

·临床研究·

本文引用:周胜强,刘芳,邓奕辉,李博,曾楚楚,吴智蓉,王琦,王跃强,刘祖贻.芪仙通络方治疗脑梗死恢复及后遗症期肾虚血瘀证的回顾性研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1283-1289.

芪仙通络方治疗脑梗死恢复及后遗症期 肾虚血瘀证的回顾性研究

周胜强¹,刘芳^{1*},邓奕辉²,李博³,曾楚楚²,吴智蓉²,王琦²,王跃强²,刘祖贻^{4*}

(1.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙 410006;2.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;
3.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;4.湖南省中医药研究院,湖南长沙 410006)

〔摘要〕目的 初步评价国医大师刘祖贻经验方芪仙通络方治疗脑梗死恢复及后遗症期(中风-中经络-肾虚血瘀证)的有效性和安全性。方法 以 Robert Lovett 法、改良 Ashworth 分级量表、NIHSS 评分、BI 评分、中医证候积分作为有效性指标,以血常规、肝肾功能、凝血功能以及不良事件作为安全性指标,对 2015 年 1 月至 2019 年 6 月在湖南省中医药研究院附属医院就诊的脑梗死恢复及后遗症期(中风-中经络-肾虚血瘀证)患者进行回顾性分析,以芪仙通络方为基本方连续干预 3~12 个月,观察其对患者肌力、肌张力、神经功能缺损程度、日常生活活动能力、中医临床症状以及安全性的影响。结果 共纳入 31 例患者进行分析,10 例治疗 3 月接受随访,10 例治疗 6 月接受随访,11 例继续治疗 12 月接受随访;与治疗前比较,芪仙通络方持续干预 3、6、12 个月,脑梗死患者上肢肌力分别增加(1.10±0.32)级、(0.90±0.32)级、(0.82±0.40)级($P<0.01$),下肢肌力分别增加(1.10±0.32)级、(1.00±0.47)级、(0.82±0.40)级($P<0.01$),上肢与下肢肌张力均分别降低(0.50±0.53)级、(0.80±0.63)级、(0.45±0.52)级($P<0.05$),NIHSS 评分分别减少(9.93±5.07)分、(11.70±3.53)分、(11.09±3.62)分($P<0.01$),BI 评分分别增加(30.50±11.41)分、(20.00±9.43)分、(24.09±12.6)分($P<0.01$),中医证候积分分别减少(17.20±8.35)分、(16.00±3.37)分、(18.82±4.24)分($P<0.01$);芪仙通络方治疗前后所有患者的血常规、肝肾功能、凝血功能未见显著变化,亦无不良事件发生。结论 芪仙通络方治疗脑梗死恢复及后遗症期(中风-中经络-肾虚血瘀证)安全有效,是非常具有临床潜力的促神经修复中药复方制剂,值得深入研发并进一步转化应用。

〔关键词〕 芪仙通络方;脑梗死;肾虚血虚证;回顾性研究

〔中图分类号〕 R255.2

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.10.022

Retrospective Study on Qixian Tongluo Formula in the Treatment of Cerebral Infarction Recovery and Sequelae of Kidney Deficiency and Blood Stasis Syndrome

ZHOU Shengqiang¹, LIU Fang^{1*}, DENG Yihui², LI Bo³, ZENG Chuchu², WU Zhirong², WANG Qi²,

WANG Yueqiang², LIU Zuyi^{4*}

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 4. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

〔Abstract〕 Objective To preliminarily evaluate the efficacy and safety of National TCM Master LIU Zuyi's empirical formula Qixian Tongluo Formula in the treatment of recovery and sequelae of cerebral infarction (apoplexy involving channels

〔收稿日期〕 2020-07-21

〔基金项目〕 国家中医药管理局“国医大师刘祖贻传承工作室建设项目”(国中医药办人教发〔2015〕24号);湖南省教育厅重点项目(18A225);湖南省教育厅优秀青年项目(18B253);湖南省中医药研究院院级重点课题(201902);湖南省研究生科研创新项目(CX20190568);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2018ZXYJH26)。

