·临床论著·

化痰通络法联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死临床研究*

张玉莲，周 震，王立存，张连城，王占奎，崔远武
（天津中医药大学第二附属医院脑病针灸科，天津 300150）

摘要：[目的] 评价中药联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效，为脑梗死急性期临床综合治疗方案提供依据。[方法] 将符合纳入标准的急性脑梗死患者60例，随机分为试验组和对照组。在常规治疗的基础上，试验组采用化痰通络法联合尿激酶治疗，对照组采用尿激酶治疗。两组尿激酶连续给药3 d，试验组化痰通络中药汤剂，1剂/d，治疗14 d。分别记录两组患者治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、Barthel指数评分、改良Rankin指数评分变化情况。[结果] 化痰通络法联合尿激酶组在NIHSS评分、Barthel指数评分改善方面均优于尿激酶组（$P<0.05$）；在残障（改良Rankin指数）评估方面，统计学处理两者虽无差异（$P>0.05$），但化痰通络法联合尿激酶组呈现出一定优势。[结论] 1）化痰通络法联合尿激酶溶栓可改善脑梗死患者的神经功能，提高患者日常生活能力和社会活动参与能力，提升患者生存质量。2）中药联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死疗效确切，且优于单纯尿激酶溶栓治疗。

关键词：急性脑梗死；化痰通络法；溶栓；临床研究
中图分类号：R743.32 文献标识码：A 文章编号：1672-1519(2010)01-0012-04

脑梗死是目前致残、致死率均高的疾病之一，循证医学证实超早期溶栓是急性脑梗死最有效的治疗方法[1-2]，荟萃分析也证实其为目前惟一有效降低脑梗死病死率与致残率的方法[3]。本院自20世纪末应用中药联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死以来，取得了较好的临床疗效。本研究在前期临床回顾性研究的基础上，采用前瞻性研究方法，从“身体水平”、“个体水平”以及“社会水平”3个层次进行中西医结合溶栓治疗方案的临床疗效评价研究，以期为急性脑梗死的临床治疗提供初步依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 全部病例均来源于天津中医药大学第二附属医院脑病中心2006年1月—2007年12月住院患者，共观察60例，随机分为化痰通络法联合尿激酶组（以下简称试验组）与尿激酶组（以下简称对照组），其中脱落病例3例，试验组1例，对照组2例，均因提前出院而终止临床试验。列入统计57例，试验组29例，对照组28例，两组患者在性别、年龄及治疗前神经功能评分等方面经统计学分析，$P>0.05$，表明两组之间基线一致，具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参照国家中医药管理局脑病急症协作组制定的《中风病诊断与疗效评定标准（试行1995）》进行诊断。

1.2.2 西医诊断标准 参照2005年中国卫生部疾病控制司、中华医学会神经病学分会制定的《中国脑血管病防治指南（试行）》进行诊断。

1.2.3 中医风痰瘀阻证诊断标准 参照1994年国家中医药管理局脑病急症科研组制定的《中风病辨证诊断标准（试行）》中风病风证、痰证与血瘀证候诊断标准。

1.3 纳入标准 1）年龄≥35岁且≤80岁者。2）发病6 h以内。3）符合西医脑梗死诊断。4）英国牛津郡社区脑卒中项目（OCSP）分型中的前循环梗死。5）中医证候属于风痰瘀阻证。6）美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）分值≥5分且≤22分。7）头颅计算机断层扫描（CT）无出血或低密度影像，亦无早期梗死的影像。8）瘫痪肢体肌力为0~3级。9）意识清楚，或轻度嗜睡。10）血压控制在180/100 mmHg（24/13.3 kPa，1 mmHg≈0.133 kPa，下同）以下。11）患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1）中医证候诊断不符合风痰瘀阻证患者。2）近6个月内有颅内出血史，或可疑蛛网膜下腔出血。3）近3个月有颅脑损伤、脑梗死及心肌梗死病史。4）近3周内有胃肠道或泌尿系统出血史、或近期（2周内）有外科大手术史、或近1周内有不可压迫部位的动脉穿刺有出血倾向者，或体检发

* 基金项目：天津市科技发展计划项目（05YFGDSF02200）。
作者简介：张玉莲（1963-），女，博士，主任医师，从事中西医结合脑血管病临床与科研工作、中医脑病临床与科研工作。

现有活动性出血或外伤(如骨折)征象。5)血小板计数≤100 000/mm³。6) 收缩压≥185 mmHg或舒张压≥110 mmHg。7)48 h内接受肝素治疗者(活化部分凝血活酶时间超出正常值范围)。8) 血糖<2.7 mmol/L(50 mg/dl)。9)严重脑卒中:或卒中时间不能肯定时,包括患者醒后才发现的卒中。10)合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病及骨关节病。11)患者不合作,未按规定用药或自行终止治疗,无法判定疗效或资料不全影响疗效或安全性判断者。12)妊娠。

