

本文引用:高亚军,薛娟,姚院芳.芍药甘草汤联合西药治疗卒中后肌痉挛的疗效研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(5):544-547.

芍药甘草汤联合西药治疗卒中后肌痉挛的疗效研究

高亚军,薛娟,姚院芳*

(延安大学附属医院神经内科,陕西延安716000)

[摘要] **目的** 研究芍药甘草汤联合西药治疗卒中后肌痉挛的疗效。**方法** 选取我院近年78例卒中后肌痉挛患者为研究对象,按随机数字表法分为观察组与对照组,两组均采用主动-被动训练的基础干预,对照组口服巴氯芬,观察组另加用芍药甘草汤治疗,两组均持续治疗1月,比较两组治疗前、后改良Ashworth肌张力分级情况,并检测治疗前、治疗后1周、治疗后1月脑内神经递质指标表达,包括肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)、天门冬氨酸(ASP)差异。**结果** 治疗后两组均有向低级别偏移趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),组间比较观察组肌张力分级分布与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后1周NE、Asp、Glu显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);观察组治疗后1月5-HT、NE、Asp、Glu均显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),Gly、GABA显著低于对照组($P<0.01$)。**结论** 芍药甘草汤联合西药治疗卒中后肌痉挛具有满意疗效,其疗效机制与调控脑内神经递质水平有关。

[关键词] 卒中后肌痉挛;芍药甘草汤;白芍;炙甘草;地龙;巴氯芬

[中图分类号]R289;R255.2

[文献标识码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.05.022

Study of Shaoyao Gancao Decoction Combined with Western Medicine on Treatment of Myospasm after Stroke

GAO Yajun, XUE Juan, YAO Yuanfang*

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shanxi 716000, China)

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic mechanism of Shaoyao Gancao decoction combined with Western medicine in the treatment of myospasm after stroke. **Methods** Seventy-eight patients with myospasm after stroke in our hospital in recent years were selected as the study subjects and were randomly divided into the observation group and the control group. Both groups were give basic intervention of active-passive training. The control group was administrated with baclofen, while the observation group was additionally treated with Shaoyao Gancao decoction. Both groups were treated for 1 month. The status of modified Ashworth muscle tension grading was compared between the two groups before and after treatment. The expression of neurotransmitters in brain, including epinephrine (NE), 5-hydroxy tryptamine (5-HT), gamma aminobutyric acid (GABA), glutamate (Glu), glycine (Gly) and aspartic acid (ASP) was detected before treatment and at one week and one month after treatment. **Results** There was no significant difference between the two groups in modified Ashworth muscle tension grading before treatment ($P>0.05$). After treatment, both groups showed a trend of shifting to low level. Compared with those before treatment, there were significant differences ($P<0.05$). There was significant difference in the distribution of muscle tension grading between the two groups ($P<0.05$), and there were no significant differences in the parameters of amino acid neurotransmitters between the two groups before treatment ($P>0.05$). The NE, Asp and Glu in the observation group were significantly higher than those in the control group at one week after treatment ($P<0.05$), there was no significant difference between other indicators ($P>0.05$). The 5-HT, NE, Asp and Glu were significantly higher in the observation group than those in the control group after treatment of one month ($P<0.05$), Gly and GABA were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Shaoyao Gancao decoction combined with Western medicine show good effect in the treatment of myospasm after stroke, and its therapeutic mechanism may be related to regulation of the levels of neurotransmitters in brain.

