

脑梗通汤联合舒血宁注射液治疗 脑梗死恢复期偏瘫44例

胡科, 张保朝, 贾东佩*

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**观察脑梗通汤联合舒血宁注射液治疗脑梗死恢复期的临床疗效及对白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-10(IL-10), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。**方法:**采用随机按数字表法将88例脑梗死患者分为对照组和观察组各44例。两组均给予常规治疗, 对照组采用舒血宁注射液静脉输注, 1次/d; 观察在对照组基础上内服脑梗通汤; 两组疗程均为4周。比较两组治疗前后巴塞尔(Barthel)指数(BI), 傅格梅尔氏(Fugl-Meyer)评分(FMMS), 残障率、脑卒中量表(CSS)及改良阿什沃思(Ashworth)评分, 检测两组治疗前后血清IL-6, IL-10, TNF- α , MMP-9水平。**结果:**经Ridit分析, 观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$); 观察BI, 上下肢FMMS评分高于对照($P < 0.01$); 治疗后对照组残障率为25.12%, 观察组为15.39%, 差异无统计学意义; 治疗后观察组CSS评分和改良Ashworth评分均低于对照组($P < 0.01$); 观察组治疗后血清IL-6, IL-10, TNF- α 和MMP-9水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**脑梗通汤联合舒血宁注射液能改善脑梗死恢复期偏瘫患者的日常生活能力, 提高肢体运动能力和降低肌张力, 改善神经功能缺损, 其作用机制可能与其抑制炎症反应及下调基质金属蛋白酶-9密切相关。

[关键词] 脑梗通汤; 舒血宁注射液; 偏瘫; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0154-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190154

Naogengtong Decoction Combined with Shuxuening Injection in Treatment of 44 Cases with Hemiplegia in Recovery Stage of Cerebral Infarction HU Ke, ZHANG Bao-chao, JIA Dong-pei* (Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic efficacy of Naogengtong decoction combined with Shuxuening injection on hemiplegia in recovery stage of cerebral infarction and its impact on interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF- α), matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9). **Method:** Eighty-eight patients of cerebral infarction were randomly divided into control group and observation group of 44 patients each by random number table. Both groups received conventional treatment. In control group, patients received Shuxuening injection (*iv gtt* and *qd*). The patients in observation group were also treated with Naogengtong decoction (1 dose/d and *bid*) by oral administration based on the treatment of control group. Course of treatment were 4 weeks for both groups. Barthel Index (BI), Fugl-Meyer score (FMMS), disability rate, CSS score, and improved Ashworth score were compared between two groups. IL-6, IL-10, TNF- α , and MMP-9 in serum were detected and compared between two groups. **Result:** The clinical efficacy in observation group was superior to that of control group by ridit analysis ($P < 0.05$). The BI and FMMS score of upper and lower limbs in the observation group were higher than those of control group ($P < 0.01$). After treatment, the disability rate in control group and observation group was 25.12% and 15.39% respectively, which showed no statistical significance. After treatment, CSS scores and improvement Ashworth scores in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). IL-6, IL-10, TNF- α and MMP-9 levels in observation group were lower than those in control group

[收稿日期] 20150120(116)

[基金项目] 河南省自然科学基金项目(0511041900)

[第一作者] 胡科, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗神经内科疾病的临床工作, Tel:13949387694, E-mail:huke07@aliyun.com

[通讯作者] *贾东佩, 副主任医师, 从事中西医结合治疗神经内科疾病的临床工作, Tel:13703775612, E-mail:515238612@qq.com

($P < 0.01$). **Conclusion:** Naogengtong decoction combined with Shuxuening injection can improve activity of daily living, FMMS score, muscular tension, and neurologic impairment in patients with hemiplegia in recovery stage of cerebral infarction, and its mechanism may be related with inhibiting the inflammatory response and down-regulating the level of MMP-9.

[**Key words**] Naogengtong decoction; Shuxuening injection; hemiplegia; interleukin-6; interleukin-10; tumor necrosis factor- α ; matrix metalloproteinase-9

脑梗死常见于中老年人,其发病率、致残率均甚高^[1]。目前虽然临床治疗方法较多,但病死率和致残率仍居高不下。其中一个重要原因是未能把握好该病的另一个发病特点,即该病发病和病情发展迅速,因此在临床治疗过程中如何协调脑梗死治疗的近期及远期疗效是核心内容。笔者在治疗该病过程中,采用汤药和注射液结合治疗,从多视角、多层次和多方法进行研究和治疗,既能控制好患者近期的病情风险,又能着远于长期的药效康复,为临床提高疗效提供参考。

