

益气活血法联合西医常规治疗用于气虚血瘀型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效及安全性研究[△]

张丽曼*, 骆 华, 杨 杰, 杜美茹, 刘宏斌, 杨 帆, 李 阳(石家庄市中医院脑病三科, 河北 石家庄 050051)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1180-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.007

摘要 目的:探讨益气活血法联合西医常规治疗用于气虚血瘀型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效及安全性。方法:选取2020年12月至2021年2月石家庄市中医医院脑病科收治的急性缺血性脑卒中患者100例,借助SAS统计分析系统随机分为观察组、对照组,每组50例。对照组患者根据医学指南诊疗规范给予西医常规治疗,观察组患者在对照组的基础上给予益气活血化痰开窍方。观察两组患者的临床疗效、相关指标及不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为88.00%(44/50),明显高于对照组的72.00%(36/50),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表评分,血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和纤维蛋白原水平,血浆黏度、全血低切黏度、全血中切黏度和全血高切黏度,C反应蛋白和同型半胱氨酸水平在治疗后均较治疗前明显降低;且观察组患者上述指标水平在治疗后较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者高密度脂蛋白胆固醇水平在治疗后较治疗前明显升高,血浆凝血酶时间、血浆凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间在治疗后较治疗前明显延长,且观察组患者上述指标水平在治疗后明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均无不良反应发生。结论:益气活血法联合西医常规治疗对气虚血瘀型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效显著,可促进患者神经功能的恢复,调节脂质代谢,改善凝血功能及血液流变学,降低C反应蛋白、同型半胱氨酸水平,安全高效。

关键词 急性缺血性脑卒中; 益气活血; 化痰开窍; 中医药; 神经缺损程度

Clinical Efficacy and Safety of Qi-Tonifying and Blood-Invigorating Method Combined with Western Medicine Conventional Therapy in the Treatment of Qi-Deficiency and Blood-Stasis Type of Acute Ischemic Stroke[△]

ZHANG Liman, LUO Hua, YANG Jie, DU Meiru, LIU Hongbin, YANG Fan, LI Yang (Dept. of Encephalopathy, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medical, Hebei Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of qi-tonifying and blood-invigorating method combined with western medicine conventional therapy in the treatment of qi-deficiency and blood-stasis type of acute ischemic stroke. **METHODS:** Totally 100 patients with acute ischemic stroke admitted into Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medical from Dec. 2020 to Feb. 2021 were selected and randomly divided into observation group and control group via SAS, with 50 cases in each group. The control group was given western medicine for conventional therapy according to medical guidelines for diagnose and treatment, while the observation group was given prescription of qi-tonifying and blood-invigorating based on the control group. The clinical efficacy, related indicators and incidences of adverse drug reactions of two groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate of observation group was 88.00%(44/50), which was significantly higher than that of the control group(72.00%, 36/50), with statistically significant difference ($P<0.05$). The NIHSS score, serum total cholesterol, triacylglycerol, low density lipoprotein cholesterol, fibrinogen, plasma viscosity, whole blood low-shear viscosity, whole blood medium-shear viscosity, whole blood high-shear viscosity, C-reactive protein, homocysteine levels of both groups after treatment were significantly lower than those of before treatment; and the above indicators of observation group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The high density lipoprotein cholesterol levels of both groups after treatment were significantly higher than those of before treatment, the plasma thrombin time, plasma prothrombin time and activated partial thrombin time of both groups had been significantly prolonged after treatment, the above indicators of observation group were significantly better than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). No adverse reactions occurred in both groups. **CONCLUSIONS:** The clinical efficacy of qi-tonifying and blood-invigorating method combined with western medicine

[△] 基金项目:河北省中医药管理局2021年度中医药科研计划项目(No. 2021241)

* 主治中医师。研究方向:急性脑血管病的中西医结合治疗。E-mail:ej085w@163.com

conventional therapy in the treatment of qi-deficiency and blood-stasis type of acute ischemic stroke is remarkable, which can promote the recovery of neurological function, regulate lipid metabolism, improve coagulation function and blood flow, reduce C-reactive protein and homocysteine levels, with good safety and efficiency.

