

葛酮通络胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究

黄丹, 黄影柳, 赵仲艳

海南省人民医院 神经内科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨葛酮通络胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取2015年3月—2018年3月海南省人民医院收治的122例急性脑梗死患者,随机分为对照组和治疗组,每组各61例。对照组静脉滴注注射用尤瑞克林,0.15 PNA单位加入生理盐水100 mL中均匀混合后给药,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服葛酮通络胶囊,2粒/次,2次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后NIHSS评分、血浆黏度(PV)、血沉(ESR)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、舒张末期血流速度(V_d)、收缩期峰值血流速度(V_s)及平均血流速度(V_m)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.7%、91.8%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分、PV、ESR、MPV、PDW值较治疗前均显著降低,两组 V_d 、 V_s 、 V_m 值较治疗前均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组NIHSS评分、PV、ESR、MPV、PDW显著低于对照组,治疗组 V_d 、 V_s 、 V_m 值显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清MDA、ET-1水平均显著降低,但血清SOD、NO水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清MDA、ET-1水平显著低于对照组,血清SOD、NO水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 葛酮通络胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,能明显减轻患者神经功能缺损,改善血流变状态,调节血小板功能,提高局部脑血流量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 葛酮通络胶囊; 注射用尤瑞克林; 急性脑梗死; NIHSS评分; 血小板分布宽度; 舒张末期血流速度; 丙二醛; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)08-1888-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.007

Clinical study on Getong Tongluo Capsules combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction

HUANG Dan, HUANG Ying-liu, ZHAO Zhong-yan

Department of Neurology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Getong Tongluo Capsules combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (122 cases) with acute cerebral infarction in Hainan General Hospital from March 2015 to March 2018 were randomly divided into control (61 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Urinary Kallidinogenase for injection, 0.15 PNA U evenly mixed with normal saline 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Getong Tongluo Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of NIHSS score, PV, ESR, MPV, PDW, V_d , V_s , V_m , MDA, SOD, NO, and ET-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 78.7% and 91.8%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score, PV, ESR, MPV, and PDW in two groups were significantly decreased, but V_d , V_s , and V_m in were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score, PV, ESR, MPV, and PDW in the treatment group were lower than those in the control group, but V_d , V_s , and V_m were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MDA and ET-1 in two groups were significantly decreased, but SOD and NO were significantly increased, and there were differences in the same group ($P <$

收稿日期: 2018-01-19

作者简介: 黄丹, 主治医师, 主要从事癫痫、脑血管病方面的研究。E-mail: hyy885a@163.com

0.05)。After treatment, MDA and ET-1 in the treatment group were lower than those in the control group, but SOD and NO were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Getong Tongluo Capsules combined with urinary kallidinogenase has significant clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, and can significantly reduce the neurological deficit, and improve the state of blood rheology, also can regulate the function of platelets, and improve the local cerebral blood flow, which has a certain clinical application value.

Key words: Getong Tongluo Capsules; Urinary Kallidinogenase for injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; PDW; V_d ; MDA; SOD

近年来,脑血管疾病在我国的发病率呈高发态势,其中以急性脑梗死最为常见。患者临床表现为突然出现意识障碍、视力丧失或模糊、理解困难、眩晕伴呕吐、语言障碍、一侧肢体(或面部)麻木或无力等^[1]。急性脑梗死起病急骤,患者病死率及致残率均较高,对人类健康和生活造成严重影响,因此早期诊断与治疗是本病临床处理的关键^[2]。尤瑞克林为国家一类新药,具有改善局部脑血流量、神经修复、抗氧化及增强纤溶活性等药理作用,是目前临床治疗急性脑梗死的一线药物^[3]。葛酮通络胶囊是单方中药制剂,有活血化瘀之功效,主治瘀血痹阻脉络证,症见头晕目眩、偏身麻木、半身不遂等,现已逐渐用于辅助治疗急性脑梗死^[4]。因此,本研究对急性脑梗死采取葛酮通络胶囊联合尤瑞克林进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月—2018年3月海南省人民医院收治的122例急性脑梗死患者,均满足急性脑梗死的诊断标准^[5]。其中男67例,女55例;年龄40~80岁,平均年龄(61.4±6.5)岁;发病至入院时间1.5~48 h,平均时间(16.8±4.3) h;基础疾病:冠心病32例,高血压46例,2型糖尿病27例,高脂血症30例。

