



(扫描二维码查看原文)

· 中西医结合研究 ·

癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中恢复期(风痰阻络证)的临床疗效及其对患者神经功能的影响

宋雪云, 王少伟, 吴胜峰, 彭亮, 李曼

【摘要】 背景 缺血性脑卒中(IS)是我国常见的卒中类型, 发病率、致残率、死亡率及复发率均较高。超过80%的IS是由动脉粥样硬化导致动脉狭窄或闭塞所致, 即大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中(LAA-IS), 该类患者病情较严重, 预后较差。中医药治疗脑卒中由来已久, 目前关于癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期的效果罕有报道。目的 探讨癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期(风痰阻络证)的临床疗效及其对患者神经功能的影响。方法 选取河北省第七人民医院2020年3月至2021年2月收治的LAA-IS恢复期(风痰阻络证)患者100例, 采用随机数字表法分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$)。在常规治疗基础上, 对照组患者采用辛伐他汀片口服治疗, 观察组患者在对照组基础上联合癫狂梦醒汤内服治疗, 两组患者均持续治疗4周。比较两组患者的临床疗效及治疗前后颈动脉内中膜厚度(CIMT)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、中医证候积分、血脂指标〔低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白B(ApoB)及总胆固醇(TC)〕、血管炎症因子〔中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)〕, 并记录患者治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者CIMT分别小于本组治疗前, NIHSS评分、中医证候积分分别低于本组治疗前, 且观察组患者CIMT小于对照组, NIHSS评分、中医证候积分低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清LDL-C、TG、ApoB及TC水平分别低于本组治疗前, 且观察组患者低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者NLR及血清MMP-9、Lp-PLA2、hs-CRP水平分别低于本组治疗前, 且观察组患者低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。结论 癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期(风痰阻络证)的临床疗效确切, 可有效改善患者的中医证候及血脂指标, 减轻机体炎症反应, 促进神经功能恢复, 延缓病情进展, 且安全性较高。

【关键词】 缺血性脑卒中; 动脉粥样硬化; 风痰阻络证; 癫狂梦醒汤; 辛伐他汀; 神经功能

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.064

宋雪云, 王少伟, 吴胜峰, 等. 癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中恢复期(风痰阻络证)的临床疗效及其对患者神经功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 89-93, 102. [www.syxnf.net]

SONG X Y, WANG S W, WU S F, et al. Clinical effect of Diankuang Mengxing decoction combined with simvastatin in the treatment of the recovery stage of large-artery atherosclerosis type of ischemic stroke (wind-phlegm blocking collaterals syndrome) and its impact on neurological function of patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(3): 89-93, 102.

Clinical Effect of Diankuang Mengxing Decoction Combined with Simvastatin in the Treatment of the Recovery Stage of Large-artery Atherosclerosis Type of Ischemic Stroke (Wind-phlegm Blocking Collaterals Syndrom) and Its Impact on Neurological Function of Patients SONG Xueyun, WANG Shaowei, WU Shengfeng, PENG Liang, LI Man

Neurology Department, Hebei Seventh People's Hospital, Dingzhou 073000, China

Corresponding author: SONG Xueyun, E-mail: doctorhx2021@163.com

【Abstract】 **Background** Ischemic stroke (IS) is a common type of stroke in China, with a high incidence, disability rate, mortality and recurrence rate. More than 80% of IS is caused by arterial stenosis or occlusion caused by arteriosclerosis, as large-artery atherosclerosis type of ischemic stroke (LAA-IS) in recovery stage, the patients have serious illness and poor

基金项目: 河北省中医药管理局中医药类科研计划项目(2021210)

073000河北省定州市, 河北省第七人民医院神经内科二科

通信作者: 宋雪云, E-mail: doctorhx2021@163.com

prognosis. Traditional Chinese medicine (TCM) has been used to treat stroke for a long time. At present, there are few reports about the effect of Diankuang Mengxing decoction combined with simvastatin in the treatment of the recovery stage of LAA-IS. **Objective**

