

自拟益气活络汤辨治气虚血瘀证缺血性脑卒中的临床研究

柏江锋¹ 曹福建¹ 高思宇¹ 黄鑫¹ 张永刚¹ 孟凡冰²

(1 榆林市中医医院高血压病、糖尿病专科,榆林,719000; 2 宝鸡市中心医院中医科,宝鸡,721000)

摘要 目的:观察自拟益气活络汤治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者的临床疗效。方法:选取2014年7月至2016年3月就诊于榆林市中医医院就诊的136例气虚血瘀证缺血性脑卒中患者随机分为对照组和观察组,每组68例。对照组患者给予阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀钙片治疗;观察组患者则加用自拟益气活络汤内服,2组均连续用药4周。对比2组治疗的有效率,评价中医证候积分,评定治疗前后神经功能缺损程度及日常生活能力的改善情况,监测治疗前后患者血液流变及血清因子一氧化氮(NO)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏C反应蛋白(Hs-CRP)水平变化。结果:观察组有效率为92.6%,显著高于对照组77.9% ($\chi^2 = 5.862, P < 0.05$);观察组患者经治疗后的中医证候积分(4.62 ± 1.23)分与对照组(8.77 ± 2.04)分相比明显降低($P < 0.05$);观察组患者治疗后神经功能缺损NFDS评分与对照组相比显著降低,而日常活动能力Barthel指数显著升高($P < 0.05$);观察组患者血液流变学各指标显著低于对照组患者($P < 0.05$);观察组患者经治疗后NO水平显著升高,MMP-9、Hs-CRP水平则显著下降,其水平变化较对照组明显($P < 0.05$)。结论:自拟益气活络汤治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者疗效肯定,利于改善患者的临床症状,提高患者的神经功能及日常活动能力,其机制可能与改善血液流变以增加脑血液灌注及调控NO、MMP-9、Hs-CRP等因子水平以保护神经元有一定相关性,值得临床深入研究。

关键词 缺血性脑卒中;气虚血瘀证;自拟益气活络汤;临床研究

Clinical Research on Treating Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome Ischemic Stroke Patients with Self-made Qi-Replenishing and Collaterals-Activating Decoction

Bai Jiangfeng¹, Cao Fujian¹, Gao Siyu¹, Huang Xin¹, Zhang Yonggang¹, Meng Fanbing²

(1 College of hypertension and diabetes mellitus, Yulin Chinese medicine hospital, 719000; 2 Department of traditional Chinese medicine, Central Hospital of Baoji, 721000)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of treating qi deficiency and blood stasis syndrome ischemic stroke patients with Qi-Replenishing and Collaterals-Activating Decoction. **Methods:** A total of 136 patients were randomly divided into control group (68 cases) and observation group (68 cases). Patients in the control group were given aspirin enteric-coated tablets and atorvastatin calcium tablets; while patients in the observation group were treated with Qi-Replenishing and Collaterals-Activating Decoction. The treatment lasted for 4 weeks. Then the efficacy, syndrome integral, degree of nerve function defect and daily life ability, the changes of hemorheology, NO, MMP-9 and Hs-CRP levels were observed. **Results:** The effective rate of patients in the observation group was 92.6%, which was higher than that of the control group's 77.9% ($\chi^2 = 5.862, P < 0.05$); The symptoms scores for the patients in the observation group (4.62 ± 1.23) were lower than that of the control group (8.77 ± 2.04) ($P < 0.05$); The NFDS scores were lower than that of the control group, while the Barthel index was higher than that of the control group ($P < 0.05$); The blood rheology indicators for patients in the observation were lower than that of the control group ($P < 0.05$); The NO level for patients in the observation was higher than that of the control group, while the MMP-9 and Hs-CRP levels of the patients in the observation group was lower than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Treating qi deficiency and blood stasis syndrome ischemic stroke patients with Qi-Replenishing and Collaterals-Activating Decoction has good effect, and it has clear effect in relieving the patients' clinical symptoms and improving the patients' nerve function and daily activity ability. The mechanism may be associated with improving the blood rheology to increase cerebral blood perfusion and regulating the NO, MMP-9 and Hs-CRP levels to protect the neurons, which is worthy of further research.

