

养血清脑颗粒联合尿激酶治疗急性缺血性脑血管病的临床研究

张 允, 陆学胜

上海市同仁医院, 上海 200335

摘要: **目的** 探究养血清脑颗粒联合注射用尿激酶治疗急性缺血性脑血管病的临床疗效。**方法** 选择2014年5月—2017年5月上海市同仁医院收治急性缺血性脑血管病的患者128例, 将所有患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各64例。对照组静脉滴注注射用尿激酶, 100万U (发病时间>3 h: 剂量为150万U) 加入到0.9%氯化钠溶液100 mL中, 滴注30 min内完成。治疗组在对照组基础上口服养血清脑颗粒, 4 g/次, 3次/d。两组患者均治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血液流变学、凝血功能和血管内皮功能。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%、92.19%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组全血黏度 (WBV)、血浆黏度 (PV)、血细胞比容 (HCT)、红细胞沉降率 (ESR)、红细胞聚集指数 (RF) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察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, 两组凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 水平均显著升高, 纤维蛋白原 (FIB) 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组血管内皮生长因子 (VEGF)、一氧化氮 (NO) 水平均显著升高, 内皮素-1 (ET-1) 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 养血清脑颗粒联合注射用尿激酶治疗急性缺血性脑血管病具有较好的临床疗效, 可改善患者的血液流变学、凝血功能及血管内皮细胞功能, 具有一定的临床推广使用价值。

关键词: 养血清脑颗粒; 注射用尿激酶; 急性缺血性脑血管病; 血液流变学; 凝血功能; 血管内皮功能

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)01-0059-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.014

Clinical study on Yangxue Qingnao Granules combined with urokinase in treatment of acute ischemic cerebrovascular disease

ZHANG Yun, LU Xue-sheng

Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200335, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yangxue Qingnao Granules combined with Urokinase for injection in treatment of acute ischemic cerebrovascular disease. **Methods** Patients (128 cases) with acute ischemic cerebrovascular disease in Shanghai Tongren Hospital from May 2014 to May 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Patients in the control group were iv administered with Urokinase for injection, 1 million U (When the time of onset was more than 3 h, the dose was 1 million 500 thousand U) added into normal saline 100 mL, complete infusion within 30 min. Patients in the treatment group were po administered with Yangxue Qingnao Granules on the basis of the control group, 4 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and hemorheology, coagulation function, and vascular endothelial cell function in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 92.19%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of WBV, PV, HCT, ESR, and RF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of PT, APTT, and TT in two groups were significantly increased, but the levels of FIB in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the

收稿日期: 2017-07-10

作者简介: 张 允, 男, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病方面 (溶栓/介入等)。Tel: 13641995660 E-mail: zy2y163@163.com

control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF and NO in two groups were significantly increased, but the levels of ET-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangxue Qingnao Granules combined with Urokinase for injection has clinical curative effect in treatment of acute ischemic cerebrovascular disease, can improve hemorheology, coagulation function, and vascular endothelial cell function, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangxue Qingnao Granules; Urokinase for injection; acute ischemic cerebrovascular disease; hemorheology; coagulation function; vascular endothelial cell function

