

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.15.011

回药扎里奴思方加减对痰瘀互结型急性脑梗死患者炎症因子的影响

顾玉宝, 刘敬霞*, 刘超, 王枫, 甘佳乐, 李娟

(宁夏医科大学, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街 1160 号, 750004)

摘要 目的 观察扎里奴思方加减对痰瘀互结型急性脑梗死患者的临床疗效及可能机制。方法 将 120 例痰瘀互结型急性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组各 60 例。两组均给予西医基础治疗, 治疗组同时口服回药扎里奴思方加减汤剂, 每日 1 剂; 对照组口服尼莫地平片, 每日 1 次, 每次 20 mg, 两组均治疗 14 天。治疗前及治疗 7、14 天观察两组患者的神经功能缺损(NIHSS)评分, 检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)水平, 治疗后评价临床疗效。结果 治疗组临床疗效总有效率为 88.33%, 对照组为 66.67%, 治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.01$)。两组患者治疗 7、14 天 NIHSS 评分及血清 TNF- α 和 IL-6 水平均较本组治疗前明显降低, 尤以治疗 14 天降低更明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后两组间比较, 治疗组 NIHSS 评分及血清 TNF- α 和 IL-6 水平亦明显低于同时间对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 扎里奴思方加减可显著改善痰瘀互结型急性脑梗死患者神经功能缺损情况, 其机制可能与降低血清炎症细胞因子水平有关。

关键词 急性脑梗死; 扎里奴思方; 回药; 痰瘀互结; 炎症因子

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种常见的缺血性脑血管病, 是我国中老年人的常见病、多发病之一。研究表明, 炎症在 ACI 的发病过程中起关键作用, 脑梗死后导致局部炎症反应的发生, 炎症反应促进脑代谢异常、病理生理变化, 从而加剧脑梗死的病理形成过程^[1-3]。前期实验研究发现, 《回回药方》中扎里奴思方可调节脑缺血后炎症因子的浓度变化, 发挥抗炎作用, 从而对神经元的损伤起到修复作用^[3-4]。本研究采用扎里奴思方加减对痰瘀互结型急性脑梗死患者进行治疗, 观察其临床疗效及对患者炎症反应相关因子的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取宁夏医科大学附属回医中医院脑病科 2016 年 1—12 月急性脑梗死患者 120 例, 按入院先后顺序以随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。治疗组中男 35 例, 女 25 例; 年龄 40 ~ 80

岁, 平均年龄(62.37 ± 10.28)岁; 病程 1 ~ 28 天, 平均病程(17 ± 2.34)天; 合并高血压病 39 例, 高血脂症 32 例, 冠心病 18 例, 糖尿病 17 例。对照组中男 33 例, 女 27 例; 年龄 40 ~ 80 岁, 平均年龄(61.46 ± 10.21)岁; 病程 1 ~ 28 天, 平均病程(18 ± 2.47)天; 合并高血压病 38 例, 高血脂症 32 例, 冠心病 17 例, 糖尿病 22 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]中急性脑梗死诊断标准。中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中风病诊断标准。中医辨证标准参照国家中医药管理局脑病急症科研组制定的《中风病辨证诊断标准(试行)》^[7]中痰瘀互结型辨证标准。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准及辨证标准者; 年龄 40 ~ 80 岁; 发病在 4 周以内; 神经功能缺损程度(NIHSS)评分^[8] ≥ 5 分; 患者家属签署知情同意书, 自愿参与研究。

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划(SQ2013SF12E02181)

* 通讯作者: ljx199566@163.com, 13519216687

1.4 排除标准

短暂性脑缺血发作；脑出血或蛛网膜下腔出血；经检查证实由脑肿瘤、脑外伤、血液病等引起的卒中患者；合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病及骨关节病；精神障碍或严重痴呆；有卒中病史且遗留后遗症者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予西医基础治疗^[8]，超早期（<4.5 h 内）溶栓治疗；急性期（4.5 h ~ 14 天）抗血栓治疗，包括阿司匹林或氯吡格雷抗血小板、低分子肝素抗凝、东菱迪夫降纤；同时应用神经细胞活化剂胞二磷胆碱、脑活素等，并根据病情及合并症酌情加用脱水剂、降血糖药、降血脂药或降血压药。

