

盐酸川芎嗪注射液联合补阳还五汤对气虚血瘀证 急性脑梗死血液黏度及凝血因子的影响

唐石磊^{1*}, 高园林²

(1. 河南大学 淮河医院, 河南 开封 475000; 2. 开封市中心医院, 河南 开封 475000)

[摘要] 目的:探讨盐酸川芎嗪注射液联合补阳还五汤治疗急性脑梗死(气虚血瘀证)的疗效及作用机制。方法:110 例急性脑梗死患者随机按数字表法分成对照组和观察组各 55 例。两组均采用常规西医治疗。对照组给予阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1 次/d,和双嘧达莫片,50 mg/次,3 次/d,口服。观察组在西医常规治疗的基础上加用盐酸川芎嗪注射液和补阳还五汤,两组疗程均为 14 d。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行神经功能缺损评分;检验治疗前后血液流变学指标,*D*-二聚体(*D*-D),血小板聚集率(MPAR),血管性血友病因子(vWF),凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)。结果:观察组临床疗效总有效率为 90.91%,对照组为 76.36%,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后第 14 天观察组 NIHSS 评分低于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组 *D*-D,MPAR 和 vWF 水平均低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度和红细胞沉降率均低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后两组 PT, APTT 和 TT 均较治疗前增加($P < 0.01$),观察组增加更为明显($P < 0.05$),治疗后两组 FIB 均较治疗前下降,观察组下降更为显著($P < 0.01$)。结论:在西医常规治疗的基础上,川芎嗪注射液联合补阳还五汤用于气虚血瘀证急性脑梗死的治疗能改善患者血液流动性,促进患者神经功能的恢复,提高临床疗效。

[关键词] 急性脑梗死; 盐酸川芎嗪注射液; 补阳还五汤; 血液黏度; 凝血因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0161-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240161

Influence of Ligustrazine Hydrochloride Injection Combined Buyang Huanwu Tang to Intervention on Blood Viscosity and Coagulation Factor with Acute Cerebral Infarction Patients TANG Shi-lei^{1*}, GAO Yuan-lin² (1. Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China; 2. Central Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of ligustrazine hydrochloride injection combined with Buyang Huanwu Tang to blood viscosity and blood coagulation factor on acute cerebral infarction. **Method:** One hundred and ten patients with acute cerebral infarction were randomly divided into control group (55 cases) and observation group (55 cases) by random number table. Both groups received aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, 1 time/day, dipyridamole tablets, 50 mg/time, 3 time/day. Based on the treatment of control group, patients in observation group added ligustrazine hydrochloride injection combined with Buyang Huanwu Tang. Courses of treatment in two groups were both 14 days. Scores of neurologic impairment were graded by national institutes of health stroke scale (NIHSS). Before and after treatment, levels of blood rheology target, *D*-dimer (*D*-D), maximum platelet aggregation rate (MPAR), von Willebrand factor (vWF), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB) were detected. **Result:** Total effective rate in observation group was 90.91% higher than that in control group (76.36%), with significant difference ($P < 0.05$). At the fourteenth day after treatment, NIHSS score in the observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). Levels of *D*-D, MPAR and vWF were lower than those in control group ($P < 0.05, P < 0.01$). Levels of whole blood viscosity (high and low shearing), plasmic viscosity and erythrocyte sedimentation rate were also lower than those in control group ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with the data

[收稿日期] 20150522(177)

[基金项目] 河南省教育厅科学技术研究重点项目(14B320008)

[通讯作者] *唐石磊,主治医师,从事神经外科临床工作, Tel:13837867839, E-mail:313775275@qq.com

before treatment, levels of PT, APTT and TT in both groups increased ($P < 0.01$), and they were more obvious in observation group ($P < 0.05$). And FIB decreased in both groups compared with the data before therapy, it was more obvious in observation group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the conventional western medicine treatment, ligustrazine hydrochloride injection combined with Buyang Huanwu Tang on can improve blood fluidity with acute cerebral infarction patients, enhance the neural function recovery of patients and increase the clinical curative effect.

