

消栓肠溶胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

曹喜贵¹, 何赵娜²

1. 漯河市中医院 脑病科, 河南 漯河 462000

2. 漯河市中医院 内科, 河南 漯河 462000

摘要: **目的** 探讨消栓肠溶胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年4月在漯河市中医院治疗的急性脑梗死患者94例, 根据用药的差别分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组静脉推入注射用阿替普酶, 先以总剂量的10%按0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg)的量推入, 剩余剂量加入100 mL生理盐水, 60 min持续静脉滴注, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服消栓肠溶胶囊, 0.4 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者NIHSS、FMI和MBI评分及血清学指标和血液流变学指标。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为82.98%, 显著低于治疗组的97.87%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分显著降低, FMI和MBI评分显著增加, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述评分明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清脂蛋白磷脂酶A2(Lp-PLA2)、血小板活化因子(PAF)、淀粉样蛋白(SAA)水平显著降低, 神经生长因子(NGF)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平显著增加, 同组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水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者全血黏度(WBV)、血浆黏度(PV)、纤维蛋白原(FIB)和血小板黏附率(PAR)均显著降低($P < 0.05$); 且治疗组血液流变学指标显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 消栓肠溶胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死可有效降低机体炎症水平, 促进神经细胞因子分泌, 改善机体血液流变学指标。

关键词: 消栓肠溶胶囊; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 脂蛋白磷脂酶A2; 胰岛素样生长因子-1; 血小板黏附率

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0740-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.005

Clinical study on Xiaoshuan Enteric-coated Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

CAO Xi-gui¹, HE Zhao-na²

1. Department of Encephalopathy, Luohe Hospital of Chinese Medicine, Luohe 462000, China

2. Department of Internal Medicine, Luohe Hospital of Chinese Medicine, Luohe 462000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Xiaoshuan Enteric-coated Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (94 cases) with acute cerebral infarction in Luohe Hospital of Chinese Medicine from February 2016 to April 2017 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) based on different treatments. Patients in the control group were intravenous injection administered with Alteplase for injection, firstly, 0.9 mg/kg of 10% of the total dose and the maximum dose was 90 mg, the residual dose was added into normal saline 100 mL for 60 min. Patients in the treatment group were administered with Xiaoshuan Enteric-coated Capsules on the basis of the control group, 0.4 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS, FMI and MBI scores, the serological indexes and the hemorheological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 82.98%, which was significantly lower than 97.87% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in two groups was significantly decreased, but FMI and MBI scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Lp-PLA2, PAF and SAA levels in two groups were significantly decreased, but NGF and IGF-1 levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$), and the serological indexes in the treatment group were significantly better than those

收稿日期: 2017-10-10

作者简介: 曹喜贵(1970—), 本科, 副主任医师, 主要从事西医内科、心脑血管方面疾病研究。Tel: 15839521034 E-mail: lhszycaoxigui@163.com

in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the WBV, PV, FIB and PAR levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the hemorheological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).
Conclusion Xiaoshuan Enteric-coated Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction can effectively reduce the level of inflammatory, promoting the secretion of nerve cytokines and improve the hemorheological indexes.

Key words: Xiaoshuan Enteric-coated Capsules; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; Lp-PLA2; IGF-1; PAR

急性脑梗死占全部脑卒中的 60%~80%，具有较高的致残率、病死率及复发率，随着我国老龄化的不断加剧，急性脑梗死的发病率呈现不断上升趋势，对患者生活质量有着严重影响^[1]。阿替普酶可直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶，导致纤维蛋白降解，血块溶解^[2]。消栓肠溶胶囊具有补气、活血、通络的功效^[3]。因此，本研究对急性脑梗死患者采用消栓肠溶胶囊联合阿替普酶进行治疗，取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2016 年 2 月—2017 年 4 月在漯河市中医院进行治疗的 94 例急性脑梗死患者的临床资料，其中男 46 例，女 48 例；年龄 45~70 岁，平均年龄 (62.37 ± 2.15) 岁；发病至入院时间 2~12 h，平均时间 (8.38 ± 1.21) h。

纳入标准：(1) 符合急性脑梗死诊断标准^[4]；(2) 发病短于 48 h；(3) 取得知情同意。

排除标准：(1) 出血性脑血管疾病、脑肿瘤及短暂性脑缺血者；(2) 对本研究药物过敏者；(3) 伴有精神疾病或存在意识障碍者；(4) 伴有严重肝、肾功能不全者；(5) 伴有出血性疾病及凝血功能障碍者；(6) 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用阿替普酶由 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产，规格 10 mg/支，产品批号 160105；消栓肠溶胶囊由三门峡赛诺维制药有限公司生产，规格 0.2 g/粒，产品批号 160109。

