血性卒中的一个重要病理过程,缺血状态下高浓度的促炎性细胞因子可能进一步加速了缺血缺氧状态下的神经损伤^[17]。近年来,越来越多的研究证实, Hcy 是心脑血管疾病重要和独立的危险因素^[18]。 Hcy 能增加细胞黏附分子和趋化因子表达,诱导脂肪细胞及炎性因子沉淀于血管内壁,加速动脉粥样硬化^[19]。 Hcy 诱导单核细胞,促进趋化蛋白表达,最终导致单核细胞与内皮细胞结合更加紧密,引起血管内皮损伤。 Hcy 也同样影响 T 淋巴细胞和中性粒细胞,激活转录因子核因子- κ B,导致黏附因子和促炎因子表达增加,进而激活血小板,促进血栓形成^[20]。 PCT 作为机体炎症反应的一项早期敏感指标,在脑梗死急性期可激活特异性 G 蛋白,活化血小板,促血小板聚集形成血栓^[21]。急性脑梗死时机体炎性反应增强,血清 PCT 水平升高,促炎因子活性增强,导致缺血的脑组织损伤加重及缺血区梗死面积扩大,血清 PCT 越高,提示病情越严重^[22]。因此,在研究药物治疗脑梗死作用机制时, Hcy 与 PCT 水平可以作为一个脑梗死发生与变化的生物标志物进行检测,从而揭示药物的作用靶点。

中医学并没有“急性脑梗死”这个病名,根据其临床表现,可归属于“中风”范畴。急性脑梗死属于急性缺血性卒中,多发生于中老年患者,且多伴有高脂血症、糖尿病、高血压、房颤、高尿酸血症等,也容易发生在常年久坐不活动或肥胖等个体之中,所以中医认为这类患者发病多伴有中医认为的“气

虚”,而血管堵塞多为“血瘀”,这也是近代著名医学家王清任《医林改错》中所定义的“因虚致瘀”概念,补阳还五汤专门用于“气虚血瘀”所导致的中风^[23]。中医学不是以现代生理、病理与生化为基础建立起来的,因此许多中医理论比较难以使用现代科学语言来解释。通俗来讲,补阳还五汤是我国以及东南亚地区治疗中风的常用方,又是补气活血法的代表方。补阳还五汤使用大剂量生黄芪,在中医理论上具有健脾、补气的作用,机体得到充足的气,才有动力与能量去活血化瘀;当归、赤芍、川芎、桃仁、红花就是通常所说的“活血”药物,合在一起协同作用,具有较好的活血化瘀作用;地龙为蚯蚓,在中医理论中具有通经活络作用,帮助活血药物在身体里的运行。现代药理学研究证实,补阳还五汤具有抗血小板聚集,抑制血栓形成^[24];改善血液流变学,加快血行速度,增加脑血流量^[25];保护血管内皮,减轻缺血再灌注损害,促进侧支循环形成^[26];改善脑能量代谢,促进脑功能修复^[27]。本研究发现,与对照组相比,在急性脑梗死发生后使用口服的补阳还五汤 4 周后不但能够在临幊上改善患者的神经功能缺损与生活质量,并且能够明显降低血清中的 Hcy 与 PCT 水平,在使用 10 d 时虽然临幊症状有改善趋势,但并不明显。从这个结果可以看出补阳还五汤改善急性脑梗死患者临幊症状的一个途径可能与调节脑梗死患者的责任血管炎症因子相关。结合本团队前期的研究结果^[28]可以认为,补阳还五汤治疗急性脑梗死是多靶点、多机制的,可能还存在其他的作用通道,需要更进一步研究。

因为中医药基础理论与西医理论的差异,本次研究存在许多不足。第一,中药复方成分复杂,其药理作用多靶点、多机制特征需进一步探讨,虽然医院制剂室采用国家质量标准规范化管理,但是中药汤药为混悬液制剂,每一批次制剂可能存在差异性;第二,国际以及国内评价脑卒中的临幊疗效一般使用 90 d 的改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分^[29]作为评价标准,特别是使用 mRS0-2 中的百分比变化作为通用公认指标。最初设计时也准备使用 90 d 的 mRS 评分,前提条件是 2 组患者在 90 d 内不能使用具有活血化瘀作用的中药,避免活血化瘀中药对结果的影响。但活血化瘀类中药在国内使用广泛,并且几乎可用于所有病种,非常难以控制患者在 90 d 内不使用这类药物,这难免会出现大量受试患者在出院后口服或静滴

