

扎里奴思方对脑梗死患者血管内皮功能的影响

刘会贤, 周凌, 王季春, 刘敬霞

吴忠市人民医院, 宁夏 吴忠 751100

[摘要] 目的: 检测急性脑梗死患者使用扎里奴思方前后颈动脉内中膜厚度 (IMT)、血管内皮依赖性舒张功能 (FMD)、血清一氧化氮 (NO) 和血管内皮素-1 (ET-1) 含量, 观察扎里奴思方对急性脑梗死血管内皮功能的影响并阐明其作用机制。方法: 选择动脉粥样硬化性脑梗死患者 120 例, 随机分为 2 组各 60 例, 2 组均常规予以内科基础治疗, 药物组加用扎里奴思方, 每天 1 剂。运用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评价用药前及用药 12 周后患者神经功能缺损程度; 彩色超声诊断仪测定 IMT; 计算反应性充血后 FMD; 硝酸还原酶法测定血清 NO 水平; 放免法测定血浆 ET-1 水平。结果: 与治疗前比较, 治疗后 2 组 NIHSS 评分均显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 与对照组比较, 药物组患者 NIHSS 评分明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后 2 组 NO、FMD 水平均明显升高, ET-1、IMT 水平明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 与对照组治疗后比较, 药物组 NO、FMD 水平均明显升高, ET-1、IMT 水平均显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 扎里奴思方治疗脑梗死疗效肯定, 其作用机制可能与改善血管内皮功能有关。

[关键词] 急性脑梗死; 扎里奴思方; 内中膜厚度 (IMT); 血管内皮依赖性舒张功能 (FMD); 一氧化氮 (NO); 内皮素-1 (ET-1)

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 12-0072-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.12.021

Zhali Nusi Prescription Has Effect on Vascular Endothelial Function in Patients with Cerebral Infarction

LIU Huixian, ZHOU Ling, WANG Jichun, LIU Jingxia

Abstract: Objective: To detect intima-media thickness(IMT) in carotid, endothelium-dependent dilation function (FMD), and the content of nitric oxide(NO) in serum and vascular endothelin-1(ET-1) in patients with acute cerebral infarction before and after they were given Zhali Nusi prescription, and observed the effect of Zhali Nusi prescription on the vascular endothelial function of acute cerebral infarction and elaborated its mechanism. **Methods:** Selected 120 patients with atherosclerotic cerebral infarction and randomly divided them into two groups, 60 cases in each group. The two groups were routinely given basic treatment of internal medicine. The drug group additionally received Zhali Nusi prescription, one dose per day. Evaluated the degree of neurologic function deficits by using national institutes of health stroke scale(NIHSS) before and 12 weeks after administration of drugs; detected IMT by applying color ultrasonic diagnostic apparatus; calculated FMD after reactive hyperemia; determined the level of NO in serum by nitrate reductase assay; measured the level of ET-1 in plasma by radioimmunoassay. **Results:** Compared with that before treatment, the NIHSS scores of the two groups after treatment were significantly decreased, difference being significant($P < 0.01$); compared with that in the control group, the NIHSS scores of patients in the drug group were evidently decreased, difference being significant($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of NO and FMD in the two groups were obviously increased after treatment, and the levels of ET-1 and IMT were clearly decreased, differences being significant($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with those in the control group after treatment, the levels of NO and FMD in the drug group were significantly increased, and the levels of ET-1 and IMT were markedly decreased, difference being significant($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The application of Zhali Nusi prescription has definite effect in treating cerebral infarction. Its mechanism may be related to the action of improving vascular endothelial function.

Keywords: Acute cerebral infarction; Zhali Nusi prescription; Intima-media thickness (IMT); Endothelium-dependent vasodilation function(FMD); Nitric oxide(NO); Endothelin-1(ET-1)

[收稿日期] 2018-07-27

[基金项目] 宁夏高等教育科研项目 (NGY2015087)

[作者简介] 刘会贤 (1987-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中医药防治脑血管疾病的临床研究。

[通信作者] 刘敬霞, E-mail: ljx199566@163.com.

