

# 通窍活血方联合氟桂利嗪对气虚血瘀型缺血性 卒中患者预后的改善作用

江颖<sup>\*</sup>, 王凯华, 张永全, 方兴, 文晓东, 欧俐羽  
(广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530011)

**[摘要]** **目的:**评价应用通窍活血汤剂联合氟桂利嗪对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者预后的改善作用,并探究钙调蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)水平预测治疗效果和远期预后的效能。**方法:**选择2015年1月至2016年6月于广西中医药大学附属瑞康医院就诊的100例缺血性脑卒中患者,随机分为对照组(30例),治疗组A(35例)和治疗组B(35例),并选择50例健康体检者作为健康组,对照组给予抗血小板和抗凝等治疗,在对照组的基础上,治疗组A和治疗组B分别给予通窍活血汤剂和通窍活血汤剂联合氟桂利嗪治疗,比较3组患者治疗前后的证候积分,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,梗死体积,临床疗效,检测缺血性脑卒中和健康人群的血小板最大聚集率(MAR),血清钙离子和CaMKⅡ的水平;治疗后随访1年并绘制Kaplan-Meier生存曲线,比较两组患者预后情况(改良Rankin量表)、生活能力(IADL评分)和生活质量(脑卒中专门生活质量量表SS-QOL)间的差异,并探究治疗后CaMKⅡ水平预测治疗效果和远期预后的效能。**结果:**治疗2周后治疗A、B组患者的证候积分,NIHSS评分和梗死体积较治疗前均有明显降低,其中治疗B组在治疗4周后较治疗A组更为明显( $P < 0.05$ )。治疗2个月后治疗AB组的生活能力和生活质量明显升高( $P < 0.05$ ),其中治疗B组在治疗4个月后较治疗A组更为明显( $P < 0.05$ )。治疗A、B组治疗总有效率和预后良好率不存在明显差异,但均高于对照组。对照组和治疗组的CaMKⅡ和MAR较治疗前明显降低, $Ca^{2+}$ 水平明显升高,其中治疗B组最为明显( $P < 0.05$ )。**结论:**在缺血性脑卒中患者治疗中应用通窍活血汤剂联合氟桂利嗪能够显著改善患者的神经功能损伤,提高患者的生活能力和生活质量,具有较好的预后;应用血清CaMKⅡ水平预测缺血性脑卒中患者的治疗效果和远期预后的效能较高。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 通窍活血方; 阿司匹林; 氟桂利嗪; 钙调蛋白激酶Ⅱ

**[中图分类号]** R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)11-0156-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181027

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1603.058.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-09 17:01

## Effect of Tongqiao Huoxuefang Combined with Flunarizine on Prognosis of Qixu Xueyu Type Ischemic Stroke Patients

JIANG Ying<sup>\*</sup>, WANG Kai-hua, ZHANG Yong-quan, FANG Xing, WEN Xiao-dong, OU Li-yu  
(Ruijin Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Tongqiao Huoxuefang combined with flunarizine on the prognosis of Qixu Xueyu type ischemic stroke patients. **Method:** A total of 100 ischemic stroke patients treated in our hospital January 2015 to June 2016 were randomly divided into control group (30 cases), and treatment A and B groups (35 cases in each group), and 50 health cases were selected into the control group. Patients in control group were treated with antiplatelet and anticoagulant treatment; in addition to the therapy of control group, treatment A and B groups were also treated with Tongqiao Huoxuefang alone as well as Tongqiao Huoxuefang combined with flunarizine. The symptom score, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, infarct volume, clinical efficacy, max platelet aggregation rate (MAR), living ability (IADL score) and quality of life

