

苏合香丸治疗缺血性脑卒中康复期偏瘫患者的临床疗效

王美玲¹, 蔡运火², 赵洪卫^{1*}, 李希芝¹, 陈芳¹

1. 滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256603

2. 浙江省中山医院 康复科, 浙江 杭州 310000

摘要: **目的** 探讨苏合香丸治疗缺血性脑卒中康复期偏瘫患者的临床疗效。**方法** 选取滨州医学院附属医院于2022年2月—2023年2月的缺血性脑卒中康复期偏瘫患者116例,并将其随机分成对照组57例,观察组59例。对照组给予偏瘫肢体功能康复训练,观察组在对照组的基础上服用苏合香丸,连续治疗4周。观察并比较两组的临床疗效、神经功能、肢体功能、日常生活能力恢复情况以及血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。**结果** 观察组治疗后总有效率为94.9%,显著高于对照组的82.5%($P < 0.05$)。两组患者的改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分较治疗前有所下降,且以观察组下降更为明显($P < 0.05$);两组日常生活活动能力(Barthel index, BI)评分及Fugl-Meyer评估(Fugl-Meyer assessment, FMA)量表上肢评分、下肢评分及总分较治疗前显著提高,且BI评分及FMA下肢评分、总分以观察组提高更为明显($P < 0.05$),而观察组FMA上肢评分与对照组比较无显著差异($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清BDNF、CGRP和SOD水平均明显升高,MMP-9水平均明显下降($P < 0.05$),治疗后观察组与对照组相比血清BDNF、CGRP、SOD水平显著升高($P < 0.05$),而MMP-9水平无明显差异($P > 0.05$)。治疗期间两组的不良反应发生率未见明显差异。**结论** 在偏瘫肢体康复训练的基础上联用苏合香丸可显著改善脑卒中患者的神经、肢体运动功能以及神经细胞因子水平、氧化应激指标等,提高患者生活质量,是一种安全且有效的治疗方法,具有较好的临床应用价值。

关键词: 苏合香丸; 缺血性脑卒中; 偏瘫; 康复期; 神经细胞因子

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)10-3399-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.018

Clinical effect of Suhexiang Pills in treatment of hemiplegia patients in convalescent period of cerebral infarction

WANG Meiling¹, CAI Yunhuo², ZHAO Hongwei¹, LI Xizhi¹, CHEN Fang¹

1. Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, China

2. Department of Rehabilitation, Zhongshan Hospital, Hangzhou 310000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Suhexiang Pills (苏合香丸) in the treatment of hemiplegia patients during the rehabilitation period of cerebral infarction. **Methods** In this study, 116 patients with hemiplegia during the rehabilitation period of ischemic stroke from the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University from February 2022 to February 2023 were selected and randomly divided into control group (57 cases) and observation group (59 cases). The control group was given functional rehabilitation training of hemiplegic limbs, and the observation group was given Suhexiang Pills on the basis of the control group for continuous treatment for four weeks. The clinical efficacy, nerve function, limb function, recovery of daily living ability and the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), calcitonin gene-related peptide (CGRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and superoxide dismutase (SOD) in the two groups were observed and compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.9%, which was significantly higher than that of the control group (82.5%) ($P < 0.05$). The modified Rankin scale (mRS) scores of the two groups were decreased compared with those before treatment, and the decrease was more obvious in the observation group ($P < 0.05$). Barthel index (BI) score, Fugl-Meyer assessment (FMA) upper limb score, lower limb score and total score of the two

收稿日期: 2024-02-11

基金项目: 中医康复服务能力规范化建设(2019GJZGJ01)

作者简介: 王美玲, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为癫痫、脑血管病等。

*通信作者: 赵洪卫, 男, 博士, 研究方向为重型颅脑损伤、神经系统肿瘤等。

groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference in upper extremity score ($P > 0.05$). After treatment, the serum levels of BDNF, CGRP and SOD in the two groups were increased, and the levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum MMP-9 levels were decreased in both groups, but there was no significant difference between observation group and control group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Rehabilitation training of hemiplegic limbs combined with Suhexiang Pills can significantly improve the nerve and limb motor function, nerve cytokine levels, oxidative stress index, etc., and improve the quality of life of stroke patients. It is a safe and effective treatment method, worthy of clinical promotion and application.

