

· 临床研究 ·

通窍活血汤加味联合咽部冰刺激训练治疗急性脑梗死后吞咽障碍疗效观察

崔昌日 刘洪涛 丛秀敏

摘要 目的:探讨通窍活血汤加味联合咽部冰刺激训练治疗痰瘀互结型急性脑梗死后吞咽障碍的临床疗效。方法:将急性脑梗死后吞咽障碍患者88例随机分为2组,对照组予咽部冰刺激训练,观察组予通窍活血汤加味联合咽部冰刺激训练,治疗8 w。比较两组治疗前后的MASA评分、SSA评分、SWAL-QOL评分以及NIHSS评分,检测血清VEGF、NSE、BDNF、Nogo-A的表达情况和临床疗效,并记录不良事件发生情况。结果:观察组与对照组的疗效和不良事件发生率比较,具有统计学差异($P<0.05$);观察组治疗后的MASA评分、SSA评分、SWAL-QOL评分以及NIHSS评分均较对照组显著改善,血清VEGF、NSE、BDNF以及Nogo-A水平的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。结论:对于痰瘀互结型急性脑梗死后吞咽障碍患者,予通窍活血汤加味联合咽部冰刺激训练治疗,可显著改善患者临床症状、神经功能,提高患者生活质量,降低不良事件发生率,其作用机制可能与调节血清VEGF、NSE、BDNF以及Nogo-A水平有关。

关键词 通窍活血汤;痰瘀互结型;咽部冰刺激训练;急性脑梗死;吞咽障碍

急性脑梗死(Acute Cerebral Infarction, ACI)为内科常见危重症,治疗后约80%的患者留有不同程度的后遗症。相关研究^[1]报道,22%~65%的脑梗死患者存在不同程度的吞咽功能障碍。饮水呛咳、吞咽进食困难以及舌运动障碍为吞咽功能障碍的常见症状,长期可导致营养不良、吸入性肺炎等严重并发症,影响患者生活质量,长此以往,还可引起患者焦虑、抑郁等不良情绪^[2]。常规鼻饲进食、吞咽功能训练等治疗效果有限,其中,咽部冰刺激为治疗吞咽功能障碍的常见方法,指的是通过寒冷刺激口咽部内壁,提高吞咽敏感性和恢复吞咽反射,改善患者吞咽功能。中医治疗ACI后吞咽功能障碍可从多途径、多靶点出发,讲究整体调节,认为吞咽功能障碍与痰浊、血瘀相关,治疗应以活血化瘀祛瘀之法。本研究将通窍活血汤加味联合咽部冰刺激训练用于痰瘀互结型ACI后吞咽障碍患者,观察其治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入黑龙江省胜利农场医院内科于2018年3月—2021年3月收治的ACI后吞咽障碍患者88例。按照单盲法,采用随机数字编码表将患者分为

2组,每组各44例。观察组中,24例为男性,20例为女性;年龄41~70岁,平均年龄(60.82±6.18)岁;病程15~43 d,平均(24.52±6.81)d;基础疾病:14例伴有糖尿病,20例伴有高血压。对照组中,23例为男性,21例为女性;年龄40~70岁,平均年龄(61.57±7.04)岁;病程16~45 d,平均(23.58±7.19)d;基础疾病:12例伴有糖尿病,21例伴有高血压。两组患者基线资料相当($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 急性脑梗死诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[3]制定,且需经CT、MRI确诊。吞咽障碍诊断标准参照《中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)》^[4]制定:伴有饮水发呛、吞咽困难及进食缓慢情况,或合并有构音障碍、咽反射迟钝、声音嘶哑等症状,并经吞咽造影检查或软式喉内窥镜吞咽功能检查确诊。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],结合风痰阻络证及气虚血瘀证的辨证标准,制定痰瘀互结证的辨证标准。主症:①半身不遂;②口舌歪斜;③感觉减退或消失;④言语謇涩或不语。次症:①头晕目眩;②痰多而黏;③舌质暗淡或紫暗,舌苔白腻,脉弦滑或脉沉缓滑。以上具备2个主症以