KEYWORDS Acute ischemic stroke; Qi-tonifying and blood-invigorating; Phlegm-resolving and resuscitation-inducing; Traditional Chinese medicine; Degree of nerve defect

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是脑血管狭窄、受阻,从而引起大脑组织缺血、缺氧,最后引起大脑组织受损或神经功能缺损的脑血管疾病^[1]。据报道,AIS的发病率较高,发病患者数占全部脑卒中患者数的60%~80%^[2-3],且发病率以每年9%的速度递增^[4]。我国AIS的死亡率居全球前列,为发达国家的4~5倍^[5]。AIS居威胁我国居民生命健康安全的三大疾病之首。患者最主要的后遗症为神经功能和肌力减退。目前,现代医学针对AIS的治疗主要以溶栓、抗凝、抗血小板聚集和改善脑血循环为主。近年来,AIS引起了中医学者的重视,利用中医学的特色,在治疗该病上提出了诸多理论,大多数医家认为气虚血瘀所致痰瘀阻闭脑窍是其主要病机,并提出在AIS的急性期辅助中医药治疗,效果显著^[6]。本研究旨在探讨益气活血法联合西医常规治疗对气虚血瘀型AIS患者的临床疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2020年12月至2021年2月石家庄市中医院(以下简称“我院”)脑病科收治的AIS患者100例,年龄24~72岁。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中AIS的诊断标准^[7];(2)符合《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》中AIS的诊断标准^[8];(3)符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中风病中经络的诊断标准,病程为4.5 h至2周;(4)首次发病,未进行过相关治疗;(5)美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分为2~23分。排除标准:(1)合并其他脑部疾病者;(2)合并其他严重器质性疾病、发育不全者;(3)妊娠期、哺乳期、恶性肿瘤、精神病及心理障碍者;(4)对本研究应用的药物过敏者。脱落与剔除标准:(1)发生严重的合并症、并发症者;(2)依从性差,未能达到研究要求者;(3)研究过程中记录不完整、缺少主要指标或未能全程观察者。借助SAS统计分析系统将患者随机分为观察组、对照组,每组50例。两组患者的一般资料具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审批通过并全程监督(伦理审批号:20200824012)。

1.2 方法

对照组患者采用西医常规治疗:(1)阿司匹林肠溶片(规格:100 mg),每晚口服100 mg,1日1次;对该药不耐受者,改用硫酸氢氯吡格雷片[规格:75 mg(按C₁₆H₁₆ClNO₂S计)],晨起口服75 mg,1日1次。(2)阿托伐他汀钙片[规格:20 mg(以阿托伐他汀C₃₃H₃₅FN₂O₅计)],睡前口服20 mg,1日1次。(3)依达拉奉注射液(规格:20 ml:30 mg),1次30 mg,每日分早晚2次静脉滴注。(4)保护脑细胞并预防感染。(5)控制血

表 1 两组患者基线资料比较				
Tab 1 Comparison of baseline information between two groups				
项目	对照组	观察组	χ^2/t	P
男性/例	21	26	1.004	0.316
女性/例	29	24		
年龄/($\bar{x}\pm s$,年)	58.23 $\pm$ 5.05	56.98 $\pm$ 5.28	1.212	0.228
病程/($\bar{x}\pm s$,h)	33.73 $\pm$ 15.30	31.78 $\pm$ 13.01	0.687	0.494
高血压/例	23	23	0.000	1.000
高脂血症/例	20	18	0.170	0.680
糖尿病/例	7	10	0.638	0.424

压、血糖水平。(6)根据病情给予相应对症支持治疗,积极预防并发症的发生。

观察组患者在对照组的基础上加用益气活血化瘀开窍方加减,基础方药组成:黄芪30 g,当归尾10 g,地龙10 g,天麻12 g,川芎6 g,红花6 g,全蝎3 g,白术(炒)10 g,全瓜蒌24 g,半夏9 g,石菖蒲9 g,甘草6 g;随证加减,1日1剂,早晚分服,1次300 ml(我院代煎)。

