

· 临床论著 ·

基于年龄分层的血瘀证患者急性脑梗死发病相对危险度病例对照 *Mantel-Haenszel* 分析程南方¹ 谭 峰¹ 刘效仿² 程馨缘³ 詹 杰¹ 谭玖清¹ 许 青¹ 陈嘉慧¹

摘要 目的 观察不同年龄伴有血瘀证患者急性脑梗死(ACI)发病的相对危险度,探讨血瘀对 ACI 发病的影响及二者相关性。**方法** 将 167 例 ACI 患者及 161 名健康对照者依据辨证分型标准分为血瘀组及非血瘀组,观察血瘀组患者 ACI 发病优势比(OR),并进行基于年龄分层的病例对照 *Mantel-Haenszel* 分析。**结果** 血瘀与 ACI 发病呈正相关(OR 为 5.965, $P < 0.05$);年龄是 ACI 发病正混杂因素,控制年龄因素后,血瘀者 ACI 发病风险是非血瘀者的 5.931 倍($P < 0.01$)。**结论** 血瘀与 ACI 发病密切相关,是本病重要危险因素与基本病机。

关键词 血瘀;脑梗死;相对危险度; *Mantel-Haenszel* 分析

Relative Risk of Cerebral Infarction in Blood Stasis Patients Based on Age Stratification: Case Control *Mantel-Haenszel* Analysis CHENG Nan-fang¹, TAN Feng¹, LIU Xiao-fang², CHENG Xinyuan³, ZHAN Jie¹, TAN Jiu-qing¹, XU qing¹, and CHEN Jia-hui¹ 1 Department of Encephalopathy, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong (528000); 2 Department of Orthopaedics, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong (528000); 3 Graduate School, Yunnan College of Chinese Medicine, Kunming (650500)

ABSTRACT Objective To observe odds ratio (OR) of acute cerebral infarction (ACI) occurrence in blood stasis patients of different ages, and to observe the effect of blood stasis on the pathogenesis of ACI and their correlations. **Methods** Totally 167 ACI patients and 161 healthy controls were assigned to the blood stasis group and the non-blood stasis group by syndrome differentiation. OR of ACI was observed in the blood stasis group. Case control *Mantel-Haenszel* analysis was performed based on age. **Results** Blood stasis and the incidence of ACI was positively correlated (OR = 5.965, $P < 0.05$). Age was positive confounding factor in ACI incidence. If age factor is controlled, the risk of suffering from ACI in blood stasis patients was 5.931 times of non-blood stasis subjects ($P < 0.01$). **Conclusions** Blood stasis is closely related to the incidence of ACI. It is both the key risk factor and basic pathogenesis.

KEYWORDS blood stasis; cerebral infarction; odds ratio; *Mantel-Haenszel* analysis

中医学理论认为,血瘀是中风重要病机之一^[1]。现代研究亦发现,血瘀同微循环、血液流变学、凝血功能、血管内皮细胞功能、炎症、动脉粥样硬化等脑梗死

危险因素及病理改变密切相关^[2,3]。中西医病机病理理论及研究多方面证实了血瘀与脑梗死间的密切关系^[4]。本研究通过观察不同年龄层次(< 60 岁或 ≥ 60 岁)急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者及健康对照者中血瘀与非血瘀者的分布情况,探讨不同年龄层次人群血瘀状态(有/无)对脑梗死发病的影响,现报道如下。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81473470);广东省自然科学基金重点项目(No. 1414050000195);广东省博士启动项目(No. 2016A030310239);佛山市院市合作项目(No. 2014HT10004);佛山市高校和医院科研基础平台建设项目(No. 2013AG10009)

作者单位:1. 广州中医药大学附属佛山中医院脑病科(广东 528000);2. 广州中医药大学附属佛山中医院骨科(广东 528000);3. 云南中医学院研究生院(昆明 650500)

