

## 脑血栓片联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究

李 慎

宝丰县人民医院 神经内科, 河南 平顶山 467400

**摘要:** **目的** 探究脑血栓片联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2016年12月于宝丰县人民医院收治的急性脑梗死患者98例为研究对象,所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各49例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,30 min内滴完,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑血栓片,2片/次,3次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、氧化应激因子水平和炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组、治疗组总有效率分别为77.55%、91.84%,两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗7、14 d后,两组NIHSS评分均明显下降( $P < 0.05$ ),同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组NIHSS评分显著低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗7、14 d后,两组血清丙二醛(MDA)水平明显降低,一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)水平明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组血清氧化应激因子水平明显优于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗7、14 d后,两组血清肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素(IL)-6、IL-10、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组炎症因子水平均明显低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 脑血栓片联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死患者,能有效改善机体内炎症反应和氧化应激水平,促进神经功能恢复,且安全性良好,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 脑血栓片;依达拉奉注射液;急性脑梗死;NIHSS评分;氧化应激因子;炎症因子

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1630-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.016

## Clinical study on Naoxueshuan Tablets combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction

LI Shen

Department of Neurology, People's Hospital of Baofeng, Pingdingshan 467400, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Naoxueshuan Tablets combined with Edaravone Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (98 cases) with acute cerebral infarction in People's Hospital of Baofeng from January 2013 to December 2016 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 49 cases. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg Edaravone Injection added into 100 mL 0.9% NaCl injection, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Naoxueshuan Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, serum levels of oxidative stress factors, and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 77.55% and 91.84%, respectively, and there were no differences between two groups. After treatment for 7 and 14 d, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And NIHSS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 7 and 14 d, MDA levels in two groups were significantly decreased, but NO and SOD levels were significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). And serum levels of oxidative stress factors in the treatment group were significantly better than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 7 and 14 d, serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-CRP in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2017-10-27

作者简介: 李 慎 (1971—), 男, 河南邓州人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为神经病学、脑血管病。E-mail: lishenw0409@sina.com

And serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Naoxueshuan Tablets combined with Edaravone Injection has good efficacy in treatment of acute cerebral infarction, and can effectively reduce the level of oxidative stress and inflammatory response, which is conducive to nerve recovery, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Naoxueshuan Tablets; Edaravone Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; level of oxidative stress factor; level of inflammatory factor

急性脑梗死是由各种原因所造成的局部脑组织缺血缺氧性病变, 引发神经功能障碍, 进而产生意识模糊、语言能力丧失、肢体功能障碍等症状, 是最常见的脑卒中类型, 具有易致残、易致死、高复发等特点。急性脑梗死治疗目标以改善症状、保护神经系统、提高生活质量为主。依达拉奉是临床应用广泛的神经细胞保护剂, 能强效清除脑梗死产生的自由基, 可通过 PI3K/AKT 信号通路上调 Bcl-2、脑源性神经生长因子的表达, 减少脑部的损伤<sup>[1]</sup>。脑血栓片具有活血通络、醒脑益气的功效, 对急性脑梗死疗效确切<sup>[2]</sup>。因此本研究选取 2013 年 1 月—2016 年 12 月于宝丰县人民医院收治的 98 例急性脑梗死患者, 采用脑血栓片联合依达拉奉注射液治疗, 取得了满意的结果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2016 年 12 月于宝丰县人民医院收治的急性脑梗死患者 98 例为研究对象, 其中男 56 例, 女 42 例, 年龄 52~71 岁, 平均年龄 ( $59.84 \pm 4.81$ ) 岁, 病程 2~23 h, 平均病程 ( $9.40 \pm 3.37$ ) h, 合并高血压 45 例、糖尿病 26 例、高血脂 27 例。

纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[3]</sup>中的诊断标准, 且由相关影像学证实; (2) 首次发病; (3) 发病时间  $< 24$  h; (4) 患者均知情同意, 且该研究由本医院医学伦理委员会批准。

排除标准: (1) 合并严重心、肾、肝功能异常; (2) 对使用药物过敏; (3) 合并神经障碍性疾病; (4) 短暂性脑缺血、可逆性缺血性神经功能受损; (5) 治疗前 1 周内使用过改善血循环的药物。

### 1.2 药物

依达拉奉注射液由国药集团国瑞药业有限公司生产, 规格 20 mL : 30 mg, 产品批号 121104、140317、160212。脑血栓片由天津同仁堂集团股份有限公司生产, 规格 0.6 g/片, 产品批号 121208、150521。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组男 27 例, 女 22 例, 年龄 52~71 岁, 平均年龄 ( $60.42 \pm 4.68$ ) 岁, 病程 3~23 h, 平均病程 ( $9.26 \pm 3.74$ ) h, 合并高血压 22 例、糖尿病 14 例、高血脂 13 例。治疗组男 29 例, 女 20 例, 年龄 53~70 岁, 平均年龄 ( $59.25 \pm 5.17$ ) 岁, 病程 2~22 h, 平均病程 ( $9.53 \pm 3.19$ ) h, 合并高血压 23 例、糖尿病 12 例、高血脂 14 例。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均接受控制血压、血糖、血脂、降颅压、营养支持、维持水电解质平衡等常规治疗。对照组静脉滴注依达拉奉注射液, 30 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中, 30 min 内滴完, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑血栓片, 2 片/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

