

加味补阳还五汤联合醒脑静注射液治疗急性脑出血临床研究

吕娟¹, 张建平¹, 张婷¹, 罗十之²

1. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730500; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 目的: 研究加味补阳还五汤联合醒脑静注射液治疗急性脑出血的临床疗效。方法: 将最终完成研究的95例急性脑出血患者分为对照组46例和治疗组49例。2组均给予常规西医治疗, 对照组在常规治疗基础上给予醒脑静注射液; 治疗组在对照组基础上给予加味补阳还五汤治疗。15天为1疗程, 2组均治疗2疗程。比较2组48h血肿扩大率、治疗前后格拉斯哥评分(GCS)和美国国立研究院卒中量表评分(NIHSS)、血清C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、一氧化氮(NO)表达水平及临床疗效。结果: 48h血肿扩大率治疗组为6.12%, 对照组为19.57%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 2组GCS、NIHSS评分比较无差异($P > 0.05$); 治疗后, 2组GCS评分均较治疗前上升($P < 0.05$), NIHSS评分均较治疗前下降($P < 0.05$); 治疗组GCS、NIHSS评分与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 2组血清CRP、TNF- α 、NO表达水平比较无差异($P > 0.05$); 治疗后, 2组血清CRP、TNF- α 、NO表达水平均较治疗前降低($P < 0.05$); 治疗组血清CRP、TNF- α 、NO表达水平较对照组降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 总有效率治疗组为91.8%, 对照组为82.6%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 加味补阳还五汤联合醒脑静注射液可有效预防急性脑出血患者48h血肿扩大, 改善患者意识状态, 减轻神经损伤, 抑制脑出血后炎症反应, 临床疗效佳。

[关键词] 急性脑出血; 加味补阳还五汤; 醒脑静注射液; 格拉斯哥评分(GCS); 美国国立研究院卒中量表评分(NIHSS)

[中图分类号] R743.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)08-0070-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.08.020

Clinical Observation of Modified Buyang Huanwu Tang Combined with Xingnaojing Injection for Acute Cerebral Hemorrhage

LYU Juan, ZHANG Jianping, ZHANG Ting, LUO Shizhi

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Buyang Huanwu tang combined with Xingnaojing injection for acute cerebral hemorrhage. **Methods:** Divided 95 cases of patients with acute cerebral hemorrhage into two groups, 46 cases in the control group and 49 cases in the treatment group. Both groups were given the routine western medicine for treatment, while the control group was additionally given Xingnaojing injection, the treatment group was additionally given modified Buyang Huanwu tang based on the treatment for the control group. The treatment for both groups lasted for two courses, 15 days as one course. Compared the enlargement rate of hematoma within 48 h, scores of Glasgow coma scale (GCS) and national institutes of health stroke scale(NIHSS), the expression of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), nitric oxide (NO) in serum, and the clinical effect before and after treatment in both groups. **Results:** The enlargement rate of hematoma within 48 h was 6.12% in the treatment group and 19.57% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences being found in the scores of GCS and NIHSS in both groups($P > 0.05$). After treatment, scores of GCS in both groups were higher than those before treatment($P < 0.05$), and scores of NIHSS in both groups were lower than those before treatment($P < 0.05$), comparing the scores of GCS and NIHSS between the two groups, there were significant differences being found($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences being found in the expression levels of CPR, TNF- α and NO in both groups($P > 0.05$), after treatment, the expression levels of CPR, TNF- α and NO in both groups were lower than those before treatment($P < 0.05$), the expression levels in the treatment group were decreased more significantly than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate was 91.8% in the treatment group and 82.6% in the control group, difference being

[收稿日期] 2018-03-09

[基金项目] 甘肃中医药大学附属医院院内青年基金项目(ZQ2013-35)

[作者简介] 吕娟(1985-),女,主治医师,研究方向:中西医结合治疗急危重症。

[通信作者] 罗十之, E-mail: 465459523@qq.com.

significant($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Buyang Huanwu tang combined with Xingnaojing injection can effectively prevent the hematoma enlargement within 48 h of patients with acute cerebral hemorrhage, improve the status of consciousness, reduce nerve injuries and inhibit inflammatory reactions after cerebral hemorrhage, which has good clinical effect.

