

中风Ⅱ号方对急性脑梗死患者血管内皮损伤及炎症反应的影响

余颜¹ 龙须¹ 邓常清¹ 刘新春²

¹ 湖南中医药大学医学院血管生物学实验室, 湖南长沙 410208; ² 湖南中医药高等专科学校附属第一医院 神经内一科, 湖南株洲 412000

通信作者: 刘新春, Email: 1127524084@qq.com

【摘要】 目的 探究中风Ⅱ号方对急性脑梗死(ACI)患者血管内皮功能及炎症反应的影响。**方法** 选择2019年4月至2020年8月湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内一科的100例ACI患者,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各50例。对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗的基础上联用中风Ⅱ号方,两组均在治疗7d后进行相关指标检测。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和功能独立性量表(FIM)评定中风Ⅱ号方对ACI患者的临床疗效。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清内皮素-1(ET-1)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和基质细胞衍生因子-1(SDF-1)的水平,以评定中风Ⅱ号方对ACI患者血管内皮功能的影响。采用ELISA检测血清白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、正五聚蛋白3(PTX3)的水平,以评定中风Ⅱ号方对ACI患者炎症反应的影响。进一步将观察组临床疗效、血管内皮因子及炎症因子之间进行相关性分析。**结果** 治疗后观察组总有效率显著高于对照组[98.0%(49/50)比88.0%(44/50), $P<0.01$]。观察组治疗后血清eNOS和SDF-1含量均高于对照组[eNOS($\mu\text{g/L}$): 69.35 ± 4.28 比 53.57 ± 5.95 , SDF-1(ng/L): 4099.23 ± 368.45 比 3964.34 ± 326.96 ,均 $P<0.05$];但血清ET-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1和PTX3含量均低于对照组[ET-1(ng/L): 79.78 ± 7.85 比 101.97 ± 10.22 , IL-1 β (ng/L): 5.86 ± 2.25 比 10.22 ± 3.63 , IL-6(ng/L): 2.86 ± 0.88 比 7.33 ± 3.02 , TNF- α (ng/L): 19.58 ± 3.68 比 21.42 ± 4.62 , sICAM-1(ng/L): 4.28 ± 1.23 比 5.38 ± 3.65 , PTX3(ng/L): 12.51 ± 2.79 比 15.25 ± 2.99 ,均 $P<0.05$]。相关性分析表明,观察组治疗前后血管内皮因子、炎症因子与临床疗效之间具有显著关联性。观察组治疗前后血清ET-1含量与NIHSS评分呈正相关($r=0.348$, $P<0.01$);与FIM评分呈负相关($r=-0.501$, $P<0.01$)。血清eNOS、SDF-1含量与NIHSS评分呈负相关(r 值分别为 -0.378 、 -0.328 ,均 $P<0.01$);与FIM评分呈正相关(r 值分别为 0.695 、 0.666 ,均 $P<0.01$)。观察组治疗前后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PTX3含量与NIHSS评分呈正相关(r 值分别为 0.370 、 0.365 、 0.273 、 0.320 ,均 $P<0.01$);IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3与FIM评分呈负相关(r 值分别为 -0.612 、 -0.643 、 -0.461 、 -0.261 、 -0.632 ,均 $P<0.01$)。观察组治疗前后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PTX3含量与eNOS含量呈负相关(r 值分别为 -0.702 、 -0.743 、 -0.586 、 -0.740 ,均 $P<0.01$);IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3含量与ET-1含量呈正相关(r 值分别为 0.742 、 0.786 、 0.598 、 0.291 、 0.729 ,均 $P<0.01$)。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3含量与SDF-1含量呈负相关(r 值分别为 -0.654 、 -0.712 、 -0.622 、 -0.254 、 -0.679 ,均 $P<0.05$)。**结论** 中风Ⅱ号方治疗缺血性脑卒中疗效确切,可通过改善血管内皮功能,抑制炎症反应,从而发挥神经保护作用。

【关键词】 中风Ⅱ号方; 脑梗死; 血管内皮; 炎症因子; 临床研究

基金项目: 湖南省中医药科研计划重点项目(201820)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.002

Effects of Stroke Ⅱ compound prescription on vascular endothelial injury and inflammatory reaction in patients with acute cerebral ischemic infarction She Yan¹, Long Xu¹, Deng Changqing¹, Liu Xinchun²