[Keywords] myospasm after stroke; Shaoyao Gancao decoction; white peony root; prepared licorice; lumbricus; baclofen

[收稿日期]2016-09-26

[基金项目]延安市科技项目(2016KS-03)。

[作者简介]高亚军,男,硕士,主治医师,研究方向:脑血管病。

[通讯作者]*姚院芳,女,硕士,副主任医师,E-mail:ggzzydyd@sina.com。

脑卒中为临床常见脑血管疾病,预后大多较差。卒中后痉挛是卒中后常见并发症,发生率约65%^[1],卒中后痉挛对患者生活质量带来极大的不良影响,可导致包括疼痛、褥疮、排尿困难、运动障碍等一系列不良事件。目前西医干预主要为药物或物理康复,用药包括A型肉毒毒素、苯酚、乙醇等,但多伴有不良反应,由于老年人群为高发群体,故患者耐受度较低,运动训练等物理康复方式虽有一定疗效但缺少特异性,且治疗周期较长,仅可作为辅助干预方式^[2]。中医学认为中风后正气损伤、气血亏虚为痉挛瘫痪的主要病机,并提出温经散寒、滋养肝肾的治疗原则,为本研究的开展提供理论前提^[3]。芍药甘草汤由张仲景所创,经长期药理及临床验证,此方配伍合理,并有良好的应用证据,尽管有部分研究已证实芍药甘草汤可改善运动及日常生活能力^[4],但均缺少其疗效机制的研究,故本次研究选取近年的78例患者为研究样本,围绕其可能的药物靶点进行分析,旨在为此方的进一步应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2012年8月至2014年9月78例卒中后肌痉挛患者为研究对象,其中男42例,女36例;年龄55~79岁,平均(69.5±8.3)岁;病程50~66 d,平均(56.9±7.4)d;脑梗死53例,脑出血25例;左侧偏瘫37例,右侧偏瘫41例;改良Ashworth肌张力分级I级10例,I+级18例,II级20例,III级22例,IV级8例。按随机数字表法将上述患者分为观察组与对照组,均39例,两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。研究经院伦理委员会审核批准,患者对研究知情并签署临床试验知情同意书。

表1 两组基线资料均衡性检验 ($\bar{x}\pm s, n=39$)

指标	观察组	对照组	χ^2/Z	P
性别(男/女)	22/17	20/19	0.206	0.650
年龄(岁)	68.5±8.2	70.1±8.5	0.846	0.400
病程(d)	55.2±4.6	56.6±7.3	1.013	0.314
卒中类型(例)				
脑梗死	25	28	0.530	0.467
脑出血	14	11		
偏瘫部位(例)				
左侧	20	17	0.463	0.496
右侧	19	22		
改良Ashworth肌张力分级(例)				
I级	4	6	0.661	0.216
I+级	8	10		
II级	11	9		
III级	12	10		
IV级	4	4		

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)满足《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[5]和《脑出血诊治指南》^[6]有关诊断标准,并经影像学检查证实,同时伴有明确的单侧偏瘫;(2)改良Ashworth肌张力分级标准>0级;(3)理解、交流能力正常,可配合相关检查工作,且生命体征相对稳定。

1.2.2 排除标准 (1)排除既往有类风湿性关节炎、脊髓损伤等运动障碍性疾病者;(2)严重内科疾病或精神疾病者。

1.3 治疗方法

两组均参考《痉挛评估与治疗》^[7]采取常规物理康复手段(包括冷热疗、水疗、下肢伸肌牵伸等),对照组参考《中国脑性瘫痪康复指南》^[8]给予巴氯芬(国药准字H19980103,生产单位:宁波市天衡制药有限公司,10 mg/片)口服治疗,10 mg/次,3次/d。观察组在基础干预及对照组基础上给予芍药甘草汤治疗,方剂:白芍40 g,炙甘草、地龙各10 g,熟地黄、丹参、伸筋草各15 g,当归20 g。水煎取汁300 mL,早晚2次口服,150 mL/次。两组均持续干预2周为1个疗程,持续治疗2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 改良Ashworth肌张力分级 于治疗前及治疗2疗程后进行改良Ashworth肌张力分级,0级:肌张力正常;I级:肌张力轻微提高,被动屈伸时至末端时有轻微阻力或暂时性卡住;I+级:肌张力轻度提高,关节活动<50%时有轻微阻力或暂时性卡住发生;II级:肌张力明显提高,被动屈伸时均有明显阻力,但不影响受累处移动;III级:肌张力显著增高,基本无法进行被动屈伸;IV级:僵直,无法活动。

