

通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死临床观察

邱蓓蓉, 魏会会

宁波市北仑开发区中心医院神经内科, 浙江 宁波 315812

[摘要] 目的: 观察通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效及对外周血单核细胞 Toll 样受体 4 (TLR4)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平的影响。方法: 将 106 例急性脑梗死患者随机分为 2 组各 53 例, 对照组应用尿激酶静脉溶栓治疗, 研究组应用通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗, 2 组均持续治疗 4 周。比较 2 组治疗后的临床疗效, 记录 2 组治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分和 Barthel 指数评分, 检测 2 组治疗前后的血液流变学指标以及外周血单核细胞 TLR4、IL-1 β 水平。结果: 治疗后, 研究组总有效率 90.57%, 高于对照组的 69.81%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组 NIHSS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.01$), Barthel 指数评分均较治疗前升高 ($P < 0.01$); 研究组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.01$), Barthel 指数评分高于对照组 ($P < 0.01$)。2 组全血低切黏度、全血高切黏度、血小板聚集率和红细胞压积水平均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 研究组各项指标值均低于对照组 ($P < 0.01$)。2 组外周血单核细胞 TLR4、IL-1 β 水平均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 研究组 2 项指标值均低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死疗效显著, 能有效改善患者的神经功能, 提高日常生活能力, 改善血液流变学, 减轻炎症反应。

[关键词] 急性脑梗死; 血瘀证; 通络活血汤; 尿激酶; 溶栓; Toll 样受体 4 (TLR4); 白细胞介素-1 β (IL-1 β)

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0045-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.012

Clinical Observation on Tongluo Huoxue Tang Combined with Venous Urokinase Thrombolysis for Acute Cerebral Infarction

QIU Beirong, WEI Huihui

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Tongluo Huoxue tang combined with venous urokinase thrombolysis for acute cerebral infarction and its effect on levels of toll-like receptor-4 (TLR4) and interleukin-1 β (IL-1 β) in peripheral blood mononuclear cells. **Methods:** Divided 106 cases of patients with acute cerebral infarction into two groups randomly, 53 cases in each group. The control group was treated with venous urokinase thrombolysis, while the study group was treated with Tongluo Huoxue tang combined with venous urokinase thrombolysis. The two groups continuously received treatment for four weeks. Compared the clinical effect after treatment in the two groups, recorded scores of National Institute of Health stroke scale (NIHSS) and the Barthel index in the two groups before and after treatment, and detected levels of hemorheological indexes and levels of TLR4 and IL-1 β in peripheral blood mononuclear cells in the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate was 90.57% in the study group, higher than than of 69.81% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The scores of NIHSS in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the Barthel index scores were increased ($P < 0.01$). The score of NIHSS in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.01$), and the Barthel index score was higher ($P < 0.01$). Levels of the whole low blood viscosity, whole high blood viscosity, platelet aggregation rate and hematocrit in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$). Each index above in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.01$). Levels of TLR4 and IL-1 β in peripheral blood mononuclear cells of the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the above two indexes in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of Tongluo Huoxue tang combined with venous urokinase thrombolysis has a significant curative effect in treating acute cerebral infarction, which can

[收稿日期] 2018-04-26

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目 (LY15H110053)

[作者简介] 邱蓓蓉 (1975-), 女, 副主任医师, 主要从事神经内科疾病的临床诊治工作。

effectively alleviate the neurological deficits of patients, enhance the activity of daily living, improve hemorheology and reduce inflammatory response.

