

• 论著 •

活血通腑法对高血压脑出血患者血肿微创清除术后血浆内皮素水平影响的研究

朱文宗¹, 周龙寿¹, 胡万华¹, 范录平², 林一均²

(1. 温州市中医院, 浙江 温州 325000; 2. 温州市第三人民医院)

【摘要】 目的:探讨活血通腑法对高血压脑出血患者血肿清除术后疗效与血浆内皮素(ET)水平的影响。方法:将 65 例接受血肿微创清除术的患者随机分成两组,均采用内科综合治疗;对照组在综合治疗基础上加用安慰剂,治疗组在综合治疗基础上加用活血通腑法方药,每日 1 剂,均治疗 3 d。于治疗后 14 d 和 90 d 观察临床综合疗效、日常生活能力和神经功能缺损程度评分的变化,并于治疗后 24 h、7、14 和 21 d 检测血浆 ET 含量的变化。结果:治疗组急性期(14 d)病死率为 12.1%(4/33 例),对照组急性期病死率为 25.0%(8/32 例),治疗后 14 d 和 90 d 两组存活患者临床综合疗效比较差异均有显著性(P 均 <0.01)。两组治疗后 14 d 日常生活能力比较,差异无显著性($P=0.05$),治疗后 90 d 治疗组日常生活能力优于对照组,两组比较差异有显著性($P<0.01$);治疗组治疗后 90 d 神经功能缺损程度评分显著低于对照组($P<0.01$)。同时治疗组治疗后 24 h、7、14 和 21 d 血浆 ET 含量均低于对照组(P 均 <0.01)。结论:高血压脑出血患者血肿清除术合用活血通腑法方药可以降低病死率,降低病残程度,提高生存患者的生活质量,并能降低血浆 ET 水平,活血通腑法改善病情可能是通过降低患者血浆 ET 起作用。

【关键词】 高血压;脑出血;活血通腑法;中医药;血肿微创清除术;内皮素

中图分类号:R285.6;R255.2 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)06-0338-04

Influences of expelling blood-stasis and purging fu-organ (活血通腑法) on plasma endothelin of patients with hypertensive intra-cerebral hemorrhage after micro-trauma operation of intra-cerebral hematoma drainage

ZHU Wen-zong¹, ZHOU Long-shou¹, HU Wan-hua¹, FAN Lu-ping², LIN Yi-jun². 1. Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; 2. Wenzhou Third People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective: To study the influences of expelling blood-stasis and purging fu-organ (活血通腑法) on plasma endothelin (ET) and clinical curative effects on patients with hypertensive intra-cerebral hemorrhage after intra-cerebral hematoma drainage. **Methods:** Sixty-five patients with hypertensive intra-cerebral hemorrhage were randomly divided into two groups: control and treatment groups. Both groups were treated with micro-trauma operation of intra-cerebral hematoma drainage and general treatment of internal medicine. On the basis of the above treatment, the control group was treated with placebo decoction, and the treatment group was treated with expelling blood-stasis and purging fu-organ Chinese herbal drug, one dosage per day for 3 days in the two groups. Changes of clinical curative effects, ability of the daily life (ADL) and neural function deficiency scores were observed on the 14 th and 90 th day after treatment. Plasma ET contents were detected at 24 hours and in 7, 14 and 21 days after treatment. **Results:** The results showed that the fatality rates were 12.1% (4/33 cases) and 25.0% (8/32 cases) in the treatment group and the control group respectively at acute stage (14 days), and there were differences of clinical curative effects in survival patients between the two groups on the 14 th and 90 th day after treatment (all $P<0.01$). The difference of the ADL between the two groups was insignificant after 14-day treatment ($P=0.05$), while significant after 3-month treatment, the treatment group being better than that of the control group ($P<0.01$). The neural function deficiency score was significantly lower in the treatment group than that of control group on the 90 th day after treatment ($P<0.01$). Meanwhile, the plasma ET in treatment group were lower obviously than those in control group at 24 hours and in 7, 14 and 21 days after treatment (all $P<0.01$). **Conclusion:** The treatment of expelling blood-stasis and purging fu-organ Chinese herbal drug after micro-trauma operation of intra-cerebral hematoma drainage is effective. It can lower fatality rate and the disabled degree, and improve the ADL. It can lower the levels of plasma ET and this may be the mechanism of its significant clinical curative effects.

