

◆ 肿瘤研究 ◆

活血醒脑汤联合法舒地尔对脑动脉瘤介入栓塞术后脑血管痉挛患者 Lindegaard 指数及血管内皮功能的影响

王燕锋, 吕雅飞, 盛义平

丽水市人民医院神经外科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察活血醒脑汤联合法舒地尔对脑动脉瘤介入栓塞术后脑血管痉挛 (CVS) 患者 Lindegaard 指数及血管内皮功能的影响。方法: 选择 80 例脑动脉瘤介入栓塞术后 CVS 患者, 随机分成对照组和联合组各 40 例。对照组应用法舒地尔治疗, 联合组在对照组基础上联合活血醒脑汤治疗。治疗 2 周后, 比较 2 组治疗前后神经功能[中国卒中量表评分 (CSS)]、意识状态[Glasgow 昏迷评分 (GCS)]、经颅多普勒超声检测颅内血流参数[大脑中动脉平均流速 (MCA-Vm)、颈内动脉颅外段平均流速 (VICA-Vm)、Lindegaard 指数]、血管内皮功能指标[血浆内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)]及不良反应发生率。结果: 治疗后, 2 组 CSS 评分较治疗前降低 ($P < 0.05$), GCS 评分较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且联合组 CSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), GCS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 MCA-Vm、VICA-Vm、Lindegaard 指数水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且联合组上述 3 项指标水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 ET-1 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), NO 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且联合组 ET-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), NO 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。联合组不良反应发生率为 15.00%, 对照组为 10.00%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 活血醒脑汤联合法舒地尔治疗脑动脉瘤介入栓塞术后 CVS 患者, 可明显减轻血管内皮损伤, 有效调节颅内血流速度, 改善患者神经功能及意识状态。

[关键词] 脑血管痉挛; 脑动脉瘤介入栓塞术; 活血醒脑汤; 法舒地尔; 中国卒中量表; Glasgow 昏迷评分; Lindegaard 指数; 血管内皮功能

[中图分类号] R743 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2024) 10-0140-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.10.027

Effects of Huoxue Xingnao Decoction Combined with Fasudil on Lindegaard Indexes and Vascular Endothelial Function in Patients with Cerebral Vasospasm After Interventional Embolization of Cerebral Aneurysm

WANG Yanfeng, LYU Yafei, SHENG Yiping

Department of Neurosurgery, Lishui People's Hospital, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective: To observe the effects of Huoxue Xingnao Decoction combined with Fasudil on Lindegaard indexes and vascular endothelial function in patients with cerebral vasospasm (CVS) after interventional embolization of cerebral aneurysms. **Methods:** A total of 80 cases of patients with CVS after interventional embolization of cerebral aneurysm were randomly divided into the control group and the

[收稿日期] 2023-05-12

[修回日期] 2024-01-19

[作者简介] 王燕锋 (1987-), 女, 主管护师, E-mail: 18957098016@163.com。

combination group, with 40 cases in each group. The control group was treated with Fasudil, and the combination group was additionally treated with Huoxue Xingnao Decoction based on the treatment of the control group. After two weeks of treatment, neurological function [Chinese Stroke Scale (CSS)], state of consciousness [Glasgow Coma Scale (GCS)], transcranial Doppler ultrasound detection parameters [mean flow velocity of middle cerebral artery (MCA-Vm), mean flow velocity of extracranial internal carotid artery (VICA-Vm), and Lindegaard indexes], vascular endothelial function indexes [plasma endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO)] and the incidence of adverse reactions were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** After treatment, CSS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and GCS scores were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the CSS score in the combination group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the GCS score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MCA-Vm, VICA-Vm and Lindegaard indexes in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three indexes in the combination group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ET-1 levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the NO levels were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the ET-1 level in the combination group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the NO level was higher than that in the control group before treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 15.00% in the combination group and 10.00% in the control group, there being no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Huoxue Xingnao Decoction combined with Fasudil for patients with CVS patients after interventional embolization of cerebral aneurysm can significantly reduce vascular endothelial injury, effectively regulate intracranial and extracranial blood flow velocity, and improve neurological function and state of consciousness.

