

化痰祛瘀汤对脑梗死急性期组织型纤溶酶原激活物及其抑制物影响的临床观察

李 京, 曹 锐, 胡文忠, 朱宏勋

(首都医科大学附属北京朝阳医院中医科, 北京 100020)

【摘要】 目的: 探讨化痰祛瘀汤对脑梗死急性期患者治疗作用的机制。方法: 选择 122 例脑梗死急性期患者, 按随机原则分为两组。对照组 60 例, 采用中西医常规治疗; 治疗组 62 例, 在对照组治疗的基础上加中药汤剂化痰祛瘀汤口服, 均治疗 14 d。观察两组患者治疗前后的神经功能缺损程度评分(NDS)及中医证候积分(按风证、痰证、瘀证分别评分); 并测定治疗前后血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、组织型纤溶酶原激活物抑制物(PAI)水平。结果: 治疗组中医证候积分均较治疗前有明显改善(P 均 <0.01), 两组治疗后比较, 风证差异无统计学意义($P>0.05$), 而痰证和瘀证差异均有统计学意义($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。两组治疗后 NDS 评分均较治疗前有明显改善(P 均 <0.01), 但两组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 t-PA 和 PAI 均有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且治疗组 PAI 改善情况优于对照组($P<0.05$)。122 例患者痰证积分治疗前后差值与 PAI 治疗前后降低水平的直线回归分析显示两者呈显著正相关($r=0.229, P=0.011$)。说明化痰祛瘀汤可显著改善脑梗死急性期患者的神经功能缺损程度, 明显提高 t-PA 水平, 降低 PAI 水平, 对中医痰、瘀证候的改善尤为显著。结论: 化痰祛瘀汤作为脑梗死急性期联合用药可明显提高临床疗效, 其作用机制可能与其影响 t-PA、PAI 活性有关, 其中痰证的改善对 PAI 水平的降低更有意义。

【关键词】 化痰祛瘀汤; 脑梗死, 急性期; 组织型纤溶酶原激活物; 组织型纤溶酶原激活物抑制物

中图分类号: R285.6; R255.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)06-0333-04

Clinical observation on effects of Huatan Quyu decoction (化痰祛瘀汤) on tissue type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute cerebral infarction LI Jing, CAO Rui, HU Wen-zhong, ZHU Hong-xun. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective: To observe the effect of Huatan Quyu decoction (化痰祛瘀汤, HTQYD) and its therapeutic mechanism on patients with acute cerebral infarction. **Methods:** One hundred and twenty two patients with acute cerebral infarction were randomly divided into two groups. The control group (60 cases) received routine treatment, while the trial group (62 cases) was treated with HTQYD in addition to the routine treatment. The neurofunction insufficiency score (NDS), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome assessment [wind syndrome (风证), phlegm syndrome (痰证) and stasis syndrome (瘀证) respectively], tissue type plasminogen activator (t-PA) and tissue type plasminogen activator inhibitor (PAI) were determined before and after treatment. **Results:** TCM syndrome scores in the trial group were significantly improved after the treatment (all $P<0.01$). The changes after treatment in trial group and in control group were: the changes of phlegm syndrome and stasis syndrome between two groups were of statistical significance ($P<0.01$ and $P<0.05$). There were significant improvements in the NDS in both groups (both $P<0.01$), but after treatment the improvements between two groups were of no significance ($P>0.05$). The t-PA and PAI were improved after treatments in both groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). The changes of PAI in trial group were more obvious than those in control group ($P<0.05$). Based on these 122 cases, positive correlation was found between the changes of phlegm syndrome and the changes of PAI scores ($r=0.229, P=0.011$). HTQYD has significant effects on improving NDS, significantly increasing t-PA and decreasing PAI. **Conclusion:** HTQYD combined with routine treatments markedly improved the therapeutic effects in the patients with acute cerebral infarction. The mechanism may be related mainly to its effects on t-PA and PAI activity. The decrease of PAI level improving the phlegm syndrome is more significant.