Keywords: Acute cerebral hemorrhage; Modified Buyang Huanwu tang; Xingnaojing injection; Glasgow coma scale (GCS); National institutes of health stroke scale (NIHSS)

近年来脑血管病的发病率逐年上升,呈年轻化趋势,给社会 and 患者家庭带来极大的负担。研究证实脑出血超过 6 h 后血肿扩大率高达 18%~30%,血肿扩大将直接导致病情恶化,增加患者的病死率和致残率,严重影响患者的生存质量^[1]。基于中医学离经之血便是瘀的理论依据,本研究团队给予活血化瘀止痛、疏肝益气通络方加味补阳还五汤联合醒脑静注射液治疗急性脑出血(ACH),观察临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入 2016 年 1 月—2017 年 6 月在甘肃省中医院急诊内科就诊的急性脑出血患者 100 例。按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例,研究中脱落 5 例,最终完成治疗 95 例。治疗组 49 例,男 28 例,女 21 例;平均入院时间(6.62 ± 3.04)h;年龄 45~55 岁;昏迷 30 例;既往合并高血压 20 例,糖尿病 10 例,冠心病 3 例,高脂血症 16 例;CT 检查出血部位:脑叶出血 14 例,基底节出血 12 例,丘脑出血 10 例,小脑出血 7 例,脑干出血 6 例。对照组 46 例,男 25 例,女 21 例;平均入院时间(6.62 ± 3.04)h,年龄 45~55 岁;昏迷 28 例;既往合并高血压 23 例,糖尿病 8 例,冠心病 6 例,高脂血症 9 例;CT 检查出血部位:脑叶出血 13 例,基底节出血 12 例,丘脑出血 8 例,小脑出血 9 例,脑干出血 4 例。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 ①西医诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[2]拟定:多于重体力劳动及情绪激动时发病;发作时伴有呕吐、血压升高及头痛;病情进展迅速,短时间内出现意识障碍、肢体障碍及其他神经系统局灶症状;经 CT 诊断明确。②中医诊断标准参考《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[3]拟定。主证:偏瘫且伴有意识障碍,言语混乱;次证:头晕、头痛、双眼无神、目偏不瞬、痰多、呼吸粗重、大便干结,舌红绛或呈现暗红,具备 2 个主证以及 1 个次证,结合舌诊即可诊断。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准;发病至入院 12 h 之内;首次发病,经 CT 明确诊断;患者或家属自愿加入本研究,并签署知情同意书;经甘肃省中医院伦理委员会审批。

1.4 排除标准 既往脑卒中、脑肿瘤术后引起的继发性脑出血;出血原因诊断为脑血管畸形;合并严重心肺、肝肾功能障碍及严重血液系统疾病;精神病患者。

2 治疗方法

根据《神经内科学》^[4]急性脑出血治疗原则,予西药常规

对症、支持治疗:20%甘露醇 125 mL 静脉滴注降低颅内压,卡托普利控制血压,严重时加用呋塞米。2 组治疗期间均禁食生冷、辛辣、刺激性食物,戒烟酒,保持情绪稳定。

2.1 对照组 在常规治疗基础上给予醒脑静注射液(无锡山禾药业股份有限公司,规格:5 mL/支)40 mL+5%葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予加味补阳还五汤(甘肃省中医院中药房提供)治疗。处方:黄芪 60 g,赤芍、川芎、红花、地龙、柴胡、茯苓各 15 g,当归、葛根各 20 g,石菖蒲 30 g,桃仁 10 g,甘草 6 g。水煎至 200 mL,分 3 次温服,每天 1 剂。

