

血栓通联合阿司匹林治疗老年急性脑梗死的临床研究

于永才, 吴世政, 侯 倩

青海省人民医院, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 观察血栓通联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床疗效及其安全性, 为指导临床合理用药提供理论参考。**方法** 选取 2011 年 12 月—2013 年 12 月青海省人民医院收治的急性脑梗死患者 68 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 34 例, 两组治疗期间均给予常规治疗, 对照组给予阿司匹林肠溶片 100 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉输注注射用血栓通(冻干) 500 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL, 1 次/d。两组均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 同时观察两组组织纤溶酶原激活物(t-PA)、血栓调节蛋白(TM)、组织纤溶酶原激活物抑制物(PAI)、D-二聚体(D-dimer)及血液流变学指标变化。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 94.12%、91.18%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 t-PA 水平较治疗前上升, TM、PAI、D-dimer 水平均较治疗前降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01)。治疗组经治疗后, t-PA、TM、PAI 的改善程度均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01)。治疗后, 两组各项血流动力学指标均有不同程度的降低, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01)。治疗后, 治疗组红细胞压积、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆高切黏度、纤维蛋白原均比对照组降低更加明显, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在常规治疗的基础上, 给予血栓通治疗急性脑梗死能显著改善患者的神经功能和血液流变学效应, 提高患者的生活质量, 且未见明显的不良反应, 值得临床推广应用。

关键词: 血栓通; 阿司匹林; 脑梗死; 神经功能; 血液流变学

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)07-0782-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.020

Clinical study on Xueshuantong combined with aspirin in treatment of senium acute cerebral infarction

YU Yong-cai, WU Shi-zheng, HOU Qian

Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of Xueshuantong combined with aspirin in treatment of acute cerebral infarction and to provide some knowledge for the rational use of drugs. **Methods** Acute cerebral infarction patients (68 cases) of Qinghai provincial people's Hospital from December 2011 to December 2013 were randomly divided into treatment and control groups, 34 cases in each group. The patients in both groups received conventional therapy. Patients in the control group were given aspirin enteric-coated metformin hydrochloride (100 mg/d). Patients in the treatment group were iv injected with Xueshuantong (lyophilization) 500 mg adding 0.9% Sodium Chloride Injection (250 mL) on the basis of the control group, once daily. All the patients were treated continuously for 14 d. The total clinical efficacy was observed, including the changes of t-PA, TM, PAI, D-dimer, and hemorheology in acute cerebral infarction patients. **Results** The total effective rates of treatment and control groups were 94.12% and 91.18%, respectively, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of t-PA was higher, TM, PAI, and D-dimer were lower compared with those before treatment in the two groups, and the differences was statically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$, 0.01). After treatment, the improvement degree of t-PA, TM, and PAI in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$, 0.01). After treatment, all the hemorrheology indexes in two groups were obviously lower, and the differences was statically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$, 0.01). After treatment, the blood hematocrit, high shear viscosity, low shear viscosity, plasma hyperviscosity and fibrinogen were lower than those in the control group. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapy of Xueshuantong for acute cerebral infarction on the basis of conventional treatment can significantly improve the neurological function and blood rheology effect, while can improve the life

收稿日期: 2014-03-06

作者简介: 于永才, 工作于青海省人民医院。

quality of patients without adverse reaction, which is worthy of clinical application. reaction, which is worthy of clinical application.

Key words: Xueshuantong; aspirin; cerebral infarction; neural function; hemorrheology

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指各种原因引起的脑局部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆性损害,导致脑组织缺血、缺氧性坏死,约占全部脑卒中的70%^[1]。老年人常见的类型是脑血栓形成及腔隙性脑梗死。脑血栓使脑动脉管腔狭窄或闭塞,导致其供血区的脑组织缺血、缺氧,而引起急性缺血性脑血管病^[2]。目前,脑梗死的治疗主要遵循增加脑血流量、抗血小板可抗凝治疗、脱水治疗、缺血性脑损伤的保护治疗、改善脑代谢治疗的原则^[3]。西医对急性脑梗死治疗方法虽多,但理想的药物很少,如溶栓、抗凝等方法均在治疗的同时容易出现出血等并发症。在应用化学药的同时从整体观念出发,以病理生理为依据,结合临床表现,准确应用中药辨证施治及中药制剂以提高疗效,是目前脑梗死急性期较好的治疗方法^[4]。青海省人民医院采用血栓通联合阿司匹林治疗老年急性脑梗死取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年12月—2013年12月就诊于青海省人民医院的急性脑梗死患者68例,其中男38例,女30例,年龄44~76岁,平均年龄(62.5±10.9)岁。所有患者均为发病3 d内的住院患者且均签署知情同意书。所有患者均符合1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的急性脑梗死的诊断标准^[5],且均经头颅CT或者MRI检查证实为脑梗死。符合《中风病诊断与疗效评定标准》^[6]的中风病诊断标准,证候符合中风病中经络瘀血阻络证。