通讯作者:程南方, Tel: 0757-83061222, E-mail: cnf83@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170220.106

资料与方法

1 诊断标准

1.1 中、西医诊断标准 ACI 诊断标准参照

1995 年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订通过的《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]。中医诊断标准参照 1996 年国家中医药管理局脑病急症协作组审议通过的《中风病诊断与疗效评定标准》^[6]。

1.2 中医证候诊断标准 参照 1994 年国家中医药管理局脑病急症科研组于全国脑病协作组第六次会议上通过的《中风病辨证诊断标准(试行)》^[7]。按血瘀积分分为血瘀组(血瘀积分 ≥ 7 分)与非血瘀组(血瘀积分 < 7 分)。

2 纳入标准 (1)符合中、西医诊断标准;(2)年龄 40~80 岁;(3)发病 6~72 h 内;(4)NIHSS 评分^[5] 4~25 分;(5)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)无症状、无局灶性体征的静止性脑梗死;(2)合并脑出血或蛛网膜下腔出血者;(3)发病 1 周内患有呼吸道、消化道、泌尿系等系统感染者;(4)发病时有严重心脏病、心功能不全(心功能 3 级以上)、肝功能异常(血清 ALT $>$ 正常值上限 3 倍)、肾功能不全(血浆 Cr $>442 \mu\text{mol/L}$)、恶性肿瘤等疾病者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

4 一般资料 167 例均为 2014 年 6 月—2015 年 9 月以 ACI 为第一诊断收入广州中医药大学附属佛山中医院脑病科住院治疗的患者,其中男性 92 例,女性 75 例,年龄 43~80 岁,平均(64.86 $\pm$ 8.65)岁;病程 6~72 h,平均(27 $\pm$ 10.67)h;NIHSS 评分为 4~25 分,平均(12.36 $\pm$ 7.45)分。另选取门诊健康体检者 161 名作为对照组,其中男性 85 名,女性 76 名,年龄 40~78 岁,平均年龄(61.92 $\pm$ 10.13)岁。

5 研究方法 将 167 例 ACI 患者及 161 名健康体检者按年龄(< 60 岁及 ≥ 60 岁)、有无血瘀及有无脑梗死分层,估计不同年龄层血瘀者 ACI 发病的优势比(OR),并应用 Mantel-Haenszel 法分析在控制年龄因素后,血瘀对于 ACI 发病的风险。

6 观察项目 (1)167 例 ACI 患者及 161 名健康对体检按年龄、有无血瘀、有无脑梗死分层情况;(2)不同年龄层及全体纳入者中,血瘀对 ACI 发病优势比;(3)排除年龄因素后,血瘀于 ACI 发病的风险。

7 统计学方法 采用 IBM SPSS Statistics Version 20.0 软件完成。描述性统计分析,定性资料采用频数表示。血瘀危险因素与 ACI 发病之间的联系采用病例对照 Mantel-Haenszel 分析。

结 果

1 不同年龄段不同血瘀状态与 ACI 发病情况比较 将 167 例 ACI 患者及 161 名健康者以年龄因素进

行分层。 < 60 岁的 ACI 患者 48 例中,非血瘀者 13 例,血瘀者 35 例; ≥ 60 岁的 ACI 患者 119 例中,非血瘀者 23 例,血瘀者 96 例; < 60 岁的健康体检者 51 名,其中非血瘀者 32 名,血瘀者 19 名; ≥ 60 岁的健康体检者 110 名,其中非血瘀者 68 名,血瘀者 42 名。

2 不同年龄血瘀者对 ACI 发病 OR 估计 < 60 岁者中,血瘀者发生 ACI 的 OR 为 4.534(95% CI: 1.93~10.64); ≥ 60 岁者中,血瘀者发生 ACI 的 OR 为 6.758(95% CI: 3.72~12.26);总的血瘀者发生 ACI 的 OR 为 5.965(95% CI: 3.67~9.71)。

