

凉血通瘀口服液治疗出血性中风病急性期 瘀热阻窍证的临床研究

金妙文, 周仲瑛, 樊 莹, 吴勉华, 周学平, 王志英, 汪 红

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

【摘要】 目的:观察凉血通瘀口服液对出血性中风病急性期的治疗作用。**方法:**应用凉血通瘀口服液治疗 32 例出血性中风病急性期瘀热阻窍证患者,以应用西医内科综合疗法治疗的 32 例患者作为对照。观察患者主要症状、体征、脑血肿、脑水肿、神经系统体征总积分以及血液流变学指标的变化。**结果:**应用凉血通瘀口服液的治疗组临床愈显率为 62.5%,总效率为 96.9%,均明显优于单纯西药对照组 21.9%、81.2% ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。治疗组治疗后 7 d 意识障碍恢复率明显高于对照组 (90.9% 比 58.3%, $P < 0.05$);两组治疗后脑出血量均较治疗前显著减少 [治疗组 (2.83 ± 4.19) ml 比 (19.22 ± 13.39) ml, 对照组 (4.46 ± 4.01) ml 比 (19.16 ± 9.82) ml, P 均 < 0.01],但治疗后两组比较差异无统计学意义;治疗组治疗后脑水肿分级改善程度 (A 级 19 例比 11 例)、神经系统体征总积分减少 [(5.69 ± 5.10) 分比 (10.56 ± 8.51) 分],以及血液流变学指标改善程度均明显好于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:**凉血通瘀口服液具有促进脑内血肿的吸收、减轻继发性脑水肿、促进意识恢复、减轻患者神经功能损伤等综合作用,从而提高临床疗效。

【关键词】 中风,出血性;瘀热阻窍证;凉血通瘀口服液;临床疗效

中图分类号:R285.6;R255.2 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2007)06-0323-04

Clinic study of Liangxue Tongyu oral solution (凉血通瘀口服液) in treatment of patients with hemorrhagic stroke at acute stage and traditional Chinese medical syndrome of stagnant heat and obstruction of orifices (瘀热阻窍证) JIN Miao-wen, ZHOU Zhong-ying, FANG Ying, WU Mian-hua, ZHOU Xue-ping, WANG Zhi-ying, WANG Hong. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective: To study the therapeutic effect of Liangxue Tongyu oral solution (凉血通瘀口服液) in treatment of patients with hemorrhagic stroke at acute stage. **Methods:** Thirty two cases with hemorrhagic stroke at acute stage and traditional Chinese medical (TCM) syndrome of stagnant heat and obstruction of orifices (瘀热阻窍证) were treated with Liangxue Tongyu solution (treated group), and thirty two cases of the same disease and syndrome were treated with conventional western medicine (control group). The changes of main clinical symptoms, signs, the volume of intracerebral hematoma, the cerebral edema score, the nervous system physical sign assessment score and the indexes of hemorheology were observed. **Results:** In treated group, the total efficiency was 96.9% and the significant efficiency was 62.5%. In control group, the total efficiency was 81.2% and the significant efficiency was 21.9%. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). In seven days, the recovery rate of the conscious disturbance was 90.9% in treated group and 58.3% in control group ($P < 0.05$). The volumes of intracerebral hematoma were markedly decreased in both groups after treatment compared with those before treatment [(2.83 ± 4.19) ml vs. (19.22 ± 13.39) ml in treated group and (4.46 ± 4.01) ml vs. (19.16 ± 9.82) ml in control group, both $P < 0.01$], there was no significant difference between the two groups after treatment ($P > 0.05$). After treatment, according to A scale cerebral edema assessment score, the improvement of cerebral edema was 19 cases in treated group and 11 cases in control group, according to the nervous system physical sign assessment score, the score was lower in treated group (5.69 ± 5.10) score than that in control group (10.56 ± 8.51) score and the indexes of hemorheology of treated group were superior to those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Liangxue Tongyu oral solution possesses significant effects on promoting absorption of intracerebral hematoma, reducing secondary cerebral edema, enhancing recovery of consciousness, and relieving nervous system functional damage, thus the clinical therapeutic effect is elevated.