1.4.2 氨基酸类、单胺类神经递质 于治疗前、治疗后1周、治疗后1月清晨空腹采集静脉血3 mL,常规离心、分离血清后检测5-HT、NE、Asp、Glu、Gly、GABA水平。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件处理数据,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间多时点对比采用重复测量的方差分析,两两对比采用LSD检验;计数资料计算构成比(%),等级资料两两对比采用Mann-Whitney秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后改良Ashworth肌张力分级比较

两组治疗前改良Ashworth肌张力分级比较差

异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组均有向低级别偏移趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),组间比较观察组肌张力分级分布与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后改良 Ashworth 肌张力分级比较 (例)

组别	n	时点	0级	I级	I+级	II级	III级	IV级
观察组	39	治疗前	0	4	8	11	12	4
		治疗后	6	12	11	8	2	0
		Z		8.663				
P		0.000						
对照组	39	治疗前	0	6	10	9	10	4
		治疗后	1	5	14	11	6	2
		Z		6.258				
P		0.000						

2.2 两组治疗前后氨基酸类、单胺类神经递质的变化比较

两组治疗前各氨基酸类神经递质参数比较差异无统计学意义($P>0.05$),观察组治疗后1周 NE、Asp、Glu 显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其他指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后1月观察组 5-HT、NE、Asp、Glu 均显著高于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),Gly、GABA 显著低于对照组($P<0.01$)。见表3。

3 讨论

脑卒中属中医学“中风”范畴,主症多表现为突然昏厥,半身不遂,口眼歪斜等,同时中医对卒中后痉挛亦多有解释,认为“经筋”是痉挛的主要病位,主要病机为经脉痉挛,并认为痉挛与脑卒中的病机演变相关。卒中主要因正气亏虚,伴劳倦内伤,外邪侵袭,七情过极等导致的痹阻、血溢,进入恢复期后,邪气虽有缓解,但患者仍有气血亏虚,继以肝风内动,痰瘀阻络,经脉失养,对症以熄风止痉、温经散寒、滋养经脉为治疗原则^[9]。芍药甘草汤主要由白芍、甘草两味药组成,可柔肝舒挛、养阴血、缓急止痛,《伤寒论》中其主要因脚挛急之证而设,除此以外现代医学对此亦有研究,《中药临床应用》中提出其治疗小腿肌痉挛可获满意疗效。另部分学者亦证实芍药甘草汤可缓解脑血管痉挛疼痛、关节活动受限,同时由此方化裁而成的多个组方均有解除痉挛,改善肌张力的作用,如养阴熄风通络汤等^[10]。

本次研究显示两组治疗后改良 Ashworth 肌张力分级向低级别偏移,其中观察组治疗后分级分布的改善更为显著,提示加用芍药甘草汤可有效解除

表3 两组治疗前后氨基酸类、单胺类神经递质的变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时点	观察组	对照组	t	P
5-HT(ng/L)	治疗前	243.3±19.5	244.5±21.6	0.258	0.798
	治疗后1周	254.6±22.8	248.2±20.3	1.309	0.194
	治疗后1月	276.2±25.7	256.8±22.4	3.554	0.001
	F	8.613	7.516		
P	0.004	0.006			
NE(ng/L)	治疗前	105.5±20.6	106.7±21.3	0.253	0.801
	治疗后1周	121.6±22.5	111.5±21.7	2.018	0.047
	治疗后1月	134.2±23.5	122.9±22.6	2.164	0.034
	F	18.613	21.803		
P	0.000	0.000			
Asp(μmol/L)	治疗前	2.44±0.58	2.51±0.63	0.510	0.611
	治疗后1周	3.28±0.63	2.63±0.72	4.243	0.000
	治疗后1月	6.89±1.25	4.25±1.07	10.020	0.000
	F	25.802	10.669		
P	0.000	0.000			
Glu(μmol/L)	治疗前	54.2±3.5	54.1±3.7	0.123	0.903
	治疗后1周	59.3±5.2	56.8±4.9	2.185	0.032
	治疗后1月	71.2±6.9	62.3±7.4	5.493	0.000
	F	18.256	11.532		
P	0.000	0.000			
Gly(μmol/L)	治疗前	97.6±10.2	98.2±11.3	0.246	0.806
	治疗后1周	91.6±9.3	94.3±10.5	1.202	0.233
	治疗后1月	82.6±8.4	89.3±8.6	3.481	0.001
	F	6.915	3.816		
P	0.041	0.092			
GABA(μmol/L)	治疗前	81.6±8.4	82.3±9.1	0.353	0.725
	治疗后1周	78.6±9.3	81.6±10.4	1.343	0.183
	治疗后1月	71.4±8.3	77.8±7.5	3.573	0.001
	F	7.963	3.526		
P	0.032	0.113			

