

中药针剂对脑梗塞的干预研究进展

刘 泰 段志刚

脑梗塞为现代医学病名,属中医学“中风病”范畴,众所周知该病具有五高特点,即发病率高、病死率高、致残率高、复发率高、花费高,是医学界重点研究的病种之一,此外,该病还有发病迅速、病情进展快的特点,这就给治疗上带来了新的课题。为了适应该病的临床治疗所需,近年来中药针剂在现代制药技术的支撑下有了较大的发展,它为中药治疗脑梗塞提供了便利条件,一方面通过动物实验研究进一步明确了治疗的机制,另一方面通过临床研究也显示出中药针剂治疗脑梗塞取得了较大成效。本文就近 5 年来临床常用的中药针剂对脑梗塞的干预研究近况做一综述。

1 灯盏花注射液

灯盏花素注射液是从菊科短葶飞蓬属植物灯盏花中提取的有效成分,含黄酮类等多种化合物,为纯中药制剂,有活血化瘀之功效,可增加脑血流量,降低血管阻力,提高血脑屏障通透性;对抗由二磷酸腺苷引起的水小板聚集及高黏滞血症,抑制血栓形成;有效降低脑梗死患者的血浆黏度、血细胞比容、血小板聚集率和纤维蛋白原,抑制缺血性脑血管病患者的脂蛋白代谢异常;在一定程度上保存细胞清除游离基的能力,减轻游离自由基对脑细胞的损伤,提高脑细胞对缺血缺氧的耐受力^[1]。左鹰等^[2]研究表明血清超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hsCRP)水平与脑梗死及病情严重程度密切相关,是脑梗死的危险因素。灯盏花素治疗急性脑梗死时可降低 hsCRP 水平,抑制急性脑梗死后的血管炎性反应,减轻神经功能障碍,改善脑梗死患者预后。

1.1 动物实验 王羽等^[3]采用线栓法构造大鼠大脑动脉脑缺血再灌注损伤模型,观察大鼠神经功能障碍情况并进行评分,测定再灌注后缺血侧脑梗死范围及脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性及丙二醛的含量,结果显示:灯盏花素脂质体能显著减少脑缺血再灌注损伤大鼠的脑梗死面积和减轻

神经功能障碍,并抑制缺血脑组织中丙二醛的含量,提高脑组织中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,说明灯盏花素脂质体对大鼠大脑缺血再灌注损伤有明显保护作用。

1.2 临床研究 夏曦等^[4]将符合诊断标准的急性脑梗死患者 100 例,随机分为治疗组(灯盏花素注射液)50 例和对照组(复方丹参注射液)50 例,观察两组的临床疗效及血液流变学指标,结果:治疗后两组的有效率分别为 90% 及 82%,并且治疗组治疗后血液流变学参数较治疗前均有明显改善($P < 0.05$),且低切全血黏度,红细胞聚集指数、变形指数与对照组比较明显改善($P < 0.05$),说明早期使用灯盏花素注射液治疗急性脑梗死是安全、有效的,值得临床推广应用。刘海江等^[5]将 96 例脑梗死患者随机分为对照组(48 例)和灯盏花素组(48 例)。对照组应用阿司匹林抗血小板聚集、营养脑细胞、脱水降颅压等对症支持处理;灯盏花素组在此基础上加用灯盏花素 50 mg 加生理盐水 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,共 15 天。分别于治疗前和治疗后 15 天采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分进行神经功能评价。结果显示治疗组在治疗后 15 天的 NIHSS 评分下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明灯盏花素能够有效的改善急性脑梗死患者预后。

2 葛根素注射液

葛根素是从豆科植物野葛和甘葛藤根中提出的一种黄酮苷,化学名称为 8-β-D 葡萄糖吡喃糖-4',7-二羟基异黄酮,为无色或淡黄色的澄清液体。多年来广泛应用临床各类缺血性心脑血管疾病治疗,药理表明葛根素为血管扩张药,具有扩张血管、降低心肌耗氧、抑制血小板聚集及对抗异丙肾上腺素引起的升压作用、降低儿茶酚胺含量、拮抗肾上腺素的作用,并能通过血脑屏障,可明显改善心、脑、肾之供血供氧,改善微循环^[6]。