¹Laboratory of Vascular Biology, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China; ²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College, Zhuzhou 412000, Hunan, China

Corresponding author: Liu Xinchun, Email: 1127524084@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of "Stroke Ⅱ" compound prescription on vascular endothelial function and inflammatory reaction in patients with acute cerebral ischemic (ACI). **Methods** One hundred patients with ACI admitted to the department of neurology of the First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College from April 2019 to August 2020 were enrolled in this study. According to the random number table method, the patients were divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. The control group was given conventional treatment, while the observation group was given "Stroke Ⅱ" compound on the basis of conventional treatment. After treatment for 7 days, then various indicators related to the disease were detected in the two groups. The American National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and functional independent measure (FIM) were used to evaluate the clinical efficacy of "Stroke Ⅱ" compound for treatment of patients with ACI. The levels of serum endothelin-1 (ET-1), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and stromal cell derived factor-1 (SDF-1) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to evaluate the effect of "Stroke Ⅱ" compound prescription

on vascular endothelial function in patients with ACI. The levels of serum interleukins (IL-1 β , IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and pentamer protein (PTX3) were examined by ELISA to evaluate the effect of "Stroke II" compound on inflammatory reaction in patients with ACI. Furthermore, the correlation analyses were performed among the clinical efficacy, vascular endothelial factors, and the inflammatory factors respectively of observation group. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group [98.0% (49/50) vs. 88.0% (44/50), $P < 0.01$]. After treatment, the contents of eNOS and SDF-1 in serum of observation group were higher than those of control group [eNOS ($\mu\text{g/L}$): 69.35 $\pm$ 4.28 vs. 53.57 $\pm$ 5.95, SDF-1 (ng/L): 4099.23 $\pm$ 368.45 vs. 3964.34 $\pm$ 326.96, both $P < 0.05$], however, after treatment, the contents of ET-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , sICAM-1 and PTX3 in serum of observation group were lower than those of control group [ET-1 (ng/L): 79.78 $\pm$ 7.85 vs. 101.97 $\pm$ 10.22, IL-1 β (ng/L): 5.86 $\pm$ 2.25 vs. 10.22 $\pm$ 3.63, IL-6 (ng/L): 2.86 $\pm$ 0.88 vs. 7.33 $\pm$ 3.02, TNF- α (ng/L): 19.58 $\pm$ 3.68 vs. 21.42 $\pm$ 4.62, sICAM-1 (ng/L): 4.28 $\pm$ 1.23 vs. 5.38 $\pm$ 3.65, PTX3 (ng/L): 12.51 $\pm$ 2.79 vs. 15.25 $\pm$ 2.99, all $P < 0.05$]. The results of correlation analysis showed that there were significant correlations between vascular endothelial factors, inflammatory factors and clinical efficacy before and after treatment in the observation group. The contents of ET-1 before and after treatment were positively correlated with NIHSS score ($r = 0.348$, $P < 0.01$); negatively correlated with FIM score ($r = -0.501$, $P < 0.01$). The contents of eNOS and SDF-1 were negatively correlated with NIHSS score (r values were -0.378 , -0.328 , both $P < 0.01$); contents of eNOS and SDF-1 were positively correlated with FIM score (r values were 0.695, 0.666, both $P < 0.01$). The contents of IL-1 β , IL-6, TNF- α , PTX3 were positively correlated with NIHSS score (r values were 0.370, 0.365, 0.273, 0.320, all $P < 0.01$); IL-1 β , IL-6, TNF- α , sICAM-1, PTX3 were negatively correlated with FIM score (r values were -0.612 , -0.643 , -0.461 , -0.261 , -0.632 , all $P < 0.01$). In the observation group, before and after treatment, the contents of IL-1 β , IL-6, TNF- α and PTX3 were negatively correlated with the content of eNOS (r values were -0.702 , -0.743 , -0.586 , -0.740 , all $P < 0.01$) and the contents of IL-1 β , IL-6, TNF- α , sICAM-1, PTX3 were positively correlated with the level of ET-1 (r values were 0.742, 0.786, 0.598, 0.291, 0.729, all $P < 0.01$); the above indexes were negatively correlated with the content of SDF-1 (r values were -0.654 , -0.712 , -0.622 , -0.254 , -0.679 , all $P < 0.05$). **Conclusions** The clinical effect of "Stroke II" compound prescription for the treatment of patients with acute ischemic stroke is definite, which may play a neural protective role by improving vascular endothelial function and inhibiting inflammatory reaction.

