

天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究

王世君, 曾兆云, 徐青青, 胡 静*

安康市人民医院 神经内科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 探讨天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2016年5月在安康市人民医院接受治疗的急性脑梗死患者88例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各44例。对照组患者静脉滴注银杏达莫注射液,20 mL加入生理盐水250 mL,2次/d;同时静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg加入生理盐水100 mL,2次/d。治疗组在对照组的基础上口服天丹通络胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,记录两组治疗前后神经功能缺损(NIHSS)评分和Barthel指数的变化情况,同时比较两组患者血浆黏度、全血黏度、红细胞比容(HCT)、红细胞聚集指数(RF)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、内皮素-1(ET-1)和NO水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.82%和95.45%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分显著降低,Barthel指数升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NIHSS评分和Barthel指数的变化程度优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血浆黏度、全血黏度、HCT和RF均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血液流变学指标的降低程度优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者hs-CRP、TNF- α 、MMP-9和ET-1水平均显著降低,NO、BDNF和VEGF水平显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些血清学指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉治疗急性脑梗死可明显提高临床疗效,改善患者血液流变学状态,并可降低血清炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 天丹通络胶囊;银杏达莫注射液;依达拉奉注射液;急性脑梗死;红细胞比容;红细胞聚集指数;脑源性神经营养因子;神经功能缺损评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)09-1342-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.007

Clinical study on Tiandan Tongluo Capsules combined with ginkgo leaf extract and dipyridamole and edaravone in treatment of acute cerebral infarction

WANG Shi-jun, ZENG Zhao-yun, XU Qing-qing, HU Jing

Department of Neurology, Ankang People's Hospital, Ankang 725000, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Tiandan Tongluo Capsules combined with ginkgo leaf extract and dipyridamole and edaravone in treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Patients (88 cases) with ACI in Ankang People's Hospital from May 2015 to May 2016 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group and treatment group, and each group had 44 cases. The patients in the control group were iv administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection, 20 mL added into 250 mL normal saline, twice daily; And they were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg added into 100 mL normal saline, twice daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Tiandan Tongluo Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, the changes of NIHSS scores and Barthel indexes were recorded before and after treatment in two groups, and plasma viscosity, whole blood viscosity, HCT, RF, and the expression levels of hs-CRP, TNF- α , MMP-9, VEGF, BDNF, ET-1, and NO in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 95.45%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, Barthel indexes were increased, and the difference was statistically

收稿日期: 2016-06-05

作者简介: 王世君(1969—),男,副主任医师,研究方向为脑血管疾病、老年痴呆、帕金森和癫痫。Tel: 13309152288 E-mail: shijun2288@163.com

*通信作者 胡 静(1979—)女,主治医师,研究方向为脑血管疾病、眩晕和老年痴呆。Tel: 13991528228 E-mail: 1137486665@qq.com

significant in the same group ($P < 0.05$). And the changes of NIHSS scores and Barthel indexes in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, plasma viscosity, whole blood viscosity, HCT, and RF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the decrease degree of these blood rheology indexes in the treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, hs-CRP, TNF- α , MMP-9, and ET-1 levels in two groups were significantly decreased, the levels of NO, BDNF, and VEGF were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tiandan Tongluo Capsules combined with ginkgo leaf extract and dipyridamole and edaravone can improve the clinical efficacy in treatment of ACI, and can significantly improve blood rheology state and reduce the serum inflammatory factors levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Tiandan Tongluo Capsules; Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Edaravone Injection; acute cerebral infarction; HCT; RF; BDNF; NIHSS scores

急性脑梗死是神经内科常见的一种危重病症,是由于局部脑组织血液循环发生障碍导致脑组织局部发生缺血、缺氧、坏死等病理变化,引起一系列的临床症状,其病死率和致残率极高,严重影响患者的工作和生活^[1]。因此,安全有效的治疗措施对缓解急性脑梗死进展和促进患者康复是极为重要的。银杏达莫注射液具有清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应、拮抗血小板活化因子、扩张脑血管、改善毛细血管通透性、抑制血小板聚集以及改善血液流变状态和调节脑血流量等作用^[2]。依达拉奉具有增加脑血流量、减轻脑水肿、抑制单胺类代谢及抑制氧自由基生成等作用^[3]。天丹通络胶囊具有活血通络、熄风化痰等作用^[4]。本研究对急性脑梗死患者采用天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉进行治疗,取得了满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2016年5月在安康市人民医院接受治疗的88例急性脑梗死患者为研究对象,所有患者均符合急性脑梗死诊断标准^[5]。其中男45例,女43例;年龄41~72岁,平均年龄(64.41±3.68)岁;病程4~28 h,平均病程(21.32±5.27) h。

