

小续命汤对缺血性卒中恢复期的干预作用研究进展

梁 硕¹ 乔明亮² 齐丹丹¹ 陈豪攀¹ 孟 毅²

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南郑州 450003; 2. 河南省中医院, 河南郑州 450003)

摘 要 小续命汤作为疗愈风疾的名方,具有祛风通络、活血化瘀、补虚扶正等功效。研究表明,小续命汤能够有效改善缺血性卒中恢复期抑郁、认知障碍,促进运动功能及日常生活能力恢复等,其作用机制与保护神经血管单元、保护线粒体、抗炎、抑制氧化应激及降脂有关。目前,小续命汤干预缺血性卒中恢复期症状的中医辨证分型尚不明确、疗效评价标准不统一、缺少远期疗效观察。未来可从以上这几个方面入手设计临床试验,探寻小续命汤干预缺血性卒中恢复期的最佳证型,完善疗效评价标准,制定相关专家共识。

关键词 小续命汤;缺血性卒中;恢复期;药理机制;中医药;综述

缺血性卒中通常是由于脑部血液循环障碍引起的局部脑组织缺血、缺氧,进而坏死、软化,并出现相应的神经功能缺损^[1],其症状表现取决于脑组织损伤的部位,局灶性或弥散性神经功能缺损一般表现为突然昏仆、半身不遂、口舌喎斜、言语不利、吞咽困难、肢体麻木等^[2]。现代医学主要采用静脉溶栓、血管内取栓、抗血小板聚集、抗凝、改善循环及营养神经等对症支持治疗^[3],虽能迅速恢复脑功能,有效减少脑梗死后遗症的发生,但有治疗窗窄、副反应大、康复时间长等缺点。部分患者对后期理疗依从性差,导致康复不理想。

小续命汤出自孙思邈《备急千金要方》^[4]：“治卒中风欲死，身体缓急，口目不正，舌强不能语，奄奄忽忽，神情闷乱，诸风服之皆验，不令人虚方。”原方由麻黄、防己、人参、黄芩、桂心、炙甘草、白芍、川芎、苦杏仁、炮附子、防风、生姜组成，用于治疗卒中等“诸风”病症。诸药相伍，攻补兼用，共奏祛风通络、活血化瘀、补虚扶正之功。临床及药理研究表明，小续命汤通过多靶点、多层面对缺血性卒中恢复期诸症及加快机体功能恢复发挥重要作用^[5]，现将近年来小续命汤干预缺血性卒中恢复期的临床及机制研究综述如下。

1 小续命汤干预缺血性卒中恢复期的临床研究

1.1 改善缺血性卒中后抑郁、认知障碍 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、健康问卷抑郁量表 (PHQ-9) 和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、简易精神状态检查量表 (MMSE) 是评判缺血性卒中后抑郁

及认知障碍严重程度的常用量表。王聪等^[6]将60例缺血性卒中后抑郁 (忧郁伤神证) 患者随机分成2组,对照组予常规西药 (氟哌噻吨美利曲辛片) 治疗,观察组予小续命汤加减治疗,疗程结束后观察组HAMD评分明显低于对照组,表明小续命汤在改善缺血性卒中后抑郁方面疗效优于常规西药。符茂东等^[7]研究亦证实,急性脑梗死 (脑络血瘀型) 患者在常规西医治疗基础上加用小续命汤加减治疗2周后,PHQ-9评分改善程度明显优于单用常规西医治疗的患者。此外,玄丽娜等^[8]在常规药物、康复治疗和高频重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 治疗基础上联合小续命汤对缺血性卒中后轻度认知障碍患者治疗后发现,患者的MoCA、MMSE评分改善程度均得到显著提升,表明小续命汤在改善缺血性卒中后认知障碍方面有较好疗效。

