function in female mice after transient cerebral ischemia[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018, 27(5): 1412-1416.

[27] KIM J T, JAHAN R, SAVER J L, *et al*. Impact of glucose on outcomes in patients treated with mechanical thrombectomy: a post hoc analysis of the solitaire flow restoration with the intention for thrombectomy study[J].Stroke,2016,47(1):120-127.

[28] GOYAL N, TSIVGOULIS G, PANDHI A, *et al*. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy [J]. Journal of Neurointerventional Surgery,2018,10(2):112-117.

[29] CHAMORRO Á,BROWN S,AMARO S,*et al*.Glucose modifies the effect of endovascular thrombectomy in patients with acute stroke[J].Stroke,2019,50(3):690-696.

[30] MERLINO G, SMERALDA C, SPONZA M, *et al*. Dynamic hyperglycemic patterns predict adverse outcomes in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy[J].Journal of Clinical Medicine,2020,9(6):1932.

[31] MILLER M,STONE N J,BALLANTYNE C,*et al*.Triglycerides and cardiovascular disease:a scientific statement from the American Heart Association[J].Circulation,2011,123(20):2292-2333.

[32] SIMUNDIC A M, NIKOLAC N, TOPIC E, *et al*. Are serum lipids measured on stroke admission prognostic? [J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,2008,46(8):1163-1167.

[33] LI Z,ZHANG J H,LUO Y.Impact of triglyceride playing on stroke severity correlated to bilirubin[J].Medicine,2020,99(36):e21792.

[34] JAIN M,JAIN A,YERRAGONDU N,*et al*.The triglyceride paradox in stroke survivors:a prospective study[J].Neuroscience Journal, 2013,2013:870608.

[35] TRACOL C,VANNIER S,HUREL C,*et al*.Predictors of malignant middle cerebral artery infarction after mechanical thrombectomy [J].Revue Neurologique,2020,176(7/8):619-625.

[36] RUMALLA K,OTTENHAUSEN M,KAN P,*et al*.Recent nationwide impact of mechanical thrombectomy on decompressive hemicraniectomy for acute ischemic stroke[J].Stroke,2019,50(8): 2133-2139.

[37] WANG H,ZI W, HAO Y, *et al*. Direct endovascular treatment: an alternative for bridging therapy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke[J].European Journal of Neurology,2017, 24(7):935-943.

[38] ENOMOTO M,SHIGETA K,OTA T,*et al*.Predictors of intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke after endovascular thrombectomy[J].Interventional Neuroradiology,2020,26(4):368-375.

[39] GOYAL M,MENON B K, VAN ZWAM W H, *et al*. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. Lancet,2016,387(10029):1723-1731.

（收稿日期：2023-01-02）

（本文编辑 郭怀印）

桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对血清 ET-1、Ang-1、VEGF 水平的影响

朱立华，张海宁，孟 雪，宋方禹，亓勤德

摘要 目的：研究桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效以及对病人血清内皮素（ET-1）、血管生成素-1（Ang-1）、血管内皮生长因子（VEGF）水平的影响。**方法：**选取我院 2018 年 1 月—2020 年 1 月收治的 78 例急性脑梗死病人作为研究对象，分为观察组（40 例）与对照组（38 例）。观察组采用桃红四物汤联合静脉溶栓治疗，对照组采用静脉溶栓治疗，比较两组临床疗效，观察两组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、磁共振成像（MRI）测定的梗死部位大小以及血清 ET-1、Ang-1、VEGF 水平变化。**结果：**观察组与对照组治疗后总有效率分别为 90.00%、71.05%，两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。与治疗前相比，两组治疗后 NIHSS 评分、MRI 测定的最大梗死面积及血清 ET-1、Ang-1 水平均明显降低（$P<0.05$），VEGF 水平均上升（$P<0.05$）；治疗后，观察组 NIHSS 评分、MRI 测定的最大梗死面积及血清 ET-1、Ang-1 水平均明显低于对照组（$P<0.05$），VEGF 水平高于对照组（$P<0.05$）。观察组与对照组溶栓并发症总发生率比较差异无统计学意义（10.00% 与 15.79%，$P>0.05$）。**结论：**桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死更有利于病情恢复，能够降低 NIHSS 评分，缩小梗死面积，明显降低病人 ET-1、Ang-1 水平，提高 VEGF 水平，更好的调节血管内皮功能，改善预后。