排除标准:合并严重肝肾功能不全者;合并脑外伤、恶性肿瘤和造血系统疾病者;妊娠及哺乳期妇女;对本研究药物过敏者;近期应用过其他对本研究结果有影响的药物者;伴有精神疾病者;未签知情协议书者。

1.2 药物

银杏达莫注射液由贵州益佰制药股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号150415;依达拉奉注射液由南京先声东元制药有限公司生产,规格20

mL:30 mg,产品批号150418;天丹通络胶囊由山东凤凰制药股份有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号150324。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各44例,其中对照组男23例,女21例;年龄42~71岁,平均年龄(64.34±3.64)岁;病程6~28 h,平均病程(21.29±5.23) h。治疗组男22例,女22例;年龄41~72岁,平均年龄(64.36±3.65)岁;病程4~26 h,平均病程(21.26±5.25) h。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入选患者均按急性脑梗死诊疗指南给予常规治疗。对照组患者静脉滴注银杏达莫注射液,20 mL加入生理盐水250 mL,2次/d;同时静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg加入生理盐水100 mL,2次/d。治疗组在对照组的基础上口服天丹通络胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。

1.4 疗效评价^[6]

基本痊愈:经治疗后,90%≤神经功能缺损(NIHSS)评分减少≤100%,病残程度为0级。显著好转:治疗后患者NIHSS评分减少在45%以上,但低于90%,且病残程度为1~3级。好转:治疗后患者NIHSS评分减少在18%以上,但低于45%。无效:治疗后患者NIHSS评分减少小于18%,或死亡。

总有效率=(基本痊愈+显著好转+好转)/总例数

1.5 观察指标

比较两组患者治疗前后NIHSS评分^[7]和Barthel指数^[8]。两组患者治疗前后血浆黏度、全血黏度、血细胞比容(HCT)以及红细胞聚集指数(RF)等血液流变学指标的检测采用全自动血液分析仪。两

组患者治疗前后血清超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和内皮素-1 (ET-1) 水平的检查采用双抗体夹心酶联免疫吸附法, NO 采用硝酸还原酶法检测。

1.6 不良反应

对两组患者在治疗过程中可能出现的皮疹、头痛、腹泻等不良反应情况进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件, 治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、血液流变学指标和血清学指标的变化采用 *t* 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 10 例, 显著好转 14 例, 好转 12 例, 有效率为 81.82%; 治疗组基本痊愈 15 例, 显著好转 21 例, 好转 6 例, 有效率为 95.45%, 两组总有效率比较差异具有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分显著降低, Barthel 指数显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 NIHSS 评分和 Barthel 指数的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血液流变学指标变化比较

治疗后, 两组血浆黏度、全血黏度、HCT 以及 RF 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清学指标比较

治疗后, 两组患者 hs-CRP、TNF- α 、MMP-9 和 ET-1 水平较治疗前均显著降低, NO、BDNF 和 VEGF 水平显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著好转/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	10	14	12	8	81.82
治疗	44	15	21	6	2	95.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores and Barthel index between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	n/例	NIHSS 评分/分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	11.76 \pm 3.64	7.15 \pm 1.18*	41.54 \pm 9.28	54.53 \pm 11.68*
治疗	44	11.74 \pm 3.67	5.21 \pm 1.14* [▲]	41.52 \pm 9.26	71.93 \pm 12.74* [▲]