1.2 促进运动功能及日常生活能力恢复 Fugl-Meyer量表 (FMAS)、Barthel量表常用来检测缺血性卒中患者的运动功能及日常生活活动能力。刘薇等^[9]观察了45例缺血性卒中恢复期 (风痰阻络型) 上肢肌痉挛患者在常规治疗基础上联合小续命汤治疗12周后Fugl-Meyer、改良Barthel等量表评分变化情况,与常规治疗组患者相比,联合治疗方案上述指标的改善程度更佳,表明加用小续命汤在提高卒中恢复期日常生活能力和运动功能改善程度方面更有优势。王磊等^[10]研究发现,与仅接受康复训练的脑卒中恢复期下肢功能障碍患者相比,

联合小续命汤加减治疗的患者下肢功能指标、平衡力评分、生活质量评分、FMAS评分、Barthel评分等指标均有明显改善,偏瘫、偏身麻木、乏力等症状亦有明显缓解。

综上,常规西医治疗基础上联合小续命汤不仅能显著改善缺血性脑卒中恢复期抑郁、认知障碍,还能促进运动功能及日常生活能力恢复,提高了患者生活质量。上述文献研究亦有不足之处,如评分标准不统一、指标不精确、样本量较少、观察时间短等。此外,缺少单独运用小续命汤治疗缺血性脑卒中的临床观察研究,包括针对病因、证型及疾病不同阶段的研究。

2 小续命汤治疗缺血性卒中药理机制研究

2.1 保护神经血管单元 神经血管单元包含神经元、血管内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞等,负责调节血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和脑血流量功能的细胞和细胞外成分^[11]。药理研究表明,小续命汤有效成分组中的甘草苷能明显减轻缺血性卒中后抑郁样模型大鼠抑郁症状,可能与甘草苷上调前额叶皮质组织源性神经营养因子(BDNF)和B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达等机制,抑制神经细胞凋亡、促进神经细胞存活、改善神经突触可塑性有关^[12-13]。付雪琴等^[14]研究发现,小续命汤能上调急性脑缺血再灌注损伤模型大鼠SYN、PSD95蛋白表达,从而有效提高缺血半暗带突触的可塑性,减轻脑梗死面积。LAN R等^[15]研究表明,小续命汤通过下调急性脑缺血再灌注损伤模型大鼠基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP) 9和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,改善脑缺血再灌注损伤导致的BBB通透性,减轻BBB的超微结构破坏,从而减少脑梗死面积,改善行为功能。兰瑞^[16]研究发现,小续命汤可减少急性脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑梗死面积和神经血管单元损伤,保护BBB的结构和功能,作用机制与活化磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)通路有关。赵光峰等^[17]研究发现,小续命汤联合常规西医治疗可加快缺血性卒中后脑内水肿的吸收,减轻脑组织损伤,保护神经功能。

2.2 保护线粒体 线粒体是脑组织缺血后神经细胞死亡的关键靶区,线粒体的损伤会导致神经元的存活率降低^[18]。研究表明,脑缺血再灌注损伤可引起线粒体凋亡,究其原因与线粒体自噬、三磷酸腺苷(ATP)衰竭、活性氧(ROS)暴增、Ca²⁺超载、BBB破坏等因素有关^[19]。袁俊等^[20]药理研究表明,

小续命汤有效成分组中的粉防己碱是天然的非选择性钙离子通道阻滞剂,通过阻滞钙离子通道以减轻急性缺血性卒中后脑神经细胞内Ca²⁺超载,缓解线粒体的肿胀及能量消耗,从而降低缺血缺氧损害后线粒体ROS的产生和神经细胞的凋亡。此外,小续命汤可通过降低缺血性卒中后脑缺血再灌注损伤模型大鼠线粒体中p53蛋白和促凋亡蛋白Bax水平,增加Bcl-2的表达,从而抑制受损脑神经细胞质中半胱天冬酶3和半胱天冬酶9的活化,延缓线粒体缺血性损伤和神经细胞凋亡^[21];小续命汤还可通过下调线粒体p62水平和自噬相关蛋白LC3、Beclin1的表达,抑制缺血再灌注损伤模型大鼠的线粒体自噬水平,发挥神经保护作用^[22]。杜肖等^[23]研究发现,小续命汤通过提高脑缺血再灌注损伤模型大鼠线粒体琥珀酸脱氢酶的活性,降低线粒体ROS含量,提高线粒体膜电位,从而改善线粒体的结构和功能,减轻脑缺血再灌注早期导致的脑组织能量代谢紊乱。

