

基于 Nrf2-ARE 通路探讨黄芪桂枝五物汤对急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤的保护效应与机制[△]

郭新年^{1*}, 口锁堂¹, 刘帮健²(1. 上海市第六人民医院针推伤科, 上海 201306; 2. 上海市第六人民医院神经内科, 上海 201306)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1190-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.008



摘要 目的:基于核因子-E2 相关因子 2(Nrf2)-抗氧化反应元件(ARE)通路,探讨黄芪桂枝五物汤对急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤的保护效应与机制。方法:选择 2020—2021 年于该院治疗的急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤患者 96 例,根据随机数字表法分组,48 例患者为常规西医组(西医基础治疗),48 例患者为中医治疗组(西医基础治疗+黄芪桂枝五物汤)。治疗前后,检测两组患者 ARE、Nrf2、NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)、丙二醛(MDA)、核因子 κ B(NF- κ B)、泛酸羧基末端水解酶 1(UCH-L1)、沉默信息调节因子 1(SIRT1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脑源性神经生长因子(BDNF)和脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平,检测患者血管临界压力、血管差压和脑血管动态阻力,给予患者中医证候评分、临床神经功能缺损评分量表(CSS)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和功能综合评定量表(FCA)评价,比较两组患者的临床疗效。结果:治疗后,中医治疗组患者的 MDA、NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2、TNF- α 和 UCH-L1 水平较常规西医组明显降低,ARE、Nrf2、SIRT1 和 BDNF 水平较常规西医组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中医治疗组患者的血管差压、脑血管动态阻力较常规西医组明显降低,血管临界压力较常规西医组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中医治疗组患者的 FCA、MoCA 评分较常规西医组升高,CSS、中医证候评分较常规西医组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中医治疗组患者的总有效率较常规西医组更高[97.92%(47/48) vs. 83.33%(40/48)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:黄芪桂枝五物汤用于急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤患者,可调节 Nrf2-ARE 通路,抑制机体缺血再灌注损伤产生的氧化应激反应及炎症反应,抑制神经元损伤,改善神经功能及脑微循环,提高患者认知功能、临床疗效及生活质量。
关键词 黄芪桂枝五物汤;急性脑梗死;Nrf2-ARE 通路;氧化应激反应;炎症反应;缺血再灌注损伤

Protective Effect and Mechanism of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on Ischemia Reperfusion Injury After Treatment of Acute Cerebral Infarction Based on Nrf2-ARE Pathway[△]

GUO Xinnian¹, KOU Suotang¹, LIU Bangjian²(1. Dept. of Acupuncture Massage, the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 201306, China; 2. Dept. of Neurology, the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 201306, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the protective effect and mechanism of Huangqi Guizhi Wuwu decoction on ischemia reperfusion injury after treatment of acute cerebral infarction based on the nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2)-antioxidant response element (ARE) pathway. **METHODS:** Totally 96 patients with ischemia-reperfusion injury after treatment of acute cerebral infarction in this hospital from 2020 to 2021 were selected and grouped via random number table, 48 patients were the conventional Western medicine group (treated with basic Western medicine) and 48 patients were the Chinese medicine treatment group (treated with basic Western medicine combined with Huangqi Guizhi Wuwu decoction). The ARE, Nrf2, NOD like receptor protein 3 (NLRP3), malondialdehyde (MDA), nuclear factor κ B (NF- κ B), pantothenate carboxyl terminal hydrolase 1 (UCH-L1), silence information regulatory factor 1 (SIRT1), tumor necrosis factor α (TNF- α), brain derived nerve growth factor (BDNF) and lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels of both groups were measured before and after treatment, the vascular critical pressure, vascular differential pressure and cerebrovascular dynamic resistance were measured, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, clinical neurological deficit scale (CSS), montreal cognitive assessment scale (MoCA) and functional comprehensive assessment scale (FCA) were evaluated, so that the clinical efficacy of the two groups were compared. **RESULTS:** After treatment, patients in the Chinese medicine treatment group have lower MDA, NLRP3, NF- κ B, Lp-PLA2, TNF- α and UCH-L1 levels than those of the conventional

[△] 基金项目:2018-2020 上海市中医药三年发展项目[No. ZF(2018-2020)-ZYBZ-33];上海市第六人民医院校级科学研究及基金项目(No. DY2019009)

