

• 临床研究 •

消瘀康胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究

王超¹, 丁俊杰², 周明镨³, 涂小峰⁴

1. 郑州市紧急医疗救援中心, 河南 郑州 450016

2. 郑州人民医院 急诊科, 河南 郑州 450003

3. 郑州大学第二附属医院 重症医学科, 河南 郑州 450014

4. 郑州市第七人民医院 急诊科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 观察消瘀康胶囊联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 7 月—2021 年 3 月郑州市人民医院接收的 90 例急性脑梗死患者, 根据信封抽签法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液, 30 mg 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中, 0.5 h 内滴注结束, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服消瘀康胶囊, 3~4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。观察两组临床疗效, 对比两组治疗前后的美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS) 评分以及血清炎症因子和氧化应激指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (95.56%) 比对照组的总有效率 (75.56%) 高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NIHSS 评分较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组的 TNF- α 、IL-1 β 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清过氧化物歧化酶 (SOD) 水平升高, 丙二醛 (MDA) 水平下降 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 SOD 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 消瘀康胶囊联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死具有较好的疗效, 可减轻神经功能损伤, 控制炎症反应, 减轻机体氧化应激。

关键词: 消瘀康胶囊; 依达拉奉注射液; 急性脑梗死; NIHSS 评分; 炎症因子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; 氧化应激指标; 丙二醛; 过氧化物歧化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)03-0508-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.009

Clinical study on Xiaoyukang Capsules combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction

WANG Chao¹, DING Jun-jie², ZHOU Ming-kai³, TU Xiao-feng⁴

1. Zhengzhou Emergency Medical Rescue Center, Zhengzhou 450016, China

2. Department of Emergency, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China

3. Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

4. Department of Emergency, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of Xiaoyukang Capsules combined with Edaravone Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (90 cases) with acute cerebral infarction in People's Hospital of Zhengzhou from July 2019 to March 2021 were divided into control and treatment groups according to the envelope lottery method, and each group had 45 cases. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg added into 0.9% sodium chloride solution, end of infusion within half an hour, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Xiaoyukang Capsules on the basis of the control group, 3—4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores and serum inflammatory factors and oxidative stress indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total efficacies of the treatment group (95.56%) was higher than that of the control group

收稿日期: 2021-12-25

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200737)

作者简介: 王超, 男, 本科, 研究方向为急诊内科。E-mail: 13937167924@163.com

(75.56%) ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of two groups were lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the NIHSS score of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α and IL-1 β in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of TNF- α and IL-1 β in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of SOD in two groups were increased, but the serum level of MDA in two groups were decreased ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of SOD in the treatment group was higher than that in the control group, but the serum level of MDA in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoyukang Capsules combined with Edaravone Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can reduce nerve function injury, control inflammatory reaction, and reduce oxidative stress.

Key words: Xiaoyukang Capsules; Edaravone Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; inflammatory factor; TNF- α ; IL-1 β ; oxidative stress index; MDA; SOD

急性脑梗死是指各种原因引起的脑部血液供应障碍,使局部脑组织缺血、缺氧性坏死,因此保护这些可逆性脑组织损伤是临床治疗急性脑梗死的关键^[1]。研究证实,脑组织缺血、缺氧所致水肿、组织损伤机制与氧自由基的大量产生密切相关,故而清除自由基的脑保护治疗显得尤为重要^[2-3]。依达拉奉是目前最常用的自由基清除剂之一,可有效抑制脂质过氧化,抑制迟发性神经细胞死亡,达到神经保护作用的目的^[4]。急性脑梗死为多因素作用所致的疾病,单用一种药物治疗难以达到理想的治疗效果。消痰康胶囊具有消肿止痛、活血化淤的功效,常用于脑血管疾病的治疗^[5]。本研究以急性脑梗死为观察对象,探讨消痰康胶囊联合依达拉奉注射液治疗的应用价值。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选择2019年7月—2021年3月郑州人民医院接收的90例急性脑梗死患者。其中男性51例,女性39例;年龄44~73岁,平均年龄(62.74 ± 2.84)岁;体质指数 $21.00 \sim 32.00 \text{ kg/m}^2$,平均体质指数(25.48 ± 1.24) kg/m^2 ;发病至入院时间4~15 h,平均(8.37 ± 1.14)h。