【Key words】 "Stroke II" compound prescription; Acute ischemic stroke; Vascular endothelium; Inflammatory factor; Clinical research

Fund program: Hunan Traditional Chinese Medicine Scientific Research Key Planning Program (201820)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.002

急性脑梗死 (ACI) 发生时血管内皮损伤释放大量的炎性细胞因子, 众多的炎性细胞因子作为重要的免疫递质, 诱导炎症反应, 进一步加重神经功能损伤, 说明炎症反应参与脑梗死整个病理过程, 成为临床干预的关键环节。研究证实 ACI 的梗死范围与血清炎性因子水平呈正相关, 因此, 以炎性因子为靶点的抗炎治疗, 对于 ACI 的早期治疗具有重要价值^[1-2]。脑梗死属于中医的中风, 病理要素多为气血逆乱导致的气滞血瘀, 针对气虚血瘀证中风患者多采取益气活血化痰法^[3-4]。补阳还五汤是治疗中风气虚血瘀证的经典名方, 中风 II 号方为经验方, 该方是在补阳还五汤原方的基础上加用三七、全蝎和甘草, 具有补气活血、通络化痰等功效。本研究探究中风 II 号方对 ACI 患者的临床疗效及其与血管内皮功能和炎症反应的关联性, 以期对中风 II 号方早期治疗 ACI 提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 患者与分组 (表 1): 选取 2019 年 4 月至 2020 年 8 月湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科脑梗死 (气虚血瘀证) 患者 100 例, 按照随机数字表法分对照组和观察组, 每组 50 例。两组性别、年龄及合并症比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 两组急性脑梗死 (ACI) 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并症 [例 (%)]		
		男性	女性		糖尿病	高血压	冠心病
对照组	50	30	20	64.94 $\pm$ 12.06	11 (45.8)	36 (50.0)	8 (57.1)
观察组	50	34	16	64.70 $\pm$ 11.84	13 (54.2)	36 (50.0)	6 (42.9)
χ^2/t 值		0.694		0.100	0.548	0.262	0.219
P 值		0.405		0.920	0.459	0.609	0.640

1.1.1 诊断标准: ① 西医诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[5] 中 ACI 的标准, 并于发病后 24 ~ 48 h 经头颅 CT 或磁共振成像 (MRI) 确诊为 ACI。② 中医诊断参照《中风病诊断与疗效评定标准 (试行)》^[6] 中风 (气虚血瘀证) 的诊断标准。

1.1.2 纳入标准: ① 符合 ACI 的西医诊断标准和中风 (气虚血瘀证) 的中医诊断标准; ② 入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分在 4 ~ 15 分, 发病年龄在 35 ~ 86 岁且无意识水平下降; ③ 患者或家属签署知情同意书。

1.1.3 排除及退出标准: ① 各种类型的脑出血; ② 肝肾功能损伤和过敏反应等其他不适症状; ③ 治疗过程中出现严重并发症。

1.1.4 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 经医院临床伦理委员会批准 (批准号: KY-2020101401), 所有治疗在患者及家属的知情同意情况下进行。

1.2 治疗方法: 对照组参照文献[5]要求对症治疗,包括给予阿司匹林抗凝、阿托伐他汀降脂、阿卡波糖控制血糖、苯磺酸左旋氨氯地平稳定血压等,观察组在对照组对症治疗的基础上联用中风Ⅱ号方(黄芪 30 g、川芎 10 g、桃仁 10 g、赤芍 10 g、地龙 10 g、全蝎 3 g、三七粉 3 g、当归 15 g、红花 10 g、甘草 5 g)。两组均以 7 d 为 1 个疗程,1 个疗程后评价指标。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 神经功能缺损评价: 采用 NIHSS 评分法^[7],总分 42 分,<7 分为神经功能轻度损伤,7~15 分为中度损伤,>15 分为重度损伤。