To discuss the clinical effect of Diankuang Mengxing decoction combined with simvastatin in the treatment of the recovery stage of LAA-IS (wind-phlegm blocking collaterals syndrome) and its impact on neurological function of patients. **Methods** A total of 100 patients at the recovery stage of LAA-IS (wind-phlegm obstructing collaterals syndrome) admitted to the Hebei Seventh People's Hospital from March 2020 to February 2021 were selected, and they were divided into the control group ($n=50$) and the observation group ($n=50$) by random number table method. On the basis of routine treatment, patients in the control group were treated with simvastatin tablets orally, and patients in the observation group were treated with Diankuang Mengxing decoction based on control group, both groups were continuously treated for 4 weeks. Clinical effect and carotid intima-media thickness (CIMT), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, TCM syndrome score, blood lipid indexes [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), apolipoprotein B (ApoB), total cholesterol (TC)], vascular inflammatory factors [neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP)] were compared between the two groups before and after treatment, and incidence of adverse reactions during treatment of the two groups was recorded. **Results** Clinical effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, CIMT of the two groups was less than that before treatment, NIHSS score, TCM syndrome score were lower than those before treatment, respectively ($P < 0.05$); and CIMT in the observation group was less than that of the control group, NIHSS score, TCM syndrome score were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of LDL-C, TG, ApoB, TC of the two groups were lower than those before treatment, respectively ($P < 0.05$); and serum levels of LDL-C, TG, ApoB, TC in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, NLR and serum levels of MMP-9, Lp-PLA2, hs-CRP of the two groups were lower than those before treatment, respectively ($P < 0.05$); and NLR and serum levels of MMP-9, Lp-PLA2, hs-CRP in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no serious adverse reactions during treatment of the two groups. **Conclusion** Diankuang Mengxing decoction combined with simvastatin have an exact clinical effect on the recovery stage of LAA-IS (wind-phlegm blocking collaterals syndrome), and can improve TCM syndrome and blood lipid indexes, reduce the inflammatory reaction of the body, promote the recovery of neurological function, delay the progress of the disease, and with high safety.

【Key words】 Ischemic stroke; Atherosclerosis; Wind-phlegm blocking collaterals; Diankuang Mengxing decoction; Simvastatin; Neurological function

脑卒中是由脑血液供应障碍引起脑组织损伤的一类急性脑血管疾病,其发病率、致死率、致残率及复发率均较高,已位居我国疾病谱死亡率第1位,是全球重大的公共卫生问题,其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)最为常见,约占我国所有脑卒中患者人数的70%,1年病死率约为15%,致死/致残率超过33%^[1]。大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中(large-artery atherosclerosis type of ischemic stroke, LAA-IS)是最常见的急性卒中Org 10172治疗试验(trial of org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型^[2],好发于中老年人群,可在安静状态下发病,临床表现以偏瘫、失语等神经功能缺损症状为主,患者病情较严重,预后较差^[3]。目前临床以改善脑血液循环、脑保护剂及他汀类药物治疗为主,由于动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)与血脂异常密切相关^[4],故临床常采用他汀类药物防治LAA-IS。辛伐他汀作为常见的他汀类药物,除具有降脂作用外,还可抑制血小板聚集、抗炎、稳定易损斑块等多重作用,故临床常用于降脂、抗血栓、延缓AS进展。

中医药治疗脑卒中由来已久,方法日益丰富且具有独特优势。中医学认为,风痰阻络证是LAA-IS恢复期的主要病因病机。癫狂梦醒汤是清·王清任治疗癫狂的经典名方,具有祛邪除痰、平肝散郁之效,常用于治疗脑卒中、老年痴呆等

疾病^[5]。目前关于癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期的效果罕有报道。基于此,本研究旨在探讨癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期(风痰阻络证)的临床疗效及其对患者神经功能的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取河北省第七人民医院2020年3月至2021年2月收治的LAA-IS恢复期(风痰阻络证)患者100例,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]中的LAA-IS诊断标准,并符合《中药新药临床研究指导原则:试行》^[7]中的风痰阻络证辨证标准,主症:口舌歪斜,半身不遂,偏身麻木,言语謇涩或不语;次症:痰多而黏,头晕目眩;舌脉象:舌质暗淡,苔薄白或白腻,脉弦滑。采用随机数字表法将患者分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。观察组中男32例,女18例;年龄47~78岁,平均(62.3 ± 7.1)岁;体质指数(body mass index, BMI) $17.8 \sim 29.7 \text{ kg/m}^2$,平均(23.1 ± 1.8) kg/m^2 ;病程16~96 d,平均(32.6 ± 9.8) d;合并症:高血压29例(58.0%),高脂血症27例(54.0%),冠心病23例(46.0%),糖尿病22例(44.0%)。对照组中男30例,女20例;年龄44~75岁,平均(59.9 ± 8.0)岁;BMI $18.4 \sim 30.5 \text{ kg/m}^2$,平均(23.6 ± 2.0) kg/m^2 ;病程18~94 d,平均(33.3 ± 10.2) d;合并症:高血压32例(64.0%),

