

通窍化栓汤对缺血性脑卒中患者生活质量的 影响及机制的探析

蔡 静^{1,2} 朱广旗¹

(1 天津中医药大学, 天津, 300193; 2 贵阳中医学院第一附属医院中医内科, 贵阳, 550001)

摘要 目的:观察通窍化栓汤用于提高缺血性脑卒中患者生活质量的临床疗效以及对相关细胞因子的影响。方法:选取 2012 年 3 月至 2013 年 7 月贵阳中医一附院中医内科收治的缺血性脑卒中患者 70 例,采用随机数字表法将分为治疗组(通窍化栓汤+现代康复训练)35 例及对照组(现代康复训练)35 例。治疗结束后比较 2 组视觉模拟(VAS)疼痛评分、血液流变学、临床总有效率以及 Bcl-2、Bax 与 caspase-3 蛋白水平表达的变化。结果:1)2 组患者经过 4 个疗程的治疗 2 组患者疼痛评分及临床症状评分均有明显下降,与治疗前比较, $P < 0.05$,其中治疗组改善的趋势较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);2)比较 2 组血液流变学指标比较显示:2 组治疗后 Vs、Vd 及 Vm 均高于治疗前,而治疗组升高较对照组明显($P < 0.05$);3)对分子生物学指标进行检测,结果显示通窍化栓汤联合现代康复训练更可上调外周血 Bcl-2 浓度,下降 Bax、caspase-3 表达水平,与治疗组比较, $P < 0.05$ 。结论:通窍化栓汤能够有效提高了生活质量,为临床同类治疗开拓思路。同时通窍化栓汤发挥作用可能参与 Bcl-2、Bax 与 caspase-3 细胞因子的调控作用相关。

关键词 缺血性脑卒中;生活质量;细胞因子;通窍化栓汤

Tongqiao Huashuan Decoction's Effect on Ischemic Stroke Patients' Quality of Life and Its Mechanisms

Cai Jing^{1,2}, Zhu Guangqi¹

(1 Tianjin University of Chinese medicine, Tianjing 300193, China; 2 Guiyang first affiliated hospital of traditional Chinese medicine, Guiyang 550001, China)

Abstract Objective: To observe the Tongqiao Huashuan Decoction's effect on blood circulation and quality of life related cytokines in patients with ischemic stroke. **Methods:** A total of 70 patients in Guiyang first affiliated hospital of traditional Chinese medicine from March 2012 to July 2013 with ischemic stroke were divided into two groups by random number table, 35 cases in observation group (treated with Tongqiao Huashuan Decoction and modern rehabilitation) and 35 cases in control group (modern rehabilitation). The visual analog (VAS) pain score, rheology, clinical total efficiency and Bcl-2, Bax and caspase-3 protein expression levels were compared between the two groups after treatment. **Results:** 1) After treatment, VAS scores, clinical improvement rates in two groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$), the observation group had significantly better results than the control group; 2) After treatment, blood flow velocity (Vs), mean blood flow velocity (Vd), diastolic velocity (Vm) increased significantly ($P < 0.05$), the magnitude of the observation group increased significantly than the control group ($P < 0.05$); 3) After the plasma treatment, the Bcl-2 expression increased significantly compared with the control group, while the plasma Bax and caspase-3 expression levels decreased, the treatment group had significantly different results compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tongqiao Huashuan Decoction can effectively improve the quality of life, which provides new ideas for the clinical treatment of the disease. Tongqiao Huashuan Decoction's mechanism may be involved in the regulation of Bcl-2, Bax and caspase-3 cytokines.

Key Words Ischemic stroke; Quality of life; Cytokines; Tongqiao Huashuan Decoction

中图分类号: R255.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.021

缺血中风是目前临床常见的疾病,该病并非单一因素作用而成,其发生发展与机体多条生物分子信号通路关系密切,而信号通路目前备受关注,被视为脑血管疾病研究的前沿领域,脑细胞的增殖与凋亡是目前研究较为透彻的内容,而其中 Bcl-2、Bax 与

caspase-3 蛋白是热门话题^[1]。目前临床认为中医药是治疗脑血管疾病后遗症的有效措施,20 世纪初,英国研究人员 Jubb RW 等进行的一项多中心大样本的临床调查中证实中医药可有效改善关节活动度^[2]。同时美国研究人员 Suarez-Almazor ME 也认