纳入标准:(1)符合急性脑梗死的诊断标准^[6];(2)经影像学如电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等证实;(3)初次发病;(4)均签订知情同意书。

排除标准:(1)严重肝肾功能不全或心功能不全而病情危重者;(2)对本研究用药存在过敏者;(3)有明显的精神行为异常或认知功能障碍者;(4)既往有脑出血、房颤病史;(5)处于昏迷状态者;(6)既往有脑部外伤史或脑部手术史者。

1.2 分组和治疗方法

根据信封抽签法将所有患者分为对照组和治疗

组,每组各45例。对照组男性25例,女性20例;年龄46~73岁,平均年龄(62.51 ± 3.06)岁;体质指数 $21 \sim 30 \text{ kg/m}^2$,平均(25.62 ± 1.49) kg/m^2 ;发病至入院时间5~13 h,平均(8.27 ± 0.94)h。治疗组男性26例,女性19例;年龄44~72岁,平均年龄(62.97 ± 3.82)岁,体质指数 $22 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均体质指数(25.34 ± 1.36) kg/m^2 ;发病至入院时间4~15 h,平均(8.46 ± 1.08)h。两组患者的一般资料对比无差异,具有临床可比性。

两组患者入院后均积极治疗原发病,吸氧维持呼吸道通畅,并控制血压、血糖,降颅压、抗感染、维持水电解质紊乱等常规基础治疗。对照组静脉滴注依达拉奉注射液(南京优科制药有限公司生产,规格5 mL:10 mg,产品批号20190415、20200516),30 mg溶于0.9%氯化钠溶液100 mL中,0.5 h内滴注结束,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服消痰康胶囊(青海益欣药业有限责任公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号20190327、20200618),3~4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.3 临床疗效判定指标^[7]

参考美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)制定,根据治疗前后NIHSS增减情况判定疗效。基本痊愈:NIHSS减分率为91%~100%。显著进步:NIHSS减分率为46%~90%。进步:NIHSS减分率为18%~45%。无变化:NIHSS减分率<17%。

$\text{NIHSS 减分率} = (\text{治疗前 NIHSS 评分} - \text{治疗后 NIHSS 评分}) / \text{治疗前 NIHSS 评分}$

$\text{总有效率} = (\text{基本痊愈例数} + \text{显著进步例数} + \text{进步例数}) / \text{总例数}$

1.4 观察指标

1.4.1 NIHSS 评分 治疗前后采用 NIHSS 评分评价所有患者神经功能缺损情况。NIHSS 评分为0~42分,分数与神经缺损程度呈正比^[7]。

1.4.2 炎症因子和氧化应激指标 治疗前后取患者静脉血 4 mL, 室温下静置 30~40 min, 3 700 r/min 离心 13 min, 离心半径为 8 cm, 分离血清, 编号保存于低温冰箱中待检测。采用酶联免疫法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平, 采用 Misra Hp 光化学扩增法检测血清过氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 采用硫代巴比妥酸比色法测定丙二醛 (MDA) 水平, 所用的试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, 严格按说明进行操作。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗期间不良反应如肝功能异

常、皮疹、胃肠道不适等发生情况。

1.6 统计学方法

将所得数据建立数据库, 采用 SPSS 21.0 统计分析软件进行计算, SOD、NIHSS 评分、TNF- α 、IL-1 β 等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 采用 t 检验, 疗效、不良反应率等计数资料以率的形式表示, 采用 χ^2 检验。所有的假设检验均采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (95.56%) 比对照组的总有效率 (75.56%) 高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	45	7	19	8	11	75.56
治疗	45	11	26	6	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	NIHSS 评分
对照	治疗前	14.26 $\pm$ 2.21
	治疗后	7.04 $\pm$ 1.19*
治疗	治疗前	14.31 $\pm$ 2.37
	治疗后	4.08 $\pm$ 1.27*▲

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

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组的 TNF- α 、IL-1 β 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清氧化应激指标水平比较

