

## 红花黄色素联合康复治疗对缺血性脑卒中偏瘫肢体功能恢复的作用

周翔<sup>1</sup>, 孙丽红<sup>1</sup>, 朱红军<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>苏州大学附属第一医院药剂科,<sup>2</sup>康复医学科,江苏 苏州 215006)

**[摘要]** 目的:研究红花黄色素与康复训练联合治疗对缺血性脑卒中患者偏瘫肢体功能恢复的作用。方法:96 例经临床确诊的缺血性脑卒中偏瘫患者,随机分为 2 组:对照组(48 例)、治疗组(48 例)。所有患者均接受常规药物治疗和常规康复治疗。治疗组同时接受 30 d 的红花黄色素治疗(150 mg/d)。所有患者分别于治疗前和治疗后进行患肢 Fugl-Meyer 评估(Fugl-Meyer assessment, FMA)、改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)、患肢相关肌肉表面肌电信号肌电积分值(integrated electromyography, iEMG)测定。结果:治疗后, FMA、MBI、iEMG 评分较治疗前改善明显( $P < 0.05$ ),而且治疗组各指标较对照组改善更加显著( $P < 0.05$ )。结论:红花黄色素与康复训练联合可以更有效地促进缺血性脑卒中偏瘫患者肢体运动功能的改善。

**[关键词]** 缺血性脑卒中;红花黄色素;康复训练;偏瘫

**[中图分类号]** R743.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)11-1373-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20161119

脑卒中是我国中老年人的常见病,严重威胁患者的生命和健康。脑卒中偏瘫患者肢体功能障碍明显,严重影响患者的日常生活。我们的前期研究显示正规康复治疗可以有效改善上肢运动功能和日常生活能力<sup>[1]</sup>。红花黄色素是一味传统的活血化淤中药,其有效成分为羟基红花黄色素 A,具有活血通络、改善微循环、清除自由基等功能,体内外研究均有保护神经细胞的功能<sup>[2]</sup>,因此常用于治疗急性缺血性脑卒中<sup>[3]</sup>。但目前鲜有红花黄色素与康复联合治疗亚急性缺血性脑卒中偏瘫的报道。故本研究旨在观察红花黄色素与康复联合对亚急性缺血性脑卒中患者肢体运动功能的治疗作用。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取 2010 年 1 月—2015 年 10 月在苏州大学附属第一医院就诊的缺血性脑卒中患者 96 例,采用随机数字表法分为对照组(48 例,康复治疗)、治疗组(48 例,红花黄色素+康复治疗)。

入选标准:根据中华神经科学会和中华神经外科学会 1995 年全国第 4 次脑血管病会议制定的关于脑血管疾病的诊断和分类标准。第一诊断为初发脑卒中(脑梗死);有 CT 或 MR 影像学依据;年龄 40~75 岁;一侧肢体瘫痪;病程 2~4 周;意识清楚、无认知功能障碍和失语、可执行一般指令;愿意签署知情同意书者。本研究经医院伦理委员会批准。

排除标准:病情不稳定;年龄小于 40 岁或大于

75 岁;合并严重心、肝、肾及感染等疾病;颅脑外伤、肿瘤;蛛网膜下腔出血;合并其他影响运动功能的疾病;严重认知功能障碍;不愿意签署知情同意书者。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 治疗方法

所有患者均接受常规药物治疗和常规康复治疗。治疗组增加红花黄色素(山西华辉凯德制药有限公司)静滴治疗。常规康复治疗主要包括:①神经肌肉促进技术:如 Bobath 技术、PNF 技术、Rood 技术等;②坐位、站位平衡训练及转移训练;③日常生活活动能力训练;④作业疗法;⑤物理因子疗法。药物治疗:治疗组应用红花黄色素注射液 150 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 内静脉滴注,对照组静滴 0.9%氯化钠注射液 250 mL,每天 1 次,2 周为 1 个疗程,第 1 疗程结束后暂停 2 周,然后进行第 2 疗程治疗,共两个疗程。

##### 1.2.2 疗效评定

所有患者于治疗前和治疗 8 周后,采用简式 Fugl-Meyer 运动功能评定量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)评定患肢运动功能,采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评定日常生活能力,并检测三角肌、肱三头肌、前臂伸肌群、腓绳肌、胫骨前肌最大等长收缩时的肌电积分值(integrated electromyography, iEMG)。

评定标准:①采用简式 FMA 评定量表,各项最高为 2 分,上肢项共 66 分,下肢项共 34 分;②MBI 10 项,共 100 分;③患肢三角肌、肱三头肌、前臂伸

肌群、腓绳肌、胫骨前肌最大等长收缩时 iEMG 测定方法:取仰卧位或坐位,表面电极片分别置于患肢三角肌、肱三头肌、前臂伸肌群、腓绳肌、胫骨前肌肌腹处,嘱患者尽最大努力分别进行肩外展、伸肘、伸指伸腕、屈膝及踝背伸动作,并保持 15 s,取中间 10 s 肌电信号值进行分析。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS11.0 软件分析。组内对象治疗前后的比较采用配对 *t* 检验;组间比较采用两独立样本 *t* 检验。设定显著性水平为  $P \leq 0.05$  (取双侧检验)。