【Key words】 Huatan Quyu Decoction; acute cerebral infarction; tissue type plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor

急性脑血管病发病率高、病死率高、致残率高,其中缺血性脑血管病约占 56.6%~80.0%^[1],在发病急性期应用中西医结合治疗能够提高临床疗效^[2]。研究表明,血栓性疾病与患者凝血/纤溶系统功能紊乱密切相关^[3]。为了进一步观察中医药对脑梗死急性期患者的治疗作用,针对急性缺血性中风病以“痰瘀同病”多见的特点,我们采用以痰瘀论治立方的化痰祛瘀汤及常规中西医结合方法治疗风痰瘀阻型脑梗死急性期患者,并观察患者血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及血浆组织型纤溶酶原激活物抑制物(PAI)的变化情况,报告如下。

1 资料与方法

1.1 标准

1.1.1 诊断和评分标准:中医诊断标准依照《中风病诊断与疗效评定标准》(试行)^[4]中的中风病病名诊断标准,证名诊断属“风痰瘀阻证”。主要症状:半身不遂,口舌歪斜,言语蹇涩或不语,感觉减退或消失。次要症状:头晕目眩,痰多而黏,舌质暗淡,舌苔薄白或白腻,脉弦滑。西医诊断标准参照《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]中脑梗死诊断要点。中医证候积分判定参照《中风病辨证诊断标准》(试行)^[6]中的中风病风证、痰证、瘀证证候量化标准进行诊断和评分。神经功能缺损程度评分(NDS)参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]进行评分。

1.1.2 纳入标准:符合《中风病诊断与疗效评定标准》(试行)^[4]中中风病风痰瘀阻证者;符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]脑梗死诊断标准者;脑梗死的类型为脑卒中大规模群体调查(OCSF)分型中的部分前循环梗死(PACI)和后循环梗死(POCI);发病 72 h 以内;年龄在 35~75 岁者;格拉斯哥昏迷评分(GCS)>8 分;NDS 评分 5~15 分。

1.1.3 排除标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中中风病的排除标准。

1.2 一般资料:选择本院住院并经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查确诊的脑梗死急性期患者,将符合纳入标准的住院患者编号采用随机、单盲、对照方法分为两组,疗程均为 14 d。符合纳入标准并完成观察的患者共有 122 例。治疗组 62 例中男 42 例,女 20 例;年龄 50~75 岁,平均(64.44±6.67)岁;对照组 60 例中男 45 例,女 15 例;年龄 50~75 岁,平均(64.13±6.57)岁。两组患者一般情况以及风证、痰

证、瘀证证候积分和 NDS 评分等基线资料比较差异均无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组治疗:参照 1998 年中华医学会神经病学分会提出的“急性缺血性脑卒中患者处理建议”^[9]以及 2000 年广州全国脑血管病专题研讨会通过的“脑卒中的分型分期治疗(建议草案)”,进行西医内科常规治疗加中医内科常规治疗。西医治疗给予阿司匹林 80 mg 口服,每日 1 次;用质量分数为 0.9%的生理盐水加胞二磷胆碱 750 mg 静脉滴注(静滴),每日 1 次。中医治疗给予 0.9%生理盐水加灯盏花注射液 40 ml 静滴,每日 1 次。

1.3.2 治疗组治疗:在对照组治疗的基础上加中药汤剂化痰祛瘀汤口服治疗,由本院制剂室统一煎制,每日 1 剂,每煎 100 ml,分 2~3 次摇匀口服。化痰祛瘀汤组成:生水蛭 3 g(冲服),法半夏 10 g,生白术 10 g,天麻 10 g,葛根 15 g,赤芍 15 g,酒大黄 5 g。其中水蛭采用超微粉技术。

1.3.3 对症处理:在不影响试验药物疗效的前提下,对并发症和伴发疾病者进行适当的对症处理,如调整血压、降颅压、减轻脑水肿、控制体温等。但对照组禁止使用活血化瘀开窍中药。