高脂血症25例(50.0%),冠心病21例(42.0%),糖尿病23例(46.0%)。两组患者性别($\chi^2=0.170$, $P=0.680$)、年龄($t=1.587$, $P=0.116$)、BMI($t=1.314$, $P=0.192$)、病程($t=0.350$, $P=0.727$)、高血压发生率($\chi^2=0.378$, $P=0.538$)、高脂血症发生率($\chi^2=0.160$, $P=0.689$)、冠心病发生率($\chi^2=0.162$, $P=0.687$)、糖尿病发生率($\chi^2=0.040$, $P=0.841$)比较,差异无统计学意义。本研究经河北省第七人民医院医学伦理委员会审核同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)首次发病;(2)年龄40~80岁;(3)病程为2周~6个月;(4)患者对本研究知情并签署知情同意书;(5)近1个月未发生急性感染性疾病。排除标准:(1)近3个月内有严重肝肾功能障碍者;(2)伴有意识障碍或吞咽障碍者;(3)合并血管痉挛、血管畸形、动脉夹层或血管炎等其他类型血管疾病者;(4)因脑创伤、脑肿瘤、脑栓塞或代谢障碍等其他原因导致IS者;(5)对本研究药物不耐受者;(6)既往有其他神经系统疾病史者。

1.3 治疗方法 患者入院后均接受相同的康复训练,包括肌力康复训练、缓解肢体痉挛、认知与语言康复训练等,并予以抗凝、抗血小板聚集、控制血压及血糖等二级预防措施。在此基础上,对照组患者采用辛伐他汀片(北京万生药业有限责任公司生产,产品批号:200205、201023,规格:10 mg/片)口服治疗,20 mg/次,1次/d。观察组患者在对照组基础上联合癫狂梦醒汤内服治疗,药物组方:桃仁24 g,甘草15 g,苏子12 g,赤芍、柴胡、陈皮、木通、腹皮、桑皮各9 g,香附、青皮、半夏各6 g。水煎煮,取汁200 ml/剂,100 ml/次,2次/d,分别于早、晚餐前温服。两组患者均持续治疗4周。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者的临床疗效。疗效判定标准为:将患者治疗后美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分减少 $\geq 90\%$,病残程度为0级视为基本痊愈;患者治疗后NIHSS评分减少46%~89%,病残程度为1~3级视为显著进步;患者治疗后NIHSS评分减少18%~45%视为进步;患者治疗后NIHSS评分减少/增加 $<18\%$ 视为无变化;患者治疗后NIHSS评分增加 $\geq 18\%$ 视为恶化^[7]。(2)比较两组患者治疗前后颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CMT)、NIHSS评分及中医证候积分。①分别于治疗前后应用美国GE公司生产的Vivid7型彩色多普勒超声诊断仪(探头频率7.5 MHz)检测患者CMT,检查时患者取仰卧位,充分暴露颈部,由颈动脉颅外段处开始扫查,采用横、纵切面着重检测患者颈动脉至颈动脉分叉处,测量其CMT。②NIHSS包含意识、凝视、视野等15项内容,总分范围为0~42分,评分越高表明患者神经功能缺损越严重^[8]。③根据患者的主、次症及舌脉象进行量化计分,按严重程度(无、轻、中、重)将各项主症依次记为0、2、4、6分,各项次症依次记为0、1、2、3分;按无、有将舌脉象分别记为0、2分。各项症状得分相加之和为该例患者中医证候积分,得分范围为0~36分,评分越高表明患者中医证候越严重^[7]。(3)比较两组患者治疗前后血脂指标,即分别于治疗前后采集患者空腹静脉血3 ml,3 000 r/min离心15 min(离心半径12.5 cm),取上清液;应用