* 副主任医师,硕士。研究方向:针灸中药治疗神经系统疾病、脊柱相关性疾病及骨关节疾病。E-mail:crazyku@163.com

Western medicine group, and the expression levels of ARE, Nrf2, SIRT1 and BDNF were significantly higher than those of the conventional Western medicine group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The vascular differential pressure and cerebrovascular dynamic resistance of the Chinese medicine treatment group were significantly lower than those of the conventional Western medicine group, while the vascular critical pressure was significantly higher than that of the conventional Western medicine group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The FCA and MoCA scores of the Chinese medicine treatment group were significantly higher than those of the conventional Western medicine group, while the CSS and TCM syndrome scores were significantly lower than those of the conventional Western medicine group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rate of the Chinese medicine treatment group was higher than that of the conventional Western medicine group [97.92% (47/48) vs. 83.33% (40/48)], with statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The application of Huangqi Guizhi Wuwu decoction on patients with ischemia reperfusion injury after treatment of acute cerebral infarction can regulate Nrf2-ARE pathway, inhibit oxidative stress and inflammatory reaction induced by ischemia reperfusion injury, inhibit neuron damage, improve neurological function and cerebral microcirculation, promote the cognitive function, clinical efficacy and life quality of patients.

KEYWORDS Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; Acute cerebral infarction; Nrf2-ARE pathway; Oxidative stress reaction; Inflammatory response; Ischemia-reperfusion injury

急性脑梗死为临床常见脑血管疾病,是由于血管产生粥样硬化斑块病变,阻塞脑部血管,导致血液不能流入大脑进而产生的脑组织损伤,临床表现为神经功能、认知功能及运动功能障碍^[1-2]。目前,我国约有1 100万例急性脑梗死患者,急性脑梗死在老年人群中发病率较高,需及时给予治疗措施。急性脑梗死发作6 h内常用治疗方式为溶栓治疗,可促进血管再通,但溶栓后患者易产生缺血再灌注损伤,加重机体炎症、氧化应激反应,损伤神经细胞^[3-4]。急性脑梗死在中医中属“中风”范畴,多由患者先天禀赋不足、正气虚弱,致气血瘀滞,脑络无以滋养发病。黄芪桂枝五物汤源自《金匮要略》,具有益气活血、化瘀通络、养血安神的功效。本研究旨在探讨黄芪桂枝五物汤对急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤的保护效应与机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2020—2021年我院收治的急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤患者96例。纳入标准:符合急性脑梗死缺血再灌注损伤诊断标准^[5],经影像学检查确诊;中医分型为气虚血瘀证^[6](主症为半身不遂,口舌歪斜,感觉消失或减退;次症为痰多而黏,头晕目眩,舌质暗淡,舌苔白,脉弦滑);处于恢复期;有可评估的神经功能缺损;年龄40~85岁;发病时间<6 h,首次发病;意识清楚,可配合治疗;患者及家属签署同意书。排除标准:对本研究药物过敏者;非首次脑卒中发病者;伴随循环系统疾病、免疫系统疾病、脏器功能不全、感染性疾病、血液系统疾病和恶性肿瘤者;妊娠期或哺乳期妇女;合并脑外伤、脑血管畸形、痴呆、脑部肿瘤和失语症者;磁共振成像或CT检查提示伴随出血灶者;依从性差者;出血性脑卒中者;精神障碍者。

根据随机数字表法分组,常规西医组48例患者中,女性21例,男性27例;年龄42~84岁,平均(65.86±3.41)岁;平均发病至入院治疗时间为(3.52±0.65)h。中医治疗组48例患

者中,女性20例,男性28例;年龄41~85岁,平均(65.69±3.27)岁;平均发病至入院治疗时间为(3.43±0.57)h。常规西医组、中医治疗组患者的一般资料可比。本研究经我院医学伦理委员会审批通过(伦理审批号:0020102)。

1.2 方法

(1)常规西医组患者给予常规西医治疗,控制血压、血糖,防止并发症,口服阿司匹林肠溶片(规格:25 mg)抗血小板治疗,1次50 mg,1日1次;口服阿托伐他汀钙片(规格:20 mg)调节血脂,1次10 mg,1日1次;口服奥拉西坦胶囊(规格:0.4 g)营养神经,1次0.8 g,1日2次。连续治疗2周。(2)中医治疗组患者在常规西医组的基础上给予黄芪桂枝五物汤治疗,方药组成:黄芪15 g,桂枝12 g,赤芍12 g,生姜25 g,大枣4枚;药物由我院中药制剂室统一煎制,1日1剂,每剂煎取200 mL,分早、晚2次餐后服用。连续治疗2周。

