

本文引用: 刘振, 刘世梅, 王晓丽, 等. 益气活血降浊汤配合丁苯酞对 TIA 患者的疗效及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 597-605. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.07.007.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-07-0597-09

· 临床研究 ·

益气活血降浊汤配合丁苯酞对 TIA 患者的疗效及机制

刘振, 刘世梅, 王晓丽, 王颖

南阳市第一人民医院, 河南省南阳市 473000

[摘要] **[目的]** 探讨益气活血降浊汤配合丁苯酞治疗短暂性脑缺血发作(TIA)的临床疗效和初步机制。**[方法]** 选取南阳市第一人民医院 2022 年 1 月—2023 年 3 月收治的 120 例 TIA 患者为研究对象, 随机分为三组, 各 40 例。对照 1 组予以丁苯酞, 对照 2 组予以益气活血降浊汤, 观察组予以益气活血降浊汤配合丁苯酞, 治疗 2 个月。治疗 2 个月后比较三组临床疗效、不良反应发生率。比较治疗前及治疗 1 个月、2 个月三组 ABCD2 评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清生物化学指标[可溶性 CD40 配体(sCD40L)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平、外周血 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)-核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路相关蛋白(Keap1、Nrf2、ARE)水平及血流动力学指标[血流平均流速(Vm)、平均血流量(Qm)、脑血管阻力(R)]。**[结果]** 观察组临床总有效率显著高于对照 1 组、对照 2 组($P < 0.05$), 但两对照组之间比较差异无显著性($P > 0.05$); 相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 ABCD2 评分和 NIHSS 评分呈显著下降趋势, 且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大($P < 0.05$), 但两对照组比较差异无显著性($P > 0.05$); 相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 sCD40L、Lp-PLA2、hs-CRP 呈显著下降趋势, 且观察组下降幅度显著大于对照 1 组和对照 2 组($P < 0.05$); 相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 Keap1 蛋白呈显著下降趋势, 且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大($P < 0.05$), 但两对照组比较差异无显著性($P > 0.05$); 相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 Nrf2 蛋白和 ARE 蛋白呈显著升高趋势, 且观察组升高幅度较对照 1 组、对照 2 组大($P < 0.05$), 但两对照组比较差异无显著性($P > 0.05$); 相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 Qm、Vm 呈明显升高趋势, R 呈显著下降趋势, 且观察组 Qm、Vm 明显较对照 1 组、对照 2 组高, R 显著较对照 1 组、对照 2 组低($P < 0.05$)。**[结论]** 益气活血降浊汤配合丁苯酞较丁苯酞、益气活血降浊汤单独治疗 TIA 疗效更佳, 它可改善神经功能、脑血流动力学, 抑制炎症反应, 且具有一定安全性, 其作用机制与调节 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路相关。

[关键词] 短暂性脑缺血发作; 益气活血降浊汤; 丁苯酞; Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1; 核因子 E2 相关因子 2; 抗氧化反应元件; 治疗效果

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The curative effects of Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction combined with butylphthalide on patients with TIA and its mechanism

LIU Zhen, LIU Shimei, WANG Xiaoli, WANG Ying

Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical efficacy and preliminary mechanism of Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction combined with butylphthalide in the treatment of transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 120 patients with TIA admitted to the First People's Hospital of Nanyang from January 2022 to March 2023 were selected as the research subjects and randomly divided into three groups with 40 cases in each group. The control group 1 was given butylphthalide, the control group 2 was given Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction, and the observation group was given Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction combined with butylphthalide for 2 months of treatment. After 2 months of treatment, the clinical efficacy and adverse reaction rate were compared among the three groups. The ABCD2 scores, national institute of health stroke scale (NIHSS) scores, and serum biochemical indicators (soluble CD40 ligand (sCD40L), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP)), peripheral blood Kelch-like epichlo-

[收稿日期] 2023-09-21

[修回日期] 2023-12-30

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建立项项目(LHGJ20200904)

[作者简介] 刘振, 主治医师, 研究方向为中西医结合内科脑血管病方向, E-mail: liuzhencc3939@126.com。

rohydrin-related protein-1 (Keap1)-nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway-related protein levels (Keap1, Nrf2, ARE), and hemodynamic indicators (mean blood flow velocity (Vm), mean blood flow volume (Qm), cerebral vascular resistance (R)) were compared before treatment and at 1 and 2 months after treatment in the three groups. **Results** The total clinical efficacy rate in observation group was significantly higher than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two control groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the ABCD2 scores and NIHSS scores in the three groups showed a significant downward trend after 1 month and 2 months of treatment, and the decrease in observation group was larger than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two control groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, sCD40L, Lp-PLA2, and hs-CRP in the three groups showed a significant downward trend after 1 month and 2 months of treatment, and the decrease in observation group was larger than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). Compared with before treatment, Keap1 protein in the three groups showed a significant downward trend after 1 month and 2 months of treatment, and the decrease in observation group was larger than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two control groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the Nrf2 protein and ARE protein in the three groups showed a significant increase trend after 1 month and 2 months of treatment, and the increase amplitude in observation group was larger than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two control groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, Qm, Vm of the three groups increased and R decreased significantly at 1 month and 2 months after treatment, and the Qm, Vm in observation group were significantly higher than that in control group 1 and control group 2, while R was significantly lower than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction combined with butylphthalide is more effective than butylphthalide and Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction alone in treating TIA, can improve neurological function, cerebral hemodynamics, inhibit inflammatory response, and has a certain degree of safety, and its mechanism of action is related to the regulation of Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway.