【Key words】 hypertension; intra-cerebral hemorrhage; expelling blood-stasis and purging fu-organ; Chinese herbal medicine; micro-trauma operation of intra-cerebral hematoma drainage; endothelin

高血压脑出血是严重威胁人类健康的常见病,其病死率及致残率居高不下。2004 年 4 月—2006 年 6 月,我们在常规治疗基础上采用血肿微创清除术和活血通腑法方药,对 65 例高血压脑出血患者进行了前瞻性随机对照研究,旨在探索中西医结合治疗高血压脑出血的有效方法,现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准:高血压脑出血诊断由两位医师参照 1995 年全国第 4 次脑血管病学术会议修订的高血压脑出血诊断标准同时进行判定^[1];中医症候分类采用 1986 年制定的《中风病中医诊断疗效评定标准》。

1.1.2 纳入标准:①符合高血压脑出血诊断标准;②中医辨证属中风中脏腑闭证;③年龄在 80 岁以下者;发病时间在 5 d 以内;④出血部位在基底节区,出血量为 30~90 ml;⑤据王忠诚主编的《脑血管病及其外科治疗》中意识状态分级标准属于Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级者。

1.1.3 排除标准:①外伤性颅内血肿;②脑血管畸形、动脉瘤破裂所致的颅内血肿;③出血量<30 ml 或>90 ml;④小脑、脑干血肿;⑤凝血机制障碍;⑥有严重心、肝、肾等病史;⑦属中风中脏腑脱证。

1.2 临床资料:病例来自温州市中医院中风单元、南京脑科医院、温州市第三人民医院神经内外科急诊入院的住院患者。按照 1975 年赫尔辛基宣言及 1983 年修订本的要求,所有入选者在给予手术及活血通腑法方药或安慰剂治疗前,均经患者本人或直系亲属签署知情同意书。按随机数字表法将入选者分为治疗组(中药加微创清除术手术)与对照组(微创清除术手术)。两组患者性别、年龄、病情程度等情况相似,基线资料一致,经统计学处理差异无显著性,具有可比性(两组一般资料见表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of basic database between two groups

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	临床神经功能缺损 程度评分($\bar{x} \pm s$, 分)	出血量 ($\bar{x} \pm s$, ml)
		男	女			
治疗组	33	18	15	64.3 $\pm$ 5.2	35.50 $\pm$ 5.25	53.8 $\pm$ 12.5
对照组	32	19	13	65.6 $\pm$ 4.9	34.95 $\pm$ 6.10	54.2 $\pm$ 11.6

1.3 治疗方法:两组患者均予脑出血血肿微创清除

术治疗及基本相同的基础治疗与早期康复治疗。

1.3.1 脑出血血肿微创清除术:根据头颅 CT 定位,避开颅内重要结构,选择最佳穿刺点,用 YL-1 型血肿粉碎器缓慢插入颅内血肿,并根据术前 CT 所示计算血肿范围大小,以便于术中掌握吸引管插入深度。将血肿大部分碎吸后,可用无菌生理盐水反复冲洗血肿腔,部分残余血肿即可冲出;对未液化的血肿,将 10~20 kU 尿激酶稀释到 2~3 ml,通过抽吸针快速注入血肿腔,闭管 4 h 后开放调速开关引流,每日 1~2 次。术后 24 h 进行头部 CT 复查,如血肿已清除 3/4 左右,可拔出血肿粉碎器;个别清除不满意者可反复注入尿激酶保留冲洗引流。拔针时时间一般不超过 5 d。

