

· 临床研究 ·

谷红注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

李运鹏, 张青松

亳州市人民医院 神经内科, 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 探讨谷红注射液联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年6月亳州市人民医院收治的急性脑梗死患者136例,随机分成对照组(68例)和治疗组(68例)。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,100 mL/次,2次/d,两次给药间隔>6 h。治疗组在对照组的基础上静脉滴注谷红注射液,20 mL加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和Barthel指数、血液流变学指标、以及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和丙二醛(MDA)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为82.35%、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评分明显降低,Barthel评分显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组NIHSS评分和Barthel指数均显著优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血小板聚集率、血细胞比容均显著降低($P<0.05$);且治疗组各项血液流变学指标水平比对照组更低($P<0.05$)。治疗后,两组血清MDA水平均显著降低,治疗组患者血清TNF- α 水平明显降低,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组血清TNF- α 和MDA水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 谷红注射液联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死能有效改善患者机体血液流变学与微循环状态,减轻神经功能缺损。

关键词: 谷红注射液; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; 神经功能缺损; 血液流变学; 丙二醛; 血细胞比容

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0041-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.010

Clinical study on Guhong Injection combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction

LI Yun-peng, ZHANG Qing-song

Department of Neurology, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Guhong Injection combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (136 cases) with acute cerebral infarction in Bozhou People's Hospital from January 2016 to June 2017 were randomly divided into control (68 cases) and treatment (68 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, 100 mL/time, twice daily, and the interval time using medicine was more than 6 h. Patients in the treatment group were iv administered with Guhong Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS and Barthel index scores, hemorheology indicators, serum TNF- α and MDA levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 82.35% and 94.12%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS score in two groups was significantly decreased, but the Barthel score was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And NIHSS and Barthel scores in the treatment group was better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the whole blood high viscosity, whole blood low viscosity, platelet aggregation rate, and hematocrit in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). And these hemorheology indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the MDA level in two groups was significantly decreased, but TNF- α level in the treatment group was

收稿日期: 2017-11-08

作者简介: 李运鹏(1981—), 本科, 研究方向为神经内科学。Tel: 18905688838 E-mail: jilq7110@163.com

significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, The TNF- α and MDA levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).
Conclusion Guhong Injection combined with butylphthalide can effectively improve the hemorheology and microcirculation in treatment of acute cerebral infarction, and reduce the neurologic impairment.

Key words: Guhong Injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction; neurologic impairment; hemorheology; MDA; hematocrit

急性脑梗死是因脑局部血液供应障碍导致相应神经功能缺损的一类临床症候群, 又称为缺血性脑卒中, 在所有脑卒中患者中约占到 75%。随着我国人口老龄化问题的加剧以及现代生活方式的改变, 急性脑梗死的发病率逐年递增, 且渐趋年轻化, 由于该病致残率及致死率高, 故可严重威胁患者的生命健康^[1]。目前临床对其治疗目的主要在于挽救尚有活性的脑组织, 减轻氧化应激损伤, 改善神经功能^[2]。谷红注射液是由红花提取物与乙酰谷酰胺组成的复方制剂, 具有抗血栓形成、改善脑部微循环、修复受损神经细胞等多重功效^[3]。丁苯酞注射液是由我国自主研发的用于急性缺血性脑卒中治疗的新药, 其可在急性脑梗死的多个病理环节发挥重要作用^[4]。本研究将谷红注射液与丁苯酞注射液联合用于急性脑梗死的治疗, 获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集 2016 年 1 月—2017 年 6 月亳州市人民医院收治的 136 例急性脑梗死患者为研究对象, 所有患者均符合《各类脑血管病诊断要点》^[5]中关于急性脑梗死的诊断标准, 其中男 80 例, 女 56 例; 年龄 46~85 岁, 平均年龄 (61.9 ± 7.2) 岁; 发病时间 1~48 h, 平均时间 (12.4 ± 3.9) h; 梗死部位: 基底节区 51 例, 颞顶叶 45 例, 额顶叶 40 例; 合并基础疾病: 高血压 87 例, 糖尿病 39 例, 高脂血症 42 例, 冠心病 27 例。

1.2 纳入标准

符合急性脑梗死诊断标准, 并经 CT 或 MRI 检查确诊; 发病时间 48 h 以内; 年龄 45~85 岁; 初次发病, 或有急性脑梗死发病史但未遗留有明显的神经功能缺损; 无心肌梗死、痴呆、认知障碍等合并症; 患者及其家属对该研究知情, 签署知情同意书。