这类药物,影响疗效指标,在 90 d 剔除患者较多,无法进行最后的疗效评价。因此本次研究疗效观察周期缩短为 4 周。第三,对于剔除标准中的“使用其他活血化瘀中药或针剂”难以完全实施,在我国具有“活血化瘀”性质的中药或保健品非常普及,如三七粉、丹参片、银杏叶提取物等,非常难以严格区分,在 100 多例进入最后分析的患者中,是否口服了含有“活血化瘀”成分的中药或保健品难以严格判断;第四,中医领域有针对中医药疗效评价量表^[30],为针对中医药改善疾病的程度与生活质量的特点所制定,但本研究使用西医临床量表来评价中医药疗效,可能存在使用西医量表临床评价中医药疗效的特异性与敏感性问题;第五,此次研究未观察凝血酶原等与凝血和血小板功能相关的指标,没有进一步验证补阳还五汤的抗血小板聚集疗效;第六,此次研究没有进行急性脑梗死西医的分层研究,如后循环脑梗死、NIHSS 评分 <5 的前循环梗死、抗血小板药物的双抗与单抗治疗时合并补阳还五汤时的差别等,没有这些分层研究可能会导致目前研究的深度不够。本课题组将利用网络药理学大数据^[31],探索补阳还五汤治疗急性脑梗死的关键靶点和主要通路;拟通过脑梗死的分层研究,进一步深化中医药治疗急性脑梗死的综合治疗机制研究,并尝试通过颅内动脉 CT 血管造影成像、冠脉血管内超声等检查,以探索血清 PCT 升高水平对冠脉粥样斑块性质及稳定性的影响。

本次研究是课题组补阳还五汤治疗急性脑梗死作用机制研究的延续,也许中医药“活血化瘀”方法治疗缺血性脑卒中存在其他尚未明确的疗效机制,本研究可能对其中的一个机制进行了验证。虽然样本量少,设计不是很完善,但也从一些有限的临床观察中发现“活血化瘀”中医药并非仅仅通过抗血小板聚集、抗凝或降纤来治疗急性脑梗死“缺血”的脑神经元,还通过改善脑梗死的炎症机制,多靶点、多机制地对缺血性中风进行综合作用,希望借此研究能够全面揭开中医药治疗缺血性中风的面纱,为发展中西医结合治疗神经科疾病提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] 许博文,朱晓晨.以活血化瘀法分期探讨缺血性中风病的临床辨治研究进展[J].世界中医药,2020,15(8):1228-1231.
Xu BW, Zhu XC. Progress in research of clinical differentiation and

treatment of ischemic apoplexy by promoting blood circulation and removing blood stasis[J]. World Chin Med, 2020, 15(8):1228-1231.

- [2] 秦保锋,郭咏梅,朱旭莹,等.加味补阳还五汤对缺血性脑卒中患者血清 VEGF 的影响[J].上海中医药大学学报,2012,26(5):45-47.

Qin BF, Guo YM, Zhu XY, et al. Effect of “supplemented Buyang Huanwu Decoction” on serum vascular endothelial growth factor in ischemic stroke patients[J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2012, 26(5):45-47.

- [3] 刘晓林,梁敏莹,陈杰明,等.补阳还五汤煎剂辅助治疗气虚血瘀证急性脑梗死的临床效果分析[J].中医临床研究,2021,13(26):88-90.

Liu XL, Liang MY, Chen JM, et al. Clinical efficacy of the Buyang Huanwu Decoction on ACI of the Qi-deficiency and blood stasis syndrome[J]. Clin J Chin Med, 2021, 13(26):88-90.

- [4] 郭涛,何红云,任璐,等.基于缺血性脑卒中自噬与凋亡相互转化研究进展[J].重庆医科大学学报,2018,43(8):1015-1018.