**[收稿日期]** 20170920(022)

**[基金项目]** 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会中医药民族医药科研项目(GZZC14-31)

**[通信作者]** <sup>\*</sup>江颖, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治脑血管疾病研究, E-mail: jyshjnk@yeah.net

(SS-QOL), serum calcium and calmodulin kinase II (CaMK II) levels were compared and analyzed. Kaplan-Meier survival curves were drawn to compare the differences in the prognosis (improved Rankin scale), living ability (IADL score) and quality of life (SS-QOL) between the two groups, and explore CaMK II-based efficacy and long-term prognosis after treatment. **Result:** After treatment, the scores of NIHSS and infarct volume were significantly lower than those before treatment, and the treatment group B was more obvious ( $P < 0.05$ ) than that in group A after 4 weeks of treatment ( $P < 0.05$ ). After 2 months of treatment, the living ability and quality of life in treatment A and B groups were significantly higher than those of the control group. Among them, treatment group B after 4 months of treatment was more obvious than group A ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total effective rate and the good prognosis rate in the treatment groups, but they were higher than those in control group. CaMK II and MAR in control group and the treatment groups were significantly lower than those before treatment, and  $Ca^{2+}$  level was significantly higher, particularly in treatment group B ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Tongqiao Huoxuefang combined with flunarizine have a better prognosis in the treatment of ischemic stroke, and can significantly alleviate the patient's neurological impairment and improve the living ability and quality of life. CaMK II shows a higher predictive efficacy and long-term prognosis.

[**Key words**] ischemic stroke; Tongqiao Huoxuefang; aspirin; flunarizine; calmodulin kinase II

脑卒中是全球第二疾病死亡原因,每年约有650万人死于脑卒中<sup>[1]</sup>;而我国每年新发脑卒中患者超过270万,缺血性脑卒中是发病率最高的脑血管疾病,在70岁以上人群中发病率超过8%,在超高龄患者中的发病率更高<sup>[2]</sup>。急性脑梗死的超急性期治疗,可以有效减少神经功能损伤,降低患者死亡风险;但由于我国基层医疗机构的技术条件不足和患者健康常识的缺乏,30%以上的急性缺血性脑卒中患者就诊时已不满足再灌注治疗的时间窗<sup>[3-4]</sup>。通过积极的内科药物治疗,改善此类患者的血液高黏滞状态,促进脑部的血供恢复,是提高缺血性脑卒中患者治疗效果,改善远期预后的重要手段。

缺血性脑卒中属于中医“中风”的范畴,表现为半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩或不语,感觉减退或消失,神昏痰鸣等症状,其中气虚血瘀证实最常见的证候<sup>[5]</sup>。血瘀既为血行瘀滞,血运不畅阻滞与经脉、脉络或脏腑,这与西医中的“高凝状态”表现较为一致,也是中风发病和治疗的基础<sup>[6]</sup>。

缺血性脑卒中患者存在明显的脑细胞氧化应激损伤,而钙离子超载及其介导的细胞凋亡是造成预后不良的重要原因,而钙调蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)是这一通路中的重要环节<sup>[4]</sup>;研究CaMK II水平与患者疗效和预后的相关性,可以为缺血性脑卒中预后预测提供依据。通窍活血方源自《医林改错》,具有活血化瘀、益气通窍之功效;其与常用化学药物如阿司匹林和氟桂利嗪等联合治疗缺血性脑卒中的疗效以及对患

者预后的影响上不十分明确,上述药物对患者钙离子超载以及CaMK II水平的影响尚无文献报道。为此,对广西中医药大学附属瑞康医院100例缺血性脑卒中患者进行了一项随机对照实验,观察其作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 选择2015年1月至2016年6月广西中医药大学附属瑞康医院神经内科缺血性脑卒中患者,共纳入患者100例,采用随机数表法将患者分为对照组(30例),治疗组A(35例)和治疗组B(35例),并选择同年龄段健康志愿者50例为健康组。4组患者的一般资料不存在统计学差异,具有可比性(表1)。研究方案经医院伦理学委员会审议通过(批准号2014伦审第2号),并与参与研究的患者或其家属签订知情同意书。

**1.2 临床诊断标准** 西医诊断标准,症状、体征和影像学检查符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[7]</sup>中的诊断要点。中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>,气虚血瘀证,主证为半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩或不语,感觉减退或消失,神昏痰鸣;次证为面色㿗白,气短乏力,舌质紫暗,苔白腻,脉沉缓滑。