1.5 随机与盲法 将符合纳入标准的60例患者,根据随机数字表法进行随机分配至试验组与对照组。本研究因试验组采用口服汤药配合尿激酶溶栓治疗,故无法应用盲法,为保证研究的客观性和可靠性,采用设计、实施、统计三分离的原则进行研究。

1.6 治疗方案

1.6.1 试验组 采用化痰通络法联合尿激酶溶栓治疗。1)中药组成:天麻10 g,半夏10 g,胆南星5 g,丹参30 g,川芎10 g,地龙10 g,酒大黄5克。2)煎服法:采用煎药机煎煮药物,每剂煎至200 mL,分袋包装,每袋100 mL,自溶栓治疗前起,1剂/d,分2次服,每次服100 mL,连续14 d。14 d后中药开放治疗。3)溶栓治疗:采用尿激酶30万单位加入100 mL盐水中,于30 min内用静脉泵输入,连续给药3 d。

1.6.2 对照组 采用单纯使用尿激酶治疗。1)溶栓治疗:尿激酶30万单位加入100 mL盐水中,于30 min内用静脉泵输入,连续给药3 d。2)溶栓即日至14 d,不加用任何中药汤剂治疗,14 d后中药开放治疗。

两组患者在溶栓治疗24 h后均使用抗血小板药物:肠溶阿司匹林(拜阿司匹灵)100 mg口服,1次/d,直至出院。溶栓后6 h无禁忌症患者给予低分子肝素钙0.4 mL,脐旁注射,1次/d,连续7 d。其他基础及对症治疗两组相同,包括:血压的调控、血糖的调整、感染的治疗等。

1.7 观察指标

1.7.1 身体水平——身体结构和身体功能层次评估 采用NIHSS量表观察治疗前、治疗后72 h、7 d、28 d神经功能缺损变化情况。

1.7.2 个体水平——活动层次评估 采用改良Barthel指数观察患者90 d日常生活能力情况。

1.7.3 社会水平——参与层次评估 采用改良Rankin量表观察患者90 d社会活动参与情况。

1.8 统计学处理 采用SPSS 11.5统计软件包进行统计学分析,计量资料组间比较采用独立样本t检验,等级资料组间比较采用秩和检验。

2 结果与分析

2.1 身体水平——身体结构和身体功能层次评估NIHSS评分 见表1。

表1 两组患者神经功能缺损程度NIHSS评分结果比较($x\pm s$)

Tab.1 Comparison of NIHSS scores in patients of two groups($x\pm s$) 分

组别	n	治疗前	72 h	7 d	28 d
试验组	29	10.90±2.28	7.71±2.27	5.83±2.21	2.43±1.43*
对照组	28	11.53±2.86	7.62±2.38	6.23±1.63	3.17±1.09

注:与对照组比较,*P<0.05。

表1显示:治疗前两组NIHSS评分无显著性差异(P>0.05),表明两组患者神经功能缺损基线一致。治疗后72 h及7 d两组NIHSS评分均逐渐减低,虽然试验组NIHSS两个时相评分均低于对照组,但组间对比均无显著性差异(P>0.05),表明两组治疗方法在溶栓后近期神经功能缺损评价中疗效相近。在治疗后28 d比较中,试验组与对照组相比NIHSS评分有显著性差异(P<0.05),表明在溶栓后远期神经功能恢复中,化痰通络法联合尿激酶效果更优。

2.2 个体水平——活动层次评估——Barthel指数 见表2。表2显示:在溶栓后90 d比较中,两组对Barthel指数评分分级有显著性差异(P<0.05),表明两组在远期日常生活能力方面,化痰通络法联合尿激酶效果优于单纯使用尿激酶。

表2 两组患者溶栓后90 d Barthel指数(BI)分级比较

Tab.2 Comparison of the BI grade 90 days after thrombolysis in two groups 例

组别	n	独立	轻度依赖	中度依赖	重度依赖	完全依赖
试验组	29	15	11	3	0	0
对照组	28	7	13	7	1	0

注:经秩和检验,P<0.05。

2.3 社会水平——参与层次评估——改良Rankin指数 见表3。表3显示:溶栓后90 d两组在改良Rankin指数分级比较中,0级~1级评定试验组人数占优;2级~3级评定对照组人数占优;4级~5级评定两组人数基本相当。虽经秩和检验,两组改良Rankin指数无显著性差异(P>0.05),但试验组0~