脑梗死病机特点为气虚血瘀,如《灵枢》云:“虚邪偏客于身,其入深,内居荣卫,荣卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯。”脑梗通汤是笔者科室治疗脑梗死恢复期的临床验方,具有益气补血、活血祛瘀、通络解痉之功效。而舒血宁注射液为银杏叶提取物,具有扩张血管,改善脑循环功能,主要用于急性期脑梗死的临床治疗,能够更好地稳定近期的病情变化。笔者采用脑梗通汤联合舒血宁注射液治疗脑梗死恢复期偏瘫,取得良好的疗效。研究显示白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-10(IL-10),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)参与了脑梗死的发生发展过程,其血清水平对脑梗死患者的病情及预后的评估有一定价值^[2]。本研究旨在观察脑梗通汤联合舒血宁注射液对脑梗死恢复期偏瘫的作用及对血液流变学和血清IL-6,IL-10,TNF- α ,MMP-9的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 108例符合研究条件的患者均来自于2012年5月—2014年7月河南省南阳市中心医院神经康复科。患者在治疗中脱落12例,中途退出6例,2例突发脏器功能衰竭,最后完成研究病例88例。采用随机按数字表法分为观察组和对照组各44例。观察组男性24例,女性20例;年龄57~73岁,平均(63.4±7.8)岁;病程2周~3个月,平均(31.6±12.5)d;巴塞尔(Barthel)指数(55.86±17.71);上肢Fugl-Meyer(Fugl-Meyer)(35.22±16.25)分,下肢Fugl-Meyer(20.90±8.85)分;左侧

偏瘫20例,右侧偏瘫24例。对照组男性25例,女性19例;年龄55~74岁,平均(64.9±7.2)岁;病程3周~3个月,平均(32.5±13.2)d;Barthel指数(56.21±16.69);上肢Fugl-Meyer(34.61±13.30)分,下肢Fugl-Meyer(21.17±8.04)分;左侧偏瘫19例,右侧偏瘫25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

1.2.1 西医诊断标准 参照1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》中“动脉粥样硬化性血栓性脑梗死”标准制定^[3],并经头颅CT或核磁共振成像(MRI)检查确诊。

1.2.2 气虚血瘀证诊断标准 参照中华中医药学会2008年颁布的中医内科常见病诊疗指南中医病证部分^[4]。

1.3 纳入标准 ①符合动脉粥样硬化血栓性脑梗死诊断标准;②有肢体瘫痪者,且辨证为气虚血瘀证者;③年龄≤75岁;④病程在2周~3个月;⑤意识清醒者,能够配合本方案治疗;⑥签署知情同意书,此研究方案通过医院医学伦理委员会审批。

1.4 排除标准 ①CT或MRI检查颅内出血者;②正在参加其他药物临床试验者;③存在其他血栓及凝血性疾病;④伴有心、肝、肾、肿瘤、造血及免疫系统等疾病者;⑤精神病患者;⑥近半年内接受过外科手术治疗者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗均参照《中国脑血管病防治指南》^[5]中相关原则给予常规治疗,包括给予吸氧、纠正血糖、控制血压和水电解质紊乱,必要时防治感染、口服阿司匹林肠溶片等基础治疗,并针对个体进行早期康复训练。

对照组采用舒血宁注射液(石家庄神威药业,国药准字Z13020795),20mg用5%葡萄糖注射液250mL稀释,静脉滴注,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上采用脑梗通汤内服,药物组成:红参10g,桂枝12g,天麻15g,黄芪30g,银杏叶15g,丹参20g,地龙10g,川芎10g,水蛭3g,僵蚕15g,鸡

血藤 20 g, 伸筋草 20 g, 木瓜 20 g, 白芍 20 g, 甘草 6 g。1 剂/d, 常规水煎分 2 次内服。两组疗程均为 4 周。

1.6 观察指标 ①患侧肢体运动功能评分, 选用 Fugl-Meyer 运动量表 (FMMS)^[6] 评定, 上肢最高分 66 分, 下肢最高分 34 分, 得分越高表示运动功能越好; ②日常生活活动能力 (ADL), 采用 Barthel 指数 (BI)^[7] 进行评定, 总分为 100 分; ③残障评价^[8], 按照 BI 得分将 ADL 分为残疾 (BI < 75 分) 和基本独立 (BI ≥ 75 分) 两种情况, 比较治疗前后两组的残疾率; ④神经功能缺损评价, 采用脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表 (CSS)^[7] 评定, 最高分 45 分, 最低分 0 分, 得分越高表示, 神经受损害越重; ⑤肢体痉挛程度评价, 采用改良 Ashworth 痉挛评定量表, 共 5 级 (0~4 分), 得分高表示肌张力高^[9]; ⑥检测治疗前后患者血清 IL-6, IL-10, TNF-α, MMP-9 水平。

