血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平治疗急性脑梗死的临床研究

马彦彪¹,陈桂卿^{1*},倪中华² 1. 内蒙古林业总医院 临床药剂部,内蒙古 呼伦贝尔 022150

2. 内蒙古林业总医院 神经内科, 内蒙古 呼伦贝尔 022150

摘 要:目的 探讨血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月在内蒙古林业总医院进行治疗的 200 例急性脑梗死患者为研究对象,将所有患者随机分为对照组(102 例)和治疗组(98 例)。对照组患者静脉滴注尼莫地平注射液,12 mg 加入 5%葡萄糖注射液 500 mL 中,1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基 础上口服血栓心脉宁胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗15d。观察两组患者的临床疗效,比较两组的美国国立卫 生研究院卒中量表评分 (NIHSS)、中国卒中量表评分 (CSS)、Barthel 指数评估量表评分 (BI)、血液流变学指标、中枢神 经特异蛋白(s1006)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)、血栓前体蛋白(TpP)、血管内皮生长因子(VEGF)、C反应 蛋白(CRP)和一氧化氮(NO)水平。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.43%、96.94%,两组总有效率 比较差异具有统计学意义(P<0.05)。治疗后,两组患者 NIHSS、CSS 评分均显著降低,BI 评分显著升高,同组治疗前后 比较差异具有统计学意义(P<0.05);且治疗后,治疗组相关评分明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义(P<0.05)。 治疗后,两组低切全血黏度、高切全血黏度、血浆黏度均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P<0.05);且 治疗后,治疗组血液流变学指标水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义(P<0.05)。治疗后,两组 s100β、 VE-cadherin 和 TpP 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P<0.05);且治疗后,治疗组上述指标明显 低于对照组,两组比较差异具有统计学意义(P<0.05)。治疗后,两组血清 VEGF、NO 水平均显著升高,CRP 显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P<0.05);且治疗后,治疗组VEGF、NO水平明显高于对照组,而CRP水平低于 对照组,两组比较差异具有统计学意义(P<0.05)。结论 血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平注射液治疗急性脑梗死具有较好的 临床疗效,可促进患者神经功能恢复,改善血液流变学指标,降低炎性水平,具有一定的临床推广应用价值。 关键词:血栓心脉宁胶囊;尼莫地平注射液;急性脑梗死;中枢神经特异蛋白;血管内皮细胞钙黏蛋白 中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2019)04-0970 - 05 DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.018

Clinical study on Xueshuan Xinmaining Capsules combined with nimodipine in treatment of acute cerebral infarction

MA Yan-biao¹, CHEN Gui-qing¹, NI Zhong-hua²

1. Department of Clinical Pharmacy, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulunbuir 022150, China

2. Department of Neurology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulunbuir 022150, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xueshuan Xinmaining Capsules combined with Nimodipine Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (200 cases) with acute cerebral infarction in Inner Mongolia Forestry General Hospital from January 2016 to December 2018 were randomly divided into control (102 cases) and treatment (98 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Nimodipine Injection, 12 mg added into 5% Glucose Injection 500 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xueshuan Xinmaining Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS scores, CSS scores, BI, hemorheological indexes, and the levels of s100 β , VE-cadherin, TpP, VEGF, CRP and NO in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were significantly

收稿日期: 2019-01-14

作者简介: 马彦彪(1972—), 男, 内蒙古丰镇人, 副主任药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: zh5159@126.com *通信作者 陈桂卿, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学。

decreased, but BI were significantly increased, and there were differences in the same group (P < 0.05). And the scores in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups (P < 0.05). After treatment, the whole blood viscosity of low-shear, high- shear, and plasma in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group (P < 0.05). And hemorheological indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups (P < 0.05). After treatment, the levels of s100 β , VE-cadherin, and TpP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group (P < 0.05). And those indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups (P < 0.05). After treatment, VEGF and NO levels in two groups were significantly increased, but CRP levels were significantly decreased, and there were differences in the same group (P < 0.05). And the VEGF and NO levels in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group, but CRP levels were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups (P < 0.05). **Conclusion** Xueshuan Xinmaining Capsules combined with Nimodipine Injection has good clinical efficacy in treatment of acute cerebral infarction, can promote the recovery of nerve function, improve the hemorheological indexes, and reduce inflammatory level, which has a certain clinical application value.