**1.3 纳入标准** 符合中西医诊断标准的缺血性脑卒中患者;发病至就诊时间 $>6$ h,且病情无明显进展趋势;年龄 $>50$ 岁,一般情况尚可,预期寿命 $>1$ 年;神志清晰或存在轻度意识障碍,患侧肢体肌力2级以上。

**1.4 排除标准** 合并明显的颅内出血或严重出血

表 1 4 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of four groups

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	性别/例		BMI ( $\bar{x} \pm s$ ) /kg·m <sup>-2</sup>	生活方式/例 (%)		
		男性	女性		吸烟	饮酒	高盐高脂饮食
对照	60.6 ± 6.2	17	13	24.25 ± 2.33	5 (16.67)	8 (26.67)	9 (30.00)
治疗 A	61.4 ± 6.7	17	18	24.61 ± 2.04	4 (11.43)	7 (20.00)	7 (20.00)
治疗 B	61.1 ± 6.8	19	16	24.88 ± 2.05	6 (17.14)	5 (14.28)	6 (17.14)
健康	60.4 ± 5.9	27	23	24.91 ± 2.16	6 (12.00)	9 (18.00)	10 (20.00)

倾向者;存在静脉溶栓治疗的指征者;合并严重颅内血管畸形或其他系统严重患者;对治疗相关药物过敏者。

**1.5 治疗方案** 对照组给予阿司匹林肠溶片 100 mg,每日 1 次 (*qd*),抗血小板和对症支持等治疗;在对照组的基础上,治疗组 A 给予通窍活血汤剂 100 mL,每日 2 次 (*bid*),治疗组 B 分别给予通窍活血汤剂 (100 mL, *bid*) 联合盐酸氟桂利嗪胶囊 (5 mg, *qd*, 5 d/周) 治疗,神志清楚无吞咽困难患者口服,神志不清及有吞咽困难患者采用胃管鼻饲。3 组疗程为 3 周。

**1.6 药品与仪器** 阿司匹林肠溶片 (拜阿司匹灵,德国拜耳公司,国药准字 J20080078, 100 mg/片),盐酸氟桂利嗪胶囊 (西比灵,西安杨森制药有限公司,国药准字 H10930003, 5 mg/粒),通窍活血汤剂由广西中医学院药大学附属瑞康医院药物研发中心制作,组方:赤芍 3 g,川芎 3 g,桃仁 9 g (研泥),红枣 7 个 (去核),红花 9 g,老葱 3 根 (切碎),鲜姜 9 g (切碎),饮片来源:赤芍 (广西泰嵘药业有限公司),川芎 (广西泰嵘药业有限公司),桃仁 (广西泰嵘药业有限公司),红枣 (健一中药饮片厂),红花 (广西泰嵘药业有限公司),由广西中医药大学附属瑞康医院卢振高主管药师鉴定为正品。以纯净水 500 mL 浸泡 20 min 后,砂锅煎煮 60 min,制成药液 200 mL,封装成 2 个密封袋冷藏,100 mL/次,2 次/日。

Optix 3.0T 型核磁共振成像系统 (美国 GE 公司),PL-11 型血小板分析仪 (南京神州英诺华公司),AU480 型全自动生化分析仪 (美国贝克曼公司),HBS-1096A 型全自动酶标仪 (南京德铁公司),钙调蛋白激酶 II (CaMK II) 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测试剂盒 (上海扶生实业公司,批号 A15096744)。

**1.7 观察指标与疗效判定** 比较 3 组患者治疗前后的证候积分,美国国立卫生研究院卒中量表

(NIHSS) 评分,梗死体积,临床疗效和远期预后,并检测缺血性脑卒中和健康人群的血小板最大聚集率 (MAR) 和 CaMK II 的水平。

NIHSS 评分从意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍和忽视症等共 11 各方面进行评估,总分 0 ~ 42 分,分值越大,卒中程度越严重。在 MRI 弥散加权成像 (DWI) 下测量缺血半暗带的体积。工具性日常生活活动力量表 (IADL) 评估患者使用通讯工具、购物、做饭、做家务、乘坐交通工具、服药和理财 7 个项目,每个项目分为完全无法完成、在协助下可以完成、可以独立完成但较为困难和可以轻易完成 4 个等级,赋值 0 ~ 3 分,总分 0 ~ 21 分,分值越大,生活能力越好<sup>[9]</sup>。脑卒中专门生活质量量表 (SS-QOL) 共 12 大类 49 个小项,每项分值 1 ~ 5 分,分值越高生活质量越好<sup>[10]</sup>。于治疗前和治疗后 1, 2, 4, 8, 12 周清晨抽取患者空腹静脉血,使用 PL-11 型血小板分析仪监测全血的 MAR,使用 HBS-1096A 全自动酶标仪测定离心后血清 CaMK II 的水平。

