

临床报道

逐瘀化痰汤对脑出血急性期患者
颅内压影响的临床与实验研究魏周科¹ 施圣光² 杨万章³ 李明富⁴ 张发荣⁴

摘要 观察逐瘀化痰汤加一般疗法与西医治疗对 44 例脑出血急性期患者的疗效,使用脑室内压监测法对 20 例基底节区脑出血急性期患者分别进行逐瘀化痰汤和甘露醇降颅压作用的连续监测;观察逐瘀化痰汤、甘露醇对经颈总动脉注射橄榄油致实验性脑水肿家兔的降颅压作用。结果:逐瘀化痰汤加一般疗法在改善患者意识状态方面较西医治疗为优;临床使用逐瘀化痰汤颅压降低幅度为 40.44%,与甘露醇比较,降颅压作用缓慢而持久,回升平缓,无“反跳现象”,颅压下降幅度较甘露醇小;动物实验结果与临床监测结果相似,但逐瘀化痰汤降低颅压的幅度大于甘露醇,这与临床监测结果相反,其原因有待进一步探讨。

主题词 脑出血/中医药疗法 颅内压 @ 逐瘀化痰汤

本研究观察比较逐瘀化痰汤加一般疗法与西医疗法对 44 例脑出血急性期患者的不同疗效以及对脑出血急性期患者与实验性脑水肿动物的降压作用,现报道如下。

1 临床研究

1.1 临床资料

44 例急性期脑出血患者,均经 CT 证实。有意识障碍,神经功能缺损 10~35 分。男 23 例,女 21 例;平均年龄 65.38 ± 10.74 岁;平均发病时间 15.23 ± 16.92 小时。

排除标准:脑血管畸形、脑动脉瘤、白血病或凝血机制不良(血小板减少、抗凝治疗、血友病等);急性期脑出血病人在入院治疗 24 小时内死亡或病情急剧加重,神经功能缺损程度积

分^[1]增加 9 分或总分超过 36 分以上患者。

病人均依神经功能缺损程度、伴发病及既往史积分^[1],分层随机分成中药组和西药组,每组 22 例。两组疗前情况比较无明显差异($P > 0.05$),具可比性。

1.2 治疗及观察方法

两组病人均予保持呼吸道通畅、吸氧、控制血压、止血、支持疗法、抗感染等常规治疗。中药组:予逐瘀化痰汤(成都中医药大学附院制药厂制备)口服或鼻饲,处方:钩藤 15g,水蛭 10g,三七 10g,甘遂 10g,红参 12g,生大黄 15g,丹参 20g,按 1:1 浓度煎取药汁 250ml,即含生药 250g。每次 30ml,每日 4 次,治疗 7 天。第 8 天起改为服 20ml,每日 4 次。不用西药脱水剂、利尿剂、激素及能量合剂。

西药组用 20%甘露醇或加速尿、激素等对症治疗,视病情而定。

观察指标:意识状态:按 Glasgow 昏迷标准^[2],由两名以上主治医师于治疗前后每天记录两次,取每天均值。记录死亡率和用药后反应。

1.3 治疗结果

治疗前后患者 Glasgow 积分比较:附表示,治疗第 7 天,两组病人意识状态均得到改善,中药组较西药组为优($P < 0.05$)。

附表 治疗前后 Glasgow 积分比较($\bar{X} \pm S$)

组别	例数	疗前	疗后
中药组	22	$9.16 \pm 3.11^{\Delta}$	$13.56 \pm 3.45^{* \Delta \Delta}$
西药组	22	9.25 ± 3.86	$11.08 \pm 5.53^{**}$

治疗前后自身积分比较 * $P < 0.01$; ** $P < 0.05$

治疗前后组间积分比较 $\Delta P > 0.05$; $\Delta \Delta P < 0.05$

1 深圳市中医院,广东省深圳市福田区(518033)

2 西安医科大学第二附属医院

3 深圳市南山区人民医院

4 成都中医药大学

收稿日期:1997-04-07;修回日期:1997-05-24

死亡率:中药组死亡1例,占4.6%,西药组死亡2例,占9.1%,两组死亡率差异无显著性($P>0.05$)。

服药后的反应:一般病人服中药后,无特殊反应,有8例出现腹泻,轻者每日2~3次,重者10余次,加服止泻药即消失。2例有轻度呕吐,加矫味剂后消失。西药组用甘露醇后,1例病人有肉眼血尿,停药后消失。

2 临床颅压监测

2.1 临床资料

20例高血压急性期脑出血患者,CT证实为基底节出血,出血量在30ml以上,均有昏迷。中医辨证属中脏腑闭脱兼见证。女12例,男8例。随机被分为中药组和甘露醇组,每组为10例。

