

脑安滴丸联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究

魏莹, 姚庆萍, 郭姝丽

天津中医药大学附属北辰区中医医院 (天津市北辰区中医医院) 脑病一科, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨脑安滴丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 4 月—2021 年 12 月天津中医药大学附属北辰区中医医院 (天津市北辰区中医医院) 收治的 86 例急性脑梗死患者, 所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组患者口服氯吡格雷片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑安滴丸, 20 粒/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、斑块面积、血流动力学、血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.35%, 明显高于对照组的总有效率 81.40%, 组间比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 NIHSS 评分、斑块面积均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 NIHSS 评分、斑块面积均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的搏动指数、阻力指数低于治疗前, 平均血流速度高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组搏动指数、阻力指数低于对照组, 平均血流速度高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清白细胞介素-6 (IL-6)、内皮素-1 (ET-1)、血管紧张素 II (ANG II) 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的血清 IL-6、ET-1、Ang II 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 脑安滴丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死的疗效确切, 可降低斑块面积, 减轻神经功能缺损, 改善血流动力学和血管内皮功能, 且安全性良好。

关键词: 脑安滴丸; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性脑梗死; NIHSS 评分; 斑块面积; 搏动指数; 白细胞介素-6; 内皮素-1

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2007-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.017

Clinical study on Naoan Dropping Pills combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction

WEI Ying, YAO Qing-ping, GUO Shu-li

Department of Encephalopathy, Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (Tianjin Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital), Tianjin 300400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Naoan Dropping Pills combined with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (86 cases) with acute cerebral infarction in Tianjin Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2020 to December 2021 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Naoan Dripping Pills on the basis of the control group, 20 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the NIHSS scores, plaque area, hemodynamics indexes, and serum indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.35%, which was significantly higher than that of the control group 81.40% ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores and plaque area were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the NIHSS scores and plaque area in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pulsatility index and resistance index of two groups were lower than those before treatment, but the average blood flow velocity was higher than that before treatment ($P < 0.05$). The pulsatility index and resistance index of the treatment group were lower than those of the control group, but the average blood flow velocity was higher than that of the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, ET-1, and Ang II in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of IL-6, ET-1, and Ang II in the treatment group

收稿日期: 2022-03-21

基金项目: 天津市北辰区科技发展计划项目 (2015-SHGY-23)

作者简介: 魏莹 (1981—), 女, 天津人, 主治医师, 硕士, 研究方向为中西医结合治疗脑血管病、帕金森病。E-mail: weiying810910@yeah.net

were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoan Dripping Pills combined with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets has clinical efficacy in treatment of acute cerebral infarction, can reduce plaque area, alleviate nerve function defect, and improve vascular endothelial function and hemodynamics with good safety.

Key words: Naoan Dropping Pills; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute cerebral infarction; NIHSS score; plaque area; pulsatility index; IL-6; ET-1

急性脑梗死是指脑部供血动脉狭窄或闭塞,造成脑供血不足,引起脑组织缺血缺氧性坏死的临床综合征,具有较高的病死率、致残率,给患者的生命健康造成严重影响^[1]。目前临床治疗急性脑梗死以对症治疗为主,包括溶栓、抗凝、抗血小板聚集、神经功能保护等^[2]。氯吡格雷属于抗血小板聚集药物,能选择性地与血小板受体结合,抑制腺苷二磷酸(ADP)介导的糖蛋白活化,从而有效抑制血小板聚集,临床常用于急性脑梗死的治疗^[3]。脑安滴丸由人参、红花,当归,川芎等组成,能活血化瘀、通络益气,可用于脑梗死的治疗^[4]。本研究选取天津中医药大学附属北辰区中医医院(天津市北辰区中医医院)收治的 86 例急性脑梗死患者,在硫酸氢氯吡格雷片治疗的基础上联合脑安滴丸治疗,取得了理想的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 4 月—2021 年 12 月天津中医药大学附属北辰区中医医院(天津市北辰区中医医院)收治的 86 例急性脑梗死患者。其中男性 53 例,女性 33 例;年龄 51~79 岁,平均 (60.21 ± 6.83) 岁;病程 8~24 h,平均 (14.08 ± 3.39) h;病变位置分为脑叶 22 例、小脑 15 例、基底 49 例。

纳入标准:(1)患者经 CT 扫描检查确诊为急性脑梗死^[5];(2)生命体征平稳;(3)患者均签订知情同意书。

排除标准:(1)短暂性脑缺血、脑肿瘤、脑出血等其他病变;(2)既往脑梗死急性发作史;(3)对脑安滴丸、氯吡格雷过敏;(4)身体主要器官组织严重病变;(5)自身内分泌系统、免疫系统病变;(6)合并药物禁忌症;(7)其他因素引起的血管内皮损伤。

