

· 经典名方 ·

## 加味通窍活血汤对瘀血阻络证椎基底动脉延长扩张症 后循环血流量和管壁剪切力的影响

张道培, 刘飞祥, 王伟涛, 张怀亮\*

(河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** 目的:观察加味通窍活血汤对瘀血阻络证椎基底动脉延长扩张症(VBD)患者后循环血流量和管壁剪切力的影响,并探讨其作用机制。方法:收集2017年10月至2019年8月在河南中医药大学第一附属医院住院治疗,中医证型符合瘀血阻络并通过磁共振血管成像(MRA)确诊为VBD的97例患者,分为治疗组(48例)和对照组(49例)。对照组给予基础治疗和中药安慰剂,治疗组给予基础治疗和加味通窍活血汤,疗程为30 d。观察两组眩晕症状的缓解程度、眩晕症状量表(VSS)和活动平衡信心(ABC)量表评分,以及经颅多普勒(TCD)双侧椎动脉和基底动脉血流速度[平均血流速度( $V_m$ ),收缩期血流速度( $V_s$ ),舒张期血流速度( $V_d$ )],平均血流量(MFV),搏动指数(PI),阻力指数(RI)及管壁剪切力(WSS)治疗前后的差异。结果:与本组治疗前比较,对照组ABC量表评分明显升高,VSS评分明显下降( $P<0.05$ ),而眩晕症状分级未见明显变化,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗组眩晕程度症状分级和VSS评分明显下降,ABC量表评分明显升高( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,治疗组眩晕程度症状分级和VSS评分明显下降,ABC量表评分明显升高( $P<0.05$ )。与本组治疗前比较,对照组治疗后双侧椎动脉 $V_m$ ,MFV和WSS明显升高,RI明显下降( $P<0.05$ ),而 $V_s$ , $V_d$ 和PI未见明显变化,差异无统计学意义;与本组治疗前比较,治疗组双侧椎动脉 $V_s$ , $V_d$ , $V_m$ ,MFV和WSS明显升高,RI明显下降( $P<0.05$ ),PI未见明显变化,差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,治疗组双侧椎动脉 $V_s$ , $V_d$ , $V_m$ ,MFV和WSS明显升高( $P<0.05$ ),PI和RI未见明显变化,差异无统计学意义。治疗前后组间和组内比较,基底动脉血流参数也发现与双侧椎动脉类似的有统计学意义的改变。结论:加味通窍活血汤治疗瘀血阻络型VBD患者头晕或眩晕临床症状均有较好的改善,其作用机制可能与加味通窍活血汤对后循环血流动力学的改善有关。

**[关键词]** 椎基底动脉延长扩张症; 通窍活血汤; 瘀血阻络; 血流量; 管壁剪切力

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)14-0035-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20201424

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200507.1046.007.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-7 15:18

### Effect of Modified Tongqiao Huoxuetang on Circulating Blood Flow and Wall Shear Stress Due to Blood Stasis and Channel Blockage

ZHANG Dao-pei, LIU Fei-xiang, WANG Wei-tao, ZHANG Huai-liang\*

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of modified Tongqiao Huoxuetang on circulating blood flow and wall shear stress of vertebrobasilar dolichoectasia (VBD) due to blood stasis and channel blockage. **Method:** A total of 97 patients admitted in our department from October 2017 to August 2019 were collected.

**[收稿日期]** 20191205(013)

**[基金项目]** 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2019YFC1710001,2019YFC1710003);河南省中医药科学研究专项(2019ZY1013);张怀亮全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2018]134号);吴阶平医学基金会临床科研专项(320.6750.18326)