Keywords: Acute cerebral infarction; Syndrome of blood stasis; Tongluo Huoxue tang; Urokinase; Thrombolysis; Toll-like receptor-4 (TLR4); Interleukin-1 β (IL-1 β)

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,患者多伴有神经功能缺损,且致残率和死亡率均较高,给家庭和社会带来沉重负担^[1]。目前,现代医学治疗急性脑梗死多以溶栓治疗和神经保护剂治疗为主,但溶栓治疗易受时间窗限制,且存在脑出血风险^[2]。研究发现,中医药治疗本病越来越备受重视,其以辨证论治、整体调节为诊治理念,能明显控制患者的临床症状,改善神经功能缺损,促进神经细胞恢复,提高日常生活能力,疗效确切^[3]。本研究观察了通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效及对外周血单核细胞 Toll 样受体 4 (TLR4)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 10 月—2017 年 7 月诊治的 106 例急性脑梗死患者为研究对象,应用随机数字表法将其分为 2 组。研究组 53 例,男 28 例,女 25 例;年龄 41~75 岁,平均(66.34 \pm 7.02)岁;发病时间 0.5~6 h,平均(3.74 \pm 0.53)h;原发病:冠心病 22 例,高血压病 15 例,糖尿病 12 例,高脂血症 4 例。对照组 53 例,男 31 例,女 22 例;年龄 42~75 岁,平均(65.87 \pm 6.91)岁;发病时间 0.5~6 h,平均(3.62 \pm 0.48)h;原发病:冠心病 19 例,高血压病 16 例,糖尿病 11 例,高脂血症 7 例。2 组一般资料相比,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[4]中急性脑梗死的诊断标准。①急性起病,常在安静状态下发病;②发病时间 \leq 2 周,且多数无明显呕吐和头痛症状;③多数为局灶性神经功能缺损,也可能出现全面神经功能缺损;④头颅 MRI 或 CT 显示有梗死病灶,并排除脑出血和其他病变。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中的血瘀证辨证标准,症状:肢体麻木,肢体偏瘫,口唇紫暗,面色黧黑,痛有定处,皮肤粗糙;舌脉:舌质紫暗,伴有瘀点、瘀斑,脉涩或弦细。

1.4 纳入标准 符合急性脑梗死诊断标准和血瘀证辨证标准者;经头颅 MRI 或 CT 等检查确诊者;年龄 40~75 岁,首次发病者,发病时间 \leq 6 h;意识清楚,或轻度嗜睡者;5 分 \leq 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 \leq 22 分;符合急性脑梗死溶栓治疗适应症;自愿签署知情同意书者。

1.5 排除标准 短暂性脑缺血发作、脑梗死后出血、脑出血、脑干梗死以及重症大面积脑梗死者;收缩压 $<$ 90 mmHg 或 $>$ 185 mmHg,舒张压 $<$ 60 mmHg 或 $>$ 110 mmHg 者;合并恶性肿瘤、精神疾病或心、肝、肾等重要脏器功能衰竭者;血小板计

数 $<$ 10 万/mm³者;由于脑外伤、脑动脉炎、代谢障碍、脑寄生虫病等造成偏瘫、失语等;血糖 $<$ 28 mmol/L 或 $>$ 111 mmol/L 者;伴有血液凝固异常或消化道出血等其他出血倾向者;过敏体质者或妊娠、哺乳期妇女;治疗依从性差或正接受其他药物治疗者。

2 治疗方法

2.1 常规治疗 2 组均给予常规基础治疗,具体为:保持呼吸道通畅,抗感染,吸氧,降颅压,改善脑细胞代谢,营养神经,维持水、电解质和酸碱平衡,对症处理。

2.2 对照组 在常规治疗基础上应用尿激酶静脉溶栓于发病 6 h 内进行溶栓治疗,治疗前常规监测血糖、血压、血常规、血凝等指标。注射用尿激酶(辽宁天龙药业有限公司,规格:每剂 10 万单位),剂量为 100~150 万单位,加入至注射用灭菌生理盐水 100 mL 中,持续静脉输注 30 min,溶栓治疗 24 h 后开始服用阿司匹林肠溶片(神威药业集团有限公司,规格:每片 25 mg),每天 100 mg,连续治疗 4 周。

