

中风Ⅱ号口服液治疗急性脑梗塞的临床与实验研究*

朱亨韶¹ 郑安² 李栋¹ 林求诚¹ 黄华品² 刘楠²

内容提要 目的:探讨中药中风Ⅱ号口服液(简称中风Ⅱ号)干预急性脑梗塞的效果和机制。方法:临床方面:对 160 例急性脑梗塞患者进行随机对照研究,试验组用中风Ⅱ号结合西药治疗,对照组采用单纯西药治疗。动物实验:采用单侧结扎沙土鼠颈总动脉的方法建立脑梗塞动物模型,随机分成模型组、生理盐水组、中风Ⅱ号组。结果:临床研究证实,中风Ⅱ号能改善中医证候、神经功能。动物实验表明:(1)中风Ⅱ号在 6h 内明显抑制谷氨酸释放;(2)中风Ⅱ号可有效保护超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶,清除自由基。结论:中风Ⅱ号能改善脑组织功能,治疗脑梗塞,值得开发应用。

关键词 急性脑梗塞 中医药疗法 中风Ⅱ号口服液

Clinical and Experimental Study on Treatment of Acute Cerebral Infarction by Zhongfeng No. Ⅱ Oral Liquid
ZHU Heng-zhao, ZHENG An, LI Dong, et al *Fujian Academy of TCM, Fuzhou (350003)*

Objective: To explore the effect and mechanism of Zhongfeng No. Ⅱ Oral Liquid (ZF Ⅱ) in treating acute cerebral infarction (CI). **Methods:** Randomly controlled clinical study was conducted in 160 patients with CI, they were treated with ZF Ⅱ plus western medicine (treated group) and western medicine alone (control group) respectively. The animal model of CI was made by unilaterally common carotid artery ligation in 45 Mongolian gerbil, and they were divided into the model group, the normal saline group and ZF Ⅱ group. **Results:** ZF Ⅱ could improve the TCM Syndrome, neuro-function and cerebral blood circulation in CI patients. Experimental study showed that ZF Ⅱ could significantly inhibit the release of glutamic acid in 6 hrs ($P < 0.05$), maintain the level of superoxide dismutase (SOD) and glutathione, and scavenge the free radicals effectively. **Conclusion:** ZF Ⅱ could improve the function of brain tissue, and is worth developing and applying in treating CI.

Key words cerebral infarction, TCM therapy, Zhongfeng No. Ⅱ Oral Liquid

脑血管病具有发病率高、致残率高、病死率高的特点,是中老年致死和致残的主要疾病。近年来临床报道中医及中西医结合治疗脑梗塞均有一定疗效。为了进一步观察研究中医药治疗脑梗塞的作用,我们运用中风Ⅱ号口服液进行了临床与实验研究,现报告如下。

临床 研 究

1 诊断标准 所有病例均按 1986 年全国第二次脑血管病学术会议修订的标准⁽¹⁾和颅脑 CT 检查确诊,辨证标准按卫生部《中药新药临床研究指导原

则》⁽²⁾。风痰阻络证:半身不遂,口眼喎斜,舌强言蹇或不语,偏身麻木,头晕目眩,舌质暗淡,舌苔薄白或白腻,脉弦滑;气虚血瘀证:半身不遂,口眼喎斜,舌强言蹇或不语,偏身麻木,面色苍白,气短乏力,口流涎,自汗出,心悸,便溏,手足肿胀,舌质暗淡,舌苔薄白或白腻,脉沉细、细缓或细弦。

2 临床资料 160 例急性脑梗塞患者采用随机复合对照方法分为试验组和对照组,试验组 80 例,其中男 46 例,女 34 例;年龄 48~75 岁,平均 (60.7 ± 10.7) 岁。对照组 80 例,其中男 45 例,女 35 例;年龄 49~77 岁,平均 (59.8 ± 10.6) 岁。试验组属风痰阻络证 42 例,属气虚血瘀证 38 例;对照组属风痰阻络证 44 例,属气虚血瘀证 36 例。两组病程均为 1~3 周。