[**KEY WORDS**] transient ischemic attack; Yiqi Huoxue Jiangzhuo decoction; butylphthalide; Kelch-like epichlorohydrin-related protein-1; nuclear factor E2-related factor 2; antioxidant reaction element; curative effect

短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是一种由脑缺血所致神经功能障碍, TIA 发生后 90 天内脑卒中发生率约为 10% ~ 20%^[1]。临床常采用丁苯酞等西药治疗 TIA, 可促使脑梗死面积减小, 改善脑微动脉循环、能量代谢, 保护神经细胞, 但长期单独使用治疗效果欠佳^[2]。中医学中 TIA 属“中风先兆”范畴^[3]。益气活血降浊汤具有补益元气、祛瘀消痰、降浊通络之功效, 并可改善脑部血液循环, 发挥抗凝、抗血栓作用^[4-5]。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-related protein-1, Keap1)-核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路参与氧自由基清除过程^[6]。由此推测 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路参与 TIA 发生发展密切相关。目前益气活血降浊汤、丁苯酞在 TIA 中应用报道相对较少, 本研究以 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路为切入点, 分析益气活血降浊汤配合丁苯酞治疗 TIA 的临床效果及其可能作用机制, 为临床工作提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院 2022 年 1 月—2023 年 3 月收治的 120 例 TIA 患者为研究对象, 采用 RandA1.0 软件系统按照 1 : 1 : 1 比例进行随机分组, 分为对照 1 组 40 例、对照 2 组 40 例和观察组 40 例。三组一般资料均衡可比 ($P > 0.05$, 表 1)。本研究经本院伦理委员会批准, 且患者签署知情同意书。纳入标准: ①符合 TIA 诊断标准^[7]; ②符合 TIA 中医诊断标准^[8]; 主症为平素头晕、面色苍白、身倦嗜睡、气短懒言, 次症为语言蹇涩、一过性偏身麻木无力; ③CT 检查未发现出血或占位性病变病灶; ④符合糖尿病诊断标准^[9]: 空腹血糖 > 7.0 mmol/L 或随机血糖 > 11.1 mmol/L; ⑤符合高血压诊断标准^[10]: 在未使用降压药物的情况下, 非同日 3 次测量血压, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg; ⑥符合高血脂诊断标准^[11]: 空腹血清总胆固醇 ≥ 5.72 mmol/L、甘油三酯 ≥ 1.70 mmol/L; ⑦近 1 个月内未接受抗凝治疗; ⑧颈动脉狭窄 $< 50\%$; ⑨发作持续时间 < 1 h。排除标准: ①肝肾等脏器功能不全者; ②合并自身免疫性

疾病者;③既往出血性疾病或存在出血倾向者;④伴有代谢性疾病者;⑤合并颅内肿瘤者;⑥近 2 个月内使用非甾体类药物、免疫抑制剂者;⑦近 3 个月内有手术史者;⑧合并癫痫等发作性疾病者。

表 1. 一般资料

Table 1. General information

临床资料	对照 1 组(n=40)	对照 2 组(n=40)	观察组(n=40)	χ^2/F	P
男性/[例(%)]	22(55.00)	20(50.00)	21(52.50)	0.201	0.905
年龄/岁	59.63±1.27	60.03±1.33	60.18±2.19	1.186	0.309
发作次数/(次/d)	5.56±0.52	5.71±1.60	5.88±1.71	0.535	0.587
体质指数/(kg/m ²)	24.16±1.49	23.93±1.52	23.74±1.69	0.719	0.490
发作至就诊时间/h	18.63±2.35	19.45±3.16	19.11±3.05	0.821	0.443
持续时间/min	19.93±1.52	20.18±1.63	20.03±1.77	0.235	0.791
糖尿病/[例(%)]	12(30.00)	10(25.00)	13(32.50)	0.565	0.754
高血压/[例(%)]	15(37.50)	13(32.50)	17(42.50)	0.853	0.653
高血脂/[例(%)]	11(27.50)	12(30.00)	10(25.00)	0.251	0.882
发作类型/[例(%)]				0.637	0.727
颈动脉系统	32(80.00)	29(72.50)	30(75.00)		
椎基底动脉系统	8(20.00)	11(27.50)	10(25.00)		

1.2 方法

三组研究对象予以常规治疗^[12],包括抗血小板、降压、保护脑细胞、维持水电解质平衡。对照 1 组口服丁苯酞胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20050299,规格:0.1 g,货号:20180524)200 mg/次,3 次/d,连续治疗 2 个月。对照 2 组予以益气活血降浊汤治疗,益气活血降浊汤组方:黄芪(30 g)、白术(20 g)、赤芍药(20 g)、川芎(15 g)、桃仁(15 g)、桂枝(15 g)、当归(15 g)、红花(15 g)、天麻(15 g)、制半夏(9 g)、茯苓(9 g)、三七(6 g)、生姜(6 g)、枳壳(6 g)、陈皮(6 g)、甘草(6 g)、牛膝(6 g),由本院中药房提供,水煎煮 2 次留取汤剂 300 mL,150 mL/次,2 次/d,连续治疗 2 个月。观察组予以益气活血降浊汤配合丁苯酞治疗,治疗方案同上。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗 2 个月后对比三组临床疗效^[13]:以治疗结束后 6 个月内是否急性发作、发作次数、病情控制程度为依据。临床控制:未发作且病情基本控制;缓解:发作次数减少或时间降低>75%且病情基本控制;稳定:50%≤发作次数减少或时间降低≤75%且病情基本控制;进展:不符合上述标准,总有效率为临床控制、缓解、稳定比例之和。

