补气通滞方联合丁苯酞对气虚血瘀型短暂性脑缺血发作患者的疗效及机制

张明明¹ 班文明² 童伟伟²

(1 安徽中医药大学研究生院,合肥,230012; 2 安徽中医药大学附属太和中医院老年科,太和,236600)

摘要 目的:探讨补气通滞方联合丁苯酞对气虚血瘀型短暂性脑缺血发作(TIA)患者的疗效。方法:选取2016年7月至2017年11月安徽中医药大学附属太和中医院收治的气虚血瘀型TIA患者156例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组78例。2组接受常规对症治疗,对照组在常规治疗基础上给予丁苯酞,观察组在对照组的基础上加用补气通滞方。2组均以14d为1个治疗周期,连续治疗3个周期后进行临床疗效观察,并定期随访6个月。比较2组临床疗效,检测并比较2组患者治疗前后血清炎症反应递质、血液流变学指标及血流动力学指标变化,随访期间比较2组患者预后。结果:治疗后观察组治疗有效率(73.08%)高于对照组治疗有效率(56.41%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后血清C反应蛋白及纤维蛋白原水平较治疗前显著降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,2组治疗后纤维蛋白原水平、低切全血黏度及高切全血黏度降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后平均血流速度(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})均较治疗前显著上升,脑血管阻力(R)较治疗前显著下降,且2组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间观察组复发率、脑梗死发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但2组死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:补气通滞方联合丁苯酞治疗气虚血瘀型TIA疗效显著,可降低机体炎症反应和血液黏度,改善脑部血流速度,且临床复发率、脑梗死发生率较低。

关键词 短暂性脑缺血发作;补气通滞方;丁苯酞;炎症反应;机制

Effects and Mechanism of Buqi Tongzhi Decoction Combined with Butylphthalide on Transient Ischemic Attack with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

Zhang Mingming¹, Ban Wenming², Tong Weiwei²

(1 Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2 Department of Geriatrics, Taihe Hospital Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine, Taihe 236600, China)

Abstract Objective: To explore the effects and mechanism of Buqi Tongzhi Decoction combined with butylphthalide on transient ischemic attack (TIA) with qi deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 156 cases of TIA patients with qi deficiency and blood stasis type in Taihe Hospital Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine from July 2016 to November 2017 were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 78 cases in each group. The 2 groups received routine symptomatic treatment, while the control group was given butylphthalide on the basis of conventional treatment. The observation group was additionally given Buqi Tongzhi Decoction on the basis of the control group. The 2 groups were treated with 14 d for 1 cycle, and the clinical efficacy was observed after 3 cycles of treatment. The patients in the 2 groups were followed-up regularly for 6 months. The clinical efficacy of the 2 groups was compared, and the changes of serum inflammatory factors, hemorheology indexes and hemodynamic indexes of the 2 groups were compared before and after treatment. The prognosis of patients in 2 groups was compared during the follow-up period. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group (73.08%) was higher than that of the control group (56.41%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP and PCT in serum of the 2 groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the level of CRP and PCT in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the fibrinogen level, low shear whole blood viscosity and high shear whole blood viscosity of the 2 groups decreased after treatment ($P < 0.01$), and that of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.01$). After treatment, V_{mean} and Q_{mean} increased significantly, R decreased significantly ($P < 0.01$), and there was a significant difference between the 2 groups ($P < 0.01$). During the follow-up period, the recurrence rate and the incidence of cerebral infarction in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in mortality between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The combination of Buqi Tongzhi Decoction combined with butylphthalide is effective in the treatment of TIA with qi deficiency and blood sta-

基金项目:安徽省卫计委2014年度中医药科技计划项目(2014N013)

作者简介:张明明(1987.04—),女,硕士研究生在读,主治医师,研究方向:脑病,E-mail:443692639@qq.com

通信作者:班文明(1972.07—),男,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:中西医结合临床,脑病,E-mail:bwm5789@163.com

sis syndrome. It can reduce the inflammatory degree and blood viscosity of the body, improve the blood flow velocity of the brain, and the rate of clinical recurrence and cerebral infarction is lower. It is worthy of clinical popularization.