2.3 研究组 在对照组治疗基础上应用通络活血汤治疗,处方:黄芪 45 g,丹参 30 g,僵蚕、水蛭、红花、桃仁、豨莶草、地龙各 10 g,全蝎 6 g。随症加减:夜寐差者,加炒酸枣仁、远志;心烦易怒者,加栀子;大便秘结者,加大黄;痰涎壅盛者,加制胆南星、川贝母;语言謇涩者,加石菖蒲、郁金;头痛甚者,加菊花、夏枯草。每天 1 剂,加水 1 000 mL 常规煎煮,滤得药液 400 mL,分早晚 2 次服用,治疗 4 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①比较 2 组治疗后的临床疗效。②NIHSS 评分和 Barthel 指数评分:记录 2 组治疗前后的 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分,以评估神经功能缺损和日常生活能力的恢复情况,NIHSS 评分分值越高代表神经功能缺损越明显,Barthel 指数评分分值越高表示日常生活能力越强。③血液流变学:治疗前后分别抽取空腹外周血 10 mL,其中 5 mL 采用普利生 LBY-N6 全自动血液流变仪检测血液流变学指标,包括全血黏度(低切和高切)、血小板聚集率和红细胞压积。④外周血单核细胞 TLR4、IL-1 β 水平:上述外周血 5 mL,肝素抗凝,按照密度梯度离心法,使用 Ficoll 淋巴细胞分离液将静脉血中单个核细胞分离出来,应用美国 Coulter 流式细胞仪检测单核细胞 TLR4 蛋白表达水平,应用酶联免疫吸附法检测细胞上清液中的 IL-1 β 水平。

3.2 统计学方法 运用统计学软件 SPSS20.0 对数据进行统计分析。计数资料行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,行 t 检验。以 $P<0.05$ 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 依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[4]中的相关标准拟定。临床治愈：临床症状、体征消失，NIHSS评分降低>90%，患肢肌力达到4级以上，语言功能恢复，生活自理；显效：临床症状、体征明显改善，45%<NIHSS评分降低≤90%，患肢肌力增高2级，语言功能基本恢复；有效：临床症状、体征有所减轻，18%≤NIHSS评分降低≤45%，患肢肌力增高1级，语言功能好转；无效：临床症状、体征无明显改善，NIHSS评分降低<18%或增加<18%。恶化：NIHSS评分增加≥18%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，研究组总有效率90.57%，高于对照组的69.81%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照组	53	4(7.55)	15(28.30)	18(33.96)	16(30.19)	0	37(69.81)
研究组	53	9(16.98)	17(32.08)	22(41.51)	5(9.43)	0	48(90.57)
χ^2 值							5.938
P值							0.015

4.3 2组治疗前后NIHSS评分和Barthel指数评分比较 见表2。治疗前，2组NIHSS评分和Barthel指数评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组NIHSS评分均较治疗前降低($P < 0.01$)，Barthel指数评分均较治疗前升高($P < 0.01$)；研究组NIHSS评分低于对照组($P < 0.01$)，Barthel指数评分高于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组治疗前后NIHSS评分和Barthel指数评分比较($\bar{x} \pm s, n=53$) 分

组别	时间	NIHSS评分	Barthel指数评分
对照组	治疗前	12.87±2.31	61.53±9.88
	治疗后	7.76±1.65 ^①	73.38±12.47 ^①
研究组	治疗前	13.10±2.39	62.21±10.04
	治疗后	5.68±1.23 ^②	82.72±14.26 ^②

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

4.4 2组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。治疗前，2组全血低切黏度、全血高切黏度、血小板聚集率和红细胞压积水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组全血低切黏度、全血高切黏度、血小板聚集率和红细胞压积水平均较治疗前降低($P < 0.01$)，研究组各项指标值均低于对照组($P < 0.01$)。

4.5 2组治疗前后外周血单核细胞TLR4、IL-1 β 水平比较 见表4。治疗前，2组外周血单核细胞TLR4、IL-1 β 水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组外周血单核细胞TLR4、IL-1 β 水平均较治疗前降低($P < 0.01$)，研究组2

项指标值均低于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s, n=53$)

