

通腑醒神汤对高血压脑出血微创术后 神经功能恢复的影响

牛犇*, 赵伟, 王爱平

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473009)

[摘要] **目的:**观察通腑醒神汤对高血压脑出血微创术后(痰热腑实、风痰闭阻证)神经功能的恢复作用及对白细胞介素-6(IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。**方法:**采用随机按入院前后顺序将96例高血压脑出血术后患者分为对照组和治疗组各48例。在常规治疗的基础上, 对照组采用依达拉奉注射液静脉滴注, 治疗组在对照组治疗的基础上内服通腑醒神汤内服。两组疗程均为6周。进行格拉斯哥昏迷量表(GCS), 神经功能缺损程度评价及其巴塞尔(Barthel)指数评价, 检测治疗前后血清IL-6, TNF- α , MMP-9水平。**结果:**经Ridit分析, 治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.05$); 治疗后1, 2周两组GCS评分均持续升高($P < 0.01$), 治疗组在治疗后1, 2周GCS评分均高于对照组($P < 0.01$); 治疗后治疗组Barthel指数评分高于对照组, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分低于对照组($P < 0.01$); 治疗后治疗组血清IL-6, TNF- α 和MMP-9水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**通腑醒神汤联合依达拉奉静脉滴注对高血压脑出血微创术后(痰热腑实、风痰闭阻证)神经功能的恢复疗效良好, 其作用机制可能与其抑制炎症因子反应和MMP-9相关。

[关键词] 通腑醒神汤; 依达拉奉注射液; 高血压; 脑出血术后

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0190-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016010190

Effects of Tongfu Xingshen Decoction on Recovery of Nerve Function After Minimally Invasive Surgery for Hypertensive Cerebral Hemorrhage

NIU Ben*, ZHAO Wei, WANG Ai-ping

(Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic efficacy of Tongfu Xingshen decoction on the recovery of nerve function after minimally invasive surgery for hypertensive cerebral hemorrhage (phlegm-heat fu organ sthenia and wind phlegm blocking) and observe its influence on the serum level of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9). **Method:** Ninety-six patients with hypertensive cerebral hemorrhage surgery were randomly divided into control group and treatment group (48 cases in each group) by admission sequence. Based on routine therapy, patients of control group received edaravone therapy, *ivgtt*. Based on the treatment of control group, patients in treatment group were also treated with additional Tongfu Xingshen decoction. Course of treatment was 6 weeks for both groups. The Glasgow coma scales (GCS), neurological deficit score, and Barthel index were compared between two groups. Serum IL-6, TNF- α , and MMP-9 levels before and after treatment were detected. **Result:** The clinical efficacy of treatment group was superior to that in control group by ridit analysis ($P < 0.05$). After treatment of 1 and 2 weeks, GCS scores of both groups were continuously increased ($P < 0.01$), and GCS scores in treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, Barthel Index scores in treatment group were higher than those in control group, and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were lower than those in control

[收稿日期] 20150420(114)

[通讯作者] *牛犇, 硕士, 医师, 从事中西医结合脑病、周围神经系统疾病及精神障碍性疾病的工作, Tel: 18538953009, E-mail: linshifu888@126.com

group ($P < 0.01$). After treatment, serum levels of IL-6, TNF- α and MMP-9 in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tongfu Xingshen decoction combined with intravenous drip of edaravone has good effect on the recovery of nerve function after minimally invasive surgery for hypertensive cerebral hemorrhage (phlegm-heat fu organ sthenia and wind phlegm blocking), and its mechanism may be related with inhibiting the inflammatory response and MMP-9.

[Key words] Tongfu Xingshen decoction; edaravone injection; hypertensive; postoperative cerebral hemorrhage

高血压脑出血(HICH)为临床常见病,病死率和致残率较高。目前颅内血肿微创清除术是临床治疗本病的有效方法,血肿占位效应引起早期脑组织的直接损伤得到了有效缓解,但脑组织的水肿、继发性损伤均可致神经功能缺损,进一步康复治疗具有重要意义^[1],因此如何促进患者微创术后的神经功能恢复,改善预后是微创清除术后临床研究的重点。