1.3.2 基础治疗:参照《实用神经病学》第 2 版的标准进行西医神经内科一般和对症治疗。提倡早期康复,病情稳定后 48 h 即开始康复治疗。

1.3.3 治疗组:于脑出血 6 h 后加用活血通腑法方药[协定方:大黄 12 g(后下),芒硝 10 g(冲),全栝楼 20 g,厚朴 6 g,水蛭 6 g,虻虫 1.5 g,桃仁 9 g,丹参 12 g,三七 9 g,羌活 10 g]口服,昏迷不能口服者通过鼻饲或肛滴给药,每日 1 剂,共 3 d。

1.3.4 对照组:加用安慰汤剂(由食用色素与调味剂配成,外观同活血通腑法方药)口服,昏迷不能口服者通过鼻饲或肛滴给药,每日 1 剂,共 3 d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效指标:详细登记患者病情记录表,治疗后 14 d 和 90 d 分别统计患者的临床综合疗效及日常生活能力(ADL);于治疗前,治疗后 14 d 和 90 d 统计患者的临床神经功能缺损程度评分。

1.4.2 实验室指标:在治疗前,治疗后 24 h,7、14 和 21 d 分别检测血浆内皮素(ET)含量。取静脉血 2 ml,注入含质量分数为 10%的乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na₂)30 μ l 和 4 000 U(40 μ l)抑肽酶的试管中,混匀,4 $^{\circ}$ C 下 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 10 min,分离血浆,放入 20 $^{\circ}$ C 的冰箱中贮存待测,测定前将样本置于室温下复融,再次于 4 $^{\circ}$ C 下 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 5 min。取上清液,按放射免疫试剂盒所附操作步骤进行测定,单位以 ng/L 表示。

1.5 疗效判定标准:根据 1995 年全国第 4 次脑血管病学术会议修订的标准^[1],临床综合疗效分为基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化、死亡;ADL 由好到差分为 0~Ⅶ级;神经功能缺损程度评分由轻到重分别计 0~45 分。

基金项目:浙江省中医药管理局科研基金(2006Y047)

作者简介:朱文宗(1974-),男(汉族),浙江温州人,主治医师,硕士研究生,主治医师,主要从事中西医结合脑血管病的临床与研究(E-mail:gdkingzwz@126.com)。

1.6 统计学方法:所有数据应用 Epidata 数据库录入,并应用 SPSS 12.0 软件进行统计。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用 Radit 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较(表 2~4):治疗后 14 d,两组 ADL 比较差异无显著性($Z = 1.974, P = 0.05$);治疗后 90 d,治疗组 ADL 显著优于对照组,两组比较差异有显著性($Z = 2.921, P < 0.01$)。治疗后 14 d 起两组神经功能缺损程度评分比较,差异即有显著性,治疗后 90 d,治疗组显著优于对照组($P < 0.01$)。两组治疗后 14 d 和 90 d 临床综合疗效比较,差异均有显著性(P 均 < 0.01)。说明治疗组病死率、病残程度、生存患者的 ADL 均优于对照组。

表 2 两组治疗后 14 d 和 90 d ADL 比较

Table 2 Comparison of ADL on the 14 th and 90 th day after treatment between two groups 例

时间	组别	例数	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级	VI 级	VII 级
14 d	治疗组	29	2	2	3	5	6	6	4	1
	对照组	24	1	2	1	5	7	4	3	1
90 d	治疗组**	27	9	4	3	3	2	3	2	1
	对照组	23	3	2	2	5	5	2	3	1

注:治疗后 90 d,与对照组比较:** $Z = 2.921, P < 0.01$

表 3 两组治疗后 14 d 和 90 d 临床神经功能缺损程度评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of neural function deficiency score on the 14 th and 90 th day after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 90 d
治疗组	35.50±5.25(33)	23.33±4.54(29)*	11.63±3.56(27)**
对照组	34.95±6.10(32)	27.43±5.55(24)	16.41±4.32(23)

注:与对照组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;括号内为病例数

表 4 两组治疗后 14 d 和 90 d 临床综合疗效比较

Table 4 Comparison of clinical curative effect on the 14 th and 90 th day after treatment between two groups 例(%)

