

大补阴丸联合低分子肝素钠治疗脑梗死恢复期阴虚火旺证临床观察

俞珊珊

宁海第一医院神经内科, 浙江 宁海 315600

[摘要] 目的: 观察大补阴丸联合低分子肝素钠治疗脑梗死恢复期阴虚火旺证患者的临床疗效以及对血清白细胞介素-6 (IL-6) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的影响。方法: 将 98 例脑梗死恢复期阴虚火旺证患者随机分为对照组和观察组各 49 例, 2 组患者均给予常规基础治疗, 对照组给予低分子肝素钠皮下注射, 观察组在对照组用药基础上给予大补阴丸治疗, 2 组疗程均为 4 周。比较 2 组中医临床症状评分、神经功能缺损评分、肢体运动功能评分以及血清 IL-6、MMP-9 水平。结果: 总有效率观察组为 89.80%, 对照组为 71.43%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组各项中医症状评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$); 观察组各项评分均低于对照组 ($P < 0.01$)。2 组 CSS 评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 而上、下肢 FMMS 评分均较治疗前升高 ($P < 0.01$); 观察组 CSS 评分低于对照组 ($P < 0.01$), 上、下肢 FMMS 评分均高于对照组 ($P < 0.01$)。2 组血清 IL-6 和 MMP-9 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$); 观察组血清 IL-6 和 MMP-9 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 采用大补阴丸联合低分子肝素钠治疗脑梗死恢复期阴虚火旺证患者, 可明显改善患者的临床症状和神经功能缺损, 提高肢体运动能力。下调血清 IL-6 和 MMP-9 水平可能与上述治疗作用相关。

[关键词] 脑梗死; 阴虚火旺证; 中西医结合疗法; 大补阴丸; 低分子肝素钠

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2015) 12-0024-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.12.011

脑梗死为脑血管系统多发病, 临床以中老年患者常见, 致死率较高, 部分患者出院后仍遗留肢体运动障碍等神经功能损伤症状, 是目前临床治疗的疑难病种之一。脑梗死恢复期位于发作期和后遗症期之间, 是关乎患者能否康复或影响预后的重要阶段。中医药治疗脑梗死近年取得较大进展, 可明显改善患者的临床症状和生活质量, 收效明显^[1]。在本研究中, 笔者依据所选脑梗死恢复期患者阴虚风动证的病机特点, 在常规西医治疗基础上, 采用大补阴丸干预治疗。大补阴丸出自《丹溪心法》, 具有滋阴降火的功效。本研究旨在观察大补阴丸联合低分子肝素钠治疗脑梗死恢复期阴虚风动证患者的疗效, 并对其作用机制进行了初步探究。现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 依据《各类脑血管疾病诊断要点》^[2]中关于“动脉粥样硬化性血栓性脑梗死”的诊断标准拟定, 经头颅 CT 等影像学检查确诊。

1.2 辨证标准 参照《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》^[3]制定的阴虚火旺证辨证标准。症见: 半身不遂, 口舌歪

斜, 言语謇涩, 偏身麻木, 眩晕耳鸣, 手足心热, 咽干口燥, 舌质红而体瘦、少苔或无苔, 脉弦细数。

1.3 纳入标准 符合脑梗死诊断标准者; 中医辨证为阴虚风动证者; 年龄 ≤ 75 岁; 病程为 2 周~3 月; 首次脑梗死发作; 患者自愿加入本研究, 且签署知情同意书。

1.4 排除标准 意识不清楚或意识障碍者; 伴颅内出血、脑血栓或其他凝血性疾病者; 合并心、肝、肾以及内分泌系统等疾病者; 精神疾病患者; 近期服用其他中药治疗者; 有接受外科手术治疗史者。

1.5 一般资料 选择本院神经内科 2013 年 3 月—2015 年 2 月收治的脑梗死恢复期患者, 共 98 例。按照随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组, 每组 49 例。对照组男 28 例, 女 21 例; 年龄 58~72 岁, 平均 (64.26 ± 7.22) 岁; 病程 3 周~2 月, 平均 (35.12 ± 3.96) 天; 上肢 Fugl-Meyer 评分 (34.17 ± 3.79) 分, 下肢 Fugl-Meyer 评分 (21.25 ± 3.76) 分; 巴塞尔 (Barthel) 指数 54.23 ± 6.33 ; 左侧偏瘫 22 例, 右侧偏瘫 27 例。观察组男 30 例, 女 19 例; 年龄