1.2 药物

脑安滴丸由安徽雷允上药业有限公司生产,规格 50 mg/粒,批号 20200301、20201208、20210516。硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格 75 mg/片,批号 20200317、20201117、20210420。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 43 例。对照组中男性 28 例,女性 15 例;年龄 52~78 岁,平均 (60.09 ± 6.71) 岁;病程 9~24 h,平均 (14.03 ± 3.48) h;病变位置分为脑叶 10 例、小脑 8 例、基底 25 例。治疗组中男性 25 例,女性 18 例;年龄 51~79 岁,平均 (60.32 ± 6.92) 岁;病程 8~24 h,平均 (14.21 ± 3.30) h;病变位置分为脑叶 12 例、小脑 7 例、基底 24 例。两组患者的一般资料无明显差异,具有临床可比性。

对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑安滴丸,20 粒/次,2 次/d。两组患者连续治疗 4 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者神经功能的变化,分值 0~42 分,分为意识、视野、语言、肢体、凝视等项目,神经功能越好则分值越低。按照脑梗死评分拟定标准,其中基本痊愈:与治疗前比较,治疗后 NIHSS 降低 91%~100%,且病残为 0;显著进步:与治疗前比较,治疗后 NIHSS 降低 46%~90%,且病残为 1~3;进步:与治疗前比较,治疗后 NIHSS 降低 18%~45%;无变化:与治疗前比较,治疗后 NIHSS 降低不足 18%。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 斑块面积 使用迈瑞 DC-7 型超声仪检查患者颈动脉血管,测量每个斑块的最长的径线,计算颈动脉粥样硬化斑块的斑块面积。

1.5.2 血流动力学 使用迈瑞 DC-7 型超声多普勒超声仪检测患者大脑中动脉的血流动力学指标,包括搏动指数、阻力指数、平均血流速度。由同组的具有 3 年以上检查经验的超声科医师将 2 MHz 探头置于大脑中动脉进行操作,探测深度 40~65 mm。

1.5.3 血清指标 于治疗前后,抽取患者晨起时的空腹静脉血 6 mL,在万泰生物 CARIS200 型酶标仪上采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素-6

(IL-6)、内皮素-1(ET-1)、血管紧张素 II (ANG II) 水平, 试剂盒均由万泰生物公司生产。

1.6 不良反应观察

比较两组患者治疗期间恶心、胃胀、消化道出血、腹痛、便秘的发生情况。

1.7 统计学处理

数据使用 SPSS 24.0 分析, 使用 χ^2 检验进行组间计数资料比较, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 使用独立 t 检验比较组间的计量资料, 使用配对 t 检验比较组内的计量资料。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 95.35%, 明显高于对照组的总有效率 81.40%, 组间比较差异具有显著性 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的 NIHSS 评分和斑块面积比较

治疗后, 两组的 NIHSS 评分、斑块面积均显著

降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 NIHSS 评分、斑块面积均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的血流动力学比较

治疗后, 两组的搏动指数、阻力指数低于治疗前, 平均血流速度高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组搏动指数、阻力指数低于对照组, 平均血流速度高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清指标比较

治疗后, 两组的血清 IL-6、ET-1、Ang II 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的血清 IL-6、ET-1、Ang II 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组患者的不良反应发生率组间比较无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates 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	43	14	12	9	8	81.40
治疗	43	18	15	8	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和斑块面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	斑块面积/cm ²
对照	43	治疗前	9.50 ± 2.25	0.79 ± 0.17
		治疗后	6.99 ± 1.84*	0.61 ± 0.14*
治疗	43	治疗前	9.73 ± 2.11	0.82 ± 0.15
		治疗后	5.61 ± 1.38*▲	0.50 ± 0.12*▲

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 两组搏动指数、阻力指数、平均血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pulsatile index, resistance index, and mean blood flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	搏动指数	阻力指数	平均血流速度/(cm·s ⁻¹)
对照	43	治疗前	1.17 ± 0.33	0.67 ± 0.16	69.24 ± 7.61
		治疗后	0.94 ± 0.27*	0.55 ± 0.13*	77.35 ± 8.90*
治疗	43	治疗前	1.25 ± 0.30	0.69 ± 0.15	68.10 ± 7.32
		治疗后	0.69 ± 0.21*▲	0.41 ± 0.12*▲	84.06 ± 9.85*▲

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 IL-6、ET-1、Ang II 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on IL-6, ET-1, and Ang II between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	Ang II/(pg·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	15.16±4.25	70.99±5.45	335.61±53.05
		治疗后	10.54±3.73*	67.03±5.31*	263.49±30.72*
治疗	43	治疗前	15.39±4.10	71.39±5.27	339.10±52.98
		治疗后	8.27±2.08*▲	62.86±4.10*▲	240.87±25.60*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	胃胀/例	消化道出血/例	腹痛/例	便秘/例	发生率/%
对照	43	1	2	1	0	1	11.63
治疗	43	2	1	1	2	1	16.28

3 讨论

急性脑梗死可发生于任何年龄段,多见于中老年人,发病通常无前驱症状,局部神经体征在数分钟或数小时内达到高峰,临床症状复杂,包括头痛、头晕、眩晕、恶心、呕吐等主观症状,以及面瘫、舌瘫、吞咽困难、假性延髓性麻痹等脑神经症状和肢体偏瘫等躯体症状^[7]。急性脑梗死的常见的危险因素包括高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、饮食不当、过量饮酒、精神压力等^[8]。急性脑梗死的发病机制与多种因素有关,包括炎症反应、兴奋性中毒、血流动力学改变、不稳定斑块脱落、血栓局灶性聚集等^[9]。