### 1.4 临床疗效判断标准<sup>[4]</sup>

基本痊愈: NIHSS 评分减少  $> 90\%$ , 病残程度 0 级; 显著进步:  $45\% < \text{NIHSS 评分减少} \leq 90\%$ , 病残程度 1~3 级; 进步:  $17\% < \text{NIHSS 评分减少} \leq 45\%$ ; 无变化: NIHSS 评分减少  $\leq 17\%$ 。

总有效 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分** 采用 NIHSS 评分评估神经功能状况, 包括意识、凝视、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、共济失调、失语、构音障碍、感觉、视野、忽视证, 得分范围 0~42 分, 总得分越高, 说明神经功能缺损越严重<sup>[5]</sup>。

**1.5.2 氧化应激因子水平和炎症因子水平** 于治疗前以及治疗 7、14 d 对两组患者于清晨空腹取外周静脉血 4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清保存于  $-20$  °C 待测。采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 硫代巴比妥酸法检测丙二醛 (MDA) 水平, 硝酸还原酶法测定一氧化氮 (NO) 水平, ELISA 法测定白介素 (IL) -6、IL-10 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 水平, 免疫比浊法测定超敏 C

反应蛋白 (hs-CRP) 水平。

### 1.6 不良反应观察

记录治疗期间两组患者可能发生的皮肤瘙痒、恶心、头痛、出血倾向等不良反应。

### 1.7 统计学方法

利用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理分析, 计量资料采取 *t* 检验, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 10 例, 显著进步 15 例, 进步 10 例, 总有效率为 77.55%; 治疗组基本治愈 21 例, 显著进步 16 例, 进步 10 例, 总有效率为 91.84%, 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 评分比较

治疗 7、14 d 后, 两组 NIHSS 评分均明显下降

( $P < 0.05$ ), 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 NIHSS 评分显著低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组氧化应激因子水平比较

治疗 7、14 d 后, 两组血清 MDA 水平明显降低, NO、SOD 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血清氧化应激因子水平明显优于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组炎症因子水平比较

治疗 7、14 d 后, 两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、hs-CRP 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组炎症因子水平均明显低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	49	10	15	13	11	77.55
治疗	49	21	16	10	4	91.84*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照	49	18.43 $\pm$ 3.11	14.87 $\pm$ 4.52*	10.35 $\pm$ 2.68*
治疗	49	19.01 $\pm$ 4.24	11.36 $\pm$ 3.57* $\blacktriangle$	8.70 $\pm$ 2.49* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group in the same period

表 3 两组血清氧化应激因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 49$ )

Table 3 Comparison on serum levels of oxidative stress factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 49$ )

组别	观察时间	MDA/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	NO/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	SOD/( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
对照	治疗前	15.26 $\pm$ 2.71	44.38 $\pm$ 6.50	69.07 $\pm$ 8.33
	治疗 7 d	12.84 $\pm$ 2.55*	49.62 $\pm$ 6.39*	83.42 $\pm$ 9.04*
	治疗 14 d	10.17 $\pm$ 2.83*	57.45 $\pm$ 7.46*	92.37 $\pm$ 10.65*
治疗	治疗前	15.44 $\pm$ 3.09	45.16 $\pm$ 5.89	70.11 $\pm$ 9.39
	治疗 7 d	9.41 $\pm$ 2.42* $\blacktriangle$	53.57 $\pm$ 6.93* $\blacktriangle$	88.51 $\pm$ 9.12* $\blacktriangle$
	治疗 14 d	6.53 $\pm$ 1.84* $\blacktriangle$	63.82 $\pm$ 6.52* $\blacktriangle$	104.25 $\pm$ 9.72* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group in the same period

表4 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 49$ )

Table 4 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 49$ )

组别	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-10/(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	59.86±8.62	47.35±7.26	31.59±6.57	9.66±2.02
	治疗 7 d	46.92±6.07*	38.25±6.48*	45.83±7.35*	6.85±1.73*
	治疗 14 d	32.18±5.44*	25.71±5.42*	57.38±9.34*	4.37±1.45*
治疗	治疗前	60.15±9.35	46.88±8.43	30.89±5.47	9.35±2.43
	治疗 7 d	40.13±5.71*▲	34.69±6.51*▲	49.12±8.93*▲	5.18±1.70*▲
	治疗 14 d	27.53±4.94*▲	22.07±4.50*▲	62.46±8.20*▲	2.42±1.01*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group in the same period