· 作者单位 黑龙江省胜利农场医院内科(黑龙江 双鸭山 156324)

上或1个主症+2个次症即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合中西医诊断标准;②急性脑梗死为首次发病;③吞咽障碍发生于急性脑梗死之后;④洼田饮水试验^[6]评定在3~5级,且留置鼻饲患者;⑤患者生命体征平稳,神志清楚,血糖及血压控制良好;⑥年龄40~70岁,性别不限;⑦病程15~45 d;⑧患者及家属对本研究知情同意;

1.4 排除标准 ①伴有严重肝肾功能损伤、心脏功能不全者;②合并肿瘤、严重感染、血液系统疾病者;③伴有咽部肌群、食管病变者;④处于妊娠期或哺乳期妇女;⑤精神障碍患者。

1.5 剔除标准 ①治疗期间同时参与其他临床研究者;②治疗期间治疗依从性不高,不配合治疗者;③资料不全等影响指标观察及疗效判定者。

1.6 脱落标准 ①治疗期间发生严重并发症、意外或特殊生理变化不宜继续参加试验者;②治疗过程中自然脱落和失访者;③自行退出者。

1.7 治疗方法 两组患者均给予基础对症治疗。予营养支持25~35 kcal/(kg·d),并进行口腔感觉训练,包括嗅觉刺激、味觉刺激、口面部振动刺激、K点刺激、气脉冲感觉刺激、深层咽肌神经刺激、改良振动棒深感觉训练、以及口腔运动训练。两组患者均连续治疗8 w后评价疗效。

1.7.1 对照组 在上述治疗的基础上,给予咽部冰刺激训练:采用冰棉棒刺激(取无菌棉签,蘸适量的生理盐水后放置于零下2~4 °C的冰箱中冷冻30 min,然后使用冰冻盐水棉签分别涂擦患者咽、后腭弓、腭弓、咽后壁、软腭及舌后根)或冰水漱口,让患者做吞咽的动作,以达到刺激吞咽反射的目的。每日1次。

1.7.2 观察组 在对照组的基础上,予通窍活血汤加味治疗。药用:赤芍6 g,川芎6 g,桃仁6 g,白芥子15 g,红花9 g,生姜9 g,麝香0.15 g,葱白15 d,大枣15 g,黄芪15 g,橘红15 g,法半夏15 g,石菖蒲10 g,甘草6 g。以上诸药加500 mL水,煎煮至200 mL,早、晚温服。

1.8 观察指标 记录患者治疗前后的Mann吞咽能力量表(MASA)评分^[7]、标准吞咽功能评价量表(SSA)评分^[8]、吞咽障碍特异性生活质量量表(SWAL-QOL)评分^[9]以及卒中量表(NIHSS)评分^[10]。MASA评分共包含12项,总分为100分,分数在95分以下判定为吞咽障碍;SSA评分包含3个部分,分数为18~46分,分数越高提示吞咽功能越差;SWAL-QOL评分包含4个项目,总分为100分,分数与生活质量呈正相关;

NIHSS评分为0~42分,分数与患者神经功能缺损程度呈负相关。

治疗前后取患者空腹静脉血5 mL,将血液进行抗凝处理后保存上层清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、轴索过度生长抑制因子(Nogo)-A表达情况;记录不良事件发生情况。

1.9 疗效判断 参考日本学者洼田俊夫提出的评定吞咽障碍的实验方法即洼田饮水试验^[6]进行疗效判定。治愈:洼田饮水试验提高≥2级,或评分为1级,临床症状基本消失;有效:洼田饮水试验评分为2级或较治疗前提高1级,临床症状有显著改善;无效:吞咽障碍无改善。治疗总有效率=治愈率+有效率。