Guo T, He HY, Ren L, et al. Research progress of mutual transition between autophagy and apoptosis in ischemic stroke[J]. J Chongqing Med Univ, 2018, 43(8):1015-1018.

- [5] 骆彩珍,高志琼,江晋渝,等.红花注射液对轻型急性脑梗死青年患者血清白细胞介素-6、10 的影响[J].重庆医科大学学报,2014,39(4):462-465.

Luo CZ, Gao ZQ, Jiang JY, et al. Effects of safflor injection on serum IL-6 and IL-10 level of young patients with mild acute cerebral infarction [J]. J Chongqing Med Univ, 2014, 39(4):462-465.

- [6] 武晓玲,郝智军,杨金水,等.同型半胱氨酸水平与急性脑梗死 TOAST 分型及颈动脉斑块稳定性的相关性分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(12):1249-1252.

Wu XL, Hao ZJ, Yang JS, et al. Relationship of serum Hey level with TOAST classification and carotid plaque stability in acute cerebral infarction patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2019, 21(12):1249-1252.

- [7] 植昌嘉,黄大红,张念希,等.缺血性脑卒中 269 例中医辨证分型研究[J].中医学报,2012,27(7):876-877.

Zhi CJ, Huang DH, Zhang NX, et al. 269 cases of TCM Zheng differentiation-classification research on cerebral ischemic stroke[J]. China J Chin Med, 2012, 27(7):876-877.

- [8] 王恒,王静,施志琴,等.芪龙祛瘀合剂对气虚血瘀型急性脑梗死患者胰岛素抵抗的影响[J].上海中医药大学学报,2015,29(5):33-36,40.

Wang H, Wang J, Shi ZQ, et al. Influence of “qilong Quyu mixture” on insulin resistance in patients with acute cerebral infarction of qi-deficiency and blood-stasis type[J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2015, 29(5):33-36,40.

- [9] 国家中医药管理局医政司.中医病症诊断疗效标准[M].北京:中国中医药出版社,2017.

Department of Medical Administration, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Standard for Diagnosis and Efficacy of TCM Diseases[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2017

- [10] 彭斌,刘鸣,崔丽英.与时俱进的新指南:《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J].中华神经科杂志,2018,51(9):657-659.