2.1 动物实验 张平等^[7]将 108 只雄性 SD 大鼠,用线栓法建立大脑中动脉缺血再灌注模型,随机分为手术加葛根素组、手术组、假手术组。每组又分 5 个不同时段观察点(6、12、24、48、72 h),手术加葛根素组大鼠应用葛根素干预治疗,假手术组和手术组大鼠给予同等容量生理盐水对照,用 SABC 法免疫组织化

基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(No.桂科攻 11107009 - 1 - 11);广西自然科学基金项目(No. 2011GXNSFA018180)

作者单位:广西中医药大学第一附属医院神经内科(南宁 530023)

通讯作者:刘 泰, Tel: 0771 - 5848502, E-mail: liutai590216@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 10. 1434

学染色观察各时间点转化生长因子- β_1 (transforming growth factor, TGF- β_1) 的表达, 测算 72 h 后大鼠脑梗死体积百分比。结果与假手术组比较, 手术组和手术加葛根素组各时间点缺血区脑组织 TGF- β_1 蛋白表达均显著增加 ($P < 0.01$)。手术加葛根素组各时间点 TGF- β_1 的表达均较手术组显著增加 ($P < 0.05$)。说明葛根素注射液可能通过上调 TGF- β_1 的表达, 抑制过度的炎症反应来发挥神经保护作用。

2.2 临床研究 邵自强等^[8] 研究脑梗死患者 7 600 例, 除给予抗血小板聚集、脱水、抗感染以及控制血压、血糖、血脂等基础治疗外, 对其中 2 500 例给予葛根素注射液, 2 000 例给予丹参注射液, 2 000 例给予三七总苷注射液, 其余 1 100 例患者未加特殊治疗 (对照组), 疗程均为 21 天。观察各组有效率、神经功能改善程度、病死率和梗死后脑出血发生率。结果葛根素组的有效率和神经功能改善程度高于丹参组和对照组, 与三七总苷组相似; 葛根素组患者病死率低于其他 3 组; 葛根素组患者脑出血发生率高于对照组, 低于三七总苷组, 与丹参组相似。赵泽娟^[9] 将 120 例急性脑梗死患者随机分为两组, 治疗组 (60 例): 用葛根素注射液 400 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL 静脉滴注 1 次/天, 共 28 天; 对照组 (60 例): 用丹参注射液 20 mL 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL, 1 次/天静脉滴注, 共 28 天。观察两组治疗前后血液流变学的变化、总疗效及不良反应。结果显示治疗组全血黏度及红细胞比容较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 无明显不良反应。说明葛根素注射液治疗急性脑梗死安全有效, 值得临床推广应用。

3 黄芪注射液

黄芪注射液是由黄芪的干燥根中提取物制成的注射液, 主要含有黄芪多糖 A、B、C、D, 黄芪皂甙甲、乙、丙, 生物碱, 葡萄糖醛酸及硒等, 具有促进免疫调节、益气活血的作用。黄芪能明显抑制血小板聚集, 其机制是通过抑制血小板钙调蛋白而使磷酸二酯酶的活性下降, 使血小板内环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 含量增加。并能改善微循环, 增加毛细血管抗力, 减少通透性和脆性。有较好的降低血黏度、改善血液流变学、减轻症状的作用^[10,11]。

3.1 动物实验 张艳娟等^[12] 采用线栓法制作大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型, 腹腔注射黄芪注射液, TTC 染色计算脑梗死体积比。结果缺血 2、3 h 用药后梗死体积比缺血再灌注组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 缺血 4、5 h 用药后梗死体积比缺血再灌

注组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明黄芪注射液可以减少时间窗以内的脑梗死体积, 超过时间窗对脑梗死体积没有差异性。

3.2 临床研究 马丽虹等^[13] 检索黄芪注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验研究, 筛选合格研究, 应用 Jadad 评分法进行质量评价, 运用异质性检验、Meta 分析、漏斗图分析、敏感性分析等统计相关数据。结果 20 项研究符合选择标准, 所有研究 Jadad 评分均低于 3 分。Meta 分析结果显示, 总有效率比较的相对危险度 RR (99% 的可信区间) 为 1.24 (1.18, 1.31), 统计结果稳定性较好。说明黄芪注射液治疗缺血性中风急性期有效、安全。欧阳新根等^[14] 将 92 例急性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组各 46 例, 分别给予黄芪注射液 (成都地奥九泓制药厂生产) 30 mL 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL 静脉滴注, 1 次/天, 14 天为 1 个疗程。对照组给予低分子右旋糖酐 500 mL 静脉滴注, 1 次/天, 连续 14 天。两组均给予常规治疗, 结果治疗组治疗前后的神经功能缺损程度评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组的显效率为 56.5%, 而对照组的显效率则为 26.1%, 两者比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组的总有效率为 84.8%, 显著优于对照组的 60.9% ($P < 0.01$), 且未见明显不良反应。说明黄芪注射液治疗急性脑梗死安全、有效。