基金项目:贵州省科学技术厅支撑承担科研项目(编号:20125024)

作者简介:蔡静(1983.04—),女,在职博士,主治医师,研究方向:中医内科偏头痛,中风临床治疗,E-mail:mlyixue@163.com

通信作者:朱广旗(1968.09—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医内科临床,E-mail:chenmin032@126.com

为根据脑卒中患者具体功能障碍适当选择不同类别的中医手段可产生理想的疗效。本团队在多年临床中发现通窍化栓汤可有效提高缺血中风患者的日常生活能力,但目前尚未有文献报道其作用机理,我们设想:通窍化栓汤治疗缺血脑卒中是否通过 Bcl-2、Bax 与 caspase-3 蛋白进行桥接? 我们进行观察分析总结,现将结果报道如下。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月至 2013 年 7 月贵阳中医一附院中医内科收治的缺血性脑卒中患者 70 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 35 例,其中男 19 例,女 16 例,年龄 44 ~ 75 岁,平均年龄(54.7 ± 6.24)岁;对照组 35 例,其中男 18 例,女 17 例,年龄 45 ~ 74 岁,平均年龄(53.9 ± 6.86)岁。2 组患者在年龄、性别、病种等一般情况方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。
- 1.2 诊断标准 按中华人民共和国卫生部中华医学会神经学会制定的《中国脑血管病防治指南》的诊断标准^[4]。
- 1.3 纳入标准 1)年龄 75 岁以下。2)脑卒中患者伴肢体功能障碍症状。3)病程为 6 个月内。
- 1.4 排除标准 1)因严重骨骼病变引起的疼痛。2)急性期病情不稳定患者或危重患者。3)肢体疼痛属于风湿性疾病。4)皮肤损伤早期、溃疡、炎性反应、水疱及有感染性病灶等。5)合并有严重的心、肝、肺、肾等重要器官疾病者。
- 1.5 治疗方法 2 组患者均接受血常规,肝肾功能,凝血四项等项目检测。根据个体情况,给予调节血压、降脂、降糖、脱水、脑保护、抗栓、抗凝等常规治

- 疗。2 组均采取康复训练:加强患肢功能锻炼,对患肢出现水肿或疼痛时,进行按摩、抬高患肢,改善微循环,减轻水肿,保持正确体位。并且加强患肢功能恢复,锻炼患肢活动度及生活活动能力。1 次/d,40 min/次,共 14 d。治疗组在康复训练基础上,加用通窍化栓汤口服。组成:大血藤 15 g、见血飞 15 g、水蛭 6 g、血三七 12 g、金毛狗脊 12 g、水菖蒲 10 g、天麻 10 g,汤剂由本院制室煎药室统一煎制,将每煎 300 mL,100 mL/次口服,不能口服者采用鼻饲灌服,3 次/d。2 组均以 14 d 为 1 个疗程,共 4 个疗程。
- 1.6 Bcl-2、Bax 与 caspase-3 蛋白检测方法 嘱 2 组患者前日晚 10 时开始禁食,次日清晨无菌条件下抽取肘静脉血 5 mL,置于无肝素包被的真空管中,送至检验科,在 4 ℃、3 000 r/min 条件下以离心 10 min,抽取上清液,置于 -80 ℃冰箱中备用。Bcl-2、Bax 与 caspase-3 的 ELISA 试剂盒均购买自广州达安基因股份有限公司。所有操作过程严格按照试剂盒说明书进行。
- 1.7 疗效判定标准 治疗结束后比较 2 组视觉模拟(VAS)疼痛评分、Fugl-Meyer、Barthel 指数评分以及 Bcl-2、Bax 与 caspase-3 蛋白的表达变化。
- 1.8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料数据用($\bar{x} \pm s$)表示,采用非配对 t 检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。
- 2 结果
- 2.1 2 组患者在 VAS、Fugl-Meyer、Barthel 指数评分比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),治疗组优于对照组。见表 1。

表 1 2 组随访结束后 VAS、FMA、MBI 评分的对比($\bar{x} \pm s$)