Key Words Transient ischemic attack; Buqi Tongzhi Decoction; Butylphthalide; Inflammation; Mechanism

中图分类号:R289.5;R541.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.043

短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA)是临床常见急性缺血性脑血管疾病,患者多有耳鸣、眩晕、一过性眼震、视力减退、行走或站立不稳、语言表达不清晰等表现,通常发病时间小于 15 min,并在 1 h 内恢复正常^[1-2]。研究表明,TIA 的发生主要是由于患者出现局灶性的脑缺血,进而导致机体出现突发性、短暂性、可逆性的神经功能障碍,该病发作时间最长不超过 24 h^[3]。目前西医对症治疗短期疗效显著,但 TIA 易反复发作,出现脑梗死后给患者预后生命质量及家庭常造成巨大影响。丁苯酞是一种新型神经保护剂,有助于提高患者脑血流量,改善 TIA 患者认知^[4]。中医认为 TIA 为“中风先兆”,多因阴阳失调、气虚血瘀、气机逆乱而致,故临床上常以扶正祛邪、益气活血为治疗原则^[5]。本研究联合补气通滞方及丁苯酞治疗气虚血瘀型 TIA,并观察其对患者血清炎症反应递质、血流变学及血流动力学指标变化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2017 年 11 月安徽中医药大学附属太和中医院收治的气虚血瘀型 TIA 患者 156 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 78 例。2 组患者的一般资料经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。见表 1。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 符合《短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011 年)》中相关诊断标准^[6];中医诊断参照《中医内科学》^[7],辨证分型为气虚血瘀型。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;年龄 30~65 岁者;发病至入院时间小于 24 h 者;患者意识清晰;对研究药物无禁忌证者;自愿加入本研究,患者家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在脑出血病、脑梗死史者;合并

心、肝、肺、肾等脏器疾病及恶性肿瘤者等。

1.5 脱落与剔除标准 中途因个人原因退出、依从性差者;治疗期间因严重并发症而退出治疗者;不能按治疗方案完成整个治疗者;治疗期间不配合治疗或服用影响结果判断的药物者;等。

1.6 治疗方法 对照组和观察组均接受常规治疗,用降压、降糖及调脂药物控制患者血压、血糖及血脂,补充水电解质平衡,静脉滴注依达拉奉、胞磷胆碱钠等进行营养神经细胞、改善脑部循环等。在常规治疗基础上,对照组给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20050299),0.2 g/次,空腹状态下口服。在对照组基础上,观察组加用补气通滞方,黄芪 20 g、刺五加皮 15 g、赤芍、丹参、红花、川芎各 10 g、鸡血藤 8 g、地龙、甘草各 6 g,以水煎煮浓缩至 300 mL,每日 1 剂,每日早晚分 2 次温服。2 组均以 14 d 为 1 个治疗周期,连续治疗 3 个周期后进行临床疗效的观察,并随访 6 个月。

1.7 观察指标 1)2 组分别于治疗前后采集晨起空腹静脉血 5 mL,进行 3 000 r/min 离心 10 min 的处理,取上清后使用贝克曼库尔特 IMMAGE 800 特定蛋白分析系统检测其血清 C 反应蛋白(CRP);采用法国生物梅里埃公司 VIDAS PC 全自动酶联荧光分析仪检测其血清降钙素原(PCT)水平;2)采用全自动血液流变仪检测高切全血黏度、低切全血黏度及纤维蛋白原等血流变学指标;3)采用全自动心脑血管检测仪检测 2 组脑部血流动力学指标,包括平均血流速度(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})和脑血管阻力(R)。4)观察并统计随访期间 2 组患者 TIA 复发以及脑梗死、死亡发生情况。

1.8 疗效判定标准 根据相关指导原则^[8]评价临床疗效,痊愈:能终止 TIA 的发作,且随访 3 个月无复发为痊愈;能迅速终止 TIA 发作,随访 3 个月复发 1 次为显效;TIA 发作频率和持续时间明显缩短,随

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	每周发作频率(例)			并发症(例)		
			≤1 次	2~3 次	>3 次	高血压	高脂血症	糖尿病
观察组($n=78$)	47/31	59.41 ± 10.16	37	23	18	31	27	14
对照组($n=78$)	45/33	59.97 ± 9.74	39	25	14	33	25	16

访3个月复发不超过2次为有效;TIA发作控制效果不佳,随访3个月复发超过3次及以上、持续时间延长或进展为脑梗死为无效。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对研究数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,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组患者临床疗效比较 治疗后观察组治疗有效率高于对照组治疗有效率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床疗效比较

组别	痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效率(%)
观察组($n=78$)	20	27	10	21	73.08*
对照组($n=78$)	12	25	7	34	56.41