1.3.2 ABCD2 和美国国立卫生研究院神经功能缺损评分 分别于治疗前和治疗 1 个月、2 个月对

比三组 ABCD2 评分、美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分。ABCD2 评分评估 TIA 发生后,在短时间之内发生卒中风险的大小^[14]:年龄≥60 岁记为 1 分,TIA 发作首次血压≥140/90 mmHg 记为 1 分,单侧肢体无力记为 2 分,言语障碍且无肢体无力记为 1 分,症状持续时间≥1 h 记为 2 分,10 min≤症状持续时间<1 h 记为 1 分,糖尿病记为 1 分,分值越高表明 TIA 危险程度越高。NIHSS 评分用于评估神经功能缺损程度^[15]:包括意识水平、指令配合度、眼球活动、视野缺损、面部表情瘫痪程度、肢体运动障碍程度、共济失调、语言表达等,总分为 42 分,分值与神经功能缺损度呈正相关。

1.3.3 血清生物化学指标水平测定 分别于治疗前和治疗 1 个月、2 个月抽取三组患者空腹外周静脉血 3 mL,常规离心 15 min 后分离血清,采用 ELISA 法检测血清可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand,sCD40L)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2,Lp-PLA2)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平(天津灏洋生物公司)。

1.3.4 外周血 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路相关蛋白水平测定 治疗前和治疗 1 个月、2 个月分别采集三组患者空腹外周静脉血 5 mL,采用 Ficoll 淋巴细胞分离液(北京索莱宝公司)分离外周血单核细

胞,采用 Western blot 检测蛋白水平。加入细胞裂解液(北京索莱宝公司)裂解,经 12 000 r/min(4 ℃)离心 15 min,提取细胞总蛋白,取 30 μg 蛋白样品上样,使用浓缩胶(80 V)、分离胶(120 V)分别进行 SDS-PAGE 电泳(北京索莱宝公司),采用电转移法将分离蛋白凝胶转移至 PVDF 膜上(北京索莱宝公司),采用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h,分别加入兔抗人 Keap1(1:800)、Nrf2(1:1 000)、ARE(1:1 000)一抗与内参 GAPDH 抗体(1:2 000)孵育过夜(4 ℃),次日清洗后加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗(1:10 000),室温下孵育 1 h 后洗膜,使用 ECL 发光显影(北京中杉金桥生物公司),采用 Quantity 软件检测蛋白灰度值并计算蛋白相对表达水平,抗体均购自美国 Abcam 公司,DYCP-31DN 电泳仪购自北京六一生物科技有限公司。

1.3.5 血流动力学指标测定 分别于治疗前和治疗 1 个月、2 个月采用 JQ-H 全自动心脑血管检测仪(武汉蓝鸥医疗公司)检测血流平均流速(mean velocity, Vm)、平均血流量(mean blood flow volume, Qm)、脑血管阻力(cerebral vascular resistance, R)。

1.3.6 不良反应发生率 统计治疗期间三组不良反应发生情况,包括恶心、腹部不适、皮肤紫癜、出血等。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 26.0 处理,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,不同组间、时间、交互作用下计量资料比较采用重复测量方差分析,多组间比较采用单因素方差分析(两两间比较采用 LSD-*t* 检验);计数资料用频数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组临床总有效率显著高于对照 1 组和对照 2 组,分别是对照 1 组、对照 2 组的 1.31 倍、1.19 倍($P < 0.05$),但对照 1 组与对照 2 组临床总有效率比较差异无显著性($P > 0.05$;表 2)。

2.2 ABCD2 评分和 NIHSS 评分

三组治疗前 ABCD2 评分和 NIHSS 评分差异无显著性($P > 0.05$);相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 ABCD2 评分呈显著下降趋势,其中观察组分别下降 33.41%、52.30%,对照 1 组分别下降 19.58%、42.89%,对照组 2 组分别下降 20.12%、

43.02%,且观察组下降幅度较对照 1 组和对照 2 组大($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 NIHSS 评分呈显著下降趋势,其中观察组分别下降 37.96%、59.73%,对照 1 组分别下降 22.70%、41.13%,对照组 2 组分别下降 22.78%、41.09%,且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性($P > 0.05$;表 3)。

表 2. 观察组与对照 1 组和对照 2 组临床疗效比较

Table 2. Comparison of clinical curative effect between observation group and control group 1, control group 2
单位:例(%)

临床疗效	对照 1 组 (n=40)	对照 2 组 (n=40)	观察组 (n=40)	χ^2 值	<i>P</i>
临床控制	10(25.00)	12(30.00)	18(45.00)	3.900	0.142
缓解	10(25.00)	10(25.00)	12(30.00)	0.341	0.843
稳定	9(22.50)	10(25.00)	8(20.00)	0.287	0.866
进展	11(27.50)	8(20.00)	2(5.00)	7.273	0.026
总有效	29(72.50)	32(80.00)	38(95.00)	7.273	0.026

