

益气通络颗粒联合氯吡格雷治疗急性脑梗死恢复期的临床研究

吴瑞红¹, 刘会星², 陈园园¹

1. 河南省直第三人民医院 检验科, 河南 郑州 450006

2. 河南省直第三人民医院 神经内科, 河南 郑州 450006

摘要:目的 探讨益气通络颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死恢复期的临床疗效。方法 选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月在河南省直第三人民医院治疗的 84 例急性脑梗死恢复期患者, 随机分为对照组 (42 例) 和治疗组 (42 例)。对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片, 2 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服益气通络颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者治疗 1 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和应用日常生活能力量表 (ADL) 评分, 白细胞介素-18 (IL-18)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、可溶性血管黏附分子 1 (sVCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血浆黏度、血小板聚集率、全血高切黏度和全血低切黏度, 及血栓弹力图参数 R 值、K 值、Angle 角和 MA 值。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 78.57%, 显著低于治疗组的 97.62% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分明显降低, 而 ADL 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-18、HMGB1、sVCAM-1、TNF- α 水平明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组均显著低于对照组患者 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者血浆黏度、血小板聚集率、全血高切黏度、全血低切黏度指标均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组患者 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者血栓弹力图中 R 值、K 值指标均低于治疗前, 而 Angle 角、MA 值指标均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 益气通络颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死恢复期, 可有效改善神经功能缺损状态和日常生活活动的的能力, 降低炎症因子水平, 改善血液流变学情况。

关键词: 益气通络颗粒; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性脑梗死恢复期; 高迁移率族蛋白 B1; 可溶性血管黏附分子 1; 血栓弹力图中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-1008-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.030

Clinical study on Yiqi Tongluo Granules combined with clopidogrel in treatment of convalescent stage of acute cerebral infarction

WU Rui-hong¹, LIU Hui-xing², CHEN Yuan-yuan¹

1. Department of Laboratory Medicine, the Third People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450006, China

2. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450006, China

Abstract: Objective To explore the effect of Yiqi Tongluo Granules combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (84 cases) with acute cerebral infarction in the Third People's Hospital of Henan Province from January 2019 to January 2020 were randomly divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Bisulfate Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yiqi Tongluo Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the scores of NIHSS and ADL, the levels of IL-18, HMGB1, sVCAM-1, TNF- α , plasma viscosity, platelet aggregation rate, whole blood high shear viscosity and whole blood low shear viscosity, and thromboelastogram parameters of R value, K value, Angle and MA value in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the control group was 78.57%, which was significantly lower than 97.62% of the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in two groups was significantly decreased, while the ADL score was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score and ADL score in treatment group were significantly decreased, better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-18, HMGB1, sVCAM-1 and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P <$

收稿日期: 2020-12-16

作者简介: 吴瑞红, 女, 本科, 主要从事医院检验科工作。E-mail: windacv@163.com

0.05)。After treatment, the plasma viscosity, platelet aggregation rate, whole blood high shear viscosity and whole blood low shear viscosity in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the R value and K value of thromboelastogram parameters in the two groups were lower than those before treatment, while the Angle angle and MA value were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi Tongluo Granules combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction can effectively improve the state of neurological impairment and activities of daily living, reduce the level of inflammatory factors and improve hemorheology.

Key words: Yiqi Tongluo Granules; Clopidogrel Bisulfate Tablets; convalescent stage of acute cerebral infarction; HMGB1; sVCAM-1; thromboelastogram

急性脑梗死是脑内局部组织发生细胞缺血、缺氧而引起的病变,继而逐渐加重的脑神经功能缺损性脑血管疾病,脑梗死恢复期是在脑梗死发生后的第2周到3个月之内的情况,临床多有口舌歪斜、头晕头痛,视力模糊,肢体语言障碍等表现^[1]。传统中医学认为急性脑梗死属于“中风”范畴,其发病机制是由“风、火、痰、虚、瘀”等致病因素所引起,其病位在脑,治法多以“清热息风、醒脑开窍、化痰通腑”为治标原则^[2]。益气通络颗粒具有补气活血、舒筋通络的功效,能够降低血液黏稠度和改善脑部循环状态,抑制神经细胞凋亡^[3]。氯吡格雷具有抑制血小板聚集,并能够阻断血小板活化,能够改善脑血管病变迁延的过程^[4]。随着研究的深入,发现中西医结合疗法对改善急性脑梗死恢复期和预后恢复有利。本研究目的是探讨益气通络颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死恢复期的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2019年1月—2020年1月在河南省直第三人民医院神经内科住院治疗的急性脑梗死恢复期患者84例为研究对象,其中男性46例,女性38例;年龄41~79岁,平均年龄(62.22±2.24)岁;病程15~78 d,平均病程(46.67±1.73) d;其中合并冠心病26例,高血压47例,高血脂11例。