治疗后, 两组患者血清 SOD 水平升高, MDA 水平下降 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患者的 SOD 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on serum levels of TNF- α and IL-1 β between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	TNF- α /(pg mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg mL ⁻¹)
对照	治疗前	68.09 $\pm$ 6.37	58.10 $\pm$ 6.77
	治疗后	32.59 $\pm$ 5.92*	25.96 $\pm$ 5.39*
治疗	治疗前	68.63 $\pm$ 7.87	57.92 $\pm$ 7.64
	治疗后	21.24 $\pm$ 4.19*▲	14.38 $\pm$ 4.17*▲

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 两组血清 SOD、MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 4 Comparison on the serum levels of SOD and MDA between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	SOD/(U mL ⁻¹)	MDA/(U mL ⁻¹)
对照	治疗前	67.06 $\pm$ 6.92	12.32 $\pm$ 2.24
	治疗后	90.11 $\pm$ 9.26*	6.12 $\pm$ 1.40*
治疗	治疗前	67.42 $\pm$ 6.73	12.51 $\pm$ 3.08
	治疗后	102.17 $\pm$ 10.25*▲	4.08 $\pm$ 0.94*▲

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

2.5 两组不良反应比较

两组患者均有不良反应发生, 但症状轻微, 未

影响治疗进度,于1~2 d自行消失,组间不良反应发生率比较无显著差异,见表5。

表5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能异常/例	皮疹/例	胃肠道不适/例	发生率/%
对照	45	2	1	1	8.89
治疗	45	2	2	1	11.11

3 讨论

急性脑梗死患者的病灶由两部分组成,一部分为缺血中心区,此区域脑组织损伤不可逆;另一部分为缺血中心区周围的缺血半暗带,此区域由于侧枝循环的存在,仍可获得部分血液供给,脑组织损伤具有可逆性^[8]。神经细胞凋亡是一个极其复杂的病理过程,始动环节是氧化磷酸的抑制,钠泵抑制,细胞内钠增加、钾减少,产生一系列生化反应,如钙过量内流、兴奋性神经介质释放、自由基反应等^[9]。从此病理过程也可以看出,自由基损伤参与机体的脑缺血再灌注损伤,自由基的大量形成和脂质氧化的增加均可进一步引起神经细胞死亡^[10]。除此之外,炎症反应也可加重神经组织损伤,急性脑梗死患者发病时大量的白细胞聚集,阻塞微血管,同时白细胞还可进入内皮组织,使局灶区组织受损^[11]。

神经保护剂可通过阻断氧化应激、炎症反应的发生促进神经功能恢复。依达拉奉是目前临床应用于急性脑梗死治疗较为常见的自由基清除剂,具有相对分子质量小、亲脂性强、血脑屏障透过率高等诸多特点^[4]。以往的研究证实,依达拉奉具有多种药理作用:可拮抗活化的小胶质细胞诱导的神经毒性^[12],可通过抑制低密度脂蛋白的氧化,提高内皮型一氧化氮合成酶水平^[13]。刘德浪等^[14]的临床报道也证实,依达拉奉治疗急性脑梗死可有效减轻氧化应激,保护患者神经功能。也有不少研究证实,在依达拉奉治疗急性脑梗死的基础上联合其他药物有利于患者尽早恢复,因此选用两药联合较合理^[15-16]。消癍康胶囊是中药制剂,主要组分为当归、红花、川芎、桃仁等,方中桃仁、红花祛瘀止痛、活血通络,当归补血和血,川芎防止逐瘀耗血伤正,共奏活血化瘀之效^[5]。本研究结果显示,治疗后治疗组NIHSS评分低于对照组,总有效率高于对照组,可见消癍康胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死可减轻神经功能损伤,获得较好的临床疗效。