观察项目	时间	对照组	研究组
全血低切黏度(mPa·s)	治疗前	10.19±1.64	10.34±1.72
	治疗后	8.74±1.05 ^①	6.49±0.73 ^{①②}
全血高切黏度(mPa·s)	治疗前	5.77±1.34	5.68±1.27
	治疗后	4.96±0.88 ^①	4.03±0.62 ^{①②}
血小板聚集率(%)	治疗前	51.42±8.32	52.75±8.14
	治疗后	42.15±6.46 ^①	36.28±5.20 ^{①②}
红细胞压积(%)	治疗前	46.53±7.12	45.89±7.06
	治疗后	41.67±6.70 ^①	38.24±6.31 ^{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4 2组治疗前后外周血单核细胞TLR4、IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s, n=53$)

组别	时间	TLR4(%)	IL-1 β (pg/mL)
对照组	治疗前	67.83±8.14	152.47±19.66
	治疗后	54.10±7.49 ^①	92.35±14.28 ^①
研究组	治疗前	68.22±8.35	149.38±19.04
	治疗后	46.57±6.78 ^{①②}	64.29±11.72 ^{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

TLR4是脂多糖信号转导通路中的膜式识别受体，主要表达于单核细胞、树突细胞、巨噬细胞等细胞膜上。研究发现，急性脑梗死患者外周血单核细胞TLR4的蛋白和mRNA表达水平均显著上调，且与机体血清中IL-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的含量呈正相关^[6]。说明TLR4能参与到急性脑梗死患者的缺血性炎症损伤过程，其主要机制是通过启动胞内信号转导来激活炎性细胞，促进合成和分泌大量炎症因子，介导炎性损伤^[7]。IL-1 β 是生理活性较强的致炎因子，能激活局部血管壁的白细胞和内皮细胞，促进细胞表面黏附分子数量增加和功能增强，引起内皮细胞和白细胞大量牢固的黏附，造成微血管阻塞，致使脑细胞损伤加重^[8]。在出现急性脑出血症状时，外周血单核细胞会明显表达IL-1 β ，故降低其表达水平对减轻急性脑出血炎症反应和预后评估意义重大^[9]。治疗急性脑梗死的关键在于闭塞血管的早期再通，及时恢复脑组织血流供应。尿激酶静脉溶栓能对内源性纤维蛋白溶解系统起作用，因其安全有效、药性温和、价格实惠等优势已在临床上被广泛使用^[10]。但尿激酶静脉溶栓特异性较差，大剂量应用时能导致全身性溶栓和抗凝状态，增加出血并发症的发生风险^[11]。

根据急性脑梗死的临床表现，可将其归属于中医学中风等疾病范畴。《素问·调经论》中记载：“血之与气，并走于上，则为大厥，厥则暴死。气复反则生，不反则死。”指出中风者

多因气血逆乱,上扰于脑,致使神明失司,引起猝然昏仆^[12]。从中医学角度分析,本病多因脏腑功能失调、过度烦劳、暴怒或风邪乘虚而入,造成气血津液生化布达紊乱,从而致使血滞成瘀,壅塞经络,导致四肢百骸、清窍失养,引发诸症^[13]。本病病机关键在于瘀血痹阻,故在临床治疗中应以活血化瘀为基本治疗原则^[14]。

本研究所用的通络活血汤中,黄芪益气固表,利水消肿,敛汗固脱;丹参清心除烦,活血祛瘀,凉血消痈;僵蚕祛风止痛,化痰散结;水蛭逐瘀消癥结,破血通经;红花、桃仁活血祛瘀;豨莶草清热解毒、通经活络;地龙清热熄风、通经活络;全蝎通络止痛、熄风镇痉。诸药合用,共奏活血化瘀、通络祛痰、熄风止痛之功效^[15]。现代药理研究表明,黄芪能明显提高巨噬细胞的吞噬功能,增强机体细胞、体液和非特异性免疫功能,还可以增强机体的抗应激能力,具有抗血栓形成、抗炎、抗衰老的作用,能明显改善脑部循环^[16];丹参所含的丹参酚酸类和丹参酮类化合物,不仅能抑制内源性胆固醇形成,保护血管屏障,扩张血管,有效预防动脉粥样硬化,还能减轻脑水肿,起到保护脑组织作用^[17];水蛭中的水蛭素活性成分可以激活纤溶系统,加快纤维蛋白溶解,降低血液黏稠度,明显改善血液循环^[18];全蝎提取液不仅能抑制血小板聚集、促进纤溶,有利于抗血栓形成,还能发挥抗惊厥、镇痛的作用^[19]。

