

## 超微补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能/生活质量及血清血管内皮生长因子的影响

蔡光先 刘柏炎

**【摘要】** 目的 观察补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能、生活质量和血清血管内皮生长因子(VEGF)的影响,评价超微粉化对补阳还五汤效应的作用。方法 选择 251 例脑梗死恢复期患者,按进入研究的时间顺序,采用简单随机化方法按 1:1:1 分为传统补阳还五汤组(83 例)、超微补阳还五汤组(85 例)和对照组(83 例)。对照组给予康复训练;传统补阳还五汤组和超微补阳还五汤组除康复训练外,分别给予传统补阳还五汤颗粒剂,每次 15 g、每日 2 次和补阳还五汤超微颗粒,每次 5 g、每日 2 次,疗程均为 12 周。评价各组临床疗效和中医证候疗效,观察治疗前后患者的神经功能、生活质量,并测定血清 VEGF 水平;同时测定 23 例健康成人的 VEGF 水平作为健康对照。结果 与对照组比较,超微组、传统组临床总有效率(83.5%、85.5%比 77.1%)和中医证候疗效总有效率(87.0%、89.2%比 77.1%)均显著升高(均  $P < 0.05$ )。3 组患者治疗后神经功能和生活质量均有明显改善,超微组、传统组与对照组比较差异有统计学意义[神经功能缺损程度评分(分):11.95±5.03、12.68±4.67 比 15.23±5.12,生活质量评分(分):64.71±6.73、63.56±6.53 比 59.09±6.81,均  $P < 0.05$ ]。对照组、传统组、超微组患者治疗前血清 VEGF 水平(ng/L)较健康者明显增加(79.87±2.81、80.19±3.23、80.23±3.18 比 68.13±3.39,均  $P < 0.05$ );治疗后超微组、传统组血清 VEGF 水平(ng/L)明显高于对照组(76.38±3.02、76.84±3.18 比 70.26±3.15,均  $P < 0.05$ )。超微组与传统组间各指标比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 补阳还五汤能改善脑梗死恢复期患者神经功能和生活质量,提高血清 VEGF 水平,超微粉化能减少药物的用量。

**【关键词】** 补阳还五汤; 脑梗死; 神经功能缺损程度评分; 生活质量; 血管内皮生长因子; 超微粉

**Effect of ultra-micronized Buyang Huanwu decoction (补阳还五汤) on neurological function, quality of life, and serum vascular endothelial growth factor in patients convalescent from cerebral infarction** CAI Guang-xian, LIU Bai-yan. Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Changsha 410007, Hunan, China  
Corresponding author: LIU Bai-yan, Email: lby1203@sina.com

**【Abstract】 Objective** To study effect of Buyang Huanwu decoction (BYHWD, 补阳还五汤) on neurological function, quality of life, and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients convalescent from cerebral infarction, and to evaluate the effect of ultra-micronized BYHWD. **Methods** Two hundred and fifty-one patients met the inclusion criteria were randomly assigned to traditional BYHWD (TB) group ( $n = 83$ ), ultra-micronized BYHWD (UB) group ( $n = 85$ ) and the control group ( $n = 83$ ) according to time of entrance into the study with 1:1:1. All patients received rehabilitation training, but for patients in the TB and UB groups, traditional BYHWD (15 g, twice a day) or ultra-micronized BYHWD (5 g, twice a day) was given respectively, for a course of 12 weeks. Clinical curative effect and curative effect of syndrome according to traditional Chinese medicine (TCM) were evaluated. Nerve function and quality of life in patients were evaluated, serum VEGF was determined before and after treatment. The level of VEGF in 23 healthy volunteers was also determined to serve as normal control. **Results** The total effective rate was 83.5%, 85.5% and 77.1% in UB group, TB group and the control group, respectively, and the total symptomatic effective rate in TCM was 87.0%, 89.2% and 77.1%, respectively. Compared with the control group, there was significant difference in UB or TB group (all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between UB and TB groups (both  $P > 0.05$ ). Serum VEGF levels (ng/L) were significantly lower before treatment in control group, TB group and UB group than those in normal control group (79.87±2.81, 80.19±3.23, 80.23±3.18 vs. 68.13±3.39, all  $P < 0.05$ ). Neurologic deficit score (NDS), quality of life and serum VEGF were improved after treatment in three groups, but they were better in UB or TB group than the control group [NDS: 11.95±5.03, 12.68±4.67 vs. 15.23±5.12, quality of life score: 64.71±6.73, 63.56±6.53 vs. 59.09±6.81, serum VEGF (ng/L): 76.38±3.02, 76.84±3.18 vs. 70.26±3.15, all  $P < 0.05$ ], but there was no significant difference between UB and TB groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** BYHWD can improve neurological function and quality of life, and increase serum VEGF in patients convalescent from cerebral infarction, and ultra-micronized BYHWD, the dosage can be decreased.