表 3. ABCD2 评分和 NIHSS 评分

Table 3. ABCD2 and NIHSS scores 单位:分

分组	时间点	ABCD2 评分	NIHSS 评分
对照 1 组	治疗前	4.30±1.04	11.42±2.27
	治疗 1 个月	3.52±0.71 ^a	8.69±2.17 ^a
	治疗 2 个月	2.47±0.60 ^{ab}	6.59±2.15 ^{ab}
对照 2 组	治疗前	4.29±1.04	11.28±3.32
	治疗 1 个月	3.45±0.74 ^a	8.72±2.21 ^a
	治疗 2 个月	2.45±0.62 ^{ab}	6.64±2.17 ^{ab}
观察组	治疗前	4.34±1.02	11.67±3.25
	治疗 1 个月	2.89±0.70 ^{acd}	7.24±1.85 ^{acd}
	治疗 2 个月	2.07±0.57 ^{abcd}	4.70±1.55 ^{abcd}

注:a 为 $P < 0.05$,与治疗前比较;b 为 $P < 0.05$,与本组治疗 1 个月比较;c 为 $P < 0.05$,与对照 1 组同时间点比较;d 为 $P < 0.05$,与对照 2 组同时间点比较。

2.3 血清生物化学指标变化

三组治疗前 sCD40L、Lp-PLA2、hs-CRP 比较差异无显著性($P > 0.05$);相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 sCD40L 呈显著下降趋势,其中观察组分别下降 39.26%、58.70%,对照 1 组分别下降 23.67%、43.75%,对照组 2 组分别下降 24.18%、44.32%,且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性($P >$

0.05)。相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 Lp-PLA2 呈显著下降趋势,其中观察组分别下降 28.09%、40.02%,对照 1 组分别下降 17.14%、29.17%,对照组 2 组分别下降 17.33%、29.44%,且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大 ($P < 0.05$),但两对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 hs-CRP 呈显著下降趋势,其中观察组分别下降 49.45%、69.41%,对照 1 组分别下降 36.35%、58.04%,对照组 2 组分别下降 36.42%、57.57%,且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大 ($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$;表 4)。

2.4 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路相关蛋白的变化

三组治疗前 Keap1、Nrf2 及 ARE 蛋白比较差异无显著性 ($P > 0.05$);相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 Keap1 蛋白呈显著下降趋势,其中观察组分别下降 32.29%、49.58%,对照 1 组分别下降 16.83%、30.89%,对照组 2 组分别下降 17.12%、30.24%,且观察组下降幅度较对照 1 组、对照 2 组大 ($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$;图 1)。相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 Nrf2 蛋白呈显著升高趋势,其中观察组分别升高 485.71%、892.86%,对照 1 组分别升高 246.67%、600.00%,对照组 2 组分别升高 252.84%、602.89%,且观察组升高幅度较对照 1 组、对照 2 组大 ($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$;图 1)。

相较于治疗前,三组治疗 1 个月、2 个月 ARE 蛋白呈显著升高趋势,其中观察组分别升高 423.53%、864.71%,对照 1 组分别升高 233.33%、616.67%,对照组 2 组分别升高 234.83%、617.98%,且观察组升高幅度较对照 1 组、对照 2 组大 ($P < 0.05$),但两对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$;图 1)。

表 4. 血清生物化学指标变化

Table 4. Changes of serum biochemical indexes

分组	sCD40L/ ($\mu\text{g/L}$)	Lp-PLA2/ ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP/ (mg/L)
对照 1 组			
治疗前	7.56 \pm 1.30	223.94 \pm 20.59	9.78 \pm 2.85
治疗 1 个月	5.75 \pm 0.78 ^a	183.94 \pm 17.52 ^a	6.41 \pm 1.22 ^a
治疗 2 个月	4.31 \pm 0.35 ^{ab}	160.42 \pm 13.11 ^{ab}	4.17 \pm 0.85 ^{ab}
对照 2 组			
治疗前	7.52 \pm 1.27	224.39 \pm 23.83	9.82 \pm 3.04
治疗 1 个月	5.74 \pm 0.82 ^a	185.94 \pm 16.87 ^a	6.25 \pm 1.12 ^a
治疗 2 个月	4.23 \pm 0.37 ^{ab}	158.94 \pm 12.37 ^{ab}	4.12 \pm 0.98 ^{ab}
观察组			
治疗前	7.87 \pm 1.43	225.74 \pm 21.28	9.97 \pm 3.12
治疗 1 个月	4.78 \pm 0.59 ^{acd}	162.33 \pm 14.13 ^{acd}	5.04 \pm 0.85 ^{acd}
治疗 2 个月	3.25 \pm 0.23 ^{abcd}	135.41 \pm 10.21 ^{abcd}	3.05 \pm 0.74 ^{abcd}

注:a 为 $P < 0.05$,与治疗前比较;b 为 $P < 0.05$,与本组治疗 1 个月比较;c 为 $P < 0.05$,与对照 1 组同时间点比较;d 为 $P < 0.05$,与对照 2 组同时间点比较。