[Key words] acute cerebral infarction; ligustrazine hydrochloride injection; Buyang Huanwu Tang; blood viscosity; coagulation factor

急性缺血性脑卒中(脑梗死)是我国城市和农村人口第一位致残和死亡原因,积极的综合救治措施具有重要临床意义。超早期溶栓是针对缺血损伤病理生理机制中特定环节的干预,是目前最重要的恢复血流措施,使缺血但尚未坏死的脑组织(缺血半暗带)恢复灌注,重新发挥功能^[1],但多数患者就诊时已经超过规定的时间,失去了溶栓治疗的时机。对于已经超过时间的患者,目前临床主张抗血小板、抗凝、降纤等治疗,以改善脑血循环,以最大限度促进神经功能的恢复^[2]。常用药物包括阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达莫等,均能不同程度减少血栓形成,减少和预防血栓事件,减少卒中复发,在一定程度上可以改善患者预后,但其作用靶点较为单一,并可增加颅内出血的风险,导致胃肠道的副反应^[3]。

川芎嗪注射液具有抗血小板凝集和解聚、扩张小动脉、改善微循环、增加脑血流等作用,并能清除再灌注形成的自由基,可作用于脑卒中发病的不同环节,系统评价结果显示其对脑血液动力方面有明显优势和安全性^[4]。补阳还五汤具有益气活血通络之功,药理学的研究表明该方具有改善血液流变学、抗血栓形成、抗动脉粥样硬化、抗脑缺血及再灌注损伤等作用,系统评价显示用于急性缺血性脑卒中有较好的疗效^[5]。本研究探讨了川芎嗪注射液联合补阳还五汤治疗急性缺血性脑卒中(气虚血瘀证)的疗效,及对脑血液循环和凝血因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河南大学淮河医院神经外科和开封市中心医院神经内科 2011 年 10 月—2014 年 10 月收治符合研究条件的 110 例入院患者。采用随机按数字表法分成对照组和观察组各 55 例,对照组男 31 例,女 24 例。年龄 55 ~ 78 岁,平均(63.7 ± 7.2)岁;合并慢性疾病:高血压 25 例,糖尿病 17 例,冠心病 10 例,其他 3 例。观察组男 30 例,女 25 例,年龄 53 ~ 76 岁,平均(63.9 ± 7.7)岁;合并慢性疾病:高血压 23 例,糖尿病 18 例,冠心病 10

例,其他 4 例。两组患者年龄、合并慢性疾病等一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 脑梗死参照 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》标准^[6],并经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)检查确诊;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^[7]。

1.3 纳入标准 ①符合上述急性缺血性脑卒中的西医诊断标准和气虚血瘀证辨证患者;②病程在 72 h 之内;③年龄 ≤ 75 岁;④研究获得了医院伦理委员会审批,并取得患者或家属的知情同意。

1.4 排除标准 ①出血性中风或短暂性脑缺血发作;②急性缺血性脑卒中有意识障碍;③合并其他血栓及凝血性疾病;④合并急性心肌梗死、血液病、肿瘤、周围血管栓塞疾病、活动性肺结核、自身免疫疾病、严重的肝肾功能不全、出现上消化道大出血者;⑤精神病患者;⑥近半年内接受过外科手术治疗者;⑦同期服用其他中药治疗者。

1.5 治疗方法 基础治疗参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[1],包括给予脱水剂、补液及补充电解质等对症支持治疗、控制血糖、血压、调节血脂、神经保护等综合措施。对照组采用拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078),100 mg/次,1 次/d,晚餐后口服。双嘧达莫片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31022813),50 mg/次,3 次/d。观察组西医处理同对照组,加用①盐酸川芎嗪注射液(广东星昊药业有限公司,国药准字 H22025223),将 80 mL 与 500 mL 生理盐水混合后静脉滴注,1 次/d。②内服补阳还五汤,药物组成:红花 6 g,地龙 15 g,川芎、赤芍、当归、桃仁各 15 g,黄芪 50 g,1 剂/d,常规水煎煮 2 次,取药液 300 mL,早晚服用,两组疗程均为 2 周。

1.6 观察指标 ①神经功能缺损评分,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[1],分别于治疗前、