治疗组在西医基础治疗的同时加用《回回药方》中扎里奴思方汤剂加减治疗。药物组成：法里公（即茴香）12 g，兀沙吉（即乳香）12 g，木里叶（即没药）12 g，法忒刺撒里荣（即当归）12 g，撒法郎（即红花）12 g，牡丹皮 9 g，芦荟 12 g，伯思八牙（即水龙骨）12 g，干祖伐（即怀牛膝）24 g，肉桂 6 g，膳脑脐（即海狗肾）12 g，阿夫忒蒙（即菟丝子）12 g，安息香 12 g，石菖蒲 12 g，每日 1 剂，饭后 30 min 分 2 次口服。汤药的制备均由宁夏医科大学附属回医中医院制剂室加工。

对照组在西医基础治疗的同时给予尼莫地平片（郑州瑞康制药有限公司，国药准字 H41022175，20 mg/片）口服，每日 1 片。两组均治疗 14 天。

2.2 观察指标及方法

观察患者治疗前及治疗 7、14 天时以下指标变化情况：1) NIHSS 评分：按照美国国立卫生院卒中量表^[9]评定；2) 测定血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 水平：采集空腹静脉血 5 ml，肝素抗凝，4℃、2500 r/min 离心 10 min，取血清置 -80℃ 冻存待测。采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 TNF- α 和 IL-6 水平，操作严格按试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，批号：CSB-E09232h）说明书进行。

2.3 疗效判定标准

参照第四届脑血管病学术会议制定的临床疗效判定标准，以神经功能缺损积分进行临床疗效判定^[10]。基本痊愈：神经功能缺损评分减少 90% ~ 100%，病残程度为 0 级；显著进步：神经功能缺

损评分减少 45% ~ 89%，病残程度为 1 ~ 3 级；进步：神经功能缺损评分减少 17% ~ 44%；无效：神经功能缺损评分减少 17% 以下及增加 18% 以下；恶化：神经功能缺损评分增加 18% 及以上。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件，计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较用独立样本 t 检验；组内比较采用配对 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组基本痊愈 15 例 (25.00%)，显著进步 23 例 (38.33%)，进步 15 例 (25.00%)，无效 5 例 (8.33%)，恶化 2 例 (3.33%)，总有效率为 88.33%。对照组基本痊愈 9 例 (15.00%)，显著进步 14 例 (23.33%)，进步 17 例 (28.33%)，无效 16 例 (26.67%)，恶化 4 例 (6.67%)，总有效率为 66.67%。两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 8.076$, $P < 0.01$)，治疗组优于对照组。

3.2 两组患者不同时间 NIHSS 评分比较

表 1 示，两组患者治疗 7、14 天 NIHSS 评分均较本组治疗前显著降低，两组治疗 14 天较本组治疗 7 天 NIHSS 评分亦明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；治疗 7、14 天两组间比较，治疗组 NIHSS 评分明显低于同时间对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组瘀瘀互结型急性脑梗死患者不同时间 NIHSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7 天	治疗 14 天
治疗组	60	22.36 $\pm$ 4.98	16.18 $\pm$ 4.53 **▲	9.78 $\pm$ 4.11 **△▲▲
对照组	60	23.49 $\pm$ 5.09	19.25 $\pm$ 4.23 *	14.23 $\pm$ 3.12 **△

注：NIHSS，神经功能缺损程度评分；与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与本组治疗 7 天比较，△ $P < 0.05$ ，△△ $P < 0.01$ ；与对照组同时间比较，▲ $P < 0.05$ ，▲▲ $P < 0.01$ 。

