

桂陈宣化汤联合t-PA溶栓对缺血性脑卒中患者血液流变学指标及神经营养因子影响*

尉建辉¹ 高 李¹ 李 蒙¹ 邢 麟^{2△}

(1. 陕西省宝鸡市中心医院, 陕西 宝鸡 721008; 2. 宝鸡职业技术学院医学分院, 陕西 宝鸡 721000)

中图分类号: R743.9 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2024)10-1756-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.10.014

【摘要】 目的 观察桂陈宣化汤联合组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)溶栓对缺血性脑卒中患者血液流变学指标及神经营养因子影响。**方法** 选择94例缺血性脑卒中患者, 采用随机数字表法分为研究组与对照组各47例。对照组给予t-PA溶栓治疗, 研究组在此基础上给予桂陈宣化汤, 两组均连续治疗14 d。分别于治疗前后采用超声诊断仪检测脑平均血流速度(MBF)、平均血流量(CBF)、动态阻抗(DR)水平; 采用血细胞分析仪检测全血黏度、血浆黏度、红细胞比容; 采用ELISA法检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经营养因子(NTF)、神经生长因子(NGF)水平; 采用脑卒中量表(NIHSS)、改良Rankin量表(MRS)评估患者脑卒中症状, 评价临床疗效。**结果** 研究组总有效率为95.74%, 高于对照组的80.85% ($P < 0.05$)。治疗后, 研究组MBF、CBF水平高于对照组 ($P < 0.05$), DR水平低于对照组 ($P < 0.05$); 全血黏度、血浆黏度、红细胞比容低于对照组 ($P < 0.05$); NTF、NGF水平高于对照组 ($P < 0.05$), NSE水平低于对照组 ($P < 0.05$); NIHSS、MRS水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 桂陈宣化汤联合t-PA溶栓治疗缺血性脑卒中患者疗效显著, 能改善脑血流动力学、血液流变学指标水平, 提高神经营养因子水平并缓解神经炎症, 改善卒中症状。

【关键词】 缺血性脑卒中 桂陈宣化汤 t-PA 神经营养因子 血液流变学

Effect of Guichen Xuanhua Decoction Combined with t-PA Thrombolytic Therapy on Hemorheology and Neurotrophic Factors in Patients with Ischemic Stroke Wei Jianhui, Gao Li, Li Meng, Xing Lin. Baoji Central Hospital, Shaanxi, Baoji 721008, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of Guichen Xuanhua Decoction combined with tissue-type plasminogen activator(t-PA) thrombolytic therapy on hemorheology and neurotrophic factors in patients with ischemic stroke. **Methods:** A randomized controlled study was performed on 94 patients with ischemic stroke admitted. Patients were grouped using random number table methods, each with 47 cases. The control group received thrombolytic therapy with t-PA, based on this, study group added Guichen Xuanhua Decoction. Treatment in both groups lasted for 14 d. The mean cerebral blood flow velocity(MBF), mean cerebral blood flow(CBF), and dynamic resistance(DR) were detected using ultrasonic techniques. Serum levels of neuron-specific enolase(NSE), neuron therapy facility(NTF), and nerve growth factor(NGF) were measured using ELISA. The clinical symptoms and clinical efficacy were evaluated using National Institute of Health stroke scale(NIHSS) and modified Rankin scale(MRS). **Results:** The overall efficacy rate was 95.74% in the study group, which was higher than 80.85% in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$). After treatment, the study group reported larger MBF and CBF values ($P < 0.05$), smaller DR values ($P < 0.05$), lower whole blood viscosity, plasma viscosity, and erythrocyte aggregation index ($P < 0.05$), higher NTF and NGF levels ($P < 0.05$) and lower NSE level ($P < 0.05$) than those of control group. The study group scored lower on NIHSS and MRS than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of Guichen Xuanhua Decoction combined with t-PA thrombolytic therapy for patients with ischemic stroke can improve cerebral hemodynamics index, hemorheology index, increase neurotrophic factors and alleviate neuroinflammation, and alleviate stroke symptoms.