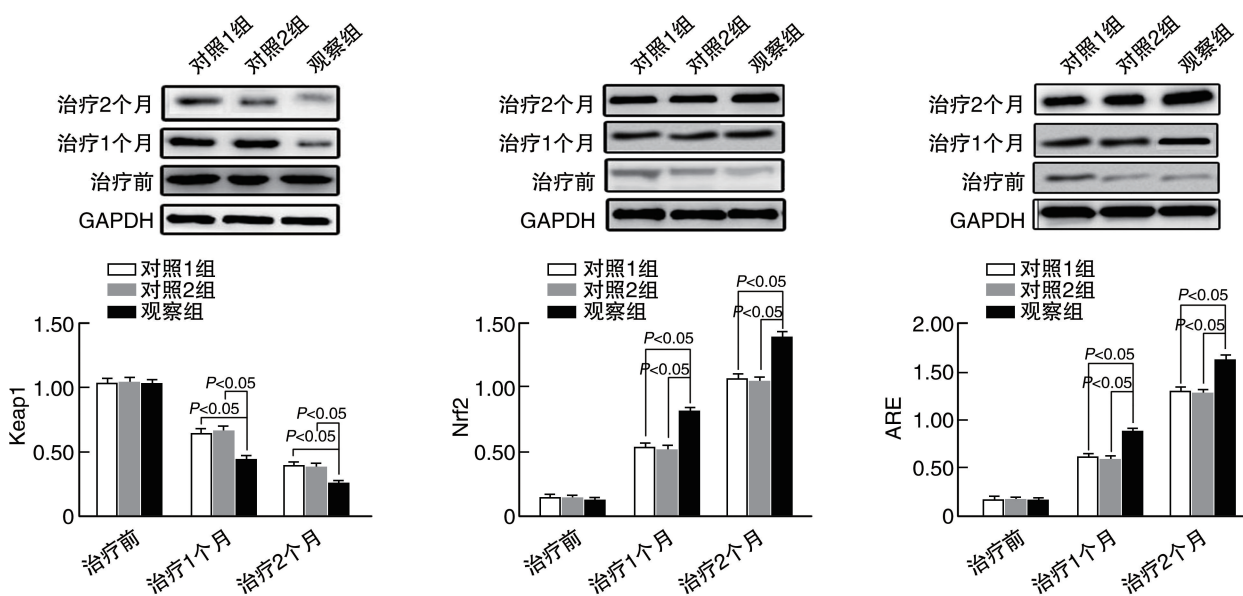


图 1. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路相关蛋白的变化

Figure 1. Changes of Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway associated protein

2.5 血流动力学变化

三组治疗前 Q_m 、 V_m 及 R 比较差异无显著性 ($P>0.05$); 相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 Q_m 呈显著升高趋势, 其中观察组分别升高 32.29%、49.58%, 对照 1 组分别升高 16.83%、30.89%, 对照组 2 组分别升高 17.12%、31.44%, 且观察组升高幅度较对照 1 组和对照 2 组大 ($P<0.05$), 但两对照组比较差异无显著性 ($P>0.05$)。相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 V_m 呈显著升高趋势, 其中观察组分别升高 28.68%、60.17%, 对照 1 组分别升高 15.63%、31.13%, 对照组 2 组分别升高 16.14%、30.23%, 且观察组升高幅度较对照 1 组和对照 2 组大 ($P<0.05$), 但两对照组比较差异无显著性 ($P>0.05$)。相较于治疗前, 三组治疗 1 个月、2 个月 R 呈显著下降趋势, 其中观察组分别下降 16.75%、26.40%, 对照 1 组分别下降 8.21%、18.97%, 对照 2 组分别下降 8.37%、18.92%, 且观察组下降幅度较对照 1 组和对照 2 组大 ($P<0.05$), 但两对照组比较差异无显著性 ($P>0.05$; 表 5)。

2.6 不良反应

观察组恶心、腹部不适、皮肤紫癜、出血发生率及不良反应总发生率与对照 1 组、对照 2 组比较差

异无显著性 ($P>0.05$; 表 6)。

表 5. 各组血流动力学变化

Table 5. Hemodynamic changes in each group

分组	$Q_m/(mL/s)$	$V_m/(cm/s)$	$R/[mPa/(s \cdot m)]$
对照 1 组			
治疗前	8.29±2.27	14.55±5.04	1.96±0.25
治疗 1 个月	9.74±1.59 ^a	16.54±3.02 ^a	1.80±0.18 ^a
治疗 2 个月	10.75±1.27 ^{ab}	19.02±2.69 ^{ab}	1.60±0.15 ^{ab}
对照 2 组			
治疗前	8.32±2.31	14.52±5.02	1.95±0.27
治疗 1 个月	9.72±1.67 ^a	16.79±3.14 ^a	1.79±0.20 ^a
治疗 2 个月	10.89±1.34 ^{ab}	19.04±2.72 ^{ab}	1.58±0.16 ^{ab}
观察组			
治疗前	8.27±2.14	14.47±4.15	1.97±0.24
治疗 1 个月	10.94±1.52 ^{abcd}	18.62±2.65 ^{abcd}	1.64±0.17 ^{abcd}
治疗 2 个月	12.37±1.05 ^{abcd}	21.73±2.39 ^{abcd}	1.45±0.14 ^{abcd}