时间	组别	例数(例)	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	死亡
14 d	治疗组*	33	2(6.1)	8(24.2)	14(42.4)	5(15.2)	0(0)	4(12.1)
	对照组	32	1(3.1)	3(9.4)	10(31.2)	7(21.9)	3(9.4)	8(25.0)
90 d	治疗组**	33	6(18.2)	8(24.2)	10(30.3)	1(3.0)	2(6.1)	6(18.2)
	对照组	32	4(12.5)	5(15.6)	8(25.0)	2(6.3)	4(12.5)	9(28.1)

注:治疗后 14 d,与对照组比较:* $Z = 3.63, P = 0.000$;治疗后 90 d,与对照组比较:** $Z = 3.211, P < 0.01$

表 5 两组治疗前后血浆 ET 含量变化的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of change in plasma ET content before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 21 d
治疗组	75.86±26.31(33)	98.89±35.20(30)**	90.27±34.25(30)**	74.31±32.54(29)**	56.15±21.25(29)**
对照组	74.74±27.41(32)	134.51±39.21(26)	112.82±31.52(25)	105.21±35.21(24)	72.18±25.42(24)

注:与对照组同时点比较:** $P < 0.01$;括号内为病例数

2.2 两组 ET 含量的变化(表 5):治疗后 24 h,7、14 和 21 d 治疗组 ET 含量均显著低于对照组,两组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01)。

3 讨论

脑血管病是危害人类生命和健康的重大疾病,它与恶性肿瘤、心脏病是导致全球人口死亡的前三大疾病;脑血管疾病中的 30% 为脑出血。高血压脑出血病死率、致残率都非常高,其病死率为 38%~50%,存活者中 70%~80% 留有病残,其中 40% 左右为重残,严重影响患者的生命及生存质量^[2]。因此,积极开展高血压脑出血病的研究和防治是我国重大的卫生问题之一。

高血压脑出血一直是神经内外科临床工作中较为棘手的疾病,传统的开颅血肿清除手术病死率高达 38%~50%。近年来国内相继采用脑出血微创清除术^[3],已明显降低了病死率(20%)^[4],使部分患者可能死亡的生命得以保存,但术后残余血肿仍严重影响临床疗效;因此有必要寻找一个行之有效的综合疗法。

我国中医、中西医结合学者在这方面已进行了一些有效探索,如邓彪等^[5]用复方麝香注射液联合脑血肿引流术治疗中老年高血压脑出血,在神经功能缺损程度评分、生活质量评分、费用等方面明显优于对照组;刘茂才等^[6]应用通腑醒神胶囊结合血肿清除术也取得了良好的效果;李卫贤^[7]采用超早期手术结合中药清开灵静脉滴注也取得了良好的疗效;表明中西医结合治疗脑出血的确有良好效果。

出血性中风病机多属本虚标实,本虚者多为肝肾阴亏,气血不足;标实者多为风火痰瘀,相因为患,一旦发病来势凶险,气血逆乱,风火相煽,升降失调,痰瘀壅塞,腑气不通,实邪肆虐更甚,骤然间出现大

壅大塞之象,此时予以平肝潜阳降逆,活血诸法皆缓不济急,惟有通腑泄下为最宜,腑气得通之后,痰瘀速下,风火上升之势得降,诸症自除,故脑出血危急之时,通腑为首要之举^[8]。临床上我们发现,大多数神昏患者在给予鼻饲通腑之剂致大便通畅 1~3 d 后,患者意识能转清,颅内压下降,血压下降,大多可取得釜底抽薪之效。另外根据“离经之血则为瘀”“瘀血不祛,新血不生”的原理,在脑出血后即给予活血化瘀、止血生血的中药,具有改善脑组织局部血液循环,促进颅内血肿吸收,防止由于血肿占位及血液分解产物对周围脑组织的压迫损害作用^[9]。因此,我们认为活血通腑法是脑出血急性期的基本治疗法则。本研究结果表明,治疗组在病死率、综合疗效、ADL 等方面均优于对照组,提示活血通腑法是治疗脑出血的有效治法。