3.3 两组患者不同时间血清 TNF- α 和 IL-6 水平比较

表 2 示，两组患者治疗 7、14 天后血清 TNF- α 和 IL-6 水平均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.01$)，且治疗 14 天较本组治疗 7 天降低更明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后两组间比较，治疗组治疗 7、14 天血清 TNF- α 和 IL-6 水平均低于同时间对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组痰瘀互结型急性脑梗死患者不同时间血清 TNF- α 和 IL-6 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α			IL-6		
		治疗前	治疗 7 天	治疗 14 天	治疗前	治疗 7 天	治疗 14 天
治疗组	60	336.48 $\pm$ 59.32	288.26 $\pm$ 36.16 [*] ▲	229.22 $\pm$ 20.35 [*] ▲▲	7.21 $\pm$ 1.21	4.48 $\pm$ 1.05 [*] ▲	2.45 $\pm$ 0.57 [*] ▲▲
对照组	60	311.26 $\pm$ 39.22	292.43 $\pm$ 37.27 [*]	268.75 $\pm$ 29.47 [*] ▲	6.45 $\pm$ 1.36	5.37 $\pm$ 1.21 [*]	3.93 $\pm$ 1.02 [*] ▲

注: TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IL-6, 白细胞介素 6; 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与本组治疗 7 天比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

4 讨论

近年来,随着人们对脑梗死发病机制了解的不断深入,研究者逐渐认识到炎症反应在 ACI 的发病及进展中起重要作用,是脑卒中后继发性损害的机制之一^[1]。脑梗死后引起的缺血缺氧、脑出血等均可导致各种细胞因子、炎症介质分泌,造成或加重继发性脑损害^[2]。研究发现,血清 TNF- α 和 IL-6 是参与 ACI 的发病的主要炎症递质,与 ACI 严重程度密切相关^[3]。脑缺血后外周血和脑脊液中 TNF- α 水平明显升高,内皮细胞受到 TNF- α 的刺激作用后释放白细胞介素 1 (IL-1),对内皮黏附分子、中性粒细胞和细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 产生诱导作用,使内皮细胞表达出 CD11/CD18 蛋白配体,并产生相互作用,促使白细胞和内皮细胞相互结合,从而发生白细胞浸润,加重缺血脑损害^[4-13]。IL-6 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,其在动脉粥样硬化及 ACI 后继发性脑损伤的炎症反应中发挥重要作用,其作用机制可能是直接刺激其他炎症细胞因子生成,或通过细胞毒作用激活靶细胞释放溶酶体酶损伤血管内皮细胞,或促进氧自由基产生导致脂质过氧化加重脑损伤^[16-17]。

扎里奴思方出自《回回药方》,原文载“此方治口眼歪斜痰胜,弱病净其浑身、厚浊风痰,开窍,治频频淋下,半身不遂,脑病头疼用”。原方组成药物较多且含有一些泻下峻猛及毒性较大的药物,本试验在原方的基础上减去了一些泻下峻猛及有毒性的药物,如巴豆、马兜铃等药物,化裁后得出本方。方中安息香、茴香芳香开窍,海狗肾、怀牛膝、菟丝子、肉桂补肾益精,乳香、没药、当归、红花活血化瘀,石菖蒲、水龙骨化湿通络,牡丹皮、芦荟清热凉血。

本研究结果显示,扎里奴思方加减治疗痰瘀互结型 ACI 的临床疗效明显优于尼莫地平片,且治疗后患者的神经功能缺损程度较治疗前显著改善,说明扎里奴思方加减可以有效改善痰瘀互结型 ACI 患者的神经功能,以提高生活质量。另外,扎里奴思方加减可以降低痰瘀互结型 ACI 患者血清 TNF- α

和 IL-6 水平,并随着药物治疗时间延长效果更明显,因此,可以推测扎里奴思方加减可以改善脑缺血损伤及保护神经元,其机制可能是通过减轻脑梗死后炎症反应,从而减轻缺血缺氧性损伤,但其具体发挥途径有待进一步研究。

参考文献

- NAKASE T, YAMAZAKI T, OGURA N, et al. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2008, 271(1-2): 104-109.
- 张国平, 王莉莉, 王海燕. 急性脑梗死患者超敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原水平的变化及临床意义 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(1): 54-56.
- 刘敬霞, 李建生, 牛阳, 等. 扎里奴思方和蜜煎菖蒲方对脑缺血大鼠神经元损伤的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(11): 1001-1003.
- 刘敬霞, 李建生, 牛阳, 等. 扎里奴思方和蜜煎菖蒲对脑缺血大鼠血栓形成和血小板聚集的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(12): 1117-1119.
- 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 101.
- 国家中医药管理局脑病急症科. 中风病辨证诊断标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3): 64-66.
- 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 686.
- 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(4): 50-59, 69.
- 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- 张铭, 邓蓉, 聂淑科, 等. 缺血性脑卒中的炎症机制及研究进展 [J]. 中国康复, 2013, 28(1): 68-71.
- GOSSELIN D, RIVEST S. Role of IL-1 and TNF in the brain: twenty years of progress on a Dr. Jekyll/Mr. Hyde duality of the innate immune system [J]. Brain Behav Immun, 2012, 21(3): 281-289.

