

· 临床论著 ·

熄风解痉汤联合尼莫地平防治动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床研究

向兴刚¹ 周益凡² 林琳¹ 依马木·依达依吐拉¹

摘要 **目的** 观察熄风解痉汤联合尼莫地平防治动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后迟发性脑血管痉挛(CVS)的临床疗效。**方法** 选取aSAH患者64例,随机分为对照组和试验组,每组32例,对照组在常规治疗基础上给予尼莫地平治疗,试验组在对照组的基础上服用熄风解痉汤治疗,对比分析两组患者入院第1、7、14 d时迟发性CVS和脑梗死的发生率以及大脑中动脉平均血流速度(MBF)、同侧大脑中动脉/颈内动脉颅外段血流速度(LI)指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,出院时、发病90 d后改良Rankin量表(mRS)评分。**结果** 试验组迟发性CVS和脑梗死的发生率、MBF、LI指数、NIHSS评分在第7、14 d明显低于对照组($P < 0.05$),mRS评分在出院时、发病90 d后明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 熄风解痉汤联合尼莫地平能够有效降低aSAH后迟发性CVS和脑梗死的发生,有效改善神经功能缺失的症状。

关键词 熄风解痉汤;尼莫地平;动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑血管痉挛

Clinical Study on Prevention and Treatment of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage by Xifeng Jiejing Decoction and Nimodipine XIANG Xing-gang¹, ZHOU Yi-fan², LIN Lin¹, and YI Ma-mu Yidayitula¹ 1 Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi (830002); 2 Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi (830002)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy of Xifeng Jiejing Decoction (XFJJD) combined Nimodipine for treating delayed cerebral vasospasm (CVS) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** Sixty-four aSAH patients were randomly assigned to a control group and an experiment group, 32 in each group. Patients in the control group took Nimodipine on the basis of conventional treatment. Those in the experiment group additionally took XFJJD. The incidence of delayed CVS and cerebral infarction on the 1st, 7th, and 14th day after admission, as well as mean cerebral blood flow velocity (MBF), ipsilateral middle cerebral artery or internal carotid artery extracranial blood flow velocity (Lindegard, LI) index, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, and modified Rankine Scale (mRS) score at discharge or at 90 days after onset were compared between the two groups. **Results** The incidence of delayed CVS and cerebral infarction, MBF, LI index and NIHSS score in the experiment group were significantly lower than those in the control group on the 7th and 14th day ($P < 0.05$). The mRS score was significantly lower in the experiment group than in the control group at discharge or at 90 days after onset ($P < 0.05$). **Conclusion** XFJJD combined Nimodipine effectively reduced the incidence of delayed CVS and cerebral infarction after aSAH, and effectively relieved symptoms of neurological deficit.

KEYWORDS Xifeng Jiejing Decoction; Nimodipine; aneurysmal subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral vasospasm

基金项目: 新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目(No. 2016D0224)

作者单位: 1.新疆医科大学附属医院神经内科(乌鲁木齐 830002); 2.新疆医科大学附属医院康复科(乌鲁木齐 830002)

通讯作者: 依马木·依达依吐拉, Tel: 0991-5564768, E-mail: 45181736@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190823.307

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage, aSAH) 是一种严重危害人类健康的脑血管疾病, 占所有自发性蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 的 85% 左右^[1], 其继发的迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI), 尤其迟发性脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 相关的 DCI 具有很高的致残率和致死率, 在发病 3 个月内病死率高达 45% ~ 49%^[2]。因此, 采取有效的措施防治迟发性 CVS 是治疗 aSAH 的关键。本研究观察熄风解痉汤联合尼莫地平防治 aSAH 后迟发性 CVS 的临床疗效, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 aSAH 诊断参照“中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范 (2016 年)”^[1]: 突发剧烈头痛, 呈炸裂样并立刻达到最重程度的头痛; 可伴有恶心、呕吐、颈项强直、畏光、短暂性意识丧失或局灶性神经功能障碍, 高达 20% 的 aSAH 患者伴有癫痫发作。头颅 CT 提示: SAH, 头颅 CT 血管成像或者脑血管造影提示: 颅内动脉瘤。Hunt-Hess 分级^[3]: I 级: 无症状或有轻度头痛、颈项强直; II 级: 中度 ~ 重度头痛、颈硬, 颅神经麻痹; III 级: 轻度局灶性神经缺失, 嗜睡或错乱; IV 级: 昏迷, 中 ~ 重度偏瘫, 去大脑强直早期; V 级: 深昏迷, 去大脑强直, 濒死。CVS^[3]: 多在 aSAH 后第 3 ~ 5 天开始出现, 第 7 ~ 10 天达高峰, 持续 2 ~ 3 周后逐渐缓解。经颅多普勒超声血流检测大脑中动脉血流流速峰值 > 200 cm/s 和 (或) 平均血流速度 (mean cerebral blood flow velocity, MBF) > 120 cm/s, 提示存在血管痉挛。