1.3.2 日常生活独立程度评价: 采用功能独立性量表(FIM)^[8],共 18 个小项,每个小项从轻到重依次为 1~7 分,总分 126 分(运动功能 91 分,认知功能 35 分)。126 分为完全独立,108~125 分为基本独立,90~107 分为有条件的独立,72~89 分为轻度依赖,54~71 分为中度依赖,36~53 分为重度依赖,19~35 分为极重度依赖,18 分及以下为完全依赖。

1.3.3 疗效评定: 参照《中国脑卒中早期康复治疗指南》^[9]评价疗效,采用治疗前后 NIHSS 评分差值/治疗前 NIHSS 评分 $\times 100\%$ 表示 NIHSS 评分降低程度。NIHSS 评分降低 91%~100% 定为临床痊愈,病残程度定为 0 级;评分降低 46%~90% 定为显效,病残程度定为 1~3 级;评分降低 18%~45% 定为有效,评分降低 17% 定为无效,评分降低 0~17% 或增多 18% 以上定为恶化。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 实验室检查: 取治疗前和治疗 7 d 后空腹状态下静脉血 8 mL,离心 20 min(3 000 转/min)取血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、正五聚体蛋白 3(PTX3)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、内皮素-1(ET-1)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平。

1.3.5 安全性观测: 治疗期间,每天检查患者的基本生命体征,监测尿液常规、胃肠道反应、肝肾功能及心电图,记录治疗期间药物的不良反应。

1.4 统计学分析: 数据分析与处理采用 SPSS 24.0 软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)的表示,各组治疗前后的比较采用配对 t 检验,两组间差异的比较采用独立样本 t 检验;观察组治疗前后相关性分析采用 Pearson 法;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床总有效率比较(表 2): 观察组总有效率显著高于对照组($P<0.01$)。

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]					总有效率 [% (例)]
		临床痊愈	显效	有效	无效	恶化	
对照组	50	2(4.0)	24(48.0)	18(36.0)	1(2.0)	5(10.0)	88.0(44)
观察组	50	4(8.0)	39(78.0)	6(12.0)	0(0.0)	1(2.0)	98.0(49)
χ^2 值							3.566
P 值							0.000 3

2.2 两组治疗前后神经功能与日常生活能力比较(表 3): 两组治疗后 NIHSS 评分均低于治疗前, FIM 评分均高于治疗前;观察组治疗后 NIHSS 评分低于对照组, FIM 评分高于对照组(均 $P<0.01$)。

组别	时间	例数(例)	NIHSS 评分(分)	FIM 评分(分)
对照组	治疗前	50	12.78 $\pm$ 3.84	63.22 $\pm$ 8.28
	治疗后	50	8.92 $\pm$ 4.72 ^a	73.04 $\pm$ 7.87 ^a
观察组	治疗前	50	11.86 $\pm$ 2.96	63.14 $\pm$ 7.59
	治疗后	50	6.66 $\pm$ 3.20 ^{ab}	78.12 $\pm$ 5.68 ^{ab}

注: NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, FIM 为功能独立性量表;与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组同期比较,^b $P<0.01$

2.3 两组治疗前后血清 eNOS、ET-1 和 SDF-1 含量比较(表 4): 两组治疗后 eNOS 和 SDF-1 含量均高于治疗前,观察组 ET-1 含量低于治疗前(均 $P<0.05$)。观察组治疗后 eNOS 和 SDF-1 含量高于对照组, ET-1 含量低于对照组(均 $P<0.05$)。

组别	时间	例数 (例)	eNOS (μ g/L)	ET-1 (ng/L)	SDF-1 (ng/L)
对照组	治疗前	50	33.06 $\pm$ 5.37	105.56 $\pm$ 8.51	3 785.99 $\pm$ 412.01
	治疗后	50	53.57 $\pm$ 5.95 ^a	101.97 $\pm$ 10.22	3 964.34 $\pm$ 326.96 ^b
观察组	治疗前	50	34.91 $\pm$ 3.45	104.10 $\pm$ 8.75	3 862.14 $\pm$ 481.97
	治疗后	50	69.35 $\pm$ 4.28 ^{ac}	79.78 $\pm$ 7.85 ^{bd}	4 099.23 $\pm$ 368.45 ^{bd}

