

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.12.019

化痰通络汤联合常规西医治疗对缺血性卒中患者神经功能、血小板功能及血清炎性因子的影响*

李世勇¹ 陈远洋² 韦启志¹ 冯桂贞¹ 林安基^{1△}

(1 厦门市中医院脑病科 福建 厦门 361009;2 厦门市中医院检验科 福建 厦门 361009)

摘要 目的:探讨化痰通络汤联合常规西医治疗对缺血性卒中患者神经功能、血小板功能及血清炎性因子的影响。**方法:**选取我院于2016年2月~2019年2月接收的缺血性卒中患者101例,按照乱数表法将其随机分为对照组(n=50)和研究组(n=51)。对照组给予常规西医治疗,研究组在对照组基础上联合化痰通络汤治疗,比较两组患者临床疗效,治疗前、治疗28d后的神经功能、血小板参数、血清炎性因子水平及治疗期间的不良反应发生情况。**结果:**两组患者治疗28d后美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)评分均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组的临床总有效率为88.24%(45/51),高于对照组的66.00%(33/50)($P<0.05$)。两组治疗28d后血小板聚集率、血小板体积均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗28d后血清白细胞介素-4(IL-4)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**采用化痰通络汤联合常规西医治疗缺血性卒中可有效改善患者血清炎性因子水平及血小板功能,减轻神经功能损伤,且用药安全性较好,具有一定的临床应用价值。

关键词:化痰通络汤;常规西医;缺血性卒中;神经功能;血小板功能

中图分类号:R743;R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)12-2293-04

Effects of Huatan Tongluo Decoction Combined with Routine Western Medicine on Neurological Function, Platelet Function and Serum Inflammatory Factors in Patients with Ischemic Stroke*

LI Shi-yong¹, CHEN Yuan-yang², WEI Qi-zhi¹, FENG Gui-zhen¹, LIN An-ji^{1△}

(1 Department of Encephalopathy, Xiamen Traditional Chinese Medicine Hospital, Xiamen, Fujian, 361009, China;

2 Department of Laboratory, Xiamen Traditional Chinese Medicine Hospital, Xiamen, Fujian, 361009, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of Huatan Tongluo decoction combined with conventional western medicine on neurological function, platelet function and serum inflammatory factors in patients with ischemic stroke. **Methods:** 101 patients with ischemic stroke who were admitted to our hospital from February 2016 to February 2019 were selected, they were randomly divided into control group (n=50) and study group (n=51) according to the digital table method. The control group was treated with routine western medicine, the study group was treated with Huatan Tongluo decoction on the basis of the control group. The clinical efficacy, neurological function, platelet parameters, serum inflammatory factors before treatment and 28 days after treatment and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results:** 28 days after treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of both groups decreased, and that of the study group was lower than that of the control group ($P<0.05$). The total clinical effective rate of the study group was 88.24% (45/51), which was higher than that of the control group 66.00% (33/50) ($P<0.05$). The platelet aggregation rate and platelet volume of both groups decreased at 28 days after treatment, and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). The levels of serum interleukin-4 (IL-4), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) of both groups decreased at 28 days after treatment, and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The treatment of ischemic stroke with Huatan Tongluo decoction combined with routine western medicine can effectively improve the level of serum inflammatory factors and platelet function, alleviate neurological impairment, and it has good safety, which has certain clinical application value.

Key words: Huatan Tongluo decoction; Routine western medicine; Ischemic stroke; Neurological function; Platelet function

Chinese Library Classification(CLC): R743; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)12-2293-04

* 基金项目:福建省卫生厅中医药项目(wzpw201308)

作者简介:李世勇(1988-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:中医治疗脑病,E-mail:leeyong88@126.com

△ 通讯作者:林安基(1963-),男,本科,主任医师,研究方向:中医治疗脑病,E-mail:timlin1188@126.com

(收稿日期:2019-11-29 接受日期:2019-12-25)