纳入标准 (1) 年龄≤80岁;(2) 首次发病;(3) 患者或其家属自愿受试,签订知情同意书;(4) 发病至入院时间≤48 h;(5) 4分≤入院时国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≤20分;(5) 无吞咽困难;(6) 入组前近1个月内未有依达拉奉、胞二磷胆碱、中药、丁基苯酞等神经保护及改善脑血循环药物治疗史。

排除标准 (1) 有脑部创伤或药物滥用史者;(2) 对多种药物过敏或过敏体质者;(3) 既往有癫痫发作或偏头痛病史者;(4) 由脑炎、血糖异常、高血压脑病、瘤卒中或中毒等非血管性病因所致的脑部病变者;(5) 妊娠或哺乳期妇女;(6) 脑出血

或短暂性脑缺血发作者;(7) 合并凝血功能障碍、精神疾病或肾功能不全者;(8) 有血管成形和支架术、桥接等脑血管内介入治疗史者。

1.2 药物

葛酮通络胶囊由安徽九方制药有限公司生产,规格0.25 g/粒,产品批号141205、161102;注射用尤瑞克林由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格0.15 PNA 单位/瓶,产品批号201501012、201611023。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者随机分成对照组和治疗组,每组各61例。其中对照组男35例,女26例;年龄40~78岁,平均年龄(60.9±6.7)岁;发病至入院时间2~48 h,平均时间(16.9±4.5) h;基础疾病:冠心病17例,高血压25例,2型糖尿病13例,高脂血症16例。治疗组男32例,女29例;年龄43~80岁,平均年龄(61.7±6.1)岁;发病至入院时间1.5~45 h,平均时间(16.5±4.2) h;基础疾病:冠心病15例,高血压21例,2型糖尿病14例,高脂血症14例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

入院确诊后,每位患者均采取相同的呼吸支持、持续心电监护、体温与血压控制、血糖纠正、营养支持、降纤、抗凝、降颅压、抗感染及神经保护等一般综合处理。对照组静脉滴注注射用尤瑞克林,0.15 PNA 单位加入生理盐水100 mL中均匀混合后给药,1次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服葛酮通络胶囊,2粒/次,2次/d。两组均连续治疗2周。

1.4 疗效判定标准^[6]

基本痊愈: NIHSS 评分减少(N)≥90%,病残程度0级; **显著进步:** 45%<N<90%,病残程度1~3级; **进步:** 18%<N≤45%; **无变化:** NIHSS 评分增加≤18%,或N≤18%; **恶化:** NIHSS 评分增加超过18%。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS^[7]评分 本量表共包含凝视、语言、感觉、视野、意识等 15 个项目，用于评价病情严重程度，总分 0~42 分，得分越高，则神经功能缺损越严重。

1.5.2 血流变和血小板参数 运用血流变分析仪检测血浆黏度 (PV)、血沉 (ESR)，采用血小板功能分析仪测定平均血小板体积 (MPV)、血小板分布宽度 (PDW)。

1.5.3 大脑中动脉 (MCA) 血流动力学参数 采取经颅多普勒超声 (TCD) 检查进行分析舒张末期血流速度 (V_d)、收缩期峰值血流速度 (V_s) 及平均血流速度 (V_m)。

1.5.4 氧化应激指标 丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 血清水平依次选用硫代巴比妥酸法与羟胺法测定。

1.5.5 血管内皮功能指标 一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1) 血清浓度分别使用硝酸还原酶法和免疫法检测。