注: ET-1 为内皮素-1, eNOS 为内皮型一氧化氮合酶, SDF-1 为基质细胞衍生因子-1;与本组治疗前比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与对照组同期比较,^c $P<0.01$,^d $P<0.05$

2.4 两组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1 和 PTX3 含量比较(表 5): 两组治疗后 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 PTX3 含量均低于治疗前,观察组 sICAM-1 含量低于治疗前(均 $P<0.01$)。观察组治疗后 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1 和 PTX3 含量均低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 5 两组急性脑梗死 (ACI) 患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1 和 PTX3 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	sICAM-1 (ng/L)	PTX3 (ng/L)
对照组	治疗前	50	18.11 $\pm$ 5.03	12.50 $\pm$ 4.04	29.28 $\pm$ 4.01	6.27 $\pm$ 2.89	21.53 $\pm$ 3.17
	治疗后	50	10.22 $\pm$ 3.63 ^a	7.33 $\pm$ 3.02 ^a	21.42 $\pm$ 4.62 ^a	5.38 $\pm$ 3.65	15.25 $\pm$ 2.99 ^a
观察组	治疗前	50	18.25 $\pm$ 6.35	11.99 $\pm$ 3.24	27.13 $\pm$ 5.57	6.24 $\pm$ 3.68	20.89 $\pm$ 2.55
	治疗后	50	5.86 $\pm$ 2.25 ^{ac}	2.86 $\pm$ 0.88 ^{ac}	19.58 $\pm$ 3.68 ^{ab}	4.28 $\pm$ 1.23 ^{ab}	12.51 $\pm$ 2.79 ^{ac}

注: IL-1 β 为白细胞介素-1 β , IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , sICAM-1 为可溶性细胞间黏附分子-1, PTX3 为正五聚体蛋白 3; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

2.5 观察组治疗前后血清 eNOS、ET-1、SDF-1 含量与 NIHSS、FIM 评分的相关性分析 (表 6): 观察组治疗前后血清 ET-1 含量与 NIHSS 评分呈正相关, 与 FIM 评分呈负相关 (均 $P < 0.01$); 血清 eNOS、SDF-1 含量与 NIHSS 评分呈负相关, 与 FIM 评分呈正相关 (均 $P < 0.01$)。

表 6 观察组治疗前后血清 eNOS、ET-1、SDF-1 含量与 NIHSS、FIM 评分的相关性分析

相关因素	NIHSS 评分		FIM 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
eNOS	-0.378	0.000	0.695	0.000
ET-1	0.348	0.000	-0.501	0.000
SDF-1	-0.328	0.002	0.666	0.000

注: NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, FIM 为功能独立性量表

2.6 观察组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 含量与 NIHSS、FIM 评分的相关性分析 (表 7): 观察组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 含量与 NIHSS 评分呈正相关, 与 FIM 评分呈负相关, 除 sICAM-1 与 NIHSS 评分间 $P > 0.05$ 外, 其余均 $P < 0.01$ 。

表 7 观察组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 含量与 NIHSS、FIM 评分的相关性分析

相关因素	NIHSS 评分		FIM 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-1 β	0.370	0.000	-0.612	0.000
IL-6	0.365	0.000	-0.643	0.000
TNF- α	0.273	0.006	-0.461	0.000
sICAM-1	0.144	0.152	-0.261	0.009
PTX3	0.320	0.001	-0.632	0.000

注: IL-1 β 为白细胞介素-1 β , IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , sICAM-1 为可溶性细胞间黏附分子-1, PTX3 为正五聚体蛋白, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, FIM 为功能独立性量表

2.7 观察组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 与 eNOS、ET-1、SDF-1 含量的相关性分析 (表 8): IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 含量与 eNOS 和 SDF-1 含量呈负相关, 与 ET-1 含量呈正相关, 除 sICAM-1 与 eNOS 间 $P > 0.05$ 外, 其余均 $P < 0.05$ 。

表 8 观察组治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 与 eNOS、ET-1、SDF-1 含量的相关性分析

相关因素	eNOS		ET-1		SDF-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-1 β	-0.702	0.000	0.742	0.000	-0.654	0.000
IL-6	-0.743	0.000	0.786	0.000	-0.712	0.000
TNF- α	-0.586	0.000	0.598	0.000	-0.622	0.000
sICAM-1	-0.149	0.139	0.291	0.003	-0.254	0.017
PTX3	-0.740	0.000	0.729	0.000	-0.679	0.000