前言

缺血性卒中是心脑血管的常见病,主要是由于脑动脉管腔在短期内出现狭窄或闭塞,致使对应脑组织缺氧、缺血,继而出现神经功能缺损的一类临床综合征^[1-3]。该病致残率、致死率极高,严重影响患者生活质量及生命健康。既往临床对该病的治疗多以西药为主,常用抗血小板聚集、降脂、抗自由基等治疗方式,可获得一定的治疗效果^[4,5],但仍有部分患者用药后症状缓解缓慢,加之长期用药,不良反应较多,给患者造成不少痛苦,不利于患者恢复^[6,7]。随着我国中医药学的发展,中医治疗缺血性卒中取得了较大进展,中医认为该病属于“中风”范畴,认为该病的主要病机是因为机体遭受多种因素刺激,致使脏腑阴阳失调,气血逆乱于脑,故而发病,应以活血化瘀、通经止络为主要治疗原则^[8,9]。化痰通络汤具有化瘀通络、益气活血之效,有研究表明采用化痰通络汤治疗急性脑梗死患者取得了较好的效果^[10]。鉴于此,本研究通过对厦门市中医院收治的部分缺血性卒中患者在常规西医治疗的基础上联合化痰通络汤治疗,取得的疗效较好,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院于2016年2月~2019年2月接收的101例缺血性卒中患者。本研究已获取厦门市中医院伦理学委员会批准同意。纳入标准:(1)中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[11],辨证分型为风痰阻络证,主症:半身不遂、口舌歪斜、言语謇涩或不语,感觉减退或者消失;次症:头晕目眩,痰多而粘,舌暗淡,苔白腻,脉弦滑;(2)西医诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[12];有颈内动脉系统和(或)椎-基底动脉系统症状和体征,经颅脑CT、磁共振成像等确诊;(3)均为初次发病,发病时间≤72 h;(4)美国国立卫生研究所卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)^[13]评分4~20分;(5)对本次研究用药无禁忌症者;(6)知情同意本研究,并配合治疗。排除标准:(1)出血性脑卒中或伴有出血病灶者;(2)合并恶性肿瘤、全身性疾病者;(3)合并精神疾患;(4)合并严重的心肝肾功能不全;(5)合并免疫缺陷疾病者。按乱数表法将其随机分为对照组(n=50)和研究组(n=51),其中对照组男29例,女21例,年龄43~69岁,平均(52.67±2.69)岁;发病至入院时间6~72 h,平均(29.37±3.46)h;体质指数21.3~26.5 kg/m²,平均(23.57±0.96)kg/m²;NIHSS评分4~20分,平均(18.13±0.98)分。研究组男31例,女20例,年龄46~70岁,平均(52.91±3.82)岁;发病至入院时间9~69 h,平均(30.06±3.82)h;体质指数21.6~26.2 kg/m²,平均(23.67±1.02)kg/m²;NIHSS评分6~20分,平均(18.19±1.02)分。两组患者一般资料比较无差异(P>0.05)。

1.2 治疗方法

两组患者入院后均给予控制原发疾病、卧床休息、保持呼吸道通畅、脱水降颅压、营养神经、维持水电解质平衡等常规治疗,其中过度烦躁不安者给予镇静药物,缺氧者给予吸氧处理。在此基础上,对照组给予抗血小板聚集、降脂、抗自由基等常规西医治疗。研究组在对照组基础上联合化痰通络汤治疗,汤方成分:姜半夏、白术、天麻、枳壳、胆南星、天竺黄、红花、石菖蒲、香附各10 g,茯苓、丹参各20 g,大黄5 g;其中气虚明显者

加黄芪30 g,血瘀严重者加三七粉5 g,阴虚者加白芍15 g、麦冬12 g,肝阳偏亢者加钩藤各10 g。上述药材加水500 mL熬煮至200 mL,分早晚两次温服,两组均治疗28 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定 以NIHSS减分率评价患者疗效,具体如下:痊愈:NIHSS减分率≥90%,视物模糊、语言障碍等临床症状消失,可正常工作;显效:NIHSS减分率46%~89%,视物模糊、语言障碍等临床症状明显改善,生活可自理;有效:NIHSS减分率18%~45%,视物模糊、语言障碍等临床症状有所改善,生活可部分自理;无效:NIHSS减分率<18%,视物模糊、语言障碍等临床症状未见改善甚至加重^[11]。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。其中NIHSS减分率=(治疗前NIHSS评分-治疗后NIHSS评分)/治疗前NIHSS评分×100%。