Keywords: Cerebral vasospasm; Interventional embolization of cerebral aneurysm; Huoxue Xingnao Decoction; Fasudil; Chinese Stroke Scale; Glasgow Coma Scale; Lindegaard indexes; Vascular endothelial function

脑血管痉挛(CVS)是脑动脉瘤患者行介入栓塞术治疗后常见并发症,患者可出现头痛、肢体麻木等症状,若处置不及时,病死率可达10%^[1]。西医临床针对CVS多在脱水、抗血小板聚集等常规治疗基础上应用法舒地尔,可改善脑循环,减轻神经功能损伤,但仍有部分患者病情得不到良好控制^[2]。中医学认为, CVS病位在脑,涉及肾脾,其发生与瘀血阻络有关。临床上应用化瘀通络、醒脑开窍类中药对CVS进行治疗,可收到良好的效果^[3]。活血醒脑汤基于补阳还五汤化裁而成,为丽水市人民医院经验方,具有活血通络之功效,与CVS病机相吻合。本研究观察活血醒脑汤对脑动脉瘤介入栓塞术后CVS患者的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)》^[4]有关脑动脉瘤的诊断标准。出现头痛、呕吐、视力模糊等症状;通过CT血管造影(CTA)或数字减影脑血管造影(DSA)确定瘤体存在。参照《神经外科学》^[5]中关于CVS的诊断标准。患者出现头痛、肢体麻木等症状,并通过脑血管造影确诊。

1.2 辨证标准 符合《中西医结合神经病学治疗学》^[6]有关瘀血阻络证的辨证标准。主症:头痛剧烈且固定不移,颈项抵抗,恶心呕吐;次症:神识虚弱,肌力减退,语言謇涩,肢体感觉异常;舌脉:舌紫暗,有瘀点,脉涩。主、次症均具备2项或以

上,结合舌脉,即可确诊此证型。

1.3 纳入标准 符合脑动脉瘤及CVS的诊断标准,中医辨证为瘀血阻络证;介入栓塞术后2周内出现CVS;年龄35~80岁;自愿参与本研究。

1.4 排除标准 其他原因所致的CVS;术后出现脑积水等其他并发症;伴有严重器官病变或凝血障碍;伴有严重感染、免疫功能紊乱;对受试药物存在使用禁忌证;特殊人群如孕妇、精神病患者等。

1.5 一般资料 以2021年1月—2023年1月在丽水市人民医院治疗的80例脑动脉瘤介入栓塞术后CVS患者为研究对象,随机分为对照组和联合组各40例。对照组男26例,女14例;年龄36~78岁,平均(57.04±6.28)岁;动脉瘤大小5~16 mm,平均(9.79±2.51)mm; Hunt-Hess 分级^[7]: I级8例, II级19例, III级13例。联合组男22例,女18例;年龄35~79岁,平均(57.72±6.58)岁;动脉瘤大小6~14 mm,平均(9.41±2.37)mm; Hunt-Hess 分级: I级10例, II级18例, III级12例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经丽水市人民医院医学伦理委员会审核批准(编号: LLW-FO-403)。

2 治疗方法

2组均施以常规治疗,包括脱水、抗血小板聚集及腰穿引流等。

2.1 对照组 取盐酸法舒地尔注射液(重庆药友制药有限公司,国药准字H20183255)30 mg注入5%葡萄糖注射液100 mL中,混匀后经微泵持续泵注,每天3次,连续治疗2周。

2.2 联合组 在对照组基础上加用活血醒脑汤治疗。处方:黄芪30 g,石菖蒲、地龙各15 g,川芎、赤芍、当归、天麻、桃仁、大黄、酸枣仁各10 g,参三七7 g,琥珀5 g。每天1剂,常规水煎,取汁200 mL,分早晚2次服用,连服2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①神经功能。于治疗前后采用中国卒中量表(CSS)^[8]对患者神经功能予以评定。CSS最高分为45分,≤15分表示轻度功能损伤,16~30分表示中度损伤, >30分表示重度损伤。②意识状态。于治疗前周后以Glasgow昏迷评分法(GCS)^[9]对患者意识状态予以评定。GCS最高分为15分,得分越高,意识状态越佳。③经颅多普勒超声(TCD)检测颅内

血流参数。于治疗前后开展TCD检测,测得患者大脑中动脉(MCA-Vm)、颈内动脉颅外段平均流速(VICA-Vm),计算Lindgaard指数,即MCA-Vm/VICA-Vm。④血管内皮功能指标。于治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL,置入含抗凝剂的试管内,离心获得血浆样本,分别采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自深圳子科生物科技有限公司)、硝酸还原酶法(试剂盒购自上海沪震生物科技有限公司)检测内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平。⑤不良反应发生率。观察治疗期间有无恶心呕吐、头痛、低血压、颜面潮红等不良反应发生,并计算发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,2组间及组内治疗前后比较分别用独立样本、配对样本 t 检验;计数资料用百分比(%)描述,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后CSS、GCS评分比较 见表1。治疗前,2组CSS、GCS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组CSS评分较治疗前降低($P<0.05$),GCS评分较治疗前升高($P<0.05$);且联合组CSS评分低于对照组($P<0.05$),GCS评分高于对照组($P<0.05$)。