- Peng B, Liu M, Cui LY. New evidence, new guideline: interpretation of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9):657-659.
- [11] 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):55-56.
- Criteria for diagnosis and curative effect evaluation of stroke (for trial implementation) [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 1996, 19 (1) : 55-56.
- [12] Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale[J]. Arch Neurol, 1989, 46(6):660-662.
- [13] Williams LS, Weinberger M, Harris LE, et al. Development of a stroke-specific quality of life scale[J]. Stroke, 1999, 30(7):1362-1369.
- [14] 陈 荣,曹校校. 补阳还五汤加味对急性脑梗死患者氧化应激水平及神经功能恢复的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52 (12) : 1032-1034.
- Chen R, Cao XX. Effect of modified Buyang Huanwu Decoction on oxidation stress and neurological recovery of acute cerebral infarction patients[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 52(12):1032-1034.
- [15] 张红智,张静思,房 雷,等. 茂龙祛瘀合剂对急性缺血性脑卒中(气虚血瘀型)患者血小板聚集功能及生存质量的影响[J]. 世界临床药物, 2021, 42(7):557-564.
- Zhang HZ, Zhang JS, Fang L, et al. Effects of Qilong Quyu Decoction on platelet aggregation function and quality of life in patients with acute ischemic stroke (Qi deficiency and blood stasis syndrome) [J]. World Clin Drugs, 2021, 42(7):557-564.
- [16] Mineyko A, Nettel-Aguirre A, de Jesus P, et al. Association of neonatal inflammatory markers and perinatal stroke subtypes[J]. Neurology, 2020, 95(9):e1163-e1173.
- [17] Liu YP, Qu MW, Wang N, et al. Effects of an evidence-based nursing intervention on neurological function and serum inflammatory cytokines in patients with acute cerebral infarction: a randomized controlled trial[J]. Restor Neurol Neurosci, 2021, 39(2):129-137.
- [18] Fan HM, Yang SN, Li Y, et al. Assessment of homocysteine as a diagnostic and early prognostic biomarker for patients with acute lacunar infarction[J]. Eur Neurol, 2018, 79 (1/2) :54-62.
- [19] Zhang FQ, Li X, Dong Q, et al. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population[J]. J Stroke Cerebro-vasc Dis, 2014, 23(9):2225-2232.
- [20] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4):2510-2517.
- [21] Wen HJ, Lv MK. Correlation analysis between serum procalcitonin and infarct volume in young patients with acute cerebral infarction [J]. Neurol Sci, 2021, 42(8):3189-3196.
- [22] Meng XL, Wen RY, Li X. Values of serum LDL and PCT levels in evaluating the condition and prognosis of acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(4):3065-3069.
- [23] 张瑞杰. 中药补阳还五汤治疗脑梗死气虚血瘀证的效果探究 [J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(18):100-101.
- Zhang RJ. Effect of Buyang Huanwu Decoction on qi deficiency and blood stasis syndrome of cerebral infarction[J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 21(18):100-101.
- [24] 雷华斌,张 恒. 补阳还五汤加减治疗气虚血瘀型脑梗死的临床效果及对凝血-纤溶功能和 miR-151a-3p、miR-210 表达的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(29):141-143.
- Lei HB, Zhang H. Clinical effect of modified Buyang Huanwu Decoction on cerebral infarction of Qi deficiency and blood stasis type and its influences on coagulationfibrinolysis function and the expression of miR-151a-3p and miR-210[J]. Clin Res Pract, 2021, 6(29):141-143.
- [25] 李土明,钟 萍,吴 灌. 补阳还五汤加减对急性脑梗死 hs-CRP、IL-6 及 PCT 影响的临床研究:附 30 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2015, 47(6):34-36.
- Li TM, Zhong P, Wu Y. Clinical study on the effect of modified Yang-huanwu Decoction on hs-CRP, IL-6 and PCT in acute cerebral infarction—with clinical data of 30 cases[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2015, 47(6):34-36.
- [26] 张铁松,黄思聪,潘剑威. 补阳还五汤促缺血性脑卒中后血管生成机制的研究进展[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2021, 14 (6):507-511.
- Zhang TS, Huang SC, Pan JW. Research progress on the mechanism of Yanghuanwu Decoction promoting angiogenesis after ischemic stroke[J]. Chin J Crit Care Med Electron Ed, 2021, 14(6):507-511.
- [27] 易悟强,蔡淑芳,蔡旭阳. 补阳还五汤加减对气滞血瘀型脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34 (16):2775-2777.
- Yi WQ, Cai SF, Cai XY. Effect of Yanghuanwu Decoction on neurological function and hemorheology in patients with cerebral infarction of qi stagnation and blood stasis type[J]. J Med Theory Pract, 2021, 34 (16) : 2775-2777.
- [28] 张红智,龚 帆,唐海燕,等. 茂龙祛瘀合剂治疗急性缺血性脑卒中(气虚血瘀型)的疗效评价[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35 (3):23-27.
- Zhang HZ, Gong F, Tang HY, et al. Efficacy evaluation on Qilong Quyu Mixture in the treatment of acute ischemic stroke (syndrome of qi deficiency and blood stasis) [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(3):23-27.
- [29] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials[J]. Stroke, 2017, 48 (7) : 2007-2012.
- [30] 潘卫东,王公东,郑煊璐,等. 肌萎缩侧索硬化中医疗效评价量表(ALS-SSIT 量表)的效能评价[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2021, 17(1):13-18.
- Pan WD, Wang QD, Zheng XL, et al. Performance evaluation of traditional Chinese medicine evaluation scale(ALS-SSIT scale)for therapeutic efficacy in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurorehabilit, 2021, 17(1):13-18.
- [31] 林佳成,郑煊璐,王呈蕙,等. 基于网络药理学原理探讨健脾补肾方治疗肌萎缩侧索硬化症的机制[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56 (Suppl 1):57-60.
- Lin JC, Zheng XL, Wang CH, et al. Exploring the mechanism of Jianpi Bushen Decoction on amyotrophic lateral sclerosis based on network pharmacology[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2022, 56 (Suppl 1):57-60.

(责任编辑:冉明会)