Key words: Xueshuan Xinmaining Capsules; Nimodipine Injection; acute cerebral infarction; s100β; VE-cadherin

作为临床上一种常见神经内科疾病,急性脑梗 死是由于多种因素造成脑血管发生堵塞,而引起脑 组织出现缺氧、缺血症,进一步导致神经功能的受 损^[1]。急性脑梗死病情复杂多变,患者多会出现肌 力逐渐下降、言语吐词不清,其至会发生意识障碍 等,病情严重时会对其生命造成威胁。目前临床上 主要治疗原则为防治血栓进展,减少梗死范围,改 善脑组织血流灌注,进而缓解脑组织、神经功能损 伤程度,其中药物治疗对急性脑梗死具有重要的临 床意义^[2-3]。血栓心脉宁胶囊为理血剂,主攻血淤、 益气活血,具有消除内阻、扩张血管、改善血液循 环、溶解血栓、畅通血行的作用^[4]。尼莫地平可提 高脑组织对缺血、缺氧的耐受能力,改善病灶周围 缺血半暗带脑组织的代谢功能^[5]。本研究选取内蒙 古林业总医院治疗的 200 例急性脑梗死患者为研究 对象,探讨血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平注射液的 临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月在内蒙古林业 总医院进行治疗的急性脑梗死患者 200 例为研究对 象。其中男 102 例,女 98 例;年龄 40~82 岁,平 均(60.12±5.31)岁;NHISS 评分 9~15 分,平均 (13.52±3.31)分;发病至入院时间 6~15.3 h,平 均(9.53±2.09)h;合并症中高脂血症 42 例,糖尿 病 75 例,为高血压 83 例。

入选标准:所有患者疾病均符合急性脑梗死诊断标准^[6];患者病情通过颅脑 MRI 或 CT 诊断确认; 所有患者发病至医院诊治时间不超过 2 d。 排除标准:脑出血患者或同时出现低密度改变 患者;对本研究药物出现过敏反应患者;自身存在 过敏体质患者;伴有肾、肝或造血系统功能异常。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组(102 例)和治疗 组(98 例)。对照组男性 52 例,女性 50 例;年龄 41~82 岁,平均(60.46±4.56)岁;NHISS 评分 10~15 分,平均(13.87±3.52)分;发病至入院时 间 6.5~15.3 h,平均(9.61±2.36)h;合并症中高 脂血症 22 例,糖尿病 38 例,为高血压 42 例。治疗 组男性 50 例,女性 48 例;年龄 40~80 岁,平均年 龄(59.98±5.876)岁;NHISS 评分 9~14 分,平 均(13.47±3.48)分;发病至入院时间 6.0~14.0 h, 平均(9.45±2.11)h;合并症中高脂血症 20 例,糖 尿病 37 例,为高血压 41 例。两组患者一般资料比 较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用常规治疗,即抗血小板、抗凝、降血脂和改善颅脑循环等治疗。对于脑水肿、颅内压升高患者给予脱水降颅压治疗。对照组静脉滴注 尼莫地平注射液(亚宝药业集团股份有限公司生产,规格 20 mL:4 mg,产品批号 20150823、20170416、20180203),12 mg加入 5%葡萄糖注射液 500 mL中,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服血栓心脉宁胶囊(通化金恺威药业有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 20150811、20170819、20180201),4 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 15 d。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

基本治愈:患者功能缺损评分减少 90%~ 100%,病残程度为0级;显著进步:患者功能缺损 评分减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步: 患者功能缺损评分减少18%~45%;无变化:患者 功能缺损评分减少17%左右。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 相关评分比较 采用美国国立卫生研究院卒 中量表(NIHSS)评定患者神经功能缺损程度,分 值越低者,说明其神经功能缺损程度越轻^[7]。采用 中国卒中量表(CSS)评估脑部疾病,分值越高者, 说明其病情越严重^[8]。采用 Barthel 指数评估量表 (BI)评定患者日常生活能力,分值越高者,说明其 生活障碍越严重^[7]。