**[第一作者]** 张道培,博士,副主任医师,从事中医脑病的研究,E-mail:zhangdaopei89@163.com

**[通信作者]** \*张怀亮,主任医师,从事中医脑病的研究,E-mail:zh1121@126.com

The traditional Chinese medicine (TCM) syndromes were consistent with blood stasis and channel blockage, and diagnosed as VBD by magnetic resonance angiography (MRA). The patients were divided into experimental group (48 cases) and control group (49 cases). Control group was given basic therapy and placebo of TCM, while treatment group was given basic therapy and modified Tongqiao Huoxuetang for 30 days. The degree of relief of vertigo symptoms, vertigo symptom scale (VSS), activity balance confidence (ABC), transcranial doppler (TCD) bilateral vertebral artery and basilar artery blood flow velocity [systolic blood flow velocity (Vs), mean blood flow velocity (Vm), diastolic blood flow velocity (Vd)], mean blood flow differences between (MFV), pulsatility index, resistance index (RI), and wall shear force (WSS) were observed before and after treatment. **Result:** Compared with control group before treatment, the score of ABC scale in control group after treatment was markedly higher, while the score of VSS was significantly lower ( $P < 0.05$ ). However, there was no statistical significance in the score of vertigo symptom. Compared with treatment group before treatment, the symptom grade of vertigo degree and the score of VSS in treatment group after treatment were substantially lower, while the score of ABC scale was significantly higher ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, the score of vertigo degree symptoms and VSS in treatment group were markedly lower, while the score of ABC scale was significantly higher ( $P < 0.05$ ). Compared with control group before treatment, Vm, MFV and WSS of bilateral vertebral artery in control group after treatment were substantially higher, while RI was significantly lower ( $P < 0.05$ ). However, there were no statistical significances in Vs, Vd and PI in control group before and after treatment. Compared with treatment group, Vs, Vd, Vm, MFV and WSS of bilateral vertebral artery in treatment group after treatment were markedly higher, while RI was significantly lower ( $P < 0.05$ ). However, there was no statistical significance in PI of experimental group before and after treatment. Compared with control group after treatment, Vs, Vd, Vm, MFV and WSS of bilateral vertebral artery in treatment group after treatment were substantially higher, while there was no statistical significance in PI and RI. Before and after treatment, there were similar changes in blood flow parameters of the basilar artery and bilateral vertebral artery. **Conclusion:** Modified Tongqiao Huoxuetang could improve the clinical symptoms of dizziness or vertigo in patients of VBD due to blood stasis and channel blockage, and the mechanism might be related to the improvement of post-circulation hemodynamics by Tongqiao Huoxuetang.

**[Key words]** vertebrobasilar dolichoectasia; Tongqiao Huoxuetang; blood stasis and channel blockage; blood flow; wall shear stress

椎基底动脉延长扩张症(VBD)是以椎动脉、基底动脉进行性延长、扩张、移位为特征,以管壁中膜的内弹力层破坏、肌层萎缩和结缔组织的透明样变为主要病理变化的一种脑血管变异性疾病<sup>[1-2]</sup>。VBD的致残率和致死率较高,严重影响了患者的生命安全和生活质量,给社会带来了沉重的医疗负担<sup>[3]</sup>。本病可表现为颅神经及脑干受压、后循环缺血事件、脑积水、脑出血等症状,其中缺血性脑卒中是VBD最常见的临床表现,也是其最常见致死原因<sup>[4]</sup>。有研究指出,基底动脉直径每增加1 mm,致命性卒中发生风险增加1.27倍<sup>[5]</sup>。对719例VBD进行回顾分析并随访研究发现<sup>[6]</sup>,VBD的患者1,5,10年发生缺血性脑卒中的风险分别为2.7%,11.3%及15.9%。然而,本病尚缺乏有针对性的治疗药物和手段,且用于基础实验研究的动物模型欠缺,因

