

祛风化痰通络方早期干预急性缺血性脑卒中 42 例

江云东, 江玉*, 王明杰, 潘洪

(泸州医学院附属中医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**观察祛风化痰通络方早期干预急性缺血性脑卒中(CIS)的临床疗效及作用机制。**方法:**85例CIS患者随机按数字法分为对照组43例和观察组42例。两组均参照“中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010”给予西医常规治疗。观察组在对照组治疗的基础上加用祛风化痰通络方,1剂/d,疗程2周。以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估神经功能缺损严重程度,以Fugl-Meyer运动功能评价量表(FMI)评估肢体运动功能,以改良Ashworth痉挛评定量表评价肢体痉挛程度;记录中医证候评分;检测血清血管假性血友病因子(vWF)、血栓素 B_2 (TXB_2)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF $_{1\alpha}$)、同型半胱氨酸(HCY)水平及血小板功能。**结果:**治疗后第7、14天观察组NIHSS评分和改良Ashworth评分均低于对照组,FMI评分高于对照组($P < 0.01$);治疗后第7、14天观察组中医证候评分下降幅度多于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组vWF、 TXB_2 及HCY水平均低于对照组,6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ 高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组平均血小板体积及血小板聚集率均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**祛风化痰通络方早期干预急性缺血性脑卒中,能改善患者中医临床症状及神经功能缺损症状,其作用机制可能与抑制血小板激活,抗血小板活化,改善血管收缩功能有关。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;祛风化痰通络方;血小板功能;神经功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0282-04

[doi] 10.11653/syfy2013230282

Early Intervention of Qufeng Huayu Tongluo Formulae on 42 Cases Acute Ischemic Stroke Patients

JIANG Yun-dong, JIANG Yu*, WANG Ming-jie, PAN Hong,

(Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, 646000 Chian)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to observe the clinical curative effect and mode of action of Qufeng Huayu Tongluo Formulae in the early intervention of acute ischemic stroke (CIS). **Method:** Eighty-five cases of CIS patients were randomly divided into control group (43 cases) and observation group (42 cases) according to digital method. According to ‘China Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke Guidelines 2010’, patients in both group were given conventional western medicine treatment. Based on the treatment of observation group, patients in the control group took Qufeng Huayu Tongluo Formulae, 1 dose/day, treatment course 2 weeks. Nerve function defect severity was assessed by the United States National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Limb movement function was assessed by Fugl-Meyer motor function assessment scale (FMI). Limb spasm degree was assessed by modified Ashworth spasm rating scale. Traditional Chinese medicine syndrome scores were recorded. Levels of serum vascular pseudo willebrand factor (vWF), thromboxane B_2 (TXB_2), 6-ketone-Prostacyclin $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PG $F_{1\alpha}$) and homocysteine (HCY) levels and platelet function were detected. **Result:** On the 7th day and 14th day after treatment, the NIHSS score and modified Ashworth score of observation group were lower than the control group, while FMI score higher than the control group ($P < 0.01$). The falling range of

[收稿日期] 20130730(180)

[基金项目] 四川省教育厅项目(川教函[2011]538号11ZB130);泸州市科技局项目(泸市科[2012]177)

[第一作者] 江云东,主任医师,从事心脑血管病临床工作,Tel:13540985787,E-mail:494634199@qq.com

[通讯作者] *江玉,博士,副教授,从事中医基础教学、科研及临床工作,Tel:15508071333,E-mail:651950450@qq.com

traditional Chinese medicine syndrome scores of observation group was larger than the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of vWF, TXB₂ and HCY of observation group were lower than the control group, while 6-Ketone-PGF_{1α} was higher than the control group ($P < 0.01$). The mean platelet volume and platelet aggregation rate of observation group were lower than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In the early intervention of acute ischemic stroke, Qufeng Huayu Tongluo Formulae can improve patient's clinical symptoms of Traditional Chinese Medicine and neural function defect symptom. Its mechanism may be related to inhibit platelet activation and platelet activation, improve the function of vasoconstriction.