1.3 排除标准

脑出血或混合性中风; 出血性疾病或有出血倾向; 椎基底动脉畸形导致的急性脑梗死; 发病 72 h 内发生脑疝; 合并颅内肿瘤、脑膜炎等脑部器质性

病变; 心肺肝肾功能障碍; 合并严重呼吸系统、消化系统、泌尿系统疾病; 合并精神疾病、痴呆; 近期有创伤史或外科手术史; 妊娠或哺乳期妇女; 对研究药物过敏, 或为过敏体质。

1.4 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 100 mL: 丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g, 产品批号 151126; 谷红注射液由通化谷红制药有限公司生产, 规格 10 mL/支, 产品批号 151205。

1.5 分组及治疗方法

随机将所有患者分成对照组 (68 例) 与治疗组 (68 例), 其中对照组男 41 例, 女 27 例; 年龄 46~83 岁, 平均年龄 (61.3 ± 5.9) 岁; 发病时间 1~45 h, 平均时间 (11.7 ± 3.2) h; 梗死部位: 基底节区 24 例, 颞顶叶 22 例, 额顶叶 22 例; 合并基础疾病: 高血压 45 例, 糖尿病 18 例, 高脂血症 23 例, 冠心病 12 例。治疗组男 39 例, 女 29 例; 年龄 48~85 岁, 平均年龄 (62.6 ± 6.4) 岁; 发病时间 1~46 h, 平均时间 (13.0 ± 3.5) h; 梗死部位: 基底节区 27 例, 颞顶叶 23 例, 额顶叶 18 例; 合并基础疾病: 高血压 42 例, 糖尿病 21 例, 高脂血症 19 例, 冠心病 15 例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予降颅压, 抗血小板凝集, 控制血脂、血糖, 纠正水电解质紊乱, 营养支持等常规对症治疗。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液, 100 mL/次, 2 次/d, 两次给药间隔 > 6 h。治疗组在对照组的基础上静脉滴注谷红注射液, 20 mL 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.6 疗效评定标准^[6]

基本治愈: 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分降低至少 90%, 神志清楚, 症状体征消失, 肌力恢复正常; 显效: 神经功能缺损评分降低至少 45%, 但低于 90%, 症状体征显著好转, 肌力恢复至少 2 级; 有效: 神经功能缺损评分降低至

少18%，但低于45%，症状体征有所改善，肌力恢复1级；无效：神经功能缺损评分降低18%以内或增加，症状体征无改善，肌力恢复不及1级。

总有效率 = (基本治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 神经功能缺损情况 采取NIHSS评分^[6]评价两组患者神经功能缺损情况。该量表包括意识水平、感觉、语言、凝视、视野、上肢运动、下肢运动、面瘫、共济失调等15个脑神经系统项目与精神状态检查、瞳孔反应、感觉机能、足底反射项目组成，总分0~45分，得分越高提示神经功能缺损越严重。

1.7.2 生活自理能力 采取Barthel指数评分量表对两组日常生活自理能力进行评价。该量表包括进食、洗澡、穿衣等10个项目，总分100分，得分越高提示独立性越强，日常生活自理能力越好^[7]。

1.7.3 血液流变学检测 采集每位患者肘静脉血，测定全血高/低切黏度、血小板聚集率、血细胞比容等指标。

1.7.4 炎症和氧化应激指标 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平，采用硫代巴比妥酸法检测患者的血清丙二醛(MDA)水平。

1.8 不良反应

比较两组用药过程中不良反应发生情况。

1.9 统计学分析

采取统计软件SPSS 20.0对数据进行处理，计量资料采用 t 检验，用 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料采用 χ^2

检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者基本治愈15例，显效19例，有效22例，总有效率为82.35%；治疗组患者基本治愈21例，显效27例，有效16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NIHSS和Barthel指数评分比较

治疗后，两组患者NIHSS评分明显降低，Barthel指数评分显著升高，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和Barthel指数评分均优于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后，两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血小板聚集率、血细胞比容均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗后治疗组各项血液流变学指标水平比对照组更低，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组血清TNF- α 和MDA水平比较

治疗后，两组患者血清MDA水平均显著降低，治疗组患者血清TNF- α 水平比治疗前明显降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗后治疗组血清TNF- α 和MDA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	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	15	19	22	12	82.35
治疗	68	21	27	16	4	94.12*

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($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	22.17 $\pm$ 4.82	15.76 $\pm$ 4.05*	36.38 $\pm$ 4.98	54.98 $\pm$ 7.36*
治疗	68	22.86 $\pm$ 4.45	9.27 $\pm$ 3.24* [▲]	35.67 $\pm$ 5.32	62.45 $\pm$ 6.74* [▲]

