

地黄饮子加减方与化痰通络汤对 MCAO 大鼠神经功能的影响

吴相春* 王少卿[△] 唐璐 朱文浩[▲] 高颖

摘要 目的 观察地黄饮子加减方与化痰通络汤对大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠神经功能的影响。**方法** 40 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组[灌胃尼莫地平药液 12 mg/(kg·d)]、地黄饮子加减方组[灌胃地黄饮子加减方药液 7.9 g/(kg·d)]与化痰通络汤组[灌胃化痰通络汤药液 6.5 g/(kg·d)], 每组 8 只, 假手术组和模型组灌胃等量蒸馏水, 连续干预 7 天。建立 MCAO 大鼠模型, 分别在术后 3 h、6 h、1 d、6 d、7 d 进行神经功能评分, 采用放射免疫法检测干预后大鼠血浆促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、血清促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和血清皮质酮(cortisone, CORT)的水平, 免疫组织化学染色法检测大鼠脑组织基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达。**结果** 与假手术组比较, 模型组大鼠神经功能评分升高, CRH、ACTH 降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), CORT 及脑组织 MMP-9 表达升高($P < 0.01$)。与模型组比较, 地黄饮子加减方组和化痰通络汤组大鼠神经功能评分明显降低, CRH、ACTH 升高, CORT 及脑组织 MMP-9 表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与尼莫地平组比较, 地黄饮子加减方组血清 CORT 降低($P < 0.05$), 化痰通络汤组 MMP-9 表达降低($P < 0.01$)。**结论** 地黄饮子加减方与化痰通络汤均能明显改善 MCAO 模型大鼠的神经功能。其机制可能与地黄饮子加减方调节紊乱的 HPA 轴功能、化痰通络汤抑制大鼠 MMP-9 表达有关。

关键词 地黄饮子加减方; 化痰通络汤; 大脑中动脉栓塞; 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴; 基质金属蛋白酶-9

Effect of Modified Dihuang Yinzi Recipe and Huatan Tongluo Decoction on Neurological Function of MCAO Rats WU Xiang-chun, WANG Shao-qing, TANG Lu, ZHU Wen-hao, and GAO Ying Department of Neurology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Modified Dihuang Yinzi Recipe (MDYR) and Huatan Tongluo Decoction (HTD) on neurological function of middle cerebral artery occlusion (MCAO) model rats. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into 5 groups, i.e., the sham-operation group, the model group, the nimodipine (NMDP) group, the MDYR group, and the HTD group, 8 in each group. NMDP liquid was administered to rats in the NMDP group by gastrogavage at the daily dose of 12 mg/kg. MDYR liquid was administered to rats in the MDYR group by gastrogavage at the daily dose of 7.9 mg/kg. HTD liquid was administered to rats in the HTD group by gastrogavage at the daily dose of 6.5 mg/kg. Equal volume of distilled water as administered to rats in the sham-operation group and the model group by gastrogavage. All intervention lasted for 7 successive days. MCAO rat model was established. The Zea-longa neurology score was measured. Neurological function was scored at 3 and 6 h, day 1, 6, and 7, respectively. Levels of corticotropin releasing hormone (CRH) in plasma, adrenocorticotrophic hormone

基金项目:北京中医药大学研究基地建设项目(No. 2011-JDJS-04)

作者单位:北京中医药大学东直门医院神经内科(北京 100700)

通讯作者:高颖, Tel:010-84013209, E-mail:gaoying973@126.com

* 现在河北以岭医院(石家庄 050091)

[△] 现在首都医科大学附属北京天坛医院(北京 100050)

[▲] 现在山东省淄博市中医院(山东 255300)

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 11. 1352

(ACTH) and cortisone (CORT) in serum were detected using radioimmunoassay. The expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) in brain tissue was detected using immunohistochemical staining. Results Compared with the sham-operation group, the Zea-longa neurological score increased; levels of CRH and ACTH decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), expression levels of CORT and MMP-9 (in brain tissue) increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the Zea-longa neurological score obviously decreased, levels of CRH and ACTH increased, expression levels of CORT and MMP-9 (in brain tissue) decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in the MDYR group and the HTD group. Compared with the NMDP group, serum CORT decreased in the MDYR group ($P < 0.05$); MMP-9 expression level decreased in the HTD group ($P < 0.01$). Conclusions MDYR and HTD could obviously improve neurologic function of MCAO rats. Its mechanism might be related to MDYR regulating disordered HPA axis and HTD inhibiting MMP-9 expression.

