

● 文献综述 ●

补阳还五汤治疗缺血性脑卒中的研究进展

刘体勤, 陈燕, 张天彬, 莫雪妮

(广西中医药大学, 广西 南宁, 530001)

[关键词] 缺血性脑卒中; 补阳还五汤; 综述; 学术性

[中图分类号] R277.731 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.09.064

缺血性脑卒中是常见的脑血管疾病,是由于脑组织供血不足而出现脑细胞缺血、缺氧性改变,临床表现主要以神经功能损害为主^[1],约占全部脑卒中的70%^[2]。目前西医对缺血性脑卒中主要从抗栓溶栓、抗血小板活性、抗凝降纤、清除氧自由基等方面进行治疗。中医学认为气虚血瘀是本病重要的发病机制,《医林改错·论抽风不是风》云:“元气既虚,必不能达于血管,血虚无气,必停留而瘀”,提出了“气虚血瘀”^[3]学说。以气虚血瘀立论的补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》,是治疗脑卒中的常用方剂,其主要药物组成为黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花,方中重用补气药和少量活血药,气旺血行以治本,祛瘀通络以治标,共奏补气、活血、通络之功。现将补阳还五汤治疗缺血性脑卒中的研究进展综述如下。

1 病因病机

脑卒中在中医中称之为“中风”,有关中风的记载始见于《内经》,对于中风亦有“仆击”“大厥”“薄厥”的称谓^[4]。其病因病机不断完善和发展,战国至隋唐时期,医家多主张“外风学说”,以“内虚邪中”立论;宋金元时期重视“内风”,但并未完全摒弃“外风”说^[5];晚清及民国时期病因上强调“肝风内动、肝阳上亢”,病机有“风火痰气上扰,冲激脑经”“血逆上扰,冲激脑经”学说^[6];迄今认为“风、火、痰、气、瘀、虚”为其主要病因^[7]。《医林改错·气血合脉说》指出:“无论外感内伤,要知初病伤人何物,不能伤脏腑,不能伤筋骨,不能伤皮肉,所伤者无非气血”。宋祖荣等^[8]在气血理论基础上证实“气虚血瘀”是缺血性中风发病的主要病因病机。

2 实验研究

2.1 增加血管内皮生长因子阳性细胞数量 血管内皮生长因子(VEGF)是血管特异性生长因子,能特异性地作用于血管内皮细胞,诱导血管生成,在血管发生和血管形成过程中起重要作用^[9]。VEGF在损伤的脑内能促进神经血管单元的重构和脑修复^[10]。卢永康等^[11]探讨补阳还五汤对中风后遗症气虚血瘀型大鼠模型VEGF表达的影响,治疗组在造模成功后连续给予不同剂量的补阳还五汤15d,结果发现补阳还五汤能显著增加实验大鼠脑VEGF阳性细胞数量,从

而发挥抗脑缺血损伤作用。

2.2 抑制神经细胞凋亡 神经细胞凋亡是脑缺血疾病造成神经系统损伤的重要机制。丁彩娟等^[12]通过动物研究表明,补阳还五汤能抑制脑细胞凋亡、抗自由基损伤,对脑缺血损伤有保护作用。刘敬霞等^[13]通过大鼠实验证实补阳还五汤通过下调促凋亡基因Fas/FasL及Caspase-3表达,从而减少脑缺血神经细胞凋亡,保护脑功能。钟芳芳等^[14]通过小鼠实验表明补阳还五汤与依达拉奉联用可促进凋亡抑制基因survivin的表达和抑制凋亡诱导基因caspase-3的表达,从而抑制神经细胞凋亡,保护脑组织。

2.3 抗感染 炎症反应在脑缺血中作用明显,脑缺血后产生大量细胞因子引起炎症反应,导致脑损伤。潘琳娜等^[15]运用小鼠模型进行实验,结果显示补阳还五汤对气虚血瘀证氧糖剥夺小鼠脑片有保护作用,其保护机制与激动TLR3下游TRIF-IFN β 信号通路,进而增加抗炎因子分泌及减少致炎因子产生有关。汤轶波等^[16]对局灶性脑缺血损伤大鼠进行实验,结果表明脑缺血后,ANG-II的表达增加从而加重脑缺血,而服用补阳还五汤干预后,实验大鼠脑组织中ANG-II表达降低,减轻了脑损伤。张林等^[17]对局灶性脑缺血大鼠模型给予不同剂量黄芪组成的补阳还五汤,结果发现,补阳还五汤通过升高脑缺血后血清抗炎因子IL-10含量,从而抑制体内IL-1和IL-6的产生,下调IL-6协同IL-1的炎症反应,降低脑缺血损伤,且以黄芪用量为180g时疗效最佳。

