

红参三七散治疗急性缺血性卒中机械取栓术后出血转化患者的疗效分析

刘德胜¹ 马登峰³ 李双成² 张洪⁴ 赵文¹ (通讯作者)

1.成都中医药大学附属医院 四川 成都 610072

2.成都中医药大学 四川 成都 610075

3.北京四季青医院 北京 100089

4.成都中医药大学附属眉山市中医院 四川 眉山 620000

【摘要】目的：分析红参三七散治疗急性缺血性中风机械取栓术后出血患者的效果。方法：这次研究用了回顾性临床研究方法，试验对象是成都和眉山几家医院的急性缺血性中风患者。这些医院包括成都中医药大学附属医院、眉山市中医院，还有眉山市中心脑血管病医院，符合纳入标准的机械取栓术后出血转化患者共90例，其中采用红参三七散联合常规治疗患者55例为治疗组，常规治疗患者35例为对照组。比较两组间NIHSS评分改善情况、中医证候积分、出血转化血肿吸收时间等指标。结果：术后28天和3个月时，治疗组患者的神经功能和中医症状评分比对照组低，差异明显($P<0.05$)；而且治疗组出血转化后血肿吸收时间也比对照组短，差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中未发现与试验药物有关的不良反应。结论：红参三七散可能改善机械取栓术后出血患者的神经功能和症状，并缩短颅内出血血肿吸收时间。

【关键词】：急性缺血性卒中；机械取栓术后；出血转化；红参三七散

DOI:10.12417/2705-098X.25.21.037

机械取栓术具有治疗时间窗延长，血管再通率高等优势，更加契合大血管闭塞的病理特性。然而很多研究发现，机械再通治疗后大部分患者的恢复情况不太好。机械取栓术预后不好的高危因素，主要和“血管再通”治疗的相关指标、脑血管功能以及术后并发症等有关。

术后出血转化是取栓术后最常见、影响最大的出血问题，国内外报告显示，血管内治疗后大概有46%-49.5%的患者会出现这种情况^[1]，其中症状性出血转化(SICH)、血肿型出血转化(PH2)的发生会加重脑组织损伤、占位效应，增加预后不良结局的发生。

中医认为缺血性卒中术后“气虚血瘀”是术后出血转化发生的基础，机械再通虽于急性期开通血脉，而且机械再通这种有创操作，可能会让术后脉络受损、脉道不通，破血耗气，慢慢产生瘀血；随着病程进展，卒中患者“气虚血瘀”病理矛盾始终存在且可加重成“气营亏耗”状态，进而发生出血转化。但出血转化西医常规治疗仍以对症处理为主，中医药用于术后患者，改善恢复情况、预防并发症的研究很少。

益气活血药能减轻卒中后缺血缺氧和再灌注损伤，保护血脑屏障，改善病理损伤。所以这次研究依据中医“气血理论”，考虑到“气虚血瘀”贯穿卒中全程，选了有益气活血功效的红参三七散治疗术后出血转化患者，看它的疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准

中医诊断标准：主要症状可能有半身不能动、神志不清醒、说话不利索或不能说话、半边身体感觉不正常、嘴巴和舌头歪了，舌头颜色淡紫或有淤血点，舌苔发白，脉搏微弱无力。次要症状有头痛、头晕、瞳孔变化、喝水呛咳、眼睛不转动、走路不稳等情况，说明：具备2个主症以上，或1个主症2个次症。

西医诊断标准：按照2023年《中国脑血管病临床管理指南（第二版）》，临床诊断标准大概如下：一是突然发病，能说出具体发病时间或最后身体正常的时间，有局部神经功能问题，少数人可能是全身的；二是症状或体征持续时间没限制（要是影像显示有缺血的地方），或者持续超24小时（没影像病灶时）；三是要排除不是血管问题引起的病因，通过脑CT/MRI排除脑出血情况。

出血转化的诊断标准：按照《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识》，脑梗后第一次做脑CT或MRI没发现出血，再次检查发现脑袋里出血了，或者首次检查能确定是出血性梗死，这种情况得由两位专业内科医生分别评估来明确诊断。

1.2 纳入标准

- (1) 患者符合急性缺血性卒中的中西医诊断标准。
- (2) 患者符合机械取栓手术的条件。

(3) 经过检查,确定堵塞的血管是“大脑中动脉 M1 段”;
4) 手术前脑部影像显示,没有出现大面积脑梗(超过大脑半球三分之一)。

(4) 手术前评估,患者 NIHSS 评分至少 8 分, mRS 评分为 0-1 分,从发病到做手术不超过 8 小时。

(5) 手术后出现了出血转化的情况。

(6) 患者年龄大概在 40 到 85 岁之间。

(7) 患者已经签署了知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 有不能做机械取栓术和 DSA 检查的情况。

