

补肾健髓汤对脊髓损伤康复的影响

赵晶¹, 周厚勤^{2*}, 李彦杰¹

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 郑州大学第三附属医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**探讨补肾健髓汤干预脊髓损伤(SCI)康复的疗效及对微循环炎症反应的影响。**方法:**64例SCI患者采用随机化分层开放试验方法分为对照组和观察组各32例。对照组采用膀胱功能训练、排便训练等康复训练;中枢性疼痛者,口服盐酸氟西汀胶囊,20 mg/次,1次/d和盐酸哌替啶片,50~100 mg/次,根据情况每天给予2~3次;并给予电针治疗。观察组,在对照组基础上采用补肾健髓汤治疗。两组疗程均为8周。进行下尿路症候群(LUTS)评分,进行国际SCI肠功能扩展数据集评估;采用McGill疼痛问卷(SF-MPQ)评估疼痛;检测血栓素A₂(TXA₂)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1),治疗前后各评价1次。**结果:**①神经性膀胱疗效 治疗后观察组LUTS评分低于对照组($P < 0.01$);经有序资料卡方检验,观察组排尿功能障碍的改善优于对照组($P < 0.05$);②神经源性肠道功能障碍疗效 治疗后观察组腹胀、便秘、药物依赖患者少于对照组($P < 0.01$),排便时间短于对照组($P < 0.01$);③疼痛疗效 治疗后观察组PRI, VAS和PPI评分及总分均低于对照组($P < 0.01$);④微循环炎症反应影响 治疗后观察组TXA₂, ET-1和ICAM-1水平低于对照组,NO水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在常规康复治疗的基础上,补肾健髓汤能促进脊髓损伤患者神经性膀胱和肠道功能障碍的康复,减轻中枢性疼痛,其作用机制可能与改善微循环,抑制炎症反应有关。

[关键词] 脊髓损伤; 补肾健髓汤; 康复; 微循环; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0213-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230213

Influence of Bushen Jiansui Decoction on Treating Spinal Cord Injury During Recovery Period

ZHAO Jing¹, ZHOU Hou-qin^{2*}, LI Yan-jie¹

(1. Hennan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;
2. The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative efficacy of Bushen Jiansui decoction in treating recovery of spinal cord injury (SCI) and the influence on inflammatory response of microcirculation. **Method:** Sixty-four patients with SCI were divided into control group (32 cases) and observation group (32 cases) using stratified blocked randomization. Patients in control group received rehabilitation training such as bladder functional training and toilet training, and patients with central pain took 20 mg tofluoxetine capsules orally once daily and 50 mg pethidine hydrochloride tablets 2 to 3 times daily according to their conditions. Patients in control group also received electroacupuncture treatment. Based on the treatment of control group, patients in observation group added Bushen Jiansui decoction. Patients in two groups received 8-week course of treatment. Lower urinary tract symptoms (LUTS) was graded. Extend dataset of bowel function of international SIC was evaluated. And pain was evaluated by short-form of McGill pain questionnaire (SF-MPQ). Thromboxane A₂ (TXA₂), plasma endothelin-1 (ET-1), serous nitric oxide (NO) and intercellular adhesion molecule were detected before and after the treatment. **Result:** ① Neuropathic bladder curative effect: LUTS scores in observation group were inferior to that in control

[收稿日期] 20140728(195)

[第一作者] 赵晶, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合康复的临床及科教研究, Tel: 15039094768, E-mail: 155142390@qq.com

[通讯作者] *周厚勤, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合康复临床及科教研究, Tel: 15039094768, E-mail: 154438938@qq.com

group after the treatment ($P < 0.01$). The improvement of voiding dysfunction in observation group was superior to that in control group via Chi-square test order information ($P < 0.05$). ② Neurogenic bowel dysfunction curative effect: the number of patients with abdominal distension, constipation, drug dependence in observation group was less than those in control group after the treatment ($P < 0.01$). Besides, defecation time in observation group was shorter than that in control group ($P < 0.01$). ③ Pain curative effect: PRI, VAS, PPI and total scores in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). ④ Microcirculation inflammatory effect: Levels of TXA₂, ET-1 and ICAM-1 in observation group were lower than those in control group, while the NO level in observation group was higher than that in control group after the treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on routine rehabilitation therapy, adopting Bushen Jiansui decoction can promote neuropathic bladder and bowel dysfunction recovery, reduce central pain with spinal cord injury patients. Its action mechanism may be related to improving microcirculation and inhibiting inflammatory reaction.