组别	时间	例数	CSS评分	GCS评分
联合组	治疗前	40	15.82±3.52	8.74±1.59
	治疗后	40	8.42±2.34 ^{①②}	13.12±1.60 ^{①②}
对照组	治疗前	40	15.48±3.14	8.96±1.72
	治疗后	40	11.26±2.50 ^①	10.84±1.56 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.2 2组治疗前后颅内血流参数比较 见表2。治疗前,2组MCA-Vm、VICA-Vm、Lindgaard指数水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述3项指标水平均较治疗前降低($P<0.05$),且联合组3项指标水平均低于对照组($P<0.05$)。

4.3 2组治疗前后血管内皮功能指标比较 见表3。治疗前,2组ET-1、NO水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组ET-1水平较治疗前降低($P<0.05$),NO水平较治疗前升高($P<0.05$);且联合组ET-1水平低于对照组($P<0.05$),NO水平高

于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后颅内血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MCA-Vm(cm/s)	VICA-Vm(cm/s)	Lindgaard指数
联合组	治疗前	40	126.41±24.76	78.36±12.41	3.37±0.53
	治疗后	40	65.26±13.45 ^{①②}	50.39±6.08 ^{①②}	1.19±0.32 ^{①②}
对照组	治疗前	40	124.79±23.16	77.58±11.86	3.21±0.46
	治疗后	40	77.81±15.33 ^①	58.15±8.62 ^①	1.44±0.38 ^①

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

表3 2组治疗前后血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ET-1(pg/mL)	NO(μ mol/L)
联合组	治疗前	40	106.28±16.34	43.49±8.15
	治疗后	40	67.04±10.64 ^{①②}	65.17±11.37 ^{①②}
对照组	治疗前	40	104.75±15.59	44.81±9.22
	治疗后	40	78.51±12.36 ^①	59.13±10.28 ^①

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

4.4 2组不良反应发生率比较 见表4。联合组不良反应发生率为15.00%，对照组为10.00%，2组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	恶心呕吐	头痛	低血压	颜面潮红	合计
联合组	40	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	6(15.00)
对照组	40	1(2.50)	0	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)
χ^2 值						0.457
P 值						0.499

5 讨论

CVS为脑动脉瘤介入栓塞术后好发的一种并发症，有关其发生机制尚不明确，多认为与血液进入蛛网膜下腔，刺激多肽、组织胺等活性物质生成，对血管收缩产生影响有关^[10]。此外，CVS发生还与入院时 Hunt-Hess 分级、手术操作时间存在相关性^[11]。CVS通常于术后3~14 d出现，可导致血管狭窄及支配区域有氧代谢异常，造成神经功能缺损加重。CVS患者若病情持续恶化，最终可引起瘫痪，甚至死亡，故需予以及时、妥善的治疗。法舒地尔为CVS治疗的常用药，属于钙离子拮抗剂，可作用于肌球蛋白，改善磷酸酶的活性，继而能诱导血管扩张，调节局部脑循环^[12]。同时，该药可拮抗炎症风暴，减轻神经的炎症损伤，抑制脑细胞凋亡。刘少坤等^[13]研究显

示，在常规治疗基础上辅助应用法舒地尔可下调CVS患者炎症因子表达，改善局部血流，促进意识状态恢复。但部分中重度患者经上述治疗后仍可能有神经功能缺损症状残留，从而影响日常生活。

近年来，随着中医对CVS治疗研究的逐渐深入，发现中药可通过多靶点效应而控制CVS患者病情^[14]。中医学认为，CVS归属于偏头风范畴，多为瘀血阻络证，发病多因气血逆乱，脉破血溢，离经之血积聚而成瘀血，闭阻脑络，以致神机失用^[15]。治宜以化瘀通络、醒脑开窍为要。本研究采用活血醒脑汤治疗，方中琥珀、地龙活血祛瘀、通经活络，共为君药；黄芪、大黄补气升血、活血散瘀，共为臣药，可增君药逐瘀通络之功；川芎益气止痛、活血通络，赤芍化瘀消肿，当归补血调经，天麻熄风止痉，桃仁活血化痰，酸枣仁镇静安神，参三七理气活血，上述七药合为佐药，可发挥益气活血、祛瘀通络之功；石菖蒲为使药，开窍豁痰、醒神益智。全方共奏活血通络、祛瘀镇痛、醒脑安神之功。本研究结果显示，治疗后联合组CSS评分、GCS评分、MCA-Vm水平、VICA-Vm水平、Lindgaard指数水平改善均优于对照组，提示活血醒脑汤联合法舒地尔治疗可有效调节脑血流，明显改善患者神经功能及意识状态。药理学研究结果显示，方中地龙可降低血小板凝集率，并可对脑组织的炎症损伤起到缓解作用^[16]；大黄可扩张血管，改善局部血供；川芎具有抗脑缺血、抗氧化应激损伤等作用^[17]；赤芍可调节微循环，抑制脑再灌注损伤；酸枣仁可改善血流变，抗惊厥^[18]。活血醒脑汤与法舒地尔合用，可协同改善CVS患者脑循环，控制局部炎症，并可抑制脑组织氧化应激损伤，改善患者神经功能、意识障碍，最终使病情得到有效控制。在安全性方面，2组不良反应均较少，且组间比较未见统计学差异，提示在西医治疗基础上应用活血醒脑汤并无明显增加用药不良反应。