生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产,型号BS-380)检测患者血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)及总胆固醇(total cholesterol, TC)水平,其中血清LDL-C水平采用匀相法测得,血清TG、TC水平采用酶法测得,血清ApoB水平采用免疫比浊法测得,试剂盒均购自上海抚生实业有限公司,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。(4)比较两组患者治疗前后血管炎症因子,即分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血5 ml,其中2 ml应用五分类血液分析仪(江西特康科技有限公司生产,型号TEK8510)进行血常规检查,记录中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR);余下3 ml进行离心处理(3 000 r/min离心15 min,离心半径为12.5 cm),分离血清,应用酶标仪(上海科华生物工程股份有限公司生产,型号ST-360)及其配套试剂盒采用酶联免疫吸附试验检测血清基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。(5)记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($u=-1.997$, $P=0.046$),见表1。

表1 两组患者临床疗效(例)
Table 1 Clinical effect of the two groups

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化
对照组	50	14	13	15	8	0
观察组	50	18	20	10	2	0

2.2 CMT、NIHSS评分、中医证候积分 治疗前,两组患者CMT、NIHSS评分、中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者CMT分别小于本组治疗前,NIHSS评分、中医证候积分分别低于本组治疗前,且观察组患者CMT小于对照组,NIHSS评分、中医证候积分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 血脂指标 治疗前,两组患者血清LDL-C、TG、ApoB及TC水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清LDL-C、TG、ApoB及TC水平分别低于本组治疗前,且观察组患者低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 血管炎症因子 治疗前,两组患者NLR及血清MMP-9、Lp-PLA2、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)；治疗后，两组患者NLR及血清MMP-9、Lp-PLA2、hs-CRP水平分别低于本组治疗前，且观察组患者低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表4。

2.5 不良反应 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

IS是威胁我国中老年人群身体健康与生命的重大疾病，明确病因分型可为患者危险分层、治疗决策、预测疾病预后等提供参考。AS是LAA-IS的主要病理基础，其可引起动脉管腔狭窄或闭塞，致使血栓形成及局部脑组织缺血、缺氧甚至坏死。AS多是由遗传、高龄、高血压、肥胖、血脂异常、吸烟、糖尿病等因素共同作用的结果，主要通过细胞凋亡、钙离子超载、兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应及血-脑脊液屏障破坏等多种机制参与脑损伤过程^[9]。多数LAA-IS患者在接受急性期规范化治疗后仍遗留神经功能缺损症状，恢复缓慢，故积极探索一种有效的治疗方案对促进LAA-IS恢复期患者神经功能恢复、减少后遗症及降低复发率具有重要意义。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]推荐采用降脂药物治疗IS。辛伐他汀作为临床应用较多的他汀类血脂调节剂，可通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A向甲羟戊酸转化过程来降

低胆固醇水平，进而降低TC、LDL-C等血脂指标水平^[10]。近年有研究发现，辛伐他汀除具有降脂作用外，还具有抗氧化、抗炎、抗血栓形成、抑制细胞凋亡、改善血管内皮功能等多重作用^[11]。

在中医学中，LAA-IS属“中风”范畴，认为该病是因饮食不节、劳倦内伤等导致脏腑阴阳失调、气血逆乱、直冲犯脑、脑脉痹阻所致。LAA-IS恢复期主要病因病机为肝风夹痰，阻窜经络，气血运行失调，风痰相兼，痰瘀交阻，脉络痹阻，其中关键病理因素是风和痰，故治疗上宜以祛风化痰、活血通络为主要治疗原则^[12]。本研究选用的癫狂梦醒汤是汇融行气、祛邪、活血、化痰为一体的理想方剂，该方重用桃仁，具有活血行血、祛瘀生新之功效，配伍赤芍通顺血脉，二者共为君药；柴胡、青皮、香附可疏肝理气，陈皮、桑皮、半夏、苏子可降气化痰，共为臣药；腹皮可消气散滞，木通可清心火、除烦，利湿助消痰，通利九窍血脉，二者为佐药；甘草可缓急，通百脉，且可调诸药，为使药。全方用药主次分明，全面兼顾，诸药相伍不仅能辅助君药增强化痰之功，还可通过理气之功疏通全身经络气血，借助化痰之力消除病源，血活则气畅，气畅则郁解，郁解则痰

表2 两组患者治疗前后CMT、NIHSS评分和中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of CMT, NIHSS score and TCM syndrome score between the two groups before and after treatment

组别	例数	CMT (mm)		NIHSS评分(分)		中医证候积分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	1.47 ± 0.43	1.14 ± 0.36 ^a	13.15 ± 3.50	7.28 ± 1.64 ^a	26.08 ± 4.87	14.67 ± 4.14 ^a
观察组	50	1.49 ± 0.39	0.98 ± 0.31 ^a	13.72 ± 3.18	5.53 ± 1.26 ^a	25.79 ± 5.03	11.38 ± 3.25 ^a
t值		0.244	2.381	0.852	5.983	0.293	4.420
P值		0.808	0.019	0.396	<0.001	0.770	<0.001