1.4 观察指标及方法:患者入组前及治疗 14 d 时评价并记录其中医证候积分、NDS 评分;采晨起空腹静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血浆中 t-PA 和 PAI 水平。

1.5 统计学处理:采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 治疗结果

2.1 两组中医证候积分比较(表 1):治疗组治疗后风证、痰证、瘀证等中医证候积分均较治疗前明显降低(P 均<0.01)。两组治疗前后差值比较:痰证的统计学意义最大($P < 0.01$),瘀证次之($P < 0.05$),风证无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组 NDS 评分比较(表 1):两组治疗后 NDS 评分均较治疗前明显降低(P 均<0.01),而且治疗组的降低幅度大于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组 t-PA 和 PAI 比较(表 2):两组 t-PA 治疗后均较治疗前明显提高,差异均有统计学意义(P 均<0.05),但治疗后两组间比较差异则无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 PAI 均较治疗前有

基金项目:北京市中医药科技基金资助项目(JJ2003-5)

作者简介:李京(1973-),女(满族),北京市人,医学硕士,副主任医师(E-mail:lj7357@vip.sina.com)。

表 1 两组患者治疗前后风证、痰证、瘀证证候积分及 NDS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of wind syndrome, phlegm syndrome, stasis syndrome and NDS scores before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	风证积分	痰证积分	瘀证积分	NDS 评分
对照组	治疗前	60	4.73±2.83	9.70±8.02	7.23±3.76	6.42±3.66
	治疗后	60	0.65±1.29**	8.58±6.54	5.87±2.96*	5.33±3.70**
	差值	60	4.08±2.66	1.12±3.27	1.37±1.64	1.08±2.14
治疗组	治疗前	62	5.47±4.52	8.66±6.53	6.61±2.90	5.24±4.21
	治疗后	62	1.19±1.62**	5.42±5.38**	4.11±2.47**	3.45±2.89**
	差值	62	4.27±4.14	3.24±5.20 $\Delta\Delta$	2.50±3.21 Δ	1.79±3.10

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

所降低,且治疗组较对照组降低更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后 t-PA 和 PAI 变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of t-PA and PAI before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$) mg/L

组别	例数(例)	t-PA		PAI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	9.27±3.61	10.45±3.29*	32.98±15.18	28.73±13.09*
治疗组	62	10.06±3.78	11.49±4.29*	31.63±12.42	24.36±11.00** Δ

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

2.4 中医证候改变与 t-PA、PAI 治疗前后差值的直线回归分析(表 3):将两组患者中风证、痰证、瘀证治疗前后的差值分别与 t-PA 和 PAI 治疗前后的差值进行回归分析,显示痰证积分的治疗前后差值与 PAI 治疗前后降低水平间呈明显正相关($r=0.840$, $P=0.011$)。 $Y=3.938+0.840X$ ($Y=PAI$ 治疗前后差值, $X=痰证差值$)。

表 3 PAI 前后差值与痰证积分前后差值的回归分析

Table 3 Linear regression analysis of the changes between phlegm syndrome scores and PAI values

指标	回归系数		标准化回归系数 β	t 值	P 值
	β	标准误			
常数	3.938	1.617		2.436	0.016
痰证差值	0.840	0.326	0.229	2.578	0.011

注:空白为无此项

3 讨论

脑梗死急性期属“急性缺血性中风”范畴。中医认为中风病机复杂,但总以风、火、痰、瘀、气、虚为主,其病在本为虚,在标为风、火、痰、气、瘀充斥于体内,瘀阻经络,而以痰瘀尤为重要。王永炎^[10]认为,“痰瘀互阻,气机出入升降失常”是中风病急症的主要发病机制。因此,近年有学者认为风痰瘀阻是急性脑梗死的主要证候和病原病机之因^[11]。由此产生了相应的从痰瘀论治的施治法则,成为脑梗死急性期基本治疗方法之一。本研究选取脑梗死急性期患