- [[3] 谭峰, 顾卫, 王金良, 等. 急性脑梗死患者 CD62P 与细胞因子的变化 [J]. 中华新医学, 2011, 2(8): 79-81.
- [[4] 孙启岗. 脑脉泰胶囊治疗脑梗死恢复期的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(10): 1773-1774.
- [[5] 吴珊. ICAM-1 与脑缺血再灌注损害 [J]. 卒中与神经疾病杂志, 1998, 5(1): 49-53.
- [[6] 常景环. 急性脑梗死患者血清白介素 6 水平与颈动脉斑块的关系探讨 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(17): 11-13.
- [[7] 陈芳梅, 尹琦. 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 表达与急性脑梗死损伤的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(18): 3509-3511.

Impact of Hui Nationality Herb Modified *Zhalinusi Fang* (扎里奴思方) on Inflammatory Factors of Acute Cerebral Infarction Patients of Intermingled Phlegm and Stasis Type

GU Yubao, LIU Jingxia, LIU Chao, WANG Feng, GAN Jiale, LI Juan

(Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004)

ABSTRACT Objective To examine the clinical effect and possible mechanism of modified *Zhalinusi Fang* (扎里奴思方) on acute cerebral infarction (ACI) patients of intermingled phlegm and stasis type. **Methods** One hundred and twenty ACI patients of intermingled phlegm and stasis type were randomized into treatment group and control group, 60 cases in each group. Both groups were given western medicine routine treatment. The treatment group was given oral Hui Nationality herb modified *Zhalinusi Fang* decoction at the same time, one dose every day. The control group was given oral nimodipine tablet 20 mg every day. Both groups were treated for 14 days. Patients' scores of the national institutes of health stroke scale (NIHSS) in both groups were examined before treatment, on the 7th and 14th day of treatment. The levels of serum tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) were detected. The clinical effect was evaluated after treatment. **Results** The total effective rate in the treatment group was 88.33%, 66.67% in the control group. The clinical effect in the treatment group was superior to that in the control group ($P < 0.01$). The scores of NIHSS and the levels of serum TNF- α and IL-6 of patients in each group were lower on the 7th and 14th day of treatment than those before treatment in each group. On the 14th day of treatment, the result was the lowest ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the scores of NIHSS and the levels of serum TNF- α and IL-6 in the treatment group was lower than those in the control group at the same time point ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Modified *Zhalinusi Fang* might improve intermingled phlegm and stasis type ACI patients' neurological deficit. The mechanism might relate to decreasing the levels of serum inflammatory factors.

Keywords acute cerebral infarction; *Zhalinusi Fang*; Hui Nationality herb; intermingled phlegm and stasis; inflammatory factor

(收稿日期: 2017-03-02; 修回日期: 2017-05-08)

编辑: 邓 媛

(上接第 1298 页)

Discussing Treatment Principle of Chronic Urticaria Based on Its Occurrence Regularity

LU Chuanjian^{1,2}, GUO Jie²

(The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 51000)

ABSTRACT Based on the chronic urticaria epidemiological survey, this article analyzes its pathogenesis, constitutional characteristics and occurrence regularity, and proposes "strengthening spleen and nourishing kidney to cure the root cause, expelling wind and dampness to cure the manifestation" as the main treatment method of chronic urticaria. The authors suggest combining the modern medicine epidemiological survey evidence and Chinese medicine theory, and building a comprehensive diagnosis and treatment system based on the whole characteristics of the chronic urticaria patients.

Keywords chronic urticaria; pathogenesis theory; Chinese medicine constitution; strengthening spleen and nourishing kidney; expelling wind and dampness

(收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-04-18)

编辑: 崔京艳