1.3.2 NIHSS评分 记录两组治疗前、治疗28 d后的NIHSS评分,NIHSS量表共包括12项内容:意识水平指令、意识水平、意识水平提问、凝视、视野、四肢运动、肢体障碍、面瘫、语言、语言障碍、感觉、消退及不注意,总分42分,分数越高,神经损伤越严重。

1.3.3 血小板参数、炎性因子 采集患者治疗前、治疗28 d后的清晨空腹静脉血6 mL,离心半径15 cm,经4600 r/min离心12 min后取上清液备好待测。采用免疫比浊法检测血小板聚集率,采用美国库尔特公司生产的STKS全自动五分类血细胞分析仪检测血小板体积、血小板计数,采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、超敏C反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平,严格遵守试剂盒(南京建成生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.3.4 不良反应 记录两组治疗期间不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS24.0进行数据分析。以%表示计数资料,行卡方检验。计量资料均符合正态分布,以表示,组间比较行成组t检验,治疗前后组内比较行配对t检验。检验标准设置为α=0.05。

2 结果

2.1 神经功能损伤情况比较

对照组治疗前NIHSS评分为(18.13±0.98)分,治疗28 d后NIHSS评分为(12.26±1.38)分;研究组治疗前NIHSS评分为(18.19±1.02)分,治疗28 d后NIHSS评分为(8.37±1.07)分;两组治疗28 d后NIHSS评分均下降(t_对=24.523, P_对=0.000; t_研=47.440, P_研=0.000),且研究组低于对照组(t=15.580, P=0.000)。

2.2 临床疗效比较

研究组的临床总有效率为88.24%(45/51),高于对照组的66.00%(33/50)(P<0.05);详见表1。

2.3 血小板参数比较

两组治疗前血小板聚集率、血小板计数、血小板体积比较无差异(P>0.05);两组治疗前后的血小板计数未见明显改变(P>0.05);两组治疗28 d后血小板聚集率、血小板体积均下降,且研究组较对照组降低(P<0.05);详见表2。

2.4 炎性因子水平比较

治疗前两组血清IL-4、hs-CRP、TNF-α水平比较无差异

($P>0.05$)；治疗 28d 后两组血清 IL-4、hs-CRP、TNF- α 水平均降低，且研究组较对照组降低($P<0.05$)；详见表 3。

表 1 临床疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of clinical effects n(%)

Groups	Recovery	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=50)	8(16.00)	15(30.00)	10(20.00)	17(34.00)	33(66.00)
Study group(n=51)	12(23.53)	19(37.25)	14(27.45)	6(11.76)	45(88.24)
χ^2					7.098
P					0.000

表 2 血小板参数比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of platelet parameters($\bar{x}\pm s$)

Groups	Platelet aggregation rate(%)		Platelet volume(fL)		Platelet count($\times 10^9/L$)	
	Before treatment	28d after treatment	Before treatment	28d after treatment	Before treatment	28d after treatment
Control group (n=50)	64.62±8.31	52.46±7.62*	11.38±0.92	9.56±0.83*	226.22±30.19	227.67±25.36
Study group(n=51)	64.48±7.67	41.92±8.97*	11.41±1.06	7.28±0.97*	225.25±29.26	226.13±24.39
t	0.088	6.358	0.152	12.681	0.164	0.311
P	0.933	0.000	0.880	0.000	0.870	0.756

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

表 3 炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of inflammatory factors($\bar{x}\pm s$)

Groups	Recovery	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=50)	8(16.00)	15(30.00)	10(20.00)	17(34.00)	33(66.00)
Study group(n=51)	12(23.53)	19(37.25)	14(27.45)	6(11.76)	45(88.24)
χ^2					7.098
P					0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率比较

治疗期间，对照组出现 1 例肝功能异常、3 例头晕恶心、2 例皮疹、1 例消化不良，不良反应发生率为 14.00%(7/50)；研究组出现 2 例头晕恶心、2 例肝功能异常、1 例皮疹、3 例消化不良，不良反应发生率为 15.69%(8/51)；两组不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.057$, $P=0.812$)。