2级的人数高于对照组，表明两组经治疗后，回归社会能力均有所提高，化痰通络法联合尿激酶组优于尿激酶组。

表3 两组患者90 d后改良Rankin（MRS）分级比较

Tab.3 Comparison of the MRS grade 90 days after thrombolysis in two groups 例

组别	n	0级	1级	2级	3级	4级	5级
试验组	29	2	8	9	9	1	0
对照组	28	0	3	12	12	1	0

注：与对照组比较，$P>0.05$。

3 讨论

溶栓疗法是当今治疗急性脑梗死最有前途、最有希望的方法之一。《中国脑血管病防治指南》[4]指出“对脑CT无明显低密度改变、意识清楚的急性缺血性脑卒中患者，在发病6 h之内，采用尿激酶静脉溶栓治疗是比较安全、有效的”。在中国，目前用于溶栓的药物主要以尿激酶与rt-PA为主，其中尿激酶由于价廉有效而在国内普遍使用。根据临床报道[5-6]，尿激酶用量分为大剂量与小剂量两种，大剂量多为100~150万单位，一次给药，虽然临床效果较好，但溶栓后易继发脑出血，出血后病死率较高；且由于尿激酶在激活纤溶系统的同时也激活了凝血系统，因此也易发生溶栓后再梗死。而小剂量尿激酶（10~50万单位）分次给药，合并症少，临床安全性较好，但治疗效果稍逊。因此如何在提高临床疗效与保证用药安全性之间找到一个平衡点是急性脑梗死临床治疗的关键点之一。

同时随着医学模式的转变和循证医学观点逐渐被医学界所接受，对于中风病的疗效评价日渐倾向于多层次综合评价。根据世界卫生组织（WHO）制定的国际分类标准将脑卒中后的状态分为病损、残疾和残障，以此为模式的整体评价体系在国际脑卒中康复研究中逐步形成统一的认识。本研究针对急性脑梗死患者的症状特点，有目的的选择此3方面具有代表性且符合临床实际应用的评估量表，即NIHSS、BI指数、MRS指数3者结合，形成一组敏感且可靠的临床疗效评价量表组合，以实现“残损—残疾—残障”医学模式的系统评定[8]。

脑梗死属中医学“中风”范畴，病机多为本虚标实。急性期则以标实为主，痰瘀互结、酿生浊毒，阻闭脉络、蕴热扰神是急性缺血型中风的主要病机。根据中医“邪气盛则实，实则治其标，急则治其标”的治疗原则，在急性期投用化痰泻浊、祛瘀通络方药切中病机。本研究在既往临床回顾性研究基础上，结合国家“十五”科技攻关课题“中风病急性期综合治疗方案研究”（2001BA701A12a）成果，采用化痰通络法联合小剂量尿激酶溶栓治疗急性脑梗死患者。化痰通络法由天麻、胆南星、半夏、丹参、川芎、地龙、大黄7味中药组成，其中天麻祛除内风，胆南星、半夏化痰，丹参、川芎活血化瘀，地龙通络，酒大黄活血清热，诸药合用，共奏祛风化痰通络、活血通络之功效。

参考文献：

[1] Hacke W,Donnan G,Fieschi C,et al.Association of outcome with early stroke treatment:pooled analysis of ATLANTIS, ECASS,and NINDS rt-PA Stroke Trials[J]. Lancet, 2004, 363:768-774.

[2] Juttler E,Kohrmann M,Schellinger PD.Therapy for early reperfusion after stroke[J].Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006, 3:656-663.

[3] WeintraubMI. Thrombolysis (tissue plasminogen activator) in stroke: amedicolegal guagmire[J]. Stroke,2006,37:1917-1918.

[4] 饶明俐.中国脑血管病防治指南[S].试行版，北京：人民卫生出版社，卫生部疾病控制司，中华医学会神经病学分会，2005：43-44.

[7] 刘北向，李 迪，罗龙峰.大剂量尿激酶溶栓治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006,16(8):1263-1264.

[8] 姬 漫，张亚红，陈麦玲，等.小剂量尿激酶超早期溶栓治疗急性脑梗死[J]. 临床医学, 2007, 27(11):53-54.

[7] 江 涛，刘金民，方晓磊.中医药干预急性脑梗死溶栓疗效的Meta分析[J].中医药临床杂志，2006,18(4):328-330.

[8] 龚 彪，罗华丽. 脑卒中的临床疗效评定 [J]. 上海针灸杂志，2005,24(3):44-46.

