

· 临床研究 ·

刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者 Th17/Treg 免疫平衡的影响

彭皓均^{1,2}, 庾国桢³, 杨小梅⁴, 皮立宏^{1,2}, 王琛¹, 沈强^{1,2}, 林培政^{1,2}(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 3. 东莞市中医院, 广东 东莞 523000; 4. 天津德康堂中医门诊部, 天津 300450)

摘要: **目的** 观察刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者辅助性 T 细胞 17(Th17)与调节性 T 细胞(Treg)及其相关细胞因子的影响, 并评价其改善神经功能缺损的疗效。**方法** 将 88 例缺血性脑卒中风痰阻络证患者随机分为对照组(44 例)和刘氏菖郁汤组(44 例)。对照组按缺血性脑卒中相关指南进行基础治疗, 刘氏菖郁汤组在此基础上加用刘氏菖郁汤, 干预期为 10 d。比较 2 组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, Treg、Th17 数量以及白细胞介素(IL)-6、IL-10、转化生长因子(TGF)- β 含量的变化。**结果** 治疗后, 刘氏菖郁汤组 NIHSS 评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 神经功能缺损改善有效率为 65.9% (29/44), 明显高于对照组[36.4%(16/44), $P < 0.05$]; 刘氏菖郁汤组 Treg 数量高于对照组($P < 0.05$), 且刘氏菖郁汤组 Treg 数量上升, 对照组 Treg 数量下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 刘氏菖郁汤组 IL-6 水平低于对照组($P < 0.05$), 2 组 IL-10、TGF- β 均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Th17/Treg 比值降幅有大于对照组的趋势。**结论** 刘氏菖郁汤能有效改善缺血性脑卒中风痰阻络证患者神经功能缺损, 其机制可能与抑制 IL-6 的升高, 提高 IL-10、TGF- β 含量, 增加 Treg 数量, 调整 Th17/Treg 平衡状态, 减轻炎症反应有关。

关键词: 刘氏菖郁汤; 缺血性脑卒中; 风痰阻络证; Th17/Treg; 细胞因子

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)01-0117-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.01.017

Effect of Liu's Chang Yu Decoction on Th17/Treg Immune Balance in Patients with Wind-phlegm Obstructing Channel Syndrome of Ischemic Stroke

PENG Haojun^{1,2}, YU Guozhen³, YANG Xiaomei⁴, PI Lihong^{1,2}, WANG Chen¹, SHEN Qiang^{1,2}, LIN Peizheng^{1,2} (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 3. Dongguan Traditional Chinese Medicine Hospital, Dongguan 523000 Guangdong, China; 4. Tianjin Dekang Tang Clinic of Tradition Chinese Medicine, Tianjin 300450, China)

Abstract: Objective To observe the effect of Liu's Chang Yu decoction on Treg, Th17 and related cytokines in patients with wind-phlegm obstructing channel syndrome of ischemic stroke, and to evaluate its efficacy on improving neurological dysfunction. **Methods** 88 cases of ischemic stroke patients with wind-phlegm blocking channel syndrome were divided into control group 44 cases, Liu's Chang Yu decoction group 44 cases according to random digital table. The basic treatment of the control group was carried out according to the guidelines for ischemic stroke, and the Liu's Chang Yu decoction was added to the Liu's Chang Yu decoction group for 10 days. The changes

收稿日期: 2020-09-01

作者简介: 彭皓均, 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 中医药防治脑病。Email: 57282247@qq.com。通信作者: 林培政, 博士研究生导师, 教授, 研究方向: 岭南温病, 中医药防治脑病。Email: linpeizheng@gzucm.edu.cn。

基金项目: 广东省首批名中医师承项目(粤中医函[2015]20号); 林培政广东省名中医传承工作室建设项目(2100600154); 广州中医药大学教育研究和改革项目(A3-0433-171-035); 广东省中医药局面上项目(20211141)。