**【Key words】** Buyang Huanwu decoction; Cerebral infarction; Neurologic deficit score; Quality of life; Vascular endothelial growth factor; Ultra-micronized ingredient

近年来,急性脑血管疾病(ACVD)患病率呈逐年上升趋势,尽管现代治疗技术不断提高,使本病的病死率有所降低,但存活患者的致残率并无明显降低,因此,提高 ACVD 患者的神经功能有着重要的社会和经济意义。补阳还五汤是治疗缺血性脑卒中的有效名方,但文献报道多集中于急性期治疗,且未系统观察药物对患者生活质量和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。超微补阳还五汤是将传统补阳还五汤中药饮片按原方比例进行微粉化,能提高药物成分的溶出<sup>[1]</sup>,是补阳还五汤的新剂型。本研究中系统观察了补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能、生活质量、血清 VEGF 的影响,以及微粉化对其临床效应的作用,现总结如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例选择标准

1.1.1 纳入标准:所有病例符合《中国脑血管病防治指南》<sup>[2]</sup>动脉粥样硬化性血栓性脑梗死诊断标准<sup>[2]</sup>以及《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>中风病诊断标准和气虚血瘀证辨证标准,且神经功能缺损程度评分(NDS)在 8~27 分;首次发病,病程在 2 周至 6 个月内;患者签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:有下列任意一项者不入选:①极重度中风患者(NDS>27 分),恢复期患者,但神经系统症状、体征轻微,对日常生活质量影响不明显者(NDS<8 分);②妊娠或哺乳期妇女;③急性期或后遗症期患者;④合并严重心脏病、肝肾功能异常、血液等内科系统疾病者。

1.2 一般资料:选择 2006 年 1 月至 2009 年 12 月住湖南中医药大学附属第一医院、附属二医院,湖南省中医药研究院和湖南省委机关医院,符合纳入标准者共 251 例,按进入研究的时间顺序,采用简单随机化的方法按 1:1:1 分为超微补阳还五汤组、传统补阳还五汤组和对照组。传统补阳还五汤组 83 例中男 55 例,女 28 例;年龄 45~65 岁;平均病程(48.1±15.6) d;既往有原发性高血压 41 例,糖尿病 20 例。超微补阳还五汤组 85 例中男 60 例,女 25 例;年龄 41~65 岁;平均病程(48.5±13.8) d;既往有原发性高血压 40 例,糖尿病 23 例。对照组 83 例中男 58 例,女 25 例;年龄 43~65 岁;平均病

程(46.9±19.3) d;既往有原发性高血压 38 例,糖尿病 22 例。3 组患者性别、年龄、病程、二便常规、血常规、血脂、血尿酸、NDS、脑卒中生存质量量表等比较差异均无统计学意义,具有可比性。同期选取 45~65 岁健康体检者 23 例作为健康对照组,其中男 16 例,女 7 例。

1.3 治疗方法:对照组按照《中国脑血管病防治指南》<sup>[2]</sup>进行功能康复训练。传统补阳还五汤组在功能康复训练基础上加服补阳还五汤(生黄芪 120 g,当归 6 g,川芎 3 g,桃仁 3 g,红花 3 g,赤芍 4.5 g,地龙 3 g,由湖南春光九汇公司制备为颗粒剂),每次 15 g,每日 2 次;超微补阳还五汤组在功能康复训练基础上加服超微补阳还五汤,药物用量为传统处方的 1/2(按标准粉碎为超微颗粒,由湖南春光九汇公司生产),每次 5 g,每日 2 次;同时各组均予以降糖、控制血压等对症处理,观察期间停用其他改善血液循环、神经营养等影响疗效判断的药物。4 周为 1 个疗程,观察 3 个疗程。