4 疏血通注射液

疏血通注射液是国内惟一动物类中药复方注射液, 其主要成分是水蛭和地龙^[15], 水蛭的主要成分是水蛭素、类肝素和抗血栓素等多种与抗凝相关的生物活性物质, 地龙的主要成分是蚓激酶、蚯蚓解热碱及多种氨基酸等物质, 两者配伍既有协同效应, 又有互补作用, 共同发挥抗凝、降纤、溶栓、扩张血管、降低血黏度、降低血脂、改善局部及全身微循环等作用。水蛭素是一种特异性和选择性凝血酶抑制剂, 水蛭中含有一种组胺样物质, 具有扩张血管、增加血流的作用, 能延缓和阻碍血液凝固, 改善血液循环, 蚓激酶不仅具有强烈的溶解血栓及人纤维蛋白活性, 而且还具有纤溶酶原激活作用。疏血通注射液还具有类生长因子样作用, 能促进受损细胞修复, 组织再生, 减少自由基生成, 减少细胞凋亡, 减少细胞损伤, 活化细胞代谢, 提高组织细胞抗缺血、缺氧的能力, 可显著增加脑血流量, 降低脑血管阻力, 促进脑细胞功能的恢复, 使病情迅速好转^[16,17]。

4.1 动物实验 袁旭光等^[18] 探讨疏血通对大鼠脑缺血再灌注后可能的神经保护作用机制。发现大鼠

脑缺血 2 h 再灌注 24 h, 治疗组的脑梗死体积较缺血组明显缩小($P < 0.01$)。治疗组大鼠的神经功能缺损评分, 在 6 h 时间点与缺血组比较差异无统计学意义, 其余时间点均明显低于缺血组($P < 0.05$)。缺血组和治疗组缺血再灌注 6 h 均可见凋亡细胞, 治疗组的表达高峰时间延迟, 且数量明显减少($P < 0.05$)。p53 蛋白在缺血再灌注后 6 h 出现表达, 缺血组的表达高峰为 48 h, 治疗组的表达高峰为 72 h, 治疗组各时间点 p53 阳性细胞数较缺血组明显减少($P < 0.05$)。说明疏血通可减轻大鼠脑缺血再灌注损伤, 缩小梗死体积, 抑制 p53 蛋白的表达, 改善神经功能。

4.2 临床研究 曹朝阳等^[19]将 84 例急性脑梗死住院患者随机分为对照组及治疗组, 每组 42 例, 对照组仅给予一般治疗, 包括扩容、活血化瘀、应用脱水剂、调血压、控制血糖等, 15 天为 1 个疗程。治疗组在对照组基础上给予疏血通注射液(黑龙江省牡丹江友博药业有限责任公司生产) 6 mL, 加入生理盐水 250 mL 中静脉滴注, 每天 1 次, 连续 15 天。两组患者均未用抗纤溶酶、肝素等影响凝血纤溶系统的药物。结果总有效率对照组为 76%, 治疗组为 90%。阿荣高娃^[20]将 116 例急性脑梗死患者按序贯试验分为观察组 60 例和对照组 56 例, 分别给予疏血通注射液 6 mL 和川芎嗪注射液 80 mg, 静脉滴注每天 1 次, 共治疗 2 周。比较两组临床疗效。结果观察组显效率(70.0%)明显优于对照组(51.8%)。李宝柱等^[21]将入选的 100 例急性脑梗死患者随机分为疏血通治疗组和舒血宁对照组, 分别加用疏血通及舒血宁注射液输液治疗, 两组疗程均为 15 天。结果治疗组基本痊愈 4 例, 显著好转 18 例, 好转 32 例, 无效 4 例, 总有效率 93.1%。对照组基本痊愈 2 例, 显著好转 8 例, 好转 18 例, 无效 12 例, 恶化 2 例, 总有效率 66.7%。