 1.4.2 血液流变学指标 抽取患者清晨空腹 5 mL 静脉血,同时不添加任何抗凝剂,混和均匀后,于
37 ℃环境下使用血流变测定仪于抽血后当天测定 高切全血黏度、低切全血黏度、血浆黏度。

1.4.3 血清 s100β、VE-cadherin 和 TpP 水平 抽取 患者 3 mL 空腹静脉血,置于抗凝管中并进行离心 处理,采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测中枢神经 特 异 蛋 白 (s100β)、血 管 内 皮 细 胞 钙 黏 蛋 白 (VE-cadherin)、血栓前体蛋白(TpP)水平,操作 严格按照试剂盒操作说明进行。

1.4.4 血清 VEGF、CRP、NO 指标 抽取患者 3 mL 空腹静脉血,置于抗凝管中,进行离心处理后,采 用双抗夹心酶联免疫吸附法测定血管内皮生长因子 (VEGF) 水平,采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP)水平,采用硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)

水平,操作严格按照试剂盒操作说明进行。

1.5 不良反应观察

治疗过程中,观察两组患者不良反应发生情况, 主要包括并发心绞痛、上消化道出血、胸闷、恶心 呕吐、头痛发热、心慌等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t检验; χ^2 检验分析计数资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本治愈 35 例,显著进步 33 例,进步 12 例,总有效率为 78.43%;治疗组基本 治愈 41 例,显著进步 39 例,进步 15 例,总有效率 为 96.94%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05),见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后,两组 NIHSS、CSS 评分显著降低,BI 评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学 意义(P<0.05);且治疗后,治疗组 NIHSS、CSS 评分明显低于对照组,BI 评分明显高于对照组,两 组比较差异具有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组低切全血黏度、高切全血黏度、 血浆黏度均显著降低,同组治疗前后比较差异具有 统计学意义(P<0.05);且治疗后,治疗组血液流 变学指标水平明显低于对照组,两组比较差异具有 统计学意义(P<0.05),见表 3。

Table 1Comparison on clinical efficacies between two groups						
组别	<i>n</i> /例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	102	35	33	12	22	78.43
治疗	98	41	39	15	3	96.94*

表 1 两组临床疗效比较

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

表 2 两组相关评分比较 $(x \pm s)$

Table 2	Comparison on related scores between two groups	$(\overline{x} \pm s)$

		•		υ ι (,	
组别	<i>n</i> /例	观察时间	NIHSS 评分	CSS 评分	BI 评分
对照	102	治疗前	13.87±3.52	36.65 ± 3.54	26.87±3.54
		治疗后	$6.59 \pm 1.97^*$	$30.09 \pm 3.59^*$	$70.87 \pm 6.21^*$
治疗	98	治疗前	13.47 ± 3.48	36.36 ± 3.98	26.45 ± 3.14
		治疗后	4.54±1.54*▲	25.65±3.68*▲	81.68±6.98*▲

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; $^{\bullet}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学指标比较($x \pm s$)	
------------------	--	-------------	--

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\overline{x} \pm s$)

组别 n/4	10 / <i>F</i> T	低切全血黏度/(mPa·s)		高切全血黏度/(mPa·s)		血浆黏度/(mPa·s)	
	<i>n/</i> [/]]	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	102	12.12 ± 3.65	$10.12 \pm 2.11^*$	6.65 ± 1.17	$4.34 \pm 1.27^{*}$	2.23 ± 0.43	$1.86 \pm 0.38^{*}$
治疗	98	12.31 ± 3.12	7.54±2.17*▲	6.66 ± 1.28	$3.25 \pm 0.99^{*}$	2.21 ± 0.45	1.21±0.27*▲

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; $^{\bullet}P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 s100β、VE-cadherin 和 TpP 水平比较

治疗后,两组 s100β、VE-cadherin 和 TpP 水平 均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意 义(P<0.05);且治疗后,治疗组上述指标明显低 于对照组,两组比较差异具有统计学意义(P< 0.05),见表 4。