纳入标准:(1)符合《中国脑卒中康复治疗指南》^[5]制定标准;(2)经CT或MRI影像学排除脑出血者;(3)局灶性神经功能缺损;(4)本研究均经过患者及家属同意,并签订知情同意书。排除标准:(1)患有心肺肝肾等重要脏器严重性疾病者;(2)患有血液性疾病者;(3)患有恶性肿瘤及免疫性疾病者;(4)对药物过敏者;(5)患有精神障碍者。

1.2 药物

硫酸氢氯吡格雷片由乐普药业股份有限公司生

产,规格25 mg/片,产品批号201810021,201903006。益气通络颗粒由神威药业集团有限公司生产,规格12 g/袋,产品批号201811026,201907021。

1.3 分组及治疗方法

急性脑梗死恢复期患者随机将分为对照组(42例)和治疗组(42例),其中对照组男性22例,女性为20例;年龄41~73岁,平均年龄(61.53±1.22)岁;病程15~75 d,平均病程(45.88±1.64) d;其中合并冠心病14例,高血压19例,高血脂6例。治疗组男性24例,女性为18例;年龄45~79岁,平均年龄(61.86±1.08)岁;病程19~78 d,平均病程(45.34±1.49) d;其中合并冠心病12例,高血压28例,高血脂5例。两组患者一般临床基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

根据临床患者的自身情况采用一般治疗,包括饮食清淡、低盐饮食、注意休息及给予抗血脂、血压等方案治疗。对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片,2片/次,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服益气通络颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者连续服用药物1个月。

1.4 临床疗效标准^[6]

显效:临床症状基本消失,神经功能缺损评分降低46%~90%,病残程度1~3级;有效:临床症状有所好转,神经功能缺损评分降低18%~45%,能完成简单生活及工作;无效:神经功能缺损评分降低或增加低于17%,生活上需要家属照料,有甚者病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 神经损伤测定与日常生活能力 所有患者采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[7]:包括强烈局部刺激(健侧肢体)、水平凝视功能、面瘫、言语、上肢肌力、手肌力、下肢肌力、步行能力8个方面。评分标准:在相应的项目内打勾,每

项检查只能选一项，最高分 45 分，最低分 0 分，轻型 0~15 分，中型 16~30 分，重型 31~45 分，NIHSS 评分越低表明患者神经损伤的程度越轻。应用日常生活能力量表（ADL）评分^[8]评估神经损伤与日常生活能力，包括进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、上厕所、床椅转移、行走、上下楼梯共 10 个项目，每项目中检查 10 个小项，每项 1 分，总分为 100 分，评分越高表明患者生活活动能力越高。

1.5.2 血清炎性因子水平与血液流变学指标 治疗前后所有患者在清晨空腹抽取上肢静脉血液 5 mL，使用离心机（离心半径 9 cm，3 000 r/min）离心 10 min，分离出血清，采用酶联免疫吸附法（EILSA）测定白细胞介素-18（IL-18）、高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）、可溶性血管黏附分子 1（sVCAM-1）、肿瘤坏死因子（TNF- α ）水平；严格按照 EILAS 试剂盒说明操作。再采用 SH210A 全自动血液流变测试仪进行测定血浆黏度、血小板聚集率、全血高切黏度、全血低切黏度指标，严格按照试剂盒说明操作。

1.5.3 血栓弹力图 所有患者均在治疗后抽取静脉血 3 mL，采用血栓弹力图分析仪进行反应时间（R 值）、凝固时间（K 值）、凝固角（Angle 角）、血栓最大幅度（MA 值）指标测定。

1.6 不良反应

观察并记录急性脑梗死患者用药后的药物不良反应情况，包括恶心、腹痛、头痛、皮疹等情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理数据，计数资料采用

百分比表示，使用 χ^2 检验，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较使用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察两组临床药物疗效发现，对照组患者显效 16 例，有效 17 例，无效 9 例，总有效率为 78.57%；治疗组患者显效 34 例，有效 7 例，无效 1 例，总有效率为 97.62%，治疗组患者临床总有效率明显高于对照组患者（*P*<0.05），见表 1。

2.2 两组患者 NIHSS 评分、ADL 评分比较

通过观察 NIHSS 评分、ADL 评分发现，治疗后，两组患者 NIHSS 评分明显降低，而 ADL 评分明显升高（*P*<0.05），且治疗组 NIHSS 和 ADL 评分明显好于对照组（*P*<0.05），见表 2。