2.2 颅压监测方法

在颅内血肿碎吸术后,将内径2mm,外径3.5mm的硅胶管置入病变侧脑室,连接压力传感器,接通成都仪器厂生产的生理记录仪,连续监测并记录颅压,测量范围为:-6.67~+40kPa。传感器在接通前注水、排气、连接三通。接通传感器后,将其置于与耳部同一水平位。监测时间从发病48~72小时不等。开机监测30分钟时描记出1次稳定的压力曲线后,中药组病人经胃管注入逐瘀化痰汤1.2ml/kg体重,甘露醇组病人静脉快速滴注20%甘露醇250ml,监测颅压直至其回升且稳定在某水平45分钟。第2次监测在前次结束15小时以后进行。

颅压分级:Papo和Janny等认为颅压2~2.67kPa为轻度增高,2.67~4kPa为中度增高, ≥ 4 kPa为重度增高^[3]。一般认为颅压 ≥ 2.67 kPa为增高^[4]。

临床观察指标包括每小时观察一次生命体征和用药后反应,记录二便量;测定血清渗透压。

2.3 颅压监测结果

中药组颅压用药前为 4.26 ± 0.77 kPa,一次性内服逐瘀化痰汤后,ICP最低值为 2.53 ± 0.46 kPa,统计学处理差异有非常显著性($P<$

0.01)。该组颅压的变化过程为:用中药后1小时左右颅压开始下降,2小时左右降至最低值,颅压降低持续时间约6小时,此后约经1小时渐回升。

甘露醇组颅压用药前为 2.90 ± 1.31 kPa,滴注甘露醇后最低值为 1.27 ± 0.77 kPa,明显低于用药前值($P<0.01$)。颅压的变化过程是:用药5~15分钟,颅压即下降,30分钟左右降至最低值,颅压降低持续45分钟,随后即快速上升,约在40分钟上升到或超过用药前水平。

中药组颅压下降最大幅值为 $40.44 \pm 4.38\%$,甘露醇组为 $61.68 \pm 16.20\%$,甘露醇组颅压下降幅值较中药组大($P<0.01$)。中药组颅压开始下降时间较晚,但持续时间长,回升平缓。

临床观察:两组生命体征较用药前平稳。中药组病人出现自动反射如呵欠,或被动反射如击掌时眨眼,甘露醇组病人则较少出现这些反射。

服药后反应:中药组所有病例均有大便,其中3例服药后6小时内腹泻1200ml,加服易蒙停后消失,其余未见其他不良反应。甘露醇组用甘露醇后所有病例小便明显增多。

血清渗透压:中药组用药前为 291.95 ± 2.92 mosm/kg. H_2O ,用药后为 292.21 ± 2.85 mosm/kg. H_2O ,二者差异无显著性($P>0.05$),甘露醇组用药前为 293 ± 2.73 mosm/kg. H_2O ,用药15分钟时为 302.3 ± 4.03 mosm/kg. H_2O ,明显高于用药前值($P<0.01$)。

3 实验研究

3.1 材料和方法

选用健康家兔共30只,每只体重为2.1~2.7kg,雌雄各半,并随机分为3组,每组10只,分别命名为中药组、甘露醇组和生理盐水组。

实验方法:动物经耳缘动脉注射2.5%戊巴比妥钠1.5ml/kg体重,于仰卧位固定在实验台板上,手术暴露右侧颈总动脉,然后将动物固定于大脑固定仪上,再作右侧脑室插管。插管部位在右冠状缝上,中线旁开4mm处钻一直径2mm的小孔,插入聚乙烯塑料管(外径

2mm, 内径 1.2mm, 全长 140mm), 深达 6~8mm, 用 502 粘合剂及牙托膏先后固定。然后将塑管另一端连接 RPF-5 放大器, 接通日本产 RM-86 型多导生理仪, 监测颅内压。经耳缘静脉注射 2.5% 伊文思蓝 1ml/kg 体重, 描记压力曲线, 待压力稳定后, 再经右侧颈总动脉注射橄榄油 0.1ml/kg 体重。注射后颅压很快上升, 各组分别给予不同处理, 其中, 甘露醇组用 20% 甘露醇 7ml/kg 体重, 经颈总动脉快速注射; 中药组用逐瘀化痰汤按 5ml/kg 体重灌胃; 生理盐水组经耳缘静脉注射生理盐水 7ml/kg 体重。从用药开始, 连续观察 3 小时, 3 小时未死亡者, 继续观察 6 小时, 然后用戊巴比妥钠处死动物。