1.3 观察指标

(1)治疗前后抽取两组患者空腹肘静脉血5 mL,采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛(MDA)水平;采用蛋白质印迹法检测抗氧化反应元件(ARE)、核因子-E2相关因子2(Nrf2)和NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体表达水平;采用酶联免疫吸附试验检测核因子-κB(NF-κB)、泛酸羧基末端水解酶1(UCH-L1)、沉默信息调节因子1(SIRT1)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和脑源性神经生长因子(BDNF)水平;采用散射比浊法检测脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)水平。(2)脑微循环:采用GT-3000型脑血管功能检测仪(上海神州高特医疗设备有限公司)检测血管临界压力、血管差压和脑血管动态阻力,由同一名医师完成检测。(3)中医证候评分:治疗前后根据患者主症(半身不遂,口舌歪斜,感觉消失或减退)无、轻、中及重的程度分别记为0、2、4及6分;次症(痰多而黏,头晕目眩,舌质暗淡,舌苔白,脉弦滑)无、轻、中及重的程度分别记为0、1、2及3分。(4)神经功能:治疗前后给予患者临床神经功能缺损

评分量表(CSS)评价,包含意识、上肢肌力、下肢肌力、水平凝视、面肌、语言、手肌和步行能力,总分 45 分,分数越高,患者神经损伤越严重; ≤ 15 分为轻型,16~30 分为中型, ≥ 31 分为重型。(5)认知功能:治疗前后给予患者蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价,包含注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等 8 个认知领域的 11 个检查项目,总分 30 分,分数与认知功能呈正相关。(6)生活质量:治疗前后给予患者功能综合评定量表(FCA)评价,该量表包含躯体和认知 2 大类共 18 个小项,采用 1—6 分 6 级评分法,总分 108 分,分数越高,患者生活质量越好。所有评分均由同一名医师进行。

1.4 疗效评定标准

患者临床症状消失,CSS 评分减少>90%,中医证候评分减少>95%,基本能独立生活,为临床痊愈;患者临床症状明显改善,CSS 评分减少 46%~90%,中医证候评分减少 70%~95%,生活基本能自理,为显效;患者临床症状改善,CSS 评分减少 18%~<46%,中医证候评分减少 30%~<70%,生活自理能力明

显改善,为有效;未达到上述标准,为无效^[6]。总有效率=(临床痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据,血液指标、血管临界压力、血管差压、脑血管动态阻力、中医证候评分、CSS 评分、MoCA 评分和 FCA 评分以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,通过配对 t 检验检测组内符合正态分布的数据值,成组 t 检验检测组间值,采用 U 检验检测不符合正态分布数据;通过 χ^2 检验检测临床疗效; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 ARE、Nrf2 和 MDA 水平比较

治疗前,两组患者的 ARE、Nrf2 和 MDA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 MDA 水平较治疗前明显降低,中医治疗组患者 MDA 水平较常规西医组明显更低;两组患者的 ARE、Nrf2 水平较治疗前明显升高,中医治疗组患者的 ARE、Nrf2 水平较常规西医组明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 ARE、Nrf2 和 MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ARE/ β -actin		Nrf2/ β -actin		MDA/($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医治疗组($n=48$)	0.23 $\pm$ 0.07	0.73 $\pm$ 0.21 ^a	0.34 $\pm$ 0.09	0.86 $\pm$ 0.19 ^a	6.36 $\pm$ 1.21	4.06 $\pm$ 0.75 ^a
常规西医组($n=48$)	0.25 $\pm$ 0.08	0.52 $\pm$ 0.13 ^a	0.33 $\pm$ 0.10	0.55 $\pm$ 0.14 ^a	6.23 $\pm$ 1.15	5.51 $\pm$ 1.04 ^a
t	1.304	5.891	0.515	9.100	0.540	7.835
P	0.196	0.000	0.608	0.000	0.591	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后 NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2 和 TNF- α 水平比较

治疗前,两组患者的 NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2 和 TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者