〔作者简介〕 周胜强,男,博士,主治医师,研究方向:中医药防治脑病的临床与基础研究。

〔通讯作者〕* 刘芳,女,博士,研究员,主任医师,博士后合作导师,E-mail:msliufang23@126.com;刘祖贻,男,研究员,国医大师,E-mail:362628498@qq.com。

and collaterals–kidney deficiency and blood stasis syndrome). **Methods** Robert Lovett method, modified Ashworth grading scale, NIHSS score, BI score and TCM syndrome score were used as effective indexes, and blood routine, liver and kidney function, blood coagulation function and adverse events were taken as safety indexes. Patients with recovery and sequelae of cerebral infarction (apoplexy involving channels and collaterals–kidney deficiency and blood stasis syndrome) treated in The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine from January 2015 to June 2019 were analyzed retrospectively. The study used Qixian Tongluo Formula as the basic prescription for continuous intervention for 3 to 12 months. The effects of Qixian Tongluo Formula on muscle strength, muscle tension, degree of neurological impairment, activities of daily living, clinical symptoms of traditional Chinese medicine and safety were observed. **Results** A total of 31 patients were included for analysis. 10 patients were followed up after 3 months' treatment, 10 patients were followed up after 6 months' treatment, and 11 patients were followed up after 12 months' treatment. Compared with those before treatment, after continuous intervention for 3 months, 6 months and 12 months, the upper limb muscle strength of patients with cerebral infarction increased by (1.10 ± 0.32) grade, (0.90 ± 0.32) grade and (0.82 ± 0.40) grade, respectively ($P < 0.01$). The muscle strength of lower limbs increased by (1.10 ± 0.32) grade, (1.00 ± 0.47) grade and (0.82 ± 0.40) grade, respectively ($P < 0.01$). The muscle tension of upper limb and lower limb decreased by (0.50 ± 0.53) grade, (0.80 ± 0.63) grade, (0.45 ± 0.52) grade, respectively ($P < 0.05$). The NIHSS score decreased (9.93 ± 5.07) score, (11.70 ± 3.53) score, (11.09 ± 3.62) score, respectively ($P < 0.01$). The BI index increased (30.50 ± 11.41) score, (20.00 ± 9.43) score, (24.09 ± 12.6) score, respectively ($P < 0.01$). The TCM syndrome score decreased by (17.20 ± 8.35) score, (16.00 ± 3.37) score and (18.82 ± 4.24) score respectively ($P < 0.01$). There was no significant change in blood routine, liver and kidney function and blood coagulation function of all patients before and after treatment with Qixian Tongluo Formula, and no adverse events occurred. **Conclusion** Qixian Tongluo Formula is safe and effective in the treatment of recovery and sequelae of cerebral infarction (apoplexy involving channels and collaterals–kidney deficiency and blood stasis syndrome). It may be a compound preparation of Chinese materia medica with great clinical potential to promote nerve repair, which is worthy of further research and development and further application.

〔**Keywords**〕 Qixian Tongluo Formula; cerebral infarction; kidney deficiency and blood deficiency syndrome; retrospective study

脑卒中是全世界范围内成年人致死和致残的首位原因,呈现出高发病率、高致残率、高病死率、高复发率、高经济负担“五高”特点,脑卒中防治面临巨大挑战^[1]。脑卒中主要包括脑梗死和脑出血,其中脑梗死约占全部脑卒中的69.6%~70.8%^[2]。脑梗死急性期西医治疗以血管再通、改善侧枝循环、抗血小板聚集、调脂稳定斑块、神经保护等为主,其中时间窗内静脉溶栓是目前国内外指南一致推荐的有效治疗方法,但此方法存在治疗时间窗窄、大血管闭塞再通率低、出血风险高等缺点^[2]。神经保护剂动物实验显示可以改善神经功能,但是临床研究结论尚不一致,疗效有待进一步证实^[3]。进入恢复期后,西医主要给予二级预防药物防止卒中复发,而对于遗留的肢体瘫痪、失语、痴呆等神经功能缺损症状目前尚无特效药物,主要是康复治疗,包括运动功能、认知功能、语言功能等的康复,但临床疗效仍然欠满意^[4-5]。

在我国,中医药已被广泛运用于防治脑梗死及其后遗症,并且常常获得良好的疗效。一项多中心临床试验显示,针对脑梗死气虚血瘀、风痰阻络证而研制的丹芪偏瘫胶囊被证实能改善脑梗死患