【Key words】 Ischemic stroke; Guichen Xuanhua Decoction; t-PA; Neurotrophic factor; Hemorheology

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2021SF05-106)

△通信作者

缺血性脑卒中是由动脉粥样硬化后栓塞或闭塞血管导致局限性脑组织缺血性坏死的急性疾病,其占脑卒中分型的70%~90%^[1]。急性发作期临床多采用静脉溶栓治疗以降低脑灌注阻力,恢复脑供血供氧,安全性较高,效果显著,但其溶栓时间长、药效时间短,停药后血管易再次闭塞^[2]。组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)是纤溶系统的重要组成成分,可通过降解纤维蛋白以溶解血凝块^[3],包含阿替普酶、尿激酶原等。阿替普酶费用较为昂贵,且此2种t-PA溶栓剂都具有溶栓后症状性出血的不良反应,复发率、预后不良率较高^[4]。中医药因其疗效较高、不良反应较少等优势广泛应用于脑梗死的康复治疗。有学者研究表明桂陈宣化汤能促进神经功能恢复,改善脑血流动力^[5]。基于此,本课题组以缺血性脑卒中患者为研究对象,观察桂陈宣化汤联合t-PA溶栓对血液流变及神经营养因子影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:西医诊断标准参照美国卒中协会2021年卒中和短暂性脑缺血发作患者卒中预防指南中缺血性脑卒中诊断标准^[1];中医诊断标准参照中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)中风痰阻络证诊断标准^[6]。2)纳入标准:符合中西医诊断标准,并经颅脑CT或MRI等影像学明确诊断;初次发病,病灶局限;发病时间<24 h;要求进行内科保守治疗。3)排除标准:既往有脑血管病史者;合并心、肺、肝、肾等脏器功能障碍者;合并恶性肿瘤者;合并出血性疾病者;严重意识障碍者;药物过敏者。

1.2 临床资料 选择2023年3月至2024年3月笔者所在医院收治的94例缺血性脑卒中患者为观察对象,均符合缺血性脑卒中诊断标准^[1]且辨证为风痰阻络证。将患者按随机数字表法分为两组,每组47例。对照组男性28例,女性19例;平均年龄(60.51±8.74)岁;合并糖尿病12例,高血压病10例。研究组男性29例,女性18例;平均年龄(60.72±8.53)岁;合并糖尿病13例,高血压病11例。两组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,且患者及家属对治疗方案知情并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 对照组采取常规内科保守治疗^[7],吸氧、心电监护、抗血小板聚集、控制血脂、保护脑神经等,给予阿替普酶(勃林格殷格翰制药有限公司,进口注册证号SJ20160054,规格20 mg)用量0.9 mg/kg,采用0.9%氯化钠注射液稀释至0.2 mg/mL,将10%剂量药物静脉推注,90%药物静脉滴注60 min,进行静脉溶栓治疗。在此基础上研究组给予桂陈宣化汤加减:桂枝15 g,茯苓15 g,法半夏10 g,石菖蒲25 g,香附12 g,三

七粉12 g(冲服),陈皮12 g,丹参20 g,郁金10 g,南山楂20 g,白术10 g,天麻粉10 g(冲服),炙甘草6 g。水煎取汁300 mL,早晚饭后30 min温服,如遇插胃管患者则由医院药房浓煎中药100 mL,鼻饲给药。两组均治疗14 d。

1.4 观察指标 1)治疗前后采用LOGIQ E10s超声诊断仪(通用电器医疗系统有限公司)检测大脑中动脉平均血流速度(MBF)、脑平均血流量(CBF)、动态阻抗(DR)。2)治疗前后采用URIT-5360血细胞分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司)检测患者全血黏度、血浆黏度、红细胞比容。3)治疗前后采用ELISA试剂盒(深圳市爱康试剂有限公司)检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经营养因子(NTF)、神经生长因子(NGF)水平。4)治疗前后采用脑卒中量表(NIHSS)^[8]、改良Rankin量表(MRS)^[9]评估患者脑卒中症状变化情况,NIHSS总分42分,0~1分为正常,1~4分为轻度卒中,5~15分为中度,15~20分为中重度,21~42分为重度;MRS总分6分,0分为无症状,1分为症状轻微,2分为轻度残障,3分为中度残障,4分为重度残障,5分为严重残障、大小便失禁,6分为死亡。