氯吡格雷能阻断血小板 GP II b/IIIa 受体的活性,使腺苷酸环化酶的活性恢复,发挥持久稳定抗血小板聚集作用,从而阻断血栓的形成,促使脑组织血流供应恢复^[10]。中医认为脑梗死的主要病因为气虚血瘀,与风、火、痰、瘀等关系密切,气为血之帅,气虚则无法推动血液运行,导致气滞血瘀,脑络阻滞,发为中风^[11]。脑安滴丸为中药制剂,具有活血祛瘀、通络补气的功效,临床常用于脑中风的治,增加脑组织血流灌注,降低血管阻力,改善血液循环^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,NIHSS 比对照组低,提示脑安滴丸联合氯吡格雷可提高急性脑梗死的临床疗效,有助于改善患者的神经功能。

颈动脉粥样硬化斑块增大可进一步加重脑组织供血不足,加剧脑组织缺血缺氧症状,还可引起脑动脉血流动力学改变,影响脑部血液循环^[13]。本研

究结果显示,治疗组的斑块面积比对照组低,血流动力学指标改善程度优于对照组,提示脑安滴丸联合氯吡格雷可进一步降低急性脑梗死粥样硬化斑块的面积,显著改善患者的血流动力学水平,对提高脑组织血液灌注量具有积极意义。

血管内皮细胞功能是影响动脉粥样硬化形成的重要原因,血管内皮细胞受到损伤后,可促进外源性凝血进程,加快血栓形成,在多种诱因下可导致粥样硬化斑块脱落,发生脑梗死^[14]。ET-1 是一种强效缩血管物质,在血管紧张素、儿茶酚氨的刺激下,可促使 ET-1 的释放,进一步加重脑组织缺血缺氧症状^[15]。Ang II 是一种重要的缩血管物质,不仅能引起血管收缩,还能刺激血管平滑肌增生、肥厚,造成血管结构改变,还能增加血小板凝聚力,促进血栓形成,在脑梗死患者机体中呈高表达^[16]。IL-6 是一种重要的炎症因子,能参与血小板病理改变,可促进 B 细胞、T 细胞等炎症细胞的增殖,促进细胞分泌黏附分子的分泌,加剧炎症反应,造成脑组织炎症损伤^[17]。本研究结果显示,治疗组血清 IL-6、ET-1、Ang II 水平低于对照组,提示脑安滴丸联合氯吡格雷可有效改善急性脑梗死患者的血管内皮功能,降低炎症反应,此可能是其发挥临床疗效的作用机制。

综上所述,脑安滴丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死的疗效确切,可降低斑块面积,减轻神经功能缺损,改善血流动力学和血管内皮功能,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蒋高民, 赵绘萍, 马永金, 等. 老年人急性脑梗塞影像学及临床特点分析 [J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(17): 7.
- [2] 孙小莉. 急性脑梗死药物治疗进展 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(35): 8582-8583.
- [3] 王琴, 孔伟丽, 吕康, 等. 氯吡格雷联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的效果及对抗氧化能力的影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(4): 39-43.
- [4] 赵建军. 脑安滴丸治疗缺血性中风气虚血瘀证的临床研究 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(z1): 71-73.
- [5] 中医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] 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.
- [7] 赵申, 侯梅. 脑梗死患者发生出血性转化前的临床症状及影响因素探讨 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(13): 36-37.
- [8] 史景卫. 148 例急性脑梗死危险因素临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(9): 44-45.
- [9] 王佳楠, 张雄伟, 王翠玉, 等. 急性双侧脑梗死的病因分型及发病机制分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8): 826-829.
- [10] 石韵宜, 丁少波, 韩伟超. 氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1590-1596.
- [11] 刘忠琴, 马生存. 急性脑梗死气虚血瘀证中西医结合治疗优势与对策 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(20): 227-228.
- [12] 刘丽, 陶彦谷. 脑安滴丸治疗 75 例气虚血瘀证脑梗死临床观察 [J]. 新中医, 2010, 42(10): 16-17.
- [13] 刘子凡, 许治强, 匡永锋, 等. 前循环脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块分布及血流动力学改变 [J]. 山西医药杂志, 2004, 33(6): 462-464.
- [14] 刘培强, 王国伟, 郇琴, 等. 脑梗死急性期和恢复期血管内皮细胞和纤溶功能的变化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(4): 471-472.
- [15] 段新旺, 黄亮, 李辉华. 急性脑梗死患者血糖、肌酐、尿素氮及血清 ET-1 水平的研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(10): 1089-1091.
- [16] 陈孝伟, 刘颖, 朱晓曦, 等. 急性脑梗死患者 Ang II 及免疫指标 IL-6、IgG、C3 的变化研究 [J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(4): 352-353.
- [17] 杨发满. 老年脑梗死患者血栓调节蛋白及 IL-6 水平 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4573-4574.

责任编辑 解学星]