2.5 两组血清 VEGF、CRP、NO 水平比较

治疗后,两组患者血清 VEGF、NO 水平均显 著升高,CRP 水平显著降低,同组治疗前后比较差 异具有统计学意义(P<0.05);且治疗后,治疗组 VEGF、NO水平明显高于对照组,而CRP水平低 于对照组,两组比较差异具有统计学意义(P< 0.05),见表 5。

2.6 两组不良反应发生情况比较

治疗后,治疗组并发心绞痛、上消化道出血、 胸闷、恶心呕吐、头痛发热、心慌等不良反应发生 例数显著少于对照组,两组不良反应比较差异具有 统计学意义(P<0.05),见表 6。

	表 4	两组患者 s100β、VE-cadherin 和 TpP 水平比较(x±s)	
Table 4	Comparise	n on the levels of s100 β , VE-cadherin, and TpP between two groups ($\overline{x} \pm s$)	

组别	<i>n</i> /例	观察时间	s100 $\beta/(ng\cdot L^{-1})$	VE-cadherin/(mg· L^{-1})	$TpP/(mg \cdot L^{-1})$
对照	102	治疗前	293.86 ± 55.65	6.83 ± 0.63	14.62 ± 1.42
		治疗后	$214.15 \pm 30.97^*$	$4.15 \pm 0.74^*$	$7.76 \pm 1.74^*$
治疗	98	治疗前	289.43 ± 64.75	6.79 ± 0.56	14.57 ± 1.28
_		治疗后	168.09±33.65 ^{*▲}	3.09±0.67 ^{*▲}	4.54±0.75 ^{*▲}

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; $^{A}P < 0.05 vs$ control group after treatment

表 5 两组血清 VEGF、CRP、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$) Table 5 Comparison on the levels of VEGF, CRP, NO in serum between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n/</i> 例	观察时间	$VEGF/(pg \cdot mL^{-1})$	$CRP/(mg \cdot L^{-1})$	$NO/(\mu mol \cdot L^{-1})$
对照	102	治疗前	173.76 ± 23.98	12.53 ± 3.54	55.38±12.64
		治疗后	$186.64 \pm 21.76^*$	$9.27 \pm 2.12^*$	$66.48 \pm 11.68^{*}$
治疗	98	治疗前	172.54 ± 23.57	12.36 ± 3.25	56.43 ± 13.32
		治疗后	224.87±31.76 ^{*▲}	6.86±2.09 ^{*▲}	78.43±12.65 ^{*▲}

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; $^{\blacktriangle}P < 0.05$ vs control group after treatment

表6 两约	且不良反应比较	Ž
-------	---------	---

Table 6	Comparison	on adverse	reactions	between	two groups
---------	------------	------------	-----------	---------	------------

			-		-	-	
组别	<i>n</i> /例	并发心绞痛/例	上消化道出血/例	胸闷/例	恶心呕吐/例	头痛发热/例	心慌/例
对照	102	10	7	11	13	13	12
治疗	98	2^{*}	1*	2^*	4*	3*	2^*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

3 讨论

急性脑梗死主要是由于脑血管疾病而引起急性 闭塞并导致脑组织的缺氧、缺血,并进一步使脑组 织、神经组织发生损伤。针对该疾病,通常临床上 采取抗血小板聚集,及时溶栓、扩血管治疗,从而 减轻炎症反应,减轻脑组织、神经组织的损伤。本 研究中,治疗后治疗组总有效率显著高于对照组; 不良反应发生情况明显低于对照组。治疗组 CSS、 NIHSS 评分显著降低,而 BI 评分显著升高,提示 尼莫地平联合血栓心脉宁胶囊疗效显著,安全可靠, 具有显著改善神经功能的作用,并使患者病情好转, 日常生活能力提高。

s100β 蛋白是对神经起到营养作用的一种保护 因子。通常情况下,神经胶质细胞内可以分泌 s100β 并作用于神经胶质细胞、神经元,有利于神经生长 及其损伤后的再修复^[9]。TpP 是血栓蛋白直接前体, 与机体内血栓活动密切相关,当体内水平升高,表 明血栓形成危险增加^[10]。VE-cadherin 对于血管内皮 细胞极性调节及其功能、形态改变具有重要作用。 该细胞因子水平上升,则血管通透性增加,促进炎 症细胞的黏附作用,有利于动脉粥样硬化形成^[11]。 本研究中,治疗后治疗组 s100β、VE-cadherin 和 TpP 明显低于对照组 (*P*<0.05),提示血栓心脉宁胶囊 联合尼莫地平治疗急性脑梗死,可促进受损神经细 胞的修复,并降低血栓与动脉粥样硬化的形成。

