

补阳还五汤对气虚血瘀型急性脑梗死患者高凝状态的影响

罗世希 陈虹年 张相锋

(贵州省遵义市中医院中医内科,遵义,563000)

摘要 观察补阳还五汤对气虚血瘀型急性脑梗死患者血液高凝状态的影响。方法:选取2015年4月至2016年9月在遵义市中医院中医内科就诊的急性脑梗死患者60例,随机分为对照组及观察组,各30例,其中对照组患者接受神经内科常规西药治疗,观察组在对照组治疗方案基础上加用补阳还五汤。以4周为1个疗程,疗程结束后比较2组患者FMA(Fugl-Meyer)评分,血栓弹力图指标及外周血P-选择素浓度变化。结果:补阳还五汤可明显提高急性脑梗死患者的运动能力,同时其延长R值和K值,下调 α 角、MA及CI数值,并且抑制了外周血P-选择素的水平。结论:补阳还五汤可明显改善气虚血瘀型急性脑梗死患者血压高凝状态,其可能是该方发挥临床疗效的可能机制之一。

关键词 急性脑梗死;气虚血瘀型;高凝状态;血栓弹力图;P-选择素

Effect of Buyang Huanwu Decoction on Hypercoagulable State of Patients with Acute Cerebral Infarction with Qi Deficiency and Blood Stagnation

Luo Shixi, Chen Hongnian, Zhang Xiangfeng

(Department of Traditional Chinese Medicine, Zunyi Traditional Chinese Medical Hospital, Zunyi 563000, China)

Abstract To observe the effects of Buyang Huanwu decoction on blood hypercoagulability in patients with acute cerebral infarction of qi deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 60 cases of acute cerebral infarction patients were included in the study, then randomly divided into control group (30 cases) and observation group (30 cases). The control group received conventional western medicine treatment of neurology, and the observation group with Buyang Huanwu decoction based on western medicine. Take 4 weeks for a course of treatment. At the end of the treatment, FMA score, thrombus elasticity index and the concentration of P-selectin in peripheral blood were compared between the two groups. **Results:** Buyang Huanwu decoction could significantly improve the exercise capacity of patients with acute cerebral infarction, while prolonge the R and K values, reduce α angle, MA and CI values, and inhibit the level of P-selectin in peripheral blood. **Conclusion:** Buyang Huanwu decoction can improve the blood pressure hyper coagulability of patients with acute cerebral infarction of qi deficiency and blood stasis syndrome, which may be one of the possible mechanisms.

Key Words Acute cerebral infarction; Qi-deficiency; Blood-stasis; Hypercoagulable state

中图分类号:R289.5;R543 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.016

脑梗死是脑血管疾病的主要类型,脑动脉硬化致血栓形成而引起脑血管阻塞是脑梗死发生的重要病理因素^[1-2],具现代医学研究可知血小板的活化、凝血系统及纤溶系统失衡导致患者处于高凝状态是血管粥样硬化斑块出现的主要原因,因此抑制血小板聚集、调节凝血系统是治疗脑梗死的核心措施。近年来中草药以其不良反应少、疗效显著被诸多医学界及生物学界研究人员纳入研究。气虚血瘀型脑梗死的主要中医证型,古代医家王清任早在《医林改错·卷下·瘫痿论》一书中明确指出补阳

还五汤对中风后半身不遂有理想疗效,此观点亦在现代临床不断得到证实,然后对于补阳还五汤治疗气虚血瘀型脑梗死的作用机制目前尚无统一定论,于是本团队采用该汤剂对气虚血瘀型急性脑梗死患者进行治疗,并尝试探讨其对患者凝血状态的调节作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年4月至2016年9月于我院康复科和神经内科门诊及住院部就诊的脑梗死患者60例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表

法分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组女 12 例,男 18 例;年龄 46 ~ 78 岁,平均年龄 (65.04 ± 9.31) 岁;病程 1 ~ 48 年,平均病程 (6.92 ± 4.57) 年;对照组女 10 例,男 20 例;年龄 45 ~ 79 岁,平均年龄 (66.86 ± 10.72) 岁;病程 2 ~ 48 年,平均年龄 (7.13 ± 4.33) 年。2 组性别、年龄和病程比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有纳入的受试者诊断标准,西医均参照 2010 年《中国脑血管病防治指南》的诊断标准中符合脑血管疾病中脑梗死类型^[3],中医诊断标准均参照中医药管理局脑病协作组《脑卒中诊断标准》中符合脑中风的类型^[4]。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准,且需为首次发病;2)急性期脑梗死患者,伴血液高凝状态患者;3)受试者自愿并签署知情同意书的患者;4)对临床实验研究意义有正确认识,对研究人员的观察和评价有良好的依从性;5)经头颅 CT 或 MRI 确诊为脑梗死类型。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;2)脑血管病中其他的类型,如脑出血等;3)排除短暂性脑缺血发作患者;4)伴有严重的认知功能障碍 (MMSE < 24);5)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病以及精神病患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者;2)患者自行退出本研究;3)出现严重并发症或并发症者;4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的 80% ~ 120% 范围内;5)泄盲或紧急揭盲的患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 参照《中国脑血管病防治指南》中的基础药物治疗^[5],包括活血抗凝和神经保护剂的调节。活血抗凝口服阿司匹林肠溶片 1 片/d (拜耳医药保健有限公司生产,国药准字 J20080078),神经保护静脉输注依达拉奉注射液 30 mg/次 (南京先声东元制药有限公司生产,国药准字 H20050280),根据患者的身体状况酌情调节其的血压血糖血脂。疗程 6 周。

