

• 临床研究 •

培元通脑胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

章莹¹, 张津华², 滕倩倩¹

1. 开封市中心医院 药剂科, 河南 开封 475001

2. 开封市中心医院 神经内科, 河南 开封 475001

摘要: **目的** 探讨培元通脑胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年6月—2017年6月在开封市中心医院治疗的急性脑梗死患者102例, 随机分为对照组(51例)和治疗组(51例)。对照组患者静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液, 100 mL/次, 2次/d; 治疗组在对照组的基础上口服培元通脑胶囊, 1.8 g/次, 3次/d。两组均经过2周治疗。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者NIHSS、mRS和MBI评分以及血清学指标和脑血流动力学指标。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为80.39%, 显著低于治疗组的94.12%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS和mRS评分明显降低, MBI评分明显升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组NIHSS、mRS和MBI评分改善水平显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清可溶性相关凋亡诱导配体(sTRAIL)、人高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平均显著降低, 脑源性神经营养因子(BDNF)水平显著升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者上述血清学指标改善程度明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组双侧大脑中动脉 V_p 和 V_m 均显著增高, DV_p 和 DV_m 均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者上述脑血流动力学指标改善水平比对照组更显著($P < 0.05$)。**结论** 培元通脑胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死可有效改善机体细胞因子水平和脑血流动力学指标, 有利于神经功能恢复, 提高日常生活能力。

关键词: 培元通脑胶囊; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; 临床疗效; 可溶性相关凋亡诱导配体; 脑源性神经营养因子
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2082-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.006

Clinical study of Peiyuan Tongnao Capsules combined butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction

ZHANG Ying¹, ZHANG Jin-hua², TENG Qian-qian¹

1. Department of Pharmacy, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475001, China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475001, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Peiyuan Tongnao Capsules combined butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (102 cases) with acute cerebral infarction in Kaifeng Central Hospital from June 2016 to June 2017 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, 100 mL/time, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Peiyuan Tongnao Capsules on the basis of the control group, 1.8 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS, mRS and MBI scores, serological indexes, and cerebral hemodynamic indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.39%, which was significantly lower than 94.12% in the treatment groups, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS and mRS scores in two groups was significantly decreased, but MBI score was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of NIHSS, mRS and MBI scores in the treatment group was obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the sTRAIL, HMGB1, MCP-1, and sICAM-1 levels in two groups were significantly decreased, but BDNF levels were significantly

收稿日期: 2017-06-04

作者简介: 章莹(1971—), 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13837826868 E-mail: kfzhying@126.com

increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes levels in the treatment group were obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the V_p and V_m in two groups were significantly increased, DV_p and DV_m were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of the cerebral hemodynamic indexes in the treatment group was obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Peiyuan Tongnao Capsules combined butylphthalide can effectively improve the level of cytokines and cerebral hemodynamic indexes in treatment of acute cerebral infarction, which is beneficial to the recovery of neurological function and improve the ability of daily living.

Key words: Peiyuan Tongnao Capsules; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction; clinical efficacy; sTRAIL; BDNF

急性脑梗死是神经内科常见的一种疾病,是由多种因素引起的脑组织急性缺血、缺氧所致神经元变性、坏死而导致的一种以相应神经功能障碍为表现的疾病,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点,严重影响患者生命健康^[1]。丁苯酞具有缩小局部脑缺血梗死面积,减轻脑水肿,改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量,抑制神经细胞凋亡,并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集的药理作用^[2]。培元通脑胶囊具有益肾填精、熄风通络的功效^[3]。本研究对急性脑梗死患者采用培元通脑胶囊联合丁苯酞氯化钠注射液进行治疗,取得了较为满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年6月—2017年6月在开封市中心医院进行治疗的102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^[4],且取得知情同意。其中男54例,女48例;年龄40~76岁,平均年龄(65.37 ± 1.28)岁;病程1~6年,平均病程(2.36 ± 1.15)年。

排除标准:出血性脑卒中、脑肿瘤等患者;伴有严重心、肝、肾功能不全者;对本研究药物过敏者;伴有自身免疫系统疾病及凝血功能障碍者;伴有精神疾病或存在意识障碍者;近半个月应用过相关药物治疗者;未取得知情同意者。

1.2 药物

丁苯酞氯化钠注射液由石药集团恩必普药业有限公司生产,规格为100 mL:25 mg,产品批号160403;培元通脑胶囊由河南羚锐制药股份有限公司生产,规格0.6 g/粒,产品批号160502。

1.3 分组及治疗方法

入选患者随机分为对照组(51例)和治疗组(51例),其中对照组男28例,女23例;年龄40~75岁,平均年龄(65.31 ± 1.22)岁;病程1~5年,平均病程(2.27 ± 1.12)年。治疗组男26例,女25