Key words: Suhexiang Pills; cerebral infarction; hemiplegia; rehabilitation period; neurophic cytokine

急性缺血性脑卒中是各种原因导致的机体脑动脉发生狭窄甚至闭塞,使脑组织供血、供氧不足,进而引发脑细胞及其相关组织坏死的一种病症,是最常见的脑卒中类型^[1],占脑卒中发病率的69.6%~70.8%。临床上以失语、偏瘫、感觉障碍、共济失调等为多见,同时伴有严重的头痛、呕吐、昏迷等脑部疾病^[2]。随着国内外医疗技术的提升,脑卒中病死率明显下降,但脑卒中康复期后遗症问题日益突出。卒中后出现肢体偏瘫、面瘫、语言障碍等并发症,不仅对患者的身体健康、生活品质有很大的影响,还会造成沉重的家庭与社会负担^[3-4]。目前对脑卒中后遗症的治疗多采用肢体康复训练,或口服降纤纤维药、抗血小板聚集药、神经保护剂等,虽然有一定效果,但其疗程较长,长期使用化学药易出现耐药等缺点^[5]。近年来理论和临床研究表明,中西医结合治疗较单纯化学药治疗能取得更好的疗效。本研究选择116例缺血性脑卒中偏瘫患者,观察康复训练联合苏合香丸的治疗效果,以期苏合香丸临床治疗缺血性脑卒中偏瘫提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取滨州医学院附属医院于2022年2月—2023年2月的缺血性脑卒中康复期偏瘫患者116例,并将其随机分成对照组57例,观察组59例。本研究已通过滨州医学院附属医院伦理委员会审核(审批号2022ER373-1),患者对本研究内容知情同意。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[6]诊断为缺血性脑卒中伴不同程度偏瘫的患者;②符合《中药新药临床研究指导原则》中风病痰湿蒙神证^[7]诊断标准,主证为半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩或不语,次证为二便自遗、周身湿冷、舌质紫暗、苔白腻;③病程在3个月以内,意识清醒能配合康复训练;④患者生命体征平

稳且可采取内科保守治疗;⑤依从性较好并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①已知对苏合香丸或所含成分过敏者;②患者合并心、肝、肾等严重影响神经功能评价和日常生活能力评价的疾病;③孕妇或哺乳期妇女;④处于意识障碍患者;⑤脑出血急性期或有出血倾向患者。

1.3 治疗方法

两组患者入院均采取常规治疗,包括血压控制、脑保护、营养神经等。对照组给予肢体偏瘫训练(患者进行上下楼、肢体负重等平衡训练和日常生活能力训练),观察组在对照组基础上口服苏合香丸治疗(雷允上药业集团有限公司,国药准字Z32020480,生产批号VB35049、VB35066),1丸/次,1次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.4 临床疗效评价标准

根据《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》(2023)^[8]拟定临床疗效评价标准。基本痊愈:患者肢体偏瘫症状基本消失,美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分减少91%~100%,肢体功能恢复至Brunnstrom分级的VI级;显效:患者肢体偏瘫症状改善显著,NIHSS评分减少46%~90%,Brunnstrom分级增加2个等级以上但未达到VI级;有效:患者肢体偏瘫症状有所好转,NIHSS评分减少18%~45%,Brunnstrom分级增加1个等级;无效:患者肢体偏瘫症状无明显改善,Brunnstrom分级无变化,生活无法自理。

总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分 观察患者治疗前后神经功能恢复情况,记录mRS评分。mRS评分共7个等级,0分代表无

症状, 分数越高, 患者的预后越差, 6分代表死亡。

1.5.2 Fugl-Meyer 评估 (Fugl-Meyer assessment, FMA) 量表评分及日常生活活动能力 (Barthel index, BI) 评分 观察患者治疗前后肢体运动功能、日常生活能力变化情况, 记录 FMA 评分及 BI 评分。FMA 评分分 5 项, 上肢 66 分, 下肢 34 分, 共计 100 分, 评分越高说明运动功能越好; BI 总分为 100 分, 独立能力与得分呈正相关。

1.5.3 神经细胞因子和氧化应激指标 分别在治疗前及治疗 4 周后采集患者晨起空腹外周肘静脉血 10 mL, 采用酶联免疫吸附法检测两组患者血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平, 严格按照试剂盒说明书操作。

1.6 不良反应观察

记录患者服用药物后不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 其中计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用独立 t 检验进行组间比较, 使用配对 t 检验进行治疗前后比较, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

对照组 57 例, 其中男 41 例, 女 16 例; 年龄

42~83 岁, 平均年龄 (62.16 ± 11.72) 岁; 梗死部位: 基底核区 21 例、额叶 11 例、颞叶 12 例、顶叶 13 例; 平均梗死面积 (21.25 ± 8.46) cm²; 合并症: 伴有高血压 16 例、糖尿病 3 例、高脂血症 4 例、冠心病 3 例。观察组 59 例, 其中男 43 例, 女 16 例; 年龄 40~88 岁, 平均年龄 (62.36 ± 11.53) 岁; 梗死部位: 基底核区 19 例、额叶 13 例、颞叶 15 例、顶叶 12 例; 平均梗死面积 (22.18 ± 9.41) cm²; 合并症: 伴有高血压 18 例、糖尿病 5 例、高脂血症 3 例。各组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组患者临床疗效