1.5 疗效标准 依据相关指南制定^[6]。痊愈:症状基本消失,NIHSS评分降低≥90%。显效:症状明显改善,NIHSS评分降低≥45%,<90%。有效:症状较前好转,NIHSS评分降低≥30%,<45%。无效:未达到上述标准。总有效率=(痊愈数+显效数+有效数)÷总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较以配对 t 检验,组间比较以独立样本 t 检验;计数资料以“ n 、%”表示,以 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。研究组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)					
组别	n	痊愈	显效	有效	无效
研究组	47	2	20	23	2
对照组	47	0	15	23	9

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后脑血流动力学指标比较 见表2。两组治疗后MBF、CBF水平升高,DR水平降低($P<0.05$),且研究组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。两组治疗后全血黏度、血浆黏度、红细胞比容降低($P<0.05$),且研究组低于对照组($P<0.05$)。

2.4 两组治疗前后NSE、NTF、NGF水平比较 见表

表2 两组治疗前后脑血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	MBF(cm/s)	CBF(cm ³ /s)	DR(kPa·s/m)
研究组 (n=47)	治疗前	11.37±3.18	6.69±0.92	42.54±6.88
	治疗后	17.86±3.45 ^{*△}	10.17±2.56 ^{*△}	32.25±5.49 ^{*△}
对照组 (n=47)	治疗前	11.42±3.15	6.72±0.89	42.25±6.76
	治疗后	15.44±3.39 [*]	7.78±1.52 [*]	36.54±5.51 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

表3 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	全血黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞比容(%)
研究组 (n=47)	治疗前	2.32±0.19	6.09±0.82	0.62±0.08
	治疗后	2.06±0.11 ^{*△}	4.57±0.56 ^{*△}	0.45±0.05 ^{*△}
对照组 (n=47)	治疗前	2.28±0.16	6.05±0.84	0.61±0.07
	治疗后	2.15±0.12 [*]	5.18±0.55 [*]	0.52±0.06 [*]

4. 两组治疗后 NTF、NGF 水平升高,NSE 水平降低($P<0.05$),且研究组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后 NSE、NTF、NGF 水平比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NSE	NTF	NGF
研究组 (n=47)	治疗前	26.87±3.25	2.51±0.52	45.52±7.82
	治疗后	14.84±3.21 ^{*△}	6.02±1.56 ^{*△}	77.24±10.48 ^{*△}
对照组 (n=47)	治疗前	26.85±3.24	2.50±0.53	45.49±7.78
	治疗后	18.28±1.42 [*]	4.68±1.21 [*]	69.22±10.54 [*]

2.5 两组治疗前后 NIHSS、MRS 评分比较 见表5。两组治疗后 NIHSS、MRS 水平降低($P<0.05$),且研究组低于对照组($P<0.05$)。

表5 两组治疗前后 NIHSS、MRS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NIHSS	MRS
研究组 (n=47)	治疗前	10.87±2.21	3.21±0.57
	治疗后	4.92±1.01 ^{*△}	2.07±0.58 ^{*△}
对照组 (n=47)	治疗前	10.85±2.23	3.19±0.55
	治疗后	6.29±1.12 [*]	2.58±0.53 [*]

3 讨论

缺血性脑卒中是脑卒中的常见类型,也是全球卒中发病率、致残率、死亡率升高的主要原因之一^[10]。有学者调查显示,全球范围内不到5%的急性缺血性脑梗死患者在治疗时间窗内接受了静脉溶栓治疗^[11]。且静脉溶栓效果受卒中程度、梗死区域等影响^[12],患者多有预后不良的风险。阿替普酶作为第2代溶栓剂能促进血栓溶解、降低血液黏度,但其单一给药疗效有限^[13]。因此寻求对缺血性脑卒中患者的神经保护、改善血供、提高预后等更多有效治疗方案具有重要意义。