KEYWORDS Modified Dihuang Yinzi Recipe; Huatan Tongluo Decoction; middle cerebral artery occlusion; hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis; matrix metalloproteinase-9

缺血性中风是严重威胁人类健康的疾病,近年来,我国缺血性中风发病率呈上升趋势,缺血性中风的防治成为医学研究的重要课题。既往研究地黄饮子加减方与化痰通络汤在缺血性中风治疗中均取得了较好疗效^[1-7]。本研究比较了地黄饮子加减方与化痰通络汤对大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠的干预作用,并对其机制进行探讨。

材料与方法

1 动物 健康清洁级雄性 SD 大鼠 40 只,10 周龄,体重 280 ~ 300 g,由北京华阜康生物科技有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2009-0007。饲养于北京东直门医院中医脑病研究室动物房,光照 12 h/日,温度 20 ~ 23 ℃,相对湿度 40% ~ 60%。正常饲料饮食,充足饮水。

2 药物 地黄饮子加减方(组成:熟附片 4 g 巴戟天 10 g 山萸肉 10 g 熟地 12 g 石斛 10 g 肉苁蓉 12 g 五味子 6 g 麦冬 15 g),由北京同仁堂参茸有限责任公司提供,依次用 10 倍量和 8 倍量的水煎煮 1 h,合并水煎液,用旋转蒸发仪浓缩,制成含生药为 0.79 g/mL 的药液备用。化痰通络汤方(组成:法半夏 9 g 生白术 10 g 天麻 10 g 丹参 15 g 三七 6 g 香附 10 g 酒大黄 5 g),由北京同仁堂参茸有限责任公司提供,制成含生药为 0.65 g/mL 的药液备用。尼莫地平片,30 mg/片,拜耳医药保健有限公司,批号:BJ08258,配制成 1.2 mg/mL 的药液备用。

3 试剂及仪器 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)放射免疫分析试剂盒、人

促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)放射免疫分析试剂盒、肾上腺皮质酮(cortisone, CORT)放射免疫分析试剂盒,由北京北方生物技术有限公司提供。SV 超敏两步法试剂盒、DAB 显色试剂盒、一抗兔抗大鼠基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9, 批号:2844710)由武汉博士德生物工程有限公司提供;MCAO 栓线(A4 级)由北京沙东生物技术有限公司提供。

4 分组及模型制备 40 只 SD 雄性大鼠按体重随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组、地黄饮子加减方组和化痰通络汤组,每组 8 只。模型组及给药组动物采用大脑中动脉线栓法制备 MCAO 动物模型,参照 Longa EZ 线栓法^[8]加以改良。假手术组不插入栓线,其余步骤同手术组。术后 3 h 采用 5 级 4 分法标准^[8]进行神经功能缺损程度评分,分值 ≥ 1 分判定造模成功。插线操作超过 15 min、术中出血多、麻醉过深呼吸不规律、术后 3 h 仍不能苏醒的动物不列入统计范围。在后续实验中补充剔除出组的动物,保证每组动物数。本次造模成功率为 97%。

5 干预方法 尼莫地平组灌胃尼莫地平药液 [10 mL/(kg · d), 12 mg/(kg · d)];地黄饮子加减方组灌胃地黄饮子加减方药液 [10 mL/(kg · d), 7.9 g/(kg · d)];化痰通络汤组灌胃化痰通络汤药液 [10 mL/(kg · d), 6.5 g/(kg · d)]。假手术组和模型组灌胃等量蒸馏水,连续干预 7 天。

6 检测指标及方法 于末次给药 1 h 后取材。

6.1 大鼠一般情况监测 检测动物体重、精神、活动情况、皮毛、尾色、大便等。计算各组动物体重下降百分比,体重下降百分比(%) = (造模当天体重 - 取材前体重)/造模当天体重 $\times 100\%$ 。

6.2 神经功能评分 分别在术后 3 h、6 h、1 d、6 d、7 d 进行神经功能评分,评分由两名实验人员共同观察记录,每只大鼠仅进行 1 次神经功能评分。实验在单盲条件下进行。