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2组患者血清炎性反应递质比较 与治疗前比较,2组患者治疗后血清炎性反应递质(PCT、CRP)水平降低,而且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者血清炎性反应递质比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	PCT	CRP
观察组($n=78$)		
治疗前	3.67 $\pm$ 0.44	27.89 $\pm$ 7.55
治疗后	0.41 $\pm$ 0.33* Δ	13.32 $\pm$ 4.31* Δ
对照组($n=78$)		
治疗前	3.65 $\pm$ 0.47	28.63 $\pm$ 7.30
治疗后	1.41 $\pm$ 0.24*	20.03 $\pm$ 5.63*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 2组患者治疗前后血流变学指标水平比较 与治疗前比较,2组治疗后血流变学指标(高切全血黏度、低切全血黏度及纤维蛋白原水平)降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者血流变学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	高切全血黏度(mPa·s)	低切全血黏度(mPa·s)	纤维蛋白原(g/L)
观察组($n=78$)			
治疗前	6.57 $\pm$ 0.60	23.31 $\pm$ 2.09	4.59 $\pm$ 1.33
治疗后	4.74 $\pm$ 0.43* Δ	10.14 $\pm$ 2.05* Δ	2.31 $\pm$ 0.60* Δ
对照组($n=78$)			
治疗前	6.62 $\pm$ 0.71	22.37 $\pm$ 2.12	4.62 $\pm$ 1.35
治疗后	5.90 $\pm$ 0.44*	16.06 $\pm$ 2.35*	3.23 $\pm$ 0.39*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后, $\Delta P < 0.05$

2.4 2组患者治疗前后血流动力学比较 治疗后2

组 V_{mean} 、 Q_{mean} 均较治疗前显著上升,R较治疗前显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且2组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 2组患者血流动力学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	V_{mean} (cm/s)	Q_{mean} (mL/s)	R[mPA/(s·m)]
观察组($n=78$)			
治疗前	15.41 $\pm$ 4.29	8.64 $\pm$ 2.16	1.86 $\pm$ 0.23
治疗后	21.53 $\pm$ 4.33* Δ	12.34 $\pm$ 3.57* Δ	1.46 $\pm$ 0.15* Δ
对照组($n=78$)			
治疗前	14.88 $\pm$ 4.31	8.55 $\pm$ 2.07	1.84 $\pm$ 0.16
治疗后	19.75 $\pm$ 3.84*	9.79 $\pm$ 2.64*	1.67 $\pm$ 0.15*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2组患者预后比较 随访期间观察组复发9例(11.54%),脑梗死4例(5.13%),死亡2例(2.56%);对照组复发21例(26.92%),脑梗死13例(16.67%),死亡4例(5.13%),观察组复发率、脑梗死发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但2组死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

TIA与动脉狭窄、动脉硬化、血流动力学变化异常等因素相关,并可作为脑梗死发生的独立危险因素^[9]。TIA患者多为中年人,多数脏腑功能亏虚,脾失健运,气虚则生化血运不畅,血脉失养,脉道不利,从而产生气虚血瘀之证;《医林改错》有记载“气绝则脉不通,脉不通则血不流”,脾虚易化生湿邪和痰,加重经络瘀滞,导致血行缓慢;若郁而化热,上扰清窍则发为本病^[10-11]。TIA的病机为本虚标实,阴阳失调、气机紊乱、气血亏虚为本,风、火、痰、瘀为标,因此治疗应以扶正祛邪、疏通经络、化痰行气为原则^[12]。

丁苯酞目前已经广泛用于临床心脑血管疾病的治疗。研究报道,丁苯酞可通过改善脑组织线粒体功效^[13-14],使脑血管内皮一氧化氮及前列腺素水平升高,调节心脑血管疾病患者血管内皮细胞功能;还可抑制血小板聚集和动脉粥样硬化的炎症反应,改善患者神经功能。补气通滞方是具有益气活血功效的经典方剂,方中黄芪能大补元气,祛瘀而不伤正;刺五加能补肾强腰、健脾益气;赤芍能散瘀止痛、清热凉血;丹参能活血化瘀、安神养血、凉血消痈;红花、川芎能祛瘀止痛、活血通经、活血行气;地龙能清热熄风、通络、利尿;鸡血藤可行血补血、舒筋活络;甘草具有补脾益、缓和药性之功。全方共同发挥益气活血、气行瘀祛的功效。本研究结果显示,观察组

治疗有效率高于对照组;随访期间观察组复发率、脑梗死发生率均低于对照组。表明补气通滞方联合丁苯酞治疗气虚血瘀型 TIA 临床疗效显著,且可降低患者复发及脑梗死发生率。

