

参麦注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

张飞飞, 孙妍, 张丽, 董功巧, 陈智永, 刘冰
解放军第二五五医院 神经内科, 河北唐山 063000

摘要: **目的** 探讨参麦注射液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2018年1月解放军第二五五医院收治的急性脑梗死患者140例为研究对象,根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各70例。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,25 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注参麦注射液,50 mL加入到5%葡萄糖溶液250 mL中,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的神经功能、生活能力、凝血功能指标、血清炎症指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.4%、90.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良Rankin评分(mRS)均显著降低,Barthel指数显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组神经功能和生活能力指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均显著升高,纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)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FIB、PLT明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)、S100 β 蛋白(S100 β)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清炎症指标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** 参麦注射液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可改善患者神经功能和血清炎症指标,提高生活能力,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参麦注射液; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; 神经功能; 生活能力; 凝血功能; 炎症指标

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1635-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.017

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

ZHANG Fei-fei, SUN Yan, ZHANG Li, DONG Qiao-li, CHEN Zhi-yong, LIU Bing

Department of Neurology, No. 255 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shenmai Injection combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (140 cases) with acute cerebral infarction in the No. 255 Hospital of Chinese People's Liberation Army from January 2016 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 70 cases. Patients in the control group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, 25 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Shenmai Injection on the basis of the control group, 50 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and neurological function, life ability, coagulation function indexes, and serum inflammatory indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.4% and 90.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores and MRS in two groups were significantly decreased, but Barthel indexes in two groups were significantly increased, 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 ($P < 0.05$). After treatment, APTT and PT in two groups were significantly decreased, but FIB and PLT in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And FIB and PLT in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-18, and S100 β in two groups were

收稿日期: 2018-02-11

作者简介: 张飞飞(1977—)女,内蒙古赤峰人,主治医师,本科,主要研究方向为癫痫。E-mail: zhangleilei8887@163.com

significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum inflammatory indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenmai Injection combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve the neurological function and serum inflammatory indexes, and improve the living ability of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenmai Injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction; neurological function; life ability; coagulation function index; serum inflammatory index

急性脑梗死是由于动脉狭窄或闭塞,引起脑部血液循环障碍,出现的脑组织缺血、缺氧,甚至坏死损伤,具有较高的致残率和致死率,多发于中老年人群^[1]。丁苯酞能改善急性脑梗死患者的血液流变学指标,且无明显不良反应^[2]。参麦注射液具有益气固脱、养阴生津的功效,对脑梗死患者疗效明显,可显著改善神经功能^[3]。因此本研究选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月解放军第二五五医院收治的 140 例急性脑梗死患者,探讨参麦注射液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗,取得了满意的结果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月解放军第二五五医院收治的急性脑梗死患者 140 例作为研究对象,所有患者发病在 24 h 以内,均经过头颅 CT 或 MRI 确诊。其中男 76 例,女 64 例;年龄 46~85 岁,平均年龄(61.7±4.9)岁;急性脑血栓 48 例,短暂性脑缺血 37 例,腔隙性梗死 36 例,脑栓塞 19 例;合并症:高血压 53 例,糖尿病 37 例,冠心病 37 例,高脂血症 13 例。

纳入标准:发病在 48 h 内;首次发作;均符合 2010 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中诊断标准^[4];本研究经过医院伦理委员会批准,患者均签订知情同意书。

排除标准:脑出血或大面积脑梗死;脑卒中病史;严重心肝肾等疾病;恶性肿瘤;严重感染性疾病;血液系统疾病;免疫系统疾病;痴呆或精神疾病;对研究药物过敏。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各 70 例。对照组男 37 例,女 33 例;年龄 47~84 岁,平均(62.1±5.3)岁;急性脑血栓 25 例,短暂性脑缺血 18 例,腔隙性梗死 18 例,脑栓塞 9 例;合并症:高血压 25 例,糖尿病 19 例,冠心病 18 例,高脂血症 8 例。治疗组男 39 例,女 31 例;年龄 46~85 岁,平均(61.3±4.6)岁;急性脑