例;年龄40~76岁,平均年龄(65.42 ± 1.35)岁;病程1~6年,平均病程(2.48 ± 1.24)年。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予降血脂、抗血小板聚集及营养支持等常规治疗。对照组患者静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,100 mL/次,2次/d;治疗组在对照组基础上口服培元通脑胶囊,1.8 g/次,3次/d。两组均经过2周治疗后进行疗效评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈:经过治疗后患者相关临床症状均消失,NIHSS评分较前降低 $\geq 90\%$;显效:经过治疗后患者相关临床症状较前明显好转,45% $\leq$ NIHSS评分较前降低 $< 90\%$;有效:经过治疗后患者相关临床症状较前有所好转,18% $\leq$ NIHSS评分较前降低 $< 45\%$;无效:经过治疗后患者相关临床症状较前没有好转甚至加重,NIHSS评分较前降低 $< 18\%$ 。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS评分^[6] 包含有意识、凝视、面瘫、语言、上肢肌力、手肌力、下肢肌力和步行能力8个项目,0~15分为轻型,16~30分为中型,31~45分为重型。

1.5.2 mRS评分^[7] 0分为完全没有症状,可能会有轻微症状,但患者自脑卒中后,没有察觉到任何新发生的功能受限和症状;1分为尽管有症状,但未见明显残障,能完成所有经常从事的职责和活动;2分为轻度残障,不能完成所有以前能从事的活动,但能处理个人事务而不需帮助;3分为中度残疾,需部分帮助,但可独立行走;4分为中重度残疾,不能独立行走,日常生活需要人帮助;5分为重度残疾,卧床,二便失禁,日常生活完全依赖他人。

1.5.3 MBI评分^[8] 包括进食、个人卫生、洗澡、如厕、穿衣、肛门控制、膀胱控制、床-椅转移、平底行走、轮椅操作、上下楼梯等10项内容,总分

100分,得分越高生活质量越好。

1.5.4 血清学指标 采用ELISA法检测可溶性相关凋亡诱导配体(sTRAIL)、人高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平。

1.5.5 脑血流动力学指标 对两组治疗前后进行TCD检查,对双侧大脑中动脉峰流速 V_p 、平均流速 V_m 、对称性即差值(DVp、DVm)等指标进行比较。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、恶心、嗜睡、乏力等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组患者痊愈18例,显效15例,

有效8例,无效10例,总有效率为80.39%;治疗组患者痊愈23例,显效16例,有效9例,无效3例,总有效率为94.12%,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、mRS和MBI评分比较

治疗前,两组NIHSS、mRS和MBI评分比较无统计学意义。治疗后,两组患者NIHSS评分、mRS评分明显降低,MBI评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的上述评分显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组患者sTRAIL、HMGB1、MCP-1、sICAM-1水平均显著降低,BDNF水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述血清学指标改善程度明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	18	15	8	10	80.39
治疗	51	23	16	9	3	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组NIHSS、mRS和MBI评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分/分		mRS 评分/分		MBI 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	15.55 $\pm$ 4.48	7.93 $\pm$ 1.41*	3.96 $\pm$ 1.15	2.85 $\pm$ 0.39*	32.47 $\pm$ 7.29	61.24 $\pm$ 8.57*
治疗	51	15.53 $\pm$ 5.46	4.75 $\pm$ 1.38*▲	3.94 $\pm$ 1.13	2.11 $\pm$ 0.35*▲	32.43 $\pm$ 7.26	76.82 $\pm$ 8.63*▲

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 两组血清学指标比较($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	观察时间	sTRAIL/(ng·L ⁻¹)	HMGB1/(mg·L ⁻¹)	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)	sICAM-1/(ng·L ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	114.29 $\pm$ 23.65	13.53 $\pm$ 3.46	7.39 $\pm$ 1.46	83.57 $\pm$ 9.66	2.78 $\pm$ 0.27
	治疗后	68.73 $\pm$ 9.87*	5.76 $\pm$ 0.72*	5.42 $\pm$ 0.27*	42.74 $\pm$ 6.92*	4.35 $\pm$ 0.42*
治疗	治疗前	114.25 $\pm$ 23.63	13.57 $\pm$ 3.42	7.36 $\pm$ 1.43	83.52 $\pm$ 9.63	2.75 $\pm$ 0.23
	治疗后	43.64 $\pm$ 9.72*▲	2.48 $\pm$ 0.51*▲	3.25 $\pm$ 0.18*▲	30.27 $\pm$ 6.85*▲	6.84 $\pm$ 0.46*▲

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

2.4 两组患者脑血流动力学指标比较

治疗后,两组患者双侧大脑中动脉 V_p 和 V_m 均显著增高, DV_p 和 DV_m 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患者上述脑血流动力学指标改善水平比对照组更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者在治疗期间均无相关药物不良反应发生。

表 4 两组脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	$V_p/(cm \cdot s^{-1})$	$V_m/(cm \cdot s^{-1})$	$DV_p/(cm \cdot s^{-1})$	$DV_m/(cm \cdot s^{-1})$
对照	51	治疗前	55.35 ± 6.28	28.96 ± 3.67	26.45 ± 2.51	18.77 ± 1.86
		治疗后	$65.73 \pm 7.24^*$	$33.45 \pm 4.41^*$	$22.63 \pm 2.21^*$	$13.62 \pm 1.25^*$
治疗	51	治疗前	55.32 ± 6.26	28.92 ± 3.63	26.48 ± 2.53	18.73 ± 1.82
		治疗后	$74.14 \pm 7.37^{*\Delta}$	$37.73 \pm 4.42^{*\Delta}$	$17.34 \pm 2.24^{*\Delta}$	$7.48 \pm 1.03^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: $^*P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P<0.05$