2 结果

2 组患者一般情况及美国国立卫生院脑卒中量表评分 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 比较,差异无统计学意义 (表 1)。治疗前两组各项评定指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 8 周后每组的 FMA、MBI、iEMG 与治疗前比较均有显著性提高 ( $P < 0.05$ );组间比较,治疗组各指标的改善较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 2、3)。

3 讨论

缺血性脑卒中的治疗原则之一是溶栓改善缺血区的血液循环<sup>[4]</sup>。红花黄色素已广泛应用于脑血管疾病的治疗,属查尔酮类有效部位群,其主要药理活性成分为羟基红花黄色素 A。它通过抑制血小板活化、血栓形成、炎症反应等病理变化及清除自由基,抑制脂质过氧化反应,保护细胞膜等方式减少梗死面积,改善神经功能<sup>[5]</sup>。缺血性脑卒中常导致一侧肢体运动障碍,上肢常表现为屈曲、内收内旋畸形,下肢为膝关节过伸、足下垂及内翻畸形,患肢功能障碍导致日常生活能力降低、步行困难。因此本研究探讨红花黄色素联合康复训练对

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		治疗前 病程(d)	NIHSS(分)
			男	女		
对照组	48	60.2 ± 14.1	32	16	24.6 ± 6.3	9.11 ± 5.62
治疗组	48	62.5 ± 12.2	31	17	23.8 ± 5.4	9.85 ± 6.03

表 2 治疗前后患者肢体 FMA、MBI 评分 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	FMA 评分		MBI 评分
	上肢	下肢	
对照组			
治疗前	10.21 ± 5.33	11.05 ± 4.28	17.89 ± 6.32
治疗后	30.26 ± 6.38*	18.73 ± 5.16*	41.32 ± 8.97*
治疗前后差值	20.71 ± 4.21	7.68 ± 2.31	23.43 ± 7.34
治疗组			
治疗前	9.96 ± 4.75	11.98 ± 5.11	18.52 ± 7.43
治疗后	36.11 ± 5.43*	24.45 ± 5.38*	54.31 ± 7.54*
治疗前后差值	26.15 ± 4.51#	12.47 ± 3.12#	35.79 ± 5.35#

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

亚急性缺血性脑卒中偏瘫患者肢体功能恢复的影响。大量临床试验证明红花黄色素可以有效治疗急性期缺血性脑卒中<sup>[3]</sup>。缺血性脑卒中急性期脑内兴奋性氨基酸大量产生,导致  $Ca^{2+}$  内流增加,从而使神经细胞发生肿胀和损伤<sup>[5]</sup>。研究表明红花黄色素可以降低兴奋性氨基酸的神经毒性损伤,提高神经元的存活率<sup>[6-7]</sup>。脑缺血缺氧时神经细胞产生过多的活性自由基,神经细胞处于氧化应激状态,使得脑结构和功能受损<sup>[8]</sup>。另外,氧化应激还可以诱导相关蛋白表达,促进细胞凋亡<sup>[9]</sup>。红花黄色素可增强体内超氧化物歧化酶的活性,提高机体自由基清除能力,抑制过氧化反应,保护神经细胞<sup>[10-11]</sup>。

本研究对照组患者治疗后各项评估指标较治疗前均有显著提高,这与康复治疗可以改善脑卒中偏瘫患者肢体功能相一致。FMA 量表是国际通用的肢体运动功能评定量表,治疗组上、下肢的 FMA 评分均显著高于对照组,说明治疗组患者肢体运动功能

表 3 治疗前后患者肢体 iEMG

( $uV \cdot s, \bar{x} \pm s$ )

组别	iEMG				
	三角肌	肱三头肌	前臂伸肌群	腓绳肌	胫骨前肌
对照组					
治疗前	11.36 ± 3.32	10.02 ± 3.41	8.28 ± 1.37	9.81 ± 1.65	6.64 ± 1.35
治疗后	30.12 ± 7.41*	27.34 ± 2.43*	23.42 ± 3.42*	13.83 ± 2.38*	10.32 ± 1.71*
治疗前后差值	18.76 ± 5.32	17.32 ± 3.12	15.14 ± 3.09	4.02 ± 1.35	3.68 ± 1.21
治疗组					
治疗前	12.28 ± 3.23	10.31 ± 3.02	8.94 ± 1.66	9.37 ± 1.44	6.42 ± 1.52
治疗后	45.41 ± 7.39*	34.37 ± 4.38*	29.48 ± 3.12*	17.83 ± 2.38*	12.98 ± 1.68*
治疗前后差值	33.13 ± 5.34#	24.06 ± 5.62#	20.54 ± 4.15#	8.46 ± 2.35#	6.56 ± 1.23#