2.4 抑制基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶是一类促炎蛋白酶,并可能参与脑缺血后的继发性损伤,破坏血脑屏障,导致脑水肿的发生^[18]。饶晓等^[19]采用永久性脑缺血大鼠模型,造模成功24h后给予补阳还五汤干预6d,结果发现补阳还五汤能降低MMP-9、MMP-2、VEGF、vWF水平,有保护血脑屏障、减少脑梗死范围的作用。张运克等^[20]实验结果表明,补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞可与TIMP-1协同作用,从而抑制因MMP-2、MMP-9所致的细胞外基质降解,达到修复血脑屏障的目的及防治因脑缺血而致脑水肿的形成。

2.5 下调血小板膜糖蛋白 血小板膜糖蛋白发生异常变化时,可导致血栓形成。缺血性脑卒中血小板活化是血栓形成的重要病理基础,主要通过血小板膜糖蛋白来实现^[21]。黄志恩等^[22]为了探讨补阳还五汤对急性脑缺血大鼠血清CD63和CD62P因子表达的影响,将100只实验大鼠随机均分为假手术组和模型组,氯吡格雷组,补阳还五汤高、低剂量组,给药14d。结果显示补阳还五汤能下调血小板表面的血清中游离的CD63和CD62P的表达,减轻急性脑缺血模型大鼠的神经功能损害、降低脑梗死面积,且量效关系明显。朱永坤等^[23]实验研究证实补阳还五汤能降低CD40L含量,从而改善大鼠脑组织形态、减轻脑缺血组织损伤。

2.6 降低细胞毒性 兴奋性氨基酸是中枢神经系统的兴奋性递质,主要有谷氨酸、天门冬氨酸。在缺血性脑损伤时,对中枢神经系统有明显神经毒性作用,即兴奋性毒性作用^[24]。耿小茵等^[25]发现沙土鼠脑缺血15min,脑组织Glu、Asp含量升高,而予以补阳还五汤治疗后可降低脑组织Glu含量,减轻脑缺血损伤。邱吕军等^[26]认为大鼠脑缺血30~120min时脑脊液中后Asp、Glu含量差异显著,补阳还五汤能使大脑纹状体内的Glu含量显著减低,减轻脑缺血性损伤。

3 临床研究

3.1 急性期 王恒等^[27]将96例急性脑梗死证属气虚血瘀型患者分为对照组40例和治疗组56例。2组均予以急性脑梗死常规基础治疗及中药补阳还五汤,治疗组在此基础上加用疏血通注射液静脉滴注。结果显示2组治疗均有效,证明气虚血瘀型急性脑梗死患者采用疏血通注射液联合补阳还五汤治疗临床疗效较好。王磊等^[28]将120例气虚血瘀型脑梗死急性期患者分为对照组60例(常规西医治疗)、治疗组60例(常规西医治疗及补阳还五汤加減治疗)。结果表明在西医常规治疗的基础上服用补阳还五汤加減能明显降低脑梗死急性期神经功能缺损,提高气虚血瘀型脑梗死急性期患者临床疗效。

3.2 恢复期 袁磊等^[29]将60例缺血性中风恢复期证属气虚血瘀型患者随机均分为实验组和对照组,2组均采用西医常规治疗,治疗组加用补阳还五汤,疗程均为4周,结果证实补阳还五汤能提高患者的临床疗效,降低其复发率,其机制可能与降低血脂、Hey水平有关。赵阳阳^[30]将72例气虚血瘀型缺血性脑中风康复期患者随机分为2组,对照组运用常规西药+康复运动训练治疗,治疗组在此基础上加用补阳还五汤加味(生黄芪、当归、赤芍、地龙、鸡血藤、桃仁、红花、川芎、杜仲、桂枝、川牛膝、桑枝、川续断)治疗,均治疗6个疗程(180d)。结果显示2组治疗均有效,且治疗组疗效优于对照组($P<0.05$),证实于常规西药治疗及康复运动治疗基础上加用补阳还五汤加味,能使患者血小板聚集率显著降低,从而有效减少脑部梗死范围、提高总有效率。刘晓宇^[31]临床研究结果证明补阳还五汤具有补气活血、标本兼顾的作用,能显著改善脑梗死恢复期患者血液流变状态。