治疗后, 观察组临床总有效率 94.9%, 对照组临床总有效率 82.5%; 观察组治疗总有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果提示苏合香丸可显著改善患者 NIHSS 评分以及 Brunstrom 分级, 恢复患者神经功能以及肢体功能。见表 1。

2.3 两组患者 mRS 评分变化情况

治疗前对照组和观察组患者的 mRS 评分相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。经过 4 周治疗后, 两组 mRS 评分都明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 两组患者 FMA 评分变化情况

治疗前对照组和观察组患者的 FMA 评分相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组的 FMA 上肢、下肢评分以及总分均显著高于治疗前 ($P <$

表 1 两组患者的总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	10	23	14	10	82.5
观察	59	14	24	18	3	94.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组患者的 mRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on mRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	mRS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	57	3.60 ± 1.09	2.46 ± 0.99 [#]
观察	59	3.85 ± 0.78	2.02 ± 0.57 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment.

0.05), 观察组治疗后 FMA 上肢评分与对照组相比差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), FMA 下肢评分及总分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 两组患者 BI 评分变化情况

治疗前对照组和观察组患者的 BI 评分相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组的 BI 评分显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组较对照组评分更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表3 两组患者的FMA评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on FMA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FMA 上肢评分		FMA 下肢评分		FMA 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	40.33 ± 5.96	50.37 ± 6.96 [#]	23.53 ± 6.32	27.72 ± 4.68 [#]	63.86 ± 10.07	78.09 ± 9.34 [#]
观察	59	38.02 ± 12.04	52.95 ± 9.80 [#]	21.93 ± 5.06	29.19 ± 2.36 ^{#*}	59.95 ± 16.53	82.14 ± 12.06 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表4 两组患者的BI评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of BI scores classification between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	57	48.51 ± 19.32	69.65 ± 11.46 [#]
观察	59	46.80 ± 22.01	74.49 ± 14.19 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表5 两组患者BDNF、CGRP、SOD、MMP-9变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of BDNF, CGRP, SOD and MMP-9 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BDNF/(ng·mL ⁻¹)		CGRP/(ng·L ⁻¹)		SOD/(U·mL ⁻¹)		MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	3.37 ± 0.43	5.95 ± 0.97 [#]	20.33 ± 1.51	26.68 ± 1.70 [#]	51.49 ± 5.59	64.71 ± 4.97 [#]	169.09 ± 10.07	140.41 ± 10.72 [#]
观察	59	3.34 ± 0.47	7.36 ± 0.96 ^{#*}	20.45 ± 1.49	29.88 ± 1.47 ^{#*}	52.14 ± 5.80	75.46 ± 4.49 ^{#*}	171.50 ± 9.66	135.13 ± 10.91 [#]

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.7 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现皮疹2例, 恶心1例, 乏力1例, 不良事件发生率7.02%; 观察组出现皮疹1例, 恶心2例, 乏力2例, 失眠1例, 不良事件发生率10.17%。两组的不良反应发生率未见明显差异 ($P > 0.05$), 且停药后症状自行消失, 不影响药物的继续治疗。

3 讨论

脑卒中是我国成人致死、致残的首位病因, 严重危害我国人民的身心健康。随着国内外医疗水平的提升, 脑卒中的死亡率呈逐年下降趋势, 但致死率仍然很高, 80%的患者经治疗后会出现肢体偏瘫、语言障碍、面瘫等不同程度的功能障碍, 严重影响了患者的生活质量。中医学认为脑卒中属“中风”范畴, 急性期以痰湿、肝风、浊毒等邪实为主, 病情急剧变化过程中引起脑窍受损、神机失用。偏瘫病机主要表现为气虚血瘀, 继而脉络瘀阻、气血不

2.6 两组患者血清BDNF、CGRP、SOD、MMP-9水平

治疗前对照组和观察组患者的BDNF、CGRP、SOD、MMP-9水平相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组血清BDNF、CGRP、SOD水平均显著上升 ($P < 0.05$), MMP-9水平显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组BDNF、CGRP、SOD水平较对照组水平更高 ($P < 0.05$), 但MMP-9水平观察组与对照组相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表5。

畅、经络不畅, 从而造成气不能行血, 血不能养筋, 最后肢体就会废而不用^[9]。

苏合香丸是中医温通开窍的代表方剂^[10-11], 由苏合香、安息香、冰片、麝香等15味中药组成, 其临床应用千余年, 历史悠久。方中苏合香、安息香善透窍逐秽化浊、开闭醒神, 麝香、冰片开窍通闭、辟秽化浊、善通全身诸窍, 此外还包含香附、丁香、木香、沉香、白檀香、乳香等辛香开窍药, 行气走窜力强, 具有芳香化浊、行气止痛、补气行滞、温通开窍、复元醒脑等多重功效。现代药理学表明, 苏合香丸可通过影响 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经调节作用抑制惊厥, 发挥对中枢神经系统的抑制作用^[12]; 可通过恢复大脑多巴胺能神经元和多巴胺水平, 减少活性氧的形成和恢复线粒体功能发挥神经保护作用^[13]。目前苏合香丸临床上被广泛用于各种急性心脑血管疾病, 包括昏迷复苏、中风偏瘫、肢体不利、冠心病心绞痛以及中