而造成基础研究的滞后及药物研发的困难<sup>[7]</sup>。

通窍活血汤出自清代医家王清任《医林改错》,用于治疗瘀血阻于头面。原方由麝香0.15 g<sup>(细包)</sup>,赤芍3 g,川芎3 g,桃仁9 g,红枣7个<sup>(去核)</sup>,红花9 g,老葱3根<sup>(切碎)</sup>,鲜姜9 g<sup>(切碎)</sup>,黄酒250 mL组成,具有活血化瘀、通窍活络的作用,常用于治疗因血瘀所致的眩晕、头痛等证<sup>[8]</sup>。常诚等<sup>[9]</sup>应用通窍活血颗粒治疗15例VBD患者,发现治疗总有效率为93.33%,通窍活血颗粒可明显改善VBD患者缺血性神经功能障碍,有加快血流速度的趋势,可能通过改善脑供血改善患者临床症状。狄永良等<sup>[10]</sup>研究表明,通窍活血汤可增加瘀血阻窍证椎基底动脉供血不足性眩晕患者的脑部血流量,改善血液流变学和血脂水平。本课题组前期的临床实践表明,通窍法能显著改善后循环缺血事件患者眩晕、头痛及

肢体不利等,有较好的临床疗效,通窍活血汤是本治法的代表性方剂<sup>[11-12]</sup>。本次研究,采用通窍活血汤为基础方,以石菖蒲代麝香开窍醒神,去葱及黄酒,加全蝎入络,葛根引药上行,观察其对瘀血阻络型VBD患者后循环血流量和管壁剪切力的影响,以探讨本方防治VBD的疗效和可能机制。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择2017年10月至2019年8月在河南中医药大学第一附属医院首次住院治疗、以头晕或眩晕为主诉、可疑后循环缺血事件、并通过头颅磁共振血管成像(MRA)确诊的VBD患者97例,中医证型为瘀血阻络证,分为治疗组和对照组。治疗组48例(男25例,女23例),年龄42~75岁,平均(63.2±14.4)岁,平均病程(21.9±26.1)d。对照组49例(男25例,女24例),年龄43~75岁,平均(64.4±9.4)岁,平均病程(22.7±25.4)d。详细记录患者是否伴有高血压病、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化型心脏病、高同型半胱氨酸血症、高尿酸血症、吸烟、嗜酒等危险因素。该研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准通过,伦理号2017-124-01,所有入组患者均签署知情同意书,治疗过程中两组均未有患者脱落。

**1.2 诊断标准** 对所有入组患者在入院3d内采用GE Signa HDX3.0Tesla型超导磁共振扫描仪(美国GE公司)行头部磁共振血管造影(MRA)检查。椎动脉和基底动脉直径评估由两名具有5年及以上工作经验的影像科医师,相互屏蔽任何信息,分别在基底动脉和双侧椎动脉V2段的上、中、下三等分相同高度进行测量取其均值,再对两名观察者所测值进行平均。基底动脉长度是指从基底动脉尖端到两侧椎动脉汇合处的标准直线长度。基底动脉弯曲长度是指基底动脉弯曲程度最大处直径的中点到上述标准直线的垂直距离。同时记录患者双侧椎动脉和基底动脉≥50%的狭窄。

西医诊断标准采用UBOGU等<sup>[13]</sup>通过在MRA血管三维重建上直接测量,确定VBD,即①基底动脉长度>29.5mm;②基底动脉起始点到大脑后动脉起始分叉处侧向移位>10.0mm;③椎动脉长度>23.5mm;④椎动脉任意一支偏离于椎动脉入颅点到基底动脉始点连线的垂直距离>10.0mm。

中医诊断标准采用2008年中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》<sup>[14]</sup>诊治要点,即眩晕和头痛病的临床表现符合瘀血阻络证,即主证为眩晕,或头痛,日久不愈,疼痛呈刺

痛感;次证心悸,失眠多梦,健忘,急躁易怒,入暮潮热,唇暗,面色暗黑;舌紫暗,有瘀斑、瘀点,脉细涩或弦。

**1.3 纳入标准** 西医纳入标准<sup>[13,15]</sup>,①以头晕或眩晕为主诉,符合VBD的MRA诊断标准;②年龄40~75岁,性别不限;③无明显言语障碍(包括部分运动性失语但无理解障碍者);④患者知情同意,并签订知情同意书。