1.4 观察指标和方法:治疗前后观察 NDS、生活质量和中医证候积分。NDS 参照文献<sup>[2]</sup>方法;生活质量评分参照文献<sup>[4]</sup>的量表进行;中医证候辨证量表参照文献<sup>[3]</sup>制定,按轻、中、重量化评分;并记录不良反应情况。同时,于治疗前后收集患者静脉血,离心分离血清,置-70℃保存;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 VEGF 水平,试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司。

1.5 疗效判定标准:①临床疗效按文献<sup>[2]</sup>标准分为基本痊愈、显效、有效、无效。②中医证候疗效参照文献<sup>[3]</sup>标准分为基本痊愈、显效、有效、无效。

1.6 统计学处理:计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较用  $q$  检验,计数资料用秩和检验(Nemenyi 法), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 3 组临床疗效比较(表 1):超微组、传统组愈显率和总有效率均较对照组显著升高(均  $P < 0.05$ ),但超微组与传统组间差异无统计学意义。

表 1 补阳还五汤对脑梗死恢复期患者临床疗效的影响

组别	例数	临床疗效(例)				愈显率 (%)	总有效率 (%)
		基本痊愈	显效	有效	无效		
对照组	83	8	21	35	19	34.9	77.1
传统组	83	16	27	28	12	51.8*	85.5*
超微组	85	16	25	30	14	48.2*	83.5*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.006

基金项目:国家自然科学基金项目(30300470,30472217);湖南省科技计划项目(06FJ2005,2007WK3030)

作者单位:410007 长沙,湖南中医药大学省部共建中医内科学教育部重点实验室

通信作者:刘柏炎,Email:lby1203@sina.com

2.2 3 组中医证候疗效比较(表 2):超微组、传统组愈显率和总有效率均较对照组显著升高(均  $P < 0.05$ ),但超微组与传统组间差异无统计学意义。

表 2 补阳还五汤对脑梗死恢复期患者中医证候疗效的影响

组别	例数	中医证候疗效(例)				愈显率 (%)	总有效率 (%)
		基本痊愈	显效	有效	无效		
对照组	83	6	28	30	19	41.0	77.1
传统组	83	12	32	30	9	53.0 <sup>a</sup>	89.2 <sup>a</sup>
超微组	85	10	30	34	11	47.0 <sup>a</sup>	87.0 <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

2.3 3 组 NDS 与生活质量评分比较(表 3):3 组治疗前 NDS 与生活质量评分比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后 NDS 和生活质量评分均有不同程度改善,超微组最明显,传统组次之,超微组、传统组与对照组比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),但超微组与传统组间差异无统计学意义。

表 3 补阳还五汤对脑梗死恢复期患者 NDS 和生活质量评分的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	NDS(分)	生活质量评分(分)
对照组	治疗前	83	20.13 ± 5.45	50.19 ± 6.27
	治疗后	83	15.23 ± 5.12 <sup>a</sup>	59.09 ± 6.81
传统组	治疗前	83	20.14 ± 5.38	49.78 ± 6.18
	治疗后	83	12.68 ± 4.67 <sup>ab</sup>	63.56 ± 6.53 <sup>ab</sup>
超微组	治疗前	85	20.09 ± 6.12	50.26 ± 6.35
	治疗后	85	11.95 ± 5.03 <sup>ab</sup>	64.71 ± 6.73 <sup>ab</sup>

注:NDS:神经功能缺损程度评分;与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

2.4 3 组患者血清 VEGF 水平比较(表 4):3 组患者治疗前血清 VEGF 水平均明显高于健康人组(均  $P < 0.05$ ),但 3 组患者间 VEGF 水平比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。3 个月后,对照组患者血清 VEGF 基本降至正常人群水平( $P > 0.05$ );传统组和超微组患者血清 VEGF 水平较治疗前明显下降,明显高于健康人组和对照组(均  $P < 0.05$ ),但超微组与传统组间差异无统计学意义。

表 4 补阳还五汤对脑梗死恢复期患者血清 VEGF 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 VEGF(ng/L)	治疗后 VEGF(ng/L)
健康人组	23	68.13 ± 3.39	
对照组	31	79.87 ± 2.81 <sup>a</sup>	70.26 ± 3.15 <sup>b</sup>
传统组	35	80.19 ± 3.23 <sup>a</sup>	76.84 ± 3.18 <sup>abc</sup>
超微组	34	80.23 ± 3.18 <sup>a</sup>	76.38 ± 3.02 <sup>abc</sup>