注：^a表示与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；CMT=颈动脉内中膜厚度，NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表

表3 两组患者治疗前后血脂指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
Table 3 Comparison of blood lipid indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	LDL-C		TG		ApoB		TC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	3.53 ± 1.08	2.58 ± 0.62 ^a	2.41 ± 0.77	1.78 ± 0.56 ^a	2.56 ± 0.75	1.61 ± 0.48 ^a	4.96 ± 1.32	4.02 ± 0.85 ^a
观察组	50	3.52 ± 1.11	2.07 ± 0.52 ^a	2.38 ± 0.70	1.50 ± 0.33 ^a	2.58 ± 0.72	1.27 ± 0.40 ^a	5.02 ± 1.27	3.71 ± 0.55 ^a
t值		0.046	4.457	0.204	3.046	0.136	3.848	0.232	2.165
P值		0.964	<0.001	0.839	0.003	0.892	<0.001	0.817	0.033

注：^a表示与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇，TG=三酰甘油，ApoB=载脂蛋白B，TC=总胆固醇

表4 两组患者治疗前后血管炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of vascular inflammatory factors between the two groups before and after treatment

组别	例数	NLR		MMP-9 (μg/L)		Lp-PLA2 (μg/L)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	5.78 ± 1.53	3.90 ± 1.02 ^a	310.24 ± 48.67	224.38 ± 33.05 ^a	184.20 ± 61.03	137.78 ± 41.12 ^a	6.81 ± 2.32	3.68 ± 1.20 ^a
观察组	50	5.82 ± 1.41	3.17 ± 0.89 ^a	306.88 ± 45.39	175.61 ± 29.97 ^a	182.36 ± 54.15	114.44 ± 28.01 ^a	6.85 ± 2.01	2.99 ± 0.86 ^a
t值		0.136	3.813	0.357	7.730	0.159	3.317	0.092	3.305
P值		0.892	<0.001	0.722	<0.001	0.874	0.001	0.927	0.001

注：^a表示与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值，MMP-9=基质金属蛋白酶9，Lp-PLA2=脂蛋白相关磷脂酶A2，hs-CRP=超敏C反应蛋白

消,痰消则窍通,与LAA-IS恢复期(风痰阻络证)的发病机制相适宜。

现代药理学研究表明,癫狂梦醒汤具有镇静、抗血栓、抗炎、抗抑郁、抗AS等多靶点药理作用^[13]。林虹等^[14]研究认为,癫狂梦醒汤可通过调控脑源性神经营养因子表达而对神经元起到修复和保护作用。一项动物实验表明,癫狂梦醒汤能降低AS兔血管MMP-9表达,减轻主动脉内膜增厚,从而防治AS^[15]。癫狂梦醒汤组方中的桃仁具有抗凝血、抗血栓的作用,能延长凝血时间,降低脑血管阻力^[16];柴胡能降脂、抗氧化、抗抑郁、抗炎,且可增强机体免疫功能^[17];苏子能促进大鼠学习记忆功能恢复,降低血脂^[18],而血脂异常(如LDL-C、TG或TC升高)是AS的主要危险因素之一^[19],ApoB作为致AS性脂蛋白胆固醇家族的主要载脂蛋白,能促进血清TC等颗粒物在动脉内膜上沉积,从而促进AS形成^[20]。本研究结果显示,观察组患者临床疗效优于对照组,且治疗后CIMT小于对照组,NIHSS评分、中医证候积分及血清LDL-C、TG、ApoB、TC水平低于对照组,且两组患者治疗期间均未出现明显不良反应,表明癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期(风痰阻络证)的临床疗效确切,可有效改善患者的神经功能及血脂指标,减轻中医证候,延缓病情进展,且安全性较高。

