

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.06.001

• 临床研究 •

活血通络汤联合阿替普酶静脉溶栓治疗 老年急性缺血性脑卒中临床研究

张慧永 刘良敏

安阳市中医院脑病一科,河南安阳 455000

摘要 目的 探讨活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗对老年急性缺血性脑卒中患者脑血流动力学及血管内皮功能的影响。**方法** 选取 2018 年 10 月—2019 年 10 月就诊于本科室的 135 例老年急性缺血性脑卒中患者,按照随机数字表法分为对照组 67 例和观察组 68 例。对照组患者予以阿替普酶静脉溶栓治疗,观察组患者在对照组治疗基础上联合活血通络汤口服。连续治疗 30 d 后,比较 2 组患者临床疗效、脑血流动力学情况、血管内皮功能及用药安全性。**结果** 治疗后,观察组患者临床治疗总有效率为 88.24%,显著高于对照组的 71.64% ($P < 0.05$)。观察组患者动态阻抗、血流速度显著高于对照组,脑血管外周阻力、临界压力显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者血清一氧化氮(NO)水平及肱动脉血流介导的血管内皮舒张功能(FMD)显著高于对照组,血清内皮素-1(ET-1)水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗过程中,2 组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 采用活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中患者可增加脑血流灌注,改善血管内皮功能,提升临床疗效,且未明显增加不良反应。

关键词 活血通络汤;阿替普酶;静脉溶栓;急性缺血性脑卒中

中图分类号 R743.3 **文献标识码** A

Clinical Study of Huoxue Tongluo Decoction Combined with Alteplase Intravenous Thrombolysis in the Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Elderly

ZHANG Huiyong, LIU Liangmin

Department of Encephalopathy, Anyang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang 45500, China

Abstract Objective To investigate the effect of Huoxue Tongluo decoction combined with alteplase intravenous thrombolysis on cerebral hemodynamics and vascular endothelial function in elderly patients with acute ischemic stroke. **Methods** From October 2018 to October 2019, one hundred and thirty five elderly patients with acute ischemic stroke were divided into control group ($n = 67$) and observation group ($n = 68$) according to the random number table method. The patients in the control group were treated with intravenous thrombolysis of alteplase, and the patients in the observation group were treated with Huoxue Tongluo decoction on the basis of the control group. After 30 days of continuous treatment, the clinical efficacy, cerebral hemodynamics, vascular endothelial function and drug safety of the two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of clinical treatment in the observation group was 88.24%, which was significantly higher than that in the control group (71.64%) ($P < 0.05$). The dynamic impedance and blood flow velocity in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the cerebrovascular peripheral resistance and critical pressure were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum nitric oxide(NO) and brachial artery blood flow mediated vascular endothelial diastolic function(FMD) in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of serum endothelin-1(ET-1) were significantly lower than those in

the control group($P<0.05$). During the treatment, there was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Huoxue Tongluo decoction combined with alteplase intravenous thrombolysis in elderly patients with acute ischemic stroke could increase cerebral blood flow perfusion, improve vascular endothelial function and clinical efficacy, and do not significantly increase adverse reactions.

Key words Huoxue Tongluo decoction; alteplase; intravenous thrombolysis; acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中是由于脑部供血动脉血管阻塞后引起脑循环障碍所导致神经功能缺损,急性起病,常见于老年患者,具有高发病率、高死亡率和高致残率的特点。急性缺血性脑卒中的治疗关键在于尽早实现血管有效再通,改善脑部血液供应,增加脑血流灌注,从而拯救缺血但尚未坏死的神经组织。阿替普酶作为一种组织型纤溶酶原激活剂,主要利用其激活纤溶酶原系统达到溶栓目的,是目前临床上治疗本病最主要的静脉溶栓药物^[1]。针对急性缺血性脑卒中患者,单一应用西医原则进行静脉溶栓,虽在一定程度上可控制病情,但是部分患者仍会由于内皮损伤及脑血管灌注恢复不佳而导致治疗效果不理想^[2]。中医学认为,本病主要是由于气虚血瘀导致脑部经络阻塞而引起,故其治疗原则以活血、通络、化瘀为主^[3]。基于此,本研究采取本院自拟中药活血通络汤联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中患者,旨在观察其临床疗效及对脑血流灌注、血管内皮功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月—2019 年 10 月就诊于本科室的 135 例老年急性缺血性脑卒中患者,按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组 67 例,其中男 35 例,女 32 例;年龄(68.85 ± 3.02)岁;首次医疗接触至溶栓时间(17.56 ± 2.65)h。合并症,糖尿病 12 例,高血压 10 例,高脂血症 9 例;临床症状表现,肢体麻木 8 例,面瘫 11 例,偏身乏力 10 例。观察组 68 例,其中男 36 例,女 32 例;年龄(68.90 ± 3.05)岁;首次医疗接触至溶栓时间(17.60 ± 2.66)h。合并症,糖尿病 11 例,高血压 11 例,高脂血症 8 例;临床症状表现,肢体麻木 7 例,面瘫 12 例,偏身乏力 11 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4]中相关西医诊断标准;符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]中中风病气虚血瘀证的辨证标准;年龄 65~80 岁;符合静脉溶栓治疗适应证;患者家属