者偏瘫肢体运动功能,减少卒中复发^[6]。在伊朗进行的一种神经辅助中药MLC601治疗脑梗死的一项随机、双盲、安慰剂对照、单中心临床试验表明MLC601比安慰剂具有更好的神经功能恢复效果,并且显示出良好的安全性^[7]。黄燕等^[8]证实具有益气醒神、破瘀涤痰功效的卒中协定方能提高急性脑梗死患者生活质量,降低严重致残率。这些研究虽然采用科学、严谨的临床试验方法揭示了中药治疗脑梗死的疗效,但大多无中医证候纳入标准,而且主要集中在益气活血化瘀类中药,而对于临床常见证型肾虚血瘀证的临床研究则相对缺乏。

国医大师刘祖贻是治疗中风的知名老中医药专家,刘老师在该领域工作60余年,临床经验丰富,并且形成了关于治疗脑梗死及其后遗症的系统中医理论。“气阳主用”“脑髓阳生阴长”即是刘老师治疗中风等脑病的主要学术思想^[9-10],芪仙通络方则是在该理论指导下,研制而成用于治疗脑梗死的经验方,主要针对肾虚血瘀基本证型。研究团队前期通过临床实践,发现该方对恢复期和后遗症期患者具有很好的疗效及安全性,但是缺乏具体的临床

数据支持^[11-12]。本回顾性研究目的是评价芪仙通络方治疗脑梗死恢复及后遗症期(中风-中经络-肾虚血瘀证)的有效性及安全性,以期获得一定的临床证据,为脑梗死及其后遗症的防治提供了一种新的思路和选择。

1 资料与方法

1.1 病例来源

病例来源于 2015 年 1 月至 2019 年 6 月在湖南省中医药研究院附属医院名医堂及国医大师工作室门诊就诊(初诊、复诊、随访)的 31 例脑梗死患者。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 (1)脑梗死西医诊断标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》标准^[2]。①急性起病;②局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;③影像学出现责任病灶或症状/体征持续 24 h 以上;④排除非血管性病因;⑤脑 CT/MRI 排除脑出血。

(2)中风病中医诊断标准 参照《中风病诊断疗效与评定标准(试行)》^[13]。①主症:半身不遂、神识昏蒙、言语謇涩或不语、偏身感觉异常、口舌歪斜;②次症:头痛、眩晕、瞳神变化、饮水发呛、目偏不瞬、共济失调;③起病方式:急性起病,发病前多有诱因,常有先兆症状;④发病年龄:多在 40 岁以上。具备 2 个主症以上或 1 个主症+2 个次症,结合起病、诱因、先兆症状、年龄即可确诊;不具备上述条件,但结合影像检查结果亦可确诊。

(3)中风病病类诊断标准 参照《全国中医内科学会中风病诊断、疗效评定标准(试行)》^[14],确定中风病病类诊断标准:①中络:偏身或一侧手足麻木,或兼有一侧肢体力弱,或兼有口眼喎斜为主者。②中经:以半身不遂,口眼喎斜,偏身麻木,舌强言謇为主症,而无神识昏蒙者。③中腑:以半身不遂,口眼喎斜,偏身麻木,舌强言謇,神识昏蒙为主症,但神识昏蒙较轻,一般属恍惚、迷蒙者。④中脏:神识昏蒙重,属神昏、昏愦而半身不遂,口眼歪斜,舌强言謇,偏身麻木者。或以九窍闭塞突出,具有目瞽、视歧、视长为短、目不能瞬、言语蹇涩、吞咽困难、尿闭、便秘等 5 个以上症状者。结合临床可按有无神识昏

蒙分为中经络与中脏腑两大类病。

(4)中风病肾虚血瘀证辨证标准 参照《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[13]、《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分》^[15]等选择相关症状或体征确定观察条目,制定中风病肾虚血瘀证诊断标准及评分量表。主症:半身不遂,偏侧肢体强急,偏侧肢体不温,偏侧肢体麻木,健忘,口舌歪斜,舌强语謇或不语,倦怠乏力;次症:头晕,耳鸣,腰膝酸软,夜尿频多,唇甲紫暗;舌脉:舌质紫暗或淡暗或有瘀点、瘀斑,脉沉细或弦细或涩。具备主症中任意 2 项加次症中 2 项以上(包括 2 项),并结合舌脉即可辨证为中风病肾虚血瘀证。

(5)疾病分期标准 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[16]进行中风病分期。急性期:发病 2 周以内,中脏腑最长延长至 1 个月;恢复期:发病 2 周至 6 个月;后遗症期:发病 6 个月以后。