1.10 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行处理。计量资料用($\bar{x}\pm s$)来描述,若符合正态分布且方差齐时采用 t 检验,若不符合正态分布则采用秩和检验;计数资料行 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 剔除、脱落情况 两组均未出现剔除、脱落病例。

2.2 两组患者临床疗效比较 两组疗效比较,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效
观察组	44	21(47.73)	20(45.45)	3(6.82)	41(93.18) [#]
对照组	44	17(38.64)	18(40.91)	10(22.73)	34(77.27)

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后MASA评分及SSA评分比较 与治疗前比较,两组治疗后的MASA评分均显著提高($P<0.05$),SSA评分均显著减少($P<0.05$)。组间比较,观察组治疗后的MASA评分显著高于对照组,SSA评分显著低于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者MASA评分、SSA评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

分组	n	MASA评分		SSA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	37.85±8.13	67.29±9.90 [#]	33.61±5.87	8.87±1.43 [#]
对照组	44	38.26±8.71	58.77±8.02 [*]	32.54±6.08	12.58±2.33 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后 SWAL-QOL 评分及 NIHSS 评分比较 与治疗前比较,两组治疗后的 SWAL-QOL 评分均显著提高($P<0.05$),NIHSS 评分均显著减少($P<0.05$)。组间比较,观察组治疗后的 SWAL-QOL 评分显著高于对照组,NIHSS 评分显著低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.5 两组患者治疗前后血清 VEGF、NSE、BDNF 及 Nogo-A 水平比较 与治疗前比较,两组治疗后的 NSE、Nogo-A 水平均显著下降($P<0.05$),VEGF 和

表3 两组患者 SWAL-QOL 评分、NIHSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

分组	n	SWAL-QOL 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	53.72±5.84	85.83±7.69 [#]	13.21±2.65	6.77±1.20 [#]
对照组	44	52.19±6.33	70.18±5.26 [*]	12.89±2.81	9.80±1.36 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

BDNF 水平均显著增加($P<0.05$);组间比较,观察组治疗后的 NSE、Nogo-A 水平较对照组显著减少,VEGF 和 BDNF 水平较对照组显著增加($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者血清 VEGF、NSE、BDNF 及 Nogo-A 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

分组	n	VEGF(pg/mL)		NSE(ng/mL)		BDNF(ng/mL)		Nogo-A(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	73.15±8.29	133.71±15.83 [#]	15.38±3.28	7.16±1.15 [#]	5.44±0.85	8.51±1.08 [#]	37.84±5.86	24.27±4.18 [#]
对照组	44	71.86±8.65	112.11±13.66 [*]	15.53±3.39	10.58±1.43 [*]	5.50±0.89	7.26±0.97 [*]	38.08±6.20	29.73±4.74 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

2.6 安全性情况 观察组与对照组的不良事件发生率比较,具有统计学差异($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者不良事件发生情况比较[n(%)]

组别	n	营养不良	吸入性肺炎	误吸	合计
观察组	44	1(2.27)	0	1(2.27)	2(4.55) [#]
对照组	44	3(6.82)	1(2.27)	2(4.55)	6(13.64)

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

吞咽功能障碍为脑卒中常见并发症,也是影响脑卒中预后不良的危险因素之一,流涎、吞咽进食困难、言语不利、舌运动障碍以及饮水呛咳等均为吞咽功能障碍患者的常见症状^[11]。在祖国医学中,吞咽功能障碍归属于“舌蹇”“暗痺”“喉痹”等范畴。《医林绳墨》云:“涎痰壅盛,则舌强而难吞。”《血证论》云:“须知痰水之壅,由瘀血使然,但去瘀则痰水自消。”^[12]中医学认为,吞咽功能障碍主要由痰浊和血瘀所致,痰浊内生,久而化瘀,瘀滞不去,郁热乃成,且痰浊、瘀血阻滞经络,闭阻于咽喉,堵塞窍道,痹阻舌窍咽关,发为暗痺,治疗应以通窍活血汤化痰为主。《临证指南医案·中风》认为“后遗症者,治宜益气血,清痰火,通经络”^[13]。