签署知情同意书,经医院伦理委员会批准。

排除标准:合并心、肝、肾等重要脏器功能不全或血液系统、免疫系统严重疾病者;存在静脉溶栓治疗禁忌证者;过敏体质或对多种药物过敏者。

1.3 治疗方法

对照组患者在对症处理基础上予以注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,进口药品注册证号 S20160054)静脉溶栓治疗,0.9 mg/kg,总剂量的 10% 用 10 mL 0.9% 氯化钠注射液稀释后静脉推注,剩余剂量用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液稀释后于 1 h 内持续静脉滴注。溶栓 24 h 后经颅脑 MRI 检查未见出血灶,予以阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078)口服,300 mg/d,连续治疗 10 d 后剂量调整为 100 mg/d,长期口服。

观察组患者在对照组治疗基础上联合活血通络汤治疗,方药组成为赤芍 10 g、川续断 15 g、黄芪 30 g、红花 10 g、桃仁 10 g、党参 20 g、川牛膝 15 g、全蝎 5 g、当归 10 g、桑寄生 15 g、地龙 10 g、川芎 10 g;上述药物,水煎取汁,分早晚 2 次温服。2 组患者均连续治疗 30 d。

1.4 观察指标及临床疗效判定标准

根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)制定临床疗效判定标准:治愈 患者体征及症状完全消失,NIHSS 评分降低 $\geq 90\%$;显效 患者体征及症状改善明显,NIHSS 评分降低 $\geq 50\%$;有效 患者体征及症状有所改善,NIHSS 评分降低 20%~50%;无效 患者体征及症状无改善甚至恶化,NIHSS 评分降低 20% 以下。临床治疗总有效率= $[(治愈+显效+有效)例数/总例数]\times 100\%$ 。

比较 2 组患者治疗前后脑血流动力学指标,包括颈总动脉最小血流速度、脑血管外周阻力、动态阻力及临界压力。

比较 2 组患者血管内皮功能指标,治疗前后采集所有患者清晨空腹肘静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平,采用多普勒超声血流探测仪检测患者肱动脉舒张末期前后壁内膜之间的距离及舒张末期最大内径,计算肱动脉血流介导的血管内皮舒张功能(FMD)。

比较 2 组患者药物不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,观察组患者临床治疗总有效率为 88.24%,显著高于对照组的 71.64%($P<0.05$)。见表 1。

2.2 脑血流灌注情况比较

治疗前,2 组患者动态阻力、脑血管外周阻力、临界压力、颈总动脉最小血流速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者动态阻力、血流

速度显著高于对照组,脑血管外周阻力、临界压力显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者临床疗效比较(例,%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	67	10	14	24	19	48(71.64)
观察组	68	15	17	28	8	60(88.24) [△]

与对照组比较[△] $P<0.05$

2.3 血管内皮功能比较

治疗前,2 组患者血清 NO、ET-1 及 FMD 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者血清 NO 及 FMD 水平均较治疗前明显升高,且观察组显著高于对照组;2 组患者血清 ET-1 水平均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者脑血流灌注情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	颈总动脉最小血流速度(cm/s)	脑血管外周阻力(Pa·s/mL)	动态阻力(Pa·s/mL)	临界压力(kPa)
对照组 ($n=67$)	治疗前	6.85±0.98	2150.32±147.23	352.32±45.32	8.56±1.01
	治疗后	9.12±1.52 [*]	1966.52±262.31 [*]	420.12±75.10 [*]	7.01±1.52 [*]
观察组 ($n=68$)	治疗前	7.02±1.01	2180.41±147.65	362.36±46.01	8.61±0.98
	治疗后	9.91±1.95 ^{*△}	1818.52±220.21 ^{*△}	484.32±85.34 ^{*△}	6.15±1.02 ^{*△}

与治疗前比较^{*} $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

表 3 2 组患者血管内皮功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NO(μ mol/L)	ET-1(ng/L)	FMD(%)
对照组 ($n=67$)	治疗前	63.02±8.02	82.96±10.32	7.52±1.18
	治疗后	69.32±10.30 [*]	76.10±11.86 [*]	8.15±1.32 [*]
观察组 ($n=68$)	治疗前	63.05±7.95	83.01±10.45	7.53±1.21
	治疗后	75.25±10.71 ^{*△}	63.52±10.45 ^{*△}	8.71±1.62 ^{*△}