中医症状量化积分包含头晕目眩、头痛、心烦易怒、肢体强急、颈项强急、肢体麻木、痰多、气短乏力、自汗、便干便秘、口干口渴、舌质红、舌质暗和舌苔黄腻等 14 个症状,每个症状评价分为无、轻度、重度和重度,赋值 0 ~ 3 分,总分 0 ~ 42,分值越大,症状越严重。

疗效评价,临床治愈,症状、体征消失或基本消失,证候积分减少  $\geq 95\%$ ;显效,症状、体征明显改善,证候积分减少  $\geq 70\%$ ;有效,症状、体征明显好转,证候积分减少  $\geq 30\%$ ;无效,症状、体征无明显改善或加重,证候积分减少  $< 30\%$ 。

治疗后随访 1 年并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较两组患者预后情况 (改良 Rankin 量表),生活能力 (IADL 评分) 和生活质量 (脑卒中专门生活质量量表 SS-QOL) 间的差异。预后评定,使用改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评估患者

的预后状况,为 0~6 共 7 各等级,以分值  $\leq 2$  为预后良好)<sup>[11]</sup>。

**1.8 随访** 自治疗开始后每周电话、邮件和微信等方式随访,每 2 个月门诊随访,随访时间为 12 个月;主要终点事件为卒中相关死亡,次要终点事件为非卒中相关死亡和急性卒中事件。

**1.9 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 进行数据处理,正态分布资料以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料采用例数(%)的形式表示, Mann-Whitney U 检验比较组间差异。应用受试者工作曲线(ROC)评价,计算曲线下面积(AUC)及其 95% 置信区间和 *P*,并使用约登指数探究最佳截点。应用 Kaplan-

Meier 法绘制血栓相关事件的生存曲线,并采用 Log rank 检验计算风险比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间和 *P*。所有检验均为双侧假设检验,检验水准  $\alpha = 0.05, P < 0.05$  时认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 3 组患者治疗前后 NIHSS 评分、中医证候积分和缺血半暗带体积比较 与本组治疗前比较,3 组患者 NIHSS 评分、中医证候积分和梗死体积均明显降低( $P < 0.05$ );治疗后与对照组相比,治疗 A 组和治疗 B 组患者的 NIHSS 评分、中医证候积分和梗死体积明显降低( $P < 0.05$ ),其中治疗 B 组在治疗 4 周后较治疗 A 组降低更为明显。见表 2,3。

表 2 3 组患者治疗前后的 NIHSS 评分和缺血半暗带体积比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NIHSS scores and ischemic penumbra volume before and after treatment in three groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NIHSS 评分					缺血半暗带体积/mL				
		治疗前	1 周	2 周	4 周	8 周	12 周	治疗前	1 周	2 周	4 周
对照	30	22.6 ± 1.8	21.1 ± 1.7 <sup>1)</sup>	19.1 ± 1.9 <sup>2)</sup>	15.2 ± 1.7 <sup>2)</sup>	12 ± 1.6 <sup>2)</sup>	7.2 ± 1.8 <sup>2)</sup>	85.3 ± 22.6	75.1 ± 20.8	59.9 ± 18.1 <sup>1)</sup>	46.2 ± 15.3 <sup>2)</sup>
治疗 A	35	21.9 ± 2.1	20.1 ± 2.1 <sup>1,3)</sup>	17.2 ± 2.0 <sup>2,3)</sup>	13.2 ± 1.6 <sup>2,4)</sup>	10.1 ± 1.5 <sup>2,4)</sup>	5.3 ± 1.7 <sup>2,4)</sup>	86.1 ± 22.9	66.2 ± 20.1 <sup>2)</sup>	49.8 ± 17.9 <sup>2)</sup>	32.3 ± 16.1 <sup>2)</sup>
治疗 B	35	22.3 ± 2.2	20.0 ± 2.1 <sup>2,4)</sup>	16.8 ± 1.9 <sup>2,4)</sup>	12.4 ± 1.7 <sup>2,4)</sup>	9.0 ± 1.5 <sup>2,4)</sup>	3.8 ± 1.6 <sup>2,4)</sup>	86.2 ± 23.3	59.8 ± 20.5 <sup>2)</sup>	40.3 ± 15.7 <sup>2)</sup>	22.4 ± 14.1 <sup>2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05, ^2)P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05, ^4)P < 0.01$ (表 3,5 同)。