排除标准:(1)短暂性脑缺血发作患者、其他原因(脑外伤、脑寄生虫病、脑肿瘤等)导致的脑卒中患者;(2)血液系统或免疫系统疾病;(3)合并有心、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病或合并脑出血患者者;(4)精神病或严重意识障碍患者;(5)年龄>80岁;(6)过敏体质,对使用药物有过敏者;(7)依从性差者;(8)妊娠期及哺乳期妇女。

1.2 药物、试剂和仪器

注射用血栓通(冻干)由广西梧州制药集团股份有限公司生产,规格250 mg/支,产品批号080304;阿司匹林肠溶片由德国拜耳公司生产,规

格100 mg/片,产品批号BTA7294。

血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)试剂盒由上海创祥生物科技有限公司和上海太阳生物技术有限公司分别提供,产品批号092451;血栓调节蛋白(TM)试剂盒源自上海贝特生物技术公司,产品批号103674;D-二聚体(D-dimer)试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供,产品批号082573。

酶标仪由美国Bio-rad公司生产;LBY—N6compact全自动血流变仪由北京普利生仪器有限公司生产;Aimenartnt Scout—II型半自动生化分析仪由意大利美纳里尼制药公司生产。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为治疗组(34例)和对照组(34例),治疗组男18例,女16例;年龄49~76岁,平均(58.5±9.7)岁;神经功能缺损程度:轻型19例,中型13例,重型2例;合并疾病:合并有高血压9例,糖尿病4例,慢性阻塞性肺疾病2例。对照组男20例,女14例;年龄44~72岁,平均(55.1±11.2)岁;神经功能缺损程度:轻型20例,中型12例,重型2例;合并疾病:合并有高血压8例,糖尿病4例,慢性阻塞性肺疾病1例。两组在年龄、性别、病程、神经功能缺损程度及合并疾病等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均采用基础治疗,包括卧床休息,低流量吸氧、维持呼吸功能和预防、控制感染,预防肺栓塞、下肢深静脉血栓形成;控制颅内高压和脑水肿,控制发热患者的体温;维持营养和水电解质平衡、处理并发症等;对照组给予阿司匹林肠溶片100 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉输注注射用血栓通(冻干)500 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 t-PA、TM、PAI、D-dimer检测 患者治疗前后于清晨空腹抽取静脉血10 mL,置于含有1/10体积0.109 mol/L枸橼酸钠抗凝液的EP管中,3 000 r/min离心10 min,吸取血浆储存于-80 ℃待测。以酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测t-PA、PAI-1活性,使用酶标仪于490 nm处测定吸光度(A)值,并从标准曲线查出t-PA、PAI-1水平。以固相酶联免

疫吸附法测定 TM 水平, 使用酶标仪于 450 nm 处测定 A 值, 并从标准曲线查出 TM 水平。酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测 D-dimer 水平, 使用酶标仪于 492 nm 处测定 A 值, 并从标准曲线查出 D-dimer 水平。各指标检测均按试剂盒说明书严格操作。

1.4.2 血液流变学指标检测 分别在治疗前后于清晨抽患者空腹静脉血 5 mL, 迅速注入 0.5 mL 肝素抗凝管充分混匀。将血液流变学检测标本管放置 2 °C 恒温水浴中 10 min, 按检验操作规程检测并记录红细胞压积、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆高切黏度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉等, 4 h 内完成。红细胞沉降率采用魏氏法, 红细胞压积采用毛细管法。

1.5 临床疗效评价标准^[7]

参照中华神经科学会 1995 年全国第 4 届脑血管病会议通过的脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准, 在治疗 14 d 时进行疗效评定。基本治愈: 功能缺损评分减少 91%~100%; 显著进步: 功能缺损评分减少 46%~90%; 进步: 功能缺损评分减少 18%~45%; 无变化: 功能缺损评分减少或增加在 18% 以内; 无效: 神经功能缺损程度评分增加在 18% 以上。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

1.6 安全性评价

观察两组患者在治疗过程中有无头晕、头痛、恶心、呕吐、过敏、关节痛等不良反应发生。

1.7 统计学方法

用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 急性脑梗死治疗前后各项指标的变化

治疗后, 两组的 t-PA 水平较治疗前上升, TM、PAI、D-dimer 各项指标水平都较治疗前降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗组经治疗后, t-PA、TM、PAI 的改善程度均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 1。

2.2 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组各项血液流变学指标均有不同程度的降低, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗后, 治疗组红细胞压积、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆高切黏度、纤维蛋白原均比对照组降低更加明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组基本治愈 18 例, 显著进步 10 例, 进步 4 例, 总有效率 94.12%, 对照组基本治愈 15 例, 显著进步 11 例, 进步 5 例, 总有效率 91.18%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组治疗前后 t-PA、TM、PAI、D-dimer 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

Table 1 Comparison on t-PA, TM, PAI, and D-dimer between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	t-PA/(U·mL ⁻¹)		TM/(ng·mL ⁻¹)		PAI/(AU·mL ⁻¹)		D-dimer/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	0.86 ± 0.21	1.97 ± 0.18**▲	45.23 ± 6.33	35.42 ± 8.12**▲▲	0.92 ± 0.27	0.73 ± 0.33*▲	0.62 ± 0.38	0.44 ± 0.24*
对照	0.79 ± 0.24	1.32 ± 0.15*	42.38 ± 8.31	39.46 ± 10.25*	1.05 ± 0.89	0.84 ± 0.87*	0.57 ± 0.36	0.41 ± 0.27*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 2 两组治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