血栓 23 例,短暂性脑缺血 19 例,腔隙性梗死 18 例,脑栓塞 10 例;合并症:高血压 28 例,糖尿病 18 例,冠心病 19 例,高脂血症 5 例。两组患者的一般资料比较差异无显著意义,具有可比性。

两组均进行常规治疗,包括抗血小板聚集、抗栓、血管扩张、利尿、降压、补液等。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司生产,规格 100 mL:25 mg,产品批号 618160611、618160510),25 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注参麦注射液(大理药业股份有限公司生产,规格 50 mL/支,产品批号 1511153、1604054),50 mL 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL 中,1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

基本治愈:治疗后 NHISS 评分减少 90%~100%,病残程度为 0 级;显效:治疗后 NHISS 评分减少 46%~89%,病残程度为 1~3 级;有效:治疗后 NHISS 减少 18%~45%;无效:治疗后 NHISS 评分减少低于 18%或增加超过 18%,或死亡。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能和生活能力 在治疗前后对两组患者认知功能和生活能力进行评价。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能缺损程度^[6],包括意识水平、视野、凝视、面瘫、肢体共济失调、上下肢运动、语言、感觉等 11 项内容,NIHSS 评分越高,说明神经功能缺损越严重。采用 Barthel 指数评分对患者日常生活活动的功能状态进行评价^[7],总分为 100 分,内容包括进食、如厕、大小便控制、穿衣、洗澡、修饰、平地行走、上下楼梯、床椅转移。分数越高,日常生活能力越好。采用改良 Rankin 评分(mRS)对功能恢复情况进行评价^[8],分为 6 个等级,分值为 0~5 分,分值越低,说明恢复情况越好。

1.4.2 凝血功能指标 在治疗前后,采集清晨空腹静脉血 2 mL,以枸缘酸抗凝,3 000 r/min 离心 10

min, 获得血清, 使用 2500CA sysmex 全自动凝血仪检测活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB)、血小板计数 (PLT)。

1.4.3 血清指标 在治疗前后, 采集清晨空腹静脉血 2 mL, 经离心获得血清。使用日本 HITACHI7170S 全自动生化分析仪和美国 BIO-TEK Synergy4 多功能酶标仪检测。采用化学发光免疫分析法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 试剂盒购自武汉伊莱瑞特科技股份有限公司; 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-18 (IL-18) 水平, 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司; 采用免疫层析法检测 S100 β 蛋白 (S100 β) 水平, 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司。

1.5 不良反应观察

在整个治疗过程中, 注意观察所有患者不良反应的发生情况, 包括转氨酶升高、恶心、皮疹等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和处理, 神经功能和生活能力评分、凝血功能指标、炎症因子等计量资料用 *t* 检验方法分析; 治疗效果、不良反应发生率为计数资料, 用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 22 例, 显效 11 例, 有效 17 例, 总有效率为 71.4%; 治疗组基本治愈 29 例, 显效 21 例, 有效 13 例, 总有效率为 90.0%,

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 两组神经功能和生活能力比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分、mRS 评分均显著降低, Barthel 指数显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组神经功能和生活能力指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血功能指标比较

治疗后, 两组 APTT、PT 均显著升高, FIB、PLT 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 FIB、PLT 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症指标比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-18、S100 β 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清炎症指标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。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生转氨酶升高 1 例, 皮疹 2 例, 恶心 1 例, 不良反应发生率为 8.0%; 治疗组发生转氨酶升高 1 例, 皮疹 1 例, 恶心 1 例, 不良反应发生率为 6.0%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	70	22	11	17	20	71.4
治疗	70	29	21	13	7	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经功能和生活能力比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 2 Comparison on neurological function and life ability between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	NIHSS 评分	Barthel 指数	mRS 评分
对照	治疗前	21.53 \pm 4.69	41.19 \pm 7.98	4.68 \pm 0.46
	治疗后	17.54 \pm 3.06*	57.48 \pm 10.36*	3.57 \pm 0.31*
治疗	治疗前	21.47 \pm 4.82	41.36 \pm 8.35	4.71 \pm 0.52
	治疗后	13.51 \pm 2.75* \blacktriangle	69.37 \pm 10.42* \blacktriangle	2.95 \pm 0.26* \blacktriangle

