

麝香化瘀醒脑颗粒治疗中小量脑出血的临床观察*

杨云芳 白雪 杨思进 唐红梅 胡珊珊 黄江[△]

(西南医科大学附属中医医院,四川 泸州 646000)

中图分类号:R743.34 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2023)12-2155-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.12.023

【摘要】 目的 观察麝香化瘀醒脑颗粒对中小量脑出血患者的临床疗效并探讨其作用机制,为研制治疗中小量脑出血的有效中药复方制剂提供循证证据。**方法** 60例患者随机分为对照组与治疗组各30例。对照组予常规治疗,治疗组在此基础上口服麝香化瘀醒脑颗粒,疗程均为7 d。观察两组患者治疗前后的中医证候疗效、无创脑水肿监测指数、中医症状评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,平均住院时间及并发症的发生情况。**结果** 两组治疗后中医症状评分、NIHSS评分和无创脑水肿监测指数均较治疗前下降,且治疗组中医症状评分、NIHSS评分和无创脑水肿监测指数下降较对照组更明显(均 $P<0.05$)。治疗组总有效率为93.33%,高于对照组的73.33%($P<0.05$)。治疗组并发症发生率为10.00%,低于对照组的43.33%,平均住院时间短于对照组(均 $P<0.05$)。观察期间,两组均未发生药物相关不良反应。**结论** 麝香化瘀醒脑颗粒可明显减轻中小量脑出血患者脑水肿,改善患者临床症状和神经功能缺损评分,缩短平均住院时间。

【关键词】 中小量脑出血 “脑玄府”理论 麝香化瘀醒脑颗粒

Clinical Study on the Treatment of Small and Moderate Cerebral Hemorrhage with Shexiang Huayu Xingnao Granules Yang Yunfang, Bai Xue, Yang Sijin, Tang Hongmei, Hu Shanshan, Huang Jiang. The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Sichuan, Luzhou 646000, China.

【Abstract】 Objective: To observe the effect of Shexiang Huayu Xingnao Granules on the clinical efficacy of patients with small and moderate amount of cerebral hemorrhage, and to provide reliable evidence for the development of effective Chinese herbal compound preparations for the treatment of moderate and small amount of cerebral hemorrhage. **Methods:** 60 patients with small and moderate cerebral hemorrhage were randomly divided into control group and treatment group, with 30 patients in each group. The control group was given routine western medicine treatment, and the treatment group was given Shexiang Huayu Xingnao Granules orally on this basis. Both groups were treated for 1 course of treatment of 7 days. The changes of non-invasive brain edema monitoring index, TCM symptom score, NIHSS score, average hospitalization days and complications of the two groups were observed before and after treatment. **Results:** The non-invasive brain edema monitoring index, TCM symptom score and NIHSS score in the treatment group were significantly improved compared with those before treatment; compared with the control group, the complications were reduced and the average hospital stay was shortened, and the difference was statistically significant (all $P<0.05$). The total effective rate of the treatment group (93.33%) was higher than that of the control group (73.33%) ($P<0.05$). The incidence of complication in the treatment group was 10.00%, lower than 43.33% in the control group ($P<0.05$). The average length of hospital stay in the treatment group was shorter than that in the control group. **Conclusion:** Shexiang Huayu Xingnao Granules can significantly reduce brain edema in patients with small and moderate cerebral hemorrhage, improve clinical symptoms and neurological deficit scores, and shorten the average hospital stay.