3 讨论

缺血性卒中是一种以动脉粥样硬化为基础的病理改变，患者会出现不同程度的神经功能缺损症状，若未能及时予以治疗，可导致半身不遂甚至死亡等严重后果^[14]。缺血性卒中的发病机制极其复杂，其发病机制与机体炎症反应^[15]、血小板异常活化^[16]等息息相关。缺血性卒中发作后，脑组织缺血、缺氧，致使受累脑组织处白细胞大量聚集，产生炎性介质，并刺激脑部正常组织，使炎症“瀑布化”，使得脑组织缺血情况加重^[17]。其次，在正常的循环血液中，血小板处于静息状态，而在病理状态下，血小板处于活化状态，可聚集成团，引起动脉血栓的形成，进而堵塞血管^[18]。因此，临床针对急性缺血性卒中的治疗，应尽可能在保护神经功能、阻止疾病进展的基础上减少炎性因子分泌以及改善血小板功能。中医认为“淤血”在缺血性卒中的发

病及治疗中占据主要地位，指出缺血性卒中是在气血、阴阳亏虚的基础上，产生风、痰、火、瘀阻滞，导致脑脉闭阻，脑髓神经受损，且多由酗酒、过劳、感寒等诱发^[19]。化痰通络汤由姜半夏、白术、天麻、枳壳、胆南星、天竺黄、红花、石菖蒲、香附、茯苓、丹参、大黄等组成，具有益气通络、活血化瘀之效^[20]，因此采用中西医联合治疗缺血性卒中可能提高治疗效果。

本次研究结果显示，研究组临床疗效、NIHSS 评分改善情况均优于对照组，可见化痰通络汤联合常规西医对缺血性卒中，可有效保护患者神经功能，进一步提高治疗效果。常规的西医治疗可通过抗血小板聚集、降脂、抗自由基等改善机体血管状态，恢复机体供血、供氧，进而缓解患者临床症状^[21]。而化痰通络汤中姜半夏、香附燥湿化痰，茯苓、白术、枳壳健脾益气、燥湿利水，天麻、丹参、红花活血行气、化瘀止痛，胆南星、天竺黄清热化痰，石菖蒲化湿开胃、开窍豁痰，大黄凉血解毒、逐瘀通经。全方配伍，共奏行气通络、活血化瘀之效，因而可以进一步提升治疗效果^[22-24]。既往研究结果显示^[25,26]，机体炎症反应、血小板异常活化均在缺血性卒中的发生发展中发挥重要作用，其中炎性因子如 hs-CRP 可激活补体系统诱导产生细胞因子，进而损害内皮功能，最终导致动脉粥样硬化形成。TNF- α 作为前炎细胞因子，具有神经毒性作用，当其过度表达时可导致神经

细胞死亡率升高,加重神经功能缺损程度。IL-4 主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞等分泌,当其水平升高时,可加重缺血再灌注后继发性神经元损伤。血小板体积、血小板计数、血小板聚集率是临床常用于反映血小板功能的指标,当血小板活化后,可形成血小板 - 纤维蛋白原血栓,堵塞脑血管造成脑卒中。本研究中两组患者炎性因子水平、血小板功能均得到显著改善,且化痰通络汤联合常规西医治疗者改善效果更佳。现代药理研究结果显示^[27-29],香附中的 α- 香附酮具有良好的清热镇痛抗炎效果;红花对血管内皮细胞具有较好的保护作用,可降低血小板聚集,防止脂质过氧化,同时还可发挥较好的抗炎作用。两组不良反应发生率对比无差异,可见用药安全性较好,这可能是因为化痰通络汤的毒副作用小,因此机体不良反应不会增加^[30]。

