

# 血府逐瘀汤治疗气虚血瘀证急性脑梗死疗效观察及其促血管新生的机制探讨

王彦平, 张保朝, 温昌明

南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

**[摘要]** 目的: 探讨血府逐瘀汤治疗气虚血瘀证急性脑梗死 (ACI) 的临床疗效及其促血管新生的机制。方法: 将 142 例患者随机分为观察组和对照组各 71 例, 对照组给予常规西医治疗, 观察组在对照组基础上加用血府逐瘀汤治疗; 观察 2 组患者临床疗效和不良反应状况, 使用改良爱丁堡-斯堪的那维亚脑卒中评分量表 (MESSS) 检测治疗前后患者神经功能受损状况, ELISA 法检测患者血管生成素-2 (Ang-2)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血清诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 及基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。结果: 总有效率观察组为 87.32%, 对照组为 60.56%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组血清 Ang-2、MMP-9 含量较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), VEGF、HIF-1 $\alpha$  含量较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组上述指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后对照组血清 MMP-9 含量较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), Ang-2、VEGF、HIF-1 $\alpha$  含量较治疗前降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组 MESSS 评分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组 MESSS 评分下降较对照组更显著 ( $P < 0.05$ )。结论: 血府逐瘀汤治疗 ACI 可改善患者神经功能, 恢复脑血流, 加速血管新生, 其机制可能通过调节 Ang-2、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、MMP-9 水平有关。

**[关键词]** 急性脑梗死; 血管新生; 神经功能; 血府逐瘀汤

**[中图分类号]** R743.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0092-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.028

## Clinical Observation of Xuefu Zhuyu Tang for Acute Cerebral Infarction with Qi-deficiency and Blood-stasis Syndrome and Exploration on Its Mechanism of Promoting Angiogenesis

WANG Yanping, ZHANG Baochao, WEN Changming

**Abstract:** Objective: To explore the clinical effect of Xuefu Zhuyu tang for acute cerebral infarction (ACI) with qi-deficiency and blood-stasis syndrome and its mechanism of promoting angiogenesis. **Methods:** Divided 142 cases of patients into the observation group and the control group randomly, 71 cases in each group. The control group was given the routine western medicine therapy, while the observation group additionally received Xuefu Zhuyu tang. Observed the clinical effect and adverse reactions in both groups, detected the status of impaired nerve function via the modified Edinburgh-Scandinavia stroke scale (MESSS) in both groups before and after treatment, and measured the contents of angiogenin-2 (Ang-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) of patients in both groups via ELISA method. **Results:** The total effective rate was 87.32% in the observation group and 60.56% in the control group, difference being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the contents of Ang-2 and MMP-9 in the both groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the contents of VEGF and HIF-1 $\alpha$  were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); each index above in the observation group was improved more significantly than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the content of MMP-9 in serum of the control group was higher than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the contents of Ang-2, VEGF and HIF-1 $\alpha$  were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, scores of MESSS in both groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores of MESSS in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Xuefu Zhuyu tang can improve the nerve function of patients with ACI, recover the cerebral blood flow and accelerate angiogenesis, and

**[收稿日期]** 2018-05-29

**[作者简介]** 王彦平 (1979-), 男, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。

its mechanism may be related to regulating the levels of Ang-2, VEGF, HIF-1 $\alpha$  and MMP-9.

**Keywords:** Acute cerebral infarction; Xuefu Zhuyu tang; Angiogenesis; Nerve function

脑梗死也称为缺血性脑血管疾病(cerebrovascular disease, CVD),为临床常见疾病,约占临床脑血管疾病的75%左右<sup>[1]</sup>。患者脑缺血以后,其脑组织缺氧、缺血会造成神经细胞坏死、变性及凋亡,进而引发机体神经功能损伤<sup>[2]</sup>。脑血管新生可使缺血区周边组织灌注显著改善,降低血流量不充足而造成脑受损。因此,临床对脑缺血患者常用加速血管新生疗法。血府逐瘀汤在治疗中风偏瘫、急性中风等疾病使用率比较高,同时对缺血性中风治疗效果理想且安全<sup>[3-4]</sup>。因此,笔者通过观察血府逐瘀汤对气虚血瘀证急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)患者促血管新生机制影响,为临床治疗本病提供一些借鉴。