1.2.2 纳入标准 (1)符合脑梗死西医诊断标准和中风病中医诊断标准;(2)符合中风病中经络病类诊断标准及肾虚血瘀证辨证标准;(3)符合中风病恢复期或后遗症期标准。

1.2.3 排除标准 (1)患脑出血经 CT 或 MRI 证实者;(2)脑梗死急性期患者;(3)中风中脏腑者;(4)夹肝火或阳亢或痰热以及中医辨证为非肾虚血瘀证者;(5)合并有心、肝、肾和造血系统等严重的原发性疾病,非脑梗死所致的严重神经功能障碍,难以对本研究的有效性作出确切评价者;(6)治疗前 2 周内服用补肾活血、益气温阳类中药者;(7)癫痫或精神病患者;(8)妊娠或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

(1)基础治疗:采用指南推荐的二级预防方法+康复治疗的西医标准治疗方案。治疗药物包括抗血小板聚集药、抗凝药、调脂药、降压药、降糖药等,非药物治疗包括戒烟、持续正压通气、颈动脉内膜剥脱术等,根据受试者不同情况具体参照《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[4]执行,康复治疗包括运动功能障碍康复、认知功能障碍康复、言语和语言障碍的康复等,具体内容和方法参照 2011 年版《中国脑卒中康复治疗指南》^[5]执行。

(2)干预治疗:所有患者在此基础上加服芪仙通络方:黄芪 30 g,淫羊藿 15 g,枸杞子 30 g,制首乌

15 g,水蛭 9 g,葛根 30 g,丹参 30 g,山楂 15 g。每日 1 剂,水煎服,1 日 2 次。疗程 3~12 个月。加减方法:肾虚重者,加鹿角胶 30 g,桑葚 15 g;瘀血重者,加地龙 15 g,土鳖虫 9 g,川芎 15 g;肢体不温者,加巴戟天 15 g,桂枝 12 g;肢体强急者,加白芍 30 g,伸筋草 15 g;倦怠乏力重者,加重黄芪用量至 40~120 g;夜尿频或尿失禁者,加覆盆子 15 g,麻黄 7 g,肉桂 3 g;大便干结者,加当归 15 g,桃仁 15 g,枳壳 15 g。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效性指标 (1)肌力,采用 Robert Lovett 法,分为 0~5 级,0 级代表无任何运动,5 级代表正常。(2)肌张力,采用改良 Ashworth 分级量表评分,分为 0~4 级,0 级代表无肌张力的增加,4 级代表僵直,受累部分被动活动时呈现僵直状态,不能活动。(3)神经功能缺损程度^[17],采用 NIHSS 评分法,总分 42 分,分数越高,神经功能受损越严重,0~1 分:正常或近乎正常,1~4 分:轻度卒中/小卒中,5~15 分:中度卒中,16~20 分:中-重度卒中,21~42 分:重度卒中。(4)日常生活活动能力,采用 BI 评分,包括进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、入厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯共 10 个项目,总分 100 分。(5)中医证候积分:主症半身不遂,偏侧肢体强急,偏侧肢体不温,偏侧肢体麻木,健忘,口舌歪斜,舌强语謇或不语,倦怠乏力按照其严重程度共分为 4 个等级,由轻到重分别赋予分值 0、2、4、6 分,次症头晕,耳鸣,腰膝酸软,夜尿频多,唇甲紫暗,按照其严重程度共分为 4 个等级,由轻到重分别赋予分值 0、1、2、3 分,舌脉不计分,总积分 63 分。

1.4.2 安全性指标 检查治疗前后血常规、肝肾功能、凝血功能,观察患者服药期间出现的不良事件。

1.5 统计学方法

采用 EpiData 3.1 数据录入软件建立专用数据库,导出至 Excel,运用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义标准。基线资料,包括性别、年龄、病程、合并病、个人史、家族史,进行描述性统计分析。计数资料以频数(构成比)描述,计量资料符合正态分布用“ $\bar{x} \pm s$ ”来描述。有效性分析:自身前后比较,计量资料符合正态分布和方差