ET 有 3 种异构体,即 ET-1、ET-2、ET-3,其缩血管作用强度为 ET-1>ET-2>ET-3。内皮细胞仅产生 ET-1,神经组织可产生 ET-1 和 ET-3,人中枢 ET 受体高密度区为小脑、海马区,其次为尾状核、脑室周围及脊髓。既往的研究表明,ET 参与了脑出血的发生、发展过程,尤其加重脑出血急性期的组织损伤,并且 ET 水平与脑出血严重程度呈正相关性^[10];本研究结果显示,脑出血后血浆 ET 上升,与文献报道一致。ET 一方面引起血管收缩,使病灶区或病灶周围供血、供氧更差,并有可能使侧支血管收缩,另一方面还刺激兴奋性氨基酸释放,间接加速缺血区神经细胞死亡,以至加重病理改变和神经症状;使用 ET 或 ET 受体阻断剂均能使脑卒中后脑血管痉挛程度减轻。本研究中采用活血通腑法方药治疗脑出血,并进行随机对照临床研

究,同步检测血浆 ET 水平,观察活血通腑法对高血压脑出血患者血肿微创清除术后疗效和血浆 ET 水平的影响,发现活血通腑法方药组血浆 ET 水平明显低于对照组。表明其有助于缓解缺血区域血管痉挛,有利于缺血区域侧支循环血管开放,减轻脑组织损伤,这可能是它能够减轻脑组织损伤并取得良好临床疗效的原因,也提示可能是活血通腑法治疗高血压脑出血的作用机制。

参考文献:

- [1] 全国第四次脑血管病学术会议. 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: 381-383.
- [2] 阎洪法, 龚惠云, 左鸿, 等. 高血压脑出血的内科治疗效果对比研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 1996, 4: 153-154.
- [3] Matsumoto K, Hondo H. CT-guided stereotaxic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas[J]. J Neurosurg, 1984, 61: 440-448.
- [4] Teernstra O P, Evers S M, Lodder J, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA)[J]. Stroke, 2003, 34: 968-974.
- [5] 邓彪, 袁永红. 复方麝香注射液联合脑血肿引流术治疗中老年高血压脑出血疗效观察及费用对比[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 342-344.
- [6] 刘茂才, 黄燕, 杜宝新, 等. 中西医结合综合救治高血压性中、大量脑出血 201 例临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18: 13-18.
- [7] 李卫贤. 超早期手术结合中药治疗高血压脑出血的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 291-293.
- [8] 河东初. 脑出血急性期通腑泻热治法的探讨[J]. 中国中医急症, 1994, 3: 130.
- [9] 杨万章, 魏周科, 吴海琴, 等. 逐瘀化痰汤对脑出血患者颅内血肿及血液流变学的影响[J]. 中医杂志, 1996, 37: 670-672.
- [10] Rous S, Ioffler B M, Gray G A, et al. The role of endothelin experimental cerebral vasospasm[J]. Neurosurgery, 1995, 37: 78-85.

(收稿日期: 2006-08-11 修回日期: 2006-09-18)

(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

2005 年《中国科技期刊引证报告》(核心版)中 各医药学类期刊影响因子较高的前 10 种期刊排序表

学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子
基础医学与 医学综合类	1	中华医院管理杂志	1.556	中医学与 中药学类	1	中国中西医结合急救杂志	0.796
	2	中华病理学杂志	1.171		2	中国中西医结合杂志	0.740
	3	中华医学杂志	1.091		3	中国中药杂志	0.579
	4	中国危重病急救医学	0.998		4	中国中西医结合肾病杂志	0.574
	5	实用诊断与治疗杂志	0.997		5	中西医结合学报	0.521
	6	中华麻醉学杂志	0.918		6	中草药	0.519
	7	生理学报	0.851		7	中国针灸	0.466
	8	高血压杂志	0.701		8	中国中西医结合消化杂志	0.426
	9	免疫学杂志	0.683		9	北京中医药大学学报	0.397
	10	中华血液学杂志	0.676		10	中药材	0.372