2.3 抑制炎症反应 炎症反应是脑缺血损伤过程中的重要病理环节,而小胶质细胞(MG)和炎症反应关系密切^[24]。研究表明,脑卒中急性缺血期活化的MG可释放大量的白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-6等多种促炎因子,这些物质在脑缺血后的炎症反应方面发挥关键作用^[25]。小续命汤中有效成分组中的阿卡西汀可通过抑制脑缺血模型小鼠小胶质细胞的活化和IL-1、TNF- α 水平,发挥神经保护作用^[26];黄芩素对脂多糖诱导的人脑小胶质细胞有保护作用,可能是通过cAMP-PKA-NF- κ B/CREB通路抑制炎症反应和减少神经细胞凋亡实现^[27]。王飞等^[28]网络药理学研究发现,小续命汤和IL-6、VEGF等靶点有较强的亲和力,其可通过下调IL-6、VEGF蛋白的表达以改善脑缺血模型大鼠神经功能,减少脑梗死面积。另有研究显示,小续命汤通过抑制脑缺血大鼠模型TLR4/MyD88信号通路的激活以抑制小胶质细胞活化、炎症因子分泌,从而降低神经炎症的发生^[29]。

2.4 抗氧化应激 缺血性脑卒中发生时,由于机体的一系列生化等反应,会产生过多的ROS^[30]。当内在的抗氧化机制不足以中和过多的ROS,导致内源性氧化还原失衡,进而发生氧化应激,造成细胞膜、蛋白质和核酸的氧化损伤,继而加重缺血性卒中恢复期症状^[31]。因此,防止ROS的累积和氧化应激发生并寻找相关的治疗靶点是减轻缺血性卒中恢复期脑损

伤病理进展的关键。超氧化物歧化酶(SOD)是反映氧自由基水平的重要指标^[32]。程一升等^[33]研究发现,急性脑梗死患者加用小续命汤后,体内SOD水平明显降低,表明小续命汤能够通过清除氧自由基以改善脑组织的氧化应激损害。路畅等^[34]研究发现,小续命汤能显著改善脑缺血再灌注损伤模型大鼠缺血灶谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD活力和过氧化物丙二醛水平,表明小续命汤可能通过调节脑内氧化-抗氧化机制,发挥抗氧化应激作用。向军等^[35]研究表明,小续命汤含药血清通过增加氧糖剥夺模型大鼠锰超氧化物歧化酶表达,清除过量的ROS,降低氧化应激反应,进而减轻星形胶质细胞的损伤。此外,小续命汤也可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)/叉头蛋白转录因子O1A(FoxO1A)信号通路,促进SIRT1表达、AMPK磷酸化以及FoxO1A的去乙酰化等途径,发挥抗氧化应激和凋亡的作用^[36]。

2.5 降血脂 血脂代谢紊乱可引起动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化是脑梗死的主要病理表现^[37]。高脂血症是缺血性脑卒中的主要危险因素之一,调节血脂有助于减少缺血性卒中的发生和发展。JIA Z X等^[38]研究发现,小续命汤能明显改善双侧颈动脉闭塞模型大鼠脑组织、血浆中甘油磷脂和神经鞘脂及甘油酯等脂质的代谢,并能改善脑组织中脂质水平。LV J Z等^[39]研究表明,小续命汤有效成分组中的苦杏仁苷可通过降低载脂蛋白E缺陷(ApoE^{-/-})和低密度脂蛋白受体缺陷(LDLR^{-/-})模型小鼠血浆中的脂质含量,抑制炎症因子分泌,发挥防治动脉粥样硬化作用。