VEGF 有利于血管的生长,并促进血管内皮细胞的分裂,同时也有利于侧支循环的开放和建立。 而作为血管内皮产生与分泌的主要物质之一,NO 与 VEGF 关系密切^[12]。一方面,NO 与 VEGF 促进 内皮迁移过程有关,可提高血管通透性。另一方面, NO 促进 VEGF 表达的上调。CRP 能够有效反映机 体炎症状态,CRP 水平与机体内炎症反应程度相 关。正常情况下,体内 CRP 水平较低,一旦组织发 生损伤,则其 CRP 水平明显升高^[13]。在本研究中, 治疗后治疗组 VEGF、NO 明显高于对照组,而 CRP 明显低于对照组 (*P*<0.05)。结果表明血栓心脉宁 胶囊联合尼莫地平能明显扩张血管,改善血管通透 性,抑制血栓形成,并降低机体炎性反应。

在动、静脉血管内,血液的流动、变形性状可 用血液流变性相关指标反映。而血液的流动、变形 性状也是维持血液正常流动的必要条件,保证有足 够血流量供应相应器官与组织,有利于机体保持正常的生理功能。相较于正常人血液流变学指标,急性脑梗死患者更高,血液状态表现为高凝聚,高黏度状态^[14]。在本研究中,治疗后治疗组低切全血黏度、高切全血黏度、血浆黏度显著低于照组(P<0.05)。提示血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平能显著降低患者血液黏度,促进机体血流动力学过程。

综上所述,血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平注射 液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可促进患 者神经功能恢复,改善血液流变学指标,降低炎性 水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张秋月. 急性脑梗死治疗的研究进展 [J]. 数理医药学 杂志, 2015, 28(5): 742-744.
- [2] 李 旭. 急性脑梗死疗效的研究进展 [J]. 心血管病防治知识, 2017(6): 136-138.
- [3] 何溢华. 浅谈急性脑梗死的药物治疗最新进展 [J]. 医 药前沿, 2014, 7(17): 201.
- [4] 王 冰,李 燕,汤秀敏. 血栓心脉宁胶囊治疗急性脑 梗塞疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(23): 11-12.
- [5] 王 巍. 尼莫地平治疗急性脑梗死 48 例临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(17): 88-89.
- [6] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管 疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 60-61.
- [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] 王拥军. 神经病学临床评定量表 [M]. 北京:中国友谊 出版公司, 2005: 265-267.
- [9] 袁雪松, 卞晓星. S100β 蛋白及其在颅脑损伤中的临床 作用 [J]. 临床外科杂志, 2007, 15(4): 274-276.
- [10] 陈凯骏, 胡钧培. 血栓前体蛋白(TpP)与血栓形成相关 性疾病的关系 [J]. 血栓与止血学, 2003, 9(4): 176-178.
- [11] 习艳兵. 急性脑梗塞患者血清 MCPG1、VE-cadherin 的 水平与神经功能、颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. 海南 医学院学报, 2017, 23(9): 1272-1275.
- [12] 张 琼, 张士胜, 王 玲. 一氧化氮与血管生成的研究 进展 [J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(3): 788-790.
- [13] 陈群蓉,曹建华,蔡朝民,等. 颅脑损伤患者 CRP 含量的动态变化及临床意义 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2008, 13(1): 23-24.
- [14] 陈立杰,金永华,梁庆成. 急性脑梗死患者凝血纤溶状态及血粘度检测的临床意义 [J]. 中国微循环, 2002, 6(1): 40-41.