注: a 为 $P<0.05$, 与治疗前比较; b 为 $P<0.05$, 与本研究治疗 1 个月比较; c 为 $P<0.05$, 与对照 1 组同时时间点比较; d 为 $P<0.05$, 与对照 2 组同时时间点比较。

表 6. 观察组与对照 1 组、对照 2 组不良反应发生率比较

Table 6. Comparison of the incidence of adverse reactions between the observation group and control group 1, control group 2

分组	n	恶心	腹部不适	皮肤紫癜	出血	总发生率
对照 1 组	40	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	5(12.50)
对照 2 组	40	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	3(7.50)
观察组	40	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	7(17.50)
χ^2 值		0.303	0.517	1.017	1.017	1.829
P		0.859	0.772	0.601	0.601	0.401

3 讨论

TIA 发病机制可能与颈动脉斑块、斑块不稳定性、炎症反应、氧化应激反应等有关^[16]。《中风论》曰:“中风者,俱有先兆之证”。《调经论》中提出“形有余则腹胀……肌肉蠕动,命曰微风”。脏器虚损则气化失常、蒙蔽清窍、痰浊瘀阻,气血不足、气虚无力而致血瘀,气虚则运血不畅、脉络痹阻,津液运行受阻则气虚血滞,头目失养、气血瘀滞而致 TIA, 临床治疗应以益气活血、扶正祛邪、降浊通络为治疗原则^[17-18]。

丁苯酞可保护线粒体功能,降低机体炎症反

应,增加梗死区域脑血流量,增强脑细胞能量代谢,提高酪氨酸羟化酶水平,减轻脑组织损伤,改善神经功能^[19-20]。益气活血降浊汤组方中黄芪具有通络祛瘀之效;桂枝具有温经通痹、和血通经、益气通阳、固表祛邪之效;三七具有活血行血之效;赤芍药、当归、川芎、桃仁、红花具有活血通络、祛瘀止痛之效;白术、制半夏具有健脾益气、扶助正气、祛痰化湿之效;枳壳、生姜具有行气消痰之效;陈皮、茯苓具有理气燥湿、健脾渗湿之效;天麻具有平肝止眩之效;牛膝具有活血化瘀、滋补肝肾之效;诸药合用,共奏降浊祛瘀、利湿消痰、和血通络、补气活血之功,标本兼治,降浊而不伤正^[21]。本研究结果显

示,联合治疗可提高临床疗效。赵春霞等^[22]研究表明益气活血汤可抑制血小板聚集,改善脑部血供、侧支循环。阮丹丹^[23]研究表明益气活血化痰通络汤可调节急性脑梗死患者血流动力学。由此推测丁苯酞与益气活血降浊汤联合治疗可发挥协同作用,促进侧支循环建立,增加脑组织血流灌注,减轻神经元损伤,进而提高治疗效果。ABCD2 评分可用于评估短期脑梗死发生风险,且与颅内血管狭窄相关^[24]。本研究结果显示,观察组治疗 1 个月、2 个月 ABCD2 和 NIHSS 评分显著降低,提示联合治疗可有效恢复患者神经功能,促进神经功能恢复,减缓疾病发展进程,疗效优于丁苯酞单独使用。

TIA 发生后脑组织中炎性因子生成量增加,hs-CRP 可介导血管内皮损伤,参与脑血管疾病发生过程;sCD40L 可促进斑块内泡沫细胞生成,活化炎性细胞,破坏斑块稳定性,参与脑梗死发生发展过程;Lp-PLA2 可损伤血管内皮细胞,提高血管黏附分子表达水平,引起动脉粥样硬化斑块破裂,促进局部血栓形成^[25-26]。本研究结果显示,观察组治疗后血清 sCD40L、Lp-PLA2、hs-CRP 水平显著降低。这可能是由于益气活血降浊汤具有多靶点、多方面治疗优势,可抑制血管壁炎症反应,导致血清炎性因子水平明显降低,这也是联合治疗后神经功能改善程度更明显的可能原因。TIA 发生发展与多种信号通路密切相关,其中 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路可参与 TIA 发生过程,其具有抗氧化应激、抗细胞凋亡等作用,Keap1、Nrf2 相互结合可调节泛素-蛋白酶途径,促使 Nrf2 降解,抑制 Nrf2/ARE 活化,而 Keap1、Nrf2 解离可阻碍 Nrf2 降解,促使 Nrf2 转移至细胞核内,Nrf2 又可识别 ARE,促进血红素氧合酶 1 (hemoxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1) 等抗氧化酶表达,HO-1、NQO1 可催化多条代谢途径而发挥抗氧化作用,并可抑制氧自由基生成,减轻氧化应激反应程度^[27-28]。当机体受到氧化应激刺激时,Nrf2 与 ARE 结合可诱导相关抗氧化蛋白形成,增强机体抗氧化能力,抑制炎性因子释放^[29]。研究表明丁苯酞可通过调节 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路,抑制炎症反应^[30]。观察组治疗后外周血 Keap1 蛋白水平较对照 1 组、对照 2 组降低更明显,Nrf2、ARE 蛋白水平较对照 1 组、对照 2 组升高更明显,提示联合治疗可能对 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的调控更为强烈,发挥更好的抗氧化、抗炎作用,进而更好地保护神经功能。Qm、Vm、R 属于血流动力学指标,可反映脑