CVS患者体内炎症受到激活，诸多炎症因子产生并进入血液中，可导致血管内皮损伤。NO、ET-1分别是具有血管扩张、收缩效应的活性因子，前者异常降低或后者异常升高均可引起CVS，促进血栓产生，从而导致脑损伤^[19]。在本研究中，联合组治疗后血浆NO水平的增高及ET-1水平的降低幅度均较对照组明显，提示联合用药治疗可更显著地改善患者血管内皮功能。究其原因，活血醒脑汤组方中，黄

芪含有的多糖、川芎含有的川芎嗪等活性成分具有抗炎、扩血管、抗凝、抗氧化损伤等诸多效应^[20]，对于血管内皮有着较好的保护、修复作用。而动物实验发现，黄芪多糖、川芎嗪可通过调节血管内皮生长因子通路及腺苷酸活化蛋白激酶而活化NO合酶，促进NO分泌，并影响ET-1释放^[21-22]。

综上所述，活血醒脑汤联合法舒地尔在脑动脉瘤介入栓塞术后CVS治疗中，可明显减轻血管内皮损伤，改善脑血流，有效促进神经功能及意识状态恢复。

[参考文献]

- [1] 王鹏, 林涛, 车海江. 法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1): 69-72.
- [2] 程利媛. 法舒地尔联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛的效果观察[J]. 中国校医, 2020, 34(7): 529-531.
- [3] 于伟娜, 甘宁, 刘思思, 等. 活血醒脑汤联合尼莫地平治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血并发脑血管痉挛瘀血阻络证疗效研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(12): 1702-1705.
- [4] 中华医学会神经外科学分会神经介入学组. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(39): 3093-3103.
- [5] 赵继宗. 神经外科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 512-516.
- [6] 孔炳耀, 李俊. 中西医结合神经病学治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 371-377.
- [7] 肖利杰, 蒋敏. 蛛网膜下腔出血 Hunt-Hess 分级和急性期并发症与预后关系分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(24): 41-42.
- [8] 张猛, 方云亮, 杜小鹏. 依达拉奉减轻颈动脉支架置入术老年患者脑血管痉挛的疗效观察[J]. 中国药房, 2014, 25(18): 1680-1682.
- [9] 蒋颖, 毛可适, 岳春贤, 等. 长程脑电图和 Glasgow 昏迷量表评分对重症脑功能损伤患者预后的预测价值[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(4): 257-259.
- [10] 但国梅, 惠晓婕, 韩晓霞, 等. 通络活血饮合丹参注射液治疗颅内动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛疗效及对血管内皮功能指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(22): 2477-2480.
- [11] 蔡跃豪, 彭晖, 黄广俊, 等. 颅内动脉瘤患者夹闭术后脑血管痉挛的影响因素[J]. 中国当代医药, 2021, 28(28): 100-102.
- [12] 谢嵩泉, 赵龙, 彭姝婷, 等. 法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤性脑血管痉挛疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(7): 924-930.
- [13] 刘少坤, 张彦山, 董晓波, 等. 亚低温联合法舒地尔调节 HMGB1/TLR4 通路改善老年 SAH 后脑血管痉挛患者预后[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(6): 767-771.
- [14] 陈俊臣, 任晓乐, 李倩, 等. 解痉汤治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1055-1058.
- [15] 冯玮, 徐晓白, 杨淑宏, 等. 内迎香穴火针刺血联合毫针治疗瘀血阻络型偏头痛的临床观察[J]. 北京中医药, 2021, 40(6): 647-651.
- [16] 王艳丽, 宁宇, 丁莹. 地龙的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(12): 86-89.
- [17] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [18] 李旭, 和建政, 陈彻, 等. 酸枣仁镇静催眠活性成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 23-31.
- [19] YE H, LIU Z, ZHOU L, et al. Effect of nimodipine combined with fasudil on vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(4): 2617-2624.
- [20] 陈红阳, 贾壮壮, 赵磊, 等. 益气活血组分黄芪甲苷伍川芎嗪对脑缺血再灌注损伤大鼠神经血管单元的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5312-5318.
- [21] 禹博威, 潘晓琼, 陈君第霞, 等. 黄芪多糖对糖尿病动脉粥样硬化大鼠糖脂代谢的影响及血管内皮保护机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(5): 447-453.
- [22] 董小莉, 马立宁, 王苗. 川芎嗪对冠心病大鼠的血管保护作用研究[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 340-344.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)