(2) 术前有其他系统重病,像严重肝病、胃肠溃疡。

(3) 年龄大概超过 85 岁或者不到 40 岁。

(4) 术前静脉溶栓出现出血转化等严重问题。

(5) 术前血糖太低(低于 2.8mmol/L)或太高(高于 22.2mmol/L)。

(6) 有出血倾向或者出血方面的疾病。

(7) 神经功能损伤是由外伤、中毒等非脑血管病导致。

(8) 患有脑肿瘤或其他明显的脑部疾病。

(9) 拒绝参加的人。

1.4 一般资料

试验对象是 2020 年 10 月到 2022 年 10 月期间,成都中医药大学附属医院、眉山市中医院、眉山市中心脑血管病医院几家医院里符合条件的急性脑梗患者;其中发生出血转化的临床患者为 90 例。其中对照组 35 例,治疗组 55 例。两组患者在基线特征方面均无统计学差异。对照组中女性 15 例、男性 20 例,治疗组中女性 32 例、男性 23 例。年龄方面,对照组平均 68.46 $\pm$ 4.75 岁,治疗组平均 65.18 $\pm$ 9.89 岁。

既往病史方面,对照组冠心病 12 例(34.3%),治疗组 19 例(34.5%);高血压病史对照组 4 例(11.4%),治疗组 5 例(9.1%);糖尿病病史对照组 8 例(22.9%),治疗组 10 例(18.2%);房颤病史对照组 21 例(60.0%),治疗组 28 例(50.9%)。大面积脑梗死患者对照组 22 例(62.9%),治疗组 28 例(50.9%)。

术后一天 NIHSS 评分对照组 17.09 $\pm$ 3.42 分,治疗组 16.84 $\pm$ 2.97 分。TOAST 分型中大动脉粥样硬化型与心源性栓塞型比例,对照组为 23:12,治疗组为 39:16。侧枝循环评分对照组 2.09 $\pm$ 0.66 分,治疗组 2.16 $\pm$ 0.79 分。ASPECTS 评分对照组 5.94 $\pm$ 0.80 分,治疗组 6.35 $\pm$ 1.09 分。血管再通情况(完全/部分/无再通)对照组为 16/11/8 例,治疗组为 26/14/15 例。

术后并发症比较:颅内出血方面,症状性出血转化对照组 22 例(62.9%),治疗组 28 例(50.9%);无症状性出血转化

对照组 13 例(37.1%),治疗组 27 例(49.1%)。消化道出血对照组 7 例(20.0%),治疗组 8 例(14.5%)。继发性癫痫对照组 3 例(8.6%),治疗组 2 例(3.6%)。肺部感染对照组 26 例(74.3%),治疗组 39 例(70.9%)。各项并发症发生率两组间均无统计学差异。

实验室检查结果:血常规方面,两组白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞、血红蛋白、血小板等指标均无显著差异。凝血功能检查包括 PT、INR、APTT 等指标两组间也无统计学差异。生化指标中肌酐、AST、ALT 水平两组相似。术前生命体征方面,收缩压、舒张压及血糖水平两组间均无显著差异,提示两组患者基线条件具有良好的可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 常规治疗

发病大概 8 小时内,医生给参与测试的患者做脑血管造影(DSA)来确诊,接着做机械取栓手术。手术后,医生根据 2019 年《中国脑血管病临床管理指南》和《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识》,制定常规治疗方案。这个方案包括一般治疗、监测生命体征、呼吸和心功能支持,还有术后血压和血糖管理等。而且,还要进行抗凝、抗血小板、强化调脂治疗,用丁苯酞改善侧枝循环。对于症状性出血转化(SICH)的抗栓治疗,医生参照 2019 版《中国脑出血诊治指南》和 2018 版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》里关于口服抗凝药和抗血小板的建议。最后,按《中国脑卒中早期康复治疗指南》进行康复训练。

2.1.2 中医治疗

处方里有红参 5 克、三七 5 克,是成都中医药大学附属医院中药制剂室的散剂。用法是口服或者鼻饲,每天两次,每次一袋,每袋 10 克;

2.1.3 基础疾病

之前患有高血压、糖尿病等基础病的受试患者,治疗方法有低盐低脂糖尿病饮食、标准降压和降糖治疗等。

在患者参与测试过程中,如果患者肝肾功能不好,就得停用相关药物并做对症处理;要是患者得了卒中后肺部感染或者卒中相关性肺炎(也就是因为卒中引发的肺部炎症),就进行抗感染、补液这些常规治疗;术后患者要是出现出血转化、肺部感染、癫痫发作、消化道出血等情况,先对症处理,再看看能不能继续完成治疗。