注:VEGF:血管内皮生长因子;与健康人组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;空白为无此项

### 3 讨论

脑卒中幸存者中 75% 遗留有不同程度的神经功能缺损,是致残的主要原因之一。现代研究表明,成体脑具有一定的可塑性,脑组织受到损伤后,通过药物或功能训练可以激发体内潜伏的神经传导通路和突触,激活沉默的神经干细胞,促进轴突发芽、突触重建<sup>[5]</sup>,从而实现神经功能恢复。但是,我国目前国民收入不高,医疗资源欠缺和分布不均衡,大多数急性脑卒中患者病情稳定后即出院,不能坚持长期治疗和康复训练,致使很多具有恢复潜力的患者终身残疾,同时研究发现,患者康复最佳时期是卒中发生 3 个月内,3 个月后恢复进入平台期<sup>[6]</sup>。因此,加强对脑卒中恢复期患者的综合治疗,对减少残疾、提高患者生活质量具有十分重要的意义。

脑梗死属中医的“中风”、“偏枯”等范畴,中医认为其病理不外乎风、火、痰、虚、气、血六端<sup>[7]</sup>,但就脑梗死恢复期而言,我们认为气虚血瘀为其基本病机,本病在气阴不足的基础上,复因七情失调、饮食失常、外邪侵袭等致气血运行受阻而发生,气血不畅则生瘀滞,瘀阻脉络则水谷精微失布、气血生化乏源,因瘀致虚,气虚则推动无力,更生瘀滞,两者互为因果,致病情缠绵;流行病学调查也显示,缺血性中风的病机特点为本虚标实,气虚为本,瘀血为标<sup>[8]</sup>,在治疗上主张以“推陈出新”为指导思想,强调不仅要益气活血,更要养血生新,推陈就是要针对病变因素进行处理,或化痰、或祛瘀,出新就是要促进脑的自我修复;从干细胞理论角度而言,推陈就是用各种方法改变不利于血管新生和神经再生的因素,出新就是要鼓动干细胞的增殖、移行与分化。

补阳还五汤是中医治疗缺血性脑卒中的传统名方,方中重用黄芪大补元气,取“血为气之母”、“气为血之帅”之意,既可出新,又与活血通络药物达到推陈之功效,研究证实黄芪能促进多种干细胞增殖<sup>[9]</sup>;补阳还五汤可促进脑的血管新生和神经再生<sup>[10]</sup>,甚合“推陈出新”之意,故临床喜用其化裁治疗中风偏瘫。本研究发现,补阳还五汤能明显减少卒中恢复期患者的 NDS,提高患者生活质量。

脑缺血时大脑重塑受细胞因子、环境等众多因素的影响,其中 VEGF 是重要的调控因子。研究发现,VEGF 可促进脑缺血的神经再生,如将 VEGF 基因转染至成年鼠海马,能明显增加局部神经新生并伴随认知功能改善;而在 RNA 水平抑制 VEGF 的表达,则可完全阻断局部环境诱导的神经新生,同时还能促进脑缺血后的血管新生<sup>[11]</sup>。尽管有研究表

明, VEGF 在急性期可增加血管通透性, 加重脑水肿<sup>[12]</sup>, 但在恢复期 VEGF 增高促进了脑组织修复的多个方面, 对患者功能康复有着重要意义。本研究发现, 脑梗死恢复期患者血清 VEGF 水平明显高于正常人群, 随着时间延长其水平有下降趋势, 补阳还五汤能延迟 VEGF 水平下降, 与对照组比较差异显著。结合本课题组前期基础研究结果<sup>[13]</sup>, 说明补阳还五汤可能通过影响 VEGF 来促进神经功能康复。

超微中药是用现代科学技术将传统饮片细胞破壁, 加工为粒径 1~75 μm 的新型颗粒状, 具有节省药材、提高生物利用度等优点<sup>[14]</sup>。研究表明, 超微粉化中药能大大提高有效成分的溶出, 增强药物疗效, 如穿心莲加工成的普通粉和超微粉在特定溶剂中有效成分溶出量约为 3:1<sup>[15]</sup>; 天麻超微粉与普通粉均能减轻缺血组织病理形态, 提高残存细胞数、降低凋亡细胞数, 超微天麻粉低剂量(0.9 g/kg)的药效与高剂量普通粉(1.5 g/kg)相当<sup>[16]</sup>, 但缺乏严格的临床研究。本研究发现, 半量超微补阳还五汤在改善患者神经功能和生活质量及影响血清 VEGF 方面与传统补阳还五汤均无明显差异, 且无不良反应, 再次证实了超微中药在保持疗效的同时能节省药材。