6.3 放免法检测血浆 CRH、血清 ACTH、CORT 含量 末次给药 1 h 后,经 3.5% 水合氯醛以 1 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠,由腹主动脉取血 6 mL,其中 3 mL 加入已预先加入 30 μ L EDTA 和 40 μ L 抑肽酶的试管中,4 $^{\circ}$ C,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,存放于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱备用;其余 3 mL 加入空白试管中,常温,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,存放于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱备用。放免法检测血浆 CRH、血清 ACTH、CORT 含量,由北京康源瑞德生物科技有限公司严格按照试剂盒说明书要求进行检测。

6.4 免疫组织化学染色法检测大鼠脑组织 MMP-9 表达 于末次给药 1 h,大鼠经 3.5% 水合氯醛以 1 mL/kg 腹腔注射麻醉后经 0.9% 盐水、4% 多聚甲醛灌注固定,灌注 30 min 后,取出脑组织固定于 4% 多聚甲醛中 24 h,石蜡包埋,连续切片,厚约 5 μ m。切片常规脱蜡、水化,抗原修复,滴加一抗,阴性对照片用 PBS 液代替一抗,SV 超敏两步法进行 MMP-9 蛋白免疫组织化学染色,DAB 显色,充分水洗,脱水、透明、中性树胶封片。MMP-9 免疫阳性反应为缺血区棕黄色深染,主要在内皮细胞表达,其次是在神经元和星形胶质细胞。高倍镜下($\times 400$)观察,每张切片随机选取 5 个不重叠视野拍照,采用 Image-ProPlus 6.0 图像分析软件进行图像分析,计算累积光密度值(IOD),取其平均值。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布,多个样本均数比较采用 One-Way ANOVA,多个样本均数间两两比较采用 LSD。方差不齐或不符合正态分布用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 模型组大鼠造模

3 ~ 6 h 可见大鼠偏瘫症状明显,前肢力弱,后肢拖拽,行走呈顺钟向追尾状,甚则向一侧倾倒;手术后 1 ~ 14 日自主活动明显减少,倦怠,拱背,蹇缩,拥挤在一起,精神萎靡,体毛枯疏、失去光泽,摄食量、饮水量明显减少,体重明显下降,腹部皮毛潮湿,肛周污染,稀便,舌质颜色由造模后的暗紫,逐渐变为淡紫。与模型组比较,尼莫地平组、地黄饮子加减方组与化痰通络汤组大鼠自主活动增加,舌色暗紫较轻,地黄饮子加减方组精神萎靡、倦怠症状改善明显。干预期间,模型组大鼠死亡 1 只,地黄饮子加减方组与化痰通络汤组均无大鼠死亡。与假手术组比较,模型组、地黄饮子加减方组和化痰通络汤组大鼠从造模后开始体重逐渐下降,至取材前可见各组大鼠明显消瘦,进食减少等,假手术组大鼠干预期间体重逐渐增加,与假手术组 [-17.4 ± 2.6 %] 比较,模型组大鼠体重下降百分比 [(32.5 ± 6.2) %] 明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,地黄饮子加减方组 [(25.7 ± 10.8) %]、尼莫地平组 [(30.0 ± 9.2) %]、化痰通络组 [(31.7 ± 3.2) %] 大鼠体重下降百分比差异无统计学意义($P > 0.05$)。三用药组之间比较差异无统计学意义。尼莫地平组与化痰通络汤组大鼠体重下降百分比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 各组各时间点大鼠神经功能评分比较(表 1) 与假手术组同期比较,模型组各时间点大鼠神经功能评分明显升高($P < 0.01$)。与模型组同期比较,各给药组 6、7 日神经功能评分降低($P < 0.05$)。