治疗后 7, 14 d 进行评价; ②血液流动性, 包括血液流变学指标, *D*-二聚体 (*D*-D), 血小板聚集率 (MPAR), 血管性血友病因子 (vWF), 治疗前后各检测 1 次; ③凝血功能, 包括凝血酶原时间 (PT), 活化部分凝血活酶时间 (APTT), 凝血酶时间 (TT) 和纤维蛋白原 (FIB), 治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《各类脑血管疾病诊断要点》^[6] 制定。基本痊愈: 神经功能缺损程度评分减少 90% ~ 100%, 病残程度评价为 0 级; 显著进步: 神经功能缺损程度评分减少 46% ~ 89%, 病残程度评价为 1 ~ 3 级; 进步: 神经功能缺损程度评分减少 18% ~ 45%; 无变化: 神经功能缺损程度评分减少或增加 < 18% 以内; 恶化: 神经功能缺损程度评分增加 ≥ 18% 以上。

$$\text{总有效率} = (\text{基本痊愈} + \text{显著进步} + \text{进步}) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.8 统计学分析 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *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 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 90.91%, 对照组为 76.36%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects in two groups

组别	基本痊愈 /例	显著进步 /例	进步 /例	无变化 /例	恶化 /例	总有效率 /%
对照	9	17	16	10	3	76.36
观察	13	22	15	4	1	90.91 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者不同时点 NIHSS 评分比较 治疗后第 7, 14 天两组患者 NIHSS 评分逐渐下降 ($P < 0.01$), 治疗后第 14 天, 观察组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 4 Comparison of blood rheology indexes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	全血黏度/mPa·s		血浆黏度 /mPa·s	红细胞沉降率 /mm·h ⁻¹
		10 s	100 s		
对照	治疗前	13.91 ± 2.49	7.38 ± 0.84	2.75 ± 0.52	35.4 ± 4.75
	治疗后	11.82 ± 1.87 ¹⁾	6.58 ± 0.69 ¹⁾	2.06 ± 0.45 ¹⁾	23.9 ± 3.17 ¹⁾
观察	治疗前	14.02 ± 2.36	7.42 ± 0.87	2.73 ± 0.48	35.9 ± 4.68
	治疗后	9.53 ± 1.72 ^{1,2)}	5.82 ± 0.60 ^{1,3)}	1.79 ± 0.41 ^{1,2)}	19.7 ± 3.59 ^{1,3)}

表 2 两组患者不同时点 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 2 Comparison of NIHSS scores in two groups at different time ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	治疗前	治疗后	
		7 d	14 d
对照	13.73 ± 4.16	10.15 ± 3.92 ¹⁾	7.15 ± 2.54 ¹⁾
观察	13.64 ± 4.07	9.87 ± 3.57 ¹⁾	6.05 ± 2.13 ^{1,2)}

注: 与前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 *D*-D, MPAR 和 vWF 变化情况比较 治疗后两组患者 *D*-D, MPAR 和 vWF 水平较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 *D*-D, MPAR 和 vWF 水平低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 *D*-D, MPAR 和 vWF 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison of *D*-D, MPAR and vWF changes in two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	<i>D</i> -D/mg·L ⁻¹	MPAR/%	vWF/%
对照	治疗前	0.89 ± 0.29	75.39 ± 9.27	172.4 ± 25.3
	治疗后	0.60 ± 0.18 ¹⁾	62.36 ± 8.05 ¹⁾	120.9 ± 18.1 ¹⁾
观察	治疗前	0.85 ± 0.27	76.41 ± 10.03	174.3 ± 29.6
	治疗后	0.46 ± 0.15 ^{1,3)}	57.68 ± 8.52 ^{1,2)}	109.6 ± 20.4 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较 治疗后两组患者全血黏度 (高切、低切)、血浆黏度和红细胞沉降率均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组上述指标均低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前后凝血功能情况比较 治疗后两组患者 PT, APTT 和 TT 均比治疗前有所增加 ($P < 0.01$), 观察组增加比对照组更为显著 ($P < 0.05$), 治疗后两组 FIB 均较治疗前下降, 观察组比对照组下降更为明显 ($P < 0.01$), 见表 5。

