补阳还五汤联合西药对急性大动脉粥样硬化性脑梗死血小板聚集率及预后影响的临床观察

李土明　钟　萍　吴　滢　王　潇　王长德　童舒雯　谢安劼
（上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脑病科，上海200082）

摘　要　目的：观察补阳还五汤联合西药对急性大动脉粥样硬化性脑梗死血小板聚集率及预后的影响。方法：将69例气虚血瘀型急性大动脉粥样硬化性脑梗死患者随机分为治疗组34例和对照组35例，对照组予常规西药治疗，治疗组在对照组治疗基础上加用中药补阳还五汤。比较2组患者治疗前后血小板聚集率、美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分及改良Rankin量表（mRS）评分的变化情况。结果：2组治疗后血小板聚集率、NIHSS评分均较治疗前下降（$P<0.05$），但治疗组下降程度更显著（$P<0.05$，$P<0.01$）；治疗组预后良好者19例，对照组预后良好者10例（$P<0.05$）。结论：补阳还五汤联合西药治疗能进一步降低缺血性脑卒中患者血小板聚集率，利于患者预后。

关键词　脑梗死　补阳还五汤　血小板聚集率　阿司匹林　阿托伐他汀钙片　动脉粥样硬化
中图分类号　R743.310.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-397X（2018）05-0031-03
基金项目　上海市科委引导类基金课题（17401933100）

缺血性脑卒中具有高发生率、高致残率、高死亡率和高复发率的特点。阿司匹林是经循证医学证实常规应用有效的抗血小板药物[1]，是治疗缺血性脑卒中的基石。然而，临床上发现部分患者在规律服用阿司匹林后仍然再发心脑血管事件，或难以达到抗血小板聚集效果。与对阿司匹林敏感患者相比，存在阿司匹林抵抗（AR）的患者其死亡、心梗或脑血管意外的风险明显增加[2]。补阳还五汤是收载于《医林改错》中的经典方剂，治疗中风具有良好的临床疗效，在临床应用已达一百多年历史。我们在前期临床观察研究中发现补阳还五汤可改善急性脑梗死患者4周和8周时的预后[3-4]。本文旨在探讨补阳还五汤联合西药对急性大动脉粥样硬化性脑梗死患者血小板聚集率及3个月预后的影响，现将相关研究结果报道如下。

1　临床资料

1.1　一般资料　选取2016年10月至2017年7月我科住院的急性大动脉粥样硬化性脑梗死患者69例，根据计算机随机指定的随机号分为治疗组34例和对照组35例。2组患者性别、年龄、既往病史等一般资料比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准　参考1996年全国第四次脑血管病学术会议修订的急性动脉粥样硬化性脑梗死诊断标准，发病72小时内，并经头颅CT或MRI检查证实，TOAST分型为大动脉粥样硬化性脑梗死[5-6]。

1.2.2　中医辨证标准　参照《中药新药临床研究指导原则》[7]中风病气虚血瘀证辨证标准。

1.3　纳入标准　（1）符合西医诊断标准和中医辨证分型标准；（2）年龄45~80岁者；（3）签署知情同意书者。

1.4　排除标准　（1）对阿司匹林或益气活血类中药过敏者；（2）有血液疾病、出血性疾病或出血倾向疾病者；（3）血小板计数$<100\times10^9$/L或$>450\times10^9$/L者；（4）近2周内服用氯吡格雷、噻氯吡啶、双嘧达莫等其他抗血小板或抗凝药物者；（5）有哮喘、急性心功能衰竭、休克、严重肝肾疾病者。

2　治疗方法

2.1　对照组　参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》[8]进行急性脑梗死二级预防处理，并给予控制危险因素包括调整血压、控制血糖等治疗。予阿司匹林（拜耳制药有限公司，批号：BJ34455）

表1　治疗组与对照组一般资料比较

组别	例数	年龄（岁）	男/女（例）	高血压史（%）	糖尿病史（%）	PLT（$\times10^9$/L）	LDL（mmol/L）	PT（s）	APTT（s）	入院时NIHSS评分（分）
治疗组	34	69.67±5.76	21/13	73.53	41.18	164.53±31.63	2.99±0.80	11.52±0.82	24.76±2.17	6.76±1.25
对照组	35	69.22±6.64	20/15	82.86	45.71	156.43±41.22	2.87±0.71	11.34±0.76	25.43±2.14	6.71±1.22
*P*值		0.7662	0.6959	0.3477	0.7038	0.3641	0.5543	0.3334	0.2063	0.8666