者,证属风痰瘀阻,在中西医内科常规治疗基础上,加用化痰祛瘀汤从痰瘀论治,经 14 d 治疗,治疗组风证、痰证、瘀证的中医证候积分改善均极为显著,其中痰瘀二证较对照组改善尤为显著;同时化痰祛瘀汤能够改善患者神经功能缺损程度,提示化痰祛瘀汤对痰证、瘀证的治疗有明显的临床疗效。

化痰祛瘀汤以法半夏、生水蛭为君药,化痰祛瘀通络;以生白术健脾燥湿化痰、赤芍活血化瘀、葛根升阳通络为臣;佐以天麻化痰熄风、酒大黄活血祛瘀通腑,全方共奏“痰瘀同治”之功效,且以化痰祛瘀为主,兼顾熄风、通腑、扶正,紧守中风病风、火、痰、瘀、虚的病理特点。其中生水蛭采用超微粉技术加工,临床及动物观察表明,水蛭超微粉较水蛭粗粉更能有效改善脑缺血梗死损伤,提高疗效^[12-13]。

研究表明,血栓性疾病与患者凝血/纤溶系统功能紊乱密切相关,t-PA 与 PAI 是纤维蛋白溶解系统激活的标志物,其水平和活性的相对平衡是保持血液循环正常运行的重要因素之一^[14]。近年研究表明,t-PA 与 PAI 的平衡失调与急性脑梗死的发病密切相关。刘轲等^[15]研究发现,脑 I/R 损伤可使脑微血管基底膜成分 IV 型胶原、层连蛋白增加,PA 及 PAI 的表达随 I/R 时间的变化而呈时间依赖性,说明 PA 及 PAI 参与了 I/R 损伤的过程。本研究从临床最常见的证候入手,使用痰瘀同治的中药汤剂,采用能够较好反映纤溶系统功能的两项重要指标 t-PA、PAI 研究脑梗死急性期纤溶系统功能改善的机制。通过对患者治疗前后 t-PA、PAI 值的观察,发现化痰祛瘀汤能够升高患者血浆中的 t-PA 水平、降低 PAI 水平。

有文献报道,以痰瘀为主要病理改变的气虚血瘀证、痰热腑实证和风痰瘀血证主要存在纤溶系统活性(t-PA、PAI)显著异常,这可能是由于其中痰瘀阻络证的急性脑梗死患者血管内皮受到广泛损伤和破坏,造成纤溶系统发生异常,说明痰浊、瘀血在

阻滞血流方面与纤溶系统失衡具有相同的发病基础^[16-17]。Juhan-Vague 等^[18]研究认为,在人体纤溶活性的生理功能中,PAI 是更为主要和更有影响力的因素。t-PA 主要受 PAI 的快速、特异性抑制,t-PA、PAI 的这种特性对保持纤溶与凝血的平衡、止血、血栓溶解等有十分重要的意义。本研究证实,122 例患者痰证的动态变化与 PAI 的动态变化有线性回归关系,说明风痰瘀阻证脑梗死急性期患者痰证的相关症状得到改善的同时,PAI 水平也得到相应的改善,以使凝血/纤溶功能平衡向纤溶的方向倾斜,能够防止患者血栓的进一步发展。化痰祛瘀汤可能是通过对脑梗死急性期患者 t-PA、PAI 的调节作用,降低脑损害,起到脑保护作用,从而改善患者的神经功能缺损,促进了机体的功能恢复。

4 结 论

化痰祛瘀汤治疗脑梗死急性期风痰瘀阻型患者,对改善其中医证候有明显优势,并能改善患者的神经功能缺损。同时该方对脑梗死急性期患者纤溶系统有调节作用,能提高 t-PA 含量、降低 PAI 含量。化痰祛瘀汤作为急性脑梗死治疗的联合用药,可明显提高临床疗效,其作用机制可能与其通过化痰祛瘀法改善患者痰证,从而对 t-PA、PAI 活性产生影响有关。