TNF- α 是全身炎症反应的始动因子,可直接导致血管通透性增加,循环阻力降低,血管内皮功能减退。以往的研究发现^[17],TNF- α 在急性脑梗死发病早期即呈现水平升高趋势,且与神经功能缺损情况呈正比。IL-1 β 是一种前炎症细胞因子,可诱导和促进脑缺血后炎症介质的损伤作用,引起神经元损伤^[18]。急性脑梗死发病过程中,梗死区域的炎症细胞被激活,IL-1 β 大量表达,与其他炎症产物共同参与脑损伤过程。MDA是膜脂过氧化最重要的产物之一,可有效评估机体氧自由基的含量;SOD是机体内天然存在的超氧自由基清除因子,其水平的高低反映了机体清除氧自由基的能力^[19]。因此,在急性脑梗死的治疗过程中,控制机体氧化应激、炎症反应扩大化也是治疗此类患者的主要作用靶点之一。研究结果显示,消癍康胶囊联合依达拉奉治疗可有效控制炎症反应,减轻机体氧化应激。药理实验结果也显示,消癍康胶囊具有抗氧化、抑制血小板聚集、抗炎止痛、促进血管内皮功能恢复等作用^[20]。两组不良反应发生率比较无统计学差异,可见消癍康胶囊联合依达拉奉治疗较安全可靠。

综上所述,消癍康胶囊联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死具有较好的疗效,可减轻神经功能损伤,控制炎症反应,减轻机体氧化应激。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 江思德,唐明山,肖静,等.脑梗死急性期治疗临床研究进展[J].医学综述,2016,22(8):1513-1515.
- [2] 张锦,张允岭,娄金丽,等.从急性多发性脑梗死大鼠海马缺血损伤探讨毒损脑络机制[J].天津中医药,2006,23(4):316-319.
- [3] 郭安利,付昌碧,杨晓晴,等.急性脑梗死患者肺部感染对氧化应激与炎症应激的影响[J].昆明医科大学学报,2019,40(12):97-102.
- [4] 刘璐,王旭生.灯银脑通胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(5):906-910.
- [5] 王馨艺,李静,李雪,等.消癍康胶囊对急性脑梗死患者血清MPO、CRP、ESR水平及临床疗效的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(5):929-931.
- [6] 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2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,

- 1996, 29(6): 381-383.
- [8] 马菡, 李晶. 基于 Notch 信号通路对脑梗死的保护机制研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(3): 396-401.
- [9] 薛芳, 王娟, 彭立威, 等. 缺血性脑梗死再灌注损伤的作用机制的研究进展 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1): 133-136.
- [10] 张斯萌, 王文, 黄丹, 等. 急性脑卒中患者血清氧化应激指标测定及临床意义 [J]. 微循环学杂志, 2012, 22(4): 42-43.
- [11] 董大伟, 袁定新, 王建民, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死发病机制的特征及远期预后 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2013, 34(6): 640-645.
- [12] 龙亮, 何劲松, 雷勇前, 等. 基于血管新生与神经发生探讨依达拉奉对缺血性脑卒中大鼠的作用与机制 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(3): 300-305.
- [13] 王芳, 王瑶, 赵兵. 依达拉奉基于 Wnt/ β -catenin 信号通路对急性脑卒中大鼠神经元增殖的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(7): 406-411.
- [14] 刘德浪, 顾勇, 刘卫花. 依达拉奉佐治急性脑梗死并脑微出血对患者神经功能及氧化应激指标的影响 [J]. 中国药业, 2020, 29(14): 44-46.
- [15] 杨东娜, 张涤, 于佳佳. 丁苯酞注射液联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者细胞因子、血管内皮功能和氧化应激的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3): 477-480.
- [16] 杨贤科, 钱浓, 彭先波, 等. 杏芍氯化钠注射液联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能、脑血流灌注及氧化应激水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(7): 1374-1378.
- [17] 郭艳侠, 国娟. CD4⁺CD28⁻T 细胞、TNF- α 、VCAM-1 在急性脑梗死中的意义及其与颈动脉斑块性质的相关性分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(1): 22-27.
- [18] 王强, 余丹, 梁霁, 等. 急性脑梗死患者血浆中 AIM2、IL-1 β 和 IL-18 的表达及意义 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2021, 46(2): 149-155.
- [19] 袁博博, 舒庆, 马冉冉, 等. 急性脑梗死患者 MDA、H₂O₂、SOD 和 ABTS 的表达及临床意义 [J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(2): 156-159.
- [20] 杜超楠, 杨明飞, 张强, 等. 消痰康胶囊对脑出血患者血肿吸收及预后的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(3): 275-278.

[责任编辑 解学星]