Key Words Ischemic stroke; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Qi-Replenishing and Collaterals-Activating Decoction; Clinical research

基金项目:陕西省卫生厅科学研究基金资助项目(编号:2011E08)

作者简介:柏江锋(1981.03—),男,硕士,主治医师,研究方向:高血压病、糖尿病中西医结合治疗,E-mail: Baijiangfeng0313@163.com

通信作者:曹福建(1965.01—),男,本科,副主任医师,科主任,研究方向:高血压、糖尿病,E-mail: 13892217393@163.com

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.034

缺血性脑卒中是种临床常见的急性脑血管意外性疾病,多起病急促,常于安静状态下发病,大多数发病时无明显头痛和呕吐,临床检查多见局灶性神经功能缺损,具有高发病率、高病死率、高致残率的特点^[1-2]。若失治或误治会严重影响患者神经功能的恢复,引发肢体功能障碍、日常活动能力低下、血管性痴呆等后遗症,严重影响患者的生活质量。近年来,中医辨证论治在临床治疗脑缺血方面表现出良好的效果^[3]。笔者临床所见证型以气虚血瘀证居多,结合其病机特点,以自拟益气活络汤剂内服进行治疗,探讨其临床效果及可能的作用机制,效果满意,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2016 年 3 月就诊于榆林市中医医院的缺血性脑卒中患者 136 例为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 68 例。对照组患者中男 37 例,女 31 例,年龄 45~74 岁,平均年龄 (65.3 ± 2.7) 岁;病程 2~24 h,平均发病时间 (4.3 ± 1.5) h;双侧动脉粥样硬化者 40 例,单侧者 28 例;伴有糖尿病者 39 例,伴有高血压者有 35 例;观察组患者中男 36 例,女 32 例;年龄 45~75 岁,平均年龄 (64.9 ± 3.0) 岁;病程 1.5~24 h,平均发病时间 (4.5 ± 1.2) h;双侧动脉粥样硬化者 39 例,单侧者 29 例;伴有糖尿病者 37 例,伴有高血压者有 34 例;2 组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1) 西医参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[4]确诊。患者起病急促,常于安静状态下发病,大多数发病时无明显头痛和呕吐,脑 CT 或 MRI 有责任梗死病灶,出现局灶性神经功能缺损,有颈内动脉系统和(或)椎-基底动脉系统症状和体征。2) 中医参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]确诊。患者可见半身不遂,言语謇涩或不语,口舌歪斜,感觉减退或消失,伴有面色㿠白,自汗出,气短乏力,舌质暗淡,舌苔白腻,或有齿痕,脉沉细,中医辨证为气虚血瘀之证。

1.3 纳入标准 1) 患者年龄 45~75 岁;2) 患者为首次发病,入院当天均发病时间明确,发病后 1~2 d 内意识清楚;3) 经头部 CT 或 MRI 等确诊;4) 符合上述急性缺血性脑卒中的诊断标准;5) 中医辨证为气虚血瘀证;6) 研究经医学伦理会审批通过,患者或家属认真阅读并签署知情同意书;7) 近 1 个月内未有

使用抗血小板药物、抗凝药物治疗史。

1.4 排除标准 排除出血性脑卒中或合并有脑部肿瘤等其他病变者;排除合并有重度颅脑感染者;排除意识障碍严重不清、精神病、痴呆等无法配合研究者;排除依从性差、过敏体质、存在药物禁忌证、中途退出研究者;排除合并有心肺、肝肾等器质性病变、内分泌、造血系统、免疫功能严重障碍者;排除近期进行过手术、创伤的患者。