【Key words】 hemorrhagic stroke; traditional Chinese medical syndrome of stagnant heat and obstruction of orifices; Liangxue Tongyu oral solution; clinical therapeutic effect

出血性中风急性期是临床常见的急危重症,病死率较高,严重危害人类健康。现代医学治疗缺血性中风有溶栓、抗凝、降纤、扩容、抗血小板聚集、抗自由基损伤等诸多方法,但对出血性中风病的病因目前尚无针对性的有效药物或疗法^[1]。由于中风病发病机制及临床表现的复杂性,决定了中风病的治疗朝向多向性、个体性、阶段性和综合性发展。中医综合治疗方案能明显改善缺血性中风病神经功能缺损程度;通治方案和辨证论治方案能明显改善缺血性中风病神经功能缺损程度;针灸治疗方案能改善缺血性中风病神经功能缺损程度,提高日常生活能力和认知功能^[2]。我们遵循中医辨证论治的原则,在总结多年临床实践经验的基础上,研制了中药新制剂凉血通瘀口服液,用以治疗出血性中风病急性期瘀热阻窍证患者 64 例,取得了比较满意的疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:48 h 内就诊的 64 例出血性中风病患者,按随机原则分为凉血通瘀口服液治疗组和常规治疗对照组。治疗组 32 例中男 19 例,女 13 例;平均年龄(60.44±11.12)岁。对照组 32 例中男 17 例,女 15 例;平均年龄(61.31±11.91)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义(P 均>0.05),有可比性。病情分级:参照国家中医药管理局脑病急症协作组 1996 年制定的《中风病诊断与疗效评定标准》中的病类诊断标准进行评分^[3]。满分为 52 分,1~13 分为轻型,14~26 分为普通型,27~39 分为重型,40 分以上为极重型,两组患者治疗前病情分级见表 1。

表 1 两组患者治疗前病情分级情况比较

Table 1 Comparison of illness state grade before treatment between two groups

组别	总例数	轻型	普通型	重型	极重型	U 值	P 值
治疗组	32	14	10	8	0	0.162 4	>0.05
对照组	32	15	9	8	0		

1.2 颅脑 CT 检查:全部患者经颅脑 CT 检查确诊有颅内血肿。

1.2.1 出血部位:治疗组左基底节出血 9 例,右侧基底节区出血 8 例,丘脑出血 4 例,基底节丘脑混合

基金项目:国家“973”重点发展计划基金资助项目(2006CB504807)

作者简介:金妙文(1937-),女(汉族),浙江省人,研究员,博士生导师,主任医师,中国中西医结合学会急救医学专业委员会委员,江苏省中西医结合学会急症专业委员会主任委员,研究方向为内科急难病症的中西医结合临床治疗(E-mail:jinniaowen@126.com)。

出血 5 例,脑叶出血 6 例;其中血肿破入脑室 8 例。对照组依次为 10、8、3、6 和 5 例。经 Ridit 检验两组治疗前病情比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.2 出血量:采用多田公式^[4]计算脑出血量(血肿量= $\pi/6 \times$ 长轴 $\times$ 短轴 $\times$ 层次厚度)。64 例患者脑出血量为 5.0~40.5 ml。治疗组平均脑出血量为(19.22±13.39)ml,对照组为(19.16±9.82)ml,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.3 脑水肿分级:脑水肿分级采用吴延林^[5]介绍的方案,直接记录字母代号:A 为无脑水肿;B 为血肿伴周围低密度影;C 为 B+脑室受压;D 为 C+中线移位。治疗组 A 级 6 例,B 级 14 例,C 级 8 例,D 级 4 例;对照组 A 级 5 例,B 级 15 例,C 级 9 例,D 级 3 例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 诊断标准