本研究结果显示,研究组总有效率高于对照组,NIHSS评分低于对照组、Barthel 指数评分高于对照组,全血低切黏度、全血高切黏度、血小板聚集率和红细胞压积水平均低于对照组,外周血单核细胞 TLR4、IL-1 β 水平均低于对照组,提示采用通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死,能明显提高临床治疗效果,同时证实两药联合具有较好的协同作用,能有效改善患者的神经功能,提高日常生活能力,改善血液流变学,减轻炎症反应。综上所述,通络活血汤联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死疗效显著,可在临床上应用,值得进一步研究。

【参考文献】

[1] 刘利强,罗玉敏,吉训明. 低温治疗急性脑梗死的临床研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(6): 325-329.

[2] 李平,汪波. 依达拉奉联合溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对氧自由基清除效果的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(28): 49-52.

[3] 张东伟,孙如,张莎莎. 中西医结合治疗对脑梗死病人血液流变学、超氧化物歧化酶活性和神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 507-509.

[4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 50-59.

[5] 郑筱萸. 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: 101-104.

[6] 赵顺锋. 急性脑梗死患者外周血单核细胞 TLR4 表达及其与 TpP、Fn 的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 444-445.

[7] Jayakumar AR, Tong XY, Curtis KM, et al. Increased toll-like receptor 4 in cerebral endothelial cells contributes to the astrocyte swelling and brain edema in acute hepatic encephalopathy[J]. J Neurochem, 2014, 128(6): 890-903.

[8] 崔国东,张雪梅,陈立杰. IL-1 β 在急性脑缺血中作用机制的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(6): 466-468.

[9] Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting Interleukin-1 β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction[J]. Circulation, 2015, 132(20): 1880-1890.

[10] 周艳辉,余丹,王琦,等. TCD 辅助尿激酶静脉溶栓及局部亚低温治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(5): 349-352.

[11] Wahlgren N, Thorén M, Höjeborg B, et al. Randomized assessment of imatinib in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis[J]. J Intern Med, 2017, 281(3): 273-283.

[12] 吕晶. 脑梗死(中风)中医“肝肾阴虚,脑络瘀滞”病机理论探析[J]. 环球中医药, 2015, 8(2): 169-172.

[13] 卢志刚,刘芸. 醒脑开窍法对急性脑梗死血瘀证患者神经保护作用和对血清炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(9): 2178-2180.

[14] 侯凌波,乔利军,郭建文. 灯盏细辛注射液对血瘀型急性脑梗死患者血清 VEGF、MMP-9、EPCs 水平的影响[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2373-2378.

[15] 徐银冬,白金明. 自拟通络活血汤配合针刺四神聪哑门穴治疗脑梗死后遗症的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(11): 34-35.

[16] 杨铭,林海燕,傅志泉. 黄芪注射液联合血塞通治疗气虚血瘀型急性脑梗死临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1077-1079.

[17] 任玉芳,马玉斌,耿秀梅,等. 丹参多酚酸盐联合依达拉奉治疗急性脑梗死的药效学研究[J]. 河北医药, 2015, 37(15): 2294-2297.

[18] 郭晓庆,孙佳明,张辉. 水蛭的化学成分与药理作用[J]. 吉林中医药, 2015, 35(1): 47-50.

[19] 史磊,张天锡,杜聪颖,等. 中药全蝎活性成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(4): 89-91.

(责任编辑:吴凌)