注: IL-1 β 为白细胞介素-1 β , IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , sICAM-1 为可溶性细胞间黏附分子-1, PTX3 为正五聚体蛋白 3, eNOS 为内皮型一氧化氮合酶, ET-1 为内皮素-1, SDF-1 为基质细胞衍生因子-1

2.8 不良反应: 治疗期间, 对照组出现腹胀 1 例, 失眠 1 例, 共 2 例, 不良反应发生率为 4%; 观察组出现腹泻 1 例, 失眠 1 例, 便秘 1 例, 共 3 例, 不良反应发生率为 6%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

脑梗死属于中医“中风”, 气虚血瘀为其基本病机。针对中风 (气虚血瘀证) 患者多以采取益气活血化瘀治法。补阳还五汤是治疗中风气虚血瘀证的经典名方, 不仅在脑卒中后遗症期适用, 对于脑梗死急性期患者同样具有良好疗效^[10-11]。中风 II 号方为临床经验方, 该方在补阳还五汤原方基础上加用三七、全蝎和甘草。方中君药为黄芪, 臣药为当归, 佐药为川芎、桃仁、赤芍、桃仁、三七粉、红花、地龙和全蝎, 使药为甘草。其中黄芪大补元气, 当归活血和营, 川芎、赤芍、桃仁、红花、三七助当归活血祛瘀, 地龙、全蝎通经活络, 甘草补气健脾, 调和诸药。综合全方, 具有补气活血、通络化瘀的功效。本研究发现, ACI 在常规治疗的基础上给予中风 II 号方可显著改善患者神经功能和日常生活能力, 总有效率显著高于对照组, 提示联用中风 II 号方治疗 ACI 可促进患者神经功能恢复, 对脑梗死具有确切的治疗作用。

脑梗死早期, 血管内皮细胞损伤后, 内皮下胶原与血小板黏附性增高, 促进血栓形成, 局部供血障碍而发生脑组织的缺血性坏死。血管内皮功能障碍是

脑梗死发生的关键环节。NOS 共有 3 种不同亚型,即神经型 NOS(nNOS)、eNOS 和诱导型 NOS(iNOS)。eNOS 由内皮细胞产生,促进 NO 的生物合成和释放,进一步引起血管舒张。ET 是一种具有收缩血管功能的生物活性肽,内皮细胞受损后释放入血。eNOS 和 ET-1 两者互相拮抗,维持正常血管功能^[12]。SDF-1 是一种血管刺激因子,与受体 CXCR4 结合,从而介导血管内皮细胞的增殖和迁移。研究表明当脑血管内皮细胞受损时, SDF-1 表达上调,促进血管新生,参与血管修复^[13]。本研究结果表明,中风 II 号方可提高 ACI 患者血清 eNOS 和 SDF-1 含量、降低 ET-1 含量;且治疗前后血清 eNOS、ET-1、SDF-1 因子含量与 NIHSS、FIM 评分具有显著相关性。结果提示中风 II 号方能改善血管内皮功能障碍,促进血管内皮修复,从而发挥对神经功能的保护作用。

脑梗死的病理生理过程复杂,炎症反应参与整个病理过程,成为临床干预的关键环节。炎症因子作为重要的免疫递质,诱导局部炎症反应,加重脑梗死患者神经功能损伤,成为治疗的关键靶点。炎症因子中的促炎因子是促使炎症发生发展,抗炎因子是抑制炎症发生发展,共同维持体内的炎症平衡。本研究中测定的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、PTX3 均属于促炎因子。IL-1 β 属于趋化因子家族成员,通过诱导炎细胞黏附于内皮细胞上,从而促进炎症反应,加重脑缺血损伤^[14]。IL-6 是一种功能广泛的多效性细胞因子,在 ACI 的病理过程中,IL-6 通过不同类型中枢神经细胞产生,促进炎症介质释放,介导炎症反应^[15]。TNF- α 作为一种多功能的促炎细胞因子,脑梗死时,其通过介导凋亡通路,促使缺血后细胞死亡,并可诱导其他炎症因子的产生,加重局部神经损伤^[16]。sICAM-1 属于黏附分子,在缺血损伤刺激下,促进炎症因子黏附于血管内皮细胞,扩大炎症级联反应,造成脑组织损伤^[17]。PTX3 是一种新型炎症标志物,PTX3 在 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子刺激下由巨噬细胞、单核细胞、血管内皮细胞等产生,活化后的 PTX3 能快速诱导局部炎症反应,其在血液中表达水平与缺血性中风患者预后密切相关^[18]。本研究结果表明,中风 II 号方可显著降低 ACI 患者体内 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、sICAM-1 和 PTX3 含量,其变化与 NIHSS、FIM 评分、血清血管内皮因子 eNOS、ET-1、SDF-1 具有显著相关性。提示中风 II 号方可抑制脑梗死后炎症因子的表达和分泌,抑制机体炎症反应,从而发挥对 ACI