3.2 观察指标

脑组织含水量测定: 动物死亡后开颅, 在右大脑半球顶叶取一块 10mm×15mm 的大脑全层组织, 用滤纸吸取其表面液体后, 装入称量瓶。取标本的过程要求在 5 分钟内完成。然后, 用分析天平(分度值为 0.1mg)称取湿重(室温 15~20℃), 放入电干燥箱于 105℃ 烤至恒重。按 Elliott 公式^[5]计算含水量。

颅压测定: 按上述方法测定。

血清渗透压测定: 用 FM-4 型数字式冰点渗透压计测定各组动物用药前后血清渗透压。

病理检查: 肉眼观察脑组织蓝染程度和范围。然后, 将标本全部浸入 10% 福尔马林溶液中固定, 切片, HE 染色作光镜检查。

精神状态和死亡率: 观察实验过程中动物是否活跃及用药 3 小时内的死亡率。

3.3 实验结果

脑组织含水量测定: 中药组为 79.09±0.62%, 与甘露醇组的 80.25±1.50% 和生理盐水组的 81.76±1.16% 相比, 差异均有显著性 ($P<0.05$ 和 $P<0.01$), 表明逐瘀化痰汤对脑水肿的脱水效果优于甘露醇。

颅压测定结果: 实验动物经甘露醇颈总动脉注射后, 1.7 分钟后即发挥作用, 8 分钟颅压下降至最低值。平均降低持续时间 20 分钟左右, 此后很快回升, 达到或超过用药前水平, 并

持续至实验结束; 实验动物用逐瘀化痰汤后, 约 15 分钟, 颅压缓慢下降, 约 1 小时降至最低值, 平均持续降低 60 分钟左右, 以后缓慢回升, 但低于用药前水平; 予生理盐水后, 颅压仍上升或居高不降, 持续时间 4 小时以上。中药组和甘露醇组用药后颅压最低值分别为 143.29±34.59mmH₂O、169.03±59.73mmH₂O, 均明显低于各自用药前水平 238.00±43.32mmH₂O、234.11±78.60mmH₂O (P 均 <0.01)。表明二者均有降低 ICP 之作用。两组用药前后颅压下降最大幅值分别为, 中药组 39.88±8.21%, 甘露醇组 27.33±7.24%, 中药组低于甘露醇组 ($P<0.05$)。中药组颅压开始下降时间为用药后的 15.13±5.91 分钟, 而甘露醇组为 1.71±0.76 分钟; 中药组颅压降低持续时间为 64.13±34.77 分钟, 甘露醇组为 11.71±9.12 分钟。表明动脉注射甘露醇后, 颅压下降较灌胃给逐瘀化痰汤快 ($P<0.01$), 而后者作用持久 ($P<0.01$)。

血清渗透压: 中药组及生理盐水组用药前血清渗透压分别为 297.30±6.77 及 296.70±8.23mosm/kg. H₂O, 用药或用生理盐水后无明显变化 ($P>0.05$)。甘露醇组用药前血清渗透压为 299.80±8.54mosm/kg. H₂O, 用药后 15 分钟及 30 分钟分别为 314.10±10.07 及 311.90±8.99mosm/kg. H₂O, 高于用药前水平 ($P<0.01$)。

病理检查: 脑组织蓝染示, 动物血脑屏障损伤愈重, 蓝染愈明显, 中药组蓝染较轻, 其余 2 组蓝染的程度和范围相近, 均较中药组明显。光镜检查可见。3 组有典型的脑水肿改变, 大脑皮层神经细胞和胶质细胞周围间隙增宽, 神经细胞和胶质细胞胞浆淡染, 部分细胞崩解。上述变化在甘露醇组和生理盐水组最为明显, 在中药组较轻。

精神状态及死亡率: 用药后, 甘露醇组及生理盐水组大多数动物精神萎靡 (9/10 只), 而中药组仅 3/10 只 ($P<0.01$)。中药组动物死亡率为 30%, 其余两组均为 80%, 中药组死亡率低于另外两组 (P 均 <0.05)。