1.6.2 观察组 在对照组基础上予以补阳还五汤加减进行治疗。补阳还五汤由黄芪、川芎、当归、地龙、赤芍、桃仁、红花、白僵蚕组中,除黄芪 20 g 外,其余药物均为 10 g,水煎服,2 次/d。疗程为 6 周。

1.7 观察指标

1.7.1 运动功能评定 治疗前后采用 Fugl-Mayer 评估量表 (FMA) 量表评估患者的偏瘫肢体运动功

能,FMA 评分越高肢体运动功能越好。

1.7.2 血栓弹力图检测 治疗前后采用枸橼酸钠抗凝管采集患者静脉血 3 mL,采用血栓弹力仪 (Thmmbelastograph Analyzer TEG-5000, Haemoscope Corp, 美国) 自动记录血栓弹力图,在检测出血栓最大幅度值后继续描记 30 min 后结束。最终获得凝血反应时间 (R 值)、凝固时间 (K 值)、凝固角 (α 值)、最大血块强度 (MA 值) 和凝血综合指数 (CI 值) 进行统计分析。

1.7.3 外周血 P-选择素浓度检测 于安静清醒状态下、上午 8-9 时取血测定,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA),应用全自动生化分析仪 (日立 7180 型) 取待测血液,根据购自上海谷研实业有限公司 ELISA 试剂盒说明进行操作,检测外周血血小板 P-选择素 (P-selectin)。

1.8 疗效判定标准 根据 2 组治疗前后 FMA 评分、血栓弹力图指标变化评估治疗措施临床疗效。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验,不齐采用秩和检验;组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数 χ^2 等检验。相关性分析采用 Pearson 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 FMA 评分变化 2 组治疗后 FMA 评分高于治疗前 ($P < 0.05$);与对照组比较,观察组治疗后 FMA 评分较高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 FMA 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	FMA 评分
观察组 ($n = 30$)	
治疗前	37.51 ± 10.69
治疗后	78.20 ± 0.33 * [△]
对照组 ($n = 30$)	
治疗前	35.44 ± 12.52
治疗后	70.16 ± 0.47 *

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

2.2 2 组患者治疗前后血栓弹力图各指标变化 2 组患者治疗前后血栓弹力图中各指标比较,治疗后 2 组均延长 R 值和 K 值,下调 α 角、MA 及 CI 数值 ($P < 0.05$),观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 补阳还五汤可明显抑制 P-selectin 浓度表达 补阳还五汤下调 P-selectin 浓度表达水平,且抑制程度高于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1。

表 2 2 组患者治疗前后血栓弹力图各指标变化较($\bar{x} \pm s$)

组别	R 值(min)	K 值(min)	α 值($^{\circ}$)	MA 值(mm)	CI 值
观察组($n=30$)					
治疗前	5.47 ± 1.67	1.76 ± 0.33	76.25 ± 12.56	79.82 ± 16.13	2.54 ± 0.47
治疗后	$7.23 \pm 1.52^{*\Delta}$	$3.42 \pm 0.21^{*\Delta}$	$89.03 \pm 13.05^{*\Delta}$	$91.13 \pm 9.16^{*\Delta}$	$3.86 \pm 0.36^{*\Delta}$
对照组($n=30$)					
治疗前	5.54 ± 1.34	1.77 ± 0.63	75.56 ± 12.48	77.65 ± 14.71	2.53 ± 0.92
治疗后	$6.18 \pm 1.09^{*}$	$2.25 \pm 0.55^{*}$	$84.24 \pm 12.35^{*}$	$85.13 \pm 18.11^{*}$	$3.06 \pm 0.44^{*}$