【Key words】 Small and moderate cerebral hemorrhage; The theory of "Naoxuanfu"; Shexiang Huayu Xingnao Granules

中国是脑卒中发生的重灾区,而脑出血(ICH)约占全部脑卒中的20%~30%,ICH是脑卒中的第二大亚型^[1]。据统计,脑出血发病30 d内的死亡率为35%~

52%,其中半数以上的死亡发生在2 d以内,6个月后又仅有20%的存活患者能够生活自理,而存活患者中约30%~40%的患者遗留严重的神经功能障碍,给社会和家庭带来沉重负担^[2-3]。脑出血后脑水肿是脑出血致死、致残关键因素和病理基础。因此,如何有效减轻脑出血后脑水肿,促进血肿吸收,降低其致残率和致死率是当前研究的重点和难点。本研究主要观察在常规药

* 基金项目:四川省科技厅项目(2020YJ0437);西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合项目(2020XYLH-025)

△通信作者(电子邮箱:huangjiang0818@163.com)

物治疗的基础上,运用“脑玄府”理论指导麝香化瘀醒脑颗粒口服治疗中小量脑出血患者,观察麝香化瘀醒脑颗粒口服治疗对患者无创脑水肿监测指数、中医症状评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、并发症的发生和平均住院日的影响,以期“脑玄府”理论的指导下研制的麝香化瘀醒脑颗粒治疗中小量脑出血提供循证依据,让更多中小量脑出血患者受益。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:符合脑出血诊断标准^[4];首次发病,无既往脑卒中病史;40岁≤年龄≤75岁;入院时发病时间≤72 h;有神经功能缺损;出血量在30 mL及以下;本研究通过西南医科大学附属中医医院医学伦理审查委员会批准(批件号YJ-KY2020016),患者或家属签署知情同意书。2)排除标准:各种原因的继发性脑出血(包括颅内动脉瘤破裂、动静脉畸形或肿瘤出血、药物相关性脑出血者等)者;入院时发病时间≥72 h者;年龄<40岁或>75岁者;既往患脑卒中患者或其他神经系统疾病且伴有肢体功能障碍者;有消化道出血者;伴有严重的心脏或肝、肾功能衰竭患者、血液病及脑肿瘤、严重感染者;妊娠或哺乳期妇女;对本方案中药物成分过敏者;拒绝治疗或因患有精神疾患等无法配合治疗者。

1.2 临床资料 选取2020年6月至2022年6月期间西南医科大学附属中医医院神经内科收治的符合标准的中小量脑出血患者60例,其中男性33例,女性27例,年龄48~72岁,平均(63.21±5.65)岁。按照随机数字表法分为对照组与治疗组各30例。治疗组男性14例,女性16例;平均年龄(64.70±5.10)岁;NIHSS评分(11.63±3.25)分;出血量(17.54±3.17) mL;高血压27例,糖尿病10例,高脂血症25例。对照组男性19例,女性11例;平均年龄(62.20±4.30)岁;NIHSS评分(11.61±3.32)分;出血量(15.53±2.52) mL;高血压28例,糖尿病8例,高脂血症22例。两组性别、年龄、NIHSS评分、出血量及基础疾病比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均给予健康宣教,禁烟、酒,低盐、低脂饮食,保持正常作息。对照组给予一般治疗、血压、血糖和体温管理、颅内高压的处理,采用无创脑水肿监测仪,扰动系数正常值范围为6~9,>9时给予降颅内压治疗(20%甘露醇125 mL静注,每日2次);可配合使用甘油果糖250 mL静注,每12小时1次;必要时可联合白蛋白、速尿等利尿剂使用,5~7 d内逐渐减量至停用。治疗组在此基础上口服麝香化瘀醒脑颗粒(成分为麝香、黄芪、桂枝、盐泽泻、三七、大黄、大血藤;由西南医科大学附属中医医院制剂室生产,批准文号:

川药制备字Z20220413000),每日3次,每次1袋。两组疗程均为7 d。

1.4 观察指标 观察两组治疗前后的中医症状评分、NIHSS评分、无创脑水肿监测指数、平均住院日及并发症的发生情况。1)中医症状评分:评分标准采用《中风病诊断与疗效评定标准》^[5]。2)神经功能障碍评估:采用NIHSS评分进行评估。3)脑水肿、颅内压的评估:采用床旁无创脑水肿动态监护仪监测患者脑水肿、颅内压,记录上述指标在治疗前后的具体值和变化情况。4)平均住院日的计算:各组平均住院日=该组出院者在科室住院总天数÷该组出院总人数。安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、腹痛腹泻、皮疹、肝肾功能异常等不良反应发生情况。

