

化痰活络饮联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中(痰瘀阻络型)临床研究^{*}

王佩 雷亚玲^{**} 曹瑾 温上彬 史亮 韩祖成

(陕西省中医医院,陕西 西安 710000)

摘 要:目的 观察化痰活络饮联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中(痰瘀阻络型)的临床疗效。方法 纳入符合标准的 120 例急性缺血性脑卒中(痰瘀阻络型)患者,随机分为治疗组 and 对照组各 60 例,对照组给予常规基础干预及醒脑静注射液,20 mL,1 次/日,静滴,观察组在对照组治疗基础上予我科协定方化痰活络饮,200 mL,2 次/日,口服,两组均治疗 14 d,比较两组 NIHSS 评分、有效率及脑损伤血清指标的变化。结果 治疗后,两组 NIHSS 评分与治疗前相比均有不同程度的降低($P < 0.05$),且治疗组的 NIHSS 评分降低程度更为明显($P < 0.05$),差异有统计学意义;治疗组总有效率 95%,高于对照组的 81%,($P < 0.05$),差异有统计学意义;在脑损伤血清指标比较上,两组与治疗前相比均有较大幅度降低,且治疗组的降低程度优于对照组($P < 0.05$)。结论 化痰活络饮联合醒脑静注射液能减轻神经功能障碍,有效改善急性缺血性脑卒中(痰瘀阻络型)患者脑损伤血清指标,具有显著的临床疗效,且临床使用安全可靠。

关键词:急性缺血性脑卒中;化痰活络饮;醒脑静注射液;脑损伤

中图分类号:R256.2 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)01-0093-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.01.020

急性缺血性脑卒中是临床最常见的脑卒中类型,高发病率、高致残率、高病死率是该病的临床特点,其发病率仍在不断增高^[1]。血栓性疾病如动脉硬化、高血压、糖尿病等可增加血小板聚集率(Platelet aggregation rate, PAgT),导致脑部血流供应障碍,脑组织缺血、缺氧并引起脑神经功能缺损^[2];以往的机制研究表明^[3-4],脑缺血再灌注损伤级联反应后血脑屏障损害,导致微循环障碍和神经细胞损伤是脑梗死后损伤的核心机制。研究表明^[5-6],醒脑静注射液能够修复脑缺血再灌注过程中受损的血脑屏障,有效改善脑部血液循环,缓解局部脑组织水肿情况,对神经功能恢复具有良好效果,为急性缺血性脑卒中中使用醒脑静注射液提供有效依据。

急性缺血性脑卒中属于中医学“中风病”的范畴,中风病患者急性期主要致病因素为风、火、痰、瘀邪,随着疾病的发展,风渐停、火渐熄,最终演变

为痰瘀阻络之证,故而痰瘀是缺血性中风急性期的重要病因和基本病机^[7]。化痰活络饮为我科治疗中风病痰瘀阻络证协定处方,已在临床应用 30 余年,通过以往临床病例观察研究表明^[8-9],本方对脑梗死患者神经功能缺损的疗效肯定,但对其作用机制并不清晰。故本研究观察化痰活络饮联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中(痰瘀阻络型)的临床疗效并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月陕西省中医医院脑病科收治并明确诊断为急性缺血性脑卒中(痰瘀阻络证),共 120 例。采用随机数字表法产生随机分配序列,并制作密闭信封进行分配隐藏,将纳入患者按 1:1 随机分入治疗组及对照组。治疗组 60 例,男性 45 例,女性 15 例,平均年龄(54.83 ± 17.98)岁;对照组 60 例,男性 43 例,女性 17 例,平均年龄(58.79 ± 19.03)岁。两

^{*} 基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项基金(201507001-05)

^{**} 通讯作者:雷亚玲,副主任医师。E-mail:ia678@qq.com

组患者在年龄、体重、性别、高血压病等既往史方面及入组时的神经功能缺损程度评分(NIH Stroke Scale, NIHSS 评分)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),故 2 组具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[10],①多数静态下急性起病;②病情在几小时或几天内达到高峰,且部分患者出现进行性加重及波动等;③临床出现失语、偏瘫、偏身感觉障碍、共济失调等症状,且部分患者可伴有呕吐、头痛、昏迷等全脑症状;④经头颅 CT 或 MRI 检查确诊。

