

补阳还五汤对脑梗死患者天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 影响的研究

贾小庆, 刘军明, 王新芳, 范志勇, 田 宁

(广东省中西医结合医院 ICU, 广东 佛山 528200)

【摘要】 目的 探讨补阳还五汤对脑梗死患者天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的影响。方法 选择 2007 年 12 月至 2009 年 12 月 60 例脑梗死患者,随机分为中西医结合治疗组(32 例)和常规西医对照组(28 例)。两组均给予常规西医治疗,治疗组加用补阳还五汤(黄芪 60 g,当归 20 g,地龙 15 g,赤芍 10 g,红花 10 g,川芎 10 g,桃仁 6 g),每日 1 剂,两组疗效均为 2 周。治疗前和治疗 2 周后观察两组患者脑脊液 caspase-3 变化、脑水肿体积以及症状、体征改善情况。结果 中西医结合组治疗后脑脊液 caspase-3[(3.4±1.7) U/L]、脑水肿体积[(2.4±1.3) ml]均明显低于对照组[(6.8±1.5) U/L、(3.8±1.3) ml],均 $P<0.01$,临床总有效率(93.8%)明显优于对照组(75.0%, $P<0.01$)。结论 补阳还五汤有助于减轻脑水肿,提高临床疗效,是脑梗死的理想用药之一。

【关键词】 脑梗死;天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3;脑水肿;补阳还五汤

中图分类号:R285.6;R255.2 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.006

A study on effect of Buyang Huanwu decoction (补阳还五汤) on caspase-3 in patients with cerebral infarction
JIA Xiao-qing, LIU Jun-ming, WANG Xin-fang, FAN Zhi-yong, TIAN Ning. Department of Intensive Care Unit, Guangdong Province Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan 528200, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of Buyang Huanwu decoction (补阳还五汤) on caspase-3 in patients with cerebral infarction. **Methods** Sixty patients with cerebral infarction admitted into hospital from December, 2007 to December, 2009 were divided into two groups; traditional Chinese medicine (TCM) treated group (32 patients) and control group (28 patients). All these patients were given routine treatment, while the TCM group were additionally treated with Buyang Huanwu decoction [Radix astragali (黄芪) 60 g, Radix angelica sinensis (当归) 20 g, Pheretima (地龙) 15 g, Radix paeoniae rubra (赤芍) 10 g, Flos carthami (红花) 10 g, Rhizoma Chuanxiong (川芎) 10 g, Semen persicae (桃仁) 6 g], 1 dose a day, each time half a dose taken twice a day. Before and after treatment at 2 weeks, caspase-3 in the cerebrospinal fluid, the volume of brain edema, symptoms and signs of the patients in the two groups were observed. **Results** After treatment in the TCM group with addition of Buyang Huanwu decoction, the level of caspase-3 [(3.4±1.7) U/L], brain edema volume [(2.4±1.3) ml] were lower than those in the control group [(6.8±1.5) U/L, (3.8±1.3) ml] and the total therapeutic effective rate (93.8%) was higher in the group treated with Buyang Huanwu decoction than that in the control group (75.0%, all $P<0.01$). **Conclusion** Buyang Huanwu decoction being helpful in reducing brain edema and elevating clinical therapeutic effect is one of ideal treatments for cerebral infarction.

【Key words】 Cerebral infarction; Caspase-3; Brain edema; Buyang Huanwu decoction

脑梗死是临床常见病、多发病,具有发病率高、复发率高、致残率高的特点,是防治的重点,寻找一条更有效的治疗新方法为迫切任务。脑缺血时缺血中心区神经元以坏死为主,而缺血半暗带区则以神经元凋亡为主要形式。脑缺血后治疗的关键就在于及时挽救缺血周边区,即半暗带区内尚未死亡的神经元,因此如何有效拮抗脑缺血后神经元凋亡、挽救半暗带是治疗缺血性脑血管病的关键^[1-2]。脑梗死后脑水肿及神经细胞凋亡是影响脑梗死患者疗效及预后的重要因素,对脑梗死后神经细胞凋亡和脑水肿