痉挛。现代药理学研究显示甘草对末梢神经有一定抑制作用,并可镇痛,其解除痉挛与直接弛缓骨骼肌、平滑肌有关^[11];而白芍可有镇静作用,并抑制疼痛中枢^[12],配合地龙以通络止痛,熟地黄以滋补肝肾,丹参以活血祛瘀、通经止痛,伸筋草以舒筋活络,当归以补血活血,全方诸药合用改善肝肾阴血不足,缓解肢体痉挛。结合本文结果及相关文献可知芍药甘草汤治疗卒中后肌痉挛的疗效确切,已得到临床广泛认可,但是其疗效机制尚未明确,故开展其疗效机制的相关研究可明确其治疗作用靶点,从而实现组方优化改造,以进一步提高其临床应用价值。

痉挛是以肌张力增高为主要表现的运动障碍疾病,其本质是上运动神经元综合征的表现,因此现代医学认为其属于中枢神经系统疾病,而脑卒中会导致上运动神经元损伤,导致运动功能异常,最终引发

痉挛,而游离氨基酸广泛分布于中枢内,并参与神经系统的运转过程^[13-14]。因此本次研究选择氨基酸类神经递质进行观察以分析芍药甘草汤的变化情况。GABA、Gly 属于抑制性氨基酸,本次研究显示治疗后两组 GABA、Gly 呈降低趋势,组间比较以观察组更低,这一结果提示芍药甘草汤的抗痉挛作用可能与降低抑制性氨基酸水平相关。而 Asp、Glu 为兴奋性神经递质,两者主要由突触前膜释放,并到达突触后膜,与特异性受体结合后可刺激 α 运动神经元,维持肌肉的正常收缩,水平降低时可导致肌肉痉挛^[15]。本次研究显示两者治疗后水平升高,组间以观察组更高,表示提高兴奋性氨基酸表达可能是芍药甘草汤干预机制之一。5-HT、NE 属单胺类神经递质,与疼痛、认知、学习等相关,本次显示观察组 5-HT、NE 水平高于对照组,笔者认为 NE 可抑制运动神经元,有研究发现以卒中后痉挛患者单胺类神经递质为靶点选药治疗并获得满意疗效,其机制与保障去甲肾上腺素能神经元突触前抑制相关,故 NE 水平升高可避免因运动神经元冲动发作导致的痉挛^[16-17]。而 5-HT 亦被证实可抑制脊髓神经元活动,其对抑制性氨基酸产生抑制作用,故芍药甘草汤可能通过增强单胺类神经递质降低抑制性氨基酸水平,从而发挥抗痉挛作用^[18]。王雪飞等^[19]卒中后痉挛针刺治疗机制进行研究发现同与调控兴奋及抑制性氨基酸有关;王景霞等^[20]开展动物学研究发现芍药甘草汤可降低 GABA、Gly 含量,并认为此方疗效机制主要为平衡兴奋性神经系统及抑制性神经系统;田丰玮等^[21]建立大鼠痉挛模型亦证实芍药甘草汤主要通过参与痉挛相关神经递质的调控发挥治疗作用。以上研究均以大鼠模型为研究载体,而本次研究从临床角度再一次得到证实。