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 两组血液流变学指标变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 3 Comparison on the changes of blood rheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	血浆黏度/(mPa·s)	全血黏度/(mPa·s)	HCT/%	RF/%
对照	治疗前	1.65 \pm 0.30	5.76 \pm 0.48	0.58 \pm 0.06	8.47 \pm 0.55
	治疗后	1.22 \pm 0.23*	4.76 \pm 0.41*	0.44 \pm 0.03*	7.31 \pm 0.18*
治疗	治疗前	1.67 \pm 0.28	5.78 \pm 0.52	0.59 \pm 0.04	8.46 \pm 0.53
	治疗后	0.74 \pm 0.15* [▲]	4.12 \pm 0.37* [▲]	0.32 \pm 0.02* [▲]	6.72 \pm 0.14* [▲]

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 the treatment

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 4 Comparison of serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	12.68 \pm 5.20	0.75 \pm 0.13	48.31 \pm 7.72	76.83 \pm 9.53
	治疗后	9.23 \pm 1.41*	0.44 \pm 0.15*	56.28 \pm 9.13*	47.72 \pm 6.58*
治疗	治疗前	12.66 \pm 5.22	0.77 \pm 0.14	48.34 \pm 7.74	76.85 \pm 9.57
	治疗后	6.73 \pm 1.24* [▲]	0.30 \pm 0.12* [▲]	62.31 \pm 9.34* [▲]	33.52 \pm 6.47* [▲]

组别	观察时间	MMP-9/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	223.46 \pm 23.37	235.31 \pm 38.55	3.93 \pm 0.44
	治疗后	96.38 \pm 6.25*	422.16 \pm 26.76*	4.62 \pm 0.51*
治疗	治疗前	223.42 \pm 23.35	235.37 \pm 38.54	3.91 \pm 0.42
	治疗后	76.25 \pm 5.64* [▲]	515.45 \pm 28.47* [▲]	5.78 \pm 0.55* [▲]

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

两组患者在治疗过程中均无皮疹、头痛、腹泻等不良反应情况发生。

3 讨论

急性脑梗死是指患者脑供血突然中断后导致的脑组织坏死,通常主要是由于供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成,使管腔狭窄甚至闭塞,导致局灶性急性脑供血不足而发病,是神经内科常见的一种危重病症。恢复缺血期血流再灌注、建立侧支循环、增加脑组织的血供及氧供、清除自由基及抗氧化对保护脑组织和减少脑细胞损伤是极为重要的^[7]。中医认为急性脑梗死属于“中风”范畴,是因气虚血瘀所致,以给予益气化痰治疗为主。

银杏达莫注射液是以银杏叶提取物和双嘧达莫为主要成分,具有清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应、拮抗血小板活化因子等作用,此外,银杏达莫注射液还具有扩张脑血管、改善毛细血管通透性、抑制血小板聚集和改善血液流变状态以及调节脑血流量等作用,具有良好的脑保护作用^[2]。依达拉奉为新型的氧自由基清除剂,具有增加脑血流量、减轻脑水肿、抑制单胺类代谢和抑制氧自由基生成等作用,同时还具有抑制碱性成纤维生长因子、血管内皮生长因子和神经元型及诱导型NO合酶作用^[3]。天丹通络胶囊是由川芎、牛膝、丹参、人工牛黄、豨莶草、槐花、黄芪、水蛭、石菖蒲和天麻等制成的中药制剂。处方中水蛭、豨莶草、丹参和川芎起着活血化瘀等功效;石菖蒲和天麻起化痰通络等功效;牛膝、槐花及人工牛黄具有清瘀热等功效;黄芪具有通络畅脉的功效。因此,天丹通络胶囊具有

活血通络、熄风化痰等作用^[4]。研究显示,天丹通络胶囊具有抑制血小板聚集、延长凝血酶原时间、降低血液黏稠度、降低血液纤维蛋白原、促进已聚集的血小板解聚等作用;可有效减少炎症因子表达、改善脑血流灌注,起到保护脑神经组织的作用^[9]。本研究对急性脑梗死患者采用天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉进行治疗,取得了满意效果。