[**Key words**] acute ischemic stroke; Qufeng Huayu Tongluo Formulae; platelet function; neurological function

全国第三、四批名老中医王明杰教授根据多年临床实践创“治血先治风,风去血自通”的治疗见解,该法指导下治疗瘀阻于脑、瘀阻于心与瘀阻四肢等病证均显著了较好临床疗效^[1]。祛风化痰通络方是根据该理论在长期临床实践基础上优化而成的治疗急性缺血性脑卒中(CIS)经验方,本研究观察了该方早期干预CIS的疗效及对血管假性血友病因子(vWF)、血栓素B₂(TXB₂)、6-酮-前列环素F_{1α}(6-Keto-PGF_{1α})、同型半胱氨酸(HCY)水平及血小板功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 85例患者来源于2010年10月-2012年10月泸州医院附属中医院,随机按数字法分为对照组43和观察组42例。对照组男25例,女18例,年龄44~71岁,平均(58.2±11.4)岁;病程2~7d,平均(3.7±0.75)d。观察组男23例,女19例,年龄42~75岁,平均(59.4±10.8)岁;病程1~7d,平均(3.6±0.95)d。两组年龄、性别、病程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 参照中华医学会神经病学分会颁布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[2]诊断要点:①急性起病;②局灶性神经功能缺损;③多数为片面神经功用缺损;④症状和体征持续数小时以上;⑤脑CT或核磁共振成像(MRI)梗死病灶。

1.2.2 神经功能缺损程度 参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[3]≤1分为正常;>1分但≤4分为轻型;5~20分为中型患者;>20分为重型患者。

1.2.3 风痰瘀血,痹阻脉络证^[4] 症见半身不遂,口舌歪斜,舌强言蹇或不语,偏身麻木,头晕目眩,舌质暗淡,舌苔薄白或白腻,脉弦滑。

1.3 纳入标准^[2] ①符合缺血性中风西医诊断标

准及中医辨证诊断者;②均经CT/MRI检查符合CIS;③发病2周内;④年龄40~75岁;⑤NIHSS评分4~24分;⑥取得知情同意。

1.4 排除标准 ①蛛网膜下腔出血、脑出血、短暂性脑缺血发作;②因血液病、肿瘤等原因所致的脑卒中;③病程≥14d;④合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病;⑤病情进行性恶化者;⑥存在严重失语、认知功能障碍不能配合调查。

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2010”^[2];包括吸氧与呼吸支持;心脏监测与心脏病变处理;控制血压、血糖;营养支持;改善脑血循环(早期溶栓处理,恰当使用抗凝剂、抗血小板聚集剂等)及神经保护等处理。观察组基础治疗的基础上,加用祛风化痰通络方,药物组成:黄芪30g,地龙15g,水蛭6g^(研末冲服),桂枝10g,葛根20g,羌活15g,大血藤15g,天麻15g,石菖蒲20g,郁金15g,桃仁15g^(打碎),丹参20g,生大黄10g。1剂/d,常规水煎2次,混合取药液400mL,分2次口服或胃管注入,疗程为2周。

1.6 观察指标 ①采用NIHSS评估神经功能缺损严重程度,以Fugl-Meyer运动功能评价量表(FMI)评估肢体运动功能,采用改良Ashworth痉挛评定量表评价肢体痉挛程度,分别于第0、7、14天进行评价;②中医证候评分参照“中药新药治疗中风病的临床研究指导原则”^[4],根据轻、中、重程度分别记录1、2、3分。③采用酶联免疫吸附法测定vWF水平,上海鑫锐科技有限公司试剂盒,批号B1147-12;采用放免法测定TXB₂和6-Keto-PGF_{1α}水平,上海江莱生物科技有限公司试剂盒,批号2011A0722;采用荧光偏正免疫分析法检测HCY水平,雅培公司试剂盒,批号404C12B。④采用血细胞分析仪检测患者血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV),采用比浊法测定血小板聚集率(MPAR),采用二磷酸腺苷诱导。

1.7 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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 两组不同时间点 NIHSS, FMI 及改良 Ashworth 评分比较 治疗后第 7、14 天两组 NIHSS 评分和改良 Ashworth 评分均呈下降趋势 ($P < 0.01$), 观察组在上述观察点评分均低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后第 7、14 天两组 FMI 评分均升高, 观察组均高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组不同时段中医证候评分与治疗前差值组间比较 两组治疗后第 7、14 天中医证候评分与治疗前差值比较, 观察组下降幅度多于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 vWF, TXB₂, 6-Keto-PGF_{1 α} 及 HCY 水平比较 治疗后两组 vWF, TXB₂ 及 HCY 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组外周血 vWF, TXB₂ 及 HCY 水平均低于对照组 ($P <$