缺血性脑卒中发生发展的直接原因是动脉粥样硬化^[1], 动脉粥样硬化发生发展的病理基础为血管内皮功能损伤, 致使胆固醇、糖蛋白及甘油三酯沉积, 平滑肌增殖, 粥样斑块脆性增加与破裂, 从而导致血管痉挛, 血栓形成^[2]。因此, 研究如何保护血管内皮功能, 改善梗死后神经功能缺损, 改善患者生活质量具有重要的意义。既往研究发现, 扎里奴思方可以通过扩张血管、降低血管阻力、增加脑血流量, 减轻梗死后炎症反应, 促进骨髓间充质干细胞由血管向脑内迁徙等^[3-5]多方面作用而发挥脑保护作用, 而其是否对血管内皮功能具有保护作用暂无相关报道, 本研究旨在探讨扎里奴思方对脑梗死患者血管内皮功能的保护作用。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断标准: 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]中急性脑梗死诊断标准, 并经头颅 CT 或核磁共振检查确诊。中医诊断标准: 参照《中医内科常见病诊疗指南》^[7]中风的诊断标准。

1.2 纳入标准 符合上述诊断标准及辨证标准者, 经头颅 CT 或 MRI 检查确诊脑梗死; 年龄 40~80 岁; 发病 4 周以内; 神经功能缺损程度美国卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[8]≥5 分; 神志清楚, 病情稳定, 签署知情同意书者。

1.3 剔除标准 短暂性脑缺血发作; 经 CT 或核磁共振证实脑出血或蛛网膜下腔出血; 经临床检查、检验发现由肿瘤、外伤、血液系统疾病等引起的脑卒中患者; 同时合并有严重肝、肾功能损伤, 造血系统、内分泌系统严重疾病及骨关节病的患者; 精神障碍或严重痴呆不能积极配合的患者; 既往有卒中病史同时遗留有后遗症者。

1.4 一般资料 观察病例为 2016 年 1 月—2017 年 12 月就诊于宁夏医科大学附属回医中医医院及吴忠市人民医院的急性脑梗死患者, 共 120 例, 按照随机数字表法将所有患者分为 2 组各 60 例。药物组男 35 例, 女 25 例; 平均年龄(64±8)岁。对照组男 33 例, 女 27 例; 平均年龄(63±7)岁。2 组一般资料经统计学处理, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]予以西医基础治疗。超早期(<4.5 h)溶栓治疗; 急性期(4.5~14 天)抗血栓治疗: 包括阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板; 他汀类药调脂、稳定斑块; 依达拉奉清除氧自由基, 根据病情酌情加用降糖药、降压药。

2.2 药物组 在对照组治疗方案的基础上加用扎里奴思方, 处方: 干祖伐(怀牛膝)24 g, 鳊肭脐(海狗肾)、阿夫忒蒙(菟丝子)、伯思八牙(水龙骨)、石菖蒲、兀沙吉(乳香)、木里叶(没药)、法式刺撒里荣(当归)、撒法郎(西红花)、法里公(小茴香)、安息香各 12 g, 肉桂 6 g, 牡丹皮 9 g, 芦荟 5 g, 上药煎汤 400 mL, 分 2 次饭后温服, 每天 1 剂。中药制备由宁夏医科大学附属回医中医医院制剂室加工。

2 组均治疗 12 周评价疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①神经功能评分: 分别于治疗前、治疗 12 周后应用 NIHSS 对 2 组患者的神经功能进行评分, 评分越高, 表示神经功能缺损程度越严重。②颈动脉超声检测: 颈动脉内中膜厚度(IMT)值的检测利用彩色超声诊断仪进行, 彩超探头频率为 7.5~10.0 MHz, 以舒张末期颈总动脉交叉处近端 1 cm 处后壁为检查部位, 重复测量 3 次取平均值作为 IMT 值。按照 Celermajer 等^[9]提供的方法: 患者取仰卧位, 于其肘上 2~15 cm 处探测肱动脉, 取纵切面测量其内径值作为 D_0 , 而后行反应性充血试验, 将血压计袖带束缚于前臂, 充气加压至 280 mmHg, 持续加压 5 min 后放气, 于放气后 60~90 s 内检测肱动脉内径 D_1 , 血管内皮依赖性舒张功能(FMD)以相对于基础内径的百分率来表示, 即 $FMD = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。正常范围为 10%~20%。③血清学指标检测: 2 组患者分别于治疗前、治疗 12 周后空腹抽取静脉血, 使用全自动血液生化分析仪(日立 3500)检测 2 组患者治疗前、治疗 12 周后血管内皮功能相关指标水平变化: 放免法检测患者血浆内皮素(ET-1)水平、硝酸还原酶法检测患者血清一氧化氮(NO)水平。

3.2 统计学方法 所有数据均利用 SPSS17.0 统计学软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 对数据进行正态分布检验, 符合正态分布者采用单因素方差分析, 其中组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, $P<0.05$, $P<0.01$ 均为差异具有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后 NIHSS 评分情况比较 见表 1。与治疗前比较, 治疗后 2 组 NIHSS 评分均降低, 差异均有统计学意义($P<0.01$); 与对照组治疗后比较, 药物组患者 NIHSS 评分降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	治疗前	治疗后
药物组	60	22.68±3.06	9.84±3.86 ^{①②}
对照组	60	23.08±4.25	12.87±4.21 ^①