参考文献:

- [1] 李忠. 缺血性脑血管疾病[M]. 北京:北京科学出版社,2002:1.
- [2] 肖书平,黄培新,维晓东. 中风病综合治疗研究述评[J]. 中国中医药信息杂志,2001,8(1):14-16.
- [3] 曲辉,龙洁. 组织型纤溶酶原激活物及其抑制物与缺血性脑血管病[J]. 国外医学·脑血管疾病分册,1997,5(5):290-293.
- [4] 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

- (试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(1):379-380.
- [6] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1994,17(3):64-66.
- [7] 方思羽,张苏明. 神经内科疾病诊疗指南[M]. 第2版. 北京:科学出版社,2005:825-826.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:102.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 急性缺血性脑卒中患者处理建议(1998年)[J]. 中华神经科杂志,1998,31(5):305.
- [10] 王永炎. 中医内科学[M]. 第6版. 上海:上海科学技术出版社,1997:131.
- [11] 谌剑飞,关少侠,马雅玲,等. 急性脑梗死始发状态证候量值与神经内分泌免疫网络功能指标水平的相关性探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志,2002,9(2):81-83.
- [12] 牛爱军,吴玉生,孙晓明,等. 水蛭粉对早期脑梗死大鼠的治疗作用[J]. 实用医药杂志,2004,21(4):341-342.
- [13] 周端球. 水蛭粉治疗急性缺血性脑卒中临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(3):150-151.
- [14] 牛海燕,沈洪,刘育英,等. 动脉微栓塞中纤维蛋白成分的病理分析[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(4):216-218.
- [15] 刘柯,李建生,王明航,等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注微血管基底膜损伤变化及纤溶酶原激活剂的关系[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(11):654-657.
- [16] 梁晖,黄弘征. 急性脑梗塞中医辨证与血管内皮活性因子的关系[J]. 辽宁中医杂志,1996,26(6):245-246.
- [17] 林松波,连棋周,庞明,等. 急性脑梗塞中医辨证分型血管内皮细胞活性因子检测证的指标探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(12):911-914.
- [18] Juhan-Vague I, Valadier J, Alessi M C, et al. Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis [J]. Thromb Haemost, 1987, 57(1):67-72.

(收稿日期:2007-05-19 修回日期:2007-07-11)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》第三届编委会名单

名誉总编辑:陈可冀(中国科学院院士) 吴咸中(中国工程院院士)

总 编 辑:王今达

副总编辑:张伯礼(中国工程院院士) 石学敏(中国工程院院士) 郝希山(中国工程院院士)

沈自尹(中国科学院院士) 陈士奎 王宝恩 李鸣真 杨国栋 郭 仓 沈中阳

曹尔澄(常务) 沈 洪 李银平 梅广源 任新生 雪 琳

编辑部主任:李银平

编 委(按姓氏笔划为序):马晓昌 牛建昭 王 左 王 阶 王兴勇 王学美 王晓璐 王静怡

邓跃林 乔佑杰 刘 健 刘 淳 刘远新 刘清泉 刘懿禾 匡调元 危北海 吕传柱

吕维柏 托马斯皮克(美国) 朱辟疆 许文兵 许树强 齐清会 吴汉平(美国) 吴和木

宋继昌 张人华 张久山 张文高 张 晔 张敏州 张淑文 李 恩 李春盛 李忠诚

李建生 李大金 李建国 李小勇 李志军 李 牧 李俊海 杨明会 陆付耳 陈小野

陈维养 麦时任(加拿大) 岳茂兴 金妙文 金鸿宾 侯 灿 姚咏明 祝兆林 胡 森

赵祥文 唐由之 聂 广 高金亮 崔树波 曹书华 梁晓春 黄小民 黄体钢 焦东海

谢竹藩 廖家楨 熊旭东 蔡定芳 穆大伟 魏江磊