of NIHSS, numbers of Treg, and Th17 and IL-6, IL-10, TGF- β contents before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the NIHSS score of *Liu's Chang Yu* decoction group was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The effective rate of the *Liu's Chang Yu* decoction group in neurological deficits improvement was 65.9% (29/44), which was significantly higher than that of the control group [36.4% (16/44), $P < 0.05$]; the number of Tregs in *Liu's Chang Yu* decoction group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The number of Tregs in the *Liu's Chang Yu* decoction group increased, while that in the control group decreased and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of IL-6 in the *Liu's Chang Yu* decoction group was lower than that of the control group ($P < 0.05$), the levels of IL-10 and TGF- β in the two groups were increased, and the difference were statistically significant ($P < 0.05$); the Th17/Treg ratio has a tendency to decrease large than the control group. **Conclusion** *Liu's Chang Yu* decoction can effectively improve the neurological deficit in patients with *wind-phlegm* obstructing channel syndrome in stroke. The mechanism may be related to inhibiting the increase of IL-6, increasing the contents of IL-10 and TGF- β , increasing the number of Tregs, adjusting the balance of Th17/Treg, and reducing inflammation.

Keywords: *Liu's Chang Yu* decoction; cerebral ischemic stroke; *wind-phlegm* obstructing channel syndrome; Th17/Treg; cytokines

缺血性脑卒中是造成全球范围内严重的社会经济负担主要原因之一^[1]。而我国居民死亡和致残的第一位原因就是脑卒中^[2-3]。免疫系统在缺血性脑卒中的病理生理过程中起着关键作用^[4]。其中辅助性 T 细胞 17 (helper T lymphocyte 17, Th17) 与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是近年来发现不同于 Th1、Th2 的 CD4⁺T 细胞, 二者在功能和分化过程中相互影响、相互拮抗。Liesz^[5]于 2009 年发现了 Treg 的脑保护作用, 且外周 Th17 分泌的细胞因子可以减少 Treg 分化, 通过抑制 Treg 可能加重脑损伤^[6]。全国名老中医、广州中医药大学终身教授刘仕昌在临床诊治中风病的过程中, 结合岭南地区独特的地理环境、气候特点和生活饮食习惯, 以脑窍不通为中风病主要病机, 把温病经典方剂菖蒲郁金汤化裁为具有化痰开窍、行气活血之功的刘氏菖郁汤。此方在我科沿用多年, 前期研究^[7-8]已证实该处方对中风风痰阻络证患者球麻痹、吞咽障碍等症状有突出疗效。本研究运用刘氏菖郁汤治疗缺血性脑卒中风痰阻络证患者, 通过比较患者治疗前后 Th17/Treg 及其相关细胞因子白细胞介素 (IL)-6、IL-10、转化生长因子 (TGF)- β 水平的变化, 探索该处方改善神经功能缺损的作用机制。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 缺血性脑卒中诊断参考《中国

急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》标准^[9]: 急性起病; 局灶性神经功能缺损 (一侧面部或肢体无力或麻木, 语言障碍等), 少数为全面神经功能缺损; 影像学检查显示出现责任病灶或症状/体征持续 24 h 以上; 排除非血管性病因; 脑 CT/MR 检查排除脑出血。

1.1.2 中医诊断标准 风痰阻络证辨证标准参照《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》^[10]: 半身不遂, 口舌歪斜, 语言蹇涩或不语, 偏身麻木, 头晕目眩, 痰多而黏, 舌质淡暗, 舌苔薄白或白腻, 脉弦滑。

1.2 纳入标准 年龄 30~85 岁; 发病 7 d 以内; 入组时按美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)^[11]评分在 3~20 分之间; 符合西医缺血性脑卒中、中医证候风痰阻络证的诊断标准; 患者或法定代理人签署知情同意书。

1.3 排除标准 既往有卒中遗留严重后遗症, 改良 Rankin 量表^[12] (modified Rankin Scale, mRS) 评分 > 2 分; 合并其他影响肢体活动功能的疾病; 合并严重肝、肾功能不全 (肝功能不全指谷丙转氨酶或谷草转氨酶值大于 2 倍正常上限, 肾功能不全指血肌酐大于 2 倍正常上限); 妊娠或哺乳期妇女; 正参加其他药物临床试验者; 对治疗药物过敏或对研究中药组方中已知成分过敏者; 存在意识障碍者。

1.4 一般资料 观察病例为 2017 年 5 月至 2017 年 12 月在广州中医药大学第一附属医院脑病中心脑病

科的住院患者，共 92 例，最终共纳入患者 88 例。其中男性 50 例，女性 38 例；最小年龄 32 岁，最大年龄 85 岁。使用随机数字表法将纳入患者分为对照组和刘氏菖郁汤组，每组 44 例。两组性别、危险因素、NIHSS 评分等各基线指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性，见表 1。