## 1 临床资料

**1.1 纳入标准** ①西医诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》<sup>[5]</sup>中相关ACI诊断准则,且经MRI或者颅脑CT确诊;

②中医证型依据《中风病诊疗评定准则》<sup>[6]</sup>内气虚血瘀证诊断。

**1.2 排除标准** ①合并痴呆、精神疾病者;②发病24h内出现大面积脑梗死或者脑疝,生命体征不稳定者;③影像学检测有出血灶或者梗死灶是陈旧性者;④合并严重肾、心、肝及肺等功能不健全者。

**1.3 一般资料** 选取2014年12月—2017年12月间在本院接受治疗气虚血瘀证ACI患者142例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各71例。观察组男51例,女20例;平均病程(4.57 $\pm$ 1.90)天;平均年龄(60.01 $\pm$ 6.28)岁, BMI 23.01 $\pm$ 2.87。对照组男53例,女18例;平均病程(4.62 $\pm$ 1.85)天;平均年龄(59.52 $\pm$ 6.17)岁; BMI 22.95 $\pm$ 2.81。2组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 依据《急性缺血性卒中前期处理指南》<sup>[7]</sup>对患者进行对症支持、改善循环及营养神经等常规西医治疗。

**2.2 观察组** 在对照组治疗的基础上加用血府逐瘀汤。处方:生地黄、牛膝、当归、红花各20g,枳壳、赤芍、桃仁各10g,柴胡、桔梗、川芎各15g,甘草5g。每天1剂,加清水煎至400mL,分早晚服用。

2组患者均连续治疗2周。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①观察患者临床疗效和不良反应情况。②采用改良爱丁堡-斯基的那维亚脑卒中评分量表(MESSS)<sup>[8]</sup>评定治疗前后患者神经功能受损状况,得分越高说明患者神经受损越严重。③治疗前1天和治疗后1天采用ELISA法检测患者血管生成素-2(Ang-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、血清诱导

因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)含量;试剂盒均购自武汉博美生物公司,具体操作步骤依据试剂盒说明书进行。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 依据《中国急性缺血性卒中诊治指南2010版的制定及解读》<sup>[9]</sup>中关于MESSS评分评价患者疗效。基本痊愈:病残程度0级,MESSS评分降低90%以上;显效:病残程度为1至3级,MESSS评分降低45%以上;有效:患者MESSS评分降低20%以上;无效:患者病情没有任何好转或者加重。总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。总有效率观察组为87.32%,对照组为60.56%,2组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	无效	有效	显效	基本痊愈	总有效率(%)
观察组	71	9(12.68)	36(50.70)	18(25.35)	8(11.27)	87.32
对照组	71	28(39.44)	29(40.85)	14(19.71)	0	60.56
$\chi^2$ 值						10.804
P						<0.05

**4.3 2组治疗前后血清Ang-2、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 及MMP-9含量比较** 见表2。治疗后观察组血清Ang-2、MMP-9含量较治疗前升高( $P<0.05$ ),VEGF、HIF-1 $\alpha$ 含量较治疗前降低( $P<0.05$ );且观察组上述指标改善优于对照组( $P<0.05$ )。治疗后对照组血清MMP-9含量较治疗前升高( $P<0.05$ ),Ang-2、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 含量较治疗前降低( $P<0.05$ )。

表2 2组治疗前后血清Ang-2、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 及MMP-9含量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	Ang-2(ng/L)	VEGF(ng/L)	HIF-1 $\alpha$ (pg/L)	MMP-9(ng/L)
观察组	71	治疗前	32.04 $\pm$ 4.72	418.27 $\pm$ 50.03	76.63 $\pm$ 10.82	149.06 $\pm$ 38.19
		治疗后	35.81 $\pm$ 5.03 <sup>①②</sup>	359.15 $\pm$ 40.06 <sup>①②</sup>	12.01 $\pm$ 4.27 <sup>①②</sup>	181.42 $\pm$ 40.26 <sup>①②</sup>
对照组	71	治疗前	31.91 $\pm$ 4.63	417.26 $\pm$ 50.42	78.53 $\pm$ 10.71	150.26 $\pm$ 37.92
		治疗后	28.17 $\pm$ 5.10 <sup>①</sup>	380.28 $\pm$ 40.62 <sup>①</sup>	29.06 $\pm$ 4.15 <sup>①</sup>	196.42 $\pm$ 40.08 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

**4.4 2组MESSS评分比较** 见表3。治疗后2组MESSS评分均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组MESSS评分下降较对照组更显著( $P<0.05$ )。

表3 2组MESSS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	n	时间	MESSS
观察组	71	治疗前	10.93 ± 3.28
		治疗后	6.21 ± 2.78 <sup>②</sup>
对照组	71	治疗前	10.75 ± 3.42
		治疗后	8.19 ± 2.63 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 不良反应 治疗过程中2组患者均未发生明显不良反应。