1.6 不良反应

治疗过程中，对两组患者可能出现的血压下降、恶心、乏力等药物不良反应进行详细监测和记录。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 22.0 处理数据，计数资料以百分比表示，运用 χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者基本痊愈 10 例，显著进步 16 例，进步 22 例，总有效率是 78.7%；治疗组基本痊愈 13 例，显著进步 19 例，进步 24 例，总有效率是 91.8%，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、血流变和血小板参数比较

治疗后，两组 NIHSS 评分、PV、ESR、MPV、PDW 值较治疗前均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 NIHSS 评分、PV、ESR、MPV、PDW 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 2。

2.3 两组 MCA 血流动力学参数比较

治疗后，两组 V_d 、 V_s 、 V_m 值较治疗前均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 V_d 、 V_s 、 V_m 值显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组氧化应激及血管内皮功能比较

治疗后，两组血清 MDA、ET-1 水平均显著降低，但血清 SOD、NO 水平均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清 MDA、ET-1 水平显著低于对照组，血清 SOD、NO 水平显著高于对照组，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	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	61	10	16	22	12	1	78.7
治疗	61	13	19	24	5	0	91.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分、血流变和血小板参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	PV/(mPa·s)	ESR/(mm·h ⁻¹)	MPV/fL	PDW/%
对照	61	治疗前	12.63 ± 3.17	1.95 ± 0.52	22.78 ± 4.32	14.89 ± 2.56	18.87 ± 3.21
		治疗后	7.31 ± 1.84*	1.79 ± 0.30*	16.84 ± 3.28*	12.75 ± 2.12*	16.59 ± 2.10*
治疗	61	治疗前	12.20 ± 3.09	1.91 ± 0.48	22.37 ± 4.09	15.04 ± 2.32	18.54 ± 3.05
		治疗后	4.87 ± 1.53*▲	1.68 ± 0.25*▲	13.21 ± 2.57*▲	10.43 ± 1.61*▲	15.36 ± 1.73*▲

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MCA血流动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemodynamic parameters of MCA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$V_d/(cm \cdot s^{-1})$		$V_s/(cm \cdot s^{-1})$		$V_m/(cm \cdot s^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	20.31±4.27	24.38±3.86*	65.75±8.30	77.64±10.47*	42.68±6.37	48.59±7.52*
治疗	61	20.78±3.96	28.56±3.45*▲	67.49±7.87	85.32±9.75*▲	40.93±5.86	54.62±7.33*▲

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 两组氧化应激和血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on oxidative stress and vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MDA/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)
对照	61	治疗前	15.28±2.76	173.15±24.52	37.28±4.37	164.38±15.14
		治疗后	7.36±1.58*	289.79±30.73*	46.59±6.56*	108.47±12.58*
治疗	61	治疗前	14.97±2.45	177.29±22.36	36.05±5.12	160.25±17.13
		治疗后	3.85±1.20*▲	352.48±27.25*▲	52.76±5.77*▲	91.45±11.62*▲

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

治疗过程中, 对照组血压下降1例, 恶心1例, 不良反应发生率为3.3%; 治疗组血压下降1例, 恶心1例, 乏力1例, 不良反应率为4.9%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死是常见的脑血管疾病, 是一组由多种因素所致的综合征, 其危险因素繁杂, 分为可控性和不可控性因素两大类, 具体包括性别、遗传因素、年龄、季节变化、缺乏体育锻炼、饮食不合理、抑郁、心理压力、高血压病史等^[8]。本病病情进展迅速, 随着病程的发展, 患者会出现脑梗死后出血、吞咽困难、尿路感染与排尿障碍、癫痫、肺炎、肺栓塞和深静脉血栓形成、严重颅内压增高及脑水肿等并发症, 危及生命。目前临床对于脑梗死急性期的治疗方法主要有静脉溶栓治疗、抗血小板治疗、扩容治疗、血管内介入治疗、抗凝治疗、神经保护剂及一般治疗等。尤瑞克林属改善脑血循环的药物, 主要成分是人尿激肽原酶, 是从新鲜人尿中提取精制而成, 具有增强红细胞氧解离能力与变形能力、抑制血小板聚集和氧化应激、舒张脑血管及增加缺血脑组织血流量、提高脑血管储备能力、改善葡萄糖代谢和脑微循环、减少缺血半暗带、神经保护作用, 现已广泛用于治疗急性脑梗死^[9]。

