

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.16.010

## 临床研究

# 复方通络饮对脑梗死急性期患者神经功能及血管生长相关因子的影响

惠振<sup>1</sup>, 张臻年<sup>1</sup>, 张敬华<sup>1</sup>, 刘孔江<sup>1</sup>, 肖婧<sup>2</sup>, 李静波<sup>3</sup>, 郑培华<sup>4</sup>, 王敬卿<sup>\*</sup>

(1. 南京市中医院, 江苏省南京市金陵路 1 号, 210001; 2. 江苏省第二中医院; 3. 江苏省中西医结合医院; 4. 南京市中西医结合医院)

**摘要** 目的 观察复方通络饮治疗脑梗死急性期患者的临床疗效及可能机制。方法 158 例脑梗死急性期患者随机分为治疗组 86 例和对照组 72 例。对照组采用西医基础治疗, 治疗组在西医基础治疗同时加用复方通络饮, 每日 1 剂, 两组共治疗 28 天。治疗前和治疗 14、28 时进行美国国立卫生研究院卒中量表评分 (NIHSS)、日常生活活动能力评分 (BI 指数), 检测血清血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素 1 (Ang-1)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 含量。结果 与本组治疗前比较, 两组患者治疗 14、28 天时 NIHSS 评分下降, BI 指数升高, 且在治疗 14、28 天时治疗组 NIHSS 评分低于对照组, BI 指数高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。治疗组治疗 14、28 天时血清 VEGF、Ang-1 含量高于本组治疗前及对照组治疗后同时间点, 血清 bFGF 含量低于本组治疗前及对照组治疗后同时间点 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 复方通络饮可改善脑梗死急性期患者神经功能, 提高日常生活活动能力, 可能与调节血管生长相关因子表达有关。

**关键词** 复方通络饮; 脑梗死急性期; 神经功能; 血管新生

目前研究证实促进脑梗死缺血区的血管重建对于卒中后脑损伤修复具有重要意义<sup>[1]</sup>。前期研究表明, 复方通络饮可改善脑梗死恢复期患者神经功能评分, 保护血管内皮细胞, 促进脑梗死后血管新生, 缩小脑梗死体积<sup>[2-4]</sup>。基于前期研究基础, 我们课题组进一步通过多中心、随机、对照研究, 观察了复方通络饮对脑梗死急性期患者神经功能的影响及对血管生长相关因子的调节作用, 现报道如下。本研究经南京市中医院伦理委员会批准。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

参照《中国脑血管病防治指南》中脑梗死的诊断标准<sup>[5]</sup>。1) 突发起病, 迅速出现局灶性神经功能缺损, 时间持续 24 h 以上; 2) 常见的症状体征包括偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、语言障碍、眩晕、吞咽障碍、共济失调等, 病情严重可进行性加重,

甚至昏迷; 3) 神经影像学检查: 发病 24 h 内常规 CT 扫描多无明显改变, 24 ~ 48 h 可见低密度改变, 头颅 MRI 扫描能早期发现梗死灶, 弥散加权呈高信号, 灌注加权有助于缺血半暗带判断。

### 1.2 纳入标准

符合以上诊断标准; 发病 2 周以内; 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分<sup>[6]</sup>  $\leq 25$  分; 年龄 18 ~ 85 岁; 签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

1) 病情快速进展, 24 h 内死亡者或重度昏迷者; 2) 入院后考虑短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血、脑出血患者; 3) 妊娠或哺乳期妇女; 4) 对本药物中的成分过敏者; 5) 合并肝、肾功能不全及造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病; 6) 精神异常患者; 7) 合并脑寄生虫病、脑肿瘤、代谢障碍、风湿性心脏病等; 8) 近 3 个月内参加过其他临床试验者。

### 1.4 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2017 年 10 月在南京市中医院、江苏省中西医结合医院、江苏省第二中医

基金项目: 国家自然科学基金 (81703975); 十三五南京市卫生青年人才培养工程 (QRX17185); 南京市科技发展计划 (201503031); 南京市名中医工作室建设项目

\* 通讯作者: jqw5196@126.com, (025) 52276604

院、南京市中西医结合医院脑病科住院的脑梗死急性期患者 158 例, 由 SPSS 16.0 软件产生随机数字, 按照入院顺序随机入组。对照组 72 例, 女 34 例, 男 38 例; 年龄 45 ~ 80 岁, 平均 (63 ± 13.27) 岁; 病程 1 ~ 4 天, 平均 (2.5 ± 1.5) 天。治疗组 86 例, 女 41 例, 男 45 例; 年龄 46 ~ 79 岁, 平均 (62 ± 12.37) 岁; 病程 1 ~ 3 天, 平均 (2.1 ± 1.2) 天。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。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