（收稿日期：2009-10-20）

Clinical study on the therapy for acute cerebral infarction with Huatan Tongluo combined with urokinase thrombolysis

ZHANG Yu-lian, ZHOU zhen, GUO Jia-kui, et al

(*The Second Hospital Affiliated to Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China*)

Abstract: **[Objective]** To evaluate the therapeutic effect of the of Chinese medicine combined with urokinase on acute cerebral infarction. **[Methods]** Based on the enrolled criteria sixty patients with acute cerebral infarction were randomly divided into the experiment and the control groups. Both groups were continuously given urokinase for three days. After that, the Huatan Tongluo (resolving phlegm and dredging collateral) medication was administered only in the experiment group for 14 days one dose a day. The NIHSS, Barthel Index(BI)

and modified Rankin Scale (mRS) were analyzed for all subjects. **[Results]** The experiment group showed superiority in improving the scores of NIHSS and Barthel index compared to the control group ($P<0.05$); Based on the evaluating of MRS the experiment group was superior to the control group although no significant statistic difference was found ($P>0.05$). **[Conclusion]** The Huatan Tongluo combined with urokinase can improve the neural function and the living quality of the patients with cerebral infarction. It is believed that the Chinese medicine combined with urokinase is effective on patients with acute cerebral infarction and is superior to the therapy of urokinase only.

Key words: acute cerebral infarction; Huatan Tongluo; thrombolysis; clinical study

·科研动态·

蝎毒多肽干预白血病细胞浸润效应及分子机制*

杨文华,杨向东,史哲新,刘宝山,陈化禹,汤 毅,王兴丽,崔维利,李 翀
(天津中医药大学第一附属医院血液科,天津 300193)

关键词:蝎毒多肽;白血病;分子机制
中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:1672-1519(2010)01-0015-01

白血病经化疗、放疗及骨髓移植等手段仍然不能治愈的主要原因之一是白血病细胞浸润,急性白血病,尤其是伴有粒单分化的髓系细胞或T淋巴细胞常常并发髓外组织浸润。随着科技进步,急性白血病治疗缓解率得到提高,但缓解后,髓外浸润组织的白血病细胞可能再次播散造成复发。本课题即是对中药全蝎提取物蝎毒多肽(PESV)干预白血病细胞浸润效应及分子机制进行了深入研究。

该课题通过向非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠尾静脉注射人白血病骨髓单个核细胞(BMMNC),成功建立人白血病-NOD/SCID小鼠髓外浸润模型。通过在体和离体实验证实PESV对人白血病原代细胞的侵袭转移有明显抑制作用。证实PESV可以有效的提高白血病小鼠E-钙黏蛋白的表达,降低CD49d和趋化因子受体4(CXCR4)的表达,显著调低血清中基质细胞衍生因子-1α(SDF-1α)的水平,抑制了白血病细胞的趋化和黏附;PESV明显抑制基质金属蛋白酶(MMP2、MMP9)表达,降低尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)及其受体(uPAR)表达,抑制MMP2、MMP9的活化,有效地抑制白血病细胞基质/透基底降解;PESV通过调低B细胞淋巴瘤/白血病-2(bcl-2),SDF-1α的表达,调高转化生长因子(TGF-β1)的表达,在一定程度上纠正了正负调控因子的失衡,抑制白血病细胞的增殖。初步阐明PESV阻抑白血病细胞黏附、迁移、浸润、抗增殖,从而发挥治疗白血病的作用,为中医药治疗白血病提供了一定的实验依据。

本研究应用向NOD/SCID小鼠尾静脉注射人白血病骨髓单个核细胞(BMMNC),成功建立人白血病NOD/SCID小鼠髓外浸润模型,实验模型成模率高、存活时间长、死亡率低,具有一定优势,适用于进行药物疗效的观察研究,为白血病髓外浸润机制的研究、白血病药物筛选及基因靶向治疗提供了良好模型,具有一定的应用价值。

PESV是全蝎粗毒经过提纯后得到的多肽混合物,是一种抗白血病作用确切,对患者确有明显的潜在治疗作用的抗癌药物,并具有来源广泛、易于提取、纯度较高、效果确切等优点。本研究成功验证了蝎毒多肽干预白血病细胞浸润的生物学效应,初步阐明蝎毒多肽阻抑白血病细胞黏附、迁移、浸润、抗增殖,从而发挥治疗白血病的作用,为中医药治疗白血病提供了一定的实验依据。

(收稿日期:2009-12-20)

*基金项目:天津市应用基础研究计划资助项目(07JCYB-JC11500),2009年11月26日通过专家结题、鉴定,成果登记号:津20091924,成果水平:国内领先。
作者简介:杨文华(1951-),女,主任医师,教授,博士生导师,主要从事血液病临床工作。