组别	FMA		MBI		VAS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	44.1 ± 19.4	63.2 ± 24.9 ^{*△}	42.4 ± 18.0	69.7 ± 21.5 ^{*△}	5.42 ± 1.21	1.18 ± 0.88 ^{*△}
对照组	43.9 ± 19.9	50.1 ± 25.2 [*]	42.2 ± 18.7	55.1 ± 21.2 [*]	5.84 ± 1.04	3.54 ± 1.18 [*]
<i>P</i>	0.24	0.02	0.17	0.01	0.24	0.01

注:与治疗前比较^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 2 组血流动力学的变化情况比较(cm/s)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Vs	42.47 ± 7.68	52.11 ± 8.32 ^{*△}	41.75 ± 5.22	48.11 ± 7.31 [*]
Vd	17.29 ± 4.28	25.13 ± 6.1 ^{*△}	17.45 ± 4.03	21.31 ± 4.71 [*]
Vm	24.77 ± 4.28	36.82 ± 5.31 ^{*△}	25.13 ± 4.24	34.26 ± 5.52 [*]

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较[△] $P < 0.05$ 。

2.2 2 组血液流变学指标比较 2 组治疗后 Vs、Vd

及 Vd 均高于治疗前,而治疗组升高较对照组明显($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 对分子生物学指标进行检测 结果显示通窍化栓汤联合现代康复训练更可上调外周血 Bcl-2 浓度,下降 Bax、caspase-3 表达水平,与治疗组比较 $P < 0.05$ 。见下图 1 ~ 3。

3 讨论

缺血性脑卒中导致的肢体运动功能障碍属于中

医“痹证”“痿证”等范畴,病因与气虚血瘀、痰瘀阻络或肝肾阴虚关系密切。《灵枢·根结》一书中提到:“用药之要,在于知调,调阴与阳,精气乃光,合形于气,使神内藏”,提出中医药可通过调节气血、通畅经络而实现提高肢体活动能力的观点。在现代生理病理学研究发现,中药确可通过重新平衡脑卒中患者的功能状态,改善循环系统,促进代谢产物的排出,另一方面中药还可弹性避让和维持正常神经传导功能,使脑卒中后处于抑制状态的神经功能得以复苏^[3-6]。