的 NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2 和 TNF- α 水平较治疗前明显降低,中医治疗组患者的 NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2 和 TNF- α 水平较常规西医组明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2 和 TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NLRP3/ β -actin		NF- κ B/(ng/mL)		Lp-PLA2/(ng/L)		TNF- α /(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医治疗组($n=48$)	2.11 $\pm$ 0.51	0.51 $\pm$ 0.13 ^a	150.04 $\pm$ 15.51	117.35 $\pm$ 7.06 ^a	5.87 $\pm$ 1.35	2.91 $\pm$ 0.58 ^a	18.93 $\pm$ 4.48	8.62 $\pm$ 1.59 ^a
常规西医组($n=48$)	2.15 $\pm$ 0.55	0.85 $\pm$ 0.21 ^a	150.56 $\pm$ 16.10	131.45 $\pm$ 10.09 ^a	5.94 $\pm$ 1.41	3.73 $\pm$ 0.76 ^a	18.62 $\pm$ 4.15	11.35 $\pm$ 2.61 ^a
t	0.369	9.538	0.161	7.933	0.248	5.942	0.352	6.189
P	0.713	0.000	0.872	0.000	0.804	0.000	0.726	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后 UCH-L1、SIRT1 和 BDNF 水平比较

治疗前,两组患者的 UCH-L1、SIRT1 和 BDNF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 UCH-L1 水平较治疗前降低,中医治疗组患者的 UCH-L1 水平较常规西医组更低;两组患者的 SIRT1、BDNF 水平较治疗前明显升高,中医治疗组患者的 SIRT1、BDNF 水平较常规西医组明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血管差压、血管临界压力和脑血管动态阻力比较

治疗前,两组患者的血管差压、血管临界压力和脑血管动态阻力比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的血管差压、脑血管动态阻力相较治疗前降低,中医治疗组患者的血管差压、脑血管动态阻力较常规西医组明显降低;两组患者的血管临界压力较治疗前明显升高,中医治疗组患者的

表 3 两组患者治疗前后 UCH-L1、SIRT1 和 BDNF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of UCH-L1, SIRT1 and BDNF levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)						
组别	UCH-L1/($\mu\text{g/L}$)		SIRT1/(ng/mL)		BDNF/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医治疗组($n=48$)	0.70 $\pm$ 0.19	0.36 $\pm$ 0.11 ^a	21.04 $\pm$ 4.33	35.53 $\pm$ 6.15 ^a	3.21 $\pm$ 0.55	5.61 $\pm$ 1.18 ^a
常规西医组($n=48$)	0.73 $\pm$ 0.21	0.51 $\pm$ 0.15 ^a	21.31 $\pm$ 4.56	29.01 $\pm$ 5.54 ^a	3.11 $\pm$ 0.47	4.53 $\pm$ 1.02 ^a
t	0.734	5.587	0.297	5.457	0.958	4.797
P	0.465	0.000	0.767	0.000	0.341	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表 4 两组患者治疗前后血管差压、血管临界压力和脑血管动态阻力比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of vascular differential pressure, vascular critical pressure and cerebrovascular dynamic resistance between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)						
组别	血管差压/ kPa		血管临界压力/ kPa		脑血管动态阻力/($\text{kPa}\cdot\text{s/m}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医治疗组($n=48$)	9.29 $\pm$ 1.69	6.75 $\pm$ 1.21 ^a	1.25 $\pm$ 0.34	2.57 $\pm$ 0.71 ^a	71.37 $\pm$ 7.35	51.33 $\pm$ 4.23 ^a
常规西医组($n=48$)	9.21 $\pm$ 1.76	8.53 $\pm$ 1.35 ^a	1.21 $\pm$ 0.31	1.98 $\pm$ 0.59 ^a	71.13 $\pm$ 7.18	56.89 $\pm$ 5.71 ^a
t	0.227	6.802	0.602	4.428	0.162	5.421
P	0.821	0.000	0.548	0.000	0.872	0.000

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

血管临界压力较常规西医组明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后 CSS、FCA、MoCA 和中医证候评分比较