2.3 两组患者血清炎性因子水平比较

通过观察患者血清炎性因子水平发现，治疗后，两组患者 IL-18、HMGB1、sVCAM-1、TNF- α 水平均明显降低（*P*<0.05），且治疗组明显低于对照组患者（*P*<0.05），见表 3。

2.4 两组患者血液流变学指标比较

通过观察血液流变学指标发现，治疗后，两组患者血浆黏度、血小板聚集率、全血高切黏度、全血低切黏度指标均显著低于治疗前（*P*<0.05），且治疗组明显低于对照组患者（*P*<0.05），见表 4。

2.5 两组患者血栓弹力图指标比较

治疗后，治疗组患者的 R 值、K 值指标均低于对照组（*P*<0.05），而 Angle 角和 MA 值指标均高于对照组（*P*<0.05），见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	16	17	9	78.57
治疗	42	34	7	1	97.62*

与对照组比较：**P*<0.05
**P* < 0.05 vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分、ADL 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	19.32 ± 3.22	16.45 ± 2.44*	66.31 ± 5.38	77.49 ± 3.27*
治疗	42	18.68 ± 3.36	9.13 ± 1.67* [▲]	65.46 ± 5.26	83.51 ± 3.66* [▲]

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3 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-18/(ng·L ⁻¹)	HMGB1/(ng·L ⁻¹)	sVCAM-1/(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	122.34±17.43	15.22±3.78	1367.2±67.43	88.46±14.26
		治疗后	97.46±13.25*	11.42±2.66*	986.7±34.27*	64.57±11.25*
治疗	42	治疗前	121.41±17.52	15.31±3.69	1359.6±67.74	88.53±14.13
		治疗后	69.47±12.61* [▲]	7.34±2.15* [▲]	718.4±29.05* [▲]	41.52±10.64* [▲]

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 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on hemorheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血浆黏度/(mPa·s)	血小板聚集率/%	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)
对照	42	治疗前	5.83±0.42	61.42±3.27	7.63±0.88	9.64±3.27
		治疗后	5.33±0.31*	52.45±2.66*	6.16±0.43*	8.05±2.87*
治疗	42	治疗前	5.85±0.47	61.51±3.31	7.72±0.79	9.72±3.18
		治疗后	4.39±0.28* [▲]	43.47±2.42* [▲]	5.15±0.38* [▲]	6.44±2.13* [▲]

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 两组血栓弹力图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on thromboelastogram parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	R 值/min	K 值/min	Angle 角	MA 值/mm
对照	42	5.97±1.54	2.41±0.77	56.33±4.21	57.21±5.36
治疗	42	4.75±1.13*	1.36±0.28*	68.69±3.27*	71.26±4.34*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.6 两组患者不良反应比较

观察两组不良反应情况发现, 对照组患者发生恶心 1 例, 腹痛 1 例, 头痛 2 例, 皮疹 1 例, 总发

生率为 11.90%; 治疗组患者发生恶心 1 例, 腹痛 2 例, 头痛 1 例, 皮疹 0 例, 总发生率为 9.52%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 6。

表6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹痛/例	头痛/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	42	1	1	2	1	11.90
治疗	42	1	2	1	0	9.52

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性脑梗死在发病期间患者意识会逐渐模糊, 发病时起病比较突然, 发病在数小时后会达到高峰, 严重时大面积的脑梗死会引发脑水肿, 脑组织即产生不可逆损伤^[9]。患者由于神经功能受到不同程度的损伤, 因此智力和体力会受到影响, 由于语言表达能力和运动能力的下降, 其生活的方便程度和舒

适程度也会相应下降, 对于患者来说, 最迫切的愿望就是加强这两方面能力的改善^[10]。近年来, 本病发病率呈现逐年增高的趋势, 临床上常会出现眩晕、头痛、半身不遂、吞咽困难、恶心和呕吐等多种情况, 严重者很快昏迷, 极大威胁患者身体健康及恢复^[11]。急性脑梗死属于祖国医学中“中风”范畴, 《内经》中对本病论述认为正气亏虚, 风邪乘虚直中,

留滞经脉, 脉络瘀阻, 筋脉肌肉失养导致肌肤肢体麻木等病症^[12]。益气通络颗粒是由黄芪、丹参、地龙、川芎、红花 5 味药材组成, 诸药配伍合用具有补气活血, 祛瘀通络的功效^[13]。西医认为脑梗死的形成发病多是由血小板不断的聚集形成血栓, 导致管腔发生变窄或堵塞, 致使血管腔内的血流减慢或不通畅, 严重时远端供血不足的情况发生, 从而形成低灌注区的产生^[14]。治疗药物中硫酸氢氯吡格雷是一种高效抗血小板药物, 可以选择性地抑制血小板受体与激动剂二磷酸腺苷结合, 避免血小板扩增, 进而抑制血小板堆积的作用^[15]。两种药物的联合应用, 对脑梗死恢复期的改善明显, 神经功能恢复较明显。