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

改善更明显,这也是治疗组 MBI 评分显著高于对照组的原因。治疗组的上、下肢运动功能及日常生活自理能力得到明显改善,这些结果与上、下肢的肌肉功能改善相对应。由于脑卒中患者上肢常表现屈曲模式,伸肌功能相对较弱,而下肢常表现为伸肌模式,因此我们针对上肢伸肌和下肢屈肌肌肉功能进行了研究。iEMG 是指在一定时间内肌肉中参与活动的运动单位放电总量,在时间不变的前提下该值可反映运动单位的数量多少和每个运动单位的放电大小;肌肉随意静力收缩时,用表面电极测定的 iEMG 与肌力呈正相关<sup>[12]</sup>。本研究发现治疗组患侧上肢相关肌肉的 iEMG 较对照组明显提高,表明治疗组可以更有效地改善肌肉收缩功能。脑缺血后缺血灶中心区的神经细胞发生坏死,而周围半暗带内的神经细胞可能发生迟发性细胞死亡即凋亡,也可能恢复正常,这主要与早期治疗及康复训练有关。因此半暗带已成为缺血性脑卒中治疗的重要目标区域,也直接关系到康复治疗效果。所以改善缺血半暗带区的血液循环、抑制该区神经细胞凋亡有利于脑功能的恢复。红花黄色素可以抑制血小板聚集和改善微循环而起到活血化瘀的作用。基础研究显示 Bcl 基因是细胞凋亡调控基因,Bcl-2 基因表达可以抑制细胞凋亡,红花黄色素可以增加 Bcl-2 基因表达而抑制细胞凋亡<sup>[13]</sup>。还有研究认为红花黄色素通过 PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  信号通路抑制缺血再灌注损伤所引起的细胞凋亡而保护脑细胞<sup>[14]</sup>。免疫炎症反应也是引起脑缺血后脑损伤的重要原因,红花黄色素通过抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4) 信号通路而保护神经元细胞<sup>[15]</sup>。因此本研究中治疗组患者肢体运动功能和肌肉功能改善较对照组明显的原因可能与红花黄色素改善了缺血半暗带区的微循环、抑制该区神经细胞凋亡有关。

#### [参考文献]

- [1] 朱红军,何怀,刘传道,等.运动想象疗法结合肌电生物反馈对脑卒中偏瘫患者上肢功能恢复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(6):443-446
- [2] Zhu H,Wang Z,Ma C,et al. Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A;*in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Planta Med*,2003,69(5):429-433
- [3] 朱大胜,王莉梅,付秀娟.红花黄色素注射剂治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J].中国药物与临床,2011,11(9):1026-1029
- [4] 高志强,张鹏,戴瑛,等.联合抗栓治疗急性缺血性

- 脑卒中的近期疗效和安全性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(8):1152-1154
- [5] Camacho A,Massieu L. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death[J]. *Arch Med Res*,2006,37(1):11-18
  - [6] Wang X,Ma Z,Fu Z,et al. Hydroxysafflor yellow A protects neurons from excitotoxic death through inhibition of NMDARs[J]. *ASN Neuro*,2016,8(2):23-26
  - [7] Yang Q,Yang ZF,Liu SB,et al. Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A against excitotoxic neuronal death partially through down-regulation of NR2B-containing NMDA receptors[J]. *Neurochem Res*,2010,35(9):1353-1360
  - [8] Niizuma K,Endo H,Chan PH. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival[J]. *J Neurochem*,2009,109(Suppl 1):133-138
  - [9] Sayre LM,Erry G,Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity[J]. *Chem Res Toxicol*,2008,21(1):172-188
  - [10] Tian J,Li G,Liu Z,et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits rat brain mitochondrial permeability transition pores by a free radical scavenging action[J]. *Pharmacology*,2008,82(2):121-126
  - [11] Cao J,Chen Z,Zhu Y,et al. Huangqi-Honghua combination and its main components ameliorate cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis syndrome by antioxidant action in rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2014,155(2):1053-1060
  - [12] Onishi H,Yagi R,Akasaba K,et al. Relationship between EMG signals and force in human vastus lateralis muscle using multiple bipolar wire electrodes[J]. *Electromyogr Kineiol*,2000,10(1):59-67
  - [13] Fan L,Dang X,Shi Z,et al. Hydroxysafflor yellow A protects PC12 cells against the apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation[J]. *Cell Mol Neurobiol*,2011,31(8):1187-1194
  - [14] Chen L,Xiang Y,Kong L,et al. Hydroxysafflor yellow A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by anti-apoptotic effect through PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway in rat[J]. *Neurochem Res*,2013,38(11):2268-2275
  - [15] Lv Y,Qian Y,Fu L,et al. Hydroxysafflor yellow A exerts neuroprotective effects in cerebral ischemia reperfusion-injured mice by suppressing the innate immune TLR4-inducing pathway[J]. *Eur J Pharmacol*,2015,769:324-332

[收稿日期] 2015-09-24