3 讨论

突发的脑血管闭塞, 导致下游缺血性损伤, 邻近的侧支循环减少, 以及梗死灶周围的微小血管损害,

表 5 两组患者治疗前后凝血功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 5 Comparison of blood coagulation function changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/g·L ⁻¹
对照	治疗前	8.20 ± 2.33	31.33 ± 6.39	14.42 ± 2.16	3.84 ± 0.79
	治疗后	12.55 ± 3.46	37.29 ± 7.17	16.35 ± 2.48 ¹⁾	2.71 ± 0.62 ¹⁾
观察	治疗前	8.12 ± 2.24	32.25 ± 6.15	14.18 ± 2.03	3.89 ± 0.71
	治疗后	14.63 ± 4.28 ^{1,2)}	41.61 ± 8.02 ^{1,2)}	17.76 ± 2.19 ^{1,2)}	2.31 ± 0.56 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

继发微循环障碍,均可引致严重的缺血性损伤,这是脑梗死的病变核心,也是治疗的靶点,因此改善缺血争取最大程度减轻脑组织的损伤、修复结构和恢复功能是治疗的根本目的^[8]。

中医认为脑梗死属中医中风范畴,气虚为本,痰瘀互结为标,为缺血性中风病主要病机,气虚血瘀的病理特点所医家所认可,因此临床主要常用益气化痰、活血化瘀之法^[9]。川芎嗪注射液为川芎的活性成分,临床广泛用于急性脑梗死的治疗,能降低患者血液黏度和抑制血小板形变,从而改善脑梗死患者血流变,改善神经功能缺损程度、降低致残障程度,改善预后^[10]。补阳还五汤用黄芪大补肺脾之气,气旺以促血行,祛瘀而不伤正;川芎行气活血,当归、赤芍、桃仁活血散瘀,地龙活血通络,临床用于急性脑梗死能改善脑水肿,降低血压,改善微循环,抗血小板聚集和抗血栓形成,改善神经缺损功能,提高患者日常生活能力^[11-12]。

卒中中临床试验疗效评价包括残疾、残障、病损和病理 4 个层次。神经功能缺损能评价病损程度,是良好的终点替代指标,实用性强,对于了解病情严重程度和推测预后较好。血流动力学属于病理水平无创疗效指标,作为次要指标可以反映干预措施的作用机制^[4]。本研究选择了 NIHSS,血液流动性、凝血功能等指标,探讨了川芎嗪注射液联合补阳还五汤治疗的急性脑梗死的疗效与机制。

研究结果显示,治疗后观察组在第 14 天 NIHSS 评分低于对照组,观察组临床疗效总有效率为 90.91%,优于对照组的 76.36%,提示了川芎嗪注射液联合补阳还五汤的使用改善了患者神经缺损功能,有利于患者的康复。

研究还显示治疗后观察组 D-D,MPAR,vWF 和 FIB 水平低于对照组,观察组全血黏度(高、低切)、血浆黏度和红细胞沉降率的改善优于对照组,观察组 PT,APTT 和 TT 增加较对照组明显,这些结果均表明川芎嗪注射液联合补阳还五汤的使用能减轻

血液黏度,抑制血小板聚集,具有抗凝、降纤功能,从而抑制了血栓的形成,有利于改善缺血区的血供,促进神经功能恢复。

[参考文献]

[1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010)[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.

[2] 樊东升. 急性缺血性脑卒中的诊治[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2012, 4(4): 1-3.

[3] 彭斌. 急性缺血性脑卒中抗血小板药物的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(3): 138-140.

[4] 倪小佳, 刘少南, 郭新峰, 等. 川芎嗪注射液治疗脑卒中疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 325-332.

[5] 李可建. 补阳还五汤治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价研究[J]. 云南中医学院学报, 2006, 29(6): 24-28.

[6] 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.

[7] 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: 56-57.

[8] 黄如训. 良好的脑血循环是脑梗死治疗的根本[J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(8): 547-550.

[9] 刁殿军, 张增瑞. 缺血性中风病机探析[J]. 天津中医药, 2012, 29(4): 359-360.

[10] 孙红国, 于福恩, 万明花, 等. 川芎嗪对脑梗死患者血流变及血小板指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 104-106.

[11] 王恒, 施志琴, 张汉新, 等. 疏血通注射液联合补阳还五汤治疗急性脑梗死(气虚血瘀型) 56 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 194-196.

[12] 黎洪展, 吕永恒, 陈琪, 等. 加用补阳还五汤治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(12): 2408-2409.

[责任编辑 何希荣]