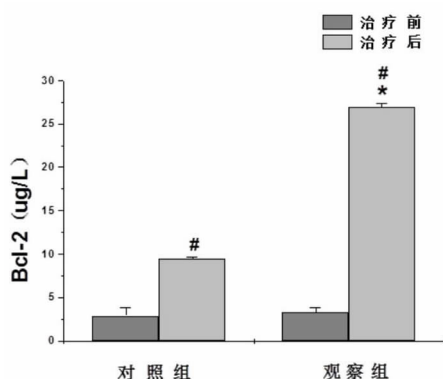


图1 2组 Bcl-2 比较

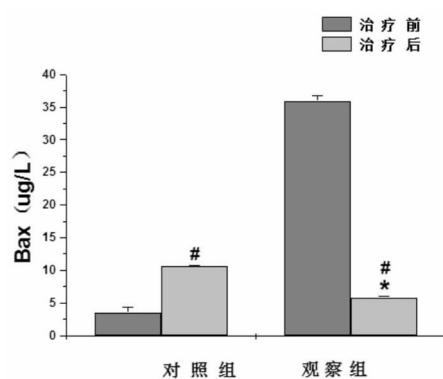


图2 2组 Bax 比较

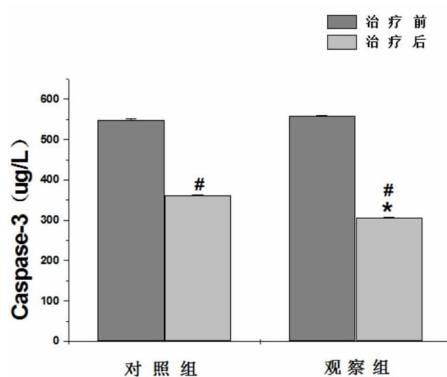


图3 2组 Caspase-3 比较

注:与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较# $P < 0.05$ 。

通窍化栓汤是贵阳中医学院第一附属医院朱广旗教授根据苗族地区治疗中风的经验,经自身长期

临床实践,形成治疗中风病有效的苗药组方。苗医药对本病主要以通气散血,祛除风毒为主,与中医治疗中风病的治法相一致。本方主治功能的核心是祛风,祛痰,祛瘀,组方论治合理,与中医辨证论治原则相一致。通窍化栓汤由大血藤(那嘎青)、见血飞(嘎龚布梭学嘎八)、血三七(加松略确)、水蛭(岗岭)、水菖蒲(加保翁)、天麻(洋芋有)、金毛狗脊(窝有加溜)组成,括号内为该药苗药名称。方中主药大血藤,为苗药“四大血”之一,其性为藤行通络、中空通气、色红入血,较少香味、味涩性敛,具有活血祛风、清热解毒、祛风除湿等作用。另外,有文献报道,大血藤还有直接扩张冠状动脉的作用,内含有木质素具有较强的抗氧化作用,多糖具有抗氧化,清除自由基作用^[7]。有研究表明,其具有镇静、耐缺氧、抗氧化、抗辐射、抗菌和抗癌作用^[8]。见血飞,亦为苗药“四大血”之一,具有祛风通络,散瘀定痛之效;其水提物对血管有直接扩张作用,抑制钙内流,具有钙拮抗剂之效^[9]。大血藤、见血飞两者同为君药。血三七为双子叶植物药菊科植物血当归的全草,具有活血消肿和止咳化痰的功效。近年来有研究显示,血三七可有效治疗脑动脉粥样硬化症^[10]血三七有效成分主要是酚酸类和黄酮。这些物质具有一定的抗氧化活性,又因动脉粥样硬化症与体内氧自由基密切相关,因此可以说血三七在治疗动脉粥样硬化等疾病方面的疗效可能与这些成分有关^[11]。另外血三七含有蒽醌衍生物有降脂,改善微循环,抗氧化、消除自由基,减轻脑水肿,降低颅内压等作用^[12]。中医历来有“介类潜阳”“虫类搜风”之说,认为虫类药有搜风通络之功效,本方中水蛭能破血,逐瘀,通经,临床运用水蛭防治脑出血和脑血栓形成,用于治疗脑中风、冠心病、糖尿病肾病等均有较好的效果。有研究表明:其具有抗凝、抗血栓形成作用^[13]。水蛭素具有抗血栓效应主要由于其可结合血浆中凝血酶,与此同时又可中和一类与纤维蛋白结合的凝血酶,故可抗栓。血三七、水蛭两者亦为臣药,两者何用散血破积力更著。水菖蒲具有化痰通窍,利湿健脾之功效。诸药合用共奏活血化瘀、祛风通络、化痰开窍之功。

本研究结果显示通窍化栓汤可明显改善缺血性脑卒中患者的血液流变学指标,这与方中活血药可改善血液循环的观点相吻合,说明该类型药物可改善血液的黏稠度、凝固性及细胞聚集性,具有理想的抗栓作用,此外,还可通过扩张外周血管,改善缺血脑组织局部血流,增加脑组织的供血量。在结果统

计后我们发现治疗组患者 VAS、Fugl-Meyer、Barthel 指数评分的改善程度均明显优于对照组,这说明通窍化栓汤可通过降低患者的字体疼痛而明显提高患者的生活质量。缺血性脑卒中发生时机体可产生多种毒素堆积,从而导致脑细胞的死亡,而 Bcl-2 可逆转此类病理过程,抑制脑细胞的凋亡。Bax 作为一类重要的促凋亡因子,其与 Bcl-2 共同调控细胞的正常凋亡过程,正常生理状态下,Bcl-2 及 Bax 浓度保持动态平衡,而这种动态评分在脑卒中发生时可被破坏,Bcl-2 与 Bax 的浓度变化直接影响脑细胞对凋亡的应答趋势。在进一步的作用机理研究中我们对治疗前后 Bcl-2、Bax 及 caspase-3 浓度进行检测,结果显示 2 组患者治疗后 Bcl-2 浓度均较治疗前升高,而 Bax、caspase-3 较治疗前升高,这说明经过一定手段的干预后缺血性脑卒中患者外周血 Bcl-2、Bax 及 caspase-3 蛋白水平的确发生了变化,而接受通窍化栓汤的治疗组患者变化的幅度明显大于对照组,这说明通窍化栓汤有明显的抑制脑细胞凋亡的效应,修复了受损的脑神经元细胞。caspase-3 因子亦与细胞凋亡关系密切,无活性是 caspase-3 存在于细胞质的正常模式,细胞凋亡早期 caspase-3 被激活,浓度明显升高,而在细胞凋亡的中期及晚期其水平则逐渐下降,caspase-3 在参与细胞凋亡环节中逐渐发生酶解作用,最终导致细胞凋亡,我们结果显示缺血性脑卒中患者经过治疗后 caspase-3 浓度均有所下降,这说明了临床干预措施可通过抑制 caspase-3 而抑制脑细胞的过度凋亡,而通窍化栓汤可进一步抑制脑细胞凋亡。可见,通窍化栓汤可明显改善缺血性脑卒中患者的日常生活能力,其作用机制可能于抑制脑细胞凋亡有关,我们认为通窍化栓汤可成为提高脑卒中后功能障碍的研究靶向。