1.5 治疗方法 2 组患者均给予吸氧、改善脑血循环、降颅内压、脱水、抗感染、降糖、营养支持、抗血小板等西医常规治疗。对照组患者给予阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀钙片治疗;阿司匹林肠溶片(西安迪赛生物药业有限责任公司,国药准字 H61020887)1 片/次,3 次/d,口服;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051407)1 片/次,1 次/d,口服治疗,连续用药 4 周。观察组患者则加用自拟益气活络汤,方药组成如下:黄芪 20 g、桑寄生 15 g、当归 15 g、川芎 15 g、桃仁 15 g、赤芍 15 g、红花 10 g、丹参 15 g、三七末 4 g、怀牛膝 15 g、钩藤 12 g、石决明 9 g、胆南星 12 g、水蛭 6 g、全蝎 4 g、甘草 6 g。随症加减,气虚甚者加入炒党参 15 g、炒白术 10 g;高血压者加入天麻 9 g;瘀血甚者加入莪术 12 g、苏木 9 g;痰多甚者加入半夏 15 g、瓜蒌 20 g;失语者加入郁金 15 g、石菖蒲 12 g;阴虚者加入麦冬 15 g、玄参 9 g、生地 10 g;肢体偏瘫甚者加入豨莶草 6 g;日 1 剂,水煎去渣取汁,分早晚 2 次口服,2 组均连续用药 4 周。

1.6 观察指标 1) 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中中风病症状分级量化表评价中医证候积分。0 分(无症状),1 分(程度轻微,偶尔出现),2 分(经常出现),3 分(频繁出现,程度严重)评价,评分愈低,症状愈好。2) 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[6]中神经功能缺损评分(NFDS)评定治疗前后患者的神经功能缺损程度;用 Barthel 指数评定治疗前后患者的日常生活能力^[7]。3) 采用血液流变学检测仪检测全血高、低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原等血液流变学指标变化。4) 用分光光度计以比色法测定治疗前后一氧化氮(NO)水平;采用全自动化学发光免疫分析仪以酶联免疫吸附法测基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)水平,试剂盒由南京建成生物有限公司提供,操作严格按照说明书进行。

1.7 疗效判定标准 临床疗效标准参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[6] 进行评价。痊愈: NDFS 评分减少幅度 $\geq 90\%$; 显效: NDFS 评分减少幅度为 $40\% \sim 89\%$; 进步: NDFS 评分减少 $18\% \sim 39\%$; 无效: NDFS 评分未见明显变化, 甚则升高。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 分析数据, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组缺血性脑卒中患者有效率比较 观察组有效率为 92.6% , 显著高于对照组 77.9% , 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.862, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组缺血性脑卒中患者有效率比较[$n(\%)$]

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率($\%$)
观察组	68	36(52.9)	18(26.5)	9(13.2)	5(7.4)	92.6*
对照组	68	20(29.4)	16(23.5)	17(25)	15(22.1)	77.9

注: 与对照组比较, $\chi^2 = 5.862, *P = 0.027 < 0.05$ 。

2.2 2 组缺血性脑卒中患者中医证候积分比较 治疗前 2 组患者的中医证候积分不具有统计学意义($P > 0.05$); 观察组患者经治疗后症状改善更为明显, 其中医证候积分(4.62 ± 1.23)分与对照组(8.77 ± 2.04)分相比明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组缺血性脑卒中患者 NFDS 评分、Barthel 指数比较 治疗前 2 组患者的 NFDS 评分、Barthel 指

数差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组患者治疗后神经功能及日常活动能力较对照组改善明显, 其神经功能缺损 NFDS 评分与对照组相比显著降低, 而日常活动能力 Barthel 指数显著升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组缺血性脑卒中患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
观察组	68	12.53 $\pm$ 5.21	4.62 $\pm$ 1.23	4.172	0.031
对照组	68	12.46 $\pm$ 4.98	8.77 $\pm$ 2.04	3.802	0.045

表 3 2 组缺血性脑卒中患者 NFDS 评分、Barthel 指数比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间	NFDS 评分	Barthel 指数
观察组	68	治疗前	18.32 $\pm$ 8.71	25.85 $\pm$ 10.38
		治疗后	6.15 $\pm$ 3.42* Δ	69.43 $\pm$ 15.92* Δ
对照组	68	治疗前	18.04 $\pm$ 8.56	26.12 $\pm$ 11.07
		治疗后	11.48 $\pm$ 5.39*	55.34 $\pm$ 13.24*