综上所述,缺血性卒中采用化痰通络汤联合常规西医治疗可改善患者血清炎性因子水平及血小板功能,减轻神经功能损伤,且用药安全性较好,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Stulberg EL, Dong L, Zheatlin AR, et al. Associations of Self-Reported History of Depression and Antidepressant Use Before Stroke Onset With Poststroke Post-Acute Rehabilitation Care-An Exploratory Study: The BASIC (Brain Attack Surveillance in Corpus Christi) Project[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(16): e013382
- [2] Shaughnessy AF. Short-Term Clopidogrel Plus Aspirin Prevents Second Ischemic Stroke Better Than Aspirin Alone [J]. Am Fam Physician, 2019, 100(4): 249
- [3] Wang Z, Li B, Wang Y, et al. The association between serum adiponectin and 3-month outcome after ischemic stroke[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 105
- [4] Wang J, Lin X, Mu Z, et al. Rapamycin Increases Collateral Circulation in Rodent Brain after Focal Ischemia as detected by Multiple Modality Dynamic Imaging [J]. Theranostics, 2019, 9(17): 4923-4934
- [5] Kamel H, Okin PM, Merkler AE, et al. Relationship between left atrial volume and ischemic stroke subtype[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(8): 1480-1486
- [6] Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener HC, et al. Antithrombotic Therapy to Prevent Recurrent Strokes in Ischemic Cerebrovascular Disease: JACC Scientific Expert Panel [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(6): 786-803
- [7] Alkhouli M, Alqahtani F, Tarabishi A, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Following Percutaneous Coronary Intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(15): 1497-1506
- [8] 徐榛敏, 刘雪梅, 曾子修, 等. 中医药对缺血性卒中后神经血管单元的保护作用[J]. 世界中医药, 2018, 13(8): 2084-2089
- [9] 龚伟强, 徐小平. 前列地尔联合益气活血化痰通络汤治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(7): 63-65
- [10] 熊勋波, 成祥林, 向明清, 等. 加味化痰通络汤治疗脑梗死风痰瘀阻证临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1202-1204
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 286-287
- [12] 邢岩. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中国临床医生杂志, 2011, 2(3): 50-59
- [13] 赵焱, 陈向东, 张艳梅, 等. 和肽素联合美国国立卫生研究院卒中评分和改良 Rankin 评分对急性脑梗死患者预后的预测价值[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(8): 681-685
- [14] 李克良, 耿瑞慧, 朱立勤, 等. 影响阿替普酶治疗急性缺血性卒中早期疗效的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1464-1467
- [15] Mengel A, Ulm L, Hotter B, et al. Biomarkers of immune capacity, infection and inflammation are associated with poor outcome and mortality after stroke - the PREDICT study[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 148
- [16] Mowla A, Kamal H, Lail NS, et al. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with Thrombocytopenia [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(7): 1414-1418
- [17] Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(10): 594-604
- [18] Kirkham FJ, Zafeiriou D, Howe D, et al. Fetal stroke and cerebrovascular disease: Advances in understanding from lenticulostriate and venous imaging, alloimmune thrombocytopaenia and monochorionic twins[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(6): 989-1005
- [19] 唐利娟. 缺血性卒中气虚血瘀证中医临床路径实施历史对照研究 [J]. 河北中医, 2017, 39(6): 851-854
- [20] 张辰浩, 高坤, 乔宝红, 等. 依达拉奉联合祛风化痰通络汤治疗风痰阻络型急性脑梗死疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(7): 753-754, 755
- [21] Kinoshita H, Maki T, Yasuda K, et al. KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11519
- [22] 卢茜, 张艳, 李乐雯, 等. 化痰祛瘀汤联合加味化痰通络汤治疗缺血性中风病痰瘀阻络型临床研究 [J]. 中国药业, 2018, 27(17): 49-51
- [23] 张振强, 贾亚泉, 王自闯, 等. 化痰通络汤预防灌胃的合并高脂血症脑缺血大鼠神经系统功能、脑组织病理变化观察[J]. 山东医药, 2018, 58(43): 47-50
- [24] 曾望远, 王雅纯, 纪新博, 等. 康复技术配合补阳化痰通络汤治疗脑卒中肢体运动功能障碍 43 例[J]. 河南中医, 2016, 36(1): 59-61
- [25] Kozak HH, Uğuz F, Kılınç İ, et al. A cross-sectional study to assess the association between major depression and inflammatory markers in patients with acute ischemic stroke [J]. Indian J Psychiatry, 2019, 61(3): 283-289
- [26] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design[J]. Int J Stroke, 2013, 8(6): 479-483
- [27] 唐世球, 杨辉, 周丽华, 等. 化痰通络汤治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(10): 1973-1975
- [28] 魏玉玲, 刘松年, 席佳佳, 等. 加味化痰通络汤联合西药治疗中风病风痰瘀阻证疗效及对患者神经功能的影响研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(4): 434-436
- [29] 秋军峰, 郭峰. 熄风化痰通络汤配合通督调神针刺法对后循环脑梗死患者脑血流、神经损伤标记物、心率变异性及近期预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(14): 1514-1518, 1577
- [30] 赵雪梅. 温阳化痰通络汤治疗阳虚痰瘀阻络型脑卒中痉挛性偏瘫 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(3): 304-306