3.3 后遗症期 叶玉霞^[32]将74例气虚血瘀型中风后遗症患者随机分为对照组36例(予以维脑路通片治疗)及观察

组38例(予以中药补阳还五汤加味治疗),结果显示治疗总有效率对照组与观察组分别为75.0%、94.7%,2组差异有统计学意义($P<0.05$),证实运用中药补阳还五汤加味治疗可有效减轻患者神经功能缺损程度,临床疗效显著。

4 小结

综上,补阳还五汤对脑卒中证属气虚血瘀型患者不论是急性期、恢复期及后遗症期均疗效显著,但目前的研究还存在一些问题,如治疗机制还不够明确、观察的指标不一、大部分研究均采用小样本方式,可信度不够高等,期待以后研究中多采取大样本及多中心模式,多进行前瞻性研究。脑卒中患者经治疗后大多遗留不同程度后遗症,如脑卒中后认知和精神障碍、肢体偏瘫、吞咽障碍、语言功能障碍等,给家庭和社会带来了严重的负担,这就需要患者高度重视,早发现、早治疗,临床医师在辨证论治基础上加用补阳还五汤,发挥中医药多成分、多靶点、多效应的优势,可提高疾病疗效,减轻后遗症。

参考文献

- [1] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947.
- [2] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. Int J Stroke, 2011, 6(4): 355-361.
- [3] 蒋燕.《医林改错》瘀血病证的初步探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(3): 152-155, 164.
- [4] 吴勉华, 王新月. 中医内科学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 287.
- [5] 王雅茹, 胡建鹏, 王键, 等. 中风病因病机理论的形成与发展[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(3): 303-306.
- [6] 谢菁, 谷浩荣, 贾春华. 基于认知的“中风病”病因病机概念隐喻研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(5): 2100-2104.
- [7] 张久亮, 李英姿, 杨海英, 等. 脑卒中的中医传统病机分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 107-110.
- [8] 宋祖荣, 胡建鹏. 中医气血理论在缺血性中风病中的运用探讨[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1178-1177.
- [9] 杨冀萍, 刘新峰. 血管内皮生长因子治疗性血管生成作用与缺血性脑血管病[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(7): 1354-1359.
- [10] 潘之光, 毛颖, 孙凤艳. 血管内皮生长因子促损伤脑内神经血管单元的重构[J]. 生理学报, 2017, 69(1): 96-108.
- [11] 卢永康, 彭康, 张家杰, 等. 补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠模型血管内皮生长因子表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 37(11): 1756-1758.
- [12] 丁彩娟, 江勤, 王鑫, 等. 补阳还五汤有效部位对动物全脑缺血损伤的保护作用及抗氧化与凋亡机制[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 2-7.
- [13] 刘敬霞, 李建生, 俞维, 等. 星蒺承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠细胞凋亡Fas/FasL和Caspase-3调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 187-191.

近 5 年中医治疗缺血性中风后遗症的研究进展

胡洒洒¹, 姚宝农²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西壮族自治区钦州市中医院, 广西 钦州, 535000)

[关键词] 缺血性中风后遗症; 中医药疗法; 综述, 学术性

[中图分类号] R277. 733 [文献标识码] A DOI: 10. 16808/j. cnki. issn1003 - 7705. 2019. 09. 065

根据《中国脑卒中防治报告 2015》数据显示, 脑卒中已成为我国第一位死亡原因, 缺血性脑卒中占 70%, 年复发率高达 17. 7%^[1]。其发病率、致残率、复发率、病死率均居高不下, 给社会和家庭带来巨大的痛苦。缺血性脑卒中又称缺血性中风, 是指各种原因导致局部脑组织区域血液供应障碍, 出现脑组织缺血缺氧性病变坏死, 从而产生相应的神经功能缺损表现。中风发病 6 个月后, 遗留半身不遂、口眼歪斜、言语障碍等后遗症, 通常将这段时期称为中风后遗症期。中风后遗症严重影响患者生存质量, 在此期的康复治疗尤为重要。大量临床实践证明, 运用中医辨证施治能起到较为理想的治疗效果。现将近 5 年来中医药治疗缺血性