综上所述, 补阳还五汤能促进脑梗死患者神经功能康复, 改善生活质量, 其机制可能与增强神经血管生长因子 VEGF 水平有关, 半量超微补阳还五汤即可与传统补阳还五汤作用相当。

参考文献

[1] 李雅, 尹天雷, 蔡光先, 等. 补阳还五汤复方超微饮片浸泡液与传统汤剂的化学对比研究. 中药材, 2007, 30: 1459-1461.  
 [2] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.  
 [4] 张伯礼, 王玉来, 高颖, 等. 中风病急性期综合治疗方案研究与评价——附 522 例临床研究报告. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 259-263.  
 [5] 刘罡, 吴毅, 吴军发. 脑卒中后大脑可塑性的研究进展. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 87-90.  
 [6] Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation, the Willis lecture. Stroke, 2000, 31: 223-230.  
 [7] 陈汝兴. 应加强脑血管疾病活血化瘀治疗的研究. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7: 131.  
 [8] 高利, 李宁, 魏翠柏, 等. 辨病与辨证相结合治疗急性缺血性中风. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13: 32-34.  
 [9] 杨博华, 张娟子, 朱陵群, 等. 黄芪、三七对下肢缺血患者骨髓干细胞体外分化作用的影响. 中医杂志, 2007, 48: 994-995.  
 [10] 刘柏炎, 赖鼎元, 谢一勇, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠经侧脑室移植神经干细胞存活和分化的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 22-25.  
 [11] Sun Y, Jin K, Xie L, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. J Clin Invest, 2003, 111: 1843-1851.  
 [12] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. J Clin Invest, 2000, 106: 829-838.  
 [13] 刘柏炎, 蔡光先, 刘维, 等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后血管内皮生长因子及其受体 Flt1 的影响. 中草药, 2007, 38: 394-397.  
 [14] 蔡光先, 杨永华. 中药饮片改革的新探索——单味中药超微速溶饮片. 湖南中医杂志, 2001, 6: 50.  
 [15] 邱蓉丽, 李琪, 李祥, 等. 超微粉体技术对穿心莲药材中穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯溶出率的影响. 中西医结合学报, 2004, 2: 456-458.  
 [16] 陶陶, 徐坚, 董佑忠, 等. 天麻超微粉与普通粉对大鼠脑缺血再灌注损伤神经细胞凋亡的研究. 中国医药学报, 2004, 19: 409-411.

(收稿日期: 2010-06-25)  
 (本文编辑: 李银平)

• 启事 •

中国科技信息研究所万方数据 2010 年版《中国期刊引证报告》(扩刊版)  
 ——基础医学类及中国医学类影响因子和总被引频次前 10 位排序表

基础医学类影响因子排序			基础医学类总被引频次排序			中国医学类影响因子排序		
期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	影响因子	排位
中国疫苗和免疫	1.612	1	中国危重病急救医学	4 356	1	针刺研究	1.112	1
中国医院管理	1.558	2	中华医院管理杂志	4 315	2	中国中西医结合杂志	1.049	2
中国危重病急救医学	1.472	3	中国医院管理	3 930	3	中国中药杂志	1.033	3
中华医院管理杂志	1.140	4	中华麻醉学杂志	3 876	4	吉林中医药	0.998	4
中华高血压杂志	0.914	5	中国病理生理杂志	3 101	5	中国中西医结合急救杂志	0.974	5
中国寄生虫学与寄生虫病杂志	0.873	6	解放军医学杂志	2 512	6	中西医结合学报	0.972	6
中国病理生理杂志	0.832	7	中国健康心理学杂志	2 477	7	中华中医药杂志	0.965	7
解放军医院管理杂志	0.818	8	解放军医院管理杂志	2 287	8	中国骨伤	0.906	8
中国实验血液学杂志	0.775	9	中华高血压杂志	2 118	9	中草药	0.866	9
中国健康心理学杂志	0.762	10	中华血液学杂志	2 047	10	中医杂志	0.812	10