Table 2 Comparison on hemorheological indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	观察时间	红细胞压积/	全血高切黏度/	全血低切黏度/	血浆高切黏度/	红细胞电泳	纤维蛋白原/	血沉/
		%	(mPa·s)	(mPa·s)	(mPa·s)	时间/s	(g·L ⁻¹)	(mm·h ⁻¹)
治疗	治疗前	0.57 ± 0.07	7.56 ± 0.25	15.06 ± 3.11	2.25 ± 1.31	18.02 ± 0.84	4.15 ± 0.62	11.45 ± 5.33
	治疗后	0.43 ± 0.14*▲	5.53 ± 0.77**▲	11.29 ± 2.98**▲	1.85 ± 1.34**▲	15.83 ± 1.13*	3.49 ± 1.07**▲	10.25 ± 6.21*
对照	治疗前	0.51 ± 0.12	7.69 ± 0.32	14.99 ± 3.47	2.41 ± 2.02	17.97 ± 0.81	3.95 ± 0.54	10.92 ± 5.22
	治疗后	0.46 ± 0.25*	5.81 ± 0.25**	12.33 ± 3.58*	2.17 ± 3.15*	16.12 ± 1.22*	3.77 ± 1.24*	10.33 ± 6.01*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	15	11	5	3	0	91.18
治疗	34	18	10	4	2	0	94.12*

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

2.4 安全性评价

两组治疗过程中均未见不良反应发生, 治疗前后血、尿常规和肝肾功能均在正常范围内。

3 讨论

脑梗死是缺血性卒中的总称, 包括脑血栓形成、腔隙性梗死和脑栓塞等, 约占全部脑卒中的70%^[8], 脑梗死属于中医“中风”范畴, 及时正确的治疗对患者的康复具有积极作用。研究认为, 如能使缺血性卒中梗死区缩小20%, 就可显著改善患者病后的生活质量。近十余年来, 中医药对脑卒中的治疗确有较好疗效, 特别是缺血性中风的疗效尤佳^[9]。

血栓通主含三七总皂苷, 现代药理研究认为, 三七总皂苷能降低血小板的活性, 抑制血小板聚集, 调节血管收缩功能, 提高纤维蛋白溶解酶的活性, 减少缺血血管的进一步损伤^[10]。本文采用对照研究的方法, 观察了血栓通对脑梗死急性患者t-PA、TM、PAI、D-dimer水平、血液流变学指标和脑神经功能缺损程度的改变, 旨在探讨血栓通对脑梗死急性期的作用机制, 为进一步推广应用提供理论依据。TM是血管内皮细胞损伤的标志物^[11], t-PA和PAI是纤溶系统的关键酶^[12], D-dimer既可用于对血栓性疾病的诊断, 又可作为溶栓药物治疗剂量的监控和疗效观察的指标^[13], 血栓通对t-PA、TM、PAI的影响较为显著, 对D-dimer有一定影响, 对血液流变学指标(高切全血黏度、低切全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血沉)均有改善, 由此推测血栓通可以通过减少内皮细胞损伤、血小板的活化、提高纤溶活性, 改善血液循环, 从而达到治疗的效果。治疗后, 两组患者的神经功能缺损评分均较治疗前明显下降, 但治疗组患者降幅更大, 治疗组总有效率高于对照组, 说明血栓通能显著改善脑梗死患者的神经功能, 提高患者的生活质量, 且未见明显的不良反应, 具有临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李七一. 中医老年病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 129-132.
- [2] 徐彩顺. 脑心通治疗脑梗死患者27例临床研究 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(34): 137-138.
- [3] 谈跃. 脑卒中现代临床与康复 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 1999: 23.
- [4] 何琼, 谭初兵, 赵晴. 血塞通注射液联合常规疗法治疗脑梗死的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 234-236.
- [5] 陈清棠. 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.
- [6] 国家中医药管理局脑病急症科组. 中风病辨证诊断标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3): 64-66.
- [7] 陈清棠. 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.
- [8] Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 411-416.
- [9] Johansson T, Wild C. Telemedicine in acute stroke management: systematic review [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2010, 26(2): 149-155.
- [10] 王薇. 三七总皂苷对脑出血患者血肿吸收及血浆基质金属蛋白酶-9的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(5): 963-965.
- [11] Takahashi H, Ito S, Homano M, et al. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker [J]. *Am J Hematol*, 1992: 41: 32.
- [12] Tjärnlund-Wolf A, Hultman K, Blomstrand F, et al. Species-Specific regulation of t-PA and PAI-1 gene expression in human and rat astrocytes [J]. *Gene Regul Syst Bio*, 2014, 8(8): 113-118.
- [13] Yuan W, Shi Z H. The relationship between plasma D-dimer levels and outcome of Chinese acute ischemic stroke patients in different stroke subtypes [J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(4): 409-413.