患者神经和血管功能的保护作用。

综上,中风 II 号方能改善 ACI 患者神经功能和日常生活能力,临床疗效确切,其作用机制与保护血管内皮功能、抑制炎症反应密切相关。但脑梗死发病机制复杂,中风 II 号方是否还可通过其他途径(如氧化应激等)来发挥脑保护作用,仍需深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16 (1): 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2.
- [2] Nakamura K, Shichita T. Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischaemic stroke [J]. J Biochem, 2019, 165 (6): 459-464. DOI: 10.1093/jb/mvz017.
- [3] 仲爱芹,徐士欣,辛颖,等.缺血性中风急性期中医证候要素文献研究[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2331-2333.
- [4] 万海同.论缺血性脑卒中气阴两虚致血瘀的基本病机与养阴益气活血治法的应用[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(1):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.001.
- [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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [6] 李平,吴钟璇,张云如,等.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. DOI: 10.3321/j.issn:1006-2157.1996.01.022.
- [7] Jeong HG, Kim BJ, Choi JC, et al. Posttreatment National Institutes of Health Stroke Scale is superior to the initial score or thrombolysis in cerebral ischemia for 3-month outcome [J]. Stroke, 2018, 49 (4): 938-944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020587.
- [8] Thorpe ER, Garrett KB, Smith AM, et al. Outcome measure scores predict discharge destination in patients with acute and subacute stroke: a systematic review and series of meta-analyses [J]. J Neurol Phys Ther, 2018, 42 (1): 2-11. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000211.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑卒中早期康复治疗指南[J].中华神经科杂志,2017,50(6):405-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.06.002.
- [10] 韩春玲,延艳斌.补阳还五汤联合针灸对急性脑梗死患者神经功能恢复及血液流变学的影响[J].血栓与止血学,2020,26(3):398-401. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2020.03.012.
- [11] 曾永青,陈晓霞,苏晓玉.补阳还五汤治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清 MMP-2、hs-CRP 水平的影响[J].海南医学,2020,31(2):178-180. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.02.012.
- [12] 张军,周佩洋.七叶皂苷钠联合氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(17):2898-2901. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.17.039.
- [13] 陈肇,王碧.血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者脑侧支循环建立的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(1):82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.022.
- [14] 殷艳玲,马娟,韩楠楠,等. MMP-9、IL-1 β 等炎症因子水平变化与急性脑梗死相关性分析及其意义[J].医学分子生物学杂志,2018,15(5):344-347. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2018.05.015.
- [15] 何燕,张策,王修全.超声检测颈动脉表现特征及血 LDH、FA、IL-6 水平变化在评估急性脑梗死病情进展中的价值分析[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(6):539-541. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjbz.2020.0389.
- [16] 郭鹏,任凯夕,沈金金.脑梗死患者血清 miR-497、TNF- α 表达水平变化及其临床意义[J].卒中与神经疾病,2020,27(6):758-761,766. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.06.012.
- [17] 张叶祥,周宜轩,胡业彬,等.养肝益水颗粒对原发性高血压患者尿微量蛋白及血管内皮炎症因子的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(3):297-300. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.010.
- [18] 刘新秀,刘晓红,吴玉芙. NGSK-3 β 、SDF-1、PTX3 与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性[J].心脑血管病防治,2020,20(1):72-74. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2020.01.016.

(收稿日期:2021-05-26)