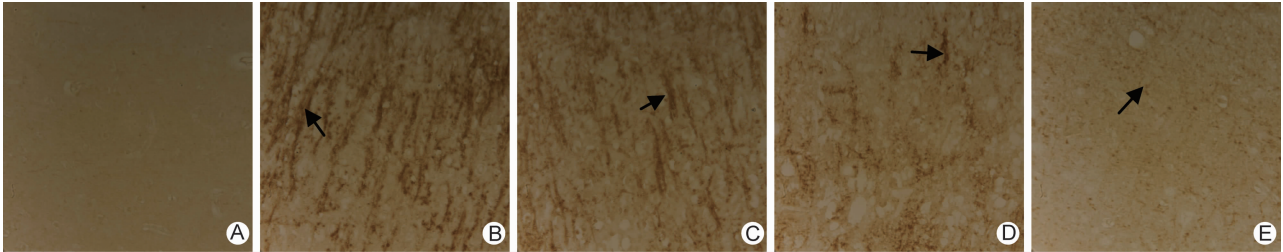
3 各组大鼠血浆 CRH、血清 ACTH、CORT 含量比较(表 2) 与假手术组比较,模型组大鼠血浆 CRH、血清 ACTH 降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),血清 CORT 升高($P < 0.01$)。与模型组比较,地黄饮子加减方组、化痰通络汤组大鼠血浆 CRH、血清 ACTH 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),血清 CORT 降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与尼莫地平组比较,地黄饮子加减方组血清 CORT 降低($P < 0.05$)。

4 各组大鼠脑组织 MMP-9 表达比较(图 1、2) 假手术组大鼠脑组织有少量 MMP-9 表达,与假手术组

表 1 各组各时间点大鼠神经功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	神经功能评分				
		3 h	6 h	1d	6d	7d
假手术	8	0.00 $\pm$ 0.00 **	0.00 $\pm$ 0.00 **	0.00 $\pm$ 0.00 **	0.00 $\pm$ 0.00 **	0.00 $\pm$ 0.00 **
模型	8	2.70 $\pm$ 0.48	2.00 $\pm$ 0.00	1.20 $\pm$ 0.63	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
尼莫地平	8	2.50 $\pm$ 0.52	1.92 $\pm$ 0.29	0.75 $\pm$ 0.45	0.75 $\pm$ 0.45 *	0.67 $\pm$ 0.49 *
地黄饮子加减方	8	2.55 $\pm$ 0.52	2.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.54 *	0.50 $\pm$ 0.54 *
化痰通络汤	8	2.58 $\pm$ 0.52	2.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.58 $\pm$ 0.52 *	0.55 $\pm$ 0.52 *

注:与模型组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$



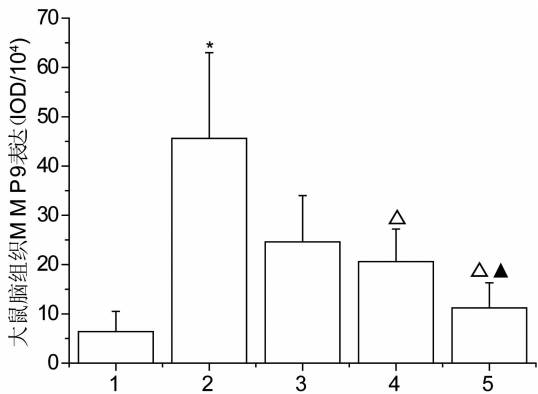
注:A 为假手术组;B 为模型组;C 为尼莫地平组;D 为地黄饮子加减方组;E 为化痰通络汤组;箭头表示阳性细胞表达

图 1 各组大鼠脑组织 MMP-9 表达 (×400)

表 2 各组大鼠血浆 CRH、血清 ACTH、CORT 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRH (pg/mL)	ACTH (pg/mL)	CORT (ng/mL)
假手术	8	19 ± 5 *	48 ± 15 **	49 ± 13 **
模型	8	13 ± 6	23 ± 11	67 ± 9
尼莫地平	8	17 ± 4	26 ± 19	63 ± 14
地黄饮子加减方	8	23 ± 7 **	38 ± 11 *	50 ± 12 **△
化痰通络汤	8	21 ± 5 **	29 ± 13	52 ± 15 *

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与尼莫地平组比较,△ $P < 0.05$



注:1 为假手术组;2 为模型组;3 为尼莫地平组;4 为地黄饮子加减方组;5 为化痰通络汤组;与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,△ $P < 0.01$;与尼莫地平组比较,▲ $P < 0.05$

图 2 各组大鼠脑组织 MMP-9 表达比较(IOD)