0.01); 治疗后两组 6-Keto-PGF_{1 α} 升高, 观察组高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 1 不同时间点两组 NIHSS, FMI 及 Ashworth 评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	NIHSS	FMI	改良 Ashworth
对照	43	治疗前	13.47 ± 3.28	45.7 ± 18.9	3.79 ± 0.68
		疗后 7 d	9.93 ± 2.14 ¹⁾	61.9 ± 22.4 ¹⁾	3.03 ± 0.61 ¹⁾
		疗后 14 d	6.86 ± 1.35 ¹⁾	75.3 ± 23.6 ¹⁾	2.11 ± 0.54 ¹⁾
观察	42	治疗前	13.59 ± 3.57	46.2 ± 20.1	3.77 ± 0.64
		疗后 7 d	8.22 ± 1.89 ¹⁾	74.6 ± 23.7 ¹⁾	2.58 ± 0.50 ¹⁾
		疗后 14 d	4.28 ± 1.05 ^{1,2)}	88.7 ± 25.2 ^{1,2)}	1.56 ± 0.48 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 2 两组不同时段中医证候评分与治疗前差值组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	
			7 d	14 d
对照	43	21.14 ± 3.95	5.36 ± 2.25	10.47 ± 3.85
观察	42	21.37 ± 4.08	7.83 ± 2.71 ¹⁾	14.24 ± 4.19 ¹⁾

注: 与同期对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组治疗前后血清 vWF, TXB₂, 6-Keto-PGF_{1 α} 及 HCY 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	vWF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TXB ₂ / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	6-Keto-PGF _{1α} / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	HCY/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	43	治疗前	142.3 ± 14.72	117.4 ± 10.72	57.3 ± 5.62	24.1 ± 4.73
		治疗后	127.8 ± 10.43 ¹⁾	102.1 ± 7.84 ¹⁾	65.9 ± 6.47 ¹⁾	17.4 ± 5.15 ¹⁾
观察	42	治疗前	145.7 ± 15.35	114.6 ± 11.93	56.8 ± 5.77	24.5 ± 4.86
		治疗后	121.2 ± 9.14 ^{1,2)}	93.4 ± 8.65 ^{1,2)}	73.4 ± 6.91 ^{1,2)}	12.6 ± 4.38 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后 PLT, MPV, MPA 比较 治疗后两组 PLT 变化不明显, 无统计学意义; 两组 MPV, MPA 均较治疗前下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗后观察组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后 PLT, MPV 及 MPA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PLT/ $\times 10^9/\text{L}$	MPV/fL	MPA/%
对照	43	治疗前	214.5 ± 79.7	10.74 ± 0.83	61.7 ± 9.84
		治疗后	247.2 ± 90.3	10.29 ± 0.74 ¹⁾	53.8 ± 8.77 ²⁾
观察	42	治疗前	221.6 ± 85.4	10.69 ± 0.81	62.3 ± 10.12
		治疗后	239.2 ± 97.5	9.87 ± 0.69 ^{2,3)}	44.6 ± 8.53 ^{2,3)}

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

3 讨论

急性缺血性脑卒中 (CIS) 属于中医中风范畴, 见于偏枯、偏身不用、偏风、仆击、薄厥、大厥等病证中。任继学教授^[5] 认为其病机有二, 一是脑之气街为患, 气街因气血逆乱而受阻, 气化欲行不达, 气不顺为风, 风动生热, 久而不解, 风热伤及髓大经、小络孙络; 二是脑中血海因体内气血逆乱, 失去气血之

供养, 其血脉、络脉、毛脉受损, 造成血络血道循环障碍。王永炎院士^[6] 指出中风病急性期虽本虚, 然侧重于标实以瘀血、痰湿为主。

在长期的临床实践之上, 王明杰认为“风药”并不完全等同于“祛风药”, 风药不仅能用于祛外风, 而且能调畅气机、开发郁结、祛邪外出、引经报使、配伍增效等多方面功能。其认识到风药气轻味薄, 开泄宣通, 不仅能祛邪外出, 而且善于畅达阳气, 活跃血行, 通利血脉, 疏通血络, 因而能从多方面增强活血化瘀药的治疗效果, 并提出“治血先治风”的临床新识。头面居人体高位, 为诸阳之会。“高巅之上, 唯风可到”, 头部易受风邪侵袭, 治疗需配合祛风药; 风药多轻清上扬, 善走头部, 其升发阳气之功, 既能引营卫气血畅行于头部经脉, 又能引其他药物上行头面发挥治疗作用^[1,8]。在寒凝血瘀、外伤血瘀和气滞血瘀模型上, 均显示治风活血方组较单纯的治风方组方或活血组方在改善血液流变学和微循环障碍上具有明显优势, 说明了风药对血药的增效作用^[9-10]。