5 银杏达莫注射液

银杏达莫注射液内含黄酮苷、银杏苦内酯和双噻达莫等, 这些药物成份共同作用使其在脑血管方面具有杰出的药理学效应^[22,23]。银杏黄酮苷有较强的抗氧化、抗自由基、逆转异常的血液流变性、提高红细胞变形能力、降低血液黏度、改善微循环、促进脑功能恢复的作用。银杏苦内酯具有抑制血小板和红细胞的高聚集性、增加红细胞变形性、抗凝血、降低血黏度、改善血液流变性、防止血栓形成、促进血栓溶解的作用。双噻达莫可抑制血小板的第一相聚集和第二相聚集, 因而具有抗血栓作用。双噻达莫与银杏内酯联合作用能协同改善脑组织血流量, 改善血液流变学、微循环、脑

皮质功能, 减轻脑神经元的缺血性损伤, 促进神经功能恢复。有研究提示银杏达莫能降低血液 CRP 水平, 减少炎性反应对神经组织的损伤^[24]。李世英等^[25]研究证实银杏叶提取物具有降低血液黏滞性, 延缓血液凝固的作用, 改善脑梗死周边的局部血流量, 从而挽救缺血半暗区, 促进神经功能恢复。银杏叶提取物能拮抗血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)诱发的兴奋性神经递质的释放, 减轻兴奋性毒性损害, 并在脑缺血时能够保护钠-钾-ATP 酶, 可以减轻缺血后细胞的水肿^[26]。

5.1 动物实验 王巧云等^[27]建立大鼠静脉血栓模型和血瘀模型, 分别测定血栓重量、凝血时间参数、优球蛋白溶解时间(ELT)和血液流变学等指标。研究银杏达莫注射液对大鼠静脉血栓形成的影响, 并探讨其作用机制。结果在静脉血栓模型大鼠, 银杏达莫注射液低、中、高剂量组(0.9、1.8、2.25 mL/kg)能明显降低静脉血栓重量($P < 0.05$), 低、中剂量能明显缩短 ELT, 但低剂量显著延长活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间($P < 0.05$)。在血瘀模型大鼠, 银杏达莫注射液高剂量组(2.25 mL/kg)大鼠的全血黏度、血浆黏度、红细胞压积均显著低于模型大鼠。

5.2 临床研究 冯宏业等^[28]观察银杏达莫治疗急性脑梗死的临床疗效。将 90 例急性脑梗死入选患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予银杏达莫注射液 20 mL 加入生理盐水 500 mL 静脉滴注 1 次/天, 15 天。对照组给予复方丹参注射液 20 mL 加入生理盐水 500 mL, 静脉滴注 1 次/天, 15 天。治疗前及 15 天后进行神经功能缺损测定, 并行经颅多普勒彩超检测了解血液流变学改变。结果治疗组较对照组临床疗效好、神经功能恢复好、脑血流量增加更明显($P < 0.05$), 且临床不良反应不明显。邱全煌等^[29]将符合标准的 102 例急性脑梗死患者随机分为两组: 观察组 52 例在基础治疗的基础上加用银杏达莫注射液静滴, 对照组 50 例只采用基础治疗。结果观察组总有效率 84.6%, 明显高于对照组的 68.0%($P < 0.05$); 观察组治疗后全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率等血液流变学指标均有明显改善($P < 0.05$)。说明银杏达莫注射液能降低血液黏度, 改善脑供血, 且不良反应少见, 为治疗急性脑梗死安全而有效的药物。

中医药在治疗脑梗塞方面的有效性得到大多数医生的普遍认同, 特别是中药注射剂被广泛的应用于脑梗塞的治疗, 更是一改传统慢郎中的形象, 为中药治疗

急性重症病患者积累了宝贵经验,是一个值得深入研究的领域。从近 5 年来中药针剂的研究近况可以看出中药针剂的制备可以是单味中药有效成分的提取,也可以是复方中药的制备,还可是中西药结合的制剂。从功效看,主要还是从活血化瘀角度选择不同的中药来制备成中药针剂。其实中医对脑梗塞的认识还是较全面和系统的,临床辩证论治的内涵也十分丰富,若能从多视角、多层次、多学科、多方法广泛地进行研究,一定会研制出更安全有效的中药针剂,为提高临床疗效提供技术保障。