与本组治疗前比较, ① $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P<0.05$

4.2 2 组治疗前后血清 NO 及 ET-1 含量比较 见表 2。与治疗前比较, 治疗后 2 组 NO 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$); ET-1 水平明显降低, 差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$); 与对照组治疗后比较, 药物组 NO 水平较高, ET-1 水平较低, 差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

4.3 2 组治疗前后血清 IMT 及 FMD 含量比较 见表 3。与治疗前比较, 治疗后 2 组 IMT 均明显减低, 差异均有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$); FMD 均明显升高, 差异均有统计学意义

义($P < 0.01$, $P < 0.05$); 与对照组比较, 药物组治疗后 IMT 明显降低, 药物组治疗后 FMD 显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后血清 NO 及 ET-1 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1($\mu\text{g/L}$)
药物组	60	治疗前	43.21 ± 4.56	120.23 ± 11.26
		治疗后	62.27 ± 3.18 ^{①④}	84.18 ± 9.56 ^{①③}
对照组	60	治疗前	42.34 ± 3.58	121.15 ± 9.86
		治疗后	53.87 ± 5.16 ^②	101.28 ± 8.97 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$, ② $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.01$, ④ $P < 0.05$

表3 2组治疗前后血清 IMT 及 FMD 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IMT(mm)	FMD(%)
药物组	60	治疗前	1.47 ± 0.11	5.47 ± 1.02
		治疗后	1.03 ± 0.16 ^{①③}	10.18 ± 2.56 ^{①③}
对照组	60	治疗前	1.46 ± 0.09	5.36 ± 1.05
		治疗后	1.18 ± 0.23 ^②	7.68 ± 1.47 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$, ② $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

5 讨论

脑梗死具有高发病、致残率高和复发率高的特点, 给患者及家属带来思想上和经济上的负担, 因此, 研究预防脑梗死及其复发具有重要意义。研究认为, 脑梗死发生机制是在动脉粥样硬化基础上发生的局部脑组织缺血坏死, 因此认为干预动脉粥样硬化进展对预防脑梗死复发具有重要的意义。内皮细胞是人体大血管壁的第一道屏障, 在动脉粥样硬化病变的发生过程中具有重要的意义, 血管内皮细胞可以分泌 NO、ET-1 等活性物质, 这些物质相互作用维持血管舒缩功能。其中 NO 可以引起血管舒张, 它发挥作用的机制主要是通过影响内皮素的分泌、拮抗内皮素的生物学效应而起到维持血管张力的作用^[10]; ET-1 广泛存在于血管内皮、组织及细胞中, 是强有力的血管收缩物质, 其主要作用在于维持基础血管的张力与血管系统的稳态性, 其分泌增多可引起血管的收缩与损伤, 是与血管损伤有关疾病的共同致病因素。因此, 降低 ET-1 水平, 升高 NO 水平对改善脑梗死预后具有重要的意义。

无创检测外周血管扩张与收缩能力的方法主要包括检测 IMT 和 FMD, 上述两种方法以其准确性、简便性及可重复性已经得到了业界的广泛认可。IMT 增厚是早期动脉粥样硬化的标志性反应, 它可以作为反映全身动脉粥样硬化程度监测的指标^[11-12], 研究发现, IMT 与急性脑梗死发病有密切相关^[13]。FMD 是目前最常用和有效的检测内皮功能的无创方法, 研究认为, FMD 与脑血管危险因素密切相关^[14]。因此认为降低 IMT 值、升高 FMD 值对预防与改善脑梗死预后具有重要的意义。

扎里奴思方出自《回回药方》, 原文载: “此方治口眼歪斜痰胜, 弱病净其浑身、厚浊风痰, 开窍, 治频频淋下, 半身不遂, 脑病头疼用”^[15]。本实验用方由原方减去一些峻下猛药加减后得出。方中安息香、茴香芳香开窍、避秽化浊, 海狗肾、怀牛膝、菟丝子、肉桂补肾纳气、填精益髓, 乳香、没药、当归、西红花活血通络、祛瘀生新, 石菖蒲、水龙骨醒神开窍、安神养心, 牡丹皮、芦荟清热凉血, 全方共用有芳香开窍、补肾益髓、活血化痰之功。课题组既往的研究发现, 扎里奴思方可以通过促进脑缺血损伤后神经功能恢复、减轻梗死后炎症反应, 促进骨髓干细胞向脑内迁徙等机制从而发挥脑保护作用, 可用于中风病各期治疗^[4-6]。而其是否可以通过保护血管内皮功能而发挥脑保护作用有待进一步研究。