中医诊断及辨证标准:参照国家中医药管理局急症协作组制订的《中风病诊断与疗效评定标准》^[11],中医辨证为中风病(中经络)痰瘀阻络证,主症:口眼歪斜,舌强语謇或失语,半身不遂,肢体麻木,苔白腻,舌质暗红或紫暗有瘀斑,脉弦滑。

1.3 纳入标准 ①符合以上西医诊断及中医辨证标准;②年龄 <80 岁;③发病时间 <72 h;④无溶栓指征或者有溶栓指征,患者或家属不愿意接受溶栓治疗;⑤患者或家属自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①NIHSS 评分 <3 分或 >25 分;②伴有严重的心、肝、肾、血液系统疾病;③药物过敏者;④合并有意识障碍、吞咽困难及出现精神性疾病患者。

1.5 治疗方法 对照组:参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》给予急性缺血性脑卒中基础干预,包括调控血压、血糖、血脂,抗血小板聚集,必要时扩容、脱水降颅压,醒脑静注射液(规格 10 mL/支,国药准字 Z32020563,生产厂家:无锡济民可信山禾药业股份有限公司),一次 20 mL,用 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL 稀释后滴注,每日 1 次。

治疗组:在对照组基础上加服我科协定方化痰活络饮汤剂。化痰活络饮基础方:半夏 10 g,僵蚕 10 g,银杏叶 15 g,川芎 15 g,胆南星 10 g,枳实 10 g,九香虫 10 g,竹茹 10 g,威灵仙 10 g,陈皮 12 g,茯苓 15 g,葛根 20 g,甘草 6 g,全蝎 6 g,地龙 10 g,白芥子 4 g,并随具体症候、舌脉加减化裁。组方统一由陕西省中医医院中药房统一配制及

煎煮,每患者共服 14 剂,水煎至 400 mL,2 次/日,早晚各 200 mL 口服。两组疗程均为 14 d。

1.6 疗效标准 ①美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS 评分);②临床有效率评价:中医疗效判定采用《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》(1995),分别于治疗前及治疗 14 d 后对患者进行临床神经功能缺损程度评分,包括意识、水平凝视功能、面肌、言语、上肢肌力、手肌力、下肢肌力、步行能力八个项目,根据积分计算疗效指数,疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分 $\times 100\%$,评分为 4 级,临床治愈:临床症状、体征消失,积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征均明显改善, $70\% \leq$ 积分减少 $<95\%$;有效:临床症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 积分减少 $<70\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善或加重,积分减少 $<30\%$;③血清学指标:血小板聚集率(PaGt)、S100- β 蛋白(S100- β)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的变化;④安全性评价指标:血常规、肝肾功能、心电图。

1.7 统计学方法 采集到的数据录入到 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用成组 t 检验,多组间均数比较采用 Oneway-ANOVA 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 两组患者的神经功能缺损状况在治疗后均有改善,NIHSS 评分较治疗前降低,且治疗组降低幅度明显,经比较差异有统计学意义($P<0.05$),具体见表 1。

表 1 两组患者 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 14 d
治疗组	60	7.67 \pm 2.19	3.19 \pm 1.67 ^{#*}
对照组	60	6.98 \pm 3.76	4.32 \pm 2.01 [*]

注:经统计学处理,治疗后治疗组与对照组比较,差异有统计学意义([#] $P<0.05$);两组患者治疗前后比较,差异有统计学意义(^{*} $P<0.05$)

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗后总有效率治疗组、对照组分别为 95%、81%，两组总有效率经统计分析，表明治疗组有效率高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	无效	总有效率(%)
治疗组	60	21	24	3	95
对照组	60	15	18	11	81

注：总疗效比较以脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表为主，两组有效率比较经 χ^2 检验， $P < 0.05$)，差异有统计学意义

2.3 两组治疗前后 PAgT、MMP-9 的比较 两组

表 3 两组治疗前后 PAgT、MMP-9 情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAgT		MMP-9	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	45.99 ± 18.21	23.67 ± 17.13 ^{#*}	739.90 ± 33.07	601.31 ± 57.65 ^{#*}
对照组	60	46.13 ± 17.97	34.87 ± 19.03 [*]	745.32 ± 34.79	643.78 ± 24.56 [*]

注：经统计学处理，治疗后治疗组与对照组比较，差异有统计学意义([#] $P < 0.05$)；两组患者治疗前后比较，差异有统计学意义(^{*} $P < 0.05$)