参 考 文 献

- [1] 刘海江,陈聪,魏江涛. 灯盏花素治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2009, 2(19): 50.
- [2] 左鹰,于东明. 灯盏花素治疗急性脑梗死对超敏 C 反应蛋白的影响及疗效机制[J]. 中国急救医学, 2008, 28(2): 107-109.
- [3] 王羽,王林,陈燕忠,等. 灯盏花素脂质体对大鼠脑缺血再损伤的保护作用[J]. 药品评价, 2006, 3(2): 128-129.
- [4] 夏曦,朱毅,张琦. 灯盏花素治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(7): 750-752.
- [5] 刘海江,陈聪,魏江涛. 灯盏花素治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2009, 2(19): 50.
- [6] 陈燕平,邓卫清,郭慧. 葛根素注射液治疗脑梗死疗效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(2): 86-87.
- [7] 张平,朱斌,李彤,等. 葛根素对局灶性脑缺血大鼠转化生长因子- $\beta 1$ 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(3): 297-299.
- [8] 邵自强,焦劲松,薛爽,等. 葛根素注射液治疗脑梗死 2500 例[J]. 医药导报, 2006, 25(6): 517-518.
- [9] 赵泽娟. 应用葛根素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2009, 7(17): 37-73.
- [10] 付文华. 黄芪注射液治疗脑梗死 56 例疗效观察[J]. 华西医学, 2006, 21(1): 131-132.
- [11] 谢纪文,艾长征,冯新民,等. 黄芪注射液加等容血液稀释疗法对老年脑梗死血瘀证患者血液流变学的干预效果[J]. 中国临床康复, 2006, 10(3): 185-187.
- [12] 张艳娟,王景霞,原德新,等. 黄芪注射液对大鼠局灶性脑缺血再灌注后梗死体积的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(6): 54-55.
- [13] 马丽虹,李可建. 黄芪注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1438-1440.
- [14] 欧阳新根,蒋亚斌. 黄芪注射液治疗急性脑梗死 46 例临床观察[J]. 白求恩医学院学报, 2006, 4(3): 155-156.
- [15] 吕爱红. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中外医疗, 2009, 10(4): 92.
- [16] 辛水芹. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床医药实践, 2010, 19(11): 824-825.
- [17] 焦美芝. 疏血通注射液治疗急性缺血性脑中风疗效[J]. 中外医疗, 2008, (15): 31-32.
- [18] 袁旭光,易峰,王煜,等. 疏血通对局灶性脑缺血大鼠神经保护和 p53 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(8): 934-936.
- [19] 曹朝阳,李明,戴静,等. 疏血通注射液治疗急性脑梗死临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(33): 5167-5168.
- [20] 阿荣高娃. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 实用临床医学, 2010, 11(11): 20-22.
- [21] 李宝柱,杨敏. 疏血通治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(11): 971-972.
- [22] 章红燕,侯桂兰,何福根. 银杏叶总黄酮和银杏内酯对心脑血管作用的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(4): 543-544.
- [23] 龚晓健,李运曼,卞惠敏. 银杏总内酯抗血小板聚集与抗血栓作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(7): 822-825.
- [24] 李春明. 银杏达莫注射液对急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白和血液流变学的影响[J]. 海南医学, 2009, 20(1): 38-39.
- [25] 李世英,阎冰,夏静. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学和纤维蛋白原含量的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(2): 147-149.
- [26] 温伟文,谭文泽,李卫雄. 银杏达莫注射液对急性脑梗死患者血液动力学及血浆 ET、NO 水平的影响[J]. 黑龙江医学, 2009, 33(3): 165-167.
- [27] 王巧云,刘永云,徐理华,等. 银杏达莫注射液抑制大鼠静脉血栓形成及作用机制探讨[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(20): 1679-1681.
- [28] 冯宏业,游龙武,梁玉宏,等. 银杏达莫治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(15): 1-2.
- [29] 邱全煌,姜椿法,何胜. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的疗效及其对血液流变学的影响[J]. 广西医学, 2008, 30(12): 1869-1870.

(收稿:2012-02-08 修回:2013-06-20)