关键词 急性脑梗死；桃红四物汤；静脉溶栓；内皮素-1；血管生成素-1；血管内皮生长因子

doi：10.12102/j.issn.1672-1349.2024.19.029

基金项目 莱芜市医学科研计划项目，编号：莱科〔2017〕第 152 号

作者单位 济南市人民医院（济南 271100），E-mail：vuphwptj@163.com

引用信息 朱立华，张海宁，孟雪，等.桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对血清 ET-1、Ang-1、VEGF 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志，2024，22（19）：3607-3610.

中国知网 https://www.cnki.net

急性脑梗死是一种常见的临床急症，主要是各种病理因素阻碍局部脑组织供血，造成脑细胞缺血、缺氧而发病，通常会引起相应的神经功能障碍，临床主要表现为言语不利、肢体偏瘫，甚至昏迷等。若不积极静脉溶栓，恢复血流灌注，纠正受损脑细胞，将对病人的健康及预后极为不利，给病人家庭造成沉重负担[1]。急性脑梗死发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高[2]。急性脑梗死可归属于中医学“中风”“偏枯”等范畴，历代医家对其辨证治疗已有较为充分的认识。《素问·调经论》曰：“血之与气，并走于上，则为大厥，厥则暴死”[3]，指出该病是气血逆行于脑部引起。其病因病机为气血亏虚，无力助血运行，导致瘀血内停，无法上荣脑窍所致。治疗原则为活血化瘀、补血养脑[4]。桃红四物汤由桃仁、红花、川芎、当归等组成，具有活血祛瘀、养血生新之功效，临床用于治疗急性脑梗死疗效确切[5]。本研究观察桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 1 月—2020 年 1 月收治的 78 例急性脑梗死病人作为研究对象，分为观察组（40 例）与对照组（38 例）。两组病人一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），详见表 1。本研究经医院伦理委员会批准同意（伦理审批号为：2017008）。

表 1 两组病人一般资料比较

组别	例数	性别（例）		年龄（岁）	发病入院至开始溶栓时间（h）
		男	女		
观察组	40	24	16	57.23±9.56	4.26±1.01
对照组	38	20	18	56.78±8.42	4.61±0.89
统计值		$\chi^2=0.430$		$t=0.220$	$t=-1.620$
P		0.512		0.826	0.109

组别	合并症（例）			梗死部位（例）			梗死最大直径（例）		
	高血压	糖尿病	冠心病	基底节	脑干	脑叶	<3 cm	3～5 cm	>5 cm
观察组	22	15	7	21	13	6	22	11	7
对照组	19	12	6	19	14	5	24	10	4
统计值	$\chi^2=0.195$	$\chi^2=0.302$	$\chi^2=0.041$	$\chi^2=0.177$			$\chi^2=0.902$		
P	0.658	0.583	0.839	0.915			0.637		

1.2 诊断标准

1）西医诊断标准[6]：突然发病，起病时间在 6 h 内，临床表现主要为头晕头痛、肢体乏力、言语不利等。头颅 CT、磁共振成像（MRI）提示为脑梗死。2）中医中风病诊断标准：参照《中风病辨证诊断标准》，主症为半身不遂、言语蹇涩；次症为口舌㖞斜、感觉迟钝；舌脉象为舌质紫暗，苔白腻，脉沉缓[7]。

1.3 纳入标准

1）符合急性脑梗死中西医诊断分类标准，且无昏迷；2）年龄 45～68 岁；3）CT 排除颅内出血；4）病人及家属知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1）近 14 d 有大手术或创伤者；2）CT 检查发现占位、出血、动静脉畸形者；3）有血液学异常或凝血功能障碍者；4）严重脏器（肝、肾等）功能衰竭者；5）有过敏史或无法耐受所用药物者。