比较,模型组大鼠脑组织 MMP-9 表达升高($P < 0.01$)。与模型组比较,地黄饮子加减方组、化痰通络汤组大鼠脑组织 MMP-9 表达降低($P < 0.01$)。与尼莫地平组比较,化痰通络汤组 MMP-9 表达降低($P < 0.05$)。

讨 论

中医学认为正气亏虚是缺血性卒中急性期病机的始动因素和关键,扶正护脑法作为缺血性卒中急性期的基础治疗方法,其应用当贯穿病变始终,且越早越

好^[9]。清代医家王清任^[10]在其《医林改错》中言:“若元气一亏,经络自然空虚”、“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”年老体弱,或久病气血亏损,或劳倦内伤,元气耗伤,脑络失养。气虚则运血无力,血流不畅,而致脑络瘀滞不通。《素问·脉解篇》云:“内夺而厥,则为暗瘖,此肾虚也”^[11]。刘河间^[12]在《黄帝素问宣明论方·诸证门》云:“内夺而厥,舌暗不能言,二足废不为用,肾脉虚弱,……地黄饮子主之。”其以地黄饮子治疗暗瘖,创从肾论治中风病之先河。地黄饮子加减方是“扶正护脑”理论的代表方,以熟附片、巴戟天、肉苁蓉温壮肾阳;山萸肉、熟地补肾填精;石斛、五味子、麦冬滋补阴液;因采用其扶助正气之用,故去化痰作用的石菖蒲、远志、茯苓;全方阴阳互生,水火相济,扶助元气,扶正以“先安未受邪之地”,提高保护性因子水平,保护脑组织。扶正可使“正复邪自去”,祛除炎症因子等因素的损害,达到疾病康复的目的。地黄饮子加减方是北京中医药大学东直门医院治疗脑血管病的经验方,既往研究发现地黄饮子加减方能够通过纠正 MCAO 大鼠下丘脑—垂体—肾上腺皮质(hypothalamus-pituitary-adrenocortical, HPA)轴的紊乱状态、抑制脑组织细胞凋亡、提高脑组织热休克蛋白 70 表达等作用,发挥减轻脑损伤、改善预后的作用^[13-15]。随着现代人们生活方式的改变及饮食结构的调整,缺血性脑卒中的常见中医证候也发生了改变,痰从津凝,瘀从血滞,津血同源,痰瘀相关。正如唐容川^[16]在《血证论》言:“血积既久,亦能为痰水”、“须知痰水之壅皆由瘀血使然”。《诸病源候论·诸痰候》亦云:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”^[17]。《本草新编》又曰:“中风未有不戾于痰者也”^[18]。痰浊、瘀血既是病理产物,又是致病因素,二者之间相互影响,互为因果,互相转化,痰瘀互阻,壅滞脑络而发卒中。在缺血性脑卒中病理机制中,痰瘀互结作为核心影响因素,贯穿于脑卒中病发生、发展、变化的全过程。尽早使用豁痰祛瘀通络法阻止痰瘀对脑窍的损害,防止机体气血逆乱的发展,对脑梗死

的预后有良好的改善作用^[1]。中风病急性期以邪盛标实为主,“急则治其标”,治疗当以祛邪为主,使“邪去而正安”。化痰通络汤是北京中医药大学东直门医院脑病科经验方,方中药用半夏、白术健脾化湿;天麻平肝熄风;香附疏肝理气,调理气机,助脾运以化湿;丹参、三七活血化瘀;大黄通腹泻热凉血,以防腑实,又可涤除痰热积滞。化痰通络汤具有抑制血小板聚集,增强体内纤溶活性,缩短体外血栓长度,减轻血栓重量的作用^[2]。能明显改善缺血性中风急性期患者神经功能症状,显著改善神经功能缺损评分,提高自主生活水平,明显提高日常生活活动能力量表 Barthel 指数(BI 指数)^[3]。化痰通络汤可明显改善 MCAO 模型大鼠的神经功能和一般状态,其机制可能与抑制大鼠 ICAM-1 神经炎症标志物、MMP-9 脑组织损伤标志物的表达有关^[19]。化痰通络汤治疗中风病,可明显降低患者神经功能缺损评分,提高临床疗效^[4,5]。化痰通络汤能上调炎症抑制因子外周血细胞信号转导抑制因子-3,下调促炎因子 TNF- α 水平,减轻脑缺血继发的炎症损伤^[6]。化痰通络方可降低神经功能缺损评分,改善急性脑梗死患者神经功能缺损程度,显著提高急性脑梗死患者血清脑源性神经营养因子及神经生长因子水平,从而对受伤的脑组织起保护作用^[7]。