1.3.1 中医病名诊断标准:参照国家中医药管理局脑病急症协作组 1996 年制定的《中风病诊断与疗效评定标准》^[3]。

1.3.2 中医辨证标准

1.3.2.1 中风病的中医辨证分型标准:参照国家中医药管理局脑病急症协作组 1996 年制定的《中风病诊断与疗效评定标准》^[3]中的证类诊断标准。

1.3.2.2 瘀热阻窍证的证候诊断标准:神昏,躁扰不宁,或昏蒙不语,或意识恍惚欠清;半身不遂,肢体强痉拘急,口舌歪斜,舌强语謇;腹胀硬满,便干便秘;身热;面色红或深紫;舌质深绛或紫黯,苔黄;脉弦滑数或结。凡脑出血具备上述 4 项症状者即可诊断为瘀热阻窍证。

1.3.2.3 中风病临床分期标准:参照国家中医药管理局脑病急症协作组 1996 年制定的《中风病诊断与疗效评定标准》进行分期^[3]。急性期:发病在 4 周以内;恢复期:发病在半年以内;后遗症期:发病在半年以上。

1.3.2.4 西医病名诊断标准:参照 1986 年中华医学会第二次全国脑血管病学术会议第三次修订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[6]。

1.4 纳入标准:64 例研究病例全部为急诊室观察及住院患者;发病 24 h 以内入院者;符合西医脑出血急性期的诊断标准;符合中医中风病的诊断标准;辨证符合出血性中风病瘀热阻窍证的诊断标准。

1.5 排除标准:颅脑 CT 证实为蛛网膜下腔出血者;由血液病、肿瘤或外伤引起的颅内出血者;急性脑出血在入院后 24 h 内死亡者;75 岁以上老人、妊娠或哺乳期妇女,以及对本药过敏者;合并有肝、肾、

造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病以及精神病患者;脑出血急性期中医辨证为痰湿蒙神、气虚血瘀、阴虚风动、元气衰败等证型者。

1.6 治疗方法:采用凉血化瘀、通腑泄热法。处方:大黄、水牛角片、黑山栀、生地、赤芍、冰片等。

1.6.1 对照组:采用西医内科综合疗法治疗。主要措施包括:安静卧床、低流量吸氧、降低颅压、控制血压、防治感染、维持水与电解质平衡、营养支持等。

1.6.2 治疗组:在西医内科综合治疗方法的基础上,加用凉血通瘀口服液口服或鼻饲,每次 30 ml,每日 2 次。

1.6.3 疗程:治疗组与对照组疗程均为 28 d。

1.7 疗效判定标准:评分标准参照《中风病诊断与疗效评定标准》^[3],根据积分改善百分率(S),结合治疗后评分(F)并参照下述标准评定综合疗效。临床痊愈: $S \geq 81\%$, $F \leq 6$ 分;显效: $81\% > S \geq 56\%$;有效: $56\% > S \geq 11\%$;无效: $S < 1\%$ 。

1.8 统计学方法:数据统计采用 SASS 统计软件分析处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,两组率的比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 Ridit 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 2):治疗 28 d 后,治疗组愈显率和总有效率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic effect between two groups

组别	例数 (例)	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	愈显率 (%)	总有效率 (%)
治疗组	32	5	15	11	1	62.5 $\Delta\Delta$	96.9 Δ
对照组	32	2	5	19	6	21.9	81.2

注:与对照组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 两组脑出血量、出血部位及脑水肿分级比较(表 3):颅脑 CT 平扫显示,治疗后两组脑出血量均明显减少(P 均 < 0.01),治疗组减少程度较对照组略大,但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);

表 4 两组患者不同时间点意识障碍恢复率及治疗前后神经系统体征总积分比较

Table 4 Comparison of recovery rate of conscious disturbance in different time after treatment and total integral of nervous system sign before and after treatment between two groups