[Key words] spinal cord injury; Bushen Jiansui decoction; recovery; microcirculation; inflammatory reaction

脊髓损伤 (SCI) 分为原发性损伤和继发性损伤,原发性损伤大多是挫伤、压迫或者牵拉造成的损伤,所以仍有部分脊髓是完好的,这就给神经功能恢复提供了可能;脊髓损伤后继发性出血、水肿、微循环障碍、局部组织自由基改变等,其产生的损伤远远大于原发性损伤,这就提示了早期积极开展有效治疗措施的重要性和必要性^[1]。现代医学早期给予大剂量皮质激素以改善脊髓血流量,减少局部水肿;有异物持续压迫者则以手术解除压迫重建脊柱的稳定;中晚期则以康复训练为主,也采用神经组织移植和神经营养因子治疗^[2]。但现代医学对 SCI 治疗仍处于探索阶段,由于脊髓损伤病理机制复杂,以上单纯的西医治疗措施作用均有限,SCI 仍出现一系列的并发症,如大、小便失禁、中枢性疼痛等,严重困扰着临床,妨碍着患者的康复。

近年来中药治疗脊髓损伤已成为国内外研究新热点,如电刺激疗法在一定程度上能改善脊髓损伤患者的神经源性肠道功能障碍;针灸对 SCI 后神经源性膀胱有显著的疗效;中药能有效干预脊髓继发性损伤,改善轴突生长微循环,干预 Nogo-NgR 信号通路,抑制 Nogo 蛋白表达,促进脊髓修复,等等^[3]。笔者在常规康复及电针治疗的基础上以自拟补肾健髓汤进行干预,对 SCI 康复起到了良好的疗效。本研究笔者从大、小便障碍及中枢性疼痛的改善情况、微循环炎症反应的影响方面探讨了补肾健髓汤的疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组共 64 例患者,其中 40 例来自河南省中医院,24 例来自郑州大学第三附属医院 2011 年 8 月至 2014 年 3 月康复科。采用区组随机

化分层开放试验方法将所有患者分为观察组和对照组各 32 例。观察组中男性 22 例,女性 10 例;年龄 21 ~ 70 岁,平均 (49.3 ± 14.2) 岁;完全性损伤 19 例,不完全性损伤 13 例;病程 14 ~ 45 d,平均 (24.5 ± 8.1) d;颈脊髓损伤 7 例,胸脊髓损伤 12 例,腰脊髓损伤 13 例。对照组中男性 24 例,女性 8 例;年龄 24 ~ 68 岁,平均 (52.5 ± 13.4) 岁;完全性损伤 17 例,不完全性损伤 15 例;病程 16 ~ 49 d,平均 (22.7 ± 6.9) d;颈脊髓损伤 8 例,胸脊髓损伤 13 例,腰脊髓损伤 11 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 脊髓损伤参照美国脊髓损伤学会 (ASIA) 制订的标准制定^[4];中枢神经源性膀胱的诊断标准参照“亚洲神经源性膀胱诊断治疗指南”^[5];神经源性肠道功能障碍包括便秘或者大便失禁或者腹胀或者腹痛^[5];中枢性疼痛临床表现为损伤平面以下呈扩散性感觉异常性疼痛,疼痛性质多表现为烧灼痛、针刺痛、麻木或跳动痛,多呈自发性^[6]。