缺血性脑血管疾病是由于粥样动脉硬化、血流动力学改变使得脑部血液供应不足的一种脑血管疾病^[1]。患者在发病时的主要临床表现为意识模糊、行为不便、感觉障碍、言语能力减弱等,严重影响了人们的生理与心理健康^[1]。该疾病具有高患病率、高发病率、高病死率等特点,居于我国的死因第1位^[1]。随着经济水平提高、生活节奏的加快、老龄化的加剧和有效治疗药物的匮乏,心脑血管疾病的发病率和死亡率逐渐增加^[2-3]。有统计数据显示^[4],2006—2010年,我国东部、中部、西部地区脑血管病死亡率分别达到0.128%、0.137%、0.101%。因此,研究和防治脑血管病依旧是现今的热点课题。目前,缺血性脑血管疾病在临床上多以尿激酶溶栓治疗为主,但是疗效有限^[5]。有研究显示^[6-7],养血清脑颗粒对脑血管疾病具有一定的治疗作用。故本研究选取2014年5月—2017年5月上海市同仁医院收治的缺血性脑血管病128例,采用养血清脑颗粒联合尿激酶静脉溶栓进行治疗,取得了满意的效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择2014年5月—2017年5月上海市同仁医院收治急性缺血性脑血管病的患者128例,均符合急性缺血性脑血管病的诊断标准^[8]。所有患者的发病时间均在6 h内,患者不具有心、肝、肾等其他器质性病变和恶性肿瘤等,无颅内出血、心肌梗死、手术等记录,近半个月未使用相关药物治疗。所有患者均签署知情同意书。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各64例。对照组男33例,女31例,年龄45~74岁,平均 (62.25 ± 9.82) 岁。治疗组男34例,女30例,年龄46~75岁,平均 (61.79 ± 8.96) 岁。两组患者一般资料之间的比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用尿激酶(山东北大高科

华泰制药有限公司生产,规格50万U/支,产品批号140123、160908),100万U(发病时间 >3 h:剂量为150万U)加入到0.9%氯化钠溶液100 mL中,滴注30 min内完成。治疗组在对照组治疗基础上口服养血清脑颗粒(天士力医药集团股份有限公司生产,规格4 g/袋,产品批号150415),4 g/次,3次/d。所有患者溶栓治疗24 h后,均同时给予抗血小板聚集、降血脂、营养神经、改善循环等治疗。治疗期间每周检查患者脑内出血情况。两组患者均治疗2周。

1.3 临床疗效评定标准

根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定两组患者在治疗前后神经功能缺损情况^[9]。基本痊愈:治疗后患者的NIHSS评分减少91%以上,病残程度评价为0级;显著有效:治疗后患者的NIHSS评分减少46%以上,病残程度评价为1~3级;有效:治疗后患者的NIHSS评分减少18%以上;无效:治疗后患者的NIHSS评分减少18%以下或者治疗后病情恶化^[10]。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著有效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

在治疗前后患者均空腹抽取左侧前臂静脉血3 mL,使用全自动血流变分析仪测量全血黏度(WBV)、血细胞比容(HCT)、红细胞沉降率(ESR)、红细胞聚集指数(RF)。

在治疗前后患者均空腹抽取静脉血5 mL于装有抗凝剂的洁净试管中,置于离心机中,4℃下3 000 r/min离心10 min,取上层血浆,使用全自动血流变分析仪测量血浆黏度(PV),使用全自动凝血分析仪测定纤维蛋白原(FIB)水平、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)。采用酶联免疫吸附法测定血浆中血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平,严格按照相关试剂盒说明书中的实验操作进行,试剂盒均由南京建成生物有限

公司提供。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中两组患者可能出现药物相关的不良反应情况。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对实验数据进行统计学分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料数据以百分比表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 25 例, 显著有效 16 例, 有效 7 例, 无效 16 例, 总有效率为 75.00%; 治疗组基本痊愈 29 例, 显著有效 19 例, 有效 11 例, 无效 5 例, 总有效率为 92.19%, 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 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组 WBV、PV、HCT、ESR、RF 水

平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察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 2。

2.3 两组凝血功能指标比较

治疗后, 两组 PT、APTT、TT 水平均显著升高, FIB 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血管内皮细胞功能指标比较

治疗前, 两组 VEGF、NO、ET-1 水平比较差异均无统计学意义。治疗后, 两组 VEGF、NO 水平均显著升高, ET-1 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 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	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	25	16	7	16	75.00
治疗	64	29	19	11	5	92.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

Table 2 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	WBV/(mPa·s ⁻¹)	PV/(mPa·s ⁻¹)	HCT/%	ESR/(mm·h ⁻¹)	RF/%
对照	治疗前	5.69 ± 0.52	1.71 ± 0.25	47.08 ± 5.64	29.58 ± 3.05	8.59 ± 0.89
	治疗后	4.84 ± 0.51*	1.32 ± 0.19*	39.15 ± 4.39*	24.35 ± 2.51*	4.62 ± 1.14*
治疗	治疗前	5.72 ± 0.54	1.69 ± 0.33	46.94 ± 5.37	29.73 ± 3.21	8.93 ± 4.87
	治疗后	4.09 ± 0.46*▲	0.82 ± 0.27*▲	36.28 ± 4.15*▲	21.66 ± 2.31*▲	4.11 ± 3.41*▲