中医纳入标准<sup>[14]</sup>,VBD临床表现属于瘀血阻络证,主证为眩晕,或头痛,日久不愈,疼痛呈刺痛感;次证为心悸,失眠多梦,健忘,急躁易怒,入暮潮热,唇暗,面色暗黑;舌紫,有瘀斑、瘀点,脉细涩或弦。中医诊断标准由两名副高级职称以上中医医师共同确诊。

**1.4 排除标准** ①明确的良性阵发性位置性眩晕、梅尼埃病、迷路炎等前庭周围性疾病;②脑出血及颅外伤所致的颅内出血;③严重肝肾功能异常、恶性肿瘤、恶病质;④入院后24h内病情急剧加重,神经功能缺损评分>15分。

**1.5 治疗方法** 对照组采用基础治疗加中药安慰剂。基础治疗包括调整血压,控制血糖等危险因素管理,根据病情给予抗血小板聚集、他汀类药物、改善脑代谢等治疗<sup>[16]</sup>。对照组合并脑梗死患者给予血栓通注射液(广西梧州制药集团股份有限公司,国药准字Z20025652)500mg+生理盐水250mL改善循环治疗,非脑梗死患者采用盐酸培他司汀注射液(哈药集团三精制药股份有限公司,国药准字H23022742)40mg+生理盐水250mL静脉滴注,改善患者临床症状,频次均为每日1次,症状缓解后给予口服甲磺酸培他司汀片(卫材中国药业有限公司,国药准字H20040130),6mg/次,口服,每日3次,10d为1疗程,连续治疗3个疗程。加味通窍活血汤颗粒安慰剂(四川新绿色药业科技发展有限公司,批号18050302),主要辅料为淀粉和蔗糖,药量4.71g/格),在外形包装和颜色上与原药一致。服用方法:饭后半小时温水冲服,每日2次,每次1格,10d为1疗程,连续3个疗程。

治疗组采取基础治疗加中药干预。加味通窍活血汤颗粒剂药物组成:石菖蒲15g,赤芍12g,川芎12g,桃仁15g,红枣15g,红花12g,葛根12g,生姜12g,全蝎9g,以上均为生药材,按照1g颗粒剂与生药材比值将生药材的剂量换算为颗粒剂剂量(四川新绿色药业科技发展有限公司,批号分别为19040100,19080184,19090006,19070106,

18090193, 19090095, 19050054, 1807006, 18050144), 换算比例分别为 1:21, 1:11, 1:10, 1:21, 1:17, 1:7, 1:21, 1:7, 1:11, 每付总量 9.42 g, 分为两药格。服用方法: 饭后半小时温水冲服, 每日 2 次, 每次 1 格, 10 d 为 1 疗程, 连续治疗 3 个疗程。

### 1.6 评价指标

**1.6.1 眩晕症状量表** 收集两组患者治疗前后眩晕症状量表(VSS)汉化版评分<sup>[17]</sup>。VSS量表汉化版有 22 个问题, 34 个项目组成。总分得分越高表示眩晕程度越严重。得分 0~33 分轻度眩晕; 34~67 分中度眩晕, 68~101 分重度眩晕, 102~136 分极重度眩晕。

**1.6.2 活动平衡信心量表** 活动平衡信心(ABC)量表是评估跌倒恐惧程度应用较为广泛的量表<sup>[18]</sup>。ABC量表共 16 项, 主要包括日常的室内和室外活动。每项 0~100 分, 0 分, 一点信心也没有; 50 分, 一般的信心; 100 分, 有充足的信心。各项分数的累计平均分为最后得分。记录两组组每位患者治疗前后 ABC 量表评分情况。

**1.6.3 眩晕程度分级<sup>[19]</sup>** 0 级, 无眩晕发作或发作停止; I 级, 在眩晕发作中和过后, 其日常生活均不受影响; II 级, 发作中的日常生活被迫停止, 过后很快完全恢复; III 级, 发作过后大部分日常生活能自理; IV 级, 过后大部分日常生活不能自理; V 级, 发作过后全部日常生活不能自理, 且需别人帮助。