本研究结果显示, 扎里奴思方加减治疗 12 周后患者神经功能缺损 NIHSS 评分均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 扎里奴思方治疗 12 周后患者血清 ET-1 降低, NO 升高, IMT 降低, FDM 升高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。提示扎里奴思方可以通过降低 ET-1 水平、升高 NO 水平、减小颈动脉内膜中层厚度、降低动脉硬化水平来发挥血管内皮保护功能, 从而改善急性脑梗死患者临床疗效, 提高生活质量, 改善预后。

[参考文献]

- [1] Ferranti de S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: A review of risk prediction and interventions [J]. Clinica Chimica Acta, 2002, 317(1): 1-15.
- [2] Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation[J]. CircRes, 2001, 89(9): 763-771.
- [3] 刘抒雯, 刘敬霞, 刘超, 等. 扎里奴思方对气虚血瘀型脑缺血再灌注大鼠宏观表征、血液流变学及神经细胞凋亡相关机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 138-145.
- [4] 顾玉宝, 刘敬霞, 刘超, 等. 回药扎里奴思方加减对痰瘀互结型急性脑梗死患者炎症因子的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1304-1307.
- [5] 任非非, 刘敬霞. 回医香药的应用在治疗缺血性脑损伤方面的优势与思考[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 159-162.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 7.
- [8] Dunning K. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS[M]. New York: Springer, 2011: 1714-1715.
- [9] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-

- invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340: 1111-1115.
- [10] 徐红格, 冷玉萍. 益气养阴活血法对 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者糖代谢指标、血管内皮功能及神经功能缺损的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(15): 1637-1639.
- [11] 王梅波, 张海宁, 金涛, 等. 脑梗死患者急性期情感障碍与认知功能障碍发生率及其相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(4): 336-340.
- [12] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版 barthel 指数的信度与效度研究[J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 219-221.
- [13] 邓远琼, 刘伯胜, 邓远琪, 等. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J]. 中国全科医学, 2013, 16(9B): 3057-3061.
- [14] Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 2000, 149(2): 403-411.
- [15] 宋岷. 回回药方考释[M]. 北京: 中华书局出版社, 2001: 165.

(责任编辑: 刘淑婷)

中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病肺气肿表型 39 例临床观察

牛建旭¹, 王忠太²

1. 甘谷县人民医院, 甘肃 甘谷 741200; 2. 甘肃省康复中心医院, 甘肃 兰州 730015

[摘要] 目的: 观察人参补肺饮联合西医疗法治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 肺气肿表型的临床疗效。方法: 将 78 例患者按随机数字表法分为 2 组各 39 例。对照组给予异丙托溴铵气雾剂喷雾吸入、茶碱缓释片口服。治疗组在对照组基础上加用人参补肺饮。均治疗 16 周。治疗前后进行 COPD 患者自我评估测试问卷 (CAT)、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 和肺肾气阴两虚证评分, 进行肺功能检查, 并进行气流受限的程度肺功能评估。结果: 经秩和检验, 治疗组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后肺功能分级提示治疗组患者气流受限严重程度轻于对照组, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 1s 用力呼气容积 (FEV₁)、FEV₁%较治疗前有所升高 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 FEV₁、FEV₁%均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 2 组 SGRQ 量表呼吸症状、活动能力和疾病影响 3 个维度和 SGRQ 总分均下降 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组 SGRQ 量表各个维度评分和总分均低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 加用人参补肺饮的中西医结合疗法可以减轻肺气肿表型 COPD 的临床症状和气流受限严重程度, 改善肺功能, 提高患者的生活质量, 综合疗效显著。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD); 肺肾气阴两虚证; 人参补肺饮; 肺气肿表型

[中图分类号] R563.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 12-0075-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.12.022

Clinical Observation on 39 Cases of Integrated Chinese and Western Medicine for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Emphysema Phenotype

NIU Jianxu, WANG Zhongtai

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Renshen Bufe drink combined with western medicine therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with emphysema phenotype. Methods: Divided 78 cases of patients into two groups randomly, 39 cases in each group. The control group received the inhalation of ipratropium bromide aerosol and the oral administration of theophylline sustained release tablets, while the treatment group additionally received Renshen Bufe drink. The treatment for both groups lasted for 16 weeks. Before and after treatment, scored COPD assessment test (CAT),

[收稿日期] 2018-05-11

[作者简介] 牛建旭 (1971-), 男, 副主任医师, 主要从事中西医结合呼吸内科临床工作。