表 1 2 组缺血性脑卒中风痰阻络证患者的基线资料 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Baseline data of patients ($\bar{x} \pm s$)

指标		对照组(44 例)	刘氏菖郁汤组(44 例)	P 值
性别/例(%)	男	24(54.5)	26(59.1)	0.932
	女	20(45.5)	18(40.9)	
年龄/岁		63.7±13.2	59.6±8.0	0.082
吸烟/例(%)		12(27.3)	15(34.1)	0.488
酗酒/例(%)		11(25.0)	9(20.5)	0.611
高血压/例(%)		31(70.5)	36(81.8)	0.211
糖尿病/例(%)		18(40.9)	24(54.5)	0.200
冠心病/例(%)		2(4.5)	0(0)	0.152
血脂异常/例(%)		28(63.6)	32(72.7)	0.359
房颤/例(%)		3(6.8)	3(6.8)	1
既往卒中史/例(%)		3(6.8)	6(13.6)	0.291
NIHSS 评分/分		6.32±2.07	6.54±2.71	0.669

1.5 治疗方案 干预期为 10 d。试验期间禁止使用不符合本方案的药物或干预措施，包括针灸、试验以外的治疗脑卒中的中药注射液和中成药。

1.5.1 对照组 基于《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9]、《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[13]治疗方案，具体包括口服/鼻饲抗血小板药阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司，国药准字 J20130078，规格：每片 100 mg)，每次 100 mg，每天 1 次；调脂药阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051408，规格：每片 20 mg)，每次 20 mg，每晚 1 次；降压药苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司，国药准字 H10950224，规格：每片 5 mg)，每次 5 mg，每日 1 次；必要时联用厄贝沙坦片(Sanofi Winthrop Industrie，国药准字 J20130049，规格：每片 150 mg)，每次 150 mg，每日 1 次。若需使用降血糖，予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字 H20023370，规格：每片 0.5 g)，每次 0.5 g，每日 3 次。

1.5.2 刘氏菖郁汤组 在对照组治疗方案的基础上联合使用刘氏菖郁汤。刘氏菖郁汤组成：石菖蒲 15 g、郁金 10 g、天竺黄 5 g、竹茹 10 g、川贝母 10 g、橘红 10 g、苏梗 10 g、枳壳 10 g、桔梗 10 g、

红花 5 g、丹参 15 g、甘草 6 g，每天 1 剂，水煎至 400 mL，分 2 次口服或鼻饲。中药饮片由致信药业公司提供。

1.6 观察指标和疗效评价

1.6.1 观察指标 Th17、Treg 数量，细胞因子 IL-6、IL-10、TGF-β 含量。

1.6.1.1 Th17、Treg 数量检测 入组时、治疗 10 d 后，流式细胞检测技术检测 Th17 和 Treg。按 Biogems 公司试剂盒要求进行操作。早晨在患者空腹状态下用肝素抗凝采血管采集外周血 2 mL，处理后取 100 μL，加入 Anti-human CD4 FITC 和 Anti-human CD25 PE-Cy7，Anti-human CD 127 PE-Cy5 检测 Treg；加入 Anti-human CD3 PE-Cy7、Anti-human CD8a FITC 和 Anti-human IL-17A PE 检测 Th17。同时计算 Treg、Th17 分别占 CD4⁺ T 细胞中的百分比以及 Th17/Treg 的比值。

1.6.1.2 细胞因子 IL-6、IL-10、TGF-β 含量检测 入组时、治疗 10 d 后，采集患者外周血 2 mL，按照 Biogems 试剂盒要求进行操作，酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法检测 IL-6、IL-10、TGF-β 的含量。

1.6.2 疗效评价 本研究采用盲法评价，评价者不参与入组患者的具体管理，以保证盲法评价。

1.6.2.1 神经功能缺损评价 使用 NIHSS 评分，评价入组当天、48 h、10 d 不同时间节点神经功能缺损情况。

1.6.2.2 神经功能缺损改善程度有效率评价 参考《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[14]。有效：NIHSS 评分减少 >18%；无效：NIHSS 评分减少 <18%(包括无变化、恶化、死亡)。

$$\text{有效率}(\%) = \text{有效例数} / \text{总例数} \times 100\%$$

1.7 统计学处理方法 使用 SPSS 18 统计软件。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计数资料用率或构成比表示。计数资料使用 χ^2 检验，计量资料使用独立样品 *t* 检验，或配对样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况 本研究对照组脱落 3 例、刘氏菖郁汤组脱落 1 例。最终共纳入患者 88 例，对照组、刘氏菖郁汤组各 44 例。