组别	意识障碍恢复率[例(%)]				神经系统体征积分($\bar{x} \pm s$, 分)		
	例数(例)	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	例数(例)	治疗前	治疗后
治疗组	11	1(9.1)	4(36.4)	10(90.9) Δ	32	16.91 $\pm$ 7.16	5.69 $\pm$ 5.10 $^{**}\Delta\Delta$
对照组	12	1(8.3)	5(41.7)	7(58.3)	32	17.03 $\pm$ 7.36	10.56 $\pm$ 8.51

注:与本组治疗前比较: $^{**} P < 0.01$;与对照组同期比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

治疗后两组患者脑水肿分级较治疗前均有显著改善(P 均 < 0.01),而且治疗组较对照组改善程度更加明显($P < 0.01$)。治疗组脑内血肿完全吸收例数为 19 例,对照组为 11 例,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示凉血通瘀口服液对脑内血肿和水肿的吸收影响较明显。

表 3 两组患者治疗前后脑出血量及脑水肿分级比较

Table 3 Comparison of cerebral hemorrhage volumes and cerebral edema grade before and after treatment between two groups

组别	时间	例数 (例)	脑出血量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	脑水肿(例)			
				A 级	B 级	C 级	D 级
治疗组	治疗前	32	19.22 $\pm$ 13.39	6	14	8	4
	治疗后	32	2.83 $\pm$ 4.19 **	19 $^{**}\Delta\Delta$	9	4	0 **
对照组	治疗前	32	19.16 $\pm$ 9.82	5	15	8	4
	治疗后	32	4.46 $\pm$ 4.01 **	11 **	18	3	0 **

注:与本组治疗前比较: $^{**} P < 0.01$;与对照组同期比较:

$\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 两组主要症状、体征起效和消失时间比较(表 4):治疗后 1 d 和 3 d 两组的意识障碍恢复率差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后 7 d 治疗组的意识障碍恢复率明显高于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组神经系统体征积分变化比较(表 4):两组治疗前神经系统体征总积分比较差异无统计学意义;治疗组治疗后神经系统体征总积分明显低于治疗前,且与对照组比较差异也有统计学意义(P 均 < 0.01)。提示加用凉血通瘀口服液对改善脑出血患者的神经功能缺损程度有积极意义。

2.5 两组血液流变学指标变化的比较(表 5):治疗前两组患者血液流变学各项指标均增高。治疗后两组血液黏度均有所下降,其中低切黏度、血细胞比容、纤维蛋白原均较治疗前降低,且治疗组明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示凉血通瘀口服液可以显著改善脑出血急性期患者血液的浓稠、黏滞和易凝状态。

3 讨论

3.1 瘀热阻窍、络损血溢为出血性中风病急性期的

表 5 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of hemorheology target before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度 (mPa·s)	血细胞比容	纤维蛋白原 (g/L)
			高切	低切			
治疗组	治疗前	32	6.78±3.01	11.20±1.76	1.87±1.03	0.490±0.041	2.26±1.11
	治疗后	32	6.14±1.56	8.77±2.14** Δ	1.74±1.15*	0.450±0.011** Δ	1.54±1.77* Δ
对照组	治疗前	32	6.81±3.33	11.33±1.57	1.79±1.37	0.500±0.038	2.86±1.70
	治疗后	32	6.32±1.46	10.01±3.16	1.76±2.14	0.480±0.021*	2.31±2.10

注:与本组治疗前比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同期比较: $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

基本病机:根据脑出血的临床特征,其属于中医学“中风”范畴,为了与缺血性改变为主的脑血管疾病相区别,又称出血性中风病。本病可因先天禀赋不足,年老体弱等因素导致肝肾亏虚,痰热内生。在此基础上,由于诱因的触动,肝之疏泄失调,脏腑气机升降逆乱,气有余则为火,气火上冲,迫血上涌,加之痰热相搏,血气蒸腾,血之与气,并走于上,损伤脑络,以致络破血溢,留于脑内,与热搏结,阻滞清窍,则形成痰热阻窍证。因此痰热阻窍,络损血溢是出血性中风病急性期的基本病机。