14 天为 1 疗程,2 组均治疗 2 疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①48 h 血肿扩大率:采用 Brott 标准^[5]评价血肿扩大率,即血肿量增加 33%以上认为是发生血肿扩大。脑血肿量^[6]: $V(\text{cm}^3) = \pi/6 \times \text{长}(\text{cm}) \times \text{宽}(\text{cm}) \times \text{层厚}(\text{cm}) \times \text{层面数}$ 。发病 48 h 后复查头颅 CT,记录血肿量增加比例=(第 2 次血肿量-第 1 次血肿量)/第 1 次血肿量 $\times 100\%$ 。血肿扩大率(%)=血肿扩大病例数/组内总病例数 $\times 100\%$ 。②治疗前后格拉斯哥评分(GCS)^[7]和美国国立研究院卒中量表(NIHSS)^[8]评分。GCS 评分包括睁眼反应、语言反应和肢体运动三方面,总分值越高,表明患者意识状态越清晰。NIHSS 评分包括意识水平、凝视、视野、上下肢运动等 11 个条目,总分值越高,表明患者神经功能缺损程度越高。③治疗前后血清 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、一氧化氮(NO)表达水平。分别于治疗前后空腹采取静脉血 3 mL,不抗凝,静置后离心 10 min,分离血清置于 -20°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附(ELISA)法监测血清 CRP、TNF- α 、NO 表达水平。试剂盒均来自上海信帆生物科技有限公司,所有监测方法均严格参照说明书进行。④2 组临床疗效。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[2]拟定。治愈:90% \leq NIHSS 评分减少 $< 100\%$,语言及运动功能恢复,肌力恢复正常,CT 显示血肿基本吸收;显效:45% $<$ NIHSS 评分减少 $< 90\%$,语言及运动功能基本恢复,肌

力提高3~4级, CT显示大部分血肿吸收;有效:18%≤NIHSS评分减少≤45%,语言及运动功能改善明显,肌力提高2级, CT显示少部分血肿吸收;无效,临床症状未改善甚至加重。

4.2 2组发病48 h内血肿扩大率比较 见表1。发病48 h内血肿扩大率治疗组为6.12%,对照组19.57%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组发病48 h内血肿扩大率比较 例

组别	n	血肿扩大		血肿扩大率(%)
		否	是	
对照组	46	37	9	19.57
治疗组	49	46	3	6.12 ^①

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后GCS、NIHSS评分比较 见表2。治疗前,2组GCS、NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);

表2 2组治疗前后GCS、NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	GCS		NIHSS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	5.38±1.26	12.83±2.54 ^①	34.51±5.41	12.13±2.50 ^①
治疗组	49	5.63±1.33	9.07±2.01 ^②	33.84±5.36	17.03±2.64 ^②

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后血清CRP、TNF- α 、NO表达水平比较 见表3。治疗前,2组血清CRP、TNF- α 、NO表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组血清CRP、TNF- α 、NO表达水平均较治疗前降低($P < 0.05$);治疗组血清CRP、TNF- α 、NO表达水平较对照组降低更明显($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后血清CRP、TNF- α 、NO表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		TNF- α (μ g/L)		NO(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	15.08±1.32	5.33±0.67 ^①	45.17±6.28	25.06±3.56 ^①	7.24±0.56	4.89±0.15 ^①
治疗组	49	14.56±1.21	3.84±0.25 ^②	44.67±6.33	16.27±3.81 ^②	7.86±0.49	3.12±0.07 ^②

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2组临床疗效比较 见表4。治疗后,治疗组总有效率为91.8%,对照组总有效率为82.6%。2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	46	9(19.6)	13(28.3)	16(34.8)	8(17.4)	38(82.6)
治疗组	49	16(32.7)	20(40.8)	9(18.4)	4(8.2)	45(91.8) ^①

与对照组总有效率比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

ACH临床病死率和致残率极高,如未及时干预会危害患者健康及生命。临床显示,ACH与全身性血管病变关系密切,常规降压、利尿治疗虽可在短期获得一定的临床疗效,但远期疗效欠佳。病理生理学认为,发生ACH患者易出现脑组织结构性损伤,导致血流速度下降,且脑部血管结构破坏产生出血引发的颅内血肿可直接压迫局部脑组织,导致缺血性坏死^[9]。脑出血后血液中存在炎症反应和免疫反应引起的炎症因子,可加重缺血区神经细胞的凋亡,促进继发性脑损害^[10],因此早期在利尿、降颅压基础上给予清除脑水肿及其自由基,阻断脑水肿的病理进程从而减少神经细胞的进一步损害对患者预后尤为重要。