HICH 微创术后继发性脑损害的病机特点有风火相煽,气血逆行,痰湿壅盛,络破血溢。辨证论治是中医学治疗疾病的特点和优点,对脑出血术后的不同证候采用差别化治疗,是临床治疗疾病的重要思路之一。笔者针对 HICH 微创术后痰热腑实、风痰闭阻证特点,采用通腑醒神汤联合依达拉奉注射液治疗,取得良好的临床效果。通腑醒神汤是笔者临床用于 HICH 微创术后继发性脑损害的临床验方,具有清热化痰、通腑泄浊之功效。依达拉奉注射液在临床上已被广泛用于 HICH 术后的神经功能恢复治疗^[2]。机体白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)参与了 HICH 术后的继发性脑损害,其血清水平对脑出血患者的病情及预后的评估有一定的指导意义^[3,4]。本研究旨在观察通腑醒神汤联合依达拉奉注射液对 HICH 微创术后(痰热腑实,风痰闭阻证)神经功能恢复的作用及对 IL-6, TNF- α , MMP-9 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 103 例符合研究条件的患者均来自于 2012 年 5 月—2014 年 7 月南阳市中心医院神经内科住院部。治疗过程中脱落 4 例,中途退出 2 例,1 例手术后突发功能衰竭,最后完成 96 例。采用随机按入院前后顺序分为治疗组和对照组各 48 例。对照组男性 33 例,女性 15 例;年龄 54~73 岁,平均(60.2±8.5)岁;出血量(38.5±12.4) mL;其中脑室出血 7 例,脑叶出血 3 例,基壳核出血 38 例;格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分(8.1±1.2)分。观察组男性 30 例,女性 18 例;年龄 52~74 岁,平均(61.6±8.9)岁;出血量(38.76±15.65) mL;其中

脑室出血 9 例,脑叶出血 2 例,壳核出血 37 例;GCS 评分(8.2±1.3)分。两组患者在年龄、性别、病程、意识状态、出血量等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 HICH 诊断参照 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制订的各类脑血管疾病诊断标准^[5]。并经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)检查确诊。

1.2.2 痰热腑实、风痰闭阻证诊断标准 参照《脑出血中医诊疗指南》^[6]制定。半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩或不语,偏身麻木,腹胀,便干便秘,头晕目眩,咯痰或痰多,舌质暗红或暗淡,苔黄或黄腻,脉弦滑或偏瘫侧脉弦滑而大。

1.3 纳入标准 ①符合西医和中医证候诊断标准;②发病 < 24 h;③年龄 50~75 岁;④排除颅脑外伤、肿瘤卒中、动脉瘤及动静脉畸形等导致的脑出血;⑤接受开颅血肿清除术或立体定向血肿碎吸术治疗;⑥患者或患者家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①非首次脑出血;②近 2 周内有感染的患者;③术后存活未超过 3 d;④排除既往明确诊断小细胞肺癌、神经母细胞瘤等肿瘤患者;⑤术后病情危重或再出血;⑥术前 2 个月服用免疫抑制剂;⑦心、肝、肾等重要脏器功能衰竭者。

1.5 治疗方法 两组患者均进行基础治疗。术后参照“中国脑血管病防治指南”^[7]给予常规治疗,包括防治感染,营养神经,降颅压,维持水、电解质平衡,支持及控制血压等。

对照组采用依达拉奉注射液(吉林长龙生化药业,国药准字 H20080592),30 mg 于生理盐水 100 mL 中稀释后静脉滴注,30 min 内滴完,2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上采用通腑醒神汤内服,药物组成,瓜蒌 30 g,胆南星 6 g,天竺黄 15 g,竹茹 15 g,石决明 30 g^(先煎),大黄^(后下) 10 g,芒硝^(冲服) 10 g,三七粉 3 g^(冲服),地龙 15 g,石菖蒲 20 g,苏合香 0.3 g^(冲服),郁金 15 g,银杏叶 20 g,黄芪 30 g。大便

通畅后去芒硝、大黄。1 剂/d, 常规水煎煮 2 次, 分 2 次内服或鼻饲胃管注入。两组疗程均为 6 周。

1.6 观察指标 ①昏迷程度评分, 参照 GCS 评分标准^[8], 分别对患者入院时和治疗 1, 2 周后的评分进行比较。②临床神经功能损伤评分, 参照美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[9] 评分。③患者日常生活能力 (ADL), 采用 Barthel 指数^[10] 评价, 分为 10 项, 总共 100 分; 患者完全独立, 恢复正常工作, 100 分; 患者轻度依赖, 生活能够自理, 75 ~ 95 分; 患者中度依赖, 生活需要他人帮助, 50 ~ 70 分; 重度依赖, 患者生活大多需要他人帮助, 25 ~ 45 分; 完全依赖, 生活完全需要他人帮助, 0 ~ 20 分。④血清检测, 检测治疗前后患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平; IL-6 采用酶联免疫法, 试剂盒 (上海凯博生化, 批号 KB1048); TNF- α 采用酶联免疫法, 试剂盒 (上海丰寿实业, 批号 EIA-06304); MMP-9 采用酶联免疫法, 试剂盒 (上海恒斐生物科技, 批号 E-EL-H1451)。