1.3 方法

根据用药的差别分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)，其中对照组男 22 例，女 25 例；年龄 45~70 岁，平均年龄 (62.42 ± 2.21) 岁；发病至入院时间 2~11 h，平均时间 (8.31 ± 1.13) h。治疗组男 24 例，女 23 例；年龄 45~68 岁，平均年龄 (62.25 ± 2.06) 岁；发病至入院时间 2~12 h，平均时间 (8.43 ± 1.27) 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。

所有患者均给予调血脂、抗血小板聚集、营养支持、抗感染等基础治疗。对照组先静脉推入注射用阿替普酶，先以总剂量的 10% 按 0.9 mg/kg (最大剂量为 90 mg) 的量推入，剩余剂量加入 100 mL 生理盐水，60 min 持续静脉滴注，1 次/d。治疗组在对照组基础上口服消栓肠溶胶囊，0.4 g/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

基本治愈：神经功能缺损评分减少 91%~100%；显效：神经功能缺损评分减少 46%~90%；有效：神经功能缺损评分减少 18%~45%；无效：神经功能缺损评分减少 $\leq 17\%$ 。

有效率 = (基本治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用 NIHSS 评分评价两组患者治疗前后神经功能缺损情况^[6]：包括意识、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。评分 0~15 分为轻型，16~30 分为中型，31~45 分为重型。采用 FMI 评分来评价患者患侧肢体运动功能^[7]：总分 100 分，得分越高表示运动能力越强。采用 MBI 评分评价患者日常生活能力^[8]：总分 100 分，得分越高表示生活能力越强。采用 ELISA 法检测两组治疗前后血清脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、血小板活化因子 (PAF)、淀粉样蛋白 (SAA)、神经生长因子 (NGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平。采用 DV-S 型黏度计检测两组患者治疗前后全血黏度 (WBV)、血浆黏度 (PV)、纤维蛋白原 (FIB) 和血小板黏附率 (PAR) 等血液流变学指标。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗过程中及治疗后可能发生的药物相关不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析，治疗前后 NIHSS 评分、FMI 评分、MBI 评分、血清细胞因子、血液流变学指标的比较采用 t 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 12 例, 显效 20 例, 有效 7 例, 无效 8 例, 临床有效率为 82.98%。治疗组基本治愈 19 例, 显效 23 例, 有效 4 例, 无效 1 例, 临床有效率为 97.87%, 两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS、FMI 和 MBI 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分显著降低, FMI 评分和 MBI 评分均显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分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 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 Lp-PLA2、PAF、SAA 水平均显著降低, 而 NGF、IGF-1 水平均增加, 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水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者 WBV、PV、FIB、PAR 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血液流变学指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应

两组患者在治疗过程中均未发生药物相关不良反应。

3 讨论

急性脑梗死的发病机制比较复杂, 主要是因脑组织缺血、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一种疾病, 临床上仍缺乏有效的预防及根治措施, 临床上仍以溶栓为主, 但溶栓治疗的时间窗对疾病的治疗存在限制^[9]。

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	有效率/%
对照	47	12	20	7	8	82.98
治疗	47	19	23	4	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	FMI 评分	MBI 评分
对照	47	治疗前	16.38 ± 4.29	42.58 ± 8.29	41.55 ± 6.78
		治疗后	12.46 ± 2.23*	54.72 ± 9.51*	56.34 ± 6.72*
治疗	47	治疗前	16.36 ± 4.27	42.35 ± 8.27	41.52 ± 6.75
		治疗后	7.25 ± 2.16*▲	70.16 ± 9.53*▲	63.58 ± 6.83*▲

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

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

组别	n/例	观察时间	NGF/(ng·mL ⁻¹)	Lp-PLA2/(μg·L ⁻¹)	IGF-1/(μg·L ⁻¹)	PAF/(pg·mL ⁻¹)	SAA/(ng·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	0.74 ± 0.15	128.54 ± 23.47	102.39 ± 11.68	218.55 ± 29.64	16.76 ± 4.28
		治疗后	1.42 ± 0.14*	115.72 ± 16.73*	148.73 ± 13.68*	122.67 ± 16.58*	11.57 ± 2.45*
治疗	47	治疗前	0.76 ± 0.12	128.58 ± 23.43	102.37 ± 11.65	218.52 ± 29.67	16.74 ± 4.25
		治疗后	2.53 ± 0.17*▲	92.45 ± 16.52*▲	179.84 ± 13.74*▲	106.23 ± 16.54*▲	8.82 ± 2.36*▲