注: 同组比较, $*P < 0.05$; 组间比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 2 组缺血性脑卒中患者血液流变学比较 观察组患者的脑血液灌注与对照组相比改善明显, 其血液流变学各指标显著低于对照组患者($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组缺血性脑卒中患者血清因子水平比较 观察组患者经治疗后 NO 水平显著升高, MMP-9、Hs-CRP 水平则显著下降, 其水平变化较对照组明显($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 2 组缺血性脑卒中患者血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全血高切黏度(mPa $\cdot$ s)	全血低切黏度(mPa $\cdot$ s)	血浆黏度(mPa $\cdot$ s)	纤维蛋白原(g/L)
观察组	68	治疗前	5.72 $\pm$ 0.63	23.12 $\pm$ 1.42	1.80 $\pm$ 0.53	4.75 $\pm$ 0.70
		治疗后	4.12 $\pm$ 0.24* Δ	10.25 $\pm$ 1.06* Δ	1.30 $\pm$ 0.26* Δ	3.14 $\pm$ 0.35* Δ
对照组	68	治疗前	5.68 $\pm$ 0.58	22.87 $\pm$ 1.45	1.78 $\pm$ 0.47	4.84 $\pm$ 0.67
		治疗后	4.82 $\pm$ 0.35*	16.13 $\pm$ 1.27*	1.55 $\pm$ 0.34*	3.77 $\pm$ 0.40*

注: 同组比较, $*P < 0.05$; 组间比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 5 2 组缺血性脑卒中患者血清因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO(μ mol/L)	MMP-9(ng/mL)	Hs-CRP(mg/L)
观察组	68	治疗前	57.76 $\pm$ 20.41	46.83 $\pm$ 7.92	13.74 $\pm$ 5.43
		治疗后	75.92 $\pm$ 23.63* Δ	23.04 $\pm$ 4.75* Δ	7.05 $\pm$ 2.37* Δ
对照组	68	治疗前	58.04 $\pm$ 21.52	46.77 $\pm$ 7.86	13.62 $\pm$ 5.40
		治疗后	64.27 $\pm$ 22.17*	30.42 $\pm$ 5.29*	10.24 $\pm$ 3.85*

注: 同组比较, $*P < 0.05$; 组间比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

缺血性脑卒中是临床上脑卒中的常见类型之一, 现代医学研究认为, 颅内低灌注压、侧支循环障碍、易损斑块破裂、脑神经损伤、机体内环境紊乱等是其发病的主要机制^[8]。近年来, 血清因子与缺血

性脑卒中的发病机制关系研究成为临床关注的热点。笔者近年来临床上重点探讨 NO、MMP-9、Hs-CRP 水平变化与缺血性脑卒中病情进展的相关性。笔者认为, 脑缺血/再灌注时会大量产生自由基, 引起脑组织氧化损伤, 而 NO 是细胞内和细胞间的一

种信息传递分子,由内皮细胞产生并释放,不仅有助于改善血流状态,还可以稳定溶酶体膜,抵抗自由基损伤。因此,本次研究结果显示,缺血性脑卒中患者体内 NO 水平有所下降,从而能导致白细胞-内皮细胞黏附,从而引起短暂性局灶性缺血性损伤^[9]。而经治疗后随着病情好转,NO 水平上升,这说明 NO 水平参与缺血性脑卒中的病情进展,通过调控 NO 水平而改善血流状态、抵抗自由基损伤、保护神经元可能是药物起效机制的重要机制之一。另外,笔者临床研究认为,血清 MMP-9、Hs-CRP 水平升高与缺血性卒中密切相关,二者参与了缺血性脑卒中后炎症反应,从而在继发性脑损伤病理过程中发挥作用,其水平变化是急性缺血性卒中病情严重程度的重要反映。有临床报道显示,MMP-9、Hs-CRP 水平越高,脑梗死体积越大,神经功能缺损评分越高^[10-11],与本研究结果一致。究其机制在于缺血性脑卒中后炎症反应导致 MMP-9、Hs-CRP 二者水平升高,造成的动脉粥样硬化越严重,故可形成越大的梗死体积,加重病情。可见,二者水平变化是缺血性脑卒中预后的重要标志物。