脑卒中属中医学“中风病”范畴,中风发病是由人

体正气不足,风邪入络致使气血痹阻,筋脉失养,同时饮食不节,脾失健运,水湿聚而生痰,外风引动痰浊郁而化热,阻滞经络,蒙蔽清窍而出现口眼喎斜、半身不遂等症状。治宜化痰息风、活血通络。桂陈宣化汤由胡跃强教授自经方桂枝汤化裁而得,方中以桂枝为君药温通经脉,助阳化气,以石菖蒲、丹参为臣药开窍豁痰,活血祛瘀通经络,佐以天麻息风止痉、祛风通络,半夏燥湿化痰,陈皮香附理气宽中、燥湿化痰,茯苓白术健脾渗湿,三七、南山楂行气活血祛瘀,郁金行气活血,以炙甘草为使调和诸药,共奏祛痰息风、活血祛瘀通络之效。本研究中桂陈宣化汤联合 t-PA 溶栓治疗有效率更高,与江宗霞^[5]的桂陈宣化汤能改善神经功能、促进脑梗死患者恢复的研究结论相似。其原因可能与桂枝活性成分桂皮醛能显著降低小鼠脑组织炎症因子水平、减轻脑水肿、降低脑梗死体积相关^[14]。

本研究发现研究组脑血流动力学指标改善更明显,提示联合治疗能更好地提升脑血流动力,桂陈宣化汤中天麻活性成分天麻素等可通过促进抗凋亡蛋白表达、抑制神经元死亡发挥抗氧化、保护脑神经作用^[15],联合阿替普酶溶栓能更好改善血流动力。本研究中治疗后研究组全血黏度、血浆黏度、红细胞比容低于对照组提示联合治疗对脑梗死患者血液流变学指标改善更佳。其原因可能与丹参酮有助于改善血液流变学指标、石菖蒲挥发油 α -细辛醚能消除谷氨酸神经毒性、抗脑缺血再灌注损伤相关^[16-17]。本研究中两组治疗后 NTF、NGF 水平升高,NSE 水平降低,且研究组改善程度优于对照组,提示联合治疗对脑神经相关因子保护作用更好。NSE 在神经系统受损时含量显著增高,NTF 能促进神经元生长发育,NGF 可调节神经元及其突触的增长^[18],对中枢神经再生发展起重要作用。联合治疗能提升 NTF、NGF 水平,降低 NSE 水平,其原因可能为桂陈宣化汤发挥抗氧化、保护神经元、预防动脉粥样硬化等作用^[5],且阿替普酶能显著降低 NSE 水平、提高 NGF 水平从而改善脑梗死患者神经功能^[18]。本研究发现两组治疗后 NIHSS、MRS 水平降低,且研究组低于对照组,表明联合治疗对缺血性脑卒中患者症状改善疗效更好,与李波等^[13]的研究结果相似。然而,本研究纳入样本量较小,随访时间较短,且桂陈宣化汤的药理作用尚不明晰,需扩大样本量、延续随访以进一步研究。

综上所述,桂陈宣化汤联合 t-PA 溶栓治疗缺血性脑卒中患者疗效显著,其能改善脑血流动力学、血液流变学指标水平,提高神经营养因子水平并缓解神经炎症,改善卒中症状。

参 考 文 献

[1] KLEINDORFER DO, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al.