## 5 讨论

ACI为患者动脉粥样硬化等因素导致局部的动脉管堵塞或者狭窄, 脑部血液供给发生障碍, 因缺氧、缺血而死亡<sup>[10]</sup>。急性梗死灶区内新生血管能够使缺血区周边组织灌注显著改善, 进而降低患者脑受损程度, 使梗死体积变小, 神经机构得以重塑。随着对中医药研究的不断深入, 中医学活血化瘀法及“生脉”法等都能够加速脑缺血组织区血管新生<sup>[11]</sup>。《血证论》认为生新与祛瘀可同时进行, 生新能祛瘀, 祛瘀能生新, 两者联系紧密, 不能偏废。中医学理论中将血管新生称作生肌、生血及生脉, 且“脉络和血管疾病”有同一性; 中医学“脉”的解剖结构与现代医学血管有一致; 而现在医学内微循环、微血管和小血管与中医学“络”有一致; 中医学认为, 对脑梗死治疗的关键是活血通络, 进而加速新生毛细血管, 建立侧支循环, 起到保护脑组织的作用<sup>[12-13]</sup>。

血府逐瘀汤源自《医林改错》, 方中桃仁、红花破血行滞、活血祛瘀, 为君药。牛膝引血下行、通经化瘀; 川芎、赤芍活血化瘀, 三者共为方中臣药; 生地黄、当归活血养血, 祛瘀血且不伤阴; 桔梗可载药上行, 枳壳可降气理气, 两者一升一降; 柴胡可疏肝解郁, 共为佐药。甘草可调和诸药。全方共奏行气止痛、活血化瘀功效。

现代医学认为, HIF-1 $\alpha$ 是氧依赖性的转录因子, 一般状况下其半衰期较短且易降解, 但组织缺氧时候会变稳定且由细胞质移到细胞核内, 加速红细胞增殖。HIF-1 $\alpha$ 还参加增殖基因、调节糖代谢、细胞存活及血管新生等, HIF-1 $\alpha$ 上调可使机体组织供氧改善, 加速组织的能量代谢。本次观察显示, 治疗后观察组患者HIF-1 $\alpha$ 含量显著降低, 说明血府逐瘀汤可使患者缺氧、缺血状况得到改善。VEGF是加速血管新生因子, ACI前期血清VEGF含量升高会使血脑屏障的通透性增大, 加速缺血组织内炎症反应程度, 而在ACI后期则能够使患者神经功能受损得到改善, 梗死面积缩小, 对神经细胞凋亡抑制, 进而产生微血管<sup>[14-15]</sup>。本次观察结果显示, 治疗后观察组患者VEGF含量降低, 说明血府逐瘀汤经过使VEGF含量下调来抑制患者体内炎症反应程度, 并减轻其脑水肿。MMP-9在患者发病机制内有双重介导影响, 一方面在组织修复期内对血管重建与再生有愈合影响; 另一方面, 可瓦解患者血脑屏障, 加速神经细胞死亡并导致脑卒中以后出血。在患者发病前期

MMP-9降解细胞外基质, 加重患者梗死, 引发脑水肿, 在患病后期对血管重建与新生产生影响。Ang-2为代表性加速血管新生抑制, 在稳定、成熟血管内皮中表达量比较低, 而在未成熟或者损伤血管内皮中表达量较高。在机体缺氧、缺血前期, 此因子和VEGF联合将原来血管的稳定及平衡性打破, 进而起到加速内皮细胞增殖、迁移影响<sup>[16]</sup>。本次观察结果显示, 治疗后观察组患者血清MMP-9、Ang-2含量升高, 说明血府逐瘀汤可恢复患者脑血流、加速血管新生。

综上所述, 血府逐瘀汤可使ACI患者神经功能改善, 恢复脑血流, 加速血管新生, 其机制可能通过调节Ang-2、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、MMP-9水平有关。