表 4 两组治疗前后 S100-β、VEGF 情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	S100-β		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	1295.63 ± 34.11	1113.28 ± 64.36 ^{#*}	730.21 ± 30.43	612.36 ± 32.04 ^{#*}
对照组	60	1300.01 ± 38.44	1170.87 ± 44.04 [*]	728.94 ± 28.57	636.32 ± 30.19 [*]

注：经统计学处理，治疗后治疗组与对照组比较，差异有统计学意义([#] $P < 0.05$)；两组患者治疗前后比较，差异有统计学意义(^{*} $P < 0.05$)

2.5 安全性比较 治疗组与对照组患者于治疗期间均未出现发热、皮疹、眩晕、恶心呕吐等不良反应；治疗 2 周后两组患者复查血常规、肝肾功能、心电图均未发现异常变化。提示本研究涉及的两组治疗急性的方法均安全有效。

3 讨论

急性缺血性脑卒中因其极高的发病率、病残率、死亡率而给家庭及社会带来了极大的负担^[12]，其治疗的关键在于尽早恢复闭塞血管的血流、减轻缺血区脑组织的损伤，促进缺血半暗带区神经元功能的恢复^[13]。

治疗方案均有降低 PAgT 的作用，且两组之间作用有差异，治疗组疗效优于对照组；两组治疗方案均有降低 MMP-9 的作用，且两组之间作用有差异，治疗组降低 MMP-9 的作用相对优于对照组。详见表 3。

2.4 两组治疗前后 S100-β、VEGF 的比较 两组治疗方案均有降低 S100-β 蛋白表达的作用，且两组之间作用有差异，治疗组降低 S100-β 蛋白表达的作用相对优于对照组；两组治疗方案均有降低 VEGF 蛋白表达的作用，且两组之间作用有差异，治疗组降低 VEGF 蛋白表达的作用相对优于对照组。详见表 4。

醒脑静注射液是临床中广泛应用于治疗急性缺血性脑卒中的药物^[14]。其成分中麝香酮具有对中枢神经的兴奋作用，可有效改善神经功能缺损症状^[15]。历代医家认为痰、瘀是主要致病因素和病理产物，此二者常可相兼致病、贯穿中风病始终，是缺血性中风急性期的重要病因和基本病机^[16]。本研究选用化痰活络饮，此方由我科名老中医李宝华创立于 30 余年前，在我科广泛用于治疗中风病痰瘀阻络证，方中半夏、竹茹、胆南星、陈皮、茯苓、枳实、白芥子共奏燥湿化痰、清热化痰、理气化痰、健脾化痰、降气消痰、温化寒痰之效，僵

蚕、全蝎、地龙、银杏叶、川芎、葛根共奏活血通络之效,配伍应用使痰必消、瘀必化,使经脉脑窍通利,功能恢复。此外通过以往临床病例观察研究^[8-9],表明本方对痰瘀阻络证缺血性卒中患者神经功能缺损及认知功能缺损的疗效肯定,但相关机制研究尚不清晰。

本研究结果显示,两组治疗前后比较,NIHSS评分均降低,但治疗组降低幅度明显高于对照组,且治疗总有效率高于对照组。提示化痰活络饮联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中疗效确切,有利于神经功能恢复。MMP-9 是脑实质损伤和神经元降解过程中的产生物,可损伤血脑屏障,引起脑组织水肿,干扰细胞-基质之间的动态平衡,进而造成细胞凋亡^[17],反映了神经元的损伤程度;PAgT 反映了血液中血小板的活性及血栓的程度^[18],近年来认为 PAgT 是血小板活性的特异性标志物,用于反映急性缺血性脑卒中的疗效及预后转归;本研究发现治疗组患者治疗后血清 MMP-9、PAgT 水平均低于对照组,间接证实化痰活络饮联合醒脑静注射液能够抑制血小板粘附、减轻脑组织水肿、抑制神经元细胞凋亡,从而控制缺血性卒中急性期病情进展。S100- β 蛋白与神经元及胶质细胞受损程度呈正相关^[19],是神经元受损的特异性蛋白指标,反映了神经功能缺损的严重性;VEGF 信号通路 with 梗死体积、神经保护有关^[20],反映的是脑缺血再灌注损伤后诱导血管重建、神经保护机制^[21-23]。本研究发现治疗组患者治疗后血清 S100- β 蛋白、VEGF 水平均低于对照组,表明化痰活络饮联合醒脑静注射液可以促进血管内皮再生以及激活缺血再灌注损伤后神经保护机制。