1.5 治疗方法

两组病人均行静脉溶栓治疗：将阿替普酶（勃林格殷格翰公司生产，注册证号 S20160055）45 mg 加入生理盐水 100 mL 中，先静脉推注 10%，剩余 90% 行静脉泵入，时间控制在 1 h。对照组给予常规西药抗血小板聚集、改善脑部微循环治疗[8]。观察组在对照组基础上加用桃红四物汤方，组方：桃仁 10 g，红花 10 g，当归 10 g，白芍 10 g，川芎 10 g，丹参 10 g，熟地 15 g，菖蒲 10 g，远志 10 g，天麻 10 g，地龙 6 g，陈皮 10 g。加清水煎至 150 mL 温服，早晚各 1 次，每日 1 剂。两组疗程均为 2 周。

1.6 观察指标

1）美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分[9]：记录两组治疗前及治疗后的 NIHSS 评分，涉及意识、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症。2）MRI 测定梗死部位大小：两组病人在治疗前及治疗后分别行头颅 MRI（1.5 T 超导 Magnetom Avanto 德国西门子），从磁共振弥散加权成像（DWI）图像中找出梗死病灶，使用 Vessel Mass 软件计算最大梗死面积。3）血管内皮功能指标：采用全自动生化仪（CS-600A 长春迪瑞）检测两组病人治疗前后血管内皮功能相关指标，应用双抗体夹心法（试剂盒来自上海瑞番生物科技公司）测定血

中国知网 https://www.cnki.net

清内皮素-1(ET-1),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法(试剂盒来自南京博研生物科技公司)检测血管生成素 1(Ang-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平。4)溶栓并发症:统计并比较两组病人脑出血、缺血再灌注损伤、血管再闭塞、血管损伤等并发症发生情况。

1.7 疗效评定标准

治愈:病人头晕头痛、肢体无力、言语不清等症状消失,MRI 测定梗死部位面积缩小>90% 以上;好转:治疗后头晕、肢体无力等症状较前明显缓解,MRI 测定梗死部位面积减少 50%~90%;无效:治疗后头晕头痛、肢体无力等症状未改善,MRI 测定梗死部位面积未减少或较前增大[10]。评估并统计两组治疗后脑出血或病情加重病例。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。定性资料以例数、百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较(见表 2)

表 2 两组临床疗效比较 单位:例(%)

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
观察组	40	19(47.50)	17(42.50)	4(10.00)	36(90.00)
对照组	38	13(34.21)	14(36.84)	11(28.95)	27(71.05)
统计值			$Z=1.790$		$\chi^2=4.504$
P			0.074		0.034

2.2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较

与治疗前相比,两组治疗后 NIHSS 评分均明显降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	40	18.62±3.52	7.68±0.57①
对照组	38	17.96±3.97	9.73±1.24①
t 值		0.778	−9.459
P		0.439	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P<0.05$。

2.3 两组治疗前后 MRI 测定最大梗死面积比较

治疗后,两组病人 MRI 测定最大梗死面积明显缩小($P<0.05$),且观察组最大梗死面积小于对照组($P<0.05$)。详见表 4。

表 4 两组 MRI 测定最大梗死面积比较($\bar{x}\pm s$) 单位:cm^2

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	40	2.48±0.81	0.82±0.13①
对照组	38	2.50±0.78	1.25±0.16①
t 值		−0.111	−13.057
P		0.912	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P<0.05$。

2.4 两组治疗前后 ET-1、Ang-1、VEGF 水平比较

治疗后,两组病人 ET-1、Ang-1 水平明显降低($P<0.05$),VEGF 水平均上升($P<0.05$),且观察组 ET-1、Ang-1 水平低于对照组($P<0.05$),VEGF 水平高于对照组($P<0.05$)。详见表 5。