细胞因子在急性脑梗死的发生与发展中扮演着重要角色。C-反应蛋白(CRP)是肝脏合成的一种炎症反应标记物,hs-CRP是反应低水平炎症反应的灵敏指标,与脑梗死的预后不良相关^[10]。TNF- α 在急性脑梗死的发生与发展过程中发挥重要作用,可对血管内膜造成直接损伤,使得血管内皮细胞与血管间黏附性增强,具有促进血管收缩和促进凝血的作用^[11]。MMP-9可降解细胞外基质的多种成分,导致斑块性质发生改变,甚至脱落形成栓子,增加局部血栓形成的危险^[12]。VEGF具有促进血管生成作用,利于脑内循环改善,增加脑组织血流量,减轻脑水肿,缩小梗死面积^[13]。BDNF具有抗氧化自由基、抑制炎症反应及减少细胞凋亡等作用^[14]。NO为舒血管因子,具有抑制血小板激活和聚集等作用,有利于减慢血栓形成^[15]。ET-1具有强大收缩血管作用,血管内皮细胞损伤越重,其表达水平就越高^[16]。本研究中,治疗后与治疗前相比,两组hs-CRP、TNF- α 、MMP-9及ET-1水平明显降低,而NO、BDNF及VEGF表达水平明显增高,但治疗组上述指标改善更明显($P < 0.05$)。说明天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉可明显降低急性脑梗死炎症反应水平和改善血管内皮功能。此外,对照组与治疗组的

总有效率为 81.82%和 95.45%，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比，治疗后两组 NIHSS 评分均明显降低，而 Barthel 指数则明显增高，但治疗组 NIHSS 评分和 Barthel 指数改变更明显 ($P<0.05$)。与治疗前相比，治疗后两组血浆黏度、全血黏度、HCT 以及 RF 均明显降低，但治疗组降低的更显著 ($P<0.05$)。两组在不良反应发生率上比较差异没有统计学意义。说明天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉治疗急性脑梗死效果确切。

综上所述，天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉治疗急性脑梗死可明显提高临床疗效，改善患者血液流变学状态，并可降低血清炎症因子水平，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 任金生. 急性脑梗死脑损害的病理机制和中西医疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(5): 14-16.
- [2] 周群, 侯东彬. 银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(28): 2686-2688.
- [3] 李虹. 依达拉奉注射液的药理作用及临床应用研究 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(1): 180-181.
- [4] 李在望, 张剑平, 石国锋, 等. 天丹通络胶囊治疗轻中度脑梗死的临床观察 [J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(4): 79-80.
- [5] 龚洁芹, 梁辉. 英国急性卒中和短暂性脑缺血发作的诊断与初始治疗指南(第一部分)[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(6): 503-518.
- [6] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, *et al.* Stroke [J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [8] 张雅静, 张小兰, 马延爱, 等. Barthel 指数量表应用于急性脑卒中患者生活能力测量的信度研究 [J]. 中国护理管理, 2007, 7(5): 30-32.
- [9] 余秀. 天丹通络胶囊对急性脑梗塞 VEGF、炎症细胞因子及NSE的影响 [J]. 西南军医, 2011, 13(1): 24-26.
- [10] 刘荣梅, 冯仰柏. 超敏C反应蛋白与脑梗死关系分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(5): 27-29.
- [11] 郭靖, 李晓宾, 李传玲, 等. 急性脑梗死后血清TNF- α 水平与NIHSS评分的相关性及依达拉奉的干预作用 [J]. 山东医药, 2013, 53(41): 16-18.
- [12] 魏汝云, 王淑贞, 宋晓玲, 等. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9及外周血白细胞计数的变化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(1): 39-41.
- [13] 杨健, 蔡志友, 王咏龙. 急性脑梗死患者 VEGF 与炎症因子 IL-18、IFN- γ 的临床研究 [J]. 重庆医学, 2009, 38(8): 928-930.
- [14] Chen S Q, Cai Q, Shen Y Y, *et al.* Combined use of NGF/BDNF/bFGF promotes proliferation and differentiation of neural stem cells in vitro [J]. *Int J Dev Neuroscience*, 2014, 21(38): 74-78.
- [15] 蔡忠平, 王自毫, 黄永智. 急性脑梗死患者血清一氧化氮及一氧化氮合酶水平的临床意义 [J]. 河北医学, 2014, 20(4): 638-640.
- [16] 张页, 彭珊, 马静. 短暂性脑缺血发作血 NO、ET-1、IL-1 β 、MDA 水平变化的研究 [J]. 武警医学, 2005, 16(12): 889-891.