对照组: 基础治疗, 给予拜阿司匹林抗血小板聚集、阿托伐他汀调脂稳定斑块、依达拉奉清除自由基; 控制血压、血糖等综合治疗。

治疗组: 在基础治疗同时加用复方通络饮, 处方: 制何首乌 10 g, 制黄精 10 g, 海藻 10 g, 炙僵蚕 10 g, 天麻 10 g, 炙水蛭 6 g, 鬼箭羽 10 g 等。水煎取 200 ml, 每日 1 剂, 分早晚两次温服。

两组患者均 14 天为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

### 2.2 观察指标和方法

2.2.1 NIHSS 评分<sup>[8]</sup> 分别于治疗前及治疗 14、28 天进行 NIHSS 评分, 评价神经功能改善情况。

2.2.2 日常生活活动能力评分 (BI 指数)<sup>[8]</sup> 分别于治疗前及治疗 14、28 天进行评分, 总积分由 0 至 100 分, 按其依赖程度分为: 100 分为独立; 75 ~ 95 分为轻度依赖; 50 ~ 70 分为中度依赖; 25 ~ 45 分为重度依赖; 0 ~ 20 分为完全依赖。

2.2.3 血清血管生长相关因子表达 分别在治疗前及治疗 14、28 天采用 ELISA 法检测两组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素 1 (Ang-1)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 含量。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件包处理, 计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态分布资料采用  $t$

检验, 不符合正态分布资料采用非参数检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 两组患者治疗前后不同时间 NIHSS 评分和 BI 指数比较

表 1 示, 两组患者治疗前 NIHSS 评分和 BI 指数比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 14 天及 28 天两组 NIHSS 评分均较治疗前下降, 且在各时间点治疗组较对照组明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗 14 天及 28 天两组 BI 指数均较治疗前明显升高, 且在各时间点治疗组较对照组 BI 指数明显升高 ( $P < 0.05$ )。

表 1 两组脑梗死急性期患者治疗前后不同时间 NIHSS 评分和 BI 指数比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间      | 例数 | NIHSS 评分                   | BI 指数                        |
|-----|---------|----|----------------------------|------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前     | 86 | 7.57 ± 3.89                | 60.00 ± 22.68                |
|     | 治疗 14 天 | 86 | 4.50 ± 2.89 <sup>*△</sup>  | 85.00 ± 16.41 <sup>*△</sup>  |
|     | 治疗 28 天 | 86 | 2.50 ± 1.87 <sup>**△</sup> | 95.00 ± 11.70 <sup>**△</sup> |
| 对照组 | 治疗前     | 72 | 7.46 ± 4.01                | 55.00 ± 22.33                |
|     | 治疗 14 天 | 72 | 5.57 ± 3.52 <sup>*</sup>   | 75.00 ± 19.65 <sup>*</sup>   |
|     | 治疗 28 天 | 72 | 3.00 ± 1.51 <sup>*</sup>   | 90.00 ± 12.04 <sup>*</sup>   |

注: NIHSS, 美国国立卫生院卒中量表; BI, 日常生活活动能力评分; 与本组治疗前比较, <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组同时间比较, <sup>△</sup>  $P < 0.05$

### 3.2 两组患者治疗前后不同时间血清血管生长相关因子含量比较

表 2 示, 两组患者治疗前血清 VEGF、Ang-1、bFGF 含量组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗 14 天 VEGF 水平达到高峰, 治疗 28 天时有所下降, 在治疗 14 天及 28 天时治疗组血清 VEGF 水平高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。两组治疗后血清 Ang-1 水平逐渐升高, 治疗 14 天及 28 天时两组间比较, 治疗组血清 Ang-1 水平明显高于对照组 ( $P < 0.01$ )。两组治疗 14、28 天时血清 bFGF 水平均较本组治疗前降低 ( $P <$

表 2 两组脑梗死急性期患者治疗前后不同时间血清 VEGF、Ang-1、bFGF 含量比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间      | 例数 | VEGF                           | Ang-1                        | bFGF                        |
|-----|---------|----|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 治疗组 | 治疗前     | 55 | 249.54 ± 94.38                 | 17.58 ± 6.97                 | 21.39 ± 8.24                |
|     | 治疗 14 天 | 55 | 457.60 ± 141.32 <sup>*△</sup>  | 27.44 ± 8.94 <sup>*△△</sup>  | 16.30 ± 6.19 <sup>*△△</sup> |
|     | 治疗 28 天 | 55 | 346.34 ± 109.17 <sup>*△△</sup> | 33.26 ± 8.58 <sup>**△△</sup> | 11.31 ± 5.02 <sup>*△</sup>  |
| 对照组 | 治疗前     | 51 | 264.70 ± 106.70                | 18.57 ± 6.80                 | 20.79 ± 6.28                |
|     | 治疗 14 天 | 51 | 396.78 ± 138.16 <sup>*</sup>   | 21.87 ± 7.34                 | 13.02 ± 3.84 <sup>*</sup>   |
|     | 治疗 28 天 | 51 | 285.77 ± 99.99                 | 25.73 ± 7.71 <sup>*</sup>    | 9.76 ± 3.97 <sup>*</sup>    |