1.2 中医辨证标准 参照“脑出血中医诊疗指南”^[4]。属肝阳暴亢、风火上扰证, 主症: 突发头痛、头晕, 面红目赤, 口苦咽干, 颈项强直, 心烦易怒, 或有半身不遂; 次症: 口舌歪斜, 言语謇涩, 偏身麻木, 尿赤便干。舌红或红绛, 苔薄黄, 脉弦有力。当符合上述主症中的两点以上就可确诊, 主症中具备一点, 次症中具备两点再加上舌苔脉象也可以确诊。

2 纳入标准 (1) 经头颅 CT、CTA 确诊为 aSAH, 且符合西医诊断标准和中医辨证肝阳暴亢、风火上扰证; (2) 年龄 18 ~ 75 岁; (3) 第 1 次发病或既往有中风病史但无后遗症, 起病 72 h 内接受颅动脉瘤栓塞术或开颅动脉瘤夹闭术者; (4) Hunt-Hess 分级为 I ~ IV 级; (5) 同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 由高血压、各种血液病、淀粉

样变血管病、脑动脉炎、脑底异常血管网、脑肿瘤等导致脑出血者; (2) 妊娠或哺乳期妇女; (3) 合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重的原发性疾病以及精神病患者; (4) 过敏体质或对中药的成分过敏者。

4 一般资料 纳入新疆医科大学附属中医医院神经外科 2017 年 1 月—2018 年 10 月诊治的经过 CT 平扫以及头颅 CTA 确诊为 aSAH 的患者 64 例, 按照随机数字表法分为对照组和试验组, 每组 32 例。两组患者在性别、年龄、治疗前 Hunt-Hess 分级、动脉瘤分布、手术方案等方面比较 (表 1) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经新疆医科大学附属中医医院伦理委员会审批批准 (No. 2017XE0103 - 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 (32 例)	试验组 (32 例)
性别 (例)		
男	17	16
女	15	16
平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	55.4 ± 11.3	56.6 ± 10.8
Hunt-Hess 分级 (例)		
I	6	5
II	14	12
III	9	11
IV	3	4
动脉瘤分布 (例)		
大脑中动脉瘤	8	9
前交通动脉瘤	13	10
后交通动脉瘤	9	12
基底动脉瘤	2	1
手术方案 (例)		
血管内栓塞	18	17
开颅夹闭	14	15

5 治疗方法 两组均采用基础治疗: 心电监测、指脉氧监测、吸氧, 保持呼吸道通畅, 脱水、降颅内压, 控制血压, 维持水、电解质、酸碱平衡。在入院 3 天之内容全部行脑血管造影术, 并进行血管内栓塞或开颅夹闭手术治疗。对照组: 静脉泵入尼莫地平注射液 (50 mL/10 mg, 拜耳医药保健有限公司广州分公司生产, 批号: BXH8FU1), 初始静脉泵入速度为 2.5 mL/h, 如果耐受性良好, 血压无大幅下降, 2 h 后改为 5 mL/h, 24 h 不间断给药, 共 2 周, 之后给予尼莫地平片 (30 mg, 拜耳医药保健有限公司生产, 批号: BJ31605) 序贯治疗, 1 次 60 mg, 每天 6 次, 共 1 周。试验组在对照组基础上加服熄风解痉汤, 治则: 镇肝熄风、滋阴潜阳, 方剂主要组成: 生龙骨 30 g 生牡蛎 30 g 代赭石 (先煎) 20 g 龟甲 (先煎) 15 g 白芍 15 g 玄参 15 g 天门冬 15 g 牛膝 30 g 川楝子 9 g 茵陈 9 g 麦芽 13 g 天麻 10 g 川芎 10 g

甘草 9 g。随证加减：(1)夹痰热者：加天竺黄、竹沥，清热化痰。(2)心烦失眠者：加黄连、栀子、夜交藤、珍珠母，清热除烦、安神定志。(3)头痛重者：加生石决明、夏枯草，平肝清热。(4)烦躁者：加石菖蒲、远志，宁神定志。(5)血瘀明显者：加桃仁、红花、牡丹皮，活血化瘀。采用自动煎药机煎制，每剂煎 2 次，加水 800 mL，煮沸约 20 min 之后滤出药液 400 mL，冷却后密封包装，每天 1 剂，分早、晚 2 次温服，共 3 周。