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比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on hemorheology indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血小板聚集率/%	血细胞比容/%
对照	68	治疗前	7.28±0.63	11.36±1.48	1.01±0.13	48.72±5.38
		治疗后	6.34±0.41*	10.08±1.12*	0.76±0.10*	43.35±2.45*
治疗	68	治疗前	7.37±0.58	11.84±1.56	1.04±0.15	49.07±4.96
		治疗后	4.98±0.33*▲	8.87±0.66*▲	0.60±0.07*▲	37.24±3.97*▲

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 TNF- α 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum TNF- α and MDA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		MDA/(μ mol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	11.65±1.18	11.27±0.82	5.56±0.87	3.82±0.45*
治疗	68	11.94±1.27	8.82±0.66*▲	5.73±0.92	2.98±0.38*▲

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

两组治疗过程中均未出现明显的不良反应, 治疗组仅出现 1 例轻度恶心, 1 例轻度发热, 无需特殊处理, 对照组出现 1 例转氨酶升高, 口服护肝药后恢复正常, 两组不良反应比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死是因局部脑组织血流灌注突然减少或中断导致的相应区域脑组织缺血缺氧, 进而引发的脑组织肿胀坏死以及功能障碍。急性脑梗死的病因及发病机制复杂, 氧自由基失衡与脂质过氧化反应在急性脑梗死的发病过程中起着重要作用^[8]。正常情况下, 人体中氧自由基的生成和自我清除处在一个动态平衡的状态中, 当这种平衡被打破, 即可引发氧化应激反应, 导致脂质过氧化水平显著升高, 从而促进 DNA 氧化以及蛋白质损伤, 细胞器结构因此发生紊乱, 并出现功能障碍。脑部是机体氧化代谢最活跃的部位, 故当脑组织发生氧化损伤后, 可明显增加急性脑梗死的发生风险。此外, 脑组织缺血缺氧后, 多种炎性因子可发生“瀑布式”激活与释放, 并诱发白细胞趋化作用, 使白细胞聚集于微血管内, 促进炎性介质释放, 引发或加重脑水肿^[9]。在急性脑梗死的治疗上, 目前临床仍缺乏特效治疗方法, 但根据急性脑梗死的病因病机, 治疗时主要以恢复脑部血液供应, 减轻炎症反应与氧化应激损伤, 改善神经功能为主。

丁苯酞注射液的主要活性成分是 dl-3-正丁基

苯酞, 其具有多作用靶点, 可阻断缺血性脑损伤的多种病理环节。丁苯酞能促使线粒体功能改善, 提高脑血管内皮中前列环素 (PGI) 与一氧化氮 (NO) 的含量, 抑制谷氨酸释放, 促进氧自由基的清除; 有利于重构微循环, 解除微血管痉挛, 增加缺血半暗带区的脑血流, 从而有利于改善脑能量代谢, 使脑梗死面积缩小; 可阻碍凝血机制, 降低纤维蛋白原水平, 起到抗血小板凝集、抗脑血栓形成的作用; 增加抗氧化酶活性, 减轻炎症反应, 抑制脑缺血引起的病理生理过程, 从而对神经元起到保护作用, 修复受损的神经功能^[10]。付广荣等^[11]对收治的急性脑梗死患者采用丁苯酞治疗后, 患者的 NIHSS 评分、血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平以及各项血清炎症因子水平均有显著改善, 指出丁苯酞能有效缓解急性脑梗死患者机体内炎症反应, 促进神经功能的恢复。

谷红注射液是中西药复方制剂, 其主要成分包括红花提取物与乙酰谷酰胺, 具有抗自由基、抗血栓形成、改善血液流变学及微循环、抗缺血再灌注损伤、修复受损神经细胞等作用, 目前被广泛应用于急性脑梗死、脑出血、血管性痴呆等疾病治疗^[12]。研究显示, 谷红注射液可明显缓解脂质过氧化反应, 提高机体纤溶功能, 抗血栓形成, 对于缺血再灌注损伤可起到良好的保护作用^[13], 以及使胶质细胞与海马神经元 caspase-3 酶活性下降, 下调线粒体 bcl-2 蛋白、bax 蛋白水平, 同时抑制红细胞