治疗前,两组患者的 CSS、FCA、MoCA 和中医证候评分比

较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 FCA、MoCA 评分较治疗前升高,中医治疗组患者的 FCA、MoCA 评分较常规西医组更高;两组患者的 CSS、中医证候评分较治疗前降低,中医治疗组患者的 CSS、中医证候评分较常规西医组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 CSS、FCA、MoCA 和中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 5 Comparison of CSS, FCA, MoCA and TCM syndrome scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)								
组别	CSS 评分		FCA 评分		MoCA 评分		中医证候评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医治疗组($n=48$)	20.69 $\pm$ 3.59	8.18 $\pm$ 2.14 ^a	43.18 $\pm$ 10.57	73.30 $\pm$ 15.34 ^a	15.38 $\pm$ 3.33	24.73 $\pm$ 4.65 ^a	22.50 $\pm$ 3.44	8.13 $\pm$ 2.12 ^a
常规西医组($n=48$)	20.34 $\pm$ 3.32	12.37 $\pm$ 3.16 ^a	42.61 $\pm$ 10.43	58.49 $\pm$ 14.41 ^a	15.51 $\pm$ 3.16	20.49 $\pm$ 4.14 ^a	22.35 $\pm$ 3.25	10.32 $\pm$ 2.57 ^a
t	0.496	7.606	0.266	4.875	0.196	4.718	0.220	4.554
P	0.621	0.000	0.791	0.000	0.845	0.000	0.827	0.000

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.6 两组患者临床疗效比较

中医治疗组患者的总有效率较常规西医组更高[97.92%

(47/48) vs. 83.33% (40/48)],差异有统计学意义($\chi^2=4.414, P=0.036$),见表 6。

表 6 两组患者临床疗效比较

Tab 6 Comparison of clinical efficacy between two groups						
组别	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例	总有效率/%
中医治疗组($n=48$)	25	15	7	1	47	97.92
常规西医组($n=48$)	15	14	11	8	40	83.33

3 讨论

急性脑梗死为临床常见疾病,过食肥甘、血液高凝状态、脂代谢异常、长期吸烟、药物滥用、血压过高等均是急性脑梗死的高危因素^[7-8]。急性脑梗死在老年人群中发病率较高,近年来我国人口趋近老年化,加上人们过食肥腻肉食、糖类食物,日常锻炼减少,致使机体肥胖,易合并高脂血症、糖尿病和高血压等基础疾病,增加急性脑梗死发病风险^[9-10]。动脉粥样硬化是引发急性脑梗死的主要因素,动脉粥样硬化病变可导致血管壁产

生溃疡,促进血小板聚集于病变血管,增厚动脉内膜,导致血管管腔狭窄,或动脉粥样硬化斑块不稳定性脱落,瘀滞管腔,影响脑部血液供应,进而导致脑组织缺血缺氧,产生代谢性酸中毒,释放大自由基,诱发炎症及氧化应激,损伤神经细胞及组织^[11-12]。临床常采用溶栓治疗,其可促进血管再通,利于脑部血流供应,但缺血部位骤然恢复血流可产生缺血再灌注损伤,过度释放兴奋性氨基酸,产生钙超载,进一步加重缺血区域炎症、氧化应激损伤,诱发能量代谢障碍、线粒体功能障碍以及细

胞凋亡,需及时给予相应治疗措施^[13-14]。

急性脑梗死在中医中属“中风”范畴,多由患者先天禀赋不足、正气虚弱,加上劳累过度、七情不畅,肝郁气滞,过食肥甘,损伤脾脏,水谷代谢失司,聚集成痰,瘀滞经络,致使气血运行不畅,髓海失充,元神无以滋养所致^[15]。黄芪桂枝五物汤方中,黄芪补气、益卫固表,为君药;赤芍散瘀、活血通络,为臣药;桂枝活血、温经通脉,生姜温经止痛,为佐药;大枣补中益气、养血安神,为使药;诸药合用,共达益气活血、化瘀通络、养血安神之功。研究表明,黄芪中含有黄芪甲苷、黄酮等有效成分,其中黄芪甲苷可改善能量代谢,抑制机体炎症及氧化应激,缓解血供恢复后的脑缺血再灌注损伤,缓解细胞内钙超载,保护血脑屏障,抑制细胞凋亡,减少神经损伤^[16]。