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》^[5] 制定。治愈: 神经功能缺损得分减少 > 90%, 病残定为 0 级; 显效: 神经功能缺损得分减少 > 46% 且 < 90%, 病残定为 1 ~ 3 级; 进步: 神经功能缺损得分减少 > 18% 且 < 45%; 无变化: 神经功能缺损得分减少约 17%; 恶化: 神经功能缺损评分减少或提高 18% 以上。

1.8 统计学处理 数据软件采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料采用为 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 等级资料比较采用 Ridit 分析检验, 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 经 Ridit 分析, 治疗组临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较
Table 1 Comparison of efficacy patients after operation between two groups

组别	治愈	显效	进步	无变化	恶化
对照	7	16	10	8	7
治疗	15	19	9	3	2

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后不同时点 GCS 评分比较 治疗后 1, 2 周两组 GCS 评分均持续升高 ($P < 0.01$), 治疗组在治疗后 1, 2 周 GCS 评分均高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后不同时点 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Table 2 Comparison of GCS between two groups in different timepoints ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	治疗前	治疗后	
		1 周	2 周
对照	8.1 \pm 1.2	9.1 \pm 0.8 ¹⁾	10.9 \pm 1.1 ¹⁾
治疗	8.2 \pm 1.3	9.9 \pm 0.9 ¹⁾	13.7 \pm 1.3 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后 Barthel 指数评分和 NIHSS 评分比较 治疗后两组 Barthel 指数评分较治疗前升高, 治疗组升高更为明显 ($P < 0.01$); 治疗后两组 NIHSS 评分较治疗前下降, 治疗后治疗组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Barthel 指数评分和 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Table 3 Comparison of Barthel index and NIHSS between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	Barthel 指数	NIHSS
对照	治疗前	19.12 \pm 6.39	32.7 \pm 5.1
	治疗后	55.72 \pm 9.26 ¹⁾	20.4 \pm 3.9 ¹⁾
治疗	治疗前	20.03 \pm 7.17	33.4 \pm 5.4
	治疗后	69.16 \pm 12.52 ^{1,2)}	15.6 \pm 2.8 ^{1,2)}

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

2.4 两组患者治疗前后血清 IL-6, TNF- α 和 MMP-9 比较 治疗后两组患者血清 IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平均比治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 治疗后治疗组 IL-6, TNF- α 和 MMP-9 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-6, TNF- α 和 MMP-9 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 4 Comparison of serum IL-6, TNF- α , and MMP-9 levels for both groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	IL-6	TNF- α	MMP-9
对照	治疗前	70.4 \pm 9.5	51.7 \pm 6.2	85.7 \pm 5.6
	治疗后	50.7 \pm 25.7 ¹⁾	33.9 \pm 4.9 ¹⁾	79.2 \pm 4.4 ¹⁾
治疗	治疗前	69.1 \pm 8.4	50.2 \pm 5.5	84.6 \pm 6.7
	治疗后	51.9 \pm 5.2 ^{1,2)}	22.3 \pm 3.7 ^{1,2)}	73.4 \pm 4.2 ^{1,2)}

3 讨论

颅内微创血肿清除术能够有效清除血肿, 降低病死率; 但术后多存在血液残留, 导致脑水肿无法及时消退, 从而引起系列继发性神经损伤^[1]。因此在

术后必须采用消除脑水肿有效治疗措施,促进神经功能的恢复。传统医学将 HICH 归属于“中风”范畴。认为机体精气亏虚日久,突发情志不遂引起肝阳暴亢,从而气血逆乱,并走于上,致人卒倒。中医学认为离经之血即为瘀血,瘀血使津液外渗,痰水内生,痰瘀互结,痹阻经脉而致半身不遂,窍闭神昏。微创术后血瘀阻络,痰湿闭窍,临床治疗当以清热化痰、通腑泄浊、益气活血之法。