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 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

Table 3 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	8.96 ± 0.79	27.85 ± 4.78	10.58 ± 2.08	5.71 ± 0.52
	治疗后	11.43 ± 0.89*	30.59 ± 3.94*	12.79 ± 1.79*	3.97 ± 0.31*
治疗	治疗前	9.05 ± 0.75	28.04 ± 4.56	10.62 ± 2.16	5.69 ± 0.48
	治疗后	12.76 ± 0.97*▲	32.61 ± 3.72*▲	14.01 ± 1.73*▲	3.32 ± 0.29*▲

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 两组血管内皮细胞功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)Table 4 Comparison on vascular endothelial cell function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	399.83 ± 41.75	45.23 ± 5.14	82.64 ± 9.13
	治疗后	457.95 ± 49.83*	55.26 ± 5.93*	55.79 ± 6.21*
治疗	治疗前	406.32 ± 38.41	44.82 ± 4.79	80.39 ± 8.59
	治疗后	498.63 ± 49.59*▲	60.35 ± 5.96*▲	41.76 ± 4.57*▲

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

对照组患者在用药期间出现1例过敏性休克,1例听力障碍,1例颅内出血,不良反应发生率为9.4%;治疗组患者在用药期间未发生明显不良反应,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

从中医角度看,缺血性脑血管病属于“中风”,虚症主要由气血精液不足引起,实症则主要由于气血瘀滞所致。该病患者在平时生活中多存在心烦、忧虑、脾气暴躁、暴饮暴食、饮酒等不良习惯,使得心、肝、肾出现阴阳失调,从而导致身体内部气血运行不畅、气血上逆、肝阳上亢,引起偏瘫、神识不清、言语不和、头痛、眩晕等临床症状^[11]。养血清脑颗粒由当归、川芎、白芍、熟地黄、细辛、珍珠母、决明子组成,具有补血活血、通络止痛、平肝潜阳、安神补脑等功效,能够改善患者脑组织微血管循环,使患者止痛并改善其失眠状态,从而达到治疗缺血性脑血管病的疗效^[12-13]。尿激酶能刺激纤维溶解酶原激活,使其转变成纤溶酶,从而使纤维蛋白水解,最终起到溶解血栓的作用^[14]。本研究结果显示,养血清脑颗粒联合尿激酶静脉溶栓治疗,提高了患者治疗的有效率。

现代医学研究表明,缺血性脑血管病的发生与患者体内存在高血压症、糖尿病、动脉粥样硬化、高血脂症、高尿酸血症等密切相关,而这些因素则容易引起血液流变学特性、凝血功能、血管内皮细胞功能异常。其中血液流变学的改变主要表现为血液黏度、血小板黏附率、RT等指标的异常变化^[15]。当血液黏度增大,血管外周阻力增加,导致机体组织结构和功能异常变化,进而诱发血管微循环障碍,使得缺血性疾病病情加剧^[16]。因此,缺血性脑血管病的发生、发展与血液流变学密切相关。本研究结果显示,养血清脑颗粒联合尿激酶静脉溶栓治疗能