聚集,降低全血黏度,使纤维蛋白溶解酶活性增加,促进血栓溶解,改善脑循环,促进病变部位功能障碍的恢复^[14]。

本研究中,治疗组患者在采用谷红注射液与丁苯酞注射液联合治疗后临床总有效率为94.12%,与单用丁苯酞注射液相比显著升高,且治疗组的NIHSS评分及Barthel指数改善程度也显著优于对照组。提示谷红注射液与丁苯酞联合使用可有效提高急性脑梗死的临床治疗效果,并能显著促进患者神经功能的恢复,使患者的日常生活活动能力显著提高。急性脑梗死患者的血液多呈现高凝、高聚集、高黏滞状态,其不仅是引发急性脑梗死的重要危险因素,急性脑梗死发生后也会加重病情进展,因此改善血液循环、降低血液黏度对改善患者预后具有重要价值^[15]。本研究结果显示,两组患者在治疗后血液流变学指标均明显改善,但治疗组改善更显著。

动脉粥样硬化是引发脑梗死的重要致病基础,而氧化应激与炎症反应是引起动脉粥样硬化与脑缺血缺氧损伤的重要病理生理机制^[16]。脑缺血时,TNF- α 等炎症因子水平可显著上升,并可诱发炎症级联反应,使脑神经损伤加重^[17]。MDA为脂质过氧化终产物,可破坏线粒体功能,引发或加重脑梗死^[18]。本研究通过对比两组治疗前后血清TNF- α 、MDA水平变化情况发现,治疗后两组MDA水平均有显著降低,但治疗组降低更为明显,血清TNF- α 指标则仅治疗组有显著改善,对照组改善不明显。提示谷红注射液联合丁苯酞能显著缓解急性脑梗死患者机体内炎症反应及氧化应激反应,从而有利于保护脑组织神经功能。两组治疗过程中均未发生严重不良反应,表明谷红注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死具有较高的安全性。

综上所述,与单用丁苯酞相比,联合谷红注射液治疗急性脑梗死能进一步改善脑缺血缺氧部位的血液循环,减轻炎症反应与氧化应激损伤,促进神经功能缺损的修复,并能改善患者的日常生活活动能力,疗效确切且无严重不良反应,该联合用药方案可作为治疗急性脑梗死安全有效方案进行推广。

参考文献

[1] 兰天,呼日勒特木尔.脑卒中流行病学现状及遗传学研究进展[J].疑难病杂志,2015,14(9):986-989.

- [2] 江思德,唐明山,肖静,等.脑梗死急性期治疗临床研究进展[J].医学综述,2016,22(8):1513-1515.
- [3] 汤波,姚声涛.谷红注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(3):306-309.
- [4] 鄢学芬,詹瑾,黄叶宁,等.丁苯酞的药理作用与临床评价[J].中国医院药学杂志,2008,28(17):1498-1500.
- [5] 中华医学会全国第四次全国脑血管病学术会议.各类血管疾病诊断要点[J].中华神经杂志,1996,29(6):379-380.
- [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] 陈善佳,周小炫,方云华,等.日常生活活动力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查[J].中国康复医学杂志,2014,29(11):1044-1049.
- [8] 李艳琴,刘斌,李世英.急性脑梗死病因分型及进展[J].中国煤炭工业医学杂志,2015,18(7):1247-1252.
- [9] 马蓉,栾飞,李茂星,等.炎症因子在脑水肿发病机制中的作用[J].西北国防医学杂志,2015,36(7):465-468.
- [10] 王建,董力,贾晨红.丁苯酞注射液对急性脑梗死患者神经功能及脑血管储备功能的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(11):117-118.
- [11] 付广荣,李根玉.丁苯酞对急性脑梗死患者NT-proBNP水平和血清炎症因子的影响[J].药物评价研究,2017,40(4):513-516.
- [12] 张博,宁月.谷红注射液治疗急性脑梗死的有效性及安全性[J].实用药物与临床,2015,18(9):1129-1132.
- [13] 舒明春,万海同,周惠芬,等.谷红注射液抗脑缺血性再灌注损伤的作用及其机制[J].中国中药杂志,2014,39(24):4829-4833.
- [14] 伊红丽,杜志刚.谷红注射液治疗急性脑梗死的疗效及其对血脂、血液流变学的影响[J].实用心脑血管病杂志,2006,14(10):811-812.
- [15] 舒宇.45例缺血性脑卒中患者血液流变学指标观察[J].检验医学与临床,2012,9(8):1013.
- [16] 王位,黎红华.动脉粥样硬化与脑梗死危险因素[J].现代中西医结合杂志,2014,23(1):109-111.
- [17] 赵亚靖,黄山,陈立杰.急性脑缺血后TNF- α 的相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(4):255-258.
- [18] 何建明,李玉蓉,韦英秀,等.急性脑梗死患者血管内皮生长因子与自由基SOD、MDA的临床研究[J].现代生物医学进展,2010,10(12):2295-2298.