3.2 凉血通瘀方药的疗效分析:脑出血是急性脑血管疾病中最主要、最严重的病种之一,其病死率为40%~60%,而在存活者当中,70%的患者留有不同程度的瘫痪、失语、痴呆等后遗症,且有40%左右的重残者。西医学治疗脑出血的方法分为手术治疗和内科综合治疗,手术治疗仍主要用于出血量较大而有手术指征的患者,有一定的风险性。而综合治疗疗效尚不能令人满意。我们应用凉血通瘀注射液治疗出血性中风病急性期痰热阻窍证患者已表现出良好的治疗效果^[7]。本研究中采用凉血通瘀口服液治疗脑出血患者也取得较好的疗效,临床愈显率和总有效率均优于单纯西药对照组。治疗组的主要症状、体征起效和消失时间也明显短于对照组,对脑出血量、脑水肿程度及血液流变学等指标的改善治疗组亦明显优于对照组,提示凉血通瘀口服液具有促进脑内血肿吸收,减轻继发性脑水肿,促进意识恢复,减轻患者神经功能损伤等综合作用,从而改善患者预后,降低致残率。

3.3 凉血通瘀口服液的作用机制:我们采用质量分数为2%的利多卡因局麻下行自体血凝块脑移植术,制备家兔脑出血模型。分组给予凉血通瘀口服液或清开灵颗粒灌胃,于给药后7d分批处死,检测各项指标。实验结果表明:凉血通瘀口服液能促使脑出血大鼠偏瘫体征康复,降低脑指数及制模一侧脑含水量,改善脑组织制模后的病理形态学变化;抑制制模引起的脑组织钠、钙离子浓度异常升高,减轻脑细

胞水肿,具有类似于钙离子阻滞剂的作用;升高脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低脂质过氧化物(LPO)含量,减轻脑出血时脑细胞及细胞器膜的损伤,提高6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$),降低血栓素 B_2 (TXB $_2$),从而减轻血管内皮损伤及血管痉挛;降低血浆皮质醇(COR)和内皮素(ET),升高血浆甲状腺类激素 T_3 和 T_4 的含量,调节因制模引起的内分泌紊乱,减轻脑组织损伤,促进脑血肿吸收,并能使脑神经细胞增生活跃、血管新生,保护脑组织胞浆内溶酶体、线粒体、内质网等。提示凉血通瘀口服液的作用机制是通过增强脑细胞膜离子泵活性,减轻组织钠、钙离子浓度异常升高,调节TXA $_2$ 和6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 系统和甲状腺轴激素水平,清除氧自由基,稳定生物膜,保护细胞超微结构和功能,从而减轻脑组织损伤和脑水肿,促进吞噬细胞吞噬,减少脑血肿量,促进胶质细胞修补病灶,促进脑血肿吸收。

3.4 不良反应:32例患者应用凉血通瘀口服液后,未见明显不良反应。治疗前后外周血象红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板以及尿、粪常规均未见异常,肝功能、肾功能检查发现有减少肝肾并发症的趋势。提示本品无明显不良反应,安全度大。

参考文献:

- [1]高利,钟祥斌,李宁,等.脑卒中意识障碍的中西医结合治疗[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(3):191-192.
- [2]张伯礼,王玉来,高颖,等.中风病急性期综合治疗方案研究与评价——附522例临床研究报告[J].中国危重病急救医学,2005,17(5):259-263.
- [3]国家中医药管理局脑病急症协作组.中风病诊断与疗效评定标准[J].北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [4]多田明為. CTによる脳内血腫量の測定[J]. (日)脳神経外科, 1981,8(9):251.
- [5]吴延林. 急性脑出血早期中西医结合治疗对患者康复的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1996,16(1):21-24.
- [6]王新德. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经精神科杂志,1988,21(1):60.
- [7]周仲瑛,周珉,金妙文,等. 凉血通瘀注射液治疗出血性中风急性期的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2002,9(5):276-278.

(收稿日期:2007-09-22 修回日期:2007-11-02)

(本文编辑:李银平)