注: VEGF, 血管内皮生长因子; Ang-1, 血管生成素 1; bFGF, 碱性成纤维细胞生长因子; 与本组治疗前比较, <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组同时间比较, <sup>△</sup>  $P < 0.05$ , <sup>△△</sup>  $P < 0.01$

0.05), 且治疗组在治疗 14、28 天时血清 bFGF 水平高于同时间点对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

#### 4 讨论

国医大师周仲瑛教授认为“痰瘀”为动脉粥样硬化与脑梗死的决定性病理因素, 病位从血到脉再到脑络。复方通络饮正是总结国医大师周仲瑛教授长期治疗脑梗死经验基础上遣方而成, 方中何首乌与黄精滋肾养肝, 海藻、炙僵蚕、天麻、炙水蛭、鬼箭羽软坚化痰、祛胶着之痰瘀、软脉通络。诸药合用共奏滋补肝肾、祛痰化瘀之功效。本研究结果显示, 复方通络饮能够明显改善脑梗死急性期患者的 NISS 评分, 提高 BI 指数, 有效改善患者临床症状。

脑梗死后神经结构网络的重建取决于脑血管网络的重建及有效的灌注, 血管新生重塑是保护神经血管单元损伤及促进神经功能恢复的必要条件, 且贯穿于脑缺血后急性期、亚急性期、慢性期整个过程, 有较长的治疗时间窗<sup>[1]</sup>。前期课题组研究表明, 复方通络饮能改善脑梗死恢复期患者的症状和体征, 减少患者血清血管内皮损伤相关活性因子释放, 对血管内皮细胞具有一定的保护作用<sup>[2]</sup>。动物实验研究也证实, 复方通络饮可改善脑梗死大鼠神经行为学评分, 减小脑梗死体积, 并能够上调 VEGF、Ang-1 及其相关受体的表达, 增加缺血侧皮层 CD31 标记的微血管密度, 促进血管新生<sup>[3]</sup>。

VEGF 是有丝分裂原, 在中枢神经系统由多种细胞分泌与表达, 它通过与细胞表面受体相互作用引起内皮细胞增殖、出芽和内皮管腔形成<sup>[4]</sup>。早期研究证实, 大脑中动脉阻塞后 24 h 脑室内注射外源性 VEGF 能够促进血管新生, 减小脑梗死体积<sup>[5]</sup>。但 VEGF 同样作为血管通透性因子, 促进内皮细胞增殖同时伴随血管基底膜降解从而增加微血管通透性, 加重脑水肿<sup>[6]</sup>。实验研究证实, 脑缺血时 VEGF 和血管生成素系统在血管生成过程中相互作用, 共同促进血管新生<sup>[7]</sup>。本研究结果表明, 复方通络饮能够明显上调血清 VEGF 与 Ang-1 的含量, 研究结果与前期动物实验<sup>[2]</sup>一致。

bFGF 是动物和人体组织中存在的一种微量蛋白, 是一种多功能细胞因子, 对血管内皮细胞和血管平滑肌细胞具有强烈的有丝分裂作用, 能够促进血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[8]</sup>。bFGF 可趋化各类血管生成相关细胞, 刺激血管内膜细胞增殖, 加速基底膜降解, 诱导内皮细胞迁移并嵌入血管外基质中形成管腔结构促进血管新生, 在该过程中同时促