有效降低缺血性脑血管病患者的血液黏度、HCT、ESR、RF,且效果好于单独使用尿激酶治疗,说明养血清脑颗粒联合尿激酶治疗能有效改善缺血性脑血管病患者的血液流变学异常,与文献中报道的养血清脑颗粒具有改善血液流变学异常功能的结果相似^[17]。魏国平^[18]对缺血性脑血管病患者和健康试验者的凝血功能进行对比分析发现,患者体内血液PT、APTT下降,FIB水平升高,说明缺血性脑血管病患者体内凝血功能出现异常。本研究结果显示,养血清脑颗粒联合尿激酶静脉溶栓治疗能有效延长缺血性脑血管病患者血液PT、TT,并降低血液中FIB水平,提示养血清脑颗粒能有效改善缺血性脑血管病患者的凝血功能,与文献报道的养血清脑颗粒具有影响凝血功能的作用一致^[19]。研究表明^[20],缺血性脑血管病患者血液中VEGF、NO水平降低,ET-1水平升高,血管内皮细胞功能发生异常。本研究结果显示,养血清脑颗粒联合尿激酶静脉溶栓治疗能有效改善缺血性脑血管病患者的血管内皮细胞功能指标异常变化。

综上所述,养血清脑颗粒联合注射用尿激酶治疗急性缺血性脑血管病具有较好的临床疗效,可改善患者的血液流变学、凝血功能和血管内皮细胞功能,具有一定的临床推广使用价值。

参考文献

- [1] 盛鹏杰. 缺血性脑血管病 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [2] Meid A D, Quinzler R, Freigofas J, et al. Medication underuse in aging outpatients with cardiovascular disease: prevalence, determinants, and outcomes in a prospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136339.
- [3] 孙艳花, 张国华, 呼日勒. 我国脑血管病流行病学研究现状 [J]. 山东医药, 2014, 54(33): 98-100.
- [4] 崔琮琪, 谷鑫, 王海东, 等. 2006-2010年中国居民脑血管病死亡流行病学特征研究 [J]. 疾病监测, 2013,

- 28(12): 1007-1011.
- [5] 黄银辉, 何文钦, 陈振杰, 等. 房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效的影响 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 498-503.
- [6] 王宏英, 刘 磊, 谭 岩, 等. 养血清脑颗粒对血管性痴呆大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中国老年学, 2014, 34(15): 4261-4263.
- [7] 冯东泽, 包金云. 养血清脑颗粒治疗缺血性脑血管病后抑郁的临床观察 [J]. 医学信息, 2012, 25(1): 164-165.
- [8] 徐 岩, 郭起浩. 血管性认知障碍的诊断标准: 国际血管性行为与认知障碍学会的申明 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2014, 11(2): 144-154.
- [9] Dunning K. National Institutes of Health Stroke Scale [J]. *Encyclopedia Clin Neuropsychol*, 2011, 9(1): 1714-1715.
- [10] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南(试行版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [11] 邱笑琼, 杨 军, 陆 川, 等. 297 例缺血性脑血管病患者中医体质和脑血管造影分析 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 457-460.
- [12] 李少敏, 闫淑芳, 敬 然, 等. 养血清脑颗粒对脑血管后遗症的康复治疗 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2952-2954.
- [13] 张仲慧, 艾 群, 高素洁. 养血清脑颗粒治疗偏头痛的疗效观察 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1214-1215.
- [14] 黎宏庄, 游文霞, 李国兴. SolitaireTM AB 取栓与尿激酶静脉溶栓治疗急性颅内大动脉闭塞的效果比较 [J]. 广东医学, 2016, 37(7): 1060-1063.
- [15] 张学军, 朱丽凤, 包广宇. 高血压、缺血性脑血管病患者的血液流变学改变 [J]. 临床输血与检验, 2008, 10(2): 154-155.
- [16] Leger P L, Bonnin P, Moretti R, *et al*. Early recruitment of cerebral microcirculation by neuronal nitric oxide synthase inhibition in a juvenile ischemic rat model [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(1-2): 40-49.
- [17] 邵洁奇, 曾志江, 杨 敏, 等. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足疗效及对血液流变学的影响探究 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(12): 33.
- [18] 魏国平. 凝血功能及血脂异常与缺血性脑血管病相关性研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(12): 2131-2132.
- [19] 程 洁, 黄宜兰, 贺汝燕, 等. 养血清脑颗粒抗炎作用及对凝血功能的影响 [J]. 赣南医学院学报, 2007, 27(4): 508-509.
- [20] 王 辉, 张维立. 介入诊治对缺血性脑血管病患者血管内皮功能影响 [J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(5): 17-19.