齐性时,采用配对 t 检验,不满足正态分布和方差齐性者,采用 Wilcoxon 秩和检验。安全性分析:采用描述性统计分析。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 31 例脑梗死患者,其中年龄 41~76(57.52 ± 9.20)岁,合并高血压病患者人数最多,达 17 例,占研究人群的 54.84%。此外,恢复期患者 18 例,后遗症期患者 13 例,轻度卒中 1 人,中度卒中 17 人,中-重度卒中 13 人。治疗前的基线情况见表 1。

表 1 脑梗死患者的基线资料

项目	数值
男性/[例(%)]	19(61.29)
女性/[例(%)]	12(38.71)
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.52±9.20
病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	11.00±18.58
恢复期人数/[例(%)]	18(50.06)
后遗症期人数/[例(%)]	13(41.94)
轻度卒中人数/[例(%)]	1(3.23)
中度卒中人数/[例(%)]	17(54.84)
中-重度卒中人数/[例(%)]	13(41.94)
合并高血压病人数/[例(%)]	17(54.84)
合并糖尿病人数/[例(%)]	7(22.58)
合并心脏病人数/[例(%)]	3(9.68)
合并高脂血症人数/[例(%)]	8(25.81)
吸烟人数/[例(%)]	11(35.48)
饮酒人数/[例(%)]	6(19.35)
家族史人数/[例(%)]	13(41.94)

2.2 肌力

在 31 例患者中,10 例治疗 3 月接受随访,10 例治疗 6 月接受随访,11 例治疗 12 月接受随访。与治疗前比较,芪仙通络方加减连续干预 3、6、12 个月后,脑梗死患者上肢肌力分别平均增加(1.10 ± 0.32)、(0.90 ± 0.32)、(0.82 ± 0.40)级(表 2),下肢肌力分别平均增加(1.10 ± 0.32)、(1.00 ± 0.47)、(0.82 ± 0.40)级(表 3),且差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 脑梗死患者治疗前后上肢肌力的变化($\bar{x} \pm s$)

治疗月数	<i>n</i>	治疗前	治疗后	差值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
3	10	3.00±1.41	4.10±1.20**	1.10±0.32	-11.00	0.000
6	10	3.10±0.57	4.00±0.47**	0.90±0.32	-9.00	0.000
12	11	3.64±0.50	4.46±0.52**	0.82±0.40	-6.71	0.000

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$

表 3 脑梗死患者治疗前后下肢肌力的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗月数	n	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
3	10	3.00±1.41	4.10±1.20**	1.10±0.32	-11.00	0.000
6	10	3.30±0.67	4.30±0.48**	1.00±0.47	-6.71	0.000
12	11	3.73±0.47	4.55±0.52**	0.82±0.40	-6.71	0.000

注:与治疗前比较,** $P<0.01$

2.3 肌张力

与治疗前比较,芪仙通络方加减连续干预 3、6、12 个月后,脑梗死患者上肢与下肢肌张力均分别平均降低(0.50±0.53)、(0.80±0.63)、(0.45±0.52)级(表 4-5),且差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 脑梗死患者治疗前后上肢肌张力的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗月数	n	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
3	10	0.60±0.70	0.10±0.32*	0.50±0.53	3.00	0.015
6	10	1.50±0.85	0.70±0.70*	0.80±0.63	3.25	0.010
12	11	0.90±1.14	0.45±0.69*	0.45±0.52	2.89	0.016

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 表 5 脑梗死患者治疗前后下肢肌张力的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗月数	n	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
3	10	0.60±0.70	0.10±0.32*	0.50±0.53	3.00	0.015
6	10	1.40±0.84	0.60±0.71*	0.80±0.63	3.25	0.010
12	11	0.81±1.08	0.36±0.67*	0.45±0.52	2.89	0.016

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 NIHSS 评分

与治疗前比较,芪仙通络方加减连续干预 3、6、12 个月后,脑梗死患者 NIHSS 评分分别平均减少(9.93±5.07)、(11.70±3.53)、(11.09±3.62)分(表 6),且差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

表 6 脑梗死患者治疗前后 NIHSS 评分的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗月数	n	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
3	10	14.13±4.92	4.20±1.02**	9.93±5.07	6.18	0.000
6	10	15.41±3.26	3.71±1.43**	11.70±3.53	10.48	0.000
12	11	14.52±4.13	3.43±1.21**	11.09±3.62	10.17	0.000

注:与治疗前比较,** $P<0.01$

2.5 BI 评分

与治疗前比较,芪仙通络方加减连续干预 3、6、12 个月后,脑梗死患者 BI 评分分别平均增加(30.50±11.41)、(20.00±9.43)、(24.09±12.60)分(表 7),且差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