炎症是AS的基本特征,也是促进AS发生发展的核心因素^[21-22]。NLR是目前临床上易获得、具有可重复性、稳定有效的炎症标志物之一,其是炎症因子(中性粒细胞)与免疫指标(淋巴细胞)的整合,其中中性粒细胞是早期单核细胞聚集的媒介,通过炎症反应、蛋白水解及氧化应激损伤等途径加速AS进程,而淋巴细胞减少也与AS进展有关,故二者的平衡状态较单一指标更能体现LAA-IS患者机体炎症反应与免疫功能,不仅能评价AS风险和判断斑块是否形成及数量,对患者预后亦具有一定预测价值^[23]。MMP-9是一种基质溶解素,在炎症递质所引发的病理状态下可大量降解细胞外基质及脂质内胶原蛋白,加剧斑块的不稳定,同时增加血管通透性,破坏血-脑脊液屏障,参与脑组织炎性损伤。Lp-PLA2为新型血管炎症因子,属于磷脂酶家族,可将氧化磷脂水解为促炎递质(即氧化脂肪酸、溶血卵磷脂),并诱导黏附分子表达,Lp-PLA2在AS斑块中呈高表达,且在破裂斑块和易损斑块的坏死核心区呈高表达,进而参与LAA-IS的发生发展^[24-25]。hs-CRP作为典型的急性期蛋白,可通过介导巨噬细胞摄取低密度脂蛋白而转变为泡沫细胞,促使血管平滑肌细胞异常迁移和增殖,致使血管内皮细胞受损,从而引起和加速AS。本研究结果显示,观察组患者治疗后NLR及血清MMP-9、Lp-PLA2、hs-CRP水平低于对照组,表明癫狂梦醒汤联合辛伐他汀可有效减轻LAA-IS恢复期(风痰阻络证)患者炎症反应。卢海克等^[26]研究发现,半夏可通过上调血白介素(interleukin, IL)-10水平及下调血IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平来减轻AS大鼠体内炎症反应。另一项动物实验表明,甘草苷可能通过降低血TNF- α 、IL-1水平来达到治疗AS的目的^[27]。故笔者推测降

低NLR和下调血清MMP-9、Lp-PLA2、hs-CRP水平可能是癫狂梦醒汤联合辛伐他汀减轻LAA-IS恢复期(风痰阻络证)患者炎症反应的重要途径。

综上所述,癫狂梦醒汤联合辛伐他汀治疗LAA-IS恢复期(风痰阻络证)的临床疗效确切,可有效改善患者的中医证候及血脂指标,减轻机体炎症反应,促进神经功能恢复,延缓病情进展,且安全性较高。但本研究为单中心研究,纳入样本量较少,观察时间较短,可能存在选择偏倚,仍需多中心、大样本量的前瞻性随机对照研究进一步证实本研究结论。

作者贡献:宋雪云、王少伟进行文章的构思与设计;宋雪云进行研究的实施与可行性分析,撰写、修订论文,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理;吴胜峰进行数据的收集、整理、分析;彭亮、李曼进行结果的分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WANG Z, LI J J, WANG C X, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry [J]. PLoS One, 2013, 8 (2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [2] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment [J]. Stroke, 1993, 24 (1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [3] 郝佳妮, 屈洪党. 大动脉粥样硬化型脑梗死的诊断与治疗 [J]. 中华全科医学, 2019, 17 (1): 4-5.
- [4] 郭笑颜, 陈伟彬, 李盖, 等. 脑梗死患者血脂水平与颈动脉粥样硬化CTA特征的相关性 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38 (2): 214-218. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2019.02.006.
- [5] 王乐平, 冯学功, 齐彩芸, 等. 冯学功癫狂梦醒汤应用经验 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (11): 5595-5597.
- [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2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [7] 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.
- [8] 高文勇. NIHSS量表和MMSE量表评价急性脑出血患者心肌酶变化的意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17 (23): 90-91.
- [9] 陈永明, 王慧玲. 大动脉粥样硬化型脑梗死发病机制、主要危险因素及预后影响因素的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (10): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.002.
- [10] 惠婷, 李瑞, 鱼天英. 疏通注射液联合辛伐他汀对伴血脂紊乱的急性脑梗死非溶栓患者血脂、出血转化的影响及其机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29 (35): 3932-3935. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.35.013.