1.3 自拟纳入标准 ①符合 SCI 的诊断标准;②病人意识清醒,不伴有失语、智能障碍,能理解并配合临床治疗;③疾病处于康复期;④年龄 18 ~ 70 岁者;⑤出现大、小便障碍和中枢性疼痛者;⑥取得患者及家属的知情同意。

1.4 排除标准 ①合并严重的心、脑、肝、肾等系统疾病,或精神障碍患者;②合并有肠道器质性病变;③皮肤有感染、溃疡者,有晕针史者或对针灸排斥者;④妊娠或哺乳期患者;⑤由于尿道或下消化器质性梗阻、肿瘤引起的二便障碍;⑥ ASIA 评分级为 E 级者。

1.5 治疗方法 对照组给予康复训练,针对大、小

便障碍采用膀胱和直肠功能训练及电针治疗。①膀胱功能训练,利用刺激逼尿肌排尿反射的触发点来促使排尿,分别采用膀胱刺激法和挤压排尿法,并进行间歇性导尿,建立定时定量饮水制度;建立定时排尿制度。具体方法参见《康复医学》^[7]。②排便训练,每日清晨空腹饮温开水约 500 mL,也可饮菜汤、果汁等,以保持肠道、粪便的水分;多吃有渣、富含纤维素或易产气食物;每日清晨饮水后 30 min 给患者做腹部按摩,通过皮肤-直肠反射,促进感觉反馈传入和传出,增强肠道活动;肛门牵张技术:食指或中指戴指套,涂润滑油,缓缓插入肛门,把直肠壁向肛门一侧缓慢持续地牵拉;以蹲位或坐位排便。③中枢性疼痛,采用盐酸氟西汀胶囊口服(苏州俞氏药业有限公司,国药准字 H20093454),20 mg/次,1次/d;口服盐酸哌替啶片(青海制药厂有限公司,国药准字 H63020017),50~100 mg/次,根据情况每天给予 2~3 次。④电针治疗 选择八髎、三阴交、中极、膀胱俞、关元、水道、T₁₂-L₂ 夹脊穴,中枢性疼痛则取督脉上分别取脊髓损伤部位上端上一椎及其下端下一椎的椎间隙作为主穴。方法:根据不同穴位给予不同针法,得气后行平补平泻手法,然后接通电针治疗仪,采用疏密波,强度以患者刚刚出现针下麻刺感为度,时间每次 30 min。每周治疗 5 d,休息 2 d 后进行下 1 个疗程,共 8 个疗程。观察组在对照组干预的基础上采用补肾健髓汤,药物组成:熟地黄 20 g,当归 10 g,红花 6 g,桃仁 10 g,丹参 15 g,三七粉(冲服)6 g,川芎 10 g,人参 10 g,黄芪 30 g,桂枝 6 g,淫羊藿 10 g,紫河车粉(冲服)6 g,枸杞子 15 g;随证加减,小便不通者加木通、泽泻各 10 g;大便不通者加大黄、厚朴各 10 g;中枢性疼痛者加乳香、没药、延胡索各 10 g。1 剂/d,水煎 2 次,取药液约 400 mL,分早晚 2 次服用。两组疗程均 8 周。

1.6 观察指标 ①下尿路症候群(LUTS)评分^[5]:最高分数 32 分,分值越高,症状越重,治疗前后各评价 1 次;②国际 SCI 肠功能扩展数据集^[8]:包括便意、排便方法和肠道管理方式,排便时间和频率和药物等。治疗前后各评价 1 次。③疼痛:采用 McGill 疼痛问卷(SF-MPQ),包括疼痛分级指数(PRI),视觉疼痛评分(VAS)和现在疼痛状况(PPI)三方面^[9]。④采用放免法检测血栓素 A₂(TXA₂)和血浆内皮素-1(ET-1),改良硝酸盐还原法测定血清一氧化氮(NO),采用酶联免疫吸附剂测定细胞间黏附分子-1(ICAM-1)。试剂盒由南京建设生物科技公司提供,批号 2013120504。