表 3 3 组患者治疗前后的中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of symptom scores of TCM in three groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	1 周	2 周	4 周	8 周	12 周	分
对照	30	26.6 ± 2.4	25.1 ± 2.3 <sup>1)</sup>	23.1 ± 2.5 <sup>1)</sup>	19.2 ± 2.3 <sup>2)</sup>	15.0 ± 2.2 <sup>2)</sup>	10.0 ± 2.4 <sup>2)</sup>	
治疗 A	35	25.9 ± 2.7	24.1 ± 2.7 <sup>2)</sup>	21.2 ± 2.6 <sup>2,3)</sup>	17.8 ± 2.2 <sup>2,3)</sup>	12.1 ± 2.1 <sup>2)</sup>	8.6 ± 2.3 <sup>2)</sup>	
治疗 B	35	26.3 ± 2.6	23.8 ± 2.6 <sup>2,4)</sup>	20.8 ± 2.5 <sup>2,4)</sup>	16.4 ± 2.3 <sup>2,4)</sup>	10.2 ± 2.2 <sup>2,4)</sup>	5.8 ± 2.2 <sup>2,4)</sup>	

**2.2** 3 组患者治疗后近期疗效和远期预后间比较 与对照组相比,治疗 A, B 组的治疗总有效率和预

后良好率较高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 3 组患者的近期疗效和远期预后比较

Table 4 Comparison of short-term efficacy and long-term prognosis in three groups

组别	例数	疗效				总有效	预后		例(%)
		临床治愈	有效	显效	无效		良好	不佳	
对照	30	3(10.00)	8(26.67)	7(23.33)	12(40.00)	18(60.00)	9(30.00)	21(70.00)	
治疗 A	35	8(22.86)	12(34.29)	9(25.71)	6(17.14)	29(82.86) <sup>1)</sup>	19(54.29) <sup>1)</sup>	16(45.71)	
治疗 B	35	13(37.14)	12(34.29)	7(20.00)	3(8.57)	32(91.43) <sup>2)</sup>	23(65.71) <sup>2)</sup>	12(34.29)	

注:与对照组治疗后比较<sup>1)</sup> $P < 0.05, ^2)P < 0.01$ 。

**2.3** 3 组患者治疗前后生活能力和生活质量比较 与本组治疗前比较,3 组患者的生活能力和生活质量均有明显升高( $P < 0.05$ );治疗后与对照组相

比,治疗 A, B 组患者的生活能力和生活质量明显升高( $P < 0.05$ ),其中治疗 B 组在治疗 4 周后较治疗 A 组升高更为明显。见表 5。

表 5 3 组患者治疗前后的生活能力 IADL 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of living ability about IADL scores in three groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	1 周	2 周	4 周	8 周	12 周
对照	30	5.1 ± 1.1	6.9 ± 1.5 <sup>1)</sup>	8.5 ± 1.9 <sup>2)</sup>	10.2 ± 1.7 <sup>2)</sup>	12.8 ± 2 <sup>2)</sup>	15.1 ± 2.2 <sup>2)</sup>
治疗 A	35	5.2 ± 1.1	7.8 ± 1.6 <sup>2,3)</sup>	9.8 ± 1.9 <sup>2,4)</sup>	12.0 ± 1.6 <sup>2,4)</sup>	14.8 ± 1.5 <sup>2,4)</sup>	17.8 ± 1.7 <sup>2,4)</sup>
治疗 B	35	4.9 ± 1.2	7.9 ± 1.6 <sup>2,3)</sup>	10.9 ± 1.9 <sup>2,4)</sup>	13.1 ± 1.7 <sup>2,4)</sup>	15.9 ± 1.5 <sup>2,4)</sup>	19.6 ± 1.6 <sup>2,4)</sup>

2.4 3 组患者与健康组 MAR, 血清钙离子和 CaMK II 水平比较 与健康组对比, 3 组患者治疗前 MAR 水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组治疗