(下转第102页)

- of circadian rhythms, sleep and health [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26 (R2): R128–R138. DOI: 10.1093/hmg/ddx240.
- [39] LI Y, MA J, YAO K, et al. Circadian rhythms and obesity: timekeeping governs lipid metabolism [J]. *J Pineal Res*, 2020, 69 (3): e12682. DOI: 10.1111/jpi.12682.
- [40] LEIBETSEDER V, HUMPELER S, ZUCKERMANN A, et al. Time dependence of estrogen receptor expression in human hearts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64 (3): 154–159. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.09.010.
- [41] KARAS R H, HODGIN J B, KWOUN M, et al. Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor beta-deficient female mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96 (26): 15133–15136. DOI: 10.1073/pnas.96.26.15133.
- [42] 王明亮, 杨大春, 孙雄山. 昼夜节律在心血管功能和疾病调控中的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23 (9): 994–996.
- [43] 马艳春, 冯天甜, 韩宇博, 等. 五味子的化学成分和药理研究进展 [J]. *中医药学报*, 2020, 48 (11): 67–71. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.200200.
- [44] 刘颖, 胡锐, 白璐, 等. 阿胶对正常雌性小鼠雌激素样作用研究 [J]. *山东中医杂志*, 2018, 37 (8): 681–683, 687. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2018.08.019.
- [45] LI B, WANG L, LIU Y, et al. Jujube promotes learning and memory in a rat model by increasing estrogen levels in the blood and nitric oxide and acetylcholine levels in the brain [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5 (6): 1755–1759. DOI: 10.3892/etm.2013.1063.
- (收稿日期: 2021-11-30; 修回日期: 2022-01-17)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第93页)

- [11] 秦峰, 蔡辉. 他汀类药物多效性研究进展 [J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30 (1): 76–78. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2017.01.027.
- [12] 郭艳霞, 王继合. 祛风化痰活血通络方联合西药治疗风痰瘀阻证急性脑梗死63例 [J]. *环球中医药*, 2018, 11 (2): 290–292. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.02.041.
- [13] 刘红森, 李艳玲. 癫狂梦醒汤药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (19): 230–234. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.2015190230.
- [14] 林虹, 于志峰, 王志凌, 等. 加味癫狂梦醒汤对精神分裂症脑源性神经因子调节的研究 [J]. *中医药学报*, 2014, 29 (4): 153–155. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2392.2014.04.063.
- [15] 韩凤丽, 于铭权. 癫狂梦醒汤对兔动脉粥样硬化血管基质金属蛋白酶9表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13 (15): 1723–1725. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.15.009.
- [16] HAO E W, PANG G F, DU Z C, et al. Peach kernel oil downregulates expression of tissue factor and reduces atherosclerosis in ApoE knockout mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (2): 405. DOI: 10.3390/ijms20020405.
- [17] 余刘勤, 贾爱梅, 宋永砚. 柴胡皂苷抗炎、抗氧化和降脂研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28 (1): 87–92. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.01.017.
- [18] 黄植槟, 陈金水, 吴天敏, 等. 苏子油对兔颈动脉粥样硬化模型的微小RNA21和基质金属蛋白酶9基因表达的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32 (15): 1414–1417. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.15.021.
- [19] 武玲, 王锋. 某院40岁以上体检人群无症状性颈动脉粥样硬化发病率及危险因素分析 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25 (7): 851–853. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.07.023.
- [20] 晏子俊, 张良明, 陈彦清, 等. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化性斑块与hs-CRP、Apo-B、ox-LDL、MMP-9的相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25 (22): 1713–1717, 1722. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20191031.002.
- [21] 王敏, 李瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30 (3): 265–270.
- [22] 芮兰英, 胡秋延, 张琳. 炎症相关预后指标与老年急性心肌梗死患者住院结局的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (11): 23–30. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.11.005.
- [23] 陶飞, 赵旺, 琚双五. 血小板与淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值与急性脑梗死颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20 (6): 606–609. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.06.013.
- [24] 张炎, 钱小燕, 沈芳, 等. 大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型脑梗死患者Lp-PLA2水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12 (10): 1227–1230. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.10.17.
- [25] 郭根心, 成宏兵. 血清脂蛋白相关磷脂酶A2联合同型半胱氨酸对老年冠心病患者下肢动脉粥样硬化疾病的诊断价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (1): 15–20. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.01.004.
- [26] 卢海克, 戴颖仪, 陶青, 等. 半夏在动脉粥样硬化颈动脉内膜增生中的修复机制研究 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20 (10): 1283–1287, 封4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2020.10.007.
- [27] 朱有胜, 褚俊. 甘草苷对大鼠动脉粥样硬化的作用及机制 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (3): 365–368. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2015.03.012.
- (收稿日期: 2021-11-06; 修回日期: 2022-01-25)
(本文编辑: 李越娜)