中医学认为ACH以气血不足、脉络空虚为主要病机,多

由素体禀赋不足、气候突变、劳役过度、饮食不节、情感过极等原因,导致气血生化无源,无力充养脑窍;或气血运行受阻,痹阻于脑络而致,治疗上当以益气活血通络为原则。故补阳还五汤一经创立,便得到临床推崇,成为治疗气虚血瘀脑血管病的代表方剂。补阳还五汤出自王清任《医林改错》,是治疗恢复期脑梗死的经典方剂。方中黄芪为君药,配以当归,可达补气养血之效;川芎、桃仁、红花及赤芍四药合用可为臣,具活血化痰之功;地龙则为佐使,用以通络;柴胡疏肝解郁,与当归、赤芍同用,可养血柔肝,滋补肝体、以助肝用;茯苓健脾化湿,固本防变;石菖蒲泻热醒神,葛根解肌生津,甘草调和诸药。全方共奏补气养血,活血通络之效。研究证实,补阳还五汤通过改善神经生长局部微环境,促进神经营养因子类物质的表达,降低神经抑制因子的表达而减轻继发性损伤,最终诱导神经干细胞增殖、迁移及定向分化,有助于促进神经再生^[11]。同时补阳还五汤多作用靶点治疗能够抑制兴奋性氨基酸、调节脑缺血后脑血管再生达到促进神经细胞的生长和分化,并起到抑制神经细胞凋亡的效果^[12]。

醒脑静注射液改良自传统中药方剂安宫牛黄丸。安宫牛黄丸出自吴瑭《温病条辨》,是中医治疗高热症的温病三宝之一,素有救急症于即时,挽垂危于顷刻之美誉,具有醒脑开窍、逐瘀通络、平肝熄风之功效。方中人工麝香清心解毒、祛痰、开窍醒神;栀子凉血解毒、清热泻火,郁金、冰片芳香辟秽、通

窍开闭、清心凉血。现代中药药理研究发现,醒脑静注射液具有抑制脑缺血再灌注自噬反应;同时可通过减少脑缺血再灌注TNF- α 、NO水平,起到抑制脑缺血再灌注损伤炎症反应的作用。昌震^[13]认为醒脑静注射液能够快速通过血脑屏障,直接作用于中枢神经系统,降低血脑屏障通透性和颅内压,改善脑组织微循环和缺氧,具有较强的抗氧化作用。

血清CRP、TNF- α 、NO是参与ACH病理过程中重要的炎症因子,其血清中表达水平的升高与脑出血后脑水肿及脑损伤严重程度呈正相关性^[14]。在本研究中,2组患者治疗后血清CRP、TNF- α 、NO均较治疗前下降,且治疗组下降更明显($P < 0.05$),这说明在常规治疗联合醒脑静注射液治疗基础上给予中医中药靶向治疗,能进一步缓解机体内炎症反应。同时从48h内血肿扩大范围和GCS、NIHSS评分结果可以看出,早期中药配合醒脑静注射干预可以更好的预防血肿扩大($P < 0.05$),改善患者意识状态及神经功能残损状况,较单纯运用醒脑静注射液疗效更佳($P < 0.05$)。

综上所述,加味补阳还五汤配合醒脑静注射液可通过抑制炎症反应,降低血清炎症因子水平达到保护神经细胞、改善脑出血患者水肿范围和意识状态,降低神经功能受损状况,临床效果肯定,值得推广。

[参考文献]

- [1] Wang X, Arima H, Heeley E, et al. Magnitude of blood pressure reduction and clinical outcomes in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial study[J]. Hypertension, 2015, 65(5): 1026-1032.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [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(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.
- [4] 王维治, 罗祖明. 神经内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 19-70.
- [5] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28(1): 1-5.
- [6] 徐兴华, 陈晓雷, 张军, 等. 多田公式计算脑内血肿体积的准确性和可靠性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(2): 87-90.
- [7] Lelubre C, Bouzat P, Crippai A, et al. Anemia management after acute brain injury[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 152.
- [8] 王拥军. 神经病学临床评定量表[M]. 北京: 中国友谊出版社, 2005: 283.
- [9] 李帆, 黄经纬. 脑出血磁共振表现及其缺血性卒中的预防[J]. 江西医药, 2013, 48(6): 559-562.
- [10] 常素杰, 尹琳. 脑出血病理机制研究现状[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(6): 76-77.
- [11] 郭文娟, 张红珍, 李艳花, 等. 补阳还五汤促进中枢神经再生作用研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 434-436.
- [12] 姚广明, 刘朋飞, 李鹏亮, 等. 补阳还五汤对脑缺血治疗作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1533-1535.
- [13] 昌震. 醒脑静注射液治疗急性脑出血的临床效果观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(4): 460.
- [14] 李辉然. 脑出血患者血清NO、hs-CRP、TNF- α 水平变化[J]. 山东医药, 2017, 57(26): 47-49.

(责任编辑: 冯天保)