两组患者治疗2周结束后,于第15日观察疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 神经功能缺损程度:分别于治疗前、治疗1周和治疗2周结束后,由同一医师评估两组患者神经功能缺损程度,采用NIHSS评估,NIHSS评分越高,提示神经功能缺损程度越严重^[10]。

1.3.2 相关危险指标:分别于治疗前、治疗2周结束后,空腹抽取静脉血12 ml,低温离心机4 000 r/min(离心半径5 cm)离心8 min,取上清液和血浆,立即放置于冰上,并于-60℃冰箱保存。采用自动血液流变检测仪检测全血黏度(低切、中切和高切)、血浆黏度等血液流变学指标;采用免疫比浊透射法检测C反应蛋白(CRP)水平;采用荧光偏振免疫分析法检测同型半胱氨酸(Hcy)水平。

1.3.3 安全性指标:两组患者于治疗前及治疗结束后各进行1次一般检查,观察并记录治疗期间药物的不良反应情况。

1.4 疗效评定标准

参照相关研究设立标准^[11]。基本痊愈:可基本自理日常生活(NIHSS评分减少>90%);显效:可在别人帮助下完成日常生活(45%<NIHSS评分减少≤90%);有效:需在别人帮助下完成大部分日常生活(17%<NIHSS评分减少≤45%);无效:日常生活完全需要依赖他人,生活能力严重缺陷,神经功能缺损程度评分减少≤17%,或增加。总有效率=(基本痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件进行统计分析,NIHSS评分等计量资

料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内采用配对 t 检验进行比较,组间采用两独立样本 t 检验进行比较;总有效率等计数资料以率(%)表示,组间采用 χ^2 检验进行比较;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

治疗后,两组患者的 NIHSS 评分均较治疗前有所降低,且治疗 2 周后降低更明显;观察组患者治疗 1 周、治疗 2 周的 NIHSS 评分明显低于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血液流变学检查结果比较

治疗 2 周后,两组患者血浆黏度,全血低切、中切和高切

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of NIHSS scores between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	NIHSS 评分		
	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
观察组($n=50$)	7.16±2.63	4.42±2.05 *	2.74±1.30 *
对照组($n=50$)	7.21±2.54	5.34±2.31 *	3.36±1.89 *
t	0.097	2.106	2.743
P	0.923	0.038	0.007

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$
Note: vs. the same groups of before treatment, * $P<0.05$

黏度较治疗前明显降低;观察组患者治疗 2 周后的血浆黏度,全血低切、中切和高切黏度明显低于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学检查结果比较($\bar{x}\pm s$,mPa·s)

Tab 3 Comparison of hemorheology examination results between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,mPa·s)

组别	全血低切黏度				全血中切黏度				全血高切黏度				血浆黏度			
	治疗前	治疗 2 周后	t	P	治疗前	治疗 2 周后	t	P	治疗前	治疗 2 周后	t	P	治疗前	治疗 2 周后	t	P
观察组($n=50$)	19.48±3.31	11.56±2.04	14.403	0.000	7.74±1.26	5.80±0.82	9.125	0.000	6.62±1.20	5.01±0.86	7.711	0.000	2.02±0.40	1.15±0.23	13.333	0.000
对照组($n=50$)	19.23±3.52	14.92±2.17	7.370	0.000	7.63±1.22	6.41±0.75	6.024	0.000	6.57±1.35	5.72±1.14	3.402	0.001	2.05±0.33	1.74±0.21	5.604	0.000
$ t $	-0.366	7.977			-0.443	3.881			-0.196	3.516			0.409	13.395		
P	0.715	0.000			0.658	0.000			0.845	0.001			0.683	0.000		

2.3 两组患者治疗前后 CRP、Hcy 检查结果比较

治疗 2 周后,两组患者后 CRP、Hcy 水平较治疗前明显降

低,且观察组患者的 CRP、Hcy 水平明显低于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 CRP、HCY 检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of CRP and HCY examination results between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP/(mg/L)				Hcy/(μ mol/L)			
	治疗前	治疗 2 周后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组($n=50$)	12.24±5.37	7.45±2.10	5.874	0.000	22.04±4.47	15.26±3.13	8.786	0.000
对照组($n=50$)	12.37±5.21	10.16±3.13	2.571	0.012	21.58±5.42	18.43±2.71	3.676	0.000
t	0.123	5.084			-0.463	5.414		
P	0.902	0.000			0.644	0.000		