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 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	WBV/(mPa·s)	PV/(mPa·s)	FIB/(g·L ⁻¹)	PAR/%
对照	47	治疗前	5.84±0.76	2.95±0.28	10.61±1.75	71.65±8.75
		治疗后	3.86±0.18*	2.13±0.09*	7.63±1.17*	52.25±6.33*
治疗	47	治疗前	5.82±0.73	2.98±0.26	10.58±1.72	71.62±8.73
		治疗后	2.24±0.13*▲	1.04±0.07*▲	5.32±1.13*▲	34.34±6.31*▲

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

随着中医药的不断发展, 中药在急性脑梗死治疗中有着独到的优势, 中医认为急性脑梗死是因邪毒内生, 内伤积损, 致使神匿窍闭、脑脉闭阻, 进而发病, 在治疗上应以通络安神、活血化瘀为主^[10]。

阿替普酶是第2代溶栓药物, 为重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活剂, 可直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶, 当静脉给予时, 该药在循环系统中表现出相对非活性状态, 一旦与纤维蛋白结合后, 该药被激活, 诱导纤溶酶原转化为纤溶酶, 导致纤维蛋白降解, 血块溶解^[2]。消栓肠溶胶囊是由当归、桃仁、地龙、黄芪、红花、赤芍、川芎等制成的中药制剂, 具有补气、活血、通络的功效。药理研究显示, 该药可抑制机体内血栓的形成, 对ADP、花生四烯酸诱导的血小板凝集有一定抑制作用^[3]。

Lp-PLA2是由巨噬细胞和淋巴细胞合成分泌的一种炎性标志物, 具有刺激黏附因子和细胞因子产生, 加重机体损伤^[11]。SAA为系统性和局限性炎性细胞因子, 是导致炎症反应、脂质转运和动脉硬化三者之间的桥梁^[12]。PAF是机体在致炎因子作用下合成的磷脂类化合物, 其可通过促炎、促血栓、促水肿及促自由基生成等作用加重脑损害^[13]。NGF是一种神经营养因子, 具有诱导神经元再生、促进神经元存活并增强神经元可塑性的作用^[14]。IGF-1是一种具有广泛生物活性的生长因子, 具有促进神经元再生及新生血管生成等作用^[15]。本研究中, 治疗后两组血清Lp-PLA2、PAF、SAA水平均降低, 而NGF、IGF-1水平均增加, 且治疗组上述指标改善更显著($P<0.05$)。说明消栓肠溶胶囊联合阿替普酶可有效降低机体炎症水平, 促进神经细胞因子分泌。此外, 治疗后, 治疗组临床有效率为97.87%, 明显高于对照组的82.98%($P<0.05$)。治疗后两组NIHSS评分显著降低, FMI和MBI评分均显著增加, 且治疗组上述评分改善更显著($P<0.05$)。治

疗后两组WBV、PV、FIB、PAR均显著降低, 且治疗组降低更明显($P<0.05$)。说明消栓肠溶胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死效果明确。

综上所述, 消栓肠溶胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死可有效降低机体炎症水平, 促进神经细胞因子分泌, 改善机体血液流变学指标, 有利于患者神经功能恢复及日常生活能力提高, 具有良好的临床应用价值。

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] Rowe AS, Greene CL, Snider CC, et al. Thromboelastographic changes in patients experiencing an acute ischemic stroke and receiving alteplase [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1307-1311.
- [3] 巫碧佳, 李永鸿, 区腾飞, 等. 消栓肠溶胶囊治疗急性多发性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(6): 847-848.
- [4] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 42(6): 60-61.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南编写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 16-19.
- [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] 卢寨瑶. Fugl-Meyer量表在脑卒中康复评定中的应用分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(11): 2032, 2034.
- [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, 7(3): 172-175.
- [9] 张荟雪, 王宁, 陈丽霞, 等. 急性脑梗死拓展时间窗溶栓治疗的临床研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2012,

- 46(2): 150-153.
- [10] 李霁敏, 王 键, 胡建鹏, 等. 缺血性脑卒中中治疗法实验研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 17(2): 197-201.
- [11] 叶 芸, 李苏亮. 脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平及临床意义探讨 [J]. 检验医学, 2014, 29(3): 249-253.
- [12] Yang R Z, Lee M J, Hu H, *et al.* Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(6): e287.
- [13] Farbiszewski R, Dudek H, Skrzydlewska E, *et al.* The role of platelet activating factor (PAF) in physiology and pathology of the central nervous system [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2002, 36(4): 801-808.
- [14] 黄宝丽, 李翔翔, 张 慧, 等. 脑卒中血清游离 DNA 及脑源性神经营养因子水平变化及临床意义 [J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(9): 2262-2268.
- [15] Bake S, Okoreeh A K, Alaniz R C, *et al.* Insulin-like growth factor (IGF)-1 modulates endothelial blood- brain barrier function in ischemic middle-aged female rats [J]. *Endocrinol*, 2016, 157(1): 61-69.