4 讨论

脑出血多由平素阴阳气血失调,痰湿内盛,在诱因的激发下,突然出现气血逆乱、肝阳亢动、痰浊上犯,引起脑髓络破血溢,脑髓受伤,瘀血、水饮、痰浊积聚,形成脑髓肿胀、受压,正气受挫^[6]。针对脑出血的病机特点,应用通腑、平肝、逐瘀、止血、逐饮、涤痰、扶正固脱治法,组成逐瘀化痰汤。方中钩藤平肝潜阳熄风;大黄苦寒沉降,峻下腑实,行瘀破积,直挫上逆之肝阳气血,使痰浊、水饮、瘀血从肠腑排出,一举三得;甘遂泻水逐饮涤痰,减轻脑水肿;三七散瘀止血,水蛭破血逐瘀,丹参活血通络,改善血液循环,有利于血肿吸收;人参补气扶正。全方具有平肝通腑,逐瘀止血,逐饮涤痰,补气扶正之功效。

脑出血后,血肿周围的水肿带形成并不断加重,形成颅内压增高,甚至形成脑疝,是脑出血急性期病情恶化或死亡的重要原因^[7]。控制脑水肿、降低颅压是脑出血急性期处理的一个重要环节^[8]。甘露醇是一种被广泛采用的首选高渗脱水剂,常用于脑出血的急性期,以减轻脑水肿,降低颅压。中医迄今尚未找到有控制脑出血急性期脑水肿,降低颅压明确作用的方药,也未见中药或复方对颅压影响的报道。为此,我们进行了本研究。首先根据国际常用的 Glasgow 昏迷标准观察逐瘀化痰汤对患者意识障碍的作用。这是因为脑出血急性期的表现很复杂,其中意识障碍是一个非常重要的症状和体征,它是判断脑水肿、颅内压情况,进而预测病情进退、预后、决定治疗的重指标。由于脑出血1周左右是病情进展不稳定时期,发病4~7天出血灶周围的水肿带最宽。因此,7天的治疗加上由发病到入院的时间,可以较客观地评价药物对脑水肿、颅压的影响。临床结果表明:逐瘀化痰汤有改善患者意识状态的作用,且较甘露醇优,提示该方药可能有控制脑水肿、降低颅压的作用,在此基础上,我们作了颅压监测和动物实验。

临床颅压监测表明,逐瘀化痰汤具有降低脑出血患者颅内高压的作用,与甘露醇比较,有作用平稳,持续时间长,无大起大落,及“反跳现象”等优点,对病情有利。用逐瘀化痰汤后颅压下降较迟,下降幅度比甘露醇较小,其原因之一可能与急性期患者消化道功能障碍,影响药物吸收等因素有关,因而有必要改进为注射剂。

动物实验结果与临床研究相似,但显示逐瘀化痰汤组颅压下降幅度明显大于甘露醇组,与临床监测结果相反,其原因有待进一步探讨,我们推测可能与动物用药量偏大等因素有关。动物实验还显示逐瘀化痰汤,可减轻脑水肿时脑组织神经细胞、胶质细胞所受的损害。研究还表明,服用逐瘀化痰汤的泻下作用多发生在颅压下降之后,用药前后血清渗透压变化不大,提示本方药降低颅压的机理与甘露醇不同,值得探讨。

动物实验结果与临床研究相似,但显示逐瘀化痰汤组颅压下降幅度明显大于甘露醇组,与临床监测结果相反,其原因有待进一步探讨,我们推测可能与动物用药量偏大等因素有关。动物实验还显示逐瘀化痰汤,可减轻脑水肿时脑组织神经细胞、胶质细胞所受的损害。研究还表明,服用逐瘀化痰汤的泻下作用多发生在颅压下降之后,用药前后血清渗透压变化不大,提示本方药降低颅压的机理与甘露醇不同,值得探讨。

5 参考文献

- 1 第二次全国脑血管病学术会议. 对脑卒中临床研究工作的建议. 中华神经精神科杂志 1988;21(1): 57.
- 2 董为伟, 五衰. 重庆: 重庆科学技术出版社, 1985: 92.
- 3 Papo I, et al. ICP time course in primary intracerebral hemorrhage. In: Shulmal K, et al. eds. Infracranial pressure IV. Berlin: Springer Verlag, 1980: 203.
- 4 马景鉴. 颅内压监护在自发性小脑出血中的应用. 中华神经外科杂志 1989;5(4): 257.
- 5 Ito V. Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, Sodium, potassium content and plasma protein permeability. stroke 1979; 10(5): 453.
- 6 魏周科, 等. 脑出血的病因病机及辨证论治规律探讨. 陕西中医 1992;13(11): 496.
- 7 孟家眉. 神经内科临床新进展. 北京: 北京出版社, 1994: 152.
- 8 张元昌, 等. 脑血管疾病. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 1984: 1292.