2.4 两组患者临床总体疗效比较

观察组患者的总有效率为 88.00%(44/50),明显高于对照组的 72.00%(36/50),两组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者临床总体疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of overall clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=50$)	11 (22.00)	24 (48.00)	9 (18.00)	6 (12.00)	44 (88.00)
对照组($n=50$)	4 (8.00)	10 (20.00)	22 (44.00)	14 (28.00)	36 (72.00)
χ^2	3.843	8.734	7.901	4.000	4.000
P	0.050	0.003	0.005	0.046	0.046

2.5 安全性

两组患者于治疗结束后行一般体检项目、血常规、心电图、心脏彩超和肝肾功能等检查,未发现异常,与治疗前无差异;两组患者在治疗过程中均未出现明显不良反应。

3 讨论

AIS 属于中医学“中风”范畴,其病机为内外因素联合所

致。多是在内伤积损的基础上,加之劳力过度、情志过激或外邪侵袭等诱因的作用,引起脏腑功能失调,日久耗损脾肾精气,机体一身之气亏虚,无力运血。正如《医林改错》中记载,“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,故气血运行障碍而成瘀,瘀血闭阻脑络而发病^[12]。此外,脾气亏虚,失于健运,易酿液成痰而影响气血运行,亦可致瘀,瘀血长期阻于脉络,阻滞气机,加重气滞,气滞与血瘀互相影响,形成恶性循环。明代王纶在《名医杂著》中指出,“古人论中风偏枯、麻木、酸痛、不举诸症,以血虚、死血、痰饮为言,是论其致病之根源”。故气虚为 AIS 的发病基础,瘀血为关键因素,痰浊为常见的病理因素,治疗以益气活血、化痰祛瘀通络为主^[12]。

王清任在《医林改错》中所拟补阳还五汤,其方补气活血通络,被后世推崇为益气活血法治疗中风后遗症的代表方剂。本研究依据 AIS 气虚为本,瘀血、痰浊为标的证候特点,以补阳还五汤合半夏白术天麻汤加减为基础,拟定益气活血祛瘀开窍方。方中重用黄芪,为君药,大补元气,益气而血

行,瘀血去,络脉通,祛瘀而不伤正。《本经逢原》记载,黄芪“通调血脉,流行经络”,故黄芪有“气中血药”之称。当归尾活血养血、化瘀不伤血,为臣药;与黄芪同用即为著名方剂“当归补血汤”,益气生血,既能用于瘀滞经脉而导致的血虚不足,又可活血通络而不伤正。佐以川芎活血行气化瘀,红花活血祛瘀通经,攻补兼施;白术益气健脾化痰,半夏燥湿化痰,石菖蒲化湿和胃,瓜蒌清热化痰散结,则脾胃健运,痰湿祛除,水液代谢正常,痰湿无所化生;地龙、全蝎通行经络,活血化瘀。天麻为使药,以引诸药入经。全方共奏益气活血、化痰祛瘀之功。

现代研究结果表明,血管新生及侧支循环的建立 AIS 抗缺血及神经功能恢复过程中尤为关键,黄芪中含有的多糖和皂苷可通过促进新生血管内皮细胞生成和抑制血管内皮细胞凋亡而促进血管新生,同时可通过增加细胞间连接的完整性,保护内皮细胞,利于脑侧支循环的建立,增加脑血液供应量^[13-14]。川芎的有效成分川芎嗪可促进动物模型微血管的生成,增加大脑缺血区域的血流灌注,使缺血缺氧导致的功能暂时性丧失的脑细胞苏醒^[15];川芎素及红花可调节脑血管的收缩与舒张,减少因缺血再灌注造成的大脑结构损伤,又可清除脑自由基,避免进一步不可逆损害的发生^[16-17]。动物实验结果表明,红花对脂质具有抗过氧化作用,通过调节脂质代谢从而抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[18]。药理研究结果指出,地龙可抑制血小板聚集,通过延缓血小板和纤维蛋白所致血栓的形成,降低血液黏度,减少血栓的发生,发挥抗凝作用^[19]。本研究中,与对照组相比,观察组患者治疗后的神经功能显著改善,临床疗效提高,凝血功能显著改善,血液黏度降低,血液流变学得到调节。CRP 为机体炎症反应的敏感指标,炎症反应与 Hcy 是参与粥样硬化斑块形成的重要因素,AIS 发生时,CRP 水平迅速升高,其水平直接反应 AIS 的严重程度^[20];Hcy 可进行自身氧化产生应激反应,引起低密度脂蛋白胆固醇沉积于血管壁,提高血液黏滞性和干预抗凝机制,加速动脉硬化的形成,进而增加脑卒中的发生风险^[21]。本研究中,观察组患者治疗后的 CRP、Hcy 水平低于对照组,提示益气活血法可降低患者的 CRP、Hcy 水平。