通腑醒神汤中大黄涤荡肠胃、通腑泄热,芒硝咸寒软坚,瓜蒌、胆南星、天竺黄、竹茹清热化痰通络,上述药物既可通畅腑气,祛瘀达络,敷布气血,使半身不遂等症进一步好转,也能清除阻滞于胃肠的痰热积滞,使浊邪不得上扰神明,气血逆乱得以纠正,达到闭防防脱之目的;石决明镇肝息风,减轻肝阳上亢之症状;术后多气虚血瘀,故用黄芪补益元气,三七、地龙活血通络祛瘀,银杏叶促进血液循环;苏合香、郁金、菖蒲利气涤痰、开窍醒神,引药上行以达巅顶。因此,通腑醒神汤可以通腑泄浊、清热化痰、益气活血,使腑实通、痰热清、瘀血去,有效促进机体和局部脑组织气血循环障碍的改善以及纠正患者的临床症状。依达拉奉注射液被发现具有清除自由基的作用,能够缓解各种原因导致脑水肿带来的损伤,并且对脂质过氧化反应给神经细胞引起的不良反应具有抑制功效,加速神经功能缺损的恢复^[11]。本组结果显示通腑醒神汤联合依达拉奉注射液治疗后能提高 GCS 评分,促使患者觉醒;能升高 Barthel 指数,降低 NIHSS 评分,改善神经功能缺损评分,提高了患者的日常生活能力。

IL-6, TNF- α 介导的炎症反应在脑出血导致的继发性脑损害的发展过程中发挥了积极作用^[12]。体内 IL-6 调节神经系统的作用依据其浓度的变化而定,正常情况下 IL-6 对中枢神经具有介导和神经修复等功能,而对于脑出血患者,由于各种刺激引起的 IL-6 浓度过高对神经细胞产生了损伤作用^[13]。因此血清 TNF- α 和 IL-6 含量变化是评估脑出血患者治疗及预后的重要指标。此外,过量的 TNF- α 表达也将促使细胞分泌基质金属蛋白酶,如 MMP-9 等。而 MMP-9 能够分解神经细胞外基质成分,如血管内皮细胞基底膜,从而发挥对血脑屏障的损伤作用,最后对脑出血后产生的血管源性脑水肿的发生起到恶化效应。本研究显示通腑醒神汤联合治疗后 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平均低于对照组,提示了通腑醒神汤联合治疗可能抑制脑内瘀血形成,改善中枢神经系统血液循环,并减轻炎症反应,这些均有利

于减轻术后脑神经细胞的继发性损害,促进脑神经功能恢复。其作用机制可能与其抑制患者血清 IL-6, TNF- α , MMP-9 水平有关,其进一步的机制尚待研究。

[参考文献]

- [1] 李巍. 针刺配合中西药治疗对脑出血术后患者神经功能康复的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(2):12-13.
- [2] 朱文焕, 张俊平, 孙德举, 等. 依达拉奉注射液联合脑心通胶囊用于高血压脑出血术后的疗效观察[J]. 中国药房, 2012, 23(12):1097-1099.
- [3] 周汝娟, 何龙锦, 徐武, 等. 高血压脑出血微创血肿清除术后血清 TNF- α 及 IL-6 的动态变化[J]. 苏州大学学报:医学版, 2010, 30(6):1268-1270.
- [4] 苏彦果, 袁发东, 李建明, 等. 微创联合依达拉奉对高血压脑出血患者 MMP-9 的影响及疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(11):48-50.
- [5] 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.
- [6] 中华中医药学会. 脑出血中医诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(23):110-112.
- [7] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:49-50.
- [8] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 1998:284-286.
- [9] Goldstein L B, Bartels C, Davis J N. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. Arch Neurol, 1989, 46(6):660.
- [10] Collin C, Wade D T, Davies S, et al. The barthel ADL Index: a reliability study [J]. Int Disabil Stud, 1988, 10(2):61-63.
- [11] Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials [J]. Dev Neurorehabil, 2015, 24:1-6.
- [12] Li X, Wang R, Wang X, et al. Relevance of IL-6 and MMP-9 to cerebral arteriovenous malformation and hemorrhage [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(4):1261-1266.
- [13] 张明伟, 彭俊, 刘阳, 等. 高血压脑出血患者血清和颅内血肿液中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的含量研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9(2):138-141.
- [14] Lee J G, Lee S H, Park D W, et al. Phosphatidic acid as a regulator of matrix metalloproteinase 9 expression via the TNF- α signaling pathway [J]. FEBS Lett, 2007, 581(4):787-793.

[责任编辑 何希荣]