6 观察指标及方法

6.1 经颅多普勒超声 (transcranial Doppler, TCD) 监测 (1) 大脑中动脉血流速度监测：采用德国 DWL 公司生产的 TCD 诊断仪，用 2 MHz 探头经颞窗探测术侧大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)，如开颅手术选择对侧 MCA。探测深度 40 ~ 65 mm，记录流速最快的收缩/舒张流速，计算平均血流速度 (mean cerebral blood flow velocity, MBF)。将 MBF > 120 cm/s 定义为 TCD 诊断血管痉挛。(2) 用 4MHz 探头经同侧 MCA 的下颌角检查颈内动脉 (ICA) 颅外段的血流速度。为消除年龄和血流量的影响，计算 Lindegaard (LI) 指数，LI = 同侧 MCA/ICA 颅外段血流速度，正常值为 1.7 ± 0.4 ，LI > 3 为轻度 CVS，LI > 6 为重度 CVS^[5,6]。(3) 对比分析两组患者入院第 1、7、14 天时大脑中动脉的 MBF、LI 指数。

6.2 迟发性 CVS 和脑梗死的发生率、神经功能缺损的程度和神经功能恢复状况测定 评定两组患者入院第 1、7、14 天时迟发性 CVS 和脑梗死的发生率，入院第 1、7、14 天时运用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评价患者神经功能缺损的程度；入院第一天、出院时、发病 90 天后运用改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评定患者神经功能恢复的状况。

7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用独立样本的 t 检验或重复测量的方差分析，计数资料用百分比 (%) 表示，采用 χ^2 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者迟发性 CVS、脑梗死发生率比较 (表 2) 试验组患者迟发性 CVS、脑梗死发生率在第 7、14 天均低于对照组患者，差异有统计学意义 [χ^2_1 (第 7 天 CVS) = 6.28, χ^2_2 (第 7 天脑梗死) = 5.74, χ^2_3 (第 14 天 CVS) = 6.34, χ^2_4 (第 14 天脑梗死) = 5.85, $P < 0.05$]。

2 两组患者 MBF、LI 指数、NIHSS 评分比较 (表

3) 试验组 MBF、LI 指数、NIHSS 评分在第 7、14 天明显低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 两组患者 mRS 评分比较 (表 4) 试验组患者在出院时、发病 90 天后 mRS 评分明显低于对照组患者 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者迟发性 CVS 发生率及脑梗死发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	时间	迟发性 CVS 发生率	脑梗死发生率
对照	32	第 1 天	0 (0.00)	1 (0.03)
		第 7 天	20 (6.25)	8 (25.00)
		第 14 天	15 (46.88)	11 (34.38)
试验	32	第 1 天	1 (0.03)	0 (0.00)
		第 7 天	10 (31.25) *	1 (3.13) *
		第 14 天	6 (18.75) *	3 (9.38) *

注：与对照组同期比较，* $P < 0.05$

表 3 两组患者 MBF、LI 指数、NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MBF (cm/s)	LI 指数	NIHSS (分)
对照	32	第 1 天	73.16 $\pm$ 5.09	1.66 $\pm$ 0.12	6.66 $\pm$ 0.48
		第 7 天	131.20 $\pm$ 4.32	4.88 $\pm$ 0.16	9.59 $\pm$ 0.50
		第 14 天	90.50 $\pm$ 5.09	2.36 $\pm$ 0.18	3.41 $\pm$ 0.62
试验	32	第 1 天	71.28 $\pm$ 4.83	1.62 $\pm$ 0.11	6.84 $\pm$ 0.37
		第 7 天	127.09 $\pm$ 5.74 *	4.24 $\pm$ 0.19 **	7.91 $\pm$ 0.47 **
		第 14 天	79.27 $\pm$ 4.82 **	1.98 $\pm$ 0.12 **	1.13 $\pm$ 0.42 **

注：与对照组同期比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

表 4 两组患者 mRS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院第 1 天	出院时	发病 90 天
对照	32	2.94 $\pm$ 0.25	2.56 $\pm$ 0.50	1.41 $\pm$ 0.67
试验	32	2.84 $\pm$ 0.37	1.41 $\pm$ 0.49 *	0.53 $\pm$ 0.62 *

注：与对照组同期比较，* $P < 0.01$

讨 论

SAH 是脑底部或脑表面的病变血管破裂，血液直接流入蛛网膜下腔引起的一种临床综合征，占所有脑卒中的 5% ~ 10%，SAH 分为自发性和继发性，颅内动脉瘤破裂是临床中自发性 SAH 最常见的病因，占 50% ~ 58%^[7]。CVS 是 aSAH 最常见的高危并发症之一，典型的 CVS 在 aSAH 后的第 3 ~ 4 天，约在 7 ~ 10 天达到高峰，甚至长达 12 ~ 14 天，CVS 常引起局部脑组织缺血或迟发性、缺血性脑损害，甚至导致急性脑梗死，是导致 aSAH 患者残疾和死亡的主要原因^[8,9]。CVS 发病机制尚不明确，多种因素如红细胞分解产物、一氧化氮、内皮素、自由基和脂质过氧化物、钾通道活性的降低、炎症反应以及免疫炎症因子、蛋白