注:与同组治疗前比较, $^{*}P<0.05$;与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$

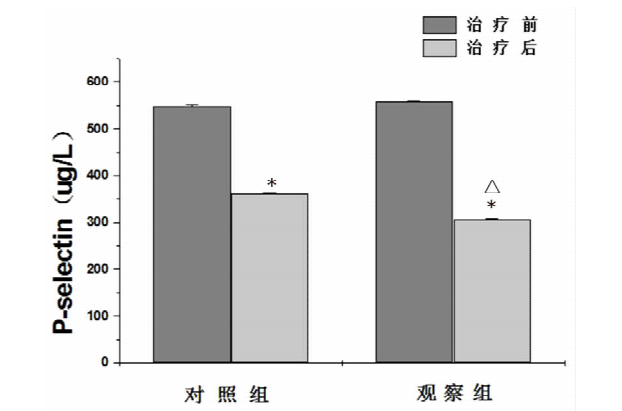


图 1 补阳还五汤对 P-selectin 浓度表达的影响

注:与治疗前比较, $^{*}P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$

3 讨论

急性脑梗死属于中医学“中风”的范畴,随着临床医学水平日益提升,中风的诊疗技术亦随之不断改进,但目前中风导致偏瘫仍是我国主要致残原因。补阳还五汤出自清代王清任《医林改错·卷下·瘫痪论》,是治疗气虚血瘀型中风的经典药方,该方主要由黄芪、红花、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁 7 味药物组成,整方具有补气、活血、通络的作用。中医学认为中风由正气亏虚,气虚血滞,脉络瘀阻所致。正气亏虚,气为血帅,无法行血,由此引发脉络瘀阻,筋脉肌肉失去濡养,故多数中风患者可见半身不遂、口眼喎斜症状,《灵枢·刺节真邪第七十五》中所描述:“虚邪偏客于身半,其入深,内居荣卫,荣卫稍衰则真气去,邪气独留,发为偏枯”。补阳还五汤所治之中风类型乃气虚为本,血瘀为标,即“因虚致瘀”,治当以补气为主,活血通络为辅。本方以重用黄芪,以其为君药,补益元气,旨在气旺则血行,瘀除则络通。当归尾有活血不伤络之功,此药为臣药。赤芍、川芎、桃仁诸药合用可协同当归共奏活血祛瘀,地龙通经活络,力专善走,周行全身,以行药力,亦为佐药。整方开创了重用补气药与少量活血药相伍的配伍特点,使气旺血行以治本,祛瘀通络以治标,标本兼顾,补气而不壅滞,活血又不伤血,合而用之,则气

旺、瘀消、络通,诸症向愈。在本研究中我们对 2 组患者 FMA 分值进行统计,结果显示 2 组患者的肢体运动能力均较治疗前提升,其中观察组改善的幅度更明显,这一结果与国内外诸多研究相似^[6-11],因此,有理由相信补阳还五汤对于急性脑梗死的预后有良好的临床疗效。

动脉粥样硬化及血栓形成是脑梗死发生的主要病理过程,动脉粥样硬化及斑块脱落是导致血管内皮细胞下胶原暴露的危险因素,随之诱发血小板活化,最终形成血栓,由此诱发血栓事件发生。临床检测血小板状态传统手段面临特异度、敏感度及重复性不高的缺点,且多数只可片段性地记录血小板功能,鉴于此一个能准确、全面体现患者凝血功能的参考指标极具临床迫切性。近年来血栓弹力图被视为检测血小板状态的可靠检测手段,该分析仪以图形的形式动态、完整监测血小板聚集、凝血、纤溶整个过程而实现检测血小板状态的目的^[12]。其主要参数 R 值表示启动凝血反应的时间,可因抗凝剂或凝血因子障碍而导致该数值延长,因血液处于高凝状态而缩短^[13]。K 值是血细胞凝集成块的形成时间,可体现凝血动力状态^[14], α 角显示的是血块凝结成某一水平强度的速率,其亦可反映纤维蛋白及血小板功能^[15-16]。MA 表示血栓形成的最大幅度,反映已形成凝块的最大强度及硬度,该数值主要受纤维蛋白原及血小板的数量及功能的影响^[17]。CI 指的是综合凝血指数,反映不同条件下整个凝血过程的综合状态^[10]。本研究结果显示 2 组患者 R 值和 K 值较正常数值缩短,而 α 角、MA 及 CI 数值明显增加,这提示急性脑梗死患者确处于高凝状态,而后我们发现 2 组患者在治疗后 R 值和 K 值有一定延长, α 角、MA 及 CI 数值较治疗前有所下降,这说明一定措施干预下患者高凝状态被纠正,而加服补阳还五汤可更明显改变患者的高凝状态,因此我们认为补阳还五汤可介导血小板聚集、凝血、纤溶整个过程而发挥治疗效应。