CT 扫描时间均在发病 1 周内进行,两组病例的 CT 值均为低密度,试验组:病灶部位:基底节区 61 例,脑叶 18 例,丘脑 1 例;病灶面积小片灶($\leq 2\text{cm} \times$

* 福建省教委资助项目(K99078)

1. 福建省中医药研究院(福州 350003);2. 福建医科大学附属协和医院

2cm)65 例, 大片灶(>2cm×2cm)15 例; 病灶周围边界模糊 9 例, 边缘水肿 6 例, 其余均清晰。对照组: 病灶部位: 基底节区 59 例, 脑叶 17 例, 丘脑 4 例; 病灶面积小片灶 65 例, 大片灶 15 例; 病灶周围边界模糊 9 例, 边缘水肿 8 例, 其余均清晰。以上两组数据经统计学处理, 差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性。

3 方法

3.1 治疗方法 急性期有明显脑水肿患者用脱水、抗感染等治疗, 病情稳定后则按以下方案进行: 对照组选用维脑路通、脑嗉嗉及神经营养药治疗; 试验组在上述治疗基础上加用中风Ⅱ号(组成: 黄芪、地龙、赤芍、当归、党参、钩藤、桃仁、红花、丹参、珍珠母、川芎、徐长卿、葛根等, 含生药量 2g/ml, 由本院药厂统一监制), 每次 30ml, 每日 2 次, 1 个月为 1 个疗程。

3.2 观察指标及方法 观察治疗前后神经功能缺损积分、中医证候积分。中医证候辨证量表参考“脑血管病中医辨证量表”制定⁽³⁾, 神经功能缺损参照文献⁽⁴⁾。

3.3 统计学处理 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 t 检验, 等级资料采用 $Ridit$ 检验。

4 结果

4.1 中医证候疗效评定标准 采用尼莫地平方法: 疗效百分数(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。基本痊愈: 疗效百分数≥85%; 显效: 疗效百分数≥50%; 有效: 疗效百分数≥20%; 无效: 疗效百分数<20%。

4.2 两组神经功能缺损积分值比较 试验组治疗前 25.46 ± 9.59 , 治疗后 6.30 ± 4.95 ; 对照组治疗前 25.83 ± 10.39 , 治疗后 13.40 ± 4.53 。治疗前两组神经功能缺损平均积分值相似; 治疗后两组积分值均有不同程度减小, 但试验组平均积分值与对照组比较, 差异有显著性($P<0.01$)。

4.3 两组治疗前后中医证候积分值比较 见表 1。两组治疗前中医证候积分值相似, 恢复期结束时两组积分值均有显著下降, 治疗后试验组积分值与对照组比较差异有显著性($P<0.01$)。

表 1 两组治疗前后各型证候积分值比较

组别	风痰阻络证		气虚血瘀证	
	例数	积分(分, $\bar{x} \pm s$)	例数	积分(分, $\bar{x} \pm s$)
试验	治疗前	42 45.35 ± 8.95	38	51.60 ± 10.25
	治疗后	42 $12.23 \pm 4.58^{* \Delta}$	38	$15.20 \pm 6.86^{* \Delta}$
对照	治疗前	44 45.57 ± 9.12	35	51.40 ± 9.35
	治疗后	44 $20.21 \pm 5.86^{*}$	35	$25.30 \pm 8.86^{*}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*} P<0.01$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P<0.01$

4.4 两组风痰阻络、气虚血瘀证疗效比较 见表 2。中医证候疗效试验组均优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组风痰阻络、气虚血瘀证疗效比较 [例(%)]