2.6 中医证候积分

与治疗前比较,芪仙通络方加减连续干预 3、6、12 个月后,脑梗死患者中医证候积分分别平均减少(17.20±8.35)、(16.00±3.37)、(18.82±4.24)分(表 8),且差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

表 7 脑梗死患者治疗前后 BI 评分的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗月数	n	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
3	10	46.00±23.66	76.50±28.09	30.50±11.41**	-8.45	0.000
6	10	59.00±22.83	79.00±15.24	20.00±9.43**	-6.71	0.000
12	11	60.46±21.85	84.55±15.40	24.09±12.60**	-6.34	0.000

注:与治疗前比较,** $P<0.01$ 表 8 脑梗死患者治疗前后中医证候积分的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗月数	n	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
3	10	34.90±9.86	17.70±12.50**	17.20±8.35	6.51	0.000
6	10	33.70±8.77	17.70±6.86**	16.00±3.37	15.03	0.000
12	11	31.91±8.72	13.09±5.79**	18.82±4.24	14.73	0.000

注:与治疗前比较,** $P<0.01$

2.7 安全性分析

芪仙通络方加减治疗前后患者的血常规、肝肾功能、凝血功能均未见显著变化,亦无不良事件发生。

3 讨论

本研究通过对国医大师刘祖贻治疗脑梗死的病例进行回顾性分析,得出以下结论:以益气温阳、补肾活血的芪仙通络方加减干预,能显著提高脑梗死恢复及后遗症期(中风-中经络-肾虚血瘀证)患者肢体肌力、改善其肌痉挛程度、促进其神经功能恢复、提高其日常生活活动能力,同时改善患者中医证候($P<0.05$, $P<0.01$),临床疗效确切,而且安全性好,值得临床推广运用。

脑梗死危险因素包括可干预和不可干预因素,其中可干预因素包括高血压、糖尿病、血脂异常、心脏病、吸烟、酒精摄入等,不可干预因素主要包括年龄、性别、种族、遗传^[18]。研究团队通过对脑梗死患者基线资料分析(表 1),发现高血压和年龄是脑梗死的主要危险因素,其中高血压患者占研究人群的 54.84%,此外,患者的年龄特征很突出,年龄(57.52±9.20)岁,主要为中老年人。这与既往研究结果一致^[19]。提示在中老年人群中积极控制高血压是极其重要的,可减少患脑梗死的概率。

流行病学调查显示,约 45%的脑梗死患者因为遗留肢体瘫痪、失语、痴呆等后遗症导致生活不能自理^[20]。预防和解决脑梗死后遗留症状是一个艰难的临床问题,尤其是对于发病 6 个月以上的后遗症期患者,西医更是束手无策,康复治疗的疗效十分有限,可能原因为:(1)中枢神经重塑能力达到极限,正常周边脑组织及对侧脑代偿能力已经最大化;(2)梗死灶已经形成中风囊,周边分布大量胶质瘢痕,已无可挽救的半暗带,再生神经元及神经突起通过困难,无法发挥替代作用^[21]。

脑梗死属于中医“中风病”范畴,对于改善中风后神经功能障碍具有独到的优势^[22]。早在上世纪70年代初,国医大师刘祖贻便率先在国内开展中医药防治脑梗死系列研究,取得了丰硕的成果。刘老师认为脑梗死急性期以标实、风痰为主,进入恢复期以后,风痰逐渐平息,本虚证候显露,此时病机主要表现为肾虚血瘀。在恢复期,目前广大医家多采用益气活血法或补肾化痰法或活血化瘀法治疗,常用补阳还五汤、地黄饮子、涤痰汤等方药,而在补肾活血的基础上,加以温补阳气者少见。刘老师指出,肾藏精,精生髓,脑髓由肾精所化生,脑梗死为中医“脑髓”病变,“髓”的阴阳属性属阴,梗死后,尤其进入恢复期,神经结构与功能的重塑、神经功能恢复过程即为肾精化髓过程,在此过程中肾中阳气的鼓荡、推动作用非常重要,阳气为生生之关键,提出了“气阳主用”“脑髓阳生阴长”理论。并在该理论指导下,临床上治疗脑梗死时,刘老师常在补肾活血的同时加用益气温阳药,并成功创制了脑梗死效验方芪仙通络方。方中黄芪为君药,大补元气;淫羊藿、制首乌、枸杞子为臣药,补肾填精、温补肾阳,达到助阳生阴之用;葛根升清入脑兼活血化瘀,丹参、水蛭活血通络,共为佐药;山楂为使药,活血消导,助药物运化。诸药合用,共奏益气温阳、补肾活血之功。主要用于肾虚血瘀型脑梗死,症见半身不遂、口舌歪斜、语言蹇涩、肢体强急或不温或麻木、头晕、耳鸣、健忘、倦怠乏力、夜尿频多、舌质紫暗或淡暗或有瘀点瘀斑,脉沉细或弦细或涩。经过多年临床实践,发现该方能显著改善非急性期脑梗死患者肢体运动、感觉、语言、认知等功能障碍。但目前主要停留在个案报道和经验总结上,缺乏较高级别循证医学证据支持。