暑、心胃气痛等方面^[14]。

本研究结果显示,治疗后观察组临床疗效显著,与对照组相比具有统计学差异($P<0.05$),说明在常规肢体康复训练的基础上服用苏合香丸可有效缓解患者机体的症状。在改善神经功能方面,观察组 mRS、NIHSS 评分显著降低、BDNF 水平升高,与对照组相比有统计学差异($P<0.05$),而 BDNF 是重要的神经营养因子,能维持和促进神经元的再生和修复,这说明苏合香丸可以通过调节 BDNF 水平继而发挥保护神经功能的作用。在肢体功能以及日常生活能力方面,观察组 FMA 下肢评分、总分以及 BI 评分较对照组得到显著改善,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示苏合香丸能够有效促进肢体运动功能的恢复,提高患者生活质量。此外,观察组治疗后 CGRP、SOD 水平显著高于对照组($P<0.05$),MMP-9 水平两组比较无显著性差异($P>0.05$)。CGRP 能降低脑缺血/再灌注损伤,降低脑内血流阻力,提高神经元耐低氧能力,SOD 作为活性氧的清除剂,在生物体内能够清除氧自由基,提示苏合香丸在一定程度上可以通过调节 CGRP、SOD 水平减轻对内皮功能的损害,减少氧化应激损伤。在试验过程中发现治疗后两组 FMA 上肢评分较治疗前显著提高,但观察组与对照组相比无统计学差异($P>0.05$),可能原因为纳入样本量较少,后续还需继续扩大样本量,进一步验证苏合香丸疗效并探讨其作用机制。

综上所述,脑卒中患者病变区域脑组织细胞会变性坏死,血脑屏障遭到破坏,氧自由基的大量释放也会导致血管内皮功能损害,脑神经细胞因子水平调节紊乱,从而加重脑组织细胞的坏死和凋亡^[15],而苏合香丸能够调节脑神经细胞因子水平、改善神经元可塑性、减轻对内皮功能的损害、减少氧化应激损伤,从而减轻患者脑神经功能的损伤,并显著改善肢体运动功能,提高日常生活质量,且药物安全性良好,值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhang H Y, Jin B W, You X Y, *et al.* Pharmacodynamic

advantages and characteristics of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of ischemic stroke [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 496-508.

- [2] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [3] 洪天一,韩一龙,梁超.中医药治疗缺血性脑卒中后遗症[J].吉林中医药,2016,36(6):578-579.
- [4] 朱拉弟,关涛.全面护理干预对脑卒中后偏瘫患者康复的影响[J].中国药物与临床,2019,19(1):170-171.
- [5] 李海涛,邢玉萍.益气活血汤联合康复训练治疗气虚血瘀型缺血性脑卒中后遗症临床观察[J].光明中医,2021,36(12):1993-1996.
- [6] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:99-104.
- [8] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].中医药临床杂志,2023,35(10):2068-2069.
- [9] 郭崢,秋军峰.自拟滋阴平肝汤配合基础西医辨治阴虚型中风偏瘫后遗症的效果观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(18):1992-1994.
- [10] 边晶,张洪义.苏合香丸古今应用初探[J].中医药临床杂志,2016,28(6):875-878.
- [11] 刘清泉,励国,张杰,等.苏合香丸治疗新型冠状病毒感染患者的临床观察[J].中草药,2023,54(4):1201-1207.
- [12] Koo B S, Lee S I, Ha J H, *et al.* Inhibitory effects of the essential oil from Su He Xiang Wan on the central nervous system after inhalation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(4): 515-519.
- [13] Liu Q, Heon K S, Wei S Y, *et al.* Neuroprotective effects of Suhexiang Wan on the *in vitro* and *in vivo* models of Parkinson's disease [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(6): 800-808.
- [14] 孙德超,李振江,孔晨旭,等.苏合香丸结合颅内血肿微创抽吸引流术治疗自发性脑出血临床效果观察[J].辽宁中医杂志,2023,50(6):120-123.
- [15] 戴伍妹,焦黛妍.醒脑静注射液联合盐酸纳洛酮治疗老年急性脑卒中合并意识障碍患者的疗效及对 Lp-PLA2、BDNF 和 GCS 的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(5): 588-591.

[责任编辑 潘明佳]