注: 本研究系国家自然科学基金资助项目(38870926)

中国中医研究院培训中心 常年招生通知

1. 全国继承名老中医临床经验研修班; 2. 全国高级中医研修班; 3. 全国高级中西医结合学习班; 4. 全国高级针灸临床应用研修班; 5. 全国高级中医肛肠病进修班; 6. 全国高级推拿按摩研修班, 以上各班学习时间2周, 学杂费680元。7. 任志远传统针灸刀疗法研修班, 学习时间1周, 学杂费600元。

学习结束后颁发结业证书。

联系地址: 北京东直门内北新仓18号中国中医研究院培训中心, 邮政编码: 100700。电话: (010) 64075193, 64062096, 联系人: 沙力、狄福金。

(广告编号: 9711-08)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical and Experimental Studies on Influence of Zhuyu Huatan Decoction on Intracranial Pressure in Acute Cases of Cerebral Hemorrhage

Guo Zhouke, Shi Shengxian, Yang Wanzhang, et al.

The effect of the Zhuyu Huatan Decoction (ZHD) plus general therapy was observed in 44 cases with western drug as control. Continuous monitoring on the lowering intracranial pressure effect of ZHD and mannitol was made on 20 cases of acute cerebral hemorrhage at the basilar ganglion region by intraventricular pressure monitoring method. The effect of both remedies for lowering intracranial pressure was observed on experimental cerebral edema in rabbit by injecting olive oil through common carotid artery. Results: ZHD plus general therapy group yielded better action on improving consciousness than that of the western drug group. Clinically, the amplitude of decrease of intracranial pressure was 40.44%. The action is mild and protracted than that in the mannitol group, with mild rising and no "rebound". the amplitude of decreased pressure is smaller than that of the mannitol group. Animal experiments yielded the similar results as that of clinical therapy, yet the amplitude of lowering pressure was greater in the ZHD group than the mannitol group, the result was just the reverse as compared with that clinically. This deserves further study.

Authors' add: Shenzhen municipal Hospital of TCM, Shenzhen, 518033

Key words: cerebral hemorrhage/TCM therapy

(Original article on page 662)

Clinical observation on Effect of Baoshenqi Pills on Delaying Remained Renal Function in Peritoneal Dialysis

Guo Daqing, Wang Gang, Zou Yanqin, et al.

The Pill was given by oral route in 54 cases of uremia receiving peritoneal dialysis, randomly divided into 2 groups. After 3 months of therapy, urinary volume (UV), RRF, urea KT/V, Ccr in the control group were markedly lower than the treatment group ($P < 0.01$), whereas the BUN, blood Cr in the treatment group was obviously lowered than that in the control group ($P < 0.01$).

Authors' add: Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029

Key words: Test of renal function peritoneal dialysis

(Original article on page 667)

Effects of Yishen Xiezhuo Recipe on Proliferation of Fibroblast and synthesis Collagen in Rat with Chronic Renal Failure

Xu Chenggang, Wu Zhiying

For the experimental normal rats and experimental rats with chronic renal failure were administered Yishen Xiezhuo granules through gastric infusion. As compared with the control group infused with normal saline, the Yishen Xiezhuo granule markedly inhibited the proliferation of fibroblast and synthesis of collagen suggesting that this might be the important mechanism responsible for the recipe to postpone the development of chronic failure.

Authors' add: Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University TCM, Shanghai 200437

Key words: Renal failure, chronic/TCM therapy

(Original article on page 683)

Prevention and Treatment of Re-stenosis after PTA in Rabbit with Xuefu Zhuyu Concentrated Pills

Shi Dazhuo, Xu Fengqin, Ma Xiaochang, et al.

Rabbit model of arteriosclerosis of iliac artery was used in this experiment. Results showed: after 4 weeks of PTA operation, the calibre of the artery in large dose concentrated pill (LCP) group was obviously larger than that of the western drug group and Lovastatin group ($P < 0.01$ and $P < 0.001$). For the rate of restenosis at the site of vessel lesion, the LCP group was obviously lower than that of the blank control group ($P < 0.005$). For the thickness of iliac arterial intima, the LCP group was markedly smaller than that of the Lovastatin and blank control groups ($P < 0.01 \sim P < 0.001$). By transmission electron-microscopic observation, the organelle in the vascular smooth muscle cells in LCP and small-dose group contained myofilaments well differentiated, while those in the Lovastatin and blank control groups were much more and in proliferated condition. The level of blood lipids in all 4 groups 4 weeks after PTA operation showed no significant difference.

Authors' address: Xiyuan Hospital, Xiyuan, Beijing 100091

Key words: Xuefu Zhuyu Decoction/therapeutic application/side-effect restenosis.

(Original article on page 685)