后相比, 治疗 A 组和治疗 B 组 CaMK II 和 MAR 明显降低 ( $P < 0.05$ ), 其中治疗 B 组最为明显。见表 6。

表 6 3 组患者与健康组的 MAR 和 CaMK II 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of MAR and CaMK II levels in three groups of patients and healthy control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MAR/%				CaMK II /ng·L <sup>-1</sup>			
		治疗前	1 周	2 周	4 周	治疗前	1 周	2 周	4 周
健康	50	55.2 ± 9.6	-	-	-	-	-	-	-
对照	30	76.3 ± 8.6 <sup>5)</sup>	62.3 ± 7.1 <sup>1,5)</sup>	56.0 ± 6.7 <sup>2,5)</sup>	50.0 ± 6.5 <sup>2,5)</sup>	18.2 ± 5.1 <sup>5)</sup>	15.3 ± 4.6 <sup>2,5)</sup>	12.5 ± 3.6 <sup>2,5)</sup>	9.6 ± 2.5 <sup>2,5)</sup>
治疗 A	35	75.9 ± 9.1 <sup>5)</sup>	57.2 ± 6.9 <sup>2,4,5)</sup>	50.1 ± 6.7 <sup>2,4,5)</sup>	45.8 ± 6.5 <sup>2,4,5)</sup>	17.9 ± 5.3 <sup>5)</sup>	12.8 ± 4.4 <sup>2,4,5)</sup>	10.2 ± 3.4 <sup>2,4,5)</sup>	7.8 ± 2.6 <sup>2,4,5)</sup>
治疗 B	35	76.6 ± 8.1 <sup>5)</sup>	57.5 ± 6.9 <sup>2,4,5)</sup>	49.6 ± 6.9 <sup>2,4,5)</sup>	45.6 ± 6.6 <sup>2,4,5)</sup>	18.1 ± 4.9 <sup>5)</sup>	10.5 ± 4.2 <sup>2,4,5)</sup>	8.4 ± 2.9 <sup>2,4,5)</sup>	6.8 ± 2.4 <sup>2,4,5)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; 与健康组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.01$ 。

2.5 治疗前和治疗后 CaMK II 水平预测疗效和预后的效能 ROC 曲线显示, 治疗前和治疗后 CaMK II 水平预测治疗效果 (AUC 0.807,  $P < 0.01$ ) 和远期预后 (AUC 0.946,  $P < 0.01$ ) 的效能较高, 其最佳截点分别为 17.62, 8.54 ng·L<sup>-1</sup>。

2.6 3 组患者 12 个月总生存情况比较 对照组、治疗 A 组和治疗 B 组的 12 个月死亡率分别为 26.67%, 11.43%, 5.71%, 治疗 A 组 (HR 0.369,  $P < 0.05$ ) 和治疗 B 组 (HR 0.213,  $P < 0.05$ ) 的死亡风险均明显低于对照组。

### 3 讨论

随着经济社会发展, 特别是高盐、高脂等不健康饮食习惯和环境污染等因素的影响, 我国脑血管疾病的发病率呈明显升高趋势<sup>[12]</sup>。缺血性脑卒中是导致我国人群, 有时是老年人因病致残和丧失基本生活能力的最主要病因。缺血性脑卒中不仅具有极高的近期病死率, 严重影响患者的生活质量<sup>[13]</sup>。

本研究通过对比单纯应用阿司匹林的对照组、应用通窍活血方的治疗 A 组和联合应用氟桂利嗪的治疗 B 组 3 组患者的治疗情况, 在治疗 2 周后治疗 A, B 组患者的证候积分, NIHSS 评分和梗死体积较治疗前均有明显降低, 其中治疗 B 组在治疗 4 周后较治疗 A 组更为明显。NIHSS 是评估脑卒中患者神经功能缺损和治疗效果的常用量表, 中医证候

积分是对症状严重程度进行量化的工具, 缺血半暗带的体积变化与脑部血供恢复密切相关, 治疗组, 尤其是治疗 B 组的明显改善, 提示通窍活血汤剂联合氟桂利嗪后对患者总体症状、神经缺损和脑供血恢复的改善作用最为明显。得益于上述情况的改善, 治疗 A, B 组的治疗总有效率和预后良好率均高于对照组, 而治疗 A 组和 B 组间不存在明显的差异。改善患者的生活能力和生活质量是治疗的最终目的, 通过应用通窍活血汤剂和阿司匹林以及氟桂利嗪, 治疗组患者的生活质量和生活能力在治疗初期便出现了较大幅度的提高, 在随访结束时已达到较高的水平, 其改善速度和程度明显优于对照组。