TIA 患者的神经细胞会出现炎性损伤,从而刺激上皮细胞及肝分泌炎性反应递质,炎性反应递质引起炎症反应致使血管壁损伤并使血小板活化,导致血小板聚集并黏附成不稳定斑块,最终机体出现凝血功能障碍^[15]。李宏^[16]研究发现,补气通滞方可显著降低 TIA 患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,减轻血管壁炎性反应。本研究结果中,治疗后,2 组血清 PCT、CRP 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组。表明补气通滞方联合丁苯酞治疗气虚血瘀型 TIA 可减少患者机体炎性反应递质的释放,进而缓解机体炎症反应。现代医学认为,TIA 的发生与患者动脉粥样硬化后引起的血流动力学异常或微血管栓塞有关^[3]。有研究认为,TIA 患者的血液黏性增大,流动速度减慢,且发作频率较高的 TIA 患者血液流变学指标明显高于低频发作患者,认为血流动力学异常是 TIA 发生的危险因素^[17]。因此改善脑血液循环是探讨药物作用机制及判定临床疗效的重点。补气通滞方中丹参的有效成分丹参酮 II A 可抗血小板聚集、抑制纤维蛋白原分泌,改善局部微循环及血液流变学,降低血液黏度;川芎能减轻脑缺血再灌注损伤,具有抗氧化、抗血小板聚集、降脂稳定斑块等作用^[18-19]。本研究结果显示,与治疗前比较,2 组治疗后高切全血黏度、低切全血黏度及纤维蛋白原水平降低,且观察组低于对照组;2 组治疗后 V_{mean} 、 Q_{mean} 较治疗前上升,R 较治疗前下降,且 2 组间差异较大。表明补气通滞方联合丁苯酞治疗气虚血瘀型 TIA 可更有效地改善患者血液高凝状态及血流动力学,加速脑组织局部血供,进而促进患者预后的恢复。

综上所述,补气通滞方联合丁苯酞治疗气虚血瘀型 TIA 疗效显著,可降低机体炎症反应和血液黏度,改善脑部血液流速,且临床复发率、脑梗死发生率较低,对患者预后发挥重要作用。

参考文献

[1] 瞿砚舟,吕锦,蓝丽康,等. 丁苯酞治疗高危性短暂性脑缺血发作的临床疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(5):406-408.

[2] 徐洁,谭盛. 缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作患者二级预防用药依从性的现状研究[J]. 实用医学杂志,2016,32(13):2095-2098.

[3] Lau KK, Li L, Lovelock CE, et al. Clinical Correlates, Ethnic Differences, and Prognostic Implications of Perivascular Spaces in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke[J]. Stroke,2017,48(6):1470-1477.

[4] 王永会. 双抗加他汀联合丁苯酞治疗短暂性脑缺血发作[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(1):57-58.

[5] 曹樱花. 丹红注射液治疗短暂性脑缺血发作的疗效分析及对患者血流动力学及神经功能的影响[J]. 世界中医药,2017,12(10):2326-2329.

[6] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011 年)[J]. 中华内科杂志,2011,50(6):530-533.

[7] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:108-110.

[8] 国家食品药品监督管理局. 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,2002:101-104.

[9] Edwards JD, Kapral MK, Fang J, et al. Long-term morbidity and mortality in patients without early complications after stroke or transient ischemic attack[J]. CMAJ,2017,189(29):E954-954E961.

[10] 杨欢. 奥扎格雷联合疏通对短暂性脑缺血患者血液流变学及临床症状的影响[J]. 医学综述,2016,22(5):1029-1031.

[11] 姚波,孙玉敏,武学伟,等. 疏通注射液联合桂哌齐特治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2016,31(10):1595-1598.

[12] 张凤岭. 中西医结合治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病(连续型电子期刊),2017,5(16):202.

[13] Wen XR, Tang M, Qi DS, et al. Butylphthalide Suppresses Neuronal Cells Apoptosis and Inhibits JNK-Caspase3 Signaling Pathway After Brain Ischemia/Reperfusion in Rats[J]. Cell Mol Neurobiol,2016,36(7):1087-1095.

[14] Wang H, Li Y, Wu Q, et al. Combination of butylphthalide with umbilical mesenchymal stem cells for the treatment of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning[J]. Medicine(Baltimore),2016,95(49):e5412.

[15] Amarenco P, Lavallée P C, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke[J]. N Engl J Med,2016,64(4):1533-1542.

[16] 李宏. 补气通滞方治疗气虚血瘀型短暂性脑缺血发作临床观察[J]. 新中医,2016,48(7):30-32.

[17] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes(SOCRATES) trial: rationale and design[J]. Int J Stroke,2015,10(8):1304-1308.

[18] 张妮,曹慧敏,宋囡,等. 丹参酮 II A 通过调节自噬小体对 ox-LDL 诱导内皮细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(3):244-249.

[19] 姚艺新,华芳,洪远林,等. 川芎药材、饮片及其中成药抗血小板聚集活性的生物检定方法学研究[J]. 中草药,2017,48(11):2249-2254.