## [参考文献]

- [1] 许晓玲, 蔡飞, 林凡, 等. 血府逐瘀汤促血管新生中EphB4/ephrinB2信号通路的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 362-364.
- [2] 张瑞杰. 血府逐瘀汤加减对急性脑梗死患者神经功能及VEGF、血栓素B<sub>2</sub>、6-酮-前列腺素F<sub>1 $\alpha$</sub> 水平的影响[J]. 世界中医药, 2016, 9(6): 1791-1792.
- [3] 徐文莉, 钱川, 陈占军. 血府逐瘀汤对急性脑梗死病人CGRP、ET-1、S100- $\beta$ 和GFAP的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(23): 2737-2741.
- [4] Li C, Wang X, Jian Z, et al. Tongxinluo Enhances Neurogenesis and Angiogenesis in Peri-Infarct Area and Subventricular Zone and Promotes Functional Recovery after Focal Cerebral Ischemic Infarction in Hypertensive Rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 3(2): 590-595.
- [5] 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.
- [6] 国家中药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.
- [7] 曲东锋, 陈兴洲, 李宏建, 等. 缺血性卒中患者的早期处理指南——美国卒中委员会科学声明[J]. 国际脑血管病杂志, 2003, 11(5): 323-339.
- [8] 胡万保, 罗祖明, 商慧芳. 卒中4种评定量表的效度、信度及可操作性检验[J]. 中国组织工程研究, 2002, 6(19): 2846-2847.
- [9] 刘鸣, 张苏明, 郝子龙. 中国急性缺血性卒中诊治指南2010版的制定及解读[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(6): 369-374.
- [10] 骆高明. 丁苯酞联合常规抗凝、抗氧化治疗对急性脑梗

- 死患者神经功能、血管新生及自由基生成的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 2(1): 109-112.
- [11] Yang BR, Cheung KK, Zhou X, et al. Amelioration of acute myocardial infarction by saponins from flower buds of *Panax notoginseng* via pro-angiogenesis and anti-apoptosis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 18(12): 50-58.
- [12] 冯容, 刘启华, 陈永斌, 等. 龙蛭汤促气虚血瘀证急性脑梗死大鼠血管新生的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 1084-1087.
- [13] 路芳, 莫林宏, 王奕. 探索学习环境对脑梗死模型大鼠神经功能改善作用的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 637-640.
- [14] 王建平, 鲁争芳, 付晓杰, 等. 脑梗死后室管膜下区 ChAT+ 神经元促进梗死周围区血管新生[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 880-884.
- [15] Shindo T, Ito K, Ogata T, et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Enhances Angiogenesis and Ameliorates Left Ventricular Dysfunction in a Mouse Model of Acute Myocardial Infarction[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2016, 17(9): 1220-1229.
- [16] 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, 5(2): 153-158.

(责任编辑: 冯天保)

## 复元活血汤联合常规西药治疗强直性脊柱炎临床研究

王雨雨, 杨海平, 陈亚学, 霍奇山, 杨博, 陈建明

酒泉市第二人民医院, 甘肃 酒泉 735000

**[摘要]** 目的: 观察复元活血汤联合常规西药治疗强直性脊柱炎(AS)的临床疗效及对患者炎症因子、凝血功能的影响。方法: 选取在本院治疗的 AS 患者 126 例, 按照随机数字表法分成对照组和治疗组各 63 例。对照组口服柳氮磺吡啶结肠溶胶囊和尼美舒利片治疗, 治疗组在上述基础上加服复元活血汤。观察治疗效果及不良反应发生情况, 检测患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-17 (IL-17)、C-反应蛋白 (CRP)、D-二聚体 (D-D)、血小板 (BPC)、纤维蛋白原 (FIB) 含量及活化凝血酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、部分凝血酶时间 (PT)。结果: 治疗组总有效率 90.48%, 对照组总有效率 71.43%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、ESR、IL-17 含量均较治疗前及对照组降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 IL-4、IL-10 含量均较治疗前及对照组升高 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组血清 D-D、BPC 及 FIB 含量均较治疗前及对照组降低 ( $P < 0.05$ )。2 组 PT、TT、APTT 组内治疗前后及治疗后组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗过程中, 2 组均未发生和药物有关的不良反应。结论: 复元活血汤联合常规西药治疗 AS 疗效显著, 可有效降低患者的血清炎症因子含量, 调节凝血相关指标, 促进康复。

**[关键词]** 强直性脊柱炎 (AS); 中西医结合疗法; 复元活血汤; 炎症因子; 凝血功能

**[中图分类号]** R593.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0095-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.029

## Clinical Study on Fuyuan Huoxue Tang Combined with Routine Western Medicine for Ankylosing Spondylitis

WANG Yuyu, YANG Haiping, CHEN Yaxue, HUO Qishan, YANG Bo, CHEN Jianming

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect of Fuyuan Huoxue tang combined with routine western medicine in treating ankylosing spondylitis(AS) and its effect on inflammatory factors and the coagulation function of patients. **Methods:** A total of 126 cases of patients with AS treated in our hospital were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, 63 cases in each group. The control group received oral administration of

**[收稿日期]** 2018-06-20

**[作者简介]** 王雨雨 (1973-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗退行性脊柱疾病。