人 P-选择素 (P-selectin) 是血小板激活后膜上表达的重要因子,传统研究认为其主要介导细胞黏附,随着研究的不断深入,研究人员证实该因子是目前临床检测血小板激活状态最有价值的指标之一。血小板的 α 颗粒是 P-selectin 的主要分泌场所,脑梗死急性发作时血管内皮受损,导致血管内皮细胞下胶原暴露,血液流经破损之处时血小板可因激活而发生脱颗粒效应,此时, P-selectin 与血小板膜产生融合反应而在膜上表达,因此血浆的 P-selectin 浓度即是血小板活化程度的直接体现^[18-21]。在研究中发现,2 组 P-selectin 浓度均有不同程度下降,经过统计分析后我们证实补阳还五汤可更进一步减少 P-selectin 的分泌,这说明该方可抑制血小板的激活状态而改善脑梗死患者的血液高凝状态。

综上所述,我们认为改善血液高凝状态是改善预后的重要手段,本研究中我们通过检测血栓弹力图及外周血 P-selectin 浓度的变化证实补阳还五汤确可一定程度改善急性脑梗死患者血液高凝状态,其可能是补阳还五汤发挥临床效应的可能机制。

参考文献

- [1] 陈晓军,方剑乔,商越,等. 针刺配合西药治疗中风后轻度认知障碍:随机对照研究[J]. 中国针灸,2016,36(4):337-341.
- [2] 冯声旺,曹淑华,杜淑佳,等. 针刺配合吞咽训练治疗脑卒中后吞咽障碍:随机对照研究[J]. 中国针灸,2016,36(4):347-350.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学,2011,14(35):4013-4017.
- [4] 国家中医药管理局医政司.《中医病证诊断疗效标准》中医内科病证诊断疗效标准(一)[J]. 湖北中医杂志,2002,24(2):封三页.
- [5] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》摘要(五)[J]. 中风与神经疾病杂志,2006,5(3):260-263.
- [6] 靳秀明,郭晓芳,胡翠平. 参芪柔脉合剂治疗脑梗死患者颈动脉粥样斑块疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(2):17-18.
- [7] 高小芬,于卫华. 采用 Barthel 指数评定表对医养结合老年患者护理级别再分度研究[J]. 护理学杂志,2014,29(4):14.
- [8] 袁远,徐燕,高旭光. 匹伐他汀与阿托伐他汀对缺血性卒中患者

疗效及安全性的对比研究[J]. 中华脑血管病杂志:连续型电子期刊,2014,8(1):1-8.

- [9] 马雯霞. 老年缺血性脑卒中患者生活质量及其影响因素[J]. 中国老年学杂志,2012,32(3):567-568.
- [10] 马国良. 针灸结合康复训练在老年卒中偏瘫治疗中的应用[J]. 中国老年学杂志,2013,33(18):4631-4632.
- [11] 赵俊. 中西医结合治疗急性脑卒中并发肺部感染的临床疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,4(24):113-114.
- [12] 郑建华,王碰治. 急性脑梗死患者血栓弹力图检测及其与血清学指标的相关性[J]. 心血管康复医学杂志,2016,8(1):101-104.
- [13] 饶子龙,郑华光,王菲,等. 血栓弹力图凝血酶原通道检测指标在评价急性缺血性脑血管病患者高血小板反应性以及预测复发缺血事件中的价值[J]. 中国卒中杂志,2016,11(3):207-214.
- [14] 潘曙明,吴增斌,费爱华. 血栓弹力图对急性脑梗死患者阿司匹林疗效监测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(11):1078-1079.
- [15] 王全懂,秦佩媛,李松,等. 应用血栓弹力图预测短暂性脑缺血发作患者进展为脑梗死的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1292-1294.
- [16] 周熙琳,梁辉,黄洁杰. 急性脑梗死患者血栓弹力图与血小板聚集率及 D-二聚体相关性研究[J]. 上海交通大学学报:医学版,2013,33(4):459-462.
- [17] 邓冰. 脑卒中患者监测血栓弹力图的临床价值探讨[C]. 广州:第十三次全国中西医结合虚证与老年医学学术研讨会论文集,2013:2.
- [18] 李滔,李琳芸,王昌富,等. P-选择素基因 S290N 和 P-选择素糖蛋白配体-1 基因 M62I 多态性与缺血性脑梗死血小板白细胞聚集体的相关性探讨[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(2):113-116.
- [19] 王岩,张雪芳,王建东,等. 银丹心脑通软胶囊佐治老年急性脑梗死患者的疗效及对血清中脑源性神经营养因子、Fibulin-5 和 P-selectin 的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,11(9):2408-2410.
- [20] 苏江利,刘玉,夏章勇,等. 脑梗死患者血清胆红素、P 选择素与 C 反应蛋白的动态变化及意义[J]. 中华临床医师杂志:连续型电子期刊,2013,7(24):11217-11221.
- [21] 刘礼泉. 急性脑梗死患者血浆 P 选择素及 D-二聚体水平与预后的关系[J]. 医学综述,2012,18(19):3304-3305.

(2016-11-27 收稿 责任编辑:杨觉雄)