缺血缺氧以及再灌注损伤是造成缺血性脑卒中患者神经功能缺损和残疾甚至死亡的主要病理生理学基础<sup>[14]</sup>, 而神经细胞的变性和凋亡其中最主要形式<sup>[15]</sup>。脑缺血/再灌注诱导产生多种炎症细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ ), 并通过核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 活化的经典途径激活并促进 NF- $\kappa$ B 依赖性基因转录, 进而引起受体相互作用蛋白 (RIP) 激酶的活化<sup>[16]</sup>。RIP 激酶活化后通过一系列信号转导通路促进磷酸化 p50 和 p65 转位到细胞核中, 激活黏附分子 (如内皮细胞选择素) 的转录, 增强中性粒细胞的趋化作用, 促进了神经细胞的凋亡<sup>[17]</sup>。近年来多项研究显示,

再灌注还可以诱导产生活性氧簇(ROS),引起细胞膜上的钙离子通道激活,造成细胞内钙离子超载和CaMK II的高表达和活化。CaMK II能够增强NF- $\kappa$ B的活化,进而加重神经血管炎症和脑损伤<sup>[18-19]</sup>。GU等<sup>[20]</sup>的研究显示,在缺血性脑卒中模型的大鼠脑组织中检测处了CaMK II的高表达和活化(甲基化和氧化),而应用CaMK II的抑制剂甲硫氨酸亚砷还原酶(MsrA)后,CaMK II的活化程度明显下降,并有效抑制了NF- $\kappa$ B依赖性中性粒细胞的趋化作用,明显减轻了脑缺血/再灌注损伤。氟桂利嗪是一种高度脂溶性(脑内药物浓度约为血药浓度的10倍)的选择性钙拮抗剂,能够明显抑制钙离子的内流,并可以抑制脑血管痉挛、降低血小板的凝聚,减轻血液黏滞度<sup>[21]</sup>。本研究可知,脑卒中急性期患者的血清钙离子明显低于对照组(血清钙进入细胞内),CaMK II的水平明显升高;经治疗后,钙离子水平逐渐恢复,CaMK II的水平显著降低,其中,应用氟桂利嗪的治疗B组的变化最为明显。此外,治疗前和治疗后CaMK II水平预测治疗效果和远期预后的效能较高,其最佳截点分别为17.62,8.54 ng·L<sup>-1</sup>。

气虚是中老年卒中患者常见的病证,多表现为气短乏力、脉搏细沉;而血瘀是中风发生的重要机制,活血化瘀治疗是中医治疗中风病的基础<sup>[22]</sup>。气虚血瘀型患者因远期亏虚导致血脉推动无力,从而加重血瘀的症状。《医林改错》中有:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”在本研究所用通窍活血汤剂中,应用红枣健脾益气,生姜通神明、祛风邪,大葱宣扬郁遏,达到纠正气虚而治本;以川芎、赤芍活血通瘀,改善血瘀以治标,诸药合用共奏益气活血之功效,可以更好地促进气虚血瘀的转归。本方中的多种药物能够通过抗磷酸腺苷(ADP)而抑制血小板聚集<sup>[23]</sup>,降低血小板的聚集度。同时,补气活血类植物药如川芎<sup>[24]</sup>还能够抑制纤维蛋白的形成,阻断凝血酶原的激活,调节凝血系统的状态,降低凝血系统的活化程度。此外,红花<sup>[25]</sup>和生姜<sup>[26]</sup>还具有促进微小血栓溶解、改善微循环的作用,也可能是通窍活血汤改善患者血瘀的机制。

综上所述,在缺血性脑卒中患者治疗中应用通窍活血汤剂联合氟桂利嗪能够显著改善患者的神经功能损伤,提高患者的生活能力和生活质量,具有较好的预后;应用血清CaMK II水平预测缺血性脑卒中患者的治疗效果和远期预后的效能较高,其最佳截点分别为17.62,8.54 ng·L<sup>-1</sup>。

[参考文献]