### 2.5 不良反应比较

两组患者血常规、肝肾功能无特殊变化。对照组患者皮肤瘙痒 1 例, 头痛 2 例, 恶心 1 例; 治疗组皮肤瘙痒 2 例, 头痛 2 例, 恶心 1 例, 牙龈出血 1 例; 两组患者对症处理后均缓解, 未影响用药。

### 3 讨论

血管壁病变、血流动力学变化等会造成血流循环障碍, 导致神经细胞缺血缺氧, 若不及时采取有效治疗措施, 会使钙离子大量内流, 自由基过度增加, 上调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、C-反应蛋白等炎症因子活性, 加重炎症反应, 最终脑细胞变性凋亡坏死<sup>[6]</sup>。因此, 解除梗塞、恢复缺血半暗带、消除自由基、促进神经功能恢复在急性脑梗死患者治疗中占有重要地位。

依达拉奉可突破血脑屏障到达脑组织, 对于缺血再灌注所产生的羟基自由基清除效果明显, 从而缓解神经毒性和细胞膜脂质过氧化, 抑制神经细胞凋亡, 减缓脑梗死发展进程<sup>[7]</sup>。脑血栓片由丹参、水蛭、红花等组成, 具有扩张血管、抗凝作用, 能够有效降低脑梗死患者 D-二聚体水平和血小板聚集率, 改善局部血液循环, 抑制血栓形成<sup>[8]</sup>。本研究结果表明, 治疗组临床有效率为 91.84%, 明显高于对照组的 77.55%; 治疗 7、14 d 后治疗组 NIHSS 评分均明显低于同期对照组, 提示依达拉奉联合脑血栓片对于急性脑梗死患者神经功能有明显改善作用, 可提高临床疗效, 且治疗组和对对照组的不良反应发生率比较无统计学差异, 表明依达拉奉与脑血栓片联合用药未增加危险性, 安全性良好。

氧化应激在急性脑梗死患者发病后神经元的损伤中起到关键作用。SOD 是机体内主要抗氧化酶, 可将氧自由基转化为水。当体内氧化应激水平升高时, SOD 会大量消耗, 酶活力下降<sup>[9]</sup>。MDA 是脂

质过氧化最终产物, 是反映机体内氧自由基损伤程度指标之一。当脑组织缺氧, MDA 和 SOD 水平失衡, 导致神经细胞死亡。正常生理状态下, 内皮细胞持续合成分泌 NO, 起到抑制血小板聚集, 维持血管舒张的作用; 当脑供血氧不足时, 内皮细胞受损, NO 水平降低, 致使血栓形成<sup>[10]</sup>。氧化应激反应会诱导大量的炎症因子释放, TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP 是主要炎症因子, 可使脑微血管急速收缩, 加重病灶周围缺血缺氧程度, 同时增加血脑屏障通透性, 加重脑水肿<sup>[11]</sup>。IL-10 是抗炎因子, 能抑制中性粒细胞聚集, 降低促炎细胞因子水平<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 治疗 7、14 d 后, 治疗组血清 MDA 水平明显低于对照组, 血清 SOD、NO 水平明显高于对照组, 提示两药联合使用能有效减轻氧化应激反应, 减少机体氧自由基损伤, 促进神经功能恢复。另外, 治疗 7、14 d 后治疗组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 水平明显低于对照组, IL-10 水平明显高于对照组, 这表明联合用药能进一步改善炎症因子紊乱, 缓解机体炎症反应。

综上所述, 脑血栓片联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死患者, 能有效改善机体内炎症反应和氧化应激水平, 促进神经功能恢复, 且安全性良好, 具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] 王桂斌, 刘沫, 周璟, 等. 依达拉奉对神经元缺氧复氧损伤的保护机制研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(10): 1126-1130.
- [2] 王淑云, 谢福军. 脑血栓片治疗脑梗死的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(11): 1878-1879.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议委员会. 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.
- [5] Brott T, Adams H P, Olinger C P, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [6] Esenwa C C, Elkind M S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(10): 594-604.
- [7] 吴 燕, 曾娟娟, 陈庆丽, 等. 依达拉奉联合常规治疗对急性脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(3): 140-142.
- [8] 王 宁. 脑血栓片对急性脑梗死病人 D-二聚体及血小板聚集率的影响 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(21): 23-24.
- [9] 吴秀珍, 陈方方. 急性脑梗死患者治疗前后血清 Hcy、hs-CRP、SOD 和 MDA 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4): 388-390.
- [10] 李 莉. 急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶、谷胱甘肽 S 转移酶、一氧化氮、超氧化物歧化酶、过氧化脂质水平变化及其临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(7): 154-157.
- [11] 任彩霞, 冯丙东, 余永平. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  测定及其临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(11): 1501-1502.
- [12] 张朝贵, 瞿昌华, 杨 华, 等. 急性脑梗死患者血清 IL-17 和 IL-10 的动态变化研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(1): 36-37.