3 不同年龄分层的不同血瘀状态 ACI 发病分布采用 SPSS 软件进行基于年龄分层的血瘀对 ACI 发病 OR 病例对照 Mantel-Haenszel 分析。OR 齐性检验呈齐性,OR 估值为 5.931[(95% CI: 3.643~9.658), $P < 0.01$],提示控制混杂因素年龄后,血瘀与 ACI 发病呈正相关性。OR 5.931 $<$ 未经调整的 OR 5.965,提示年龄为脑梗死发病的正混杂因素,即随着年龄的增大,罹患 ACI 的风险呈增大趋势。

讨 论

血瘀是指血流不畅,运行受阻,或血液不循脉道而溢出脉外,郁积于经脉或器官之内呈凝滞状态。中风是在正气本虚的基础上,由于风、火、痰、瘀等致病因素的影响,导致气血逆乱、脑络失和而发病的。越来越多的证据及共识认为,血瘀与中风发病有着密切的关系,血瘀是中风病关键致病因素及核心病机,任继学总结了 1 637 例中风患者的辨证诊治,归纳出中风病的发病核心在于气血逆乱、血脉不畅、瘀血阻滞、气血运行受阻,并指出活血化瘀法是治疗中风的根本大法^[8]。叶用英认为,气虚血瘀是 ACI 发生的根本,气虚是致病的根源,血瘀是病机的核心^[9]。孙丽红^[10]对古今大量有关中风文献资料进行整理和分析发现,1988 年之后用于中风病治疗的方剂共有 111 首,其中配有活血药物的方剂数为 102 首,占比 91.8%;另外,当今临床上常用的用于中风病治疗的中药成药及注射剂,绝大多数为活血化瘀功效或以活血化瘀药物、作用为主。这反映了现代医学对中风病血瘀核心病机的充分认识与重视。本研究显示,血瘀者较非血瘀者有着明显更高的 ACI 发病风险,亦证明了血瘀在本病发生中发挥了重要作用。

近年来,血瘀的现代机制研究成为中西医结合领域的热点方向。张道杰等^[11]研究发现,血瘀证的发生与体内纤溶系统失衡有关,tPA、PAI 的检测对血瘀证的诊断、药物疗效观察均具有一定的临床实用价值。王仁秀等^[12]观察显示,血瘀者的微循环障碍均高于对

对照组($P < 0.05$),认为血瘀证是与微循环障碍相联系的病理生理过程。李伟霞、何少玲等观察发现血瘀大鼠模型全血黏度、血浆黏度、血沉和血压积等血液流变学指标均较对照组明显升高,提示血瘀大鼠存在血液流变学异常^[13,14]。蔡钦朝等^[15]观察血瘀证者体内一氧化氮(NO)及内皮素(ET)水平,并与健康对照组比较,结果显示血瘀证者 NO 及 NO/ET 比值均较健康对照组明显减低($P < 0.05$),提示血管内皮细胞内分泌功能异常可能是血瘀证发病的病理基础之一。有学者认为炎症损伤导致的渗出、变质、增生在血瘀证的病理改变中有着重要的意义,朱爱华^[16]研究炎症反应与 ACI 血瘀证的相关性,结果显示,炎症反应因子 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β_1 、sICAM-1 可能为急性脑梗塞血瘀证的生物学基础。李林森等^[17,18]探讨 ACI 患者动脉粥样硬化斑块与血瘀证的相关性,结果显示在 ACI 患者中,血瘀证组颈动脉斑块不匀质、不规则率高于非血瘀证组($P < 0.05$),总体人群血瘀证与颈动脉斑块形态呈正相关(Spearman 相关系数 = 0.19, $P < 0.05$),ACI 血瘀证与斑块数目、性质呈正相关($P < 0.05$),血瘀证者颈动脉狭窄及多支狭窄率较非血瘀证者显著增高($P < 0.01$),ACI 血瘀证组颈动脉狭窄及多支狭窄数较对照人群血瘀证组显著增多($P < 0.01$),血瘀证与颈动脉狭窄、狭窄支数在总体人群及脑梗死患者中均呈正相关($P < 0.01$)。