综上,芍药甘草汤治疗卒中后肌痉挛疗效确切,机制与平衡兴奋性、抑制性氨基酸以及增强单胺类神经递质水平相关。

参考文献:

- [1] 张兰坤,过伟峰,盛蕾,等.从肝肾阴虚、风痰瘀阻论治卒中后痉挛性瘫痪[J].中国中医药信息杂志,2013,20(1):94-95.
- [2] 黄怡,万新炉,潘翠环,等.下肢运动训练对卒中后偏瘫患者下肢痉挛及步行能力的影响[J].实用医学杂志,2014,30(15):2426-2427.

- [3] 周璐,谢辉,陈锐,等.牵张训练配合“平衡阴阳”电针法治疗脑卒中痉挛期足内翻的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(11):90-92,97.
- [4] 朱文宗,金永喜,陈曦,等.芍药甘草汤结合运动训练治疗卒中后肌痉挛的临床疗效及表面肌电图分析[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(6):488-491.
- [5] 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 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [6] 张祥建,范振增,张丽英,等.脑出血诊疗指南[J].中国全科医学,2004,7(18):1319-1320.
- [7] 窦祖林.痉挛-评估与治疗[M].北京:人民卫生出版社,2004:1-13.
- [8] 麦坚凝,唐亮,唐久来,等.中国脑性瘫痪康复指南(2015):第八部分第四章脑性瘫痪的康复治疗第四节药物治疗[J].中国康复医学杂志,2016,31(2):248-251.
- [9] 陈瑛玲,陈立典.脑卒中后肢体痉挛的康复研究进展[J].世界中医药,2013,8(1):110-112.
- [10] 汪萌,闫永红,邹慧琴,等.芍药甘草汤功能与药效组分对应性研究[J].国际药学研究杂志,2015,42(1):101-106.
- [11] 赵雨坤,李立,刘学,等.基于系统药理学探索甘草有效成分甘草甜素的药理作用机制[J].中国中药杂志,2016,41(10):1916-1920.
- [12] 李岩.白芍及其化学成分的药理研究进展[J].职业与健康,2015,31(15):2153-2156.
- [13] 卢柳梅,田帅,张圣洽,等.卒中后痉挛状态的评价和治疗[J].国际脑血管病杂志,2014,22(7):552-558.
- [14] 李宁,滕飞,陈玉辉,等.缺血性卒中后痉挛发生情况及预测因素分析[J].中国卒中杂志,2016,11(6):443-448.
- [15] 赵卫卫,陈世宏.A型肉毒毒素对脑卒中患者磁刺激运动诱发电位及上肢功能的影响[J].中国康复医学杂志,2015,30(3):278-280.
- [16] 吴燕川,潘学强,龚慕辛,等.吴茱萸汤对虚寒型偏头痛小鼠单胺类神经递质及一氧化氮含量的调控作用[J].中医学报,2012,27(11):1438-1442.
- [17] 郑世铎,徐海荣,段永强,等.抗衰益智胶囊对衰老大鼠脑组织胆碱能神经递质及单胺类神经递质的影响[J].中国中医药信息杂志,2013,20(7):33-34,35.
- [18] 田浩梅,张泓,张娟,等.针灸对缺血性脑卒中相关保护作用机制的研究概况[J].湖南中医药大学学报,2012,32(7):75-78.
- [19] 王雪飞,赵因,王麟鹏,等.早期针刺夹脊穴治疗脑卒中后痉挛的机制探讨[J].吉林中医药,2015,35(4):421-424.
- [20] 王景霞,杨旭,张建军,等.芍药甘草汤对中枢性肌张力增高大鼠脑内氨基酸及其受体的影响[J].中国中药杂志,2016,41(6):1100-1106.
- [21] 田丰玮,杨金蓉,邓亚维,等.芍药甘草汤对大鼠偏瘫痉挛模型神经递质的影响[J].中国中医急症,2009,18(2):251-252,270.

(本文编辑 李杰)