研究结果显示, 治疗组患者临床总有效率高于对照组患者; 治疗组患者的治疗后 NIHSS 评分、ADL 评分均好于对照组患者。表明益气通络颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片治疗效果显著, 神经功能损伤恢复明显, 日常生活活动能力得到有效改善^[16]。研究结果显示, 治疗组患者治疗后的 IL-18、HMGB1、sVCAM-1、TNF- α 水平均低于对照组患者; 治疗组患者治疗后的血浆黏度、血小板聚集率、全血高切黏度、全血低切黏度指标均低于对照组患者。脑梗死患者脑局部供血发生障碍, 导致细胞炎性因子水平升高, 造成细胞缺血缺氧及细胞坏死的发生^[17]; 其中 IL-18 水平升高, 能够促进炎症级联反应, 致使病情加重; HMGB1 水平升高直接反映脑梗死缺血损伤晚期的炎性反应情况; sVCAM-1 水平升高在脑梗死缺血缺氧过程中, 对内皮细胞发生刺激, 加快细胞渗透和迁移的作用; TNF- α 水平升高能够反映出血栓形成及血管处在收缩状态^[18]。研究结果显示, 血栓弹力图中, 治疗组患者的 R 值、K 值指标均低于对照组; 治疗组患者的 Angle 角、MA 值指标均高于对照组。表明血栓弹力图可以直接反映凝血启动及放大到纤溶的全过程。其中 R 值反映凝血级联反应启动时凝血因子的作用; K 值反映凝块形成的速率, 体现纤维蛋白的功能; Angle 角反映低凝状态; MA 值反映凝块的强度^[19]。

综上所述, 益气通络颗粒与硫酸氢氯吡格雷片联合治疗急性脑梗死恢复期, 可有效改善神经功能缺损状态和日常生活活动的的能力, 降低炎性因子水平, 改善血液流变学情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2011, 12(8): 825-829.
- [2] 张青萍, 刘泰. 急性脑梗死中医辨证分型与客观指标关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(11): 1328-1329.
- [3] 赵亚伟, 苏志伟, 傅天, 等. 益气通络颗粒治疗气虚血瘀型卒中后抑郁疗效观察 [J]. 河北中医, 2018, 3(40): 44-47.
- [4] 梁辉, 李万英. 硫酸氢氯吡格雷片联合瑞舒伐他汀钙片治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志: 电子版, 2015, 3(29): 15-18.
- [5] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 59-66.
- [6] 张通. 中国脑卒中康复治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 72-76.
- [7] 冯红选, 程庆璋, 石冬敏. 急性脑梗死患者 NIHSS 评分与血管性血友病因子抗原、D-二聚体的关系 [J]. 中国血液流变学杂志, 2015, 11(4): 430-432.
- [8] 巫嘉陵, 安中平. 脑卒中患者日常生活活动能力评定量表应用的评价 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7(2): 186-187.
- [9] 潘阿莉. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 31(28): 180-181.
- [10] 王玉芬, 王颖. 脑梗死恢复期的护理 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2012, 14(6): 379-380.
- [11] 徐俊三. 益气活血化痰通络汤治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证的临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2017, 8(38): 175-176.
- [12] 金栋. 《内经》中风病因病机探讨 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 15(11): 39-40.
- [13] 张纲, 张华健, 刘军锋, 等. 益气通络颗粒治疗中风病(气虚血瘀证) III 期临床试验 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(10): 743-745.
- [14] 刘云汉. 脑卒中(中风)病理生理与临床治疗 [J]. 中华医药杂志, 2009, 21(5): 45-46.
- [15] 王伟, 田慧军. 丹红注射液联合氯吡格雷对急性脑梗死患者血小板抑制效果及活化功能的影响 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(13): 23-24.
- [16] 王慧娟, 刘运平, 曹妍, 等. 丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性期脑梗死患者对神经功能缺损评分和日常生活活动能力的影响 [J]. 河北医药, 2015, 33(21): 3255-3258.
- [17] 钟承韵, 李轿辉, 徐莎. 老年急性脑梗死患者血清炎性因子及调节性 T 细胞水平变化情况分析 [J]. 中国基层医药, 2019, 26(11): 1384-1387.
- [18] 朱义红, 余正明. 急性缺血性脑血管病患者血清 IL-1、TNF- α 和 sVCAM-1 动态变化及临床意义 [J]. 海南医学, 2003, 18(6): 46-47.
- [19] 陈彦如, 罗海彦. 血栓弹力图与急性脑梗死后出血性转化的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(8): 1040-1042.

[责任编辑 金玉洁]