中风后遗症的研究进展综述如下。

1 病因病机

《金匱要略》有云: “夫风之为病, 当半身不遂……脉微而数, 中风使然。”王孝理等^[2]认为中风是在气候骤变, 外邪侵袭, 七情过极, 饮食不节, 劳倦内伤, 用力过度等诱因作用下, 机体正气不足, 脏腑功能失调, 导致气血上逆, 侵犯脑络, 脑脉痹阻而发病。胡龙涛等^[3]指出痰湿、血瘀、毒浊等阻滞脉络, 导致脉络闭塞则为缺血性中风。包可^[4]认为外界致病因素相互作用可酿生内毒, 毒邪上犯, 易损伤脑脉。王雅茹等^[5]总结中风之发生在本为阴阳偏胜, 气血逆乱, 风、火、痰、气、虚、瘀为标, 此六因互相影响, 内外因相合为

第一作者: 胡洒洒, 女, 2016 级硕士研究生, 研究方向: 中风的中医治疗、康复与预防

通讯作者: 姚宝农, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中风的中医治疗、康复与预防, E-mail: 13607779919@qq. com

- [14] 钟芳芳, 吴承龙, 孙新芳, 等. 补阳还五汤联合依达拉奉对脑缺血后细胞凋亡及 survivin 和 caspase-3 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(10): 1103 - 1107.
- [15] 潘琳娜, 樊萍, 杨旸, 等. 补阳还五汤对气虚血瘀证小鼠脑片氧糖剥夺损伤的保护作用及作用机制[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11): 2601 - 2604.
- [16] 汤轶波, 刘振权, 饶晓, 等. 补阳还五汤对缺血性脑损伤大鼠脑组织 ANG-Ⅱ 和血清 ET-Ⅰ 水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 161 - 163.
- [17] 张林, 孙宏伟, 马贤德, 等. 不同黄芪剂量的补阳还五汤对局灶性缺血大鼠血清 IL-1, IL-6, IL-10 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 62 - 64.
- [18] 郑桂芝, 梁汝庆, 孙冰, 等. 补阳还五汤对不同危险因素脑梗死患者血清 MMP-9 含量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 198 - 200.
- [19] 饶晓, 汤轶波, 潘彦舒, 等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血损伤血脑屏障的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(6): 49 - 52.
- [20] 张运克, 宋军营, 张振强. 补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞对大鼠中动脉闭塞再灌注治疗的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(50): 8120 - 8125.
- [21] 付璐, 王朝辉. CD62p 在诊断急性脑梗死疾病中的作用[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(5): 714 - 717.
- [22] 黄志恩, 李茹冰, 姚晖, 等. 补阳还五汤对急性缺血性大鼠血清 CD63 和 CD62P 因子表达的影响[J]. 中成药, 2016, 38(4): 735 - 740.
- [23] 朱永坤, 黄志恩, 潘春予, 等. 补阳还五汤对脑缺血模型大鼠血清中 CD40 和 CD40L 含量的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3479 - 3482.
- [24] 赵刚, 李树清. 兴奋性氨基酸毒性对缺血性脑损伤[J]. 国外医学: 脑血管病分册, 2004, 12(6): 426 - 429.
- [25] 耿小茵, 赖真, 邓常青, 等. 补阳还五汤对鼠脑缺血再灌注后脑组织兴奋性氨基酸的作用[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(2): 125 - 127.
- [26] 邱吕军, 杨洁红, 张宇燕, 等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤的脑脊液中兴奋性氨基酸的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2063 - 2065.
- [27] 王恒, 施志琴, 张汉新, 等. 疏血通注射液联合补阳还五汤治疗急性脑梗死(气虚血瘀型) 56 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 194 - 196.
- [28] 王磊, 肖丁. 补阳还五汤治疗气虚血瘀型脑梗死急性期 60 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(6): 105 - 107.
- [29] 袁磊, 杨进平, 闻瑛, 等. 补阳还五汤治疗缺血性中风恢复期(气虚血瘀) 的临床疗效及对 Hcy 影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 195 - 197.
- [30] 赵阳阳. 补阳还五汤加味干预气虚血瘀型缺血性脑中风康复的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 483 - 486.
- [31] 刘晓宇. 补阳还五汤加味联合丹红注射液对脑梗塞恢复期偏瘫患者血液流变学的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1421 - 1424.
- [32] 叶玉霞. 补阳还五汤加味用于气虚血瘀型中风后遗症中的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2015, 13(17): 24 - 25.

(收稿日期: 2018 - 10 - 07)