组别	证型	例数	基本痊愈	显效	有效	无效
试验	风痰阻络	42	11(26.2)	14(33.3)	15(35.7)	2(4.8)
	气虚血瘀	38	9(23.7)	14(36.8)	13(34.2)	2(5.3)
对照	风痰阻络	44	7(15.9)	12(27.3)	10(22.7)	15(34.1)
	气虚血瘀	36	5(13.9)	8(22.2)	10(27.8)	13(36.1)

实验研究

1 材料与方

1.1 实验动物 沙土鼠(Mongolian Gerbil)45 只, 清洁级, 体重 60~80g, 雄性, 浙江省实验动物中心提供。

1.2 药品与试剂 中风Ⅱ号(同临床研究)。胰蛋白酶 K 为 Sigma 公司产品。Apoptag 试剂盒(美国 ONCOR 公司产品)。

1.3 仪器 JEM-1200EX 透射电镜(日本 OLYMPUS), 835-50 型氨基酸自动分析仪(日本 HITACHI)。

1.4 造模及分组 将 45 只动物随机分成 3 组, 即模型组、生理盐水组、中风Ⅱ号组, 每组 15 只。造模前将实验动物置实验环境(温度 25℃, 相对湿度 50%, 气流 0.15m/s)适应 24h。造模方法采用结扎沙土鼠一侧颈总动脉的方法⁽⁵⁾, 将沙土鼠用戊巴比妥钠 2.3mg/kg 麻醉后固定, 于颈前正中切开 1.5cm 左右, 分离颈静脉和迷走神经, 完全暴露颈总动脉, 用 10-0 尼龙线结扎。结扎成功后可见血管远端血供终止, 然后缝合皮肤。生理盐水组只分离颈总动脉, 但不结扎。

1.5 给药方法 待动物清醒后, 中风Ⅱ号组灌服中风Ⅱ号每隔 3h 灌胃 1 次, 每次 1ml, 灌胃 2 次; 模型组、生理盐水组灌服等量生理盐水。

1.6 检测指标及方法 (1)常规光镜、电镜标本制作。电镜下观察细胞超微结构。(2)凋亡细胞检测(TUNEL 染色法): 上述包埋片脱蜡后入水, 加胰蛋白酶 K 消化 30min(37℃)用 0.15mol/L PBS 冲洗后加入 Apoptag 试剂, 切片烤干后封片。荧光显微镜下观察, 计数每个切面凋亡小体⁽⁶⁾。(3)谷氨酸(Glu)及超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定: Glu: 冰水混合物用匀浆器快速研磨脑组织成匀浆, 将脑组织匀浆置于全自动氨基酸分析仪测定。SOD、GSH-Px 测定采用化学比色法, 试剂盒由南京聚力生物医学工程研究所提供。

1.7 统计学处理 所有数据用均数±标准差表

示,作方差齐性检验;方差不齐,用 t' 检验两两比较;方差齐,两组间直接用 t' 检验。数据处理在美国 SPSS/PC + 8.0 软件支持下,于 IBM-586PC 机上进行。

2 结果

2.1 3 组脑缺血后脑组织 Glu 含量变化 见表 3。缺血后脑组织 Glu 含量随缺血时间的延长而增加,生理盐水组与模型组比较,差异无显著性($P>0.05$);中风 II 号组与模型组比较,缺血 3h 内差异无显著性($P>0.05$),缺血 6h 差异有显著性($P<0.01$)。

表 3 3 组脑缺血后脑组织 Glu 含量变化 (mol/g 脑湿重, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	缺血时间(h)			
		0.5	1	3	6
模型	15	13.4±0.6	25.3±1.9	62.4±7.1	157.0±15.2
生理盐水	15	17.3±1.1	27.8±3.8	61.3±11.5	157.1±23.3
中风 II 号	15	16.9±1.8	25.5±7.7	44.3±9.3	60.8±11.0*