本研究比较了地黄饮子加减方和化痰通络汤对 MCAO 模型大鼠的作用,与尼莫地平比较,结果显示三者均能改善 MCAO 模型大鼠神经功能,地黄饮子组大鼠舌色淡紫、精神萎靡、倦怠等中医临床症状改善,体重有增加趋势。化痰通络组 MCAO 大鼠血瘀症状改善较明显,精神、体重无明显变化,可能与模型大鼠正处在急性期,治疗观察时间较短有关。尼莫地平组虚证及血瘀证改善均不明显。提示地黄饮子加减方对虚证改善优于化痰通络汤,而化痰通络汤对血瘀改善优于地黄饮子加减方,且具有减轻体重作用。

HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分,正常情况下垂体分泌 ACTH 一方面受到下丘脑 CRH 的促进性影响,另一方面又受到血浆糖皮质激素水平的负反馈影响,以维持 HPA 轴活动的相对稳定水平。生理性的昼夜节律,保证 HPA 轴的活动与整个机体活动的节律相协调;与此同时,该轴的活动受到体内各种应激性刺激(包括精神刺激、手术、创伤、低血糖、致热源等)的作用而发生改变,在应激刺激下 HPA 轴活动增强,对机体起防御保护作用^[20]。其过度长期的激活对机体造成损害,HPA 轴激活与卒中关系密切,糖皮质激素浓度增高与较差的卒中结局有关^[21]。HPA 轴功能紊乱是脑血管病、2 型糖尿病及脑卒中的又一

危险因素^[22]。HPA 轴的变化在脑缺血中起着重要的作用,会加剧长期预后^[23]。细胞因子可能影响 HPA 轴,脑梗死患者 IL-6 与 COR 相关,在卒中早期存在 HPA 轴调节异常^[24]。本研究结果显示地黄饮子加减方与化痰通络汤均可调节 MCAO 模型大鼠紊乱的 HPA 轴功能,以地黄饮子加减方作用更为明显,而尼莫地平对 HPA 轴的调节作用不明显。

基质金属蛋白酶为细胞外基质分解蛋白酶,MMP-9 是其家族中的主要成员。研究表明缺血性脑卒中后基质金属蛋白酶,尤其是 MMP-9 明显增加,引起血脑屏障的损伤,进一步增加出血性转换并发的危险,导致更加恶化的临床结局^[25]。缺血性脑组织 MMP-9 高表达与兴奋性毒性、神经元损害、凋亡,血脑屏障损伤引起的脑水肿、出血性转换等各种并发症有关。组织纤溶酶原激活剂的应用是唯一被美国 FDA 认可用于缺血性脑卒中的药物,但其不利作用为发病超过 3 h,激活 MMP-9,破坏血脑屏障,缺血性脑卒中可从 tPA 与 MMP-9 抑制剂的联合应用中获益^[26]。MMP-9 与金属蛋白酶组织抑制剂比值的失衡能预测缺血性脑卒中患者 rtPA 溶栓治疗后出血性转换,从而提出 MMPs 抑制剂的应用能够抵消 rtPA 溶栓而引起出血的并发症的设想^[27]。本研究结果显示尼莫地平、地黄饮子加减方和化痰通络汤均可降低脑组织 MMP-9 表达,以化痰通络汤作用更为明显。