- 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467.
- [2] 孙永, 张艳凯, 史兆博, 等. 不同血压水平急性后循环脑梗死病人静脉溶栓效果比较[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(22): 4208-4211.
- [3] 林璐璐, 付钟果, 李昱. t-PA、PAI-1、APCR水平与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成及预后的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(22): 2776-2780.
- [4] 宁乐馨, 李宪东, 陈会生. 老年卒中患者阿替普酶和尿激酶静脉溶栓疗效和安全性: INTRECIS研究二次分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(2): 76-84.
- [5] 江宗霞, 周建伟, 张开贵, 等. 桂陈宣化汤联合针刺对气虚血瘀证脑卒中患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2023, 45(4): 1137-1141.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [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, 彭斌. 中国急性脑缺血性卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 王新, 王拥军, 颜振瀛. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准的信度和效度研究[J]. *卒中与神经疾病*, 1999, 6(3): 148.
- [9] HAGGAG H, HODGSON C. Clinimetrics: Modified Rankin Scale(mRS) [J]. *J Physiother*, 2022, 68(4): 281.
- [10] SHIN TH, LEE DY, BASITH S, et al. Metabolome changes in cerebral ischemia[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1630.
- [11] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(suppl 2): S6-S16.
- [12] 梁炳松, 李育英, 张岐平, 等. 急性前循环脑梗死患者静脉溶栓治疗效果的影响因素[J]. *广西医学*, 2022, 44(16): 1865-1868, 1884.
- [13] 李波, 张婷, 周遥, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 74-78.
- [14] 赵景茹, 董立朋, 杨凯悦, 等. 桂皮醛对脑缺血小鼠的脑保护作用及对中性粒细胞浸润的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(11): 688-692.
- [15] 许鑫, 周欣, 楚世峰, 等. 天麻素治疗缺血性脑卒中导致神经元死亡的作用机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1581-1587.
- [16] 安劲松, 鄂璐莎, 闫国梁. 丹参酮对冠心病心绞痛介入术后患者复发率及血液流变学的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(2): 19-22.
- [17] 郝野陆, 牛文民. 石菖蒲挥发油用于中枢神经系统疾病防治研究进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(2): 141-145.
- [18] 孙炎, 王刚, 刘宏娜, 等. 注射用阿替普酶对不同血清非对称性二甲基精氨酸水平急性脑梗死患者的治疗效果[J]. *中国医药*, 2024, 19(4): 519-524.

(收稿日期 2024-07-05)

三乌汤治疗腰椎间盘突出症(寒湿阻络证)的临床观察

单鹏飞¹ 李 斌¹ 梁 晖^{2△} 张意侗² 纪寅璞¹ 李海芳¹

(1. 河北北方学院, 河北 张家口 075000; 2. 河北省石家庄市中医院, 河北 石家庄 050051)

中图分类号: R681.5³ 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2024)10-1759-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.10.015

【摘要】 目的 观察三乌汤联合艾瑞昔布片治疗急性期腰椎间盘突出症(LDH)(寒湿阻络证)的临床疗效。方法 将64例患者随机分为两组, 均给予骨科基础治疗及口服艾瑞昔布片, 治疗组在此基础上联合三乌汤治疗, 两组均治疗14 d, 比较两组临床疗效及治疗前后视觉模拟量表(VAS)评分、日本骨科协会(JOA)评分、Oswestry功能障碍指数(ODI)评分、Roland-Morris功能障碍调查表(RMDQ)评分、腰椎活动度、神经运动传导速度(腓总神经及胫神经)、血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)及前列腺素E₂(PGE₂)水平。结果 治疗组总有效率为93.33%, 明显高于对照组的80.00% ($P < 0.05$), 两组治疗后疼痛VAS评分、ODI评分、RMDQ评分以及血清MMP-3、PGE₂水平较治疗前均降低, 治疗组较对照组均降低更明显 ($P < 0.05$); 两组治疗后腰椎JOA评分、腰椎活动度、神经运动传导速度(腓总神经及胫神经)较治疗前均增加 ($P < 0.05$), 治疗组较对照组均增加更明显 ($P < 0.05$)。结论 三乌汤治疗急性期LDH(寒湿阻络证)患者, 可有效缓解疼痛, 改善神经功能状态, 恢复腰椎活动度及功能, 临床疗效确切, 其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

【关键词】 腰椎间盘突出症 急性期 三乌汤 寒湿阻络型 临床疗效

△通信作者