1.5 疗效标准^[5] 痊愈:症状、阳性体征消失或基本消失,积分减少≥95%。显效:症状、体征明显改善,积分减少≥70%,<95%。有效:症状、体征好转,积分减少≥30%,<70%。无效:症状、体征无明显改善,甚或加重,积分减少<30%。总有效=痊愈+显效+有效。

1.6 统计学处理 应用SPSS29.0统计软件。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。不符合正态分布,行秩和检验。计数资料以“ n 、%”表示,采用 χ^2 检验。等级资料行秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医症状评分、NIHSS评分和无创脑水肿监测指数比较 见表1。两组治疗后中医症状评分、NIHSS评分和无创脑水肿监测指数均较治疗前下降,且治疗组中医症状评分、NIHSS评分和无创脑水肿监测指数下降较对照组更明显(均 $P<0.05$)。

表1 两组治疗前后中医症状评分、NIHSS评分和无创脑水肿监测指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	中医症状评分	NIHSS评分	无创脑水肿监测指数
治疗组 ($n=30$)	治疗前	22.65±3.42	11.63±3.25	10.78±3.02
	治疗后	8.23±4.56 [*] Δ	6.01±3.21 [*] Δ	7.53±1.48 [*] Δ
对照组 ($n=30$)	治疗前	22.58±3.51	11.61±3.32	10.73±3.11
	治疗后	11.75±5.13 [*]	8.49±4.76 [*]	8.96±2.89 [*]

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

2.2 两组中医证候疗效比较 见表2。治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组中医证候疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	3	20	5	2	28(93.33) ^{Δ}
对照组	30	1	10	11	8	22(73.33)

注:与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组并发症发生情况与平均住院时间比较 见表3、表4。治疗组并发症发生率低于对照组,平均住院日短于对照组(均 $P<0.05$)。

表3 两组并发症发生情况比较(n)

组别	n	再出血	脑疝	肺部感染	合计(%)
治疗组	30	0	0	3	3(10.00) [△]
对照组	30	5	1	7	13(43.33)

表4 两组平均住院时间比较($\bar{d}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	平均住院时间
治疗组	30	9.87 $\pm$ 1.37 [△]
对照组	30	12.67 $\pm$ 2.50

2.4 两组不良反应发生情况比较 观察期间,两组均未发生药物相关不良反应。

3 讨论

脑出血后由于血肿占位效应,常常继发脑水肿、颅内压增高、脑疝等,其中脑水肿是脑出血致死、致残关键因素和病理基础^[6]。血管破坏是脑出血后脑水肿的直接原因,而血脑屏障功能障碍是其关键环节^[7]。目前尚无直接针对血脑屏障破坏进行干预的药物或方法。西医多采取渗透性脱水以减轻脑水肿,但渗透性利尿药物存在增加肾脏负担、扩大血肿、电解质紊乱或经济负担较重等缺点,因此在脑出血中的应用尚无统一规范,而目前研究尚未表明脱水治疗与改善血脑屏障的功能间具有明确关系^[1,8]。

脑出血属于中医学“出血性中风病”范畴^[9],中医药在治疗脑出血方面具有独特的优势。中医学认为,脑出血发病与“风、火、痰、瘀、虚”有关,清热解毒、通腑泄热、活血化瘀等对促进血肿吸收、降低病残率、改善患者神经功能缺损程度、改善临床症状、提高生活质量具有一定作用,但针对脑出血后血脑屏障的调控研究尚缺乏^[8,10]。研究发现芳香类药物如麝香、石菖蒲等对血脑屏障通透性具有一定调控作用,但研究主要局限在单药研究层面,对复方制剂缺乏深入研究^[11-14]。