**1.6.4 椎基底动脉平均流量和管壁剪切力评估** 椎基底动脉平均流量和管壁剪切力的变化通过经颅多普勒检测仪(TCD)(德国 DWL)检查进行评估。同一位超声科医师负责所有入组患者前后 TCD 的检查, 以保证结果的一致性, 具体操作流程如下, 在 25 °C 检查室内, 患者充分放松, 保持平卧体位; 参数为取样容积 10~15 mm, 2 Hz 多普勒探头; 分别经颞窗探测大脑后动脉, 经枕窗探测双侧椎动

脉、基底动脉的血流速度、血流方向、频谱形态、频音和频声, 并检测相应动脉收缩期血流速度(Vs), 舒张期血流速度(Vd), 平均血流速度(Vm), 搏动指数(PI)和阻力指数(RI)。测定 3 个心动周期, 取其均值以避免误差。

椎基底动脉血流参数相关公式, 椎基底动脉平均流量(MFV)计算公式<sup>[20]</sup>, MFV=椎-基底动脉的横截面积×Vm; 椎基底动脉横截面积=π(直径/2)<sup>2</sup>, 其中 Vm 由 TCD 测得。椎基底动脉平均管壁剪切力(WSS)计算公式<sup>[21]</sup>, WSS=全血黏度(ηw)×平均血管壁剪切率(WSR), 根据血流层流抛物线模型, WSR=4×Vm/血管内径, ηw 通过假定 37 °C 时普通血浆黏度(η0=1.5 cP)和依据患者的血细胞比容(Ht)采用爱因斯坦方程[ηw=η0(1+2.5 Ht)]来推算, Vm 由 TCD 测得。

**1.6.5 安全性指标检测** 治疗前后检查各入组患者的肝肾功能, 记录患者服药后的不良反应。

**1.7 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析, 方差齐且符合正态分布的计量资料, 均以  $\bar{x} \pm s$  来表示, 治疗前后组内比较采用配对 t 检验, 治疗前后组间比较采用独立样本 t 检验; 对于不符合正态分布的数据组间比较采用非参数秩和曼-惠特尼检验方法; 计数资料以例数和百分比表示, 两者比较采用  $\chi^2$  检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前基线资料的比较** 治疗前两组患者年龄、性别, 以及合并的高血压病、糖尿病、冠心病、脂代谢紊乱、高同型半胱氨酸血症、吸烟和饮酒等危险因素未见明显差异, 差异无统计学意义, 合并的椎基底动脉狭窄≥50% 比例未见明显差异, 无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者临床基线特征比较

Table 1 Comparison of clinical baseline characteristics of patients between two groups

组别	例数	年龄( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	男性 /例(%)	高血压病 /例(%)	糖尿病 /例(%)	脂质代谢紊乱 /例(%)	冠状动脉粥样硬化性心脏病 /例(%)	高同型半胱氨酸血症 /例(%)	高尿酸血症 /例(%)	吸烟 /例(%)	饮酒 /例(%)	椎基底动脉狭窄≥50% /例(%)
治疗	48	63.2±14.4	25(52.1)	22(45.8)	18(37.5)	22(45.8)	17(35.4)	15(31.2)	5(10.4)	6(12.5)	10(20.8)	16(33.3)
对照	49	64.4±9.4	25(51.0)	23(46.9)	20(40.8)	21(42.9)	18(36.7)	14(29.2)	6(12.2)	6(12.2)	8(16.3)	18(36.7)

**2.2 两组患者治疗前后眩晕程度, VSS 和 ABC 评分的比较** 与本组治疗前比较, 两组治疗后 ABC 量表评分明显升高, VSS 评分降低(P<0.05); 治疗组

眩晕症状分级明显降低(P<0.05)。治疗后与对照组比较, 治疗组眩晕程度症状分级和 VSS 评分均明显降低(P<0.05, P<0.01), ABC 量表评分明显提高

( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者眩晕程度, VSS和ABC评分比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of vertigo degree, VSS and ABC scores between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	眩晕程度分 级/级	VSS评分 /分	ABC评分 /分
对照	49	治疗前	3.3±1.3	69.1±10.3	46.1±8.6
		治疗后	2.9±1.2	56.3±11.6 <sup>1)</sup>	69.5±10.4 <sup>1)</sup>
治疗	48	治疗前	3.3±1.3	70.4±12.5	48.9±9.5
		治疗后	1.3±1.2 <sup>1,2)</sup>	32.4±9.4 <sup>1,3)</sup>	77.2±11.3 <sup>1,2)</sup>

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

表3 两组患者治疗前后椎动脉血流参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of vertebral artery blood flow parameters between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Vs /cm·s <sup>-1</sup>	Vd /cm·s <sup>-1</sup>	Vm /cm·s <sup>-1</sup>	PI	RI	MFV /mL·min <sup>-1</sup>	双椎总MFV /mL·min <sup>-1</sup>	WSS /dyn·cm <sup>-2</sup>
对照	49	治疗前	32.5±6.3	8.1±2.4	18.2±4.2	1.1±0.1	0.9±0.3	33.4±8.3	211.7±30.3	9.7±2.3
		治疗后	35.2±6.6	10.4±3.7	23.7±6.9 <sup>1)</sup>	1.0±0.3	0.5±0.2 <sup>1)</sup>	40.4±5.3 <sup>1)</sup>	225.1±31.1 <sup>1)</sup>	12.7±3.9 <sup>1)</sup>
治疗	48	治疗前	31.6±4.9	7.7±3.4	19.0±3.1	1.1±0.2	1.1±0.2	35.6±7.3	215.4±28.9	10.3±3.5
		治疗后	38.7±7.6 <sup>1,2)</sup>	13.8±4.0 <sup>1,2)</sup>	26.9±3.5 <sup>1,2)</sup>	1.2±0.3	0.6±0.1 <sup>1)</sup>	45.5±6.1 <sup>1,2)</sup>	231.4±22.4 <sup>1,2)</sup>	13.3±4.7 <sup>1,2)</sup>

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

表4 两组患者治疗前后基底动脉血流动力学参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of hemodynamic parameters of basilar artery between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Vs/cm·s <sup>-1</sup>	Vd/cm·s <sup>-1</sup>	Vm/cm·s <sup>-1</sup>	PI	RI	MFV/mL·min <sup>-1</sup>	WSS/dyn·cm <sup>-2</sup>
对照	49	治疗前	54.7±6.9	21.1±10.3	34.2±11.1	0.9±0.1	0.8±0.3	128.4±15.1	15.3±7.8
		治疗后	60.3±10.5 <sup>1)</sup>	24.7±9.6	38.6±9.3 <sup>1)</sup>	1.0±0.1	0.7±0.2	140.3±78 <sup>1)</sup>	18.9±6.9 <sup>1)</sup>
治疗	48	治疗前	56.1±8.9	20.4±10.1	33.9±12.4	0.9±0.3	0.8±0.1	127.9±14.9	14.9±5.7
		治疗后	64.4±11.3 <sup>1,2)</sup>	29.9±11.4 <sup>1,2)</sup>	45.6±13.1 <sup>1,2)</sup>	1.1±0.2	0.7±0.1	149.6±10.9 <sup>1,2)</sup>	23.3±8.1 <sup>1,2)</sup>

2.5 不良反应 经药物治疗后,两组患者均未出现明显的消化系统、神经系统及泌尿系统等不良反应症状。

### 3 讨论

中医古籍没有记载VBD,根据其致病的表现以头晕或眩晕、行走不稳等症状多见,将VBD归于眩晕病范畴。本病首先是先天发育之不足,本虚在前;再感受外邪,或内伤七情、饮食劳倦、毒邪等,进一步损伤络脉和气血。气滞则津聚为痰,气机逆乱或太过不及,致气不能帅血主津时,终可致痰瘀交结为病<sup>[22]</sup>。正如《医林改错》所言:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”在治疗上,遵王清任“能使周身之气通而无滞,血活而不瘀,气通血活,何患疾病不除”之立论,以“通络行血”为基本治法。