缺血再灌注损伤是脑缺血、缺氧后恢复血流灌注,过多的自由基、脂质过氧化物等产生而加重脑组织损害的一种现象,氧化应激、细胞因子失衡等因素在疾病的发生、发展中有重要作用。ARE-Nrf2 信号通路可发挥抗氧化应激作用,抑制机体炎症,减少神经细胞凋亡,保护急性脑梗死患者缺血再灌注损伤^[17];MDA 为氧化应激产物,与氧化应激反应呈正相关。本研究表明,治疗后,中医治疗组患者的 MDA 水平较常规西医组更低,ARE、Nrf2 水平较常规西医组更高,说明黄芪桂枝五物汤治疗急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤患者的作用机制可能与调节 Nrf2-ARE 通路,抑制氧化应激反应有关。Lp-PLA2 反映急性脑梗死患者炎症反应程度,TNF- α 、NLRP3 在缺血性脑卒中患者炎症机体中呈高表达;氧自由基可激活 NF- κ B 通路,释放大促炎因子,诱发炎症^[18]。本研究中,治疗后,中医治疗组患者的 NLRP3、NF- κ B、Lp-PLA2 和 TNF- α 水平较常规西医组更低,说明黄芪桂枝五物汤治疗急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤患者与抑制机体炎症反应有关。UCH-L1 为神经元蛋白产物,在急性脑梗死患者神经元损伤中呈高表达;BDNF 可拮抗机体氧化应激损伤,抑制神经元凋亡;SIRT1 可促进脑细胞生长,修复脑损伤^[19]。本研究结果显示,治疗后,中医治疗组患者的 UCH-L1 水平较常规西医组更低,SIRT1、BDNF 水平较常规西医组更高,说明黄芪桂枝五物汤治疗急性脑梗死患者,可抑制神经元及脑细胞损伤。治疗后,中医治疗组患者的血管差压、脑血管动态阻力、CSS 评分和中医证候评分较常规西医组更低,血管临界压力、FCA 评分和 MoCA 评分较常规西医组更高,说明黄芪桂枝五物汤治疗急性脑梗死患者,可改善脑微循环,提高患者认知功能、神经功能、临床疗效及生活质量。

综上所述,黄芪桂枝五物汤治疗急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤患者,可抑制神经元损伤,改善神经功能及脑微循环,提高患者认知功能、临床疗效及生活质量,其作用机制可能与调节 Nrf2-ARE 通路,抑制机体缺血再灌注损伤产生的氧化应激反应和炎症反应有关。

参考文献

[1] 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. 中国脑小血管病诊治指南 2020[J]. 中华神经科杂志, 2022,55(8):807-818.

[2] 中华医学会神经外科学分会,国家卫健委脑卒中筛查与防治工程委员会,海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组. 大面积脑梗死外科治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2021,101(45):3700-3711.

[3] 李晶,贾梅霞. 丁苯酞联合氯吡格雷、阿司匹林治疗进展性缺血性脑卒中的临床效果及对 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国实用医药, 2022, 17(14): 110-113.

[4] 张建磊,邓建,薛米莱,等. 急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的研究进展[J]. 中国医学创新,2022,19(30):165-169.

[5] 赵建国,高长玉,项宝玉,等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(10):948-949.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:99-104.

[7] 马琳琳,张彬. 急性脑梗死病情进展的危险因素及证候要素分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(26): 52-55.

[8] 贾璵,张艳军. 进展性缺血性脑卒中的发病机制、危险因素及预后[J]. 医疗装备, 2019, 32(16): 199-200.

[9] 陈晓娟. 进展性脑梗死的相关危险因素分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(2): 17-20.

[10] 王太山,芦慧,骆燕芳. 脑梗死合并代谢综合征的老年人群发病特点及其危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(7): 499-503.

[11] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society[J]. Eur Heart J, 2021, 42(47): 4791-4806.

[12] 梁燕飞,朱英标. 银杏内酯联合丁苯酞对大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者的疗效及神经功能的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 11-14, 18.

[13] 薛芳,王娟,彭立威,等. 缺血性脑梗死再灌注损伤的作用机制的研究进展[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1): 133-136.

[14] 罗苑,段小花,杨丽萍,等. 线粒体自噬相关信号通路和蛋白在脑缺血再灌注损伤中的作用及机制研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(14): 112-115.

[15] 徐正龙. 血府逐瘀汤联合针灸治疗对气虚血瘀型急性脑梗死血清 P-selectin 和 S100 B 表达及血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(34): 3837-3840.

[16] 杜澍金,高维娟. 黄芪甲苷对急性缺血性脑卒中神经保护作用研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1532-1534.

[17] 刘建红,李珍珍,刘江红. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨血清 AHSG、AQP1 TIMP-1 与急性脑梗死进展及复发的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(12): 1068-1071.

[18] 赵红雷,赵翠党,朱会利,等. 地氟烷介导 Nrf2 通路并抑制 NF- κ B 活化缓解脑缺血再灌注大鼠氧化损伤和炎症反应的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(10): 1009-1013.

[19] 曹炳华,乔振虎. 缺血性脑卒中患者血清 SIRT1 水平与早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(4): 330-332, 348.

(收稿日期:2023-01-03 修回日期:2023-04-18)