注:与模型组比较,* $P<0.01$

2.2 3 组脑缺血后脑组织 SOD、GSH-Px 含量变化 见表 4、5。脑缺血后脑组织 SOD、GSH-Px 含量,中风 II 号组与模型组、生理盐水组比较,缺血 60、180min 差异有显著性($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 4 3 组缺血后脑组织 SOD 含量变化 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	缺血时间(min)			
	15	30	60	180
模型	80.37±4.31	72.25±3.57	62.08±4.24*	49.35±5.57*
生理盐水	81.49±4.95	76.99±5.08	62.56±4.96*	50.13±5.37*
中风 II 号	81.63±3.75	75.30±3.21	67.69±4.26	60.18±3.18

注:与中风 II 号组比较,* $P<0.05$;每组动物数 15 只

表 5 3 组脑缺血后脑组织 GSH-Px 含量变化 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	缺血时间(min)			
	15	30	60	180
模型	0.43±0.02	0.28±0.15	0.20±0.06*	0.14±0.08**
生理盐水	0.43±0.17	0.29±0.09	0.25±0.03*	0.14±0.10**
中风 II 号	0.43±0.19	0.36±0.13	0.32±0.02	0.27±0.03

注:与中风 II 号组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;每组动物数 15 只

讨 论

中风病死率和致残率均较高,本课题组多年来采用中西医结合治疗,研制出中风 II 号口服液用于治疗急性脑梗塞风痰阻络及气虚血瘀证,经临床观察疗效显著。中风 II 号不仅有桃仁、红花、川芎等活血化瘀药物改善血瘀及微循环,而且还配伍葛根、钩藤温和降压,地龙降纤溶栓,丹参干预缺血再灌注损伤,更有黄芪利尿防脑水肿,珍珠母预防应激性溃疡,赤芍防止静脉血栓。

本研究通过单侧结扎沙土鼠颈总动脉制成局灶性缺血性中风动物模型,动态观察缺血、缺氧对 Glu、脂质过氧化物生成及释放的影响,实验结果表明中风 II 号可有效保护 SOD 及 GSH-Px,起到了自由基清除剂作用,可以证实中风 II 号在消除脑水肿的同时增强了脑组织对缺氧的耐受性,同时为临床应用中风 II 号提供了实验依据,因而具有临床应用与开发价值。

参 考 文 献

1. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经精神科杂志 1988;21(1):60.
2. 对脑卒中临床研究工作建议. 中华神经精神科杂志 1988;21(1):57—59.
3. 孟家眉. 脑血管病中医辨证量表. 中西医结合杂志 1988;8(3):173—175.
4. 多田明. CT にする血腫量の測定. 脳神経外科 1981;9:251.
5. 张艳艳,袁 敏. 沙土鼠脑缺血模型的研究. 浙江中西医结合杂志 1998;8(4):208—209.
6. Kimura K, Sasano H, Shimosegawa T, et al. Ultrastructural and confocal laser scanning microscopic examination of TUNEL-positive cells. Journal of Pathology 1997;181:235.

(收稿:2001-09-05 修回:2001-10-29)

第十三次全国中西医结合消化系统疾病学术交流会征文通知

中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会拟于 2002 年 9 月在浙江省杭州市召开第十三次全国中西医结合消化系统疾病学术交流会,现将会议征文有关事宜通知如下:

1 征文内容 (1)中西医结合防治 HP 相关性疾病、胃肠运动功能紊乱性疾病、慢性肝炎的进展、临床经验、研究成就等。(2)脾胃学说及脾虚证研究进展。

2 征文要求 (1)全文及摘要(800 字以内)各 1 份,摘要应包括目的、方法、结果、结论 4 部分。注明作者姓名、单位、通讯地址及邮编。(2)来稿须打印,手写须字迹清楚,用字规范。请白留底稿。(3)截稿日期:2002 年 6 月 30 日。(4)论文寄至:100010 北京市东城区美术馆后街 23 号北京市中医研究所 郭培元收。

联系电话:010-84023593、64016677 转 676