可见,血瘀与微循环、血液流变学、凝血功能、血管内皮细胞、炎症、动脉粥样硬化等病理改变机制密切相关,而这些因素皆为脑梗死致病危险因素,血瘀导致脑梗死发病高风险,或许与以上病理机制有关。脑梗死的发生并非一蹴而就,其发病存在“血瘀”逐渐形成与发展的过程。发病前有着血液流变学、血流动力学、动脉粥样硬化等“血瘀”改变;至一定程度导致血栓形成或栓塞而发生中风;疾病后期,“血瘀”状态持续存在并成为再次发病的危险因素^[19]。有学者认为,血栓、栓子、动脉粥样硬化、血管内皮损伤为有形之瘀,血液凝固性增高、血流变异常、炎症反应为无形之瘀^[1]。循证医学证实,标准应用调控血压、调脂、抗聚等改善血循环环境的“活血化瘀”治疗,能够有效起到一二级预防、防止中风发生或复发的作用。这亦反向印证了血瘀于中风发病中的关键作用。

参 考 文 献

- [1] 程南方,谭峰.中风病血瘀病机及早期活血化瘀治疗探讨[J].中国中医急症,2013,22(10):1668-1669.
- [2] 程南方.脑梗死患者炎症因子与血瘀相关分析及活血颗粒干预研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [3] 马晓娟,殷惠军,陈可冀.血瘀证与炎症相关性的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2007,27(7):669-672.
- [4] 李乐军,田金洲,尹军祥.脑梗死与血瘀证相关性研究进展[J].中国中医药信息杂志,2007,14(11):94-96.
- [5] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [6] 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[J].北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [7] 国家中医药管理局脑病急症科研组.中风病辨证诊断标准(试行)[J].北京中医药大学学报,1994,17(3):64-66.
- [8] 任继学,任玺洁,王中男,等.中风病急性期的中医药辨证治疗附1637例临床观察[J].中国中医急症,1995,4(2):63-64.
- [9] 叶用英,王明陵.中西医结合治疗缺血性中风54例疗效观察[J].中国中医急症,2003,12(5):412-413.
- [10] 孙丽红.中风血瘀致病说文献探微[J].上海中医药杂志,2007,41(1):68-70.
- [11] 张道杰,彭立义.血瘀证患者血浆组织型纤溶酶原激活物及其抑制物的变化[J].解放军医学高等专科学校学报,1999,27(2):114-115.
- [12] 王仁秀,吕仁乔,王正镔.血瘀型心脑血管疾病舌诊之初探[J].微循环杂志,1995,5(1):37-38.
- [13] 李伟霞,唐于平,郭建明,等.比较评价当归川芎配伍对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(6):806-811.
- [14] 何少玲,张荣,赵威,等.陈皮、姜提取物对血瘀证大鼠血液流变学和小血小板聚集率的影响[J].中药药理与临床,2012,28(1):11-13.
- [15] 蔡钦朝,汪琼华,吴云智.血瘀证患者血管内皮内分泌功能的观察[J].安徽中医学院学报,1998,17(2):61-63.
- [16] 朱爱华.炎症反应与急性脑梗塞血瘀证的相关性研究[D].北京:北京中医药大学,2007.
- [17] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.颈动脉内径与血瘀证的相关性研究[J].北京中医,2009,28(2):83-86.
- [18] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.急性脑梗死颈动脉狭窄与血瘀证的相关性研究[J].山东中医杂志,2010,29(9):595-597.
- [19] 胡小勤.血瘀证与血管内皮细胞损伤研究进展[J].中华中医药杂志,2012,27(1):153-154.

(收稿:2015-11-09 修回:2016-11-20)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