基于长期的临床实践与理论探索,笔者所在医院杨思进教授团队创新提出“脑玄府”理论,引入微观病机(“脑玄府-血脑屏障”郁闭,“气血不畅-瘀血”,“神机-突触”失用),创立了独具特色的“脑玄府理论”体系,并发现脑之玄府在结构与功能上均与血脑屏障在分布广泛性、结构细微性和功能开阖性有着明显的相关性^[15-16]。玄府理论认为“气机逆乱,玄府失司,开阖失常”是出血性中风病的基本病机,“水瘀内停,清窍郁闭”是脑水肿的重要因素^[17]。治疗的根本在于开通玄府,畅达神机。前期研究显示^[18-20],开通玄府可显著改善脑出血大鼠神经功能缺失评分,降低血脑屏障病理

性的高通透性,减轻脑水肿及血肿周围神经元变性坏死及炎症细胞浸润,其机制可能与减轻氧化应激、改善微循环等相关。在“脑玄府”理论的指导下笔者所在医院脑病科研制出中医药复方制剂麝香化瘀醒脑颗粒,由麝香、黄芪、桂枝、泽泻、三七、大黄等药物组成,方中麝香为君,重在开通脑之玄府,开窍醒神;黄芪大补元气为臣药;泽泻、三七为佐药,利水渗湿,活血化瘀;桂枝、大血藤为使药,通络活血。诸药配伍共奏风药开窍、活血利水之功。

本研究临床观察发现麝香化瘀醒脑颗粒可有效减轻患者脑水肿,降低神经功能缺损和中医症状评分,减少肺部感染、再出血等并发症的发生,缩短平均住院时间,对中小量脑出血急性期患者具有较好的疗效。

参考文献

[1] AIYAGARI VENKATESH. The clinical management of acute intracerebral hemorrhage [J]. Expert Rev Neurother, 2015 (15):1421-32.

[2] 肖健齐. 原发性脑出血高危因素及NFATC1基因多态性与其相关性的研究[D]. 北京:中国医科大学,2010.

[3] GBD. 2016 Neurology Collaborators, Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019(18):459-480.

[4] 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. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 12(52):994-1005.

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:99-104.

[6] 王小强,唐慧,白雪,等. 基于玄府理论探析脑出血后脑水肿病机与证治[J]. 中医药学报, 2021, 8(49):8-11.

[7] KEEP RICHARD F, HUA YA, Xi GUOHUA. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. Lancet Neurol, 2012(11):720-31.

[8] XI GUOHUA, STRAHLE JENNIFER, HUA YA, et al. Progress in translational research on intracerebral hemorrhage: is there an end in sight[J]. Prog Neurobiol, 2014(115):45-63.

[9] 史玉虎,许辉,刘慧芳. 复方麝香注射液联合羚羊角汤治疗痰热内闭清窍型脑出血26例[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(3):30-33.

[10] 郭明珠,谭文澜. 脑出血后脑水肿的中医药治疗研究进展[J]. 大众科技, 2017, 19(8):99-102.

[11] 宋鹏鹏,崔应麟,董天平. 中医药治疗脑出血的研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(21):13-15.

[12] 高旅,吴丽萍,史正刚,等. 中药调控血脑屏障通透性的作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20):200-207.

[13] 汪宏锦,吴俊杰,薛强,等. 冰片对血脑屏障通透性的双向调节作用影响因素及机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11):2200-2207.

[14] 刘超,刘敬霞,刘抒雯,等. 芳香开窍药调控血脑屏障机制

- 研究及脑病治疗[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(4): 874-877.
- [15] 丁洁, 张莹, 巫悦, 等. 开窍药对血脑屏障通透性影响的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1938-1941.
- [16] 王小强, 杨思进, 白雪, 等. 基于玄府理论整合中药复方加中药单体的配伍思想[J]. 中医杂志, 2019, 60(5): 804-807.
- [17] 王凌雪, 王小强, 白雪, 等. 脑玄府理论体系的构建、传承与创新[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 162-164.
- [18] 董丽, 张德绸, 杨思进, 等. “风药开玄”理论在脑病治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4933-4934.
- [19] 王小强, 白雪. 加减祛风通窍方对大鼠脑出血后脑水肿的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(2): 13-16.
- [20] 王小强, 白雪. 开通玄府法对脑出血后血脑屏障双向调节的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1530-1533.
- (收稿日期 2023-02-01)