[收稿日期] 2015-07-10

[作者简介] 俞珊珊 (1982-), 女, 主治医师, 研究方向: 神经内科。

56~73 岁, 平均(63.43±7.14)岁; 病程 2 周~3 月, 平均(33.86±3.71)天; 上肢 Fugl-Meyer 评分(34.52±3.85)分, 下肢 Fugl-Meyer 评分(21.05±3.88)分; Barthel 指数 55.03±6.13; 左侧偏瘫 24 例, 右侧偏瘫 25 例。2 组性别、年龄、病程、病位等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 基础治疗 参照《中国脑血管病防治指南》^[4]进行治疗, 给予吸氧, 纠正水、电解质紊乱, 控制血糖和血压, 必要时服用阿司匹林肠溶片、防治感染等, 依据个体情况进行早期康复锻炼。

2.2 对照组 给予低分子肝素钠(深圳市天道医药有限公司)皮下注射, 单次剂量 70~80 anti-XaIU/kg, 每天 2 次。

2.3 观察组 在对照组用药基础上给予大补阴丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂)治疗, 方药组成: 熟地黄、知母、黄柏、龟板、猪脊髓, 辅料为蜂蜜。每次 6g, 每天 3 次, 口服。

2 组疗程均为 4 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 中医临床症状评分: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中的中风病症状分级量化表制定, 评价指标包括眩晕、偏身麻木、舌质红、咽干口渴 4 项, 无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)和重(4 分), 均根据症状分级进行评分;

神经功能缺损评价: 参照脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)^[6]评定, 分值范围 0~45 分, 分值越高, 提示神经损害越严重; 肢体运动功能评分: 参照 Fugl-Meyer 运动量表(FMMS)^[7]评价, 上肢最高分 66 分, 下肢最高分 34 分, 分值越高, 提示运动功能向好; 病残程度评价: 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[8]中的“肢体评定标准”Brunstrom 等级标准进行, 按 ~ 6 个等级评价, 级别越高, 提示恢复越好; 血清白细胞介素-6(IL-6)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平: 采取酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前后测定。

3.2 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[8]制定标准。临床治愈: CSS 评分减少 $\geq 90\%$, 病残定为 0 级; 显效: $46\% \leq$ CSS 评分减少 $< 90\%$, 病残定为 1~3 级; 好转: $18\% \leq$ CSS 评分减少 $\leq 45\%$; 无效: CSS 评分减少约 17%; 恶化: CSS 评分减少或提高 18% 以上。

4.2 2 组治疗前后中医临床症状评分比较 见表 1。治疗后, 2 组各项中医症状评分均较治疗前下降($P<0.01$); 观察组各项评分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。

4.3 2 组临床疗效比较 见表 2。总有效率观察组为 89.80%, 对照组为 71.43%, 2 组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=4.179$,

$P<0.05$)。

表 1 2 组治疗前后中医临床症状评分比较($\bar{x}\pm s, n=49$) 分

组别	时间	眩晕	偏身麻木	舌质红	咽干口渴
对照组	治疗前	2.93±0.42	2.98±0.44	2.95±0.38	2.99±0.36
	治疗后	1.68±0.21 ^①	1.57±0.19 ^①	1.48±0.20 ^①	1.42±0.18 ^①
观察组	治疗前	2.90±0.66	2.95±0.47	2.93±0.40	2.95±0.35
	治疗后	0.71±0.11 ^{①②}	0.75±0.14 ^{①②}	0.77±0.10 ^{①②}	0.65±0.08 ^{①②}

与治疗前比较, ① $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P<0.01$

表 2 2 组临床疗效比较

组别	n	临床治愈	显效	好转	无效	恶化	总有效率(%)
对照组	49	8	12	15	11	3	71.43
观察组	49	15	20	9	4	1	89.80 ^①

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.4 2 组治疗前后 CSS 和 FMMS 评分比较 见表 3。治疗后, 2 组 CSS 评分均较治疗前下降($P<0.01$), 而上、下肢 FMMS 评分均较治疗前升高($P<0.01$); 观察组 CSS 评分低于对照组, 上、下肢 FMMS 评分均高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 2 组治疗前后 CSS 和 FMMS 评分比较($\bar{x}\pm s, n=49$) 分

组别	时间	CSS	上肢 FMMS	下肢 FMMS
对照组	治疗前	15.78±1.82	34.17±3.79	21.25±3.76
	治疗后	11.15±1.34 ^①	44.73±4.94 ^①	25.47±2.53 ^①
观察组	治疗前	15.57±1.76	34.52±3.85	21.05±3.88
	治疗后	7.66±0.80 ^{①②}	52.57±5.46 ^{①②}	29.92±3.06 ^{①②}

与治疗前比较, ① $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P<0.01$

4.5 2 组治疗前后血清 IL-6 和 MMP-9 水平比较 见表 4。治疗后, 2 组血清 IL-6 和 MMP-9 水平均较治疗前下降($P<0.01$); 观察组血清 IL-6 和 MMP-9 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 4 2 组治疗前后血清 IL-6 和 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s, n=49$)