1.7 疗效标准 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[7] 评定。①显效: Brunnstrom 分期提高 IV 级或 IV 级以上, 生活基本自理。②有效: Brunnstrom 分期提高 II 级, 生活不能完全自理。③无效: 临床症状无改变, Brunnstrom 分期仍为 I 级。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 等级资料采用 Ridit 检验, 以 *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 经 Ridit 分析, 观察组疗效优于对照组, 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic efficacy between both groups

组别	显效/例	有效/例	无变化/例
对照	12	24	8
观察	23	17	4

表 4 两组治疗前后血清 IL-6, IL-10, TNF-α 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 4 Comparison of serum levels of IL-6, IL-10, TNF-α, and MMP-9 for both groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	时间	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹	MMP-9/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	53.44 ± 4.57	134.17 ± 12.61	57.92 ± 5.96	350.22 ± 105.66
	治疗后	28.72 ± 2.28 ¹⁾	66.56 ± 6.05 ¹⁾	44.09 ± 4.26 ¹⁾	203.94 ± 46.62 ¹⁾
观察	治疗前	54.12 ± 4.22	134.40 ± 12.89	58.02 ± 6.50	349.16 ± 106.41
	治疗后	19.9 ± 2.16 ^{1,2)}	53.18 ± 5.71 ^{1,2)}	29.03 ± 3.15 ^{1,2)}	171.72 ± 44.34 ^{1,2)}

3 讨论

脑梗死是临床常见病与多发病, 目前脑梗死的

2.2 两组治疗前后 BI, FMMS 评分比较 与治疗前相比较, 两组治疗后 BI, 上下肢 FMMS 评分均有上升 (*P* < 0.01), 观察组 BI, 上下肢 FMMS 评分高于对照组 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组治疗前后 BI 和 FMMS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$) 分
Table 2 Comparison of BI and FMMS score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 44$) score

组别	时间	BI	上肢 FMMS	下肢 FMMS
对照	治疗前	56.21 ± 26.69	34.61 ± 13.30	21.17 ± 8.04
	治疗后	64.17 ± 27.43 ¹⁾	44.72 ± 14.56 ¹⁾	25.22 ± 8.65 ¹⁾
观察	治疗前	55.86 ± 17.71	35.22 ± 16.25	20.90 ± 8.85
	治疗后	74.22 ± 27.99 ^{1,2)}	52.19 ± 15.76 ^{1,2)}	29.77 ± 9.81 ^{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 两组治疗后残障率比较 治疗后对照组残障率为 25.12%, 观察组为 15.39%, 两组比较差异无统计学意义。

2.4 两组治疗前后 CSS 评分和改良 Ashworth 评分比较 治疗后两组 CSS 评分和改良 Ashworth 评分均明显下降 (*P* < 0.01), 观察组均低于对照组 (*P* < 0.01), 见表 3。

表 3 两组治疗前后 CSS 和 Ashworth 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$) 分
Table 3 Comparison of scores of CSS and Ashworth between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 44$) score

组别	时间	CSS	Ashworth
对照	治疗前	15.22 ± 10.72	3.69 ± 1.10
	治疗后	11.27 ± 9.57 ¹⁾	2.72 ± 0.66 ¹⁾
观察	治疗前	15.44 ± 11.65	3.75 ± 1.21
	治疗后	7.78 ± 7.29 ^{1,2)}	2.04 ± 0.52 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前后血清 IL-6, IL-10, TNF-α 和 MMP-9 水平比较 治疗后两组血清 IL-6, IL-10, TNF-α 和 MMP-9 水平均较治疗前明显降低 (*P* < 0.01), 观察组低于对照组 (*P* < 0.01), 见表 4。

救治率虽然明显提高, 但大部分患者遗留严重的后遗症, 尤其是脑梗死后所致的偏瘫、偏身感觉障碍及

失语等神经功能障碍,已经严重影响很多患者的生活质量。因此,如何改善脑梗死后的神经功能障碍,对恢复期的患者积极干预,减少致残率,提高患者的生活质量是当前临床对脑梗死研究的重要问题。