100mg口服，1次/d；阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，批号：T23487）20mg口服，1次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用中药补阳还五汤，药物组成：黄芪30g，当归尾9g，川芎9g，赤芍9g，桃仁9g，红花9g，地龙9g。言语蹇涩加菖蒲、郁金；肩关节疼痛加独活；手足肿胀加桂枝、茯苓；便秘加生大黄。每剂水煎400mL，200mL/袋，每次1袋，每天2次，治疗4周，4周后停用中药（西药不停）。

2组均治疗90d后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 血小板聚集率 2组患者均于入院第2d及治疗90d后次日清晨空腹取静脉血5mL入EDTA抗凝真空管中，3h内采用比浊法分别以二磷酸腺苷（ADP，20μmol/L）、花生四烯酸（AA，5 mg/L）作为诱导剂检测血小板聚集率[9]。

3.1.2 美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分 采用NIHSS比较2组患者治疗前及治疗90d后NIHSS评分变化情况，评估神经功能恢复情况[10]。

3.1.3 改良Rankin量表（mRS）评分 采用改良Rankin量表比较2组治疗90d后预后良好患者数，评估预后情况，mRS评分≤2分表示预后良好。

3.2 统计学方法 采用SAS 9.2软件进行统计学处理。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料用%表示，组间均数比较采用成组 t 检验，组间率比较用卡方检验，2组患者治疗前后比较采用配对 t 检验，$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组血小板聚集率比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后血小板聚集率比较（$\bar{x}\pm s$） %

组别	例数	时间	ADP诱导	AA诱导
治疗组	34	治疗前	82.79 ± 4.12	20.50 ± 4.65
		治疗后	64.68 ± 3.78*△	13.91 ± 2.59*△
对照组	35	治疗前	83.17 ± 4.29	20.00 ± 3.93
		治疗后	67.45 ± 4.54*	15.60 ± 2.85*

注：*与本组治疗前比较，$P<0.05$；△与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

3.3.2 2组NIHSS评分比较 见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后NIHSS评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗前－治疗后
治疗组	34	6.76 ± 1.25	4.32 ± 1.47*	2.44 ± 0.82△
对照组	35	6.71 ± 1.22	4.91 ± 1.24*	1.80 ± 0.83

注：*与本组治疗前比较，$P<0.05$；△与对照组比较，$P=0.0020<0.01$。

3.3.3 2组预后情况比较 治疗组34例，预后良好者19例；对照组35例，预后良好者10例，2组比较差异有统计学意义（$P=0.0216<0.05$）。

3.4 2组不良反应发生情况 2组患者在治疗观察期间均无出血、过敏或肝肾功能损害等明显不良反应发生。

4 讨论

“全球疾病负担报告2013”显示，卒中已成为我国居民的第一位死亡原因和致残原因。大动脉粥样硬化性脑梗死是缺血性脑卒中重要的亚型，具有高复发风险。阿司匹林是大动脉粥样硬化性脑梗死一级和二级预防的基石。然而，部分患者存在阿司匹林抵抗或阿司匹林低反应性，与对阿司匹林敏感患者相比，AR患者再发非致死性与致死性血管事件的概率可增加4倍[11]。而作用多靶点、药效相对缓和、副作用小的中药正是防治缺血性脑卒中的一大契机。

脑梗死归属于中医学“中风”范畴，清代医家王清任《医林改错》中指出：“人过半百元气已虚，气虚无力推动血行，使之瘀血偏滞于体，乃罹患偏瘫”，提出“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”学说，强调“中风半身不遂，偏身麻木由气虚血瘀而成”，首创了中风病气虚血瘀之说。由此创立了名方补阳还五汤，旨在补益亏损之元气，活血化瘀。本方重用黄芪为君药以益气健脾，使气能行血，当归尾活血祛瘀，川芎、赤芍、桃仁、红花助归尾活血祛瘀，地龙通经活络。其特点为大量补气药与少量活血药相配，使气旺则血行，活血而不伤正，从而发挥缺血性中风急性期的治疗作用。现代药理研究证明，补阳还五汤具有脑保护作用，可扩张血管，改善微循环，促进侧支循环，改善血液循环状态，减少缺血缺氧引起的脑损伤。林锦培等[12]从阿司匹林抵抗发生的机制出发，提出临床上可结合具有活血化瘀的中药对阿司匹林抵抗患者进行增效或替代治疗的假说。

本研究结果表明补阳还五汤联合西药治疗急性大动脉粥样硬化性脑梗死能明显降低血小板聚集率，且并未增加出血风险，有效改善神经功能，利于预后。今后拟开展多中心、大样本随机对照研究，加强远期疗效及终点事件的观察，为补阳还五汤加减治疗脑梗死提供更有力的证据。

参考文献

[1] COLLABORATION A T.Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324（7329）: 71.