的防治已成为临床关注的热点之一。本研究中通过观察补阳还五汤对脑梗死患者治疗前后脑脊液中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的影响,探讨补阳还五汤对脑梗死的防治作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选取 2007 年 12 月至 2009 年 12 月在本院神经内科及重症监护病房(ICU)住院治疗的脑梗死患者 60 例,脑梗死诊断均符合文献^[3]标准;发病<72 h;凝血 4 项及血小板计数正常;病情分型按《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》执行。排除有脑出血和出血性梗死者;有出血史及消化道溃疡者;有肝、肾功能损害及血液系统疾病者。将 60 例患者按就诊顺序编号,按完全随机法分为两组。中西医结合组 32 例中男 19 例,女 13 例;年龄

基金项目:广东省中医药局建设中医强省立项资助科研项目(2008266);广东省佛山市医学类科技攻关项目(200808084)

作者简介:贾小庆(1968-),男(汉族),河南省人,医学硕士,主任医师,Email:nh-jxq@163.com.

31~70 岁;基底节梗死 12 例,多发性梗死 7 例,枕叶梗死 6 例,颞叶梗死 7 例;神经功能缺损程度评分(NDS):轻型 12 例,中型 16 例,重型 4 例。对照组 28 例中男 10 例,女 18 例;年龄 30~70 岁;基底节梗死 13 例,多发性梗死 4 例,枕叶梗死 7 例,颞叶梗死 4 例;NDS:轻型 12 例,中型 13 例,重型 3 例。两组患者年龄、性别、梗死部位、NDS 等比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法:两组均采用西医常规治疗,包括脱水降颅压、抗凝、保护脑细胞及营养支持。根据患者病情需要应用管理血压、控制血糖、抗感染等对症治疗。中西医结合组在西医常规治疗基础上加用补阳还五汤口服或鼻饲。药物组成:黄芪 60 g,当归 20 g,地龙 15 g,赤芍 10 g,红花 10 g,川芎 10 g,桃仁 6 g,每日 1 剂。两组疗程均为 2 周。

1.3 观察指标及方法:①基本情况:包括性别、年龄、病程。②用药后症状、体征改善情况:按中国卒中 NDS 量表(1995)进行登记。③治疗前后脑水肿改善情况:按脑水肿动态监护仪说明书操作得到脑水肿体积和脑水肿扰动系数,脑水肿与扰动系数呈正相关,脑水肿愈严重,扰动系数值愈大。④用药前后脑脊液 caspase-3 的变化:入院后两组均留取 2 ml 脑脊液,置 -70 °C 保存备用,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 caspase-3 水平(试剂盒由瑞典 CanAg 公司提供)。

1.4 疗效评定标准^[3]:①治愈:NDS 减少 91%~100%,病残程度 0 级;②显效:NDS 减少 46%~90%,病残程度 1~3 级;③好转:NDS 减少 18%~45%;④无效:NDS 减少 $\leq 17\%$ 或病情恶化。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 11.5 统计分析软件,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或百分比(%)表示,分别用方差分析、t 检验、 χ^2 检验及秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较(表 1):中西医结合组愈显率(治愈+显效)为 84.4%,总有效率为 93.8%,均明显高于对照组(愈显率 63.3%,总有效率 75.0%),差异均有统计学意义($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

表 1 两组患者疗效比较

组别	例数	临床疗效(例)					愈显率 (%)	总有效率 (%)
		治愈	显效	好转	无效	恶化		
治疗组	32	18	9	3	2	0	84.4 ^a	93.8 ^b
对照组	28	12	6	3	6	1	64.3	75.0

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.2 两组患者 caspase-3 变化比较(表 2):两组患者治疗前 caspase-3 无明显差异;治疗 2 周后,治疗组 caspase-3 较对照组明显降低($P < 0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后脑脊液 caspase-3、脑水肿体积及脑水肿扰动系数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	caspase-3 (U/L)	脑水肿体积 (ml)	脑水肿扰动系数
治疗组	治疗前	32	12.9±2.5	6.3±2.3	12.3±2.3
	治疗后	32	3.4±1.7 ^{ab}	2.4±1.3 ^{ab}	7.1±1.3 ^{ab}
对照组	治疗前	28	13.3±2.1	6.5±2.8	13.0±2.8
	治疗后	28	6.8±1.5 ^c	3.8±1.3 ^b	9.8±1.3 ^b