1.7 疗效标准 排尿功能障碍疗效标准^[6]:痊愈:排尿功能正常,残余尿量小于 100 mL,排小便时较为顺畅,几乎不影响生活和工作;显效:排尿功能恢复但不完全,残余尿量大于 100 mL;好转:排尿功能部分恢复,残余尿量大于 200 mL;无效:治疗后排尿功能无明显变化,仍需留置导尿管。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组排尿功能障碍疗效比较 采用有序资料卡方检验,观察组排尿功能障碍的改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组排尿功能障碍疗效比较

组别	痊愈	显效	有效	无效
对照	8	11	6	7
观察	11	15	5	1

2.2 两组治疗前后国际 SCI 肠功能指标比较 治疗后两组腹胀、便秘、药物依赖例数患者均比治疗前减少,观察组少于对照组($P < 0.01$),两组治疗后排便时间均比治疗前缩短,观察排便时间短于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后国际 SCI 肠功能指标比较($n = 32$)

组别	时间	腹胀 /例	便秘 /例	药物依赖 /例	排便/min ($\bar{x} \pm s$)
对照	治疗前	28	29	28	28.5 ± 6.5
	治疗后	12 ¹⁾	11 ¹⁾	16 ¹⁾	22.9 ± 6.7 ¹⁾
观察	治疗前	30	30	29	29.2 ± 7.1
	治疗后	2 ^{1,2)}	2 ^{1,2)}	4 ^{1,2)}	17.1 ± 5.0 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

2.3 两组治疗前后 SF-MPQ 评分比较 治疗后两组 PRI, VAS 和 PPI 评分及总分均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组 PRI, VAS 和 PPI 评分及总分均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后 LUTS 评分比较 治疗后两组 LUTS 评分较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组 LUTS 评分低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组治疗前后 TXA₂, ET-1, NO 和 ICAM-1 水平比较 治疗后两组血清 TXA₂, ET-1 和 ICAM-1 水平均较治疗前下降,NO 水平较治疗前升高($P < 0.01$),治疗后观察组 TXA₂, ET-1 和 ICAM-1 水平低于对照组,NO 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组治疗前后 SF-MPQ 及 LUTS 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

分

组别	时间	PRI	VAS	PPI	总分	LUTS
对照	治疗前	24.5 ± 2.8	6.3 ± 0.8	2.5 ± 0.6	33.4 ± 4.6	25.4 ± 4.1
	治疗后	9.2 ± 2.2 ¹⁾	2.9 ± 0.5 ¹⁾	1.4 ± 0.5 ¹⁾	13.1 ± 2.5 ¹⁾	8.5 ± 2.2 ¹⁾
观察	治疗前	25.1 ± 2.6	6.4 ± 0.8	2.6 ± 0.5	33.7 ± 4.4	26.2 ± 4.5
	治疗后	6.1 ± 1.5 ^{1,2)}	1.6 ± 0.4 ^{1,2)}	0.7 ± 0.4 ^{1,2)}	8.4 ± 2.1 ^{1,2)}	5.8 ± 1.8 ^{1,2)}

表 4 两组治疗前后 TXA₂, ET-1, NO 和 ICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

组别	时间	TXA ₂ /ng·L ⁻¹	ET-1/ng·L ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹	ICAM-1/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	88.5 ± 10.7	86.2 ± 11.3	47.2 ± 6.5	70.5 ± 10.6
	治疗后	77.2 ± 8.4 ¹⁾	75.6 ± 8.9 ¹⁾	55.9 ± 6.2 ¹⁾	58.2 ± 8.9 ¹⁾
观察	治疗前	90.4 ± 10.3	88.1 ± 10.7	45.8 ± 5.8	72.3 ± 11.5
	治疗后	66.2 ± 7.8 ^{1,2)}	64.6 ± 7.5 ^{1,2)}	63.8 ± 7.0 ^{1,2)}	45.4 ± 8.7 ^{1,2)}