2.2 对神经功能缺损评分的影响 治疗 48 h 后，2 组 NIHSS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d

后, 与治疗前比较, 对照组 NIHSS 评分改善不明显 ($P > 0.05$), 而刘氏菖郁汤组 NIHSS 评分明显下降 ($P < 0.05$), 而且明显低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者神经功能缺损评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=44$; 分)

Table 2 Effect of Liu's Chang Yu decoction on neurological deficit score ($\bar{x} \pm s$, $n=44$; score)

组别	入组时	治疗 48 h 后	治疗 10 d 后
对照组	6.32 ± 2.07	5.75 ± 1.98	5.63 ± 1.86
刘氏菖郁汤组	6.54 ± 2.71	5.50 ± 2.34	4.26 ± 1.93***

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与入组时比较, * $P < 0.05$

2.3 对神经功能缺损改善有效率的影响 治疗 48 h 后 2 组的有效率相似, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 10 d 后, 刘氏菖郁汤组有效率为 65.9% (29/44), 高于对照组 [36.4% (16/44)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者神经功能缺损改善有效率的影响

Table 3 Effect of Liu's Chang Yu decoction on effective rate of neurological deficit improvement

组别	例数/例	治疗 48 h 后			治疗 10 d 后		
		无效/例	有效/例	有效率/%	无效/例	有效/例	有效率/%
对照组	44	27	17	38.6	28	16	36.4
刘氏菖郁汤组	44	31	13	29.5	15	29	65.9*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

2.4 对 Treg、Th17 及相关细胞因子的影响

2.4.1 对 Treg、Th17 数量的影响 治疗前, 2 组 Treg、Th17 数量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组治疗前后 Treg 数量比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 刘氏菖郁汤组 Treg 数量明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且刘氏菖郁汤组 Treg 上升了 $(5.20 \pm 2.72) \times 10^6 \cdot L^{-1}$, 对照组下降了 $(10.57 \pm 2.10) \times 10^6 \cdot L^{-1}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 Th17 数量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.4.2 对 Treg、Th17 分别占 CD4⁺T 细胞中的百分比以及 Th17/Treg 比值的影响 治疗后 2 组 Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 2 组 Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比均明显降低 ($P < 0.05$), 其中刘氏菖郁汤组下降了 $(1.27 \pm$

表 4 刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者 Treg、Th17 数量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^6 \cdot L^{-1}$)

Table 4 Effect of Liu's Chang Yu decoction on Treg and Th17 cells changes ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^6 \cdot L^{-1}$)

组别	例数/例	细胞	治疗前	治疗 10 d 后
对照组	44	Treg	53.61 ± 7.03	45.03 ± 5.96*
	44	Th17	13.50 ± 8.69	12.25 ± 6.95
刘氏菖郁汤组	44	Treg	51.79 ± 9.12	56.98 ± 4.67**
	44	Th17	11.02 ± 4.56	13.03 ± 3.94

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, * $P < 0.05$

0.25)% , 对照组下降了 (1.69 ± 0.26) %, 刘氏菖郁汤组下降幅度小于对照组; 与治疗前比较, 2 组 Th17 占 CD4⁺T 细胞的百分比均有所降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且 2 组比较亦无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者 Treg、Th17 占 CD4⁺T 细胞的百分比的影响 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 5 Effect of Liu's Chang Yu decoction on percentage of Treg, Th17 in CD4⁺T cells ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数/例	细胞	治疗前	治疗 10 d 后
对照组	44	Treg	8.22 ± 2.88	6.77 ± 1.81*
	44	Th17	2.65 ± 1.81	1.79 ± 1.17
刘氏菖郁汤组	44	Treg	8.32 ± 2.19	7.05 ± 1.71*
	44	Th17	2.64 ± 0.62	1.94 ± 1.51