[2] EIKELBOOM J W, HIRSH J, WEITZ J I, et al.Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events[J].Circulation, 2002, 105（14）: 1650.

清热化湿透表法联合常规疗法治疗登革热早期48例临床研究

钟小兰　沈　菲　谭丽娟　张成芳　廖小明
（南方医科大学附属花都医院中西医结合科，广东广州510800）

摘　要　目的：观察在常规疗法基础上加用清热化湿透表法对登革热早期患者外周血指标及$CD3^+CD4^+$、$CD3^+CD8^+$ T细胞的影响。方法：88例早期登革热卫气同病患者，按随机数字法分为治疗组48例和对照组40例。对照组给予常规西药对症治疗，治疗组在对照组治疗的基础上加用以清热化湿透表法立论的中药汤剂，疗程均为5d。2组患者治疗前后取外周血检测白细胞、血小板含量，采用流式细胞仪检测$CD3^+CD4^+$、$CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞亚群。结果：治疗组体温恢复正常时间、疼痛消失时间均明显短于对照组（$P<0.01$）。2组患者治疗后外周血白细胞、血小板含量均明显高于治疗前（$P<0.05$），治疗组明显高于对照组（$P<0.05$）。2组患者在治疗前$CD3^+CD4^+$ T淋巴细胞百分比低于正常，$CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞百分比高于正常；治疗后2组患者上述T淋巴细胞百分比均较治疗前明显改善（$P<0.05$），治疗组$CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞明显低于对照组（$P<0.01$）。结论：$CD3^+CD4^+$、$CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞亚群在登革热感染后有明显异常激活，在常规疗法基础上加用清热化湿透表法可缩短早期登革热患者退热、疼痛消失时间，提高外周血白细胞、血小板含量，促进$CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞恢复。

关键词　清热化湿透表　登革热　T淋巴细胞亚群　新加香薷饮　柴葛解肌汤　中西医结合疗法
中图分类号　R512.805　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-397X（2018）05-0033-03
基金项目　广东省科学技术厅—广东省中医药科学院联合科研项目（2014A020221083）

登革热是通过伊蚊传播登革热病毒感染引起的急性传染病，每年都在热带及亚热带地区引起局部暴发。自2014年广东省发生了地方性登革热暴发后，近几年每年在广东各地均有较多病例报道。2014年《登革热诊疗指南（2014年第2版）》[1]（以下简称《指南》）的西医治疗部分（非重症）仅予以

[3] 李土明，钟萍，吴滢.补阳还五汤加减对急性脑梗死hs-CRP、IL-6及PCT影响的临床研究——附30例临床资料[J].江苏中医药，2015，47（6）：34.
[4] 李土明，吴滢，徐丽英，等.补阳还五汤对急性脑梗死患者血清白细胞介素-1β、白细胞介素-6、白细胞介素-18表达的影响[J].河北中医，2016，38（9）：1353.
[5] 中华神经科学会，中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志，1996，29（6）：379.
[6] ADAMS H P，BENDIXEN B H，KAPPELLE L J，et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke.Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J].Stroke，1993，24（1）：35.
[7] 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，2002：250.
[8] 中医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中华神经科杂志，2010，43（2）：67.
[9] 招远祺，彭玲玲，谢雁鸣，等.阿司匹林联合灯盏细辛注射液对缺血性脑卒中患者血小板聚集率的影响[J].广东医学，2015，36（6）：935.
[10] 李晨，吴丹红，徐恒仕，等.血栓弹力图监测下的阿司匹林抵抗对急性脑梗死患者神经功能恢复的影响[J].临床内科杂志，2013，30（9）：596.
[11] KRASOPOULOS G，BRISTER S J，BEATTIE W S，et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity：systematic review and meta-analysis[J].BMJ，2008，336（7637）：195.
[12] 林锦培，傅晓东.阿司匹林抵抗及中药增效和替代治疗研究[J].上海医药，2011，32（8）：383.

第一作者：李土明（1981—），男，医学本科，主治医师，研究方向为中西医结合脑血管病。
通讯作者：王长德，医学硕士，主任医师，硕士研究生导师。wangch_de@163.com

收稿日期：2017-12-27
编辑：强雨叶