参考文献

- [1] 陆征宇,董强. 脑缺血后神经血管保护机制和损伤机制研究进展[J]. 中华脑血管病杂志,2013,7(3):153-159.
- [2] 史佳,唐南淋. 穴位注射联合针刺治疗脑卒中后肩手综合征 35 例疗效观察[J]. 海南医学,2013,24(14):2145-2146.
- [3] 张金铃,郭莹,李瑞午,等. 针刺血清对缺血再灌注模型大鼠海马神经元钙超载的保护作用[J]. 中国针灸,2009,29(1):45-47.
- [4] 李扬帆. 针刺合雷火灸对中风后偏瘫肩痛疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2013,32(26):26-27.
- [5] Adamczyk A, Kakmierzak A, Czapski GA, et al. Alpha-synuclein induced cell death in mouse hippocampal (HT22) cells is mediated by nitric oxide dependent activation of caspase-3[J]. Febs-Lett, 2010, 584(15):3504-4508.
- [6] 张霞,高维娟. Caspase-3 与脑缺血再灌注后细胞凋亡相关性研究进展[J]. 承德医学院学报,2013,30(1):55-58.
- [7] 毛水春,顾谦群,崔承彬,等. 中药大血藤中酚类化学成分及其抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志,2004,14(6):326-330.
- [8] 倪士峰,傅承新,吴平. 大血藤化学成分及药学研究进展[J]. 中国野生植物资源,2004,23(4):8-10.
- [9] 任先达. 飞龙掌血水提物的扩血管作用及原理初探[J]. 暨南大学学报,2012,11(3):45-48.
- [10] YIN Z, PENG Z S, YANG C F. Clinical observation on efficacy of 42 patients with cerebral arteriosclerosis treated by compound Xueshan-qi Capsule[J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2016, 2(75):90.
- [11] 王海楼,任恒春,邹忠梅. 血三七抗氧化活性成分研究[J]. 中国药学杂志,2011,46(11):819-822.
- [12] 胡昌江,马烈,何学梅,等. 九制大黄蒽醌衍生物对动物高血脂及血流变学的影响[J]. 中成药,2011,23(11):35-38.
- [13] 周乐,赵文静,常惟智. 水蛭的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息,2012,29(1):132-133.
- [14] 修霞,聂海燕,韩红霞,等. 水蛭化学成分及其药理作用探讨综述[J]. 中国热带医学,2005,5(8):1733-1734.
- [15] 刘英,郭世杰,孙景辉,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠心肌细胞凋亡及凋亡蛋白 Bax、Bcl-2 表达的变化[J]. 临床儿科杂志,2009,27(12):1172-1176.
- [16] 萨丽波,李宇. 新生大鼠缺氧缺血性脑损伤时 Bcl-2 蛋白表达的研究[J]. 现代医药卫生,2008,24(4):475-476.
- [17] 刘新建,刘丽娜,温慧敏,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠海马区脑红蛋白、凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 的表达及其相关性[J]. 细胞与分子免疫学,2010,26(10):1040-1042.
- [18] Berna A, Braun A, Kraft R, et al. STIM2 regulates capacitive Ca^{2+} entry in neurons and plays a key role in hypoxic neuronal cell death[J]. Sci Signal, 2009, 2(93):67.

(2016-07-11 收稿 责任编辑:王明)