从中医角度而言,缺血性脑卒中属于“中风”的范畴,气虚血瘀证为临床的常见证型。患者多因年老体弱、素体禀赋不足、劳倦内伤等导致脏腑功能亏虚,气血渐虚,虚不行血,瘀阻脑络,脑脉失养,发为卒中。可见,缺血性脑卒中为本虚标实之证,以气虚生化不足为本,以瘀阻脑络失养为标。临床治之须以益气固本、化瘀活络为先。笔者自拟益气活络汤中炙黄芪主入脾肺,重在健脾益气、鼓舞气机,使气血生化有源,气行则血行,上行濡养脑窍;桑寄生药性平和,专入肝肾,为补益肝肾要药;当归、川芎、桃仁、赤芍、红花、丹参、三七末、怀牛膝主入血分,重在活血化瘀、通络止痛,其养血与祛瘀同施,散中有收,消中有补,使行气又无伤阴之弊,活血而无耗血之虑;现代药理研究认为,活血化瘀药物能升高脑组织中脑源性神经细胞生长因子含量,从而防止神经元受损后死亡、改善神经元的病理状态、促进受损神经元再生,修复大脑损伤^[12]。钩藤主入肝经,功可平肝息风、止痉定惊,善治中风之证;石决明专入肝经,性味咸寒,质重潜阳,功可清热平肝,为凉肝、镇肝之要药;胆南星专入肝胆,功可清热化痰,息风定惊;水蛭、全蝎均为虫类药,功可息风镇痉、活血通络

止、攻毒散结;甘草健脾和中、调和诸药。多药配伍,标本兼顾,攻补兼施,共奏益气活络、息风止痉之功。

综上所述,采用自拟益气活络汤治疗的患者其有效率显著升高,且临床症状改善更为明显,神经功能缺损 NFDS 评分显著降低,而日常活动能力 Barthel 指数显著升高($P < 0.05$)。可见,自拟益气活络汤治疗气虚血瘀证缺血性脑卒中患者疗效肯定,利于改善患者的临床症状,提高患者的神经功能及日常活动能力,其机制可能与改善血液流变以增加脑血液灌注及调控 NO、MMP-9、Hs-CRP 等因子水平以保护神经元有一定相关性,未来自拟益气活络汤组方中药物对脑卒中患者血清中相关因子表达的具体影响及作用机制可作为临床探讨的重要方向,值得临床深入研究。

参考文献

- [1] 邱石,魏衡,赵静,等. 缺血性脑卒中进展的相关危险因素分析及血浆 Hey 检测联合 ESSEN 评分对其预测作用[J]. 山东医药, 2014, 54(28): 3-6.
- [2] 植昌嘉,黄大红,张念希,等. 缺血性脑卒中 269 例中医辨证分型研究[J]. 中医学报, 2012, 27(7): 876-877.
- [3] 李峰,蔡光先. 脑缺血后神经再生及其治疗的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 578.
- [4] 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[S]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 236.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[S]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [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): 1-4.
- [8] 解红,刘学政,刘新桥. 进展性缺血性脑卒中的发病机制和危险因素研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 612-614.
- [9] 吴晓华,闫金辉,蔡书景,等. 通窍活血汤加减对缺血性脑卒中患者 NO 及 tNOS、iNOS 含量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, (22): 2402-2404.
- [10] 刘长海. 血清 MMP-9、Hs-CRP 检测在缺血性脑卒中患者中的意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(2): 35-37.
- [11] 朱卫香,刘彦敏,韩亚军,等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(4): 341-343.
- [12] 龙志江,谢辉,孟琼. 不同活血中药配伍对脑缺血大鼠海马 BDNF 表达的实验研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(2): 20-22.

(2016-08-14 收稿 责任编辑:王明)