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117-171.
- [2] WANG Y, ZHAO X, JIANG Y, et al. Prevalence, knowledge, and treatment of transient ischemic attacks in China [J]. *Neurology*, 2015, 84(23): 2354-2361.
- [3] HUANG Q, SONG H Q, JI X M, et al. Generalization of the right acute stroke prevention strategies in reducing in-hospital delays [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154972.
- [4] ZHANG Y, QIAO L, XU W, et al. Paeoniflorin attenuates cerebral ischemia-induced injury by regulating Ca(2+)-CaMK II/CREB signaling pathway [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): E359.
- [5] 董洪坦, 李令康, 贺立娟, 等. 缺血性中风病气虚血瘀证研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(1): 131-135.
- [6] 程南方, 谭峰. 中风病血瘀病机及早期活血化瘀治疗探讨 [J]. *中国中医急症*, 2013, 22(10): 1668-1669.
- [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] 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: 147-151.
- [9] Jiménez-Caballero P E, López-Espuela F, Portilla-Cuenca J C, et al. Evaluation of the instrumental activities of daily living following a stroke by means of the Lawton and Brody scale [J]. *Rev Neurol*, 2012, 55(6): 337-342.
- [10] Wong G K, Lam S W, Ngai K, et al. Development of a short form of Stroke-Specific Quality of Life Scale for patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335(1/2): 204-209.
- [11] Broderick J P, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 2007-2012.
- [12] JIANG B, SUN H, RU X, et al. Prevalence, Incidence, prognosis, early stroke risk, and stroke-related prognostic factors of definite or probable transient ischemic attacks in China, 2013 [J]. *Front Neurol*, 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00309.
- [13] SUN H, ZOU X, LIU L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in china [J]. *J*

- Stroke, 2013, 15(2):109-114.
- [14] ZHAN L, CHEN S, LI K, et al. Autophagosome maturation mediated by Rab7 contributes to neuroprotection of hypoxic preconditioning against global cerebral ischemia in rats[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7):e2949.
- [15] Sapkota A, Gaire B P, Cho K S, et al. Eupatilin exerts neuroprotective effects in mice with transient focal cerebral ischemia by reducing microglial activation[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0171479.
- [16] SHI P, SUN L L, Lee Y S, et al. Electroacupuncture regulates the stress-injury-repair chain of events after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(6):925-930.
- [17] Cheon S Y, Kim S Y, Kam E H, et al. Isoflurane preconditioning inhibits the effects of tissue-type plasminogen activator on brain endothelial cell in an *in vitro* model of ischemic stroke[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(5):425-433.
- [18] Ahmed M E, DONG Y, LU Y, et al. Beneficial effects of a CaMK II  $\alpha$  inhibitor tatCN21 peptide in global cerebral ischemia[J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(1):42-51.
- [19] WANG M, QI D S, ZHOU C, et al. Ischemic preconditioning protects the brain against injury *via* inhibiting CaMK II -nNOS signaling pathway[J]. Brain Res, 2016, 16(2):140-149.
- [20] GU S X, Blokhin I O, Wilson K M, et al. Protein methionine oxidation augments reperfusion injury in acute ischemic stroke [J]. JCI Insight, 2016, 1(7):e204.
- [21] Muthuraman A, Ramesh M, Chauhan A. Mitochondrial dependent apoptosis; ameliorative effect of flunarizine on ischemia-reperfusion of celiac artery-induced gastric lesions in the rat [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(8):2244-2251.
- [22] 陆跃, 姚晓泉, 常佳慧, 等. 张仲景脑中风治略思想探究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3):1197-1200.
- [23] 孟燕芝, 王志龙, 苏骏成, 等. 58 种活血化瘀类复方中成药抗血小板聚集活性评价揭示的方剂配伍规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24):187-193.
- [24] DANG X, MIAO J J, CHEN A Q, et al. The antithrombotic effect of RSNK in blood-stasis model rats [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 17(3):266-272.
- [25] YAO D, WANG Z, MIAO L, et al. Effects of extracts and isolated compounds from safflower on some index of promoting blood circulation and regulating menstruation [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 191(2):264-272.
- [26] Park J H, Park G M, Kim J K. Zerumbone, sesquiterpene photochemical from ginger, inhibits angiogenesis[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2015, 19(4):335-340.

[责任编辑 张丰丰]