既往研究^[14]报道证实,对于脑卒中后吞咽功能障碍患者,采用咽部冰刺激疗法,对患者咽、后腭弓、腭弓、咽后壁、软腭及舌后根进行刺激,可促进患者唾液的分泌,且诱导吞咽反射,提高吞咽反射的敏感性,并

兴奋C感觉神经纤维,提高γ运动神经元的敏感性,增加感觉输入,加速患者咽喉部感觉的恢复,加快患者吞咽速度,从而改善口咽部神经肌肉的协调性。此外咽部冰刺激疗法还可让患者大脑高级运动中枢处于兴奋状态,有利于恢复或重建受损的神经反射弧,并且对于促进新的中枢至咽喉运动传导通路形成具有积极的影响。

通窍活血汤方为活血化瘀常见方剂,出自《医林改错》。本研究中,在常规治疗的基础上采用通窍活血汤加味联合咽部冰刺激疗法用于痰瘀互结型ACI后吞咽障碍患者的治疗。方中红花、桃仁活血化瘀;麝香可芳香走上,起到醒脑开窍之效;葱白可行气通阳,配合生姜可回阳通脉、利窍;大枣缓和芳香辛散药物之性黄酒通络,也可引药上行;赤芍和川芎具有行气、活血、祛瘀之效,且川芎辛温香燥,走而不守,既能行散,上行可达巅顶,又可以入血分,下行可至血海;黄芪益气;白芥子通络;橘红、法半夏理气化痰;石菖蒲开窍豁痰,醒神益智;甘草调和诸药。诸药合用,共奏理气活血化痰祛痰之效。

本研究结果显示,观察组与对照组治疗总有效率(93.18% vs 77.27%)和不良事件发生率(4.55% vs 13.64%)比较,具有统计学差异,且观察组治疗8 w的MASA评分和SWAL-QOL评分显著高于对照组,SSA评分和NIHSS评分显著低于对照组,提示咽部冰刺激疗法联合通窍活血汤加味可显著改善痰瘀互结型ACI后吞咽障碍患者的神经功能,减轻神经缺损程度,提高患者生活质量、吞咽功能以及治疗效果,且用药安

全,可减少患者不良事件发生率。方剂中的红花、桃仁、川芎、黄芪等药物具有促进神经元修复与再生等作用,红花、桃仁等活血药物具有抗凝、增加血流灌注、扩张冠状动脉以及改善微循环等多种作用,可有效减少脑组织的缺血再灌注损伤,保护神经组织及细胞等作用。药理学研究^[15]发现,小剂量的麝香具有兴奋中枢神经系统的作用,可增强中枢神经系统的耐缺氧能力,从而发挥改善脑循环和神经功能的作用;川芎可修复神经细胞损伤,抗自由基损伤、降低免疫炎症反应以及改善脑血流等作用。因此,观察组疗效更好,可能是因为通窍活血汤加味方可提高神经元的抗损伤能力,改善大脑缺血状况,促进神经元的修复和再生,从而促进患者吞咽功能的恢复。

相关研究^[16]发现,ACI后吞咽障碍与神经功能密切相关,NSE为存在于神经细胞内的蛋白质,当神经功能受损后,其可通过血-脑屏障进入血液循环,其水平与神经功能缺损程度呈正相关。VEGF为当前最强的促血管生长因子,可调节血管的通透性,在血管形成过程中发挥着重要作用,可引起内皮细胞的增殖、迁移以及运动等,其在血清中的大量表达可有助于减轻缺血低氧对神经元的损害^[17]。Nogo-A为一种负性调节因子,其在血清中过度表达可阻碍神经元生长和轴突再生,进而抑制神经功能修复进程,因此,拮抗Nogo-A的表达对于恢复神经功能具有积极作用^[18]。BDNF也是神经营养因子家族的重要成员,在中枢神经系统中高表达,对于维持和促进多巴胺、5-羟色胺(5-HT)能神经元细胞的生长增殖和分化具有重要作用,可增强突触可塑性,从而促进受损神经细胞的恢复^[19]。本研究结果显示,观察组治疗8w后血清中的NSE和Nogo-A表达水平较对照组显著减少,VEGF和BDNF在血清中的表达含量较对照组显著增加,提示通窍活血汤加味可显著改善ACI后吞咽障碍患者的神经营养指标,从而促进神经功能修复和吞咽功能的恢复。