祛风化痰通络方中以桂枝、葛根、羌活、祛散风

邪,通经络;天麻平肝息风止痉;地龙清热止痉、平肝息风、通经活络;水蛭破血逐瘀、通经活络;二虫类药物搜风通络祛顽痰;石菖蒲配郁金开窍醒神、化湿豁痰;桃仁、大血藤、丹参配地龙活血化瘀、通络;黄芪重用益气行血;生大黄通腑泻热醒神。全方共奏祛风、化痰、通络、开窍醒神之功。本研究结果显示,采用祛风化痰通络方早期干预 CIS 后,患者 NIHSS 评分和 Ashworth 评分显著下降,FMI 评分升高,提示了本方促进了神经功能恢复,改善了患者的运动能力,提高了患者生活自理能力。

vWF 作为凝血因子Ⅷ的辅助因子,主要由内皮细胞和巨核细胞合成,在血小板的颗粒中也有储存。内皮细胞损伤后过度释放 vWF,参与血栓形成,是血管内皮损伤的标志物之一,高水平的 vWF 提示血液处于高凝状态^[11]。TXA₂(代谢产物为 TXB₂)与 PGI₂(代谢产物为 6-Keto-PGF_{1α})是体内维持血管舒缩功能平衡的一对因子。缺血性中风患者常存在 TXA₂ 升高与 PGI₂ 降低,其比例失衡是造成血小板聚集、血管收缩和血栓形成的原因之一^[12]。血浆 Hcy 水平是公认的脑卒中独立危险因素,Hcy 水平越高,远期生存率越低。高 Hcy 可引起血管内皮细胞损伤,促使动脉粥样硬化斑块形成,还能激活血小板凝聚并影响凝血因子功能,增加血液凝固性,研究显示缺血性中风患者风、痰、血瘀证组血浆中 Hcy 显著升高,并高于其他证型组^[13]。临床研究显示逆转高 Hcy 血症可使脑血管病发病率及病死率降低^[14]。

血小板的异常变化,不仅是动脉粥样硬化和血栓形成的必要条件,而且与缺血性梗死范围的扩展和病情的预后有关。MPV 是反映血小板功能的关键指标,MPV 增大反应了骨髓巨核细胞增殖活动亢进,活化血小板加强,产生更多的 TXA₂,从而增强其启动、放大血栓形成的重要作用^[15]。MPAR 是目前所知反映血小板活化和释放反应的标志物,其特异性及敏感性均较高,因而可以判断血栓当前状态、体内凝血倾向。

血小板激活与凝血异常是缺血性中风的重要病理机制,抗血小板和抗凝治疗是主要的治疗方案之一^[2]。本研究结果显示祛风化痰通络方治疗后 CIS 患者血清 vWF, TXB₂, Hcy, MPV 和 MPAR 均下降, 6-Keto-PGF_{1α} 上升,说明了祛风化痰通络方对 CIS 患者血小板功能、血管舒缩功能有显著的干预作用,能效抑制患者血小板的激活,抗血小板活化的作用,改善血管舒缩功能,从而抑制血栓形成,起到抗凝作用。

[参考文献]

- [1] 王明杰,黄淑芬,罗在琼,等.“治血先治风”及其应用研究[J]. 中国医药学报,2003,18(9):545.
- [2] 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]. 中国全科医学, 2011, 14(12B):4013.
- [3] Goldstein L B, Bertels C, Davis J N. Interrater reliability of the NIH stroke scale[J]. Archives Neurology, 1989, 46(6):660.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:99.
- [5] 张学文. 近代中医名家论治中风病体会[M]. 西安:陕西科技出版社,1997:174.
- [6] 王永炎,刘炳林. 中风病研究进展述评[J]. 中国中医急症,1995,4(2):51.
- [7] 吴文辉,叶美颜,吴星宇. 不同年龄组缺血性中风患者急性期证候分布规律的研究[J]. 中国中医药科技,2011,18(6):457.
- [8] 王明杰,黄淑芬,罗再琼,等. 风药新识[J]. 泸州医学院学报,2011,34(5):570.
- [9] 王艳,郑国庆,王明杰,等. 治风活血法的机理及对家兔血瘀模型血液流变学的影响[J]. 中医药学刊,2002,20(5):591.
- [10] 王艳,郑国庆,王明杰,等. 治风活血法对微循环气滞血瘀模型的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(13):1689.
- [11] Souto J C, Almasy L, Soria J M, et al. Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: results from the GAIT project [J]. Thromb Haemost, 2003,89(3):468.
- [12] 谭莉丽,周永红,兰希福,等. 缺血性中风急性期证型与血管假性血友病因子血栓素 B₂ 及 6-酮-前列环素 F_{1α} 的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(6):975.
- [13] 李伟峰,张玲端,李庆海,等. 缺血性中风急性期中医学证型特点及与血浆 HCY 的关系[J]. 中国中医急症,2009,18(8):1274.
- [14] Conri C, Constans J, Parrot F, et al. Homocysteinemia: role in vascular disease [J]. Presse Med, 2000, 29(13):737.
- [15] Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, et al. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(7):568.

[责任编辑 蔡仲德]