$^*P<0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性脑梗死是指脑组织缺血、缺氧所致神经变性、坏死而导致的一种以相应神经功能障碍为表现的疾病。统计显示, 全部脑卒中的 80% 为急性脑梗死, 有 25%~75% 的患者在首次发病后 2~5 年内复发, 一旦复发, 其神经功能损害程度及并发症风险均明显增高^[9]。该病的致残率极高, 严重影响患者生存质量, 因此, 寻找积极有效治疗措施是极为重要的。

丁苯酞可缩小局部脑缺血的梗死面积, 减轻脑水肿, 改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量, 抑制神经细胞凋亡, 并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集等作用^[2]。培元通脑胶囊是由制何首乌、炙甘草、鹿茸、赤芍、天冬、山楂(炒)、肉苁蓉(酒制)等制备的中药制剂, 其具有益肾填精、熄风通络的功效^[3]。因此, 本研究对急性脑梗死患者采用培元通脑胶囊联合丁苯酞进行治疗, 取得了满意的效果。

sTRAIL 为多功能蛋白, 其不仅参与免疫系统调节, 在感染、严重、细胞凋亡及自身免疫性疾病的进程中均发挥重要作用^[10]。HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白, 在中枢神经系统由巨噬细胞和小胶质细胞产生, 因缺氧缺血损伤, 该因子被释放, 导致胶质细胞激活并分泌更多的 HMGB1 及其他活性因子参与神经细胞炎症反应过程^[11]。MCP-1 为致炎因子, 具有趋化、激活单核巨噬细胞聚集在脑梗死部位, 进而加重脑组织损害^[12]。sICAM-1 为内皮细胞、白细胞损害和激活的标志, 在炎症细胞的渗出、定

位中起着重要作用^[13]。BDNF 是由脑组织合成的一种多肽生长因子, 对维持神经元存活、生长、分化以及损伤后的修复、再生有着重要作用^[14]。本研究中, 治疗后两组患者血清 sTRAIL、HMGB1、MCP-1、sICAM-1 水平均降低, BDNF 水平升高, 且治疗组患者改善更显著 ($P<0.05$)。说明培元通脑胶囊联合丁苯酞氯化钠注射液可有效降低机体炎症反应, 促进受损伤神经元恢复。治疗后两组患者双侧大脑中动脉 V_p 和 V_m 均增高, 而 DV_p 和 DV_m 均降低, 且治疗组患者上述指标改善更显著 ($P<0.05$)。说明培元通脑胶囊联合丁苯酞氯化钠注射液可有效改善急性脑梗死患者脑血流动力学。同时, 治疗后对照组患者临床总有效率为 80.39%, 显著低于治疗组的 94.12%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。说明培元通脑胶囊联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死临床效果明确。

综上所述, 培元通脑胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死可有效改善机体细胞因子水平和脑血流动力学指标, 有利于神经功能恢复, 提高日常生活能力和减轻残障程度, 具有很好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 王维志. 神经病学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 133-138.
- [2] 李延可, 刘 宁, 陈江君. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中的作用及机制研究 [J]. 中国医药导刊, 2012, 14(2): 254-255.
- [3] 熊维政, 卢玉斌. 培元通脑胶囊治疗中风病临床疗效观察 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2008, 27(1): 61-63.

- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [5] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [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] 柯将琼, 黄健康, 王小同, 等. 三种量表预测自发性脑出血患者预后的研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2008, 5(5): 199-202.
- [8] 赵晓晶, 李群喜, 张 丽, 等. 八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(3): 172-175.
- [9] 陈 捷, 元树彬. 缺血性脑卒中的流行病学 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2000, 8(3): 179-181.
- [10] 王 晓, 毕建忠, 孙昭辉, 等. 脑梗死和脑出血患者急性期血清可溶性 TRAIL 的表达 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2009, 47(1): 79-81.
- [11] Hu N, Kong L, Qian A, *et al.* HMGB1 silencing potentiates the antiinflammatory effects of sodium ferulate in ox-LDL-Stimulated vascular smooth muscle cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 297-304.
- [12] Arakelyan A, Zakharyan R, Hambardzumyan M, *et al.* Functional genetic polymorphisms of monocyte chemoattractant protein 1 and C-C chemokine receptor type 2 in ischemic stroke [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(2): 100-105.
- [13] 刘尊敬, 杨期东, 刘运海, 等. 脑梗死患者血清 IL-6 和 sICAM-1 变化及临床意义 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2004, 29(3): 326-329.
- [14] 王有科, 覃兴乐. 脑源性神经营养因子和血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶-9 与脑梗死关系研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(1): 95-97.