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

治疗后 2 组 Th17/Treg 比值均有所下降, 其中刘氏菖郁汤组下降了 (2.08 ± 0.49) %, 对照组下降 (0.89 ± 0.58) %, 刘氏菖郁汤组下降幅度有大于对照组的趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

表 6 刘氏菖郁汤对缺血性脑卒中风痰阻络证患者 Th17/Treg 比值的影响 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 6 Effect of Liu's Chang Yu decoction on Th17/Treg ratio ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数/例	治疗前	治疗 10 d 后	变化幅度
对照组	44	28.73 ± 8.76	27.83 ± 5.25	0.89 ± 0.58
刘氏菖郁汤组	44	30.16 ± 8.49	28.07 ± 5.10	2.08 ± 0.49

2.4.3 对细胞因子 IL-6、IL-10、TGF-β 含量的影响

治疗前 2 组 IL-6、IL-10、TGF-β 含量差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组 IL-10、TGF-β 含量与治疗前比较均有明显提高 ($P < 0.05$); 治疗后刘氏菖郁汤组 IL-6 含量与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 7 2 组缺血性脑卒中风痰阻络证患者治疗前后 IL-6、IL-10、TGF-β 水平的变化($\bar{x} \pm s$, pg·mL⁻¹)

Table 7 IL-6, IL-10 and TGF-β levels of patients before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg·mL⁻¹)

组别	例数/例	指标	治疗前	治疗 10 d 后
对照组	44	IL-6	98.29 ± 3.74	103.09 ± 9.82 [*]
	44	IL-10	60.02 ± 3.78	64.08 ± 3.71 [*]
	44	TGF-β	1 180.52 ± 510.86	3 464.15 ± 633.45 [#]
刘氏菖郁汤组	44	IL-6	96.98 ± 4.76	97.12 ± 6.59 [*]
	44	IL-10	60.24 ± 2.31	64.69 ± 2.57 [*]
	44	TGF-β	1 138.22 ± 476.99	3 296.72 ± 677.20 [#]

注：与对照组比较，^{*}*P* < 0.05；与治疗前比较，[#]*P* < 0.05

3 讨论

免疫系统在缺血性脑卒中的病理生理过程中发挥关键作用，在脑卒中初期，各 T 细胞亚群起着至关重要的作用，其分泌的细胞因子也参与脑卒中后的病理过程。脑卒中发生后能激活炎症级联反应，触发局部和/或全身性免疫反应，进一步加重脑组织损伤，其中 Treg、Th17 在功能和分化过程中相互影响、相互拮抗。Treg 具有抵抗免疫反应过度激活的作用，脑卒中后 Treg 渗入脑实质并发挥神经保护作用^[15]。实验研究^[6]表明，Treg 的消耗极大地损害了脑部功能，并增强了大脑小胶质细胞和前炎症细胞因子的表达，致 Th17 数量增加，而 Th17 增加又抑制了 Treg 分化，加重炎症反应，从而加重脑部损伤。在卒中患者中，同样观察到 Th17 数量增加，Treg 数量下降，导致 Th17/Treg 的失衡。因此 Th17/Treg 的平衡状态影响着脑卒中的预后。故而调节 T 细胞中抗炎和促炎细胞之间的平衡，可能是减轻缺血性脑卒中患者神经功能障碍的一种治疗手段^[6]。已有研究表明在促炎因子 TGF-β 和 IL-6 共存的情况下，初始 CD4⁺ T 细胞倾向分化为 Th17；在 TGF-β 和 IL-10 共存时促进其向 Treg 分化^[17]，而 Treg 又主要通过分泌 IL-10、TGF-β 达到抑制炎症反应，维持免疫平衡，而发挥脑保护的作用。

本研究结果显示，与治疗前比较，应用常规治疗的对照组 IL-6、IL-10 和 TGF-β 含量均有显著升高；刘氏菖郁汤组 IL-10 和 TGF-β 含量也显著升高，但 IL-6 含量基本维持稳定且明显低于对照组。提示刘氏菖郁汤可能通过提高 IL-10、TGF-β 水平，而抑制 IL-6 水平升高。