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

2.3 两组脑水肿体积及脑水肿扰动系数的比较(表 2):两组治疗前脑水肿体积及脑水肿扰动系数无明显差异;治疗 2 周后,治疗组脑水肿体积、脑水肿扰动系数显著低于对照组(均 $P < 0.01$)。

3 讨论

现代医学认为脑梗死的发病机制与动脉粥样硬化、血流动力学异常、糖及脂类代谢异常等密切相关。近年来越来越多的证据证明,脑缺血后神经元的死亡由细胞凋亡和坏死共同引起^[4]。凋亡发生是由 caspase 家族成员介导的蛋白酶级联反应过程^[5]。凋亡细胞主要出现在梗死周围的内缘,即所谓的“缺血半暗带”,免疫组化方法证实凋亡细胞大部分为神经细胞(90%~95%)^[6]。而临床上对缺血性脑梗死的治疗目的主要是保护“缺血半暗带”,缩小梗死体积。目前,西医对脑缺血的治疗尚缺乏满意的方法,仍以甘露醇为代表的脱水剂为主,但其所引起的副作用正日益受到重视^[7]。

随着对缺血性脑损伤分子机制的深入了解,caspase 家族成员在缺血性脑损伤细胞凋亡中所起的重要作用也越来越受到重视^[8-10]。caspase-3 是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路^[5]。最新的研究提示,caspase-3、caspase-1 抑制剂减轻脑损伤的作用部分是通过减轻脑组织水肿实现的^[11]。

中医认为气虚血瘀是缺血性中风的主要病因病机。当代医家采用补阳还五汤益气活血法治疗中风已取得显著效果。黄芪作为补阳还五汤中的君药,可通过减轻兴奋性氨基酸的释放及其在细胞间的堆积、缓解 Ca^{2+} 超载、抗氧化等机制抑制凋亡的发生^[12];并能显著抑制凋亡,加速基因 Bax 的表达,在缺血/再灌注(I/R)损伤心肌细胞凋亡的保护方面有一定价值^[13];对未成熟脑缺氧缺血损伤后海马部

位具有明显的神经保护功能,其神经保护作用与抑制 caspase-3 的表达有关^[14]。以往的研究发现,I/R 后活性氧增多是细胞凋亡的主要原因之一,其可能的机制与诱发细胞膜脂质过氧化,从而影响了信号转导系统,激活相关促凋亡基因,诱导细胞凋亡有关^[15]。补阳还五汤中其他重要组成成分对 I/R 或凋亡的研究亦见于不少报道。红花水溶液成分具有清除自由基、抑制小鼠肝匀浆脂质过氧化产生的作用;赤芍总苷对一氧化氮(NO)、氧自由基损伤有保护作用;川芎有抗氧化作用,清除氧自由基,防止脂质过氧化,增加超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶活性;当归多糖有较强的清除活性氧自由基的能力。这几种药物能明显降低 I/R 所致丙二醛(MDA)、肌酸磷酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)水平升高;保护组织及内皮损伤,减轻组织水肿、炎症、变性、坏死,防治多器官损伤,对 I/R 损伤有明显的保护作用^[16]。研究表明,川芎嗪对 I/R 脑组织具有保护作用,可减轻脑 I/R 损伤后内皮细胞与白细胞的黏附^[17-18]。大量研究发现:补阳还五汤能减少自主循环恢复后 24 h 脑含水量,抑制凋亡相关蛋白 Bax 和 Fas 表达,上调 Bcl-2 表达,从而减少细胞凋亡,起到脑保护作用^[19];可对抗脑缺血后的氧自由基毒性,防止细胞内 Ca²⁺超载^[20];还可以在一定程度抑制老龄大鼠脑 I/R 损伤,减少具有促炎作用的核转录因子-κB(NF-κB)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、神经型一氧化氮合酶(nNOS)的表达,增加有神经保护作用的热休克蛋白 70(HSP70)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达,从而发挥拮抗脑 I/R 损伤作用^[21]。还有研究发现,联合使用补阳还五汤能促进移植大鼠脑内移植神经干细胞的存活,提高新生神经元数量,促进神经功能的恢复^[22]。