综上,通窍活血汤加味联合咽部冰刺激训练治疗痰瘀互结型ACI后吞咽障碍效果满意,可显著改善患者的神经功能和吞咽功能,提高患者生活质量,减少不良事件发生率,有临床推广价值。

参考文献

[1]冀书娟.神经肌肉电刺激对脑梗死吞咽障碍患者疗效及不良心理

的作用[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(22):42-43.

[2]龙耀斌,黎伟雄,黄雅琳,等.脑梗死后吞咽障碍患者脑功能成像与吞咽功能相关性研究[J].中国全科医学,2019,22(6):726-730.

[3]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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-246.

[4]中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组.中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)第二部分 治疗与康复管理篇[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(1):1-10.

[5]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,2002:99-102.

[6]张蒙蒙,孙洁,陈伟,等.咽反射功能对洼田饮水试验评估吞咽障碍准确性的影响[J].中国康复,2020,35(10):529-531.

[7]李全,张静,吴洪芸,等.口腔癌曼恩吞咽功能能量表中文版的修订及信效度检验[J].中华口腔医学杂志,2021,56(9):914-919.

[8]莫永静,邵爱艳.基于标准吞咽功能评估的分层干预在脑卒中吞咽障碍患者中的应用[J].医学临床研究,2019,36(12):2441-2443.

[9]LAI X, ZHU H, DU H, et al. Reliability and validity of the chinese mandarin version of the swallowing quality of life questionnaire[J]. Dysphagia, 2020,36(6):670-679.

[10]FANG H, ZHOU H, ZHANG J, et al. Effects of shuxuetong injection for cerebral infarction: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(35):e21929.

[11]冯春梅,黄荣荣,杨成,等.醒脑开窍针刺法联合穴位埋线对急性缺血性脑卒中患者吞咽功能障碍及肢体功能恢复情况的影响[J].中国中医急症,2020,29(10):1855-1857.

[12]吴开肖,王志全,潘能毅,等.醒脑启咽汤联合舌三针对脑卒中恢复期吞咽功能障碍的干预作用研究[J].中华中医药学刊,2020,38(10):248-251.

[13]高静,马建.埋线联合中药治疗中风后遗症的疗效观察[J].血栓与止血学,2020,26(5):24-26.

[14]雷铖,孙子科,王延芬,等.咽部冰刺激联合低频脉冲电刺激在脑卒中后吞咽障碍患者中的应用效果[J].临床与病理杂志,2020,40(1):116-123.

[15]苏淑娟,李朝健,林任,等.涤痰汤合通窍活血汤联合吞咽功能训练对脑梗死后吞咽障碍的临床疗效[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1786-1788.

[16]支建梅,卜秀焕,王田,等.祛风除痰方联合舌项针治疗脑卒中后吞咽困难的临床研究[J].环球中医药,2020,13(3):416-419.

[17]房雅娜,宋桂芹,李欣.探讨高频重复经颅磁刺激与电刺激治疗脑卒中患者吞咽障碍的疗效观察[J].河北医学,2020,26(3):73-76.

[18]李爱华,赵新春,孟宪举.急性脑出血患者血清GDNF、Nogo-A水平变化及临床意义[J].山东医药,2020,60(25):10-13.

[19]黄健婷,罗晓舟,崔韶阳,等.针刺结合康复训练对缺血性脑卒中患者吞咽障碍临床疗效观察及对血清BDNF的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(2):400-403.

(收稿日期:2022-03-28)

(本文编辑:黄明愉)