脑梗通汤是本科室用于治疗脑梗死恢复期神经功能障碍的经验方。方中重用黄芪大补气升阳,使气旺则血行,红参益气摄血,助补气的同时使祛邪不伤正;黄芪大补肺脾之气,与活血通络药物合用具有推陈出新之功效;川芎、丹参、银杏叶活血祛瘀;水蛭破血逐瘀;天麻平肝熄风;鸡血藤、伸筋草、木瓜舒筋活络、活血消肿;白芍柔肝舒筋;地龙、僵蚕具熄风通络止痉;桂枝温通经脉、助阳化气;甘草调和诸药。因此,全方共奏益气活血化瘀、舒筋解痉、通络消肿之功,能改善脑组织微循环障碍及血液的黏、聚、凝等病理状态。舒血宁的有效成分是银杏叶提取物,能扩张血管、改善微循环,临床研究发现能促进急性脑梗死患者神经缺损功能的恢复^[10]。

近年研究证实,IL-6, IL-10, TNF- α 等炎性细胞因子所介导的免疫异常及炎性反应在脑梗死恢复期神经细胞的损伤、变性、凋亡过程中发挥重要作用^[2]。IL-6对中枢神经系统具有双重作用,正常表达低水平IL-6有中枢免疫介导、神经修复等生理功能,高水平IL-6则参与神经损伤^[11]。TNF- α 是一种多肽类细胞因子,可上调血管内皮细胞和白细胞上的黏附分子的表达,加速活化的淋巴细胞进入脑内,加剧脑内炎症反应及缺血性脑血管疾病病情^[11]。IL-10水平的表达与脑梗死面积、临床神经功能缺损程度评分呈正相关。脑梗死面积越大,神经功能缺损评分越高,IL-10水平越高;提示脑梗死急性期血清IL-10水平可预示梗死范围及严重程度^[2]。此外,TNF- α 表达过量还可诱导细胞分泌基质金属蛋白酶,如MMP-9^[12]。而MMP-9在血脑屏障的损伤中扮演着重要作用,可分解细胞外基质,包括血管内皮细胞的基底膜,使血脑屏障受损^[13],从而加剧脑梗死后神经功能障碍的发生发展。本研究显示益气健脑方联合治疗后IL-6, IL-10, TNF- α , MMP-9水平均低于对照组,提示了脑梗通汤联合舒血宁注射液治疗可能改善中枢神经系统血液循环、神经功能缺损,并减轻炎症反应,有利于减轻脑梗死后神经细胞损伤,促进脑神经功能恢复。

综上,脑梗通汤联合舒血宁注射液可明显改善脑梗死恢复期偏瘫患者的BI指数,FMMS评分,残

障率、神经功能缺损和降低肌张力,提高治疗显效率,其作用机制可能与其抑制患者炎症反应和下调MMP-9水平有关。

[参考文献]

- [1] 王红珊,曹毅敏,杨莹,等.紫背天葵联合复方丹参注射液治疗脑梗死的临床观察[J].中国药房,2013,2(12):1108-1110.
- [2] 江晋渝,马庆庆,宋芳,等.红花注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清IL-6、IL-10水平的影响[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(10):1350-1352.
- [3] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病的诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [4] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南中医病证部分[M].北京:中国中医药出版社,2008:56.
- [5] 饶明俐.中国脑血管病防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2005:11-13.
- [6] 南登昆,郭正成.康复医学临床指南[M].北京:科学出版社,1999:35-39.
- [7] 中华神经科学会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [8] Duncan P W, Jorgensen H S, Wade D T. Outcome measures in acute stroke trials. A systematic review and some recommendations to improve practice[J]. Stroke, 2000,31(6):1429-1431.
- [9] Bohannon R W, Smith M B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity[J]. Phys Ther,1987,67:206-207.
- [10] 张伟.舒血宁联合依达拉奉治疗急性脑梗死[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):296-298.
- [11] 王奇,方芳,冯为民,等.参麦注射液对急性脑梗死患者血液流变学,脑血流动力学及血清TNF- α ,IL-6含量的影响[J].中国中医药科技,2013,20(3):224-225.
- [12] Lee J G, Lee S H, Park D W, et al. Phosphatidic acid as a regulator of matrix metalloproteinase 29 expression via the TNF- α signaling pathway[J]. FEBS Lett,2007,581(4):787-793.
- [13] Ding Y H, Li J, Rafols J A, et al. Reduced brain edema and matrix metalloproteinase (MMP) expression by preperfusion infusion into ischemic territory in rat[J]. Neurosci Lett,2004,372(11):35-39.

[责任编辑 何希荣]