加味解毒生脉散对脓毒性心肌病(热入营血、气阴两伤证)心脏功能的影响

朱 瑾 倪海滨[△]

(南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210014)

中图分类号: R542.2*1 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2023)12-2158-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.12.024

【摘要】 目的 观察加味解毒生脉散对脓毒性心肌病(热入营血、气阴两伤证)的临床疗效。**方法** 70例患者随机分为观察组与对照组各35例。两组患者均予脓毒症常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上加用加味解毒生脉散治疗。观察加味解毒生脉散对脓毒性心肌病患者的心肌损伤指标、炎症指标、淋巴细胞亚群、28 d病死率等的影响。**结果** 与对照组相比, 观察组在第3天和第7天的左心室射血分数(LVEF)显著增加($P<0.05$), 第7天的N端B型利钠肽原(NT-proBNP)明显降低($P<0.05$)。观察组患者第7天的白细胞计数(WBC)水平与对照组患者相比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者在第3天和第7天的CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞水平与对照组患者比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组住ICU时间明显短于对照组($P<0.05$), 两组的住院时间和28 d病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加味解毒生脉散虽未降低脓毒性心肌病患者(热入营血、气阴两伤证)病死率, 但可改善其心脏功能, 减轻炎症反应, 改善免疫功能, 缩短ICU住院时间。

【关键词】 脓毒性心肌病 热入营血、气阴两伤证 加味解毒生脉散

脓毒性心肌病是指脓毒症过程中出现可逆性的心肌损伤和功能抑制, 主要表现为心肌收缩力的下降和心室的扩张, 使44%脓毒症患者的死亡率提高了2~3倍^[1]。然因其病理生理复杂多样, 致病机制尚未明确, 同时缺乏切实有效的治疗手段。前期工作中我们发现脓毒性心肌病患者多属于热入营血、气阴两伤证。加味解毒生脉散具有清营解毒、益气养阴的功效, 用于治疗脓毒性心肌病患者后疗效显著。本研究旨在观察加味解毒生脉散对脓毒性心肌病心脏功能的影响并初步探究其可能的作用途径。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准: 脓毒性心肌病诊断标准^[2]; 中医辨证属热入营血、气阴两伤证^[2-3]; 知情同意并签署知情同意书。排除标准: 明确或高度怀疑存在急性冠脉阻塞者; 既往有冠心病、心功能不全病史者; 严重的免疫缺陷或近期使用免疫抑制剂; 年龄<18岁或>80

岁者; 姑息治疗者; 妊娠、计划妊娠及哺乳期妇女; 近1个月内参加其他临床试验者。剔除标准: 入院后血流动力学指标极不稳定, 生存时间小于3 d者; 治疗过程中明确发生冠脉事件者; 经胸超声无法获得良好可测量切面图像者; 需主动脉内球囊反搏(IABP)或体外膜肺氧合(ECMO)者; 因肠道功能或者解剖异常无法进行早期肠内营养者。

1.2 临床资料 选取2019年5月至2022年2月江苏省中西医结合医院急重症医学科收治的辨证属热入营血、气阴两伤证的脓毒性心肌病患者70例, 按随机数字表法分为观察组与对照组各35例。对照组1例患者因继发冠脉事件剔除, 1例因病程中行IABP治疗而剔除; 观察组2例患者因无法获得良好可测量切面图像剔除, 1例患者因放弃治疗剔除。最终共纳入65例患者。其中男性居多, 多有高血压病史, 感染部位以肺部和泌尿系统感染居多。观察组32例, 男性22例, 女性10例; 平均年龄(75.50 ± 11.11)岁; 平均身高(169.56 ± 6.43) cm; 平均体质量(63.56 ± 8.96) kg; 急性生理与慢

[△]通信作者(电子邮箱: nhb_2022@126.com)