2.2 观察指标

2.2.1 主要观察指标

(1) 一般资料:包括患者的年龄、性别,还有以前得过的病,像高血压、糖尿病等。

(2) 基线指标:有 TOAST 分型、血管开通情况(用 mTICI

评分衡量)等。

(3) 一般情况:就是血肌酐、转氨酶这些血清学指标,还有术前血压、血糖等。

(4) 疗效指标:有NIHSS评分和中医证候积分,让俩专科内科医生评定后取均值。

(5) 影像学指标:头颅、胸部CT和DSA标准下的脑梗死溶栓、侧枝循环分级。

(6) 安全性指标:一是做一般体格检查,二是术后观察血清学指标,三是记录不良反应。

2.3 疗效评价标准

2.3.1 临床疗效评价标准

评价受试患者的临床疗效,主要看NIHSS评分改善情况:

(1) 基本痊愈:患者临床症状全没了或明显好转,NIHSS评分降低至少90%;

(2) 显效:患者部分症状消失或有改善,NIHSS评分降低45%-90%;

(3) 有效:患者症状有所改善,但还得有人帮忙,NIHSS评分降低18%-45%;

(4) 无效:患者术后没达到上面的标准,甚至病情还加重了,NIHSS评分增加。总有效率就是把痊愈、显效、有效人数加起来,除以总数再乘以100%。2.3.2 中医证候评分标准

中风“气虚血瘀”的诊断标准、证候要素还有疗效评价,参考了三本书。其中《中风病诊断与疗效评定标准》编号为^[3],另外两本是《中药新药治疗中风病的临床研究指导原则》和《中风病辨证诊断标准》。中医证候要素的制定,是基于脑血管病里的“气虚证、血瘀证”。主证包括肢体功能、口角歪斜、言语功能和感觉,并且还要结合舌脉情况。参照《中药新药临床研究指导原则》,病情评价分为“无症状、轻度、中度、重度”,在量表里分别对应0分、2分、4分、6分。兼证选了面色、肢体麻木疼痛、气促乏力等情况,病情评价同样分四档,在量表里分别对应0分、1分、2分、3分。

用尼莫地平法来判断中医疗效,公式是(疗后积分-疗前积分)÷治疗前积分×100%。具体来说,临床症状和体征都没了,证候积分减少超过90%,那就是痊愈了;要是症状和体征明显改善,积分减少超过70%,就算显效;要是症状和体征有好转,积分减少超过30%,就是有效;要是症状和体征没改善,甚至还加重了,积分减少不足30%,那就是无效。

3 结果

3.1 研究完成情况

本次研究收集到符合要求的出血转化患者90例,均于卒中急性发病后8小时内接受机械取栓术治疗;治疗组55例,

对照组35例。

3.2 出血转化亚组的临床疗效比较

术后28天、3月治疗组NIHSS评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组出血转化血肿吸收时间低于对照组($P<0.05$)。

表1 出血转化患者NIHSS评分比较

组别	对照组 (n=35)	治疗组 (n=55)	t	P
n	35	55		
术前	17.89±4.567	17.50±3.757	0.223	0.826
术后1天	17.22±3.632	16.79±2.887	0.320	0.752
术后28天	10.33±1.225**	7.93±2.369**	4.336	0.011
术3月	7.44±0.527**	4.43±2.027**	2.347	0.000

3.3 出血转化亚组中医证候积分比较

术后28天、3月治疗组中医证候积分较同组、对照组同阶段均有减少($P<0.05$)。

表2 术后出血转化患者中医证候积分比较

组别	对照组 (n=35)	治疗组 (n=55)	t	P
n	35	55		
术前	24.44±3.283	23.00±3.113	1.063	0.300
术后28天	16.11±2.934**	10.50±2.849**	4.557	0.001
术3月	12.67±3.202**	7.07±2.093**	5.092	0.000

3.4 两组患者在测试期间,都没出现和红参三七散有关的不良反应。

术后,有情况发生:1例对照组患者做血管造影后,右侧腹股沟青紫,处理3天好了;1例对照组患者腹胀,可能是胃肠功能紊乱,治疗后症状好转;1例治疗组患者恶心、呕吐,1例头晕,对症处理后症状也改善了;其他患者没出现和药有关的问题。

4 讨论

出血转化的发生,大概和再灌注损伤、侧枝循环不好这些情况有关。因为血脑屏障功能出问题了,有害的因素跑到病变血管里,破坏了血管自主调节功能。所以再灌注治疗后,血液就容易渗出,引发出血转化。脑血管损伤重构、炎症反应损伤等,会让脑血管内皮和血脑屏障受损,这是出血转化的基础。卒中急性期的炎症反应、过度灌注、脑血管微环境紊乱,都会加重出血转化的风险。而且血管微环境障碍、缺血性损伤加重,会让高危因素在血管里积聚。