血管弹性状况及脑血管调节功能^[31-32]。本研究结果发现联合治疗可改善血流动力学,且未增加不良反应发生。

综上所述,益气活血降浊汤配合丁苯酞治疗 TIA 较丁苯酞单独治疗疗效更佳,其机制可能与降低炎症反应程度、改善脑血流动力学、更好地调节 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路有关。

[参考文献]

- [1] AMIN H P, MADSEN T E, BRAVATA D M, et al. Diagnosis, workup, risk reduction of transient ischemic attack in the emergency department setting: a scientific statement from the American heart association[J]. *Stroke*, 2023, 54(3): e109-e121.
- [2] XU J L, GUO W T, MA J, et al. Preceding transient ischemic attack was associated with functional outcome after stroke thrombectomy: a propensity score matching study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(8): 1390-1399.
- [3] 梁青, 杨耀峰, 刘卫林. 活血通络清脑汤治疗短暂性脑缺血发作性眩晕的临床研究[J]. *海南医学*, 2021, 32(24): 3179-3182.
LIANG Q, YANG Y F, LIU W L. Clinical study of Huoxue Tongluo Qingnao decoction in treating vertigo due to transient ischemic attack [J]. *Hainan Med J*, 2021, 32(24): 3179-3182.
- [4] 张慧永, 李林, 陈曦光. 益气活血通脉汤治疗老年脑梗死合并下肢深静脉血栓患者的效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(17): 62-65.
ZHANG H Y, LI L, CHEN X G. Effect of Yiqi Huoxue Tongmai decoction in the treatment of elderly patients with cerebral infarction complicated with deep venous thrombosis of lower extremities [J]. *J Clin Med Pract*, 2020, 24(17): 62-65.
- [5] 任琳. 益气活血降浊汤治疗短暂性脑缺血的临床疗效及对 NSE、SOD、CRP、PCT 水平的影响[J]. *中医研究*, 2021, 34(11): 33-37.
REN L. The clinical efficacy of Yiqi Huoxue Jiangzhuo Tang in the treatment of transient cerebral ischemia and its impact on NSE, SOD, CRP, and PCT levels [J]. *TCM Res*, 2021, 34(11): 33-37.
- [6] SEPEHR A, TAHERI F, KANDEZI N, et al. Preventive role of cannabinoids derivate against methylphenidate-induced oxidative stress and inflammation: the hypothetical function of Keap1/Nrf2/ARE signaling and proposal of a treatment strategy for neurodegeneration [J]. *Int J Prev Med*, 2021, 12: 17.
- [7] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发

- 作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- Chinese Medical Association Neurology Branch, Cerebrovascular Disease Group of Chinese Medical Association Neurology Branch. Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack in 2014[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4): 258-273.
- [8] 袁国强, 李叶双, 吴以岭, 等. 短暂性脑缺血发作中医证候量化诊断标准研究[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(3): 23-27.
- YUAN G Q, LI Y S, WU Y L, et al. Study of quantified diagnostic standard of TCM syndromes in transient ischemic attack[J]. Acad J Shanghai Univ Trad Chin Med, 2007, 21(3): 23-27.
- [9] 中华中医药学会糖尿病基层防治专家指导委员会. 国家糖尿病基层中医防治管理指南(2022)[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(2): 100-117.
- The Specialist Committee for Primary Diabetes Care, China Association of Chinese Medicine. National Chinese medicine guideline for the prevention and treatment of diabetes in primary care (2022)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2023, 15(2): 100-117.
- [10] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 209-220.
- Grassroots Hypertension Management Office of the National Basic Public Health Service Project of the National Cardiovascular Disease Center, National Grassroots Hypertension Management Expert Committee. National clinical practice guidelines on the management of hypertension in primary health care in China (2020)[J]. Chin Circ J, 2021, 36(3): 209-220.
- [11] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病合并代谢综合征中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2): 177-179.
- Diabetes Branch of Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. TCM diagnosis and treatment criteria for diabetes with metabolic syndrome[J]. World J Integr Trad & West Med, 2011, 6(2): 177-179.
- [12] 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.
- Chinese Medical Association Neurology Branch, Cerebrovascular Disease Group of Chinese Medical Association Neurology Branch. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [13] 郭强, 张恒, 翟洁敏, 等. 丁苯酞软胶囊与拜阿司匹林肠溶片治疗短暂性脑缺血发作效果比较[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(4): 68-71.
- GUO Q, ZHANG H, ZHAI J M, et al. Efficacy of butylphthalide soft capsules and bayaspirin enteric-coated tablets in the treatment of transient ischemic attack[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2020, 32(4): 68-71.
- [14] 吴欣彤, 宋晓文, 陈金波, 等. 短暂性脑缺血发作患者的卒中风险预测: ABCD 评分及其衍生的评分[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(4): 359-363.
- WU X T, SONG X W, CHEN J B, et al. Prediction of stroke risk in patients with transient ischemic attack: ABCD score and its derived scores[J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2017, 25(4): 359-363.
- [15] JANTASRI S, TIAMKAO S, SAWANYAWISUTH K. A 2-point difference of NIHSS as a predictor of acute ischemic stroke outcome at 3 months after thrombolytic therapy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 198: 106206.
- [16] ZHU B X, HE L. Transient ischemic attack after indirect revascularization surgery for pediatric patients with moyamoya disease: a retrospective study of intraoperative blood pressure[J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2023, 42(1): 101168.
- [17] 翁翔, 吴云虎. 清热解毒通络汤辅助治疗对热毒痰瘀互阻型前循环短暂性脑缺血发作患者预后及血管内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(23): 2536-2539, 2561.
- WENG X, WU Y H. Effect of adjuvant therapy with Qingre Jiedu Tongluo decoction on the prognosis and vascular endothelial function of patients with anterior circulation transient ischemic attack of type of heat-toxin, phlegm and blood accumulation[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 29(23): 2536-2539, 2561.
- [18] 李佳, 邹常林. 中药方剂用于短暂性脑缺血发作伴颈动脉斑块的治疗效果及其机制[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29(1): 63-66.
- LI J, ZOU C L. Effect and mechanism of Chinese medicine prescription in the treatment of carotid artery plaque with transient cerebral ischemia[J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive & Crit Care, 2022, 29(1): 63-66.
- [19] CHEN X Q, QIU K, LIU H, et al. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1467-1477.
- [20] LI K L, ZHANG Q T, LU X S, et al. Effects of butylphthalide sodium chloride injection combined with edaravone dextroborneol on neurological function and serum inflammatory factor levels in sufferers having acute ischemic stroke[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 1509407.