2.3 两组患者双侧椎动脉血流参数的比较 与本组治疗前比较,两组治疗后Vm, MFV及WSS均明显提高( $P < 0.05$ ), RI明显下降( $P < 0.05$ );治疗组Vs和Vd明显上升( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,治疗组Vs, Vd, Vm, MFV及WSS明显升高( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 两组患者基底动脉血流动力变化的比较 与本组治疗前比较,两组治疗后Vs, Vm, MFV及WSS明显升高( $P < 0.05$ );治疗组Vd明显升高( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,治疗组Vs, Vd, Vm, MFV及WSS明显提高( $P < 0.05$ )。见表4。

2019年10月发布的中药治疗中风病临床研究年度报告(2018)显示,目前通窍活血汤为使用前3名的经典方剂。研究表明,通窍活血汤中君药麝香珍稀贵重,临床医师较多采用白芷、冰片或石菖蒲等品替代<sup>[23-25]</sup>。本研究结合临床实用性,亦采用石菖蒲代替麝香,同时加用葛根、全蝎组成通窍活血汤加味,方中川芎、桃仁、红花活血通络祛瘀,瘀散则血行通畅;石菖蒲,具芳香之气,可“发散、疏通”,散气之郁,宣畅气机,醒脾健胃,化浊祛痰;全蝎祛风而善止痉;葛根行血通络,通利诸节。诸药合用,共奏通络开窍、行血化瘀之功,可全面调理脏腑及阴阳升降功能。

VBD主要的致病机制之一是后循环血流动力学的变化。TCD是检测血流动力学改变简单、方便而可靠的手段。本研究通过TCD检测传统的血流

速度等指标,并进一步计算出血流量和管壁剪切力等客观评价参数,避免了单纯采用血流速度评价的局限性,而且管壁剪切力还能反映出血管本身的变化,更切合VBD的真实病理生理变化。根据TCD的检测原理及既往研究,VBD患者椎动脉及基底动脉管腔显著增大,平均血流速度明显降低<sup>[26]</sup>。据此,本研究根据血流层流抛物线模型,测算出VBD患者扩张的椎动脉及基底动脉呈低血流剪切力状态。研究表明,在低血流剪切力时,内皮细胞分泌内皮素、血管紧张素转换酶等缩血管活性物质增加,血流中有形成分沿血管管壁停留时间相对延长,低密度脂蛋白等血液成分在血管壁中的沉积增加,加速了动脉粥样硬化的过程<sup>[27]</sup>。

本研究结果表明,加味通窍活血汤不但能显著改善患者椎动脉和基底动脉血流速度,还能改善血流量和管壁剪切力等较为客观反映血管情况的血流参数。同时,本研究结合VSS和ABC量表,发现了通窍活血汤能缓解VBD患者临床症状,从而提高患者的生活质量。这一方面提示加味通窍活血汤是符合VBD病因病机的有效治疗方剂,另一方面说明了通窍活血汤治疗VBD的可能机制之一,推测与对血流量和管壁剪切力的改善有关。但是,确切的病理生理机制仍有待深入的基础研究证实。

综上,加味通窍活血汤可明显改善瘀血阻络证VBD患者头晕或眩晕症状,提高患者生活质量。改善患者的后循环血流动力学参数,可能是加味通窍活血汤治疗VBD的重要潜在机制之一。今后将继续开展临床和基础研究,进一步阐释加味通窍活血汤治疗VBD的确切疗效和内在机制。

#### [参考文献]

[1] PICO F, LABREUCHE J, AMARENCO P. Pathophysiology, presentation, prognosis, and management of intracranial arterial dolichoectasia[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8):833-845.

[2] YOON S, MASCITELLI J R, MOONEY M A, et al. Kawase approach for dolichoectatic basilar artery macrovascular decompression in a patient with trigeminal neuralgia: case report[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2019, 16(6):E178-E183.