本研究是一项回顾性研究,由于有些脑梗死患者经过3个月或6个月治疗临床症状有明显改善,并没有持续治疗12个月,因此,导致患者的随访时间不一致。Robert Lovett法、改良Ashworth分级量表、NIHSS评分、BI评分分别是评价脑梗死患者肌力、肌张力、神经功能缺损程度、日常生活活动能力的常用评价指标。其中日常生活活动能力评分量表反映患者生活质量的高低,是患者最关心的核心指标。本研究结果显示芪仙通络方持续干预3个月或以上(表2-7),脑梗死患者肢体肌力显著增加($P <$

0.01),干预3、6、12个月,上肢肌力分别平均增加(1.10 ± 0.32)、(0.90 ± 0.32)、(0.82 ± 0.40)级,下肢肌力分别平均增加(1.10 ± 0.32)、(1.00 ± 0.47)、(0.82 ± 0.40)级;肌张力显著降低($P < 0.05$),上肢与下肢肌张力均分别平均降低(0.50 ± 0.53)、(0.80 ± 0.63)、(0.45 ± 0.52)级;神经功能缺损程度明显减轻($P < 0.01$),NIHSS评分分别平均减少(9.93 ± 5.07)、(11.70 ± 3.53)、(11.09 ± 3.62)分;日常生活活动能力显著增强($P < 0.01$),BI评分分别平均增加(30.50 ± 11.41)、(20.00 ± 9.43)、(24.09 ± 12.60)分,提示本方可能是一个非常具有临床潜力的促神经修复剂,能明显改善脑梗死患者残障程度。从促缺损神经功能恢复角度,国内有学者既往报道运用补肾活血之肾脑复原汤干预脑梗死恢复期肾虚血瘀证患者1个月,NIHSS评分平均下降6.21分^[23],本研究下降达9.93分,二者相比芪仙通络方疗效更明显,推测原因可能为本方含有温补肾阳要药淫羊藿,具有助阳化髓之功效,能够加速脑髓的化生,同时也反证刘老师“气阳主用”“脑髓阳生阴长”学术思想的先进性。

中医证候积分是病证结合临床试验评价的重要指标,具有鲜明的中医药特色^[24]。研究发现以芪仙通络方为基本方加减能明显改善脑梗死患者肾虚血瘀中医证候,干预3、6、12个月,中医证候积分分别平均减少(17.20 ± 8.35)、(16.00 ± 3.37)、(18.82 ± 4.24)分,见表8,表明中医药不但能促进患者神经功能恢复、提高其日常生活活动能力,还能改善患者非神经功能以外的其他临床症状,具有西医神经保护剂、康复治疗无可比拟的优势。

药物的安全性和有效性是评价中药新药研发的两个重要方面,其中安全性排在首位。芪仙通络方中含有何首乌、水蛭,何首乌曾被国家食品药品监督管理总局多次通报口服可能有引起肝损伤的风险,水蛭使用9g,亦超过《中华人民共和国药典》(2020年版)规定的1~3g剂量范围,有出血风险,这使得本方的安全性存疑。而在芪仙通络方干预治疗过程中,通过检测患者治疗前后的血常规、肝肾功能、凝血功能,同时观察其不良事件,没有发现患者血常规、肝肾功能、凝血功能检查出现显著变化,亦无任何不良事件发生,表明中药复方只要方证对应,不