与治疗前比较^{*} $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

2.4 不良反应发生情况比较

治疗过程中,观察组发生皮疹 3 例,面色潮红 3 例,总发生率为 8.82%(6/68);对照组发生头晕、头痛、血管扩张等不良反应 5 例,血压骤降 2 例,气促 3 例,总发生率为 14.93%(10/67)。2 组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

本病可归属于中医学“中风”范畴,多是由于脏腑功能失调导致气血运行不畅,气血逆乱,上犯于脑,脑络受阻则神明失用。临床上最常见类型是气虚血瘀型,中医以活血通络为主要治疗原则^[6]。本院配制的

活血通络汤,方中以黄芪、党参为君药,黄芪健脾补中、升阳举陷、益卫固表、利水消肿、托毒生肌,党参补脾肺气、补血生津;川牛膝、川续断为臣药,川牛膝活血通经、补肝肾、强筋骨、利水、引火引血下行,川续断补肝肾、强筋骨、止血、疗伤续折;当归、赤芍、川芎、地龙、全蝎均为佐药,当归补血调经、活血止痛、润肠通便,赤芍清热凉血、散瘀止痛,川芎活血行气、祛风止痛,地龙清热定惊、通络、平喘、利尿,全蝎息风镇痉、通络止痛;全方具有活血通络、健脾益气之效。

本研究结果发现,治疗后观察组患者临床治疗总有效率为 88.24%,显著高于对照组的 71.64%;表明采用活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗老

年急性缺血性脑卒中患者可提高临床疗效。究其原因可能为,在阿替普酶静脉溶栓基础上,中药活血通络汤可加快脑血管血流速度,促进阿替普酶在脑部血液循环,从而提升抗血栓的功效;同时由于血液循环速度增快,对血小板聚集也有一定的抑制作用,故治疗效果增强。另外,2 组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义;表明采用活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中患者未明显增加不良反应,安全性尚可,这与刘金平^[7]等人研究一致。

颈总动脉最小血流速度为反映脑血管供血状态的运动学指标,脑血管外周阻力、动态阻力为反映脑血管弹性状态和阻力大小的动力学指标,临界压力为反映脑血管闭锁状态动力学指标^[8]。颈总动脉最小血流速度、动态阻力越大,脑血管外周阻力、临界压力越小,说明患者脑血管灌注情况越好。本研究结果发现,治疗后观察组患者动态阻力、血流速度显著高于对照组,脑血管外周阻力、临界压力显著低于对照组;表明采用活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中患者可增加脑血流灌注。考虑原因可能为,活血通络汤中川牛膝、川断续具有活血祛瘀的作用,可加快血液循环速度,故血流速度增快、动态阻抗增加;党参、川续断、黄芪、川牛膝、桑寄生具有改善微循环及降低血液黏度的作用,可减少外周血液循环的阻力^[9],故临界压力、脑血管外周阻力均降低。

NO、ET-1、FMD 均为衡量内皮细胞功能的重要指标,其中 NO、ET-1 主要是由血管内皮细胞释放,NO 具有舒张血管的作用,ET-1 则有收缩血管的功效;FMD 水平体现血管内皮舒张功能。本研究结果发现,治疗后观察组患者血清 NO 及 FMD 水平显著高于对照组,观察组患者血清 ET-1 水平显著低于对照组;表明采用活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中患者可改善血管内皮

功能。活血通络汤中黄芪、桑寄生、党参具有抗炎作用,在一定程度上可减轻血管炎症反应;同时由于川牛膝、川断续具有活血祛瘀作用,可抑制血小板聚集,从而进一步缓解内皮功能受损。

综上所述,采用活血通络汤口服联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中患者可增加脑血流灌注,改善血管内皮功能,提升临床疗效,且未明显增加不良反应。

参 考 文 献

- [1] 郑斯莉,缪朝玉. 组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性脑卒中的作用机制及临床应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(8):595-606.
- [2] 马修尧,任超,王强. 老年急性缺血性脑卒中血管内治疗预后的影响因素[J]. 中国老年学杂志,2018,38(5):1068-1070.
- [3] 贾盛豪,王生力,吴颖华. 通络熄风汤联合西医基础治疗对缺血性脑卒中急性期的疗效观察[J]. 中西医结合研究,2017,9(3):138-139,141.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [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.
- [6] 荣立洋,王明三,李毓秋. 中风病气虚血瘀证证候特点概述[J]. 吉林中医药,2016,36(7):750-752.
- [7] 刘金平,李柱. 中药活血通络方联合静脉溶栓对急性脑卒中病人脑血流灌注及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(4):678-681.
- [8] 张丽娜,冉利梅,杨星,等. 青中年体检人群血脂水平对脑血流动力学指标的影响[J]. 中华健康管理学杂志,2018,12(5):409-414.
- [9] 曾玉群,邵丽娜,何强,等. 活血化瘀中药抗同种异体移植排斥潜在活性成分与机制的网络药理学研究[J]. 浙江医学,2020,42(11):1143-1149,1157.

(收稿日期:2020-10-18)