治疗 10 d 后刘氏菖郁汤组 Treg 数量显著升高，

而对照组明显下降；刘氏菖郁汤组 Treg 数量显著高于对照组。2 组 Th17 治疗前后数量变化均不明显。结合刘氏菖郁汤组对细胞因子含量影响的研究结果，刘氏菖郁汤可能抑制 IL-6 升高，提高 TGF-β 和 IL-10 的水平，促使 Treg 数量增加，从而对缺血性脑卒中神经功能发挥脑保护作用。同时，刘氏菖郁汤组 Treg 占 CD4⁺T 细胞比值降低幅度小于对照组，说明服用刘氏菖郁汤可以稳定 Treg 在 CD4⁺T 细胞中的比例。治疗后，2 组 Th17/Treg 比值均有所下降，且刘氏菖郁汤组下降幅度有大于对照组的趋势。可能由于样本量较小或疗程较短等因素，结果无统计学意义，值得进一步研究。因此，刘氏菖郁汤可能通过降低 Th17/Treg 比值以减轻机体免疫应激的状态，稳定内环境，从而获得更好的临床疗效。

本研究应用刘氏菖郁汤治疗缺血性脑卒中风痰阻络证，该方是从温病名方菖蒲郁金汤化裁而来。石菖蒲、郁金配伍共为君药，既能宣气通窍又可行气解郁；天竺黄、川贝母、竹茹、橘红寒温并用，相互制约，为化痰良药；桔梗与甘草配伍，宣肺化痰、利咽开音；苏梗行气和中，枳壳理气宽中；除甘草外，上述七味助君药行气化痰开窍，导脑髓之气通行全身，为臣药。红花活血化瘀，丹参活血化瘀，兼凉血清心，为佐药。纵观全方，开窍之力优又兼顾治疗风、火、痰、瘀等中风病常见的证候要素，体现了刘老治疗中风病的整体思维、用药精当、灵活变通的思想^[18]。从临床结局看，治疗后刘氏菖郁汤组神经功能缺损程度低于对照组，有效率明显高于对照组，提示在常规治疗的基础上联合应用刘氏菖郁汤有助于加快神经功能恢复。岭南地区的中风证候以风痰阻络证型最为常见^[19]，而刘氏菖郁汤具有化痰开窍、行气活血的功效，药证相符，切中病机，故可取得良好的疗效。

综上所述，我们认为刘氏菖郁汤能加快缺血性脑卒中风痰阻络证患者神经功能恢复，其作用机制与刘氏菖郁汤能抑制 IL-6 水平升高，提高 IL-10、TGF-β 含量，提高外周血 Treg 数量，降低 Th17/Treg 比值有关。

参考文献：

[1] MACREZ R, ALI C, TOUTIRAI S O, et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies[J]. The Lancet Neurology, 2011, 10(5): 471-480.

- [2] WU X, ZHU B, FU L, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in the Chinese island populations: a systematic review[J]. *PLoS one*, 2013, 8(11): e78629.
- [3] YANG G, WANG Y, ZENG Y, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381: 1987–2015.
- [4] PARK M, KIM M, CHAE S, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio on day 7 is associated with outcomes in acute ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(2): 243–249.
- [5] LIESZ A, SURI-PAYER E, VELTKAMP C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke[J]. *Nature medicine*, 2009, 15(2): 192–199.
- [6] SCHÄBITZ W R. Regulatory T cells in ischemic stroke: helpful or hazardous[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 84.
- [7] 李泽希. 刘氏菖郁汤治疗风痰阻络型缺血性中风病的疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [8] 于征森. 岭南温病学派古今验案发挥[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 79.
- [9] 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.
- [10] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 260.
- [11] BROTT T, ADAMS H P, OLINGER C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864–870.
- [12] VAN SWIETEN J C, KOUDSTAAL P J, VISSER M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. *Stroke*, 1988, 19: 604–607.
- [13] 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.
- [14] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381–383.
- [15] WALTER S, DANIEL A W, NATHAN H, et al. Interleukin-17 in post-stroke neurodegeneration[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(3): 436–447.
- [16] DOLATI S, AHMADI M, KHALILI M, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in elderly patients with ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39: 647–654.
- [17] 曹雪涛, 于益芝, 熊思东. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 79.
- [18] 彭皓均, 涂淮, 王文静, 等. 中风急性期中医临床路径应用前后情况回顾性分析[J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(6): 805–809.
- [19] 余锋, 刘南, 信梦雪. 岭南地区急性脑梗死中医证候分布规律分析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(6): 45–47.

(编辑: 梁进权)