进神经元的增殖与神经功能重塑<sup>[9]</sup>。本研究结果表明, 在脑梗死事件发生开始血清 bFGF 含量较高, 后随病程延长, 血清 bFGF 含量逐渐下降, 且治疗组血清 bFGF 含量在不同时间点明显高于对照组, 说明 bFGF 与 VEGF 一样为多功能细胞因子, 参与脑梗死后血管和神经元的再生。其在复方通络饮的治疗过程中可能发挥更多的作用, 有待进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] LIU J, WANG Y, AKAMATSU Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic potentials [J]. Prog Neurobiol, 2014, 115(4): 138-156.
- [2] 王敬卿, 惠振, 肖婧, 等. 中西医结合治疗脑梗死恢复期患者 72 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(12): 17-18.
- [3] 王敬卿, 肖婧, 张绒. 复方通络胶囊对人脐静脉内皮细胞保护的作用机制 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(36): 90-91.
- [4] 惠振, 张敬华, 石美玲, 等. 复方通络饮对脑梗死大鼠的神经保护作用及其促血管新生机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 153-158.
- [5] 饶明俐. 《中国脑血管病防治指南》摘要(三) [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 22(6): 484-487.
- [6] 白龙梅, 曹勇军, 朱伟, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合高压氧治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(4): 255-258.
- [7] FAGAN SC, HESS DC, HOHNADDEL EJ, et al. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35(9): 2220-2225.
- [8] HOLMES DI, ZACHARY I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease [J]. Genome Biol, 2005, 6(2): 209.
- [9] SUN Y, JIN K, XIE L, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischaemia [J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1843-1851.
- [10] WEIS SM, CHERESH DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability [J]. Nature, 2005, 437(7058): 497-504.
- [11] ZHAO J, CHEN L, SHU B, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor influences angiogenesis by regulating the coordinated expression of VEGF and the Ang/Tie system [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92691.
- [12] 石纓, 温进坤. 碱性成纤维细胞生长因子、新生小牛血清和肝素对大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 1998, 6(3): 189-192.
- [13] PU LL, HOLME KR, SYMES JF. Heparinase enhances collateral vessel development in the ischemic limb [J]. Int Surg, 2002, 87(4): 260-268.

(下转第 1390 页)

the Vaseline group was covered with Vaseline gauze, and then wrapped with sterile dry gauze. After that, the *Shengji Xiangpi Plaster* gauze or Vaseline gauze was replaced every other day until it was completely healed. The survival rate and healing time of the skin grafts were observed. At the same time, wound secretions were collected on the 0, 2nd, 4th, 6th and 8th day after skin grafting. The tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) contents were detected. **Results** The skin graft survival rate of the *Shengji Xiangpi Plaster* group was  $93.78 \pm 4.87\%$ , and the Vaseline group was  $82.37 \pm 3.19\%$ . There was statistical difference in the skin graft survival rate of two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with baseline, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1 and VEGF were significantly increased in the two groups on the 4th and 6th day ( $P < 0.05$ ). Compared with the Vaseline group, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  of *Shengji Xiangpi Plaster* group were decreased on the 6th and 8th day, and the levels of TGF- $\beta$ 1 and VEGF were higher than those of Vaseline on the 4th, 6th and 8th day ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Shengji Xiangpi Plaster* combining punctuate skin grafting can increase the survival rate of the skin. The mechanism may be to reduce the inflammatory reaction after skin grafting and promote the formation of new capillary and neoplastic epithelium.

**Keywords** punctuate skin grafting; refractory wound; *Shengji Xiangpi Plaster*; inflammatory factor; survival of skin graft

(收稿日期: 2018-04-02; 修回日期: 2018-05-17)

编辑: 邓 媛

(上接第 1385 页)

# Effects of *Fufang Tongluo Decoction* (复方通络饮) on Neurological Function and Vascular Growth Related Factors in Patients with Acute Cerebral Infarction

HUI Zhen<sup>1</sup>, ZHANG Zhennian<sup>1</sup>, ZHANG Jinghua<sup>1</sup>, LIU Kongjiang<sup>1</sup>, XIAO Jing<sup>2</sup>, LI Jingbo<sup>3</sup>, ZHENG Peihua<sup>4</sup>, WANG Jingqing<sup>1</sup>

(1. Nanjing Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210001; 2. Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital; 3. Jiangsu Province Hospital of Integrated of Chinese and Western Medicine; 4. Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital)

**ABSTRACT Objective** To observe the therapeutic effects of *Fufang Tongluo Decoction* (复方通络饮) in treatment of acute cerebral infarction and its possible mechanism. **Methods** A total of 158 patients with acute cerebral infarction were randomly divided treatment group (86 cases) and control group (72 cases). The control group was given western medicine basic treatment, and the treatment group was added *Fufang Tongluo Decoction*, 1 dose per day. Both groups were treated for 28 days. Before and 14, 28 days after treatment, NIH Stroke Scale (NIHSS) and Barthel index were performed. The serum vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenin 1 (Ang-1), basic fibroblast growth factor (bFGF) were detected. **Results** Compared with before treatment, the NIHSS scores decreased and the BI index increased after 14 and 28 days of treatment. The NIHSS scores of the treatment group were lower than those of the control group after 14 and 28 days of treatment, and the BI index was higher than that of the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Serum VEGF and Ang-1 levels in the treatment group were higher than those in the treatment group before treatment and the control group after treatment. The serum bFGF content was lower than that before treatment within group and the control group after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** *Fufang Tongluo Decoction* can improve the neurological function and the activities of daily living in patients with acute cerebral infarction, which may be related to the regulation of the expression of vascular endothelial growth factors.

**Keywords** *Fufang Tongluo Decoction*; acute cerebral infarction; neurological function; angiogenesis

(收稿日期: 2018-03-17; 修回日期: 2018-05-03)

编辑: 叶 晨