本研究中根据补阳还五汤治疗缺血性中风的机制,对脑梗死患者 caspase-3 的影响进行研究,发现补阳还五汤通过抑制脑缺血细胞凋亡过程中关键蛋白酶 caspase-3,控制细胞凋亡过程,减轻脑水肿,从而降低脑缺血损伤的程度,为补阳还五汤对缺血性中风的脑保护机制提供科学依据。

参考文献

[1] Kametsu Y, Osuga S, Hakim AM. Apoptosis occurs in the

penumbra zone during short-duration focal ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(4):416-422.

[2] 李建生,任小巧,刘珂,等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注神经细胞凋亡变化规律研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(3):151-154.

[3] 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381-383.

[4] 张梅. 脑缺血后细胞凋亡与凋亡相关基因. *中国临床康复*, 2004, 8(25):5334-5335.

[5] 李小明,孙志贤. 细胞凋亡中的关键蛋白酶——caspase-3. *国外医学分子生物学分册*, 1999, 21(1):6-9.

[6] 李琳,张志强. 脑缺血再灌注损伤中细胞凋亡的研究进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27(1):60-62.

[7] 潘庆宏,冯兆森,罗音,等. 甘露醇对自发性脑出血预后的不良影响. *临床神经病学杂志*, 2000, 13(3):149-151.

[8] Blomgren K, Zhu C, Wang X, et al. Synergistic activation of caspase-3 by m-calpain after neonatal hypoxia-ischemia; a mechanism of "pathological apoptosis"? *J Biol Chem*, 2001, 276(13):10191-10198.

[9] White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion; molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci*, 2000, 179(S 1-2):1-33.

[10] Yamashita T. Implication of cysteine proteases calpain, cathepsin and caspase in ischemic neuronal death of primates. *Prog Neurobiol*, 2000, 62(3):273-295.

[11] 郭燕舞,杨鹏飞,徐如祥. Caspase-1, caspase-3 与大鼠脑水肿和脑损伤预后的关系. *创伤外科杂志*, 2004, 6(5):352-355.

[12] 蔡琪,李晓玫,王海燕. 黄芪当归合剂对大鼠急性缺血/再灌注损伤的保护及加速修复作用. *中华肾脏病杂志*, 2000, 16(6):387-391.

[13] 阮长武,张代富,汪娜娜,等. 黄芪对缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响. *同济大学学报(医学版)*, 2003, 24(3):182-184.

[14] 贾瑞喆,蒋犁,乔立兴. 黄芪对新生鼠缺血缺氧脑损伤后皮质的治疗作用. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(1):54-57.

[15] 许益笑,王万铁,徐正价,等. 葛根素对缺血/再灌注损伤兔肺组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 变化的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(2):104-107.

[16] 潘维亮,陈辉,王莹. 血必净注射液在骨骼肌缺血/再灌注损伤中的保护作用. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(8):499.

[17] 王春霞,包仕尧,刘春风,等. 尼莫通和川芎嗪对脑缺血/再灌注时 c-fos 和 bcl-2 蛋白表达的影响. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(10):609-612.

[18] 高长越,周华东,邓娟,等. 川芎嗪对脑缺血/再灌注损伤后细胞间黏附作用的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(3):135-136.

[19] 李章平,陈寿权,李惠萍,等. 补阳还五汤对大鼠心肺复苏后脑水肿和细胞凋亡的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17(2):90-92.

[20] 郭志平,王玉玲,刘秀金. 补阳还五汤加减治疗脑梗死后遗症的临床观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(6):380.

[21] 高剑峰,吴磊,刘珂,等. 补阳还五汤对老龄大鼠脑缺血/再灌注核转录因子-κB 和一氧化氮合酶的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(5):296-299.

[22] 刘柏炎,赖鼎元,谢一勇,等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠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(1):22-25.

(收稿日期:2010-05-02)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2010 年《中国危重病急救医学》杂志

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

中华医学会主办,全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58