本研究结果表明地黄饮子加减方和化痰通络汤均可改善 MCAO 模型大鼠神经功能评分,改善中医证候,但其作用机制不同,地黄饮子加减方优势在于调节大鼠紊乱的 HPA 轴功能,而化痰通络汤的优势在于抑制 MCAO 大鼠脑组织 MMP-9 脑组织损伤标志物的表达,详细机制有待于进一步深入研究。MCAO 大鼠中医证候属肾虚血瘀,痰瘀阻络^[28]。补肾化痰通络法合用是否能进一步提高疗效,亦值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] 张娟,鲍远程,谢道俊,等. 缺血性脑卒中患者痰瘀证与神经功能缺损的相关性[J]. 安徽中医学院学报, 2012, 31(2): 11-13.
- [2] 张云岭,王永炎,齐治家. 运用化痰通络汤、化痰通腑汤治疗中风中经证的临床及实验研究[J]. 中国中医急症, 1995, 4(2): 55-57.
- [3] 谭凤,侯伯南. 化痰通络汤对缺血性中风急性期患者神经功能及日常生活活动能力影响[J]. 中医药导报, 2013, 19(5): 69-70.
- [4] 杨之源,黄平林,徐彩弟. 化痰通络汤治疗中风病痰瘀阻络证临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(5): 30-31.

- [5] 孟占鹏. 化痰通络汤治疗风痰瘀阻型缺血性中风 30 例[J]. 河南中医, 2013, 33(11): 1888-1889.
- [6] 方美凤, 谭峰, 张妍, 等. 化痰通络颗粒对脑梗死患者外周血细胞因子信号转导抑制因子-3 及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(11): 1142-1145.
- [7] 王娜, 黄瑛. 化痰通络方对急性脑梗死患者血清脑源性神经营养因子及神经生长因子水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(6): 486-489.
- [8] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniotomy in rats[J]. Stroke, 1989, 21(20): 84-91.
- [9] 张根明, 孙塑伦, 高颖. 扶正护脑法在缺血性中风急性期治疗中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(6): 8-10.
- [10] (清)王清任著. 穆俊霞, 张文平校注. 医林改错[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 36, 46.
- [11] 黄帝内经·素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 183.
- [12] (金元)刘河间, 张子和, 李东垣, 朱丹溪著. 叶川, 建一编纂. 金元四大医学家名著集成[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 44.
- [13] 唐璐, 孙塑伦, 高颖, 等. 地黄饮子加减方对 MCAO 模型大鼠血浆 HPA 轴及脑组织 HSP70 表达的干预效应研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(7): 481-484.
- [14] 唐璐, 孙塑伦, 高颖, 等. 地黄饮子加减方对 MCAO 模型大鼠血清 HPA 轴及其脑组织细胞凋亡表达的干预效应研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 8-11.
- [15] 唐璐, 孙塑伦, 高颖, 等. 地黄饮子加减方对 MCAO 模型大鼠 HPA 轴影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(3): 273-275.
- [16] (清)唐容川著. 血证论[M]. 上海: 上海人民出版社, 1977: 88, 102.
- [17] (隋)巢元方著. 高文柱, 沈澍农校注. 诸病源候论[M]. 北京: 华夏出版社, 2008: 149.
- [18] (清)陈士铎著. 柳璇, 宋白杨校注. 本草新编[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 193.
- [19] 吴相春, 王少卿, 唐璐, 等. 化痰通络汤对 MCAO 大鼠脑组织 ICAM-1、MMP9 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2964-2966.
- [20] 谢启文主编. 现代神经内分泌学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 224.
- [21] Stuller KA, Jarrett B, DeVries AC. Stress and social isolation increase vulnerability to stroke[J]. Exp Neurol, 2012, 233(1): 33-39.
- [22] Rosmond R, Björntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke[J]. J Intern Med, 2000, 247(2): 188-197.
- [23] Radak D, Resanovic I, Isenovic ER. Changes in hypothalamus-pituitary-adrenal axis following transient ischemic attack[J]. Angiology, 2013, 65(8): 723-732.
- [24] Johansson A, Olsson T, Carlberg B, et al. Hypercortisolism after stroke partly cytokine mediated? [J]. J Neurol Sci, 1997, 147(1): 43-47.
- [25] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke [J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 56.
- [26] Chaturvedi M, Kaczmarek L. MMP-9 Inhibition: a therapeutic strategy in ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol, 2014, 49: 563-573.
- [27] Piccardi B, Palumbo V, Nesi M, et al. Unbalanced metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases ratios predict hemorrhagic transformation of lesion in ischemic stroke patients treated with thrombolysis: results from the Magic study[J]. Front Neurol, 2015, 6: 121.
- [28] 吴相春, 王少卿, 唐璐, 等. MCAO 模型大鼠中医证候研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(6): 734-736.
(收稿: 2014-04-03 修回: 2016-08-06)