综上所述,化痰活络饮联合醒脑静注射液可显著改善急性缺血性脑卒中患者的神经功能,提高临床疗效,分析可能与抑制血小板粘附、减轻脑组织水肿、抑制神经元细胞凋亡、诱导血管重建以及激活神经保护有关,具体机制有待进一步研究。

参考文献

[1] Wang DZ, Xue XD, Zhang H, et al. Analysis trend of cerebral infarction mortality from 1999 to 2015 in Tianjin

of China[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(2):152-158.

- [2] 李建设,付云,何文龙. 脑梗死患者血清 Hcy MMP-9 和 ApoE 水平与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(24):2725-2730.
- [3] Cheng X, Yang YL, Yang H, et al. Kaempferol alleviates LPS-induced neuroinflammation and BBB dysfunction in mice via inhibiting HMGB1 release and down-regulating TLR4/MyD88 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 56:29-35.
- [4] Vutukuri R, Brunkhorst R, Kestner RI, et al. Alteration of sphingolipid metabolism as a putative mechanism underlying LPS-induced BBB disruption[J]. J Neurochem, 2018, 144(2):172-185.
- [5] 曲晓宇,张月明,张四喜,等. 醒脑静注射液保护大鼠脑缺血-再灌注损伤及血脑屏障的作用研究[J]. 中药材, 2018, 41(9):1944-1948.
- [6] Zhang YM, Qu XY, Tao LN, et al. XingNaoJing injection ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury via SIRT1-mediated inflammatory response inhibition. [J]. Pharmaceutical biology, 2020, 58(1):16-24.
- [7] 雷亚玲. 国内 20 年中医药治疗脑梗死的文献计量分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(1):107-110.
- [8] 惠振亮,李粉萍. 化痰活络饮合康复训练治疗风痰瘀阻型急性脑梗死 40 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(9):1163-1164.
- [9] 陈杰,袁捷. 化痰活络饮治疗脑梗死后轻度认知障碍(痰瘀阻窍型)的临床研究[J]. 中国医学装备, 2014, 11(8):212-213.
- [10] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11):897-901.
- [11] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版, 1996, 19(1):55-56.
- [12] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2017, 390(10):1151-1210.
- [13] 张然,田浩林,王丽婷,等. 静脉溶栓及血管内治疗急性脑梗死的国内研究进展[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11):1916-1920.

- [14] 沈鹏英,程绍民,付丝羽,等. 醒脑静注射液在急性脑梗死中的应用[J]. 江西中医药大学学报,2020,32(6):113-115.
- [15] 李芳. 醒脑静注射液联合金纳多治疗老年急性脑梗死的疗效及对MMP-9、BNP及Cys-C水平的影响[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(13):1643-1646.
- [16] 明瑞群. 醒脑静注射液在老年脑梗死患者中疗效及对血流动力学的影响观察[J]. 基层医学论坛,2019,23(28):4085-4090.
- [17] 薛莉,张睿智,杨华林. 基质金属蛋白酶-9与缺血性脑损伤的研究进展[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(11):1744-1746.
- [18] 刘占卿,朱建国,王晓燕,等. 奥扎格雷钠联合肝素持续泵入治疗首发进展性脑梗死疗效及对PAgT、血液流变学影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(15):1647-1650.
- [19] 汤菲,安黎云,贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清S100B蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. 检验医学与临床,2014,11(16):2216-2217.
- [20] 范崇桂,付国惠,闪海霞,等. 血塞通对局灶性脑缺血再灌注大鼠VEGF/VEGFR2的调节[J]. 热带医学杂志,2020,20(1):13-17,22,145.
- [21] Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. Cancer Sci, 2018,109(4):1207-1219.
- [22] Lin YC, Chao TY, Yeh CT, et al. Endothelial SCUBE2 Interacts With VEGFR2 and Regulates VEGF Induced Angiogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017,37(1):144-155.
- [23] Tae N, Lee S, Kim O, et al. Syntenin promotes VEGF-induced VEGFR2 endocytosis and angiogenesis by increasing ephrin-B2 function in endothelial cells[J]. Oncotarget, 2017,8(24):38886-38901.
- (收稿日期:2020-06-02 编辑:杨芳艳)