3 结语

综上所述,小续命汤通过保护神经血管单元、保护线粒体、抗炎、抑制氧化应激及降脂等途径发挥改善患者缺血性卒中恢复期抑郁状态、认知障碍、运动功能及日常生活能力,提高生活质量,联合常规西医治疗有较大的临床优势。通过整理文献发现,现有研究成果对小续命汤干预缺血性卒中恢复期的中医辨证分型尚不明确、疗效评价标准不统一、缺少长期疗效评估及复发情况研究。未来可从以上这几个方面入手改进研究方法,探索统一量化评价体系的可能性,并挖掘小续命汤干预缺血性卒中恢复期的新靶点,为小续命汤临床推广运用提供新的科学依据。

参考文献

[1] 贾建平,陈生弟.神经病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2018:194.

- [2] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927.
- [3] 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.
- [4] 孙思邈,著.备急千金要方[M].天津:天津古籍出版社,2009:8.
- [5] 叶晓红,林乐乐,傅海群,等.小续命汤药理及临床应用研究进展[J].上海中医药杂志,2020,54(1):97.
- [6] 王聪,孙晓莽,王琛,等.小续命汤合百合地黄汤治疗卒中后抑郁(PSD)忧郁伤神证的GC-MS研究[J].临床研究,2023,31(7):84.
- [7] 符茂东,张雯,蔡定芳.加减小续命汤治疗急性脑梗死风中医络瘀型的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(8):1507.
- [8] 玄丽娜,栾春娜,陈娜,等.小续命汤治疗中风后轻度认知障碍的临床疗效研究[J].中医临床研究,2022,14(24):23.
- [9] 刘薇,叶晓红,朱文宗,等.小续命汤联合常规疗法治疗中风(风痰阻络证)后上肢肌痉挛的临床研究[J].上海中医药杂志,2021,55(8):63.
- [10] 王磊,张雨帆,李珉星,等.小续命汤加加减联合康复训练治疗对脑卒中后下肢功能障碍的影响[J].河南中医,2023,43(5):725.
- [11] WANG L Y, XIONG X X, ZHANG L Y, et al. Neurovascular Unit: a critical role in ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(1): 7.
- [12] 陈茜睿,杨志宏.基于UPLC/Q-TOF-MSE分析小续命汤有效成分组的化学成分[J].中国现代中药,2017,19(8):1111.
- [13] 王秀云,李云,朱含笑,等.甘草苷对脑卒中后抑郁大鼠额前皮质脑源性神经营养因子及Bax和Bcl-2蛋白表达的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(6):647.
- [14] 付雪琴,兰瑞,张勇,等.小续命汤对急性脑缺血再灌注大鼠突触可塑性的影响[J].中国中药杂志,2023,48(14):3882.
- [15] LAN R, XIANG J, WANG G H, et al. Xiao-xu-ming decoction protects against blood-brain barrier disruption and neurological injury induced by cerebral ischemia and reperfusion in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 629782. doi: 10.1155/2013/629782.
- [16] 兰瑞.小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制研究[D].上海:复旦大学,2014.
- [17] 赵光峰,刘德浪,许玉皎,等.小续命汤在治疗大面积脑梗死后脑水肿的临床作用[J].中华中医药学刊,2023,41(1):179.