- [21] 林晓伟, 王家艳, 王能, 等. 益气通窍活血汤对急性脑梗死(气虚血瘀型)患者 HIF-1 α 、MMP-9、Cys-C 及神经功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6): 1268-1274.
- LIN X W, WANG J Y, WANG N, et al. Effects of Yiqi Tongqiao Huoxue decoction on HIF-1 α , MMP-9, Cys-C and nerve function in patients with acute cerebral infarction of Qi deficiency and blood stasis type[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 39(6): 1268-1274.
- [22] 赵春霞, 张绿明, 秦雪颖, 等. 益气活血汤治疗缺血性脑卒中疗效及对血小板聚集的影响[J]. 中国中医急诊, 2022, 31(6): 1061-1064.
- ZHAO C X, ZHANG L M, QIN X Y, et al. Efficacy of Yiqi Huoxue decoction on ischemic stroke and its effect on platelet aggregation[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2022, 31(6): 1061-1064.
- [23] 阮丹丹. 益气活血化痰通络汤联合高压氧治疗对急性脑梗死患者血流动力学的影响及疗效分析[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(4): 449-452.
- RUAN D D. Effect of Yiqi Huoxue Huatan Tongluo decoction combined with hyperbaric oxygen on hemodynamics of patients with acute cerebral infarction and its curative effect[J]. Chin J Nautical Med & Hyperb Med, 2020, 27(4): 449-452.
- [24] ZHOU K P, ZHANG L J, LI T G, et al. Underlying role of rumination-mediated attachment style plays in PTSD after TIA and stroke[J]. Brain Sci, 2022, 12(9): 1118.
- [25] LORENTE L, MARTÍN M M, GONZÁLEZ-RIVERO A F, et al. High serum sCD40L levels during the first week of malignant middle cerebral artery infarction and mortality[J]. World Neurosurg, 2019, 132: e630-e636.
- [26] CHEN C C, ZHU J H, DENG X H, et al. Severe periodontitis is associated with the serum levels of hypersensitive C reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in the patients of acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurosci, 2021, 88: 232-236.
- [27] LI H X, WANG T H, WU L X, et al. Role of Keap1-Nrf2/ARE signal transduction pathway in protection of dexmedetomidine preconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Biosci Rep, 2022, 42(9): BSR20221306.
- [28] ZHU X C, HE L J, GAO W, et al. Neuroprotective investigation of tanshinone in the cerebral infarction model in the Keap1-Nrf2/ARE pathway[J]. Cell Cycle, 2023, 22(4): 390-402.
- [29] PAN X F, FAN J, PENG F, et al. SET domain containing 7 promotes oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced PC12 cell inflammation and oxidative stress by regulating Keap1/Nrf2/ARE and NF- κ B pathways[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 7253-7261.
- [30] 张立攀, 朱云亮. 丁苯酞软胶囊联合脑蛋白水解物对急性脑梗死患者 NIHSS 评分及 Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(9): 1454-1460.
- ZHANG L P, ZHU Y L. Effects of butylphthalide soft capsule combined with brain protein hydrolysate on NIHSS score and Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway in patients with acute cerebral infarction[J]. Hebei Med, 2020, 26(9): 1454-1460.
- [31] WANG X N, ZHANG X S, GUAN Q B, et al. Clinical effect of digital subtraction angiography combined with neurointerventional thrombolysis for acute ischemic cerebrovascular disease and its influence on vascular endothelial function and oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2777865.
- [32] 常红, 陈颖, 邢惠娟, 等. 活血化痰汤对脑梗死急性期患者颅内血流动力学及血清神经递质的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(2): 156-158.
- CHANG H, CHEN Y, XING H J, et al. Effect of Huoxue Huayu decoction on intracranial hemodynamics and serum neurotransmitters in acute cerebral infarction[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2021, 42(2): 156-158.

(此文编辑 许雪梅)