组别	时间	IL-6(ng/L)	MMP-9(μ g/L)
对照组	治疗前	134.17±12.61	350.22±105.66
	治疗后	66.56±6.05 ^①	203.94±46.62 ^①
观察组	治疗前	134.40±12.89	349.16±106.41
	治疗后	53.18±5.71 ^{①②}	171.72±44.34 ^{①②}

与治疗前比较, ① $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P<0.01$

5 讨论

脑梗死属于中医学中风范畴。一般认为, 虚为中风之根本, 肾主藏精, 为先天之本, 为五脏阴阳之本; 阴不制阳,

则相火妄动, 阴阳失衡, 水火失济, 遂成阴虚火旺之证。因此, 临床治疗该病当以滋阴降火为主。

大补阴丸源于《丹溪心法》, 主治多种疾病的阴虚火旺证。方中熟地黄、龟板滋阴潜阳, 壮水制火, 即所谓培其本; 黄柏苦寒泻相火以坚阴; 知母苦寒而润, 上能清润肺金, 下能滋清肾水, 与黄柏相须为用, 苦寒降火, 保存阴液, 平抑亢阳; 猪脊髓、蜂蜜, 此乃甘润之品, 填精益髓, 既能助熟地黄、龟板以滋阴, 又能制黄柏之苦燥。全方合用, 滋阴药与清热降火药相配, 培本清源, 两相兼顾, 使阴复阳潜, 虚火降而诸症悉除。

低分子肝素为普通肝素经化学或酶法解聚而成, 具有较强的抗凝血因子作用。有研究发现, 低分子肝素半衰期长, 生物利用度高, 皮下注射也可提高抗凝血酶的活性, 防止纤维蛋白原沉积^[9]。因此, 本研究将大补阴丸和低分子肝素钠联合应用于脑梗死恢复期的治疗, 药效协同。本研究结果显示, 大补阴丸联合低分子肝素钠治疗可明显改善患者的临床症状, 降低 CSS 评分而提高上、下肢 FMMS 评分; 观察组的总有效率为 89.80%, 明显优于对照组的 71.43% ($P < 0.05$), 提示大补阴丸联合低分子肝素钠对脑梗死恢复期阴虚火旺证患者神经功能的恢复具有较好的临床治疗效果。

有研究证实, IL-6 和 MMP-9 介导的免疫炎性等病理反应在脑梗死恢复期的病情进展中发挥重要作用^[9-10]。IL-6 能够诱导内皮细胞分泌白细胞趋化因子, 损伤内皮细胞, 加剧炎症反应, 从而使血脑屏障通透性增加, 同时生产更多氧自由基, 导致神经细胞死亡^[9]。在脑缺血再灌注损伤中, IL-6 为主要促炎因子, 通过促进凝血、破坏血脑屏障以及释放兴奋性氨基酸等途径参与脑梗死的发生发展^[10]。MMP-9 也可分解细胞外基质, 损伤血脑屏障, 从而加重脑梗死后的神经功能障碍^[10]。本研究结果显示, 大补阴丸联合低分子肝素钠治疗可明显降低脑梗死患者血清 IL-6 和 MMP-9 水平, 提示其可能作用机制所在。

综上所述, 采用大补阴丸联合低分子肝素钠治疗脑梗死恢复期阴虚火旺证患者, 可明显改善患者的临床症状和神经功能缺损, 促进肢体功能恢复, 提高临床疗效, 下调血清 IL-6 和

MMP-9 水平可能在其中发挥了重要的调节作用。

[参考文献]

- [1] 姚宇涵, 陈卫银. 中医药治疗脑梗死的研究进展略述[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(21): 2832-2833.
- [2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [3] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 260-264.
- [4] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 11.
- [5] 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: 99-105.
- [6] 中华神经科学会. 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(6): 381-383.
- [7] 缪鸿石. 康复医学理论与实践[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 336.
- [8] Anevlavis S, Archontogeorgis K, Tzouveleki A, et al. Intrapleural r-tPA in association with low-molecular heparin may cause massive hemothorax resulting in hypovolemia[J]. Respiration, 2011, 81(6): 513-516.
- [9] Lei H, Xu J, Cheng LJ, et al. An increase in the cerebral infarction area during fatigue is mediated by il-6 through an induction of fibrinogen synthesis [J]. Clinics (Sao Paulo), 2014, 69(6): 426-432.
- [10] Yuan M, Zhan Q, Duan X, et al. A functional polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3'-UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population [J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 447-452.

(责任编辑: 吴凌)