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)Table 3 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	APTT/s	PT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)
对照	治疗前	20.31 ± 5.74	9.44 ± 2.63	4.18 ± 0.95	75.73 ± 8.06
	治疗后	24.06 ± 6.25*	12.67 ± 3.25*	3.26 ± 0.54*	67.28 ± 8.14*
治疗	治疗前	20.14 ± 5.38	9.35 ± 2.47	4.13 ± 1.04	76.49 ± 8.32
	治疗后	25.38 ± 6.07*	13.26 ± 3.72*	2.42 ± 0.65*▲	63.57 ± 7.48*▲

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 两组血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)Table 4 Comparison on serum inflammatory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-18/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	S100 β /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	19.12 ± 4.63	101.36 ± 22.41	3.38 ± 0.65
	治疗后	12.04 ± 2.53*▲	61.28 ± 10.26*▲	2.25 ± 0.51*▲
治疗	治疗前	19.46 ± 4.15	102.47 ± 21.37	3.26 ± 0.74
	治疗后	8.03 ± 2.26*▲	46.28 ± 7.35*▲	1.74 ± 0.43*▲

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

3 讨论

急性脑梗死主要包括中心坏死区和周围的缺血半暗带区,在坏死区是死亡脑细胞,神经功能无法恢复,而在缺血半暗带区,仍有少量血供,因此还存有大量可存活神经元细胞,一旦得到及时的治疗,血供恢复,促进脑部代谢,受损的神经元功能仍可恢复^[9]。临床上,急性脑梗死的特点是发病急、病情重、预后差,且死亡率、致残率高。因此临床治疗脑梗死的原则是改善脑组织缺血,保护存活神经元,逆转缺血半暗带区,提高脑细胞缺血耐受力,减少梗死面积。

参麦注射液是人参、麦冬组成的中药制剂,具有益气生津、止渴固脱的功效,能提高大脑的耐缺氧能力,减少脑组织的缺血和再灌注损伤,减轻脑水肿;通过保护抗氧化酶活性,抑制脂质过氧化反应,减少氧自由基的产生,降低其对脑组织的损害;通过增加脑部血流,抗血小板聚集,促进微循环,降低血液黏度,改善血液流变学^[10-12]。丁苯酞是一种新型脑保护药,主要成分是消旋-3-正丁基苯酞,对于脑梗死引起的脑损伤病理过程中的多个环节均有影响,可产生较强的抗脑缺血缺氧作用^[13]。药理研究表明^[14],丁苯酞可抑制谷氨酸释放,改善线粒体功能,促进脑组织能量代谢,逆转缺血半暗带区可逆性损伤的神经元细胞,促进侧支循环,改善脑部血流及微循环,促进缺血、缺氧神经细胞的恢复;

还可高抗氧化酶活性,清除自由基,减轻脑部神经功能损伤。

本研究结果表明,治疗后治疗组的总有效率(90.0%)显著高于对照组(71.4%)($P < 0.05$)。治疗组NIHSS评分、mRS评分均显著低于对照组,Barthel指数显著高于对照组($P < 0.05$)。说明两药联合可显著提高脑梗死的临床疗效,且有效改善患者的脑神经损伤程度,提高其生活质量,机制可能是两药联合可产生协同作用,分别从不同的作用机制共同改善脑侧支循环,促进脑部血液循环,增加血管内皮因子的表达,有效减轻神经元损伤,促进脑功能恢复。同时治疗组FIB、PLT显著低于对照组($P < 0.05$),但两组APTT、PT无统计学差异,也证实了患者脑部血液流变学得到有效改善,提高脑组织供血,改善缺血缺氧,促进神经组织的恢复。