[3] WOLTERS F J, RINKEL G J, VERGOUWEN M D. Clinical course and treatment of vertebrobasilar dolichoectasia: a systematic review of the literature [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(2):131-137.

[4] DEL BRUTTO V J, ORTIZ J G, BILLER J.

Intracranial arterial dolichoectasia [J]. *Front Neurol*, 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00344.

[5] PICO F, LABREUCHE J, GOURFINKEL-AN I, et al. Basilar artery diameter and 5-year mortality in patients with stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(9):2342-2347.

[6] FLEMMING K D, WIEBERS D O, BROWN J R R D, et al. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(4):270-279.

[7] GUTIERREZ J, SACCO R L, WRIGHT C B. Dolichoectasia-an evolving arterial disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(1):41-50.

[8] 清·王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:40-53.

[9] 常诚,耿银龙,曹辉,等. 通窍活血颗粒治疗椎-基底动脉延长扩张症15例疗效观察[J]. *河北中医*, 2013, 35(2):184-186.

[10] 狄永良,杨志洁. 通窍活血汤联合盐酸氟桂嗪治疗椎基底动脉供血不足性眩晕瘀血阻窍证临床研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(4):339-342.

[11] 刘鑫,张怀亮. 从通窍之法论治脑病[J]. *中医研究*, 2018, 31(3):51-53.

[12] 李丹,张怀亮,张道培. 通窍醒脑汤对脑梗死患者钙调蛋白激酶的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(8):822-826.

[13] UBOGU E E, ZAIDAT O O. Vertebrobasilar dolichoectasia diagnosed by magnetic resonance angiography and risk of stroke and death: a cohort study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(1):22-26.

[14] 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, 7:43-45.

[15] 中华医学会神经病学分会中华神经科杂志编辑委员会. 眩晕诊治多学科专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(11):805-812.

[16] LAKSHMAN V B, AAL M, KARUMANCHI P K, et al. Trigeminal neuralgia secondary to vertebrobasilar dolichoectasia treated with cyberknife stereotactic radiosurgery [J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(3):978-980.

[17] 邓真,元唯安,王辉昊,等. 眩晕症状量表的汉化及信效度和反应度检验[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2015, 44(2):138-144.

[18] MONTILLA-IBANEZ A, MARTINEZ-AMAT A, LOMAS-VEGA R, et al. The activities-specific

- balance confidence scale: reliability and validity in Spanish patients with vestibular disorders[J]. *Disabil Rehabil*, 2017, 39(7):697-703.
- [19] CHUANG Y M, HUANG Y C, HU H H, et al. Toward a further elucidation: role of vertebral artery hypoplasia in acute ischemic stroke[J]. *Eur Neurol*, 2006, 55(4):193-197.
- [20] HONG J M, CHUNG C S, BANG O Y, et al. Vertebral artery dominance contributes to basilar artery curvature and peri-vertebrobasilar junctional infarcts[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(10):1087-1092.
- [21] ZHANG D P, ZHANG S L, ZHANG H T, et al. Vertebral artery dominance, brainstem auditory evoked potential, and vertigo of vascular origin[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(5):498-503.
- [22] 常诚, 耿银龙, 项政, 等. 中医诊治椎基底动脉延长扩张症血流动力学变化思路[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(5):49-50.
- [23] 董志国, 李朝燕, 王大虎, 等. 通窍活血汤中麝香替代品临床用药经验分析[J]. *中医文献杂志*, 2017, 35(5):24-28.
- [24] 朱云鹤, 吴云虎, 方向. 通窍活血汤治疗瘀血内阻型血管性认知障碍的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(2):139-143.
- [25] 江颖, 王凯华, 张永全, 等. 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[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11):156-162.
- [26] 刘慧, 刘涓涓, 李才明. 30例椎基底动脉延长扩张症患者的TCD研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(10):2162-2164.
- [27] LEE J Y, CHUNG J, KIM K H, et al. Fluid shear stress regulates the expression of Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 via KLF2-AP-1 pathway depending on its intensity and pattern in endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270(3):76-88.

[责任编辑 张丰丰]