激酶 C、血液高凝状态、血浆神经肽 Y 等一系列机制,在这些机制的共同作用下使血管发生收缩,导致 CVS 的发生,严重时可导致急性缺血性脑血管病^[10,11],而对于 CVS 的治疗方案也在持续探索中,aSAH 后 CVS 的治疗仍是目前面临的一大难题,一大挑战。

aSAH 属于中医学的“中风病”或“真头痛”范畴。《素问·调经论》中载:“血与气,并走于上,则为大厥,厥则暴死。气复返则生,不反则死”。《素问》曰:“年四十而阴气自半也”,故该病的发病人群众多存在脏腑亏虚,尤以肝肾两脏明显。临床辨证多属于肝阳上亢证、肝风内动证。该病的主要发病机制是素体阴虚,致肝阳偏亢,多因暴怒,致动风化火,火热之邪迫血妄行,导致瘀血阻窍的发生;肾为先天之本、五脏阴阳之本,而脑为髓海,aSAH 后出现的 CVS,中医学认为该病以瘀热为标,肝肾亏虚、督脉气血逆乱为本^[12,13]。肝肾阴虚,水不涵木,阴阳失调,阴虚阳亢,肝阳风动上扰,而肝肾阴虚,耗伤精血,新血不生,瘀血阻窍。一项 Meta 分析指出^[14]:镇肝、熄风、通络法治疗出血性中风病是有效的,但需更多设计严谨、严格实施的大样本、多中心随机对照试验。

肝阳暴亢、肝阳化风伴有肾阴亏虚是 SAH 发生、发展的基本因素,因此中医治疗主要以镇肝熄风、滋阴潜阳为大法。在长期的临床工作中,我科将熄风解痉汤作为主方、随证加减,运用于 aSAH 的患者。方中代赭石镇肝降逆,合牛膝以引气血下行,急则治标;生龙骨、生牡蛎、龟甲、白芍、天麻以镇肝熄风、滋阴潜阳;玄参、天冬下行肾经以滋阴清热,合龟甲、白芍以滋水涵木、滋阴以柔肝,川楝子、茵陈、麦芽、川芎以清泄肝热、疏肝理气、祛瘀止痛,甘草以调和诸药。在本次研究中,熄风解痉汤联合尼莫地平防治 aSAH 后迟发性 CVS,试验组患者迟发性 CVS 和脑梗死的发生率、MBF、LI 指数、NIHSS 评分在第 7、14 天明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),在出院时、发病 90 天后 mRS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明熄风解痉汤联合尼莫地平能够有效降低 aSAH 后迟发性 CVS 和脑梗死的发生,有效改善神经功能缺失的症状,改善预后,提高患者生活质量。但是,本研究存在样本量少、随访时间短、单中心的局限性,研究结果可能存在偏倚。因此,开展多中心、随机、双盲研究势在必行,积累更多的循证医学依据,充分发挥中医药治疗特色优势,系统性、综合性治疗 aSAH 后迟发性 CVS。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指南(2016 年) [J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(7): 363-368.
- [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. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(3): 182-191.
- [3] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(5): 356-362.
- [4] 中华中医药学会. 脑出血中医诊疗指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(23): 110-112.
- [5] Marshall SA, Nyquist P, Ziai WC. The role of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and management of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21(2): 291-303.
- [6] 丁则昱, 张倩, 赵性泉, 等. 床旁 TCD 监测对蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血价值研究 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(10): 841-848.
- [7] 王玉妹, 唐思魏, 石广志. 蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的发病机制和治疗进展 [J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6): 494-500.
- [8] Durrant JC, Hinson HE. Rescue therapy for refractory vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(2): 521-524.
- [9] 顾志强, 李楠. 经颅多普勒监测蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(3): 12-14.
- [10] Lin CL, Dumont AS, Zhang JH, et al. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: mechanism and therapies [J]. Biomed Res Int, 2014: 679014.
- [11] 薛飞, 承军, 袁卫东, 等. 中西医结合治疗对蛛网膜下腔出血患者围术期迟发性血管痉挛发生的影响分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 12(12): 2955-2957.
- [12] 慕海军, 王锐, 张萍. 化瘀止痉汤防治 aSAH 后脑血管痉挛的疗效及可能作用机制 [J]. 四川中医, 2017, 35(11): 140-142.
- [13] 濮宏军. 天麻熄风汤联合尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的临床研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(5): 587-589.
- [14] 梁恩龙, 姚宝农, 郑景辉. 熄风解痉汤治疗出血性中风的临床研究文献的 Meta 分析 [J]. 中医临床研究杂志, 2015, 7(28): 1-4.

(收稿: 2019-03-08 在线: 2019-11-04)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