- [18] 杨鑫勇,王凯华,刘丹宁,等.壮通饮对脑缺血再灌注小鼠神经细胞损伤的影响及其作用机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(7):1155.
- [19] 童英,段小花,杨丽萍,等.脑缺血再灌注损伤与线粒体凋亡的研究进展[J].医学综述,2022,28(14):2705.
- [20] 袁俊,胥宾芬,曾俊峰.粉防己碱对急性脑梗死患者血清高敏感C反应蛋白的影响[J].中外医疗,2010,29(13):44.
- [21] LAN R, ZHANG Y, XIANG J, et al. Xiao-Xu-Ming decoction preserves mitochondrial integrity and reduces apoptosis after focal cerebral ischemia and reperfusion via the mitochondrial p53 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 307.
- [22] LAN R, ZHANG Y, WU T, et al. Xiao-xu-ming decoction reduced mitophagy activation and improved mitochondrial function in cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. Behav Neurol, 2018, 2018: 4147502. doi: 10.1155/2018/4147502.
- [23] 杜肖,路畅,贺晓丽,等.小续命汤有效成分组对脑缺血/再灌注大鼠恢复早期脑线粒体的保护作用研究[J].中国中药杂志,2017,42(11):2139.
- [24] 刘迅,李钰佳,罗政,等.NLRP3炎症小体与缺血性卒中的关系及中医药的干预作用[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(18):225.
- [25] 黄慧源,黄麟苻,易丽贞,等.小胶质细胞在缺血性脑卒中的作用及针刺对其调控研究进展[J/OL].上海针灸杂志: 1(2023-09-21)[2023-10-08].https://doi.org/10.13460/j.issn.1005-0957.2023.13.0024.
- [26] 马志.刺槐素通过抑制小鼠脑缺血再灌注后小胶质细胞的活化并下调TNF- α 、IL-6和IL-1 β 炎症因子表达产生神经保护作用[D].合肥:安徽医科大学,2018.
- [27] 郑晓宇,张业昊,宋文婷,等.黄芩素通过调控cAMP-PKA-NF- κ B/CREB通路改善人脑小胶质细胞的炎症反应[J].中国中药杂志,2023,48(21):5863.
- [28] 王飞,徐莉莉,张雅珍,等.基于网络药理学和动物实验探讨小续命汤治疗缺血性卒中的作用机制[J].中成药,2023,45(7):2398.
- [29] YANG Y L, ZHANG S S, LIU M, et al. Network pharmacological analysis of Xiao-Xu-Ming decoction against ischemic stroke and verification of its mechanism of anti-inflammation and neurovascular protection in vivo[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2022, 31(5): 343.
- [30] YUAN Q H, YUAN Y, ZHENG Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: a review of the mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111303. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111303.
- [31] ZHU G G, WANG X Y, CHEN L X, et al. Crosstalk between the oxidative stress and Glia cells after stroke: from mechanism to therapies[J]. Front Immunol, 2022, 13: 852416. doi: 10.3389/fimmu.2022.852416.
- [32] 何菊芳,李婷婷,孙晓运,等.氧化应激及炎症反应与缺血性脑卒中的关系[J].武警医学,2016,27(12):1234.
- [33] 程一升,程霄霄,赵元琛,等.小续命汤治疗急性脑梗死疗效及对SOD、MCP-1以及BDNF水平的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(2):435.
- [34] 路畅,杜肖,贺晓丽,等.小续命汤有效成分组对局灶性脑缺血/再灌注大鼠恢复早期的神经保护作用研究[J].中国药理学通报,2016,32(7):938.
- [35] 向军,徐莉莉,杨峰,等.小续命汤含药血清对氧糖剥夺模型大鼠星形胶质细胞的保护作用研究[J].中国药房,2021,32(1):34.
- [36] 钱施艳.小续命汤对脑缺血再灌注大鼠神经保护的机制研究[D].杭州:浙江中医药大学,2023.
- [37] 陈孝男,杨爱琳,赵亚楠,等.缺血性脑中风的发病机制及其常用治疗中药研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(3):422.
- [38] JIA Z X, TIE C, WANG C H, et al. Perturbed lipidomic profiles in rats with chronic cerebral ischemia are regulated by Xiao-xu-ming Decoction[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 264.
- [39] LV J Z, XIONG W, LEI T T, et al. Amygdalin ameliorates the progression of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8171.

第一作者:梁硕(1995—),男,硕士研究生在读,研究方向为中医药防治脑病的研究。

通讯作者:孟毅,主任医师,教授,博士研究生导师。meng5055@126.com

修回日期:2023-12-02

编辑:蔡强