但可取得良好疗效,而且安全性好,即《内经》所谓“有故无殒,亦无殒也”^[25-26]。

本临床研究也有一定的局限性。采用回顾性研究的方法,缺乏随机、盲法、对照的前瞻性设计,证据级别处于证据金字塔中层偏上,尽管芪仙通络方显示出良好的临床疗效,但是否是基础干预治疗发挥作用或是疾病自然康复的结果则是未知的,本研究无法排除这种可能性。同时,因为分析的病例数相对偏少,且每个患者的随访时间、每个随访时点患者的基线情况均不同,故没有对芪仙通络方不同干预疗程、脑梗死患者不同分期以及神经功能缺损程度的恢复效果进行进一步亚组分析。将来还需要进行多中心、大样本、前瞻性随机对照试验来更好地评价芪仙通络方的有效性及安全性。

参考文献

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] 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.
- [3] PATEL R A, MCMULLEN P W. Neuroprotection in the treatment of acute ischemic stroke [J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2017, 59(6): 542-548.
- [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.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J].*中华神经科杂志*,2015,48(4):258-273.
- [5] 中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室,等.中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)[J].*中国康复理论与实践*,2012,18(4):301-318.
- [6] CHEN C, VENKETASUBRAMANIAN N GAN RN, et al. Danqianpiantang jiaonang (DJ), a traditional Chinese medicine, in post-stroke recovery[J]. *Stroke*, 2009, 40(3): 859-863.
- [7] HARANDI A A, ABOLFAZLI R, HATEMIAN A, et al. Safety and efficacy of MLC601 in Iranian patients after stroke: a double-blind, placebo-controlled clinical trial.[J]. *Stroke Research and Treatment*, 2011: 721613.
- [8] 王立新,蔡业峰,郭建文,等.中西医结合治疗方案对急性缺血性脑梗死患者预后影响的研究[J].*中国中西医结合杂志*,2011,31(2): 195-199.
- [9] 刘芳,周胜强,林秀慧,等.国医大师刘祖贻从“脑髓阳生阴长”论治脑损伤后神经功能缺损[J].*上海中医药杂志*,2018,52(2):1-5.
- [10] 周胜强,刘芳,邓奕辉,等.国医大师刘祖贻运用“气阳主用”思想辨治髓病经验[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(9):1064-1067.
- [11] 寿雅琨,刘芳,周胜强,等.国医大师刘祖贻运用温阳活血法治疗中风后遗症经验[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(10):1179-1182.
- [12] 王琦,周胜强,刘芳,等.基于数据挖掘的国医大师刘祖贻治疗脑梗死恢复期方药规律研究[J].*上海中医药杂志*,2020,54(1): 21-26.
- [13] 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.
- [14] 全国中风专题学术讨论会.全国中医内科学会中风病诊断、疗效评定标准(试行)[J].*中医函授通讯*,1985(2):358-359.
- [15] 中华人民共和国技术监督局.中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分[M].北京:中国标准出版社,1997,1-33.
- [16] 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,2002:99-104.
- [17] 黄立武,陈恬,梁建萍,等.灯盏花素滴丸治疗中风后遗症的临床研究[J].*中国药物评价*,2019,36(6):447-451.
- [18] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J].*中国循环杂志*,2019,34(2): 105-119.
- [19] 张宏欣.脑梗死的流行病学及危险因素调查[J].*继续医学教育*, 2020,34(2):66-68.
- [20] 王班,关天嘉,尤莉莉,等.我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析[J].*中国全科医学*,2016,19(2):216-219.
- [21] LI L, ZHANG H, MENG S Q, et al. An updated meta-analysis of the efficacy and safety of acupuncture treatment for cerebral infarction[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): e114057.
- [22] WU B O, LIU M, LIU H, et al. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38 (6): 1973-1979.
- [23] 张忠伟,胡国恒.肾脑复原汤治疗脑梗死恢复期肾虚血瘀证 30 例疗效观察[J].*湖南中医杂志*,2014,30(4):11-13.
- [24] 孙瑞华,李欢,徐凯,等.中医证候临床评价的探讨[J].*世界中医药*,2017,12(6):1470-1474.
- [25] 庞晶瑶,柏兆方,牛明,等.基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠的毒性与保护作用对比研究[J].*药学报*,2015,50(8): 973-979.
- [26] 沈仕伟,邸莎,韦宇,等.水蛭临床应用及其用量[J].*吉林中医药*,2019,39(3):313-316.