3 讨论

根据 SCI 不同的临床表现可归为“痿证”、“癱闭”、“便秘”等病证范畴。《难经》云：“督脉者，起于下极，并于脊里，上于风府，入属于脑”。机体脊髓损伤后，瘀血阻滞督脉，引起经行不畅，脏腑经络缺乏濡养，气血失调，致使筋骨失养，肢体失用残生萎痹；脏腑气血不气化失司，致二便功能出现障碍则为成癱闭、便秘等；脊髓损伤后、督脉受损，经气不利，脉络瘀阻，不通则痛^[2]。可见气乱血逆，瘀阻经络是 SCI 的病机关键，病位在督脉，治疗上应采用补肾、益气、化痰、通络之法。

针刺能夹脊穴能调节植物神经，调节脏腑功能。针刺脊髓损伤上下督脉能激活了脑在各级水平上与内源性痛觉调制系统有关的结构和中枢神经递质从而产生镇痛效应^[7]。

补肾健髓汤中以熟地黄、紫河车、枸杞子补肾益精，益气养血，当归补血活血，红花、桃仁、丹参、三七活血化瘀，川芎活血行气止痛，人参、黄芪益气补气，桂枝温通经络，淫羊藿补肾助阳；木通、泽泻利小便，大黄、厚朴通腑化浊，乳香、没药、延胡索活血止痛，全方共奏补肾填精，益气助阳，活血通络之功。本研究显示治疗后观察组 LUTS 评分低于对照组，排尿功能障碍的改善优于对照组，提示补肾健髓汤改善了 SCI 神经源性膀胱症状，促进了排尿功能的恢复。治疗后观察组腹胀、便秘、药物依赖例数患者及排便时间均少于对照组，提示了补肾健髓汤改善了 SCI 神经源性肠道功能障碍。治疗后观察组 PRI, VAS 和 PPI 评分及总分均低于对照组，提示了补肾健髓汤对 SCI 的中枢性疼痛起到了较好的镇痛效应。

如前所述 SCI 的发病机制复杂，其中微循环障碍及相关炎性反应在继发性损伤中起重要的作用。高水平的 TXA₂ 是导致血管痉挛的重要介质，并能

加速血小板黏附、聚集，从而促进血栓的形成；ET-1 会导致脊髓微血管闭塞和痉挛，且具有神经毒作用，而 NO 则具有舒张血管功能。ICAM-1 大量的炎症介质激活后，细胞表面黏附分子数量和功能明显上调，造成白细胞和内皮细胞大量牢固黏附，白细胞聚集阻塞微血管^[10]。本研究显示治疗后观察组 TXA₂, ET-1 和 ICAM-1 水平低于对照组，NO 水平高于对照组，提示了补肾健髓汤能调节 SCI 患者微循环，抑制炎症反应，从而有利于神经功能的恢复。

【参考文献】

[1] 高永良. 脊髓损伤的药物疗法进展[J]. 浙江创伤外科, 2013, 18(1): 141.

[2] 朱凯, 伍光辉, 罗红叶. 脊髓损伤的中西医治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(2): 154.

[3] 杨俊锋, 顾晓林, 王建伟. 中医药治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1431.

[4] 关骅, 陈学明. 脊髓损伤 ASIA 神经功能分类标准(2000 年修订)[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2001, 11(3): 164.

[5] 廖利民. 神经源性膀胱诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 3.

[6] 陈增, 洗庆林, 刘晓艳, 等. 电针督脉经穴治疗脊髓损伤后中枢性疼痛临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(1): 150.

[7] 南登崑. 康复医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 257.

[8] 郑樱, 周红俊, 李建军, 等. 国际脊髓损伤肠功能扩展数据集[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(2): 191.

[9] 赵英. 疼痛的测量和评估[J]. 中国临床康复, 2002, 6(10): 2347.

[责任编辑 何希荣]