表 5 两组治疗前后 ET-1、Ang-1、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ET-1(ng/L)		Ang-1(μg/L)		VEGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	57.72±2.21	42.64±1.53①	25.92±1.25	13.32±0.45①	110.92±5.67	141.32±7.65①
对照组	38	57.89±2.73	45.87±1.96①	26.36±1.03	15.23±0.32①	112.36±6.25	130.23±7.32①
t 值		−0.303	−8.136	−1.692	−21.502	−1.067	6.535
P		0.762	<0.001	0.095	<0.001	0.290	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P<0.05$。

2.5 两组溶栓并发症比较

治疗后,观察组病人出现脑出血 2 例,缺血再灌注损伤 1 例,血管损伤 1 例,溶栓并发症总发生率为 10.00%(4/40);对照组病人出现脑出血 1 例,缺血再灌注损伤 2 例,血管再闭塞 3 例,溶栓并发症总发生率为 15.79%(6/38),两组溶栓并发症总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.584$,$P=0.445$)。

中国知网 https://www.cnki.net

3 讨 论

急性脑梗死病因较复杂，通常与不良生活习惯、过食油腻、情绪失常等有一定关系，而有基础疾病（如高血压、糖尿病、冠心病等）的病人发病率更高[11]。临床治疗首选溶栓治疗，药物以阿替普酶为代表，其优点是能纠正脑组织缺血、改善神经功能，缺点是会损伤脑组织[12]。有研究显示，应用阿替普酶静脉溶栓与其他药物联合，可以有效提高急性脑梗死的治愈率[13]。中风又称脑卒中，多由于各种原因引起气血逆乱，脑脉痹阻而发病，常见病因有气血瘀滞、饮食不节、劳累过度、情志郁怒、气候突变等。本研究为中经络类型，以瘀血阻于脑络为主要病机，所谓“血瘀不去，新血不生”[14]。故以活血祛瘀生新为主要治疗原则。

本研究结果显示，观察组临床疗效总有效率高于对照组，观察组治疗后 NIHSS 评分低于对照组，MRI 测定梗死部位面积小于对照组，说明桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死临床效果更佳，肢体功能恢复更明显，临床预后更好。考虑原因为桃红四物汤能够促进血液循环，降低血液黏稠度，改善脑组织血供，削弱脑细胞损伤程度，减轻静脉溶栓的副作用，恢复脑细胞功能[15]。桃红四物汤中桃仁、红花破血强劲，配合丹参加强活血化瘀功效。熟地、当归滋阴养血补肝，白芍养血和营，川芎活血行气，为血中之气药，从而达到养血活血不留瘀的效果。菖蒲开窍醒神益智，天麻祛风通络，远志、陈皮可行气祛痰，地龙息风止痉。全方有养血活血、化瘀生新的功用。

现代药理研究表明，桃仁、红花等活血化瘀药物能有效改善脑部病变部位的血液循环，从而缩小病变部位梗死面积，熟地有升白细胞、调节血糖、增强免疫功能等作用，白芍作用广泛，可扩张血管、改善血流、抑制血小板聚集、抗炎、镇痛等，进而缓解病人临床症状，改善肢体功能，降低 NIHSS 评分[16]。川芎能扩血管、降血压、调血脂、抗血栓形成，从而改善脑循环及脑缺血损伤程度，增强免疫系统，达到促进脑梗部位的恢复的目的。当归有降低血小板聚集、抗血栓、抗动脉硬化、抗氧化，促进造血系统，增强免疫系统功能，能够预防脑梗死面积扩大、病情复发，提高治疗效果。

ET-1 由血管内皮细胞产生，有收缩血管的作用，其水平的增高，会促进血管动脉粥样硬化，加重脑缺血损害[17]，急性脑梗死病人血浆 ET-1 水平明显升高。Ang-1 作用是促血管分支生成，维持内皮功能稳定。由于脆性高，高浓度会抑制组织损伤的修复。VEGF 能促进血管损伤修复，增加血管通透性，保护脑组织。有研究表明，桃红四物汤能降低 ET-1 含量，扩张血管，纠正脑缺血[18]。本研究结果显示，观察组治疗后 Ang-1、VEGF 水平升高，考虑可能与桃红四物汤中的药物（如白芍、川芎等）抗血小板聚集、抗血栓、改善血管功能等作用有关。另外，本研究中两组溶栓并发症发生率比较差异无统计学意义，说明桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死病人具有一定安全性。