总之,与单纯西医常规治疗相比,益气活血法联合西医常规治疗用于 AIS 患者的疗效显著,可促进患者神经功能的恢复,调节脂质代谢,改善凝血功能及血液流变学,降低 CRP、Hcy 水平。运用中医辨证理论,针对病机给予中药治疗,安全高效、方便快捷,充分发挥了中医简、便、验、廉的优势。

参考文献

[1] 张硕祺,王健健,刘佩芳,等. 踝臂指数、臂踝脉搏波传导速度在缺血性卒中的研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2018,31(2): 154-156.

[2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation,2017,135(8):759-771.

[3] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: Prospective multicenter hospital-based registry study [J]. World Neurosurg, 2017,98:258-265.

[4] 田冰,王铁功,尹伟,等. 多模态 CT 对急性大血管闭塞性缺血性脑卒中的评估[J]. 心脑血管病防治,2018,18(6):443-447.

[5] 林念童. 急性缺血性脑卒中阿替普酶溶栓预后影响因素临床研究[D]. 广州:南方医科大学,2012.

[6] 励志英. 针刺人中穴为主配合运动疗法对急性期脑梗死偏瘫肢体功能恢复的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(9):1954-1956.

[7] 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 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[8] 李平,吴钟璇,张云如,等. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:100.

[10] 陈文霖. 通阳活血颗粒对气虚血瘀型中风患者证候的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[11] 李洁. 祛风活血化痰通络汤辅助治疗急性缺血性脑卒中疗效观察及其对血清 hs-CRP 和 NIHSS 评分的影响[J]. 中国中医药科技,2017,24(3):358-359.

[12] 蔡洪,杨德钱. 补阳还五汤加减治疗急性脑梗死气虚血瘀型对血脂及血液流变学指标的影响[J]. 实用中医药杂志,2018,34(7):785-786.

[13] 刘珂,邱炳勋,邹利,等. 黄芪及其有效成分对内皮细胞及其连接的保护作用及机制研究进展[J]. 中草药,2016,47(21):3912-3917.

[14] 余晴晴,柏建峰,王江军. 黄芪注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 HIF-1 α /VEGF 信号转导通路的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(10):1309-1313.

[15] 仲米存,苏晓慧,孔祥英,等. 川芎嗪对大鼠脑微血管内皮细胞迁移及管腔形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(6):103-107.

[16] 张焕,王一涛,严灿,等. 当归与川芎药理作用研究进展与比较[J]. 时珍国医国药,2008,19(2):293-295.

[17] 任德启,孟毅,乔明亮,等. 红花多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 中成药,2016,38(6):1379-1382.

[18] 张宏宇,陈沫,熊文激. 红花黄色素抗血栓和降血脂作用的实验研究[J]. 中国实验诊断学,2010,14(7):1028-1031.

[19] 郭立忠. 中药地龙的活性成分及药理作用分析[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(28):145-146.

[20] 许金鹏,刘洋,李靖,等. H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者血清 Hcy 含量与炎症因子、斑块稳定性的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(28):61-65.

[21] 刘娟,郑小军,肖飞,等. 青年脑梗死患者颈动脉粥样硬化与 Hcy、hs-CRP 及 CysC 相关性研究[J]. 陕西医学杂志,2017,46(1):43-45.

(收稿日期:2019-12-23)