颅内出血大多表现为血肿。从出血转化的病理解剖类型来看,大概有梗死后出血、出血性脑梗、颅内形成血肿等。按出血部位不同,有小动脉破裂出血和颅脑内毛细血管出血这两种。根据出血转化后神经系统功能有无损伤,又分为无症状和有症状的出血转化。其中,有症状的和占位效应明显的出血转化,会增加预后不好的风险,可能和过度再灌注损伤、脑水肿等有关。而其他类型的出血转化对颅内影响小,对预后影响不明显。

现在临床研究发现,无症状出血的发病率大概在3.4%到46.7%。因为治中风的方法越来越普及,早期血管再通和抗血小板治疗用得也多了,脑梗死后出血大多是后来出现的。进一步研究发现,虽说从长远看,出血转化患者的死亡和严重残疾情况没啥明显变化,但短期内,有症状出血转化的患者神经功能恢复会受影响。目前,出血转化还是按照脑出血的办法处理,要处理好占位效应。相关指南说,出血转化后能不能重新开始抗栓抗凝治疗,得看出血病灶和症状的情况。有症状的出血转化患者,等症状改善后就能重新开始抗血小板治疗。我们通过监测颅内血肿面积的占位效应或者出血范围,来看看无症状性出血转化(也就是脑袋里出血但没啥症状)对治疗的影响。因为这样,手术后出血转化了也没啥明显的办法。要是血肿一直变大、出血情况加重,可能会耽误抗血小板治疗,还会增加缺血性卒中血管再次堵塞的风险。

本研究结果显示,红参三七散联合常规治疗在改善急性缺血性卒中机械取栓术后出血转化患者的临床疗效方面具有显著优势。

从神经功能改善角度看,治疗组在术后28天和3月的NIHSS评分均显著低于对照组。具体而言,术后28天时,治疗组NIHSS评分为 7.93 ± 2.369 分,而对照组为 10.33 ± 1.225 分;术后3月时,治疗组降至 4.43 ± 2.027 分,对照组为 7.44 ± 0.527 分。这一结果表明,红参三七散能够有效促进患者神经功能的恢复。值得注意的是,两组患者的基线NIHSS评分相近(治疗组 17.50 ± 3.757 分 vs 对照组 17.89 ± 4.567 分),

说明改善效果的差异主要源于治疗方案的不同。

在出血转化血肿吸收方面,治疗组的血肿吸收时间为 16.29 ± 3.451 天,明显短于对照组的 20.89 ± 1.965 天,缩短了约4.6天。这一发现具有重要的临床意义,因为颅内血肿的快速吸收不仅能减轻占位效应,降低颅内压,还能减少继发性脑损伤的发生,为神经功能恢复创造有利条件。

中医证候积分的变化进一步证实了红参三七散的治疗效果。术后28天时,治疗组的中医证候积分从术前的 23.00 ± 3.113 分降至 10.50 ± 2.849 分,降幅达54.3%;而对照组从 24.44 ± 3.283 分降至 16.11 ± 2.934 分,降幅仅为34.1%。术后3月时,这种差异更加明显,治疗组降至 7.07 ± 2.093 分,对照组为 12.67 ± 3.202 分。中医证候积分的显著改善反映出患者气虚血瘀证候的好转,包括肢体功能、言语功能、感觉异常等主要症状以及面色、肢体麻木疼痛、气促乏力等兼症的改善。

从安全性角度分析,本研究中未发现与红参三七散相关的不良反应。治疗组出现的恶心呕吐、头晕等症状经对症处理后均好转,且发生率与对照组相当,提示红参三七散的应用具有良好的安全性。

本研究结果的临床意义在于:首先,红参三七散能够在不增加安全风险的前提下,显著改善出血转化患者的预后;其次,通过缩短血肿吸收时间,可能减少患者的住院时间和医疗费用;第三,中医证候的改善表明红参三七散不仅针对局部病变,还能改善患者的整体状态。

然而,本研究也存在一定的局限性。样本量相对较小(治疗组55例,对照组35例),可能影响结果的推广性。此外,研究的观察期仅为3个月,对于长期疗效和预后的影响还需要进一步的随访研究来证实。

5 结论

这次研究选了红参和三七这两味药,药少但效果好。它们能补元气、活血化瘀,调和大脑气血,促进脑出血吸收,改善中风早晚期“气虚血瘀”症状。红参三七散能改善出血转化患者的神经问题,促进血肿吸收,而且全程安全,没明显副作用。

参考文献:

- [1] 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019[J].中华神经科杂志,2019(04):252-265.
- [2] 张伟,吴晓丹,刘海旭,杨勇.中医药对缺血性中风后血脑屏障保护作用的研究进展[J].中国医药,2021,16(01):149-152.
- [3] 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(试行).北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [4] 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,2002,99-104.