综上所述，桃红四物汤联合静脉溶栓治疗急性脑梗死能够促进病情恢复，降低 NIHSS 评分，减小 MRI 测定梗死部位面积，降低病人 Ang-1、ET-1 水平，提高 VEGF 水平，从而减轻副作用，提高疗效，促进神经功能恢复，改善肢体功能，提高生活质量。

参考文献：

[1] 郑文富，蒋瑞姝，易坤昌.支架取栓与动静脉联合溶栓对急性脑梗死患者神经功能及预后的影响研究[J].中国实用神经疾病杂志，2019,22(18):2037-2042.

[2] 展俊平，谷慧敏，孟庆良，等.虎潜丸加减治疗类风湿关节炎肝肾阴虚证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志，2019,25(1):107-113.

[3] 丁元庆，张安玲.“郁损六经血脉”的中风病机探讨[J].山东中医药大学学报，2021,45(2):149-153.

[4] 张宝成，李雪萍，陈云慧，等.基于三焦痹学说探讨桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎的中医理论机制[J].中华中医药杂志，2019,34(6):2535-2538.

[5] 孙国兵，陈延，宋林，等.加味半夏白术天麻汤合桃红四物汤联合西药治疗风痰瘀阻证中风的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志，2020,18(23):3945-3949.

[6] 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.

[7] 程雪，都文渊，王媛媛，等.《中风病辨证诊断标准》在中风病急性期的应用[J].中国中医急症，2013,22(9):1527-1529.

[8] 罗建宁.急性脑梗死治疗新进展[J].实用心脑肺血管病杂志，2010,18(10):1546-1547.

[9] 徐阳，金凡夫，赵丽，等.急性脑梗死静脉溶栓前后美国国立卫生研究院卒中量表评分与收缩压变化值在颅内出血性转化中的预测价值[J].安徽医药，2021,25(2):250-254.

[10] 黄羣，陈浩扬，杨勇，等.轻型缺血性卒中患者静脉溶栓的疗效分析[J].中国脑血管病杂志，2019,16(5):231-236.

[11] 刘素勤.急性多发性脑梗死的病因及其相关危险因素分析[J].医药论坛杂志，2017,38(9):108-109.

[12] 吕洋，郝立鹏，袁超，等.替罗非班治疗阿替普酶静脉溶栓后再闭塞脑梗死患者的有效性和安全性分析[J].中华神经医学杂志，2021,20(4):350-355.

[13] 安小峰，崔惠康.阿替普酶联合替罗非班对急性脑梗死患者纤溶系统、神经功能及预后的影响[J].医学综述，2021,27(5):1027-1031;1036.

[14] 窦维华，陈燕，吴鹏，等.梗塞通 2 号方与补阳还五汤治疗气虚血瘀型脑梗死的疗效比较研究[J].实用心脑肺血管病杂志，2021,29(2):93-97;107.

[15] 常永霞，李姣，侯文丽，等.涤痰汤合桃红四物汤加减对脑梗死恢复早期痰瘀阻络证脑神经的保护作用[J].中国实验方剂学杂志，2021,27(1):135-140.

[16] 刘志栋，赵博，张晓燕，等.基于数据挖掘和网络药理学的代谢综合征中医药用药规律及机制分析[J].世界科学技术-中医药现代化，2021,23(3):720-730.

[17] 张军亚.丁本酞对老年急性脑梗死病人血清 Ang-Ⅰ、内皮素 1、VEGF 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志，2017,15(14):1781-1784.

[18] 陈芳芳，韩岚，彭代银，等.桃红四物汤对脑微血管内皮细胞-PC12 细胞共培养体系缺糖缺氧再灌注损伤模型的保护作用[J].安徽中医药大学学报，2019,38(3):61-67.

（收稿日期：2023-02-21）
（本文编辑 郭怀印）

中国知网 https://www.cnki.net