TNF- α 是重要的炎症因子,可促进中性粒细胞的吞噬,抑制肿瘤细胞,可诱导多种炎症介质参与机体炎症反应。其可通过促进细胞黏附分子的产生,使活化后的白细胞进入脑部,加重炎症反应^[15]。IL-18是一种前炎症细胞因子,可促进T细胞的增殖,增强NK细胞的细胞毒性作用^[16]。S100 β 是神经细胞中的一种酸性钙结合蛋白,主要存在于胶质细胞和神经膜细胞中^[17]。在正常情况下,其水平较低,可促进神经元的生长、分化及修复。当中枢神经细胞受损后,神经胶质细胞被激活,并大量分泌

S100 β , 可导致神经细胞的死亡, 其还可通过破坏的血脑屏障进入血液。高水平的 S100 β 还会诱导炎性因子的分泌, 加剧炎症反应, 加重内皮损伤, 导致脑梗死。本研究中, 参麦注射液联合丁苯酞治疗后, 治疗组血清 TNF- α 、IL-18、S100 β 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。提示两药联合通过降低炎性因子水平, 减轻损伤神经细胞周围的炎性环境, 抑制黏附分子的产生, 进而抑制血小板的聚集, 还可改善内皮细胞功能, 促进对损伤细胞的修复作用。S100 β 是脑梗死脑损伤的标志物, 其水平高低与脑梗死面积、脑组织损伤程度、预后均有密切关系, 本研究中 S100 β 水平显著降低, 说明患者的脑损伤得到有效改善。另外, 参麦注射液不良反应以心血管和皮肤及附件损害较为多见^[18]。本研究中治疗组不良反应发生率 (6.0%) 略低于对照组 (8.0%), 但无统计学差异。说明两种药物联合治疗并未增加不良反应, 联合用药安全性高。

综上所述, 参麦注射液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 可改善患者神经功能和血清炎性指标, 提高生活能力, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 邓 丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 825-829.
 [2] 吴 娟, 陈 永. 丁苯酞对急性脑梗死患者临床疗效及血液流变学的影响 [J]. 重庆医学, 2012, 41(33): 3488-3489.
 [3] 李常杰. 参麦注射液治疗脑梗死 50 例疗效观察 [J]. 骨科, 2007, 31(6): 510.
 [4] 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撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.
 [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑

卒中诊治指南撰写组. 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): 146-153.
 [6] Brott T, Adams H P Jr, Olinger C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
 [7] 张雅静, 张小兰, 马延爱, 等. Barthel 指数量表应用于急性脑卒中患者生活能力测量的信度研究 [J]. 中国护理管理, 2007, 7(5): 30-32.
 [8] 张 磊, 刘建民. 改良 Rankin 量表 [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 512.
 [9] 覃峙钧. 脑梗死治疗进展 [J]. 广西医学, 2001, 23(5): 1151-1154.
 [10] 李 勤, 刘 宏, 李秉芝, 等. 参麦注射液的药理作用及临床应用 [J]. 医学综述, 2005, 11(12): 1142-1143.
 [11] 曹旭东, 丁志山, 陈建真. 参麦注射液药理及临床研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(3): 104-106.
 [12] 李 盼, 王 婷, 付姝菲, 等. 基于 Meta 分析的参附、参麦注射液临床作用比较 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2949-2959.
 [13] 吴 娟, 陈 永. 丁苯酞对急性脑梗死患者临床疗效及血液流变学的影响 [J]. 重庆医学, 2012, 41(33): 3488-3489.
 [14] 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.
 [15] 陈明生, 朱瑞芬, 詹庆盈. 脑梗死患者血清 TNF- α 、IL-1 β 含量的变化及其临床意义的研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2001, 8(1): 34.
 [16] 赵 焱, 张艳梅, 马翔凌, 等. IL-1 β 、IL-18 与急性脑梗死的关系 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2012, 12(5): 455-457.
 [17] 毛必来, 陈松芳. 急性脑梗死患者治疗前后血清神经元特异性烯醇化酶 S100 β 蛋白水平的变化 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(36): 77-79.
 [18] 刘 洋, 肖隆灏, 李 霖, 等. 2007-2017 年参麦注射液不良反应文献分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2523-2528.