传统中医并无急性脑梗死的病名, 可归属于“中风”范畴, 该病急性期以邪实(如虚、瘀、风等)

为主, 以致气血逆乱、升降失司、气虚血瘀、痰瘀互结, 继而发为本病。葛酮通络胶囊为国家二类新药, 有效成分为葛根总黄酮, 有活血化瘀、通脉活络之效, 正好契合急性脑梗死(瘀血痹阻脉络证)的中医病机要点。现代药理研究证实葛酮通络胶囊具有松弛血管平滑肌、增加脑血流量、抑制血栓形成、抗凝、调节血液流变学状态、镇痛、纠正氧化/抗氧化失衡、改善脑缺血再灌注所致的学习记忆障碍、降低血管阻力、保护血管内皮功能、减小脑梗死面积等药理作用^[10]。本研究中治疗组治疗2周后总有效率达91.8%, 较对照组(78.7%)明显增高, 且治疗后NIHSS评分较对照组同期显著更低, 说明葛酮通络胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死对改善患者神经功能缺损更有利。

血液流变学改变与急性脑梗死的发生发展密切相关, PV、ESR异常增加, 可直接降低机体组织血流灌注, 诱发或加重急性脑梗死^[11]。在动脉血栓形成中血小板发挥关键作用, 血小板活化是急性脑梗死重要的病理生理改变, MPV、PDW越大, 说明血小板活化程度愈高, 则患者病情越严重^[12]。当局部脑组织发生梗死后, 脑内动脉会出现不同程度的闭塞, 而引起脑血流量明显减少; TCD作为一种非侵入性影像检查手段, 能实时客观反映颅内脑血流状态^[13]。氧化应激在急性脑梗死的病理生理过程中起着促进作用, 当脑缺血时, 胞内自由基会过量产生并蓄积, 而清除自由基的相关酶活性降低, 造成

氧化/抗氧化失衡,继而加速组织损伤;MDA能反映脂质过氧化程度,SOD可体现出体内清除氧自由基的能力高低^[14]。急性脑梗死患者存在血管内皮损伤的病理变化,表现为血中NO水平下降、ET-1水平升高,NO和ET-1是一对具有拮抗作用的血管活性因子,NO为强效血管舒张因子,具有舒张血管、抑制单核细胞黏附、减少氧自由基产生等多种生理效应,ET-1是缩血管活性肽^[15]。本研究中治疗组治疗后PV、ESR、MPV、PDW值及血清MDA、ET-1较对照组同期均显著更低,MCA各血流动力学参数(V_d 、 V_s 、 V_m)值和血清SOD、NO水平均显著更高;提示葛酮通络胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果切实。同时本研究中两组用药后的不良反应发生率均较低,患者以恶心、乏力等轻微症状为主;说明本联合用药方案的安全性较高。

综上所述,葛酮通络胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,能明显减轻患者神经功能缺损,改善血流变状态,调节血小板功能,提高局部脑血流量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吕干. 急性脑梗死102例临床分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 13-14.
- [2] 林铁雄, 谭盛. 急性脑梗死及时就医的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2004, 10(2): 60-61.
- [3] 姚明星, 马玉英. 尤瑞克林治疗脑梗死研究进展[J]. 医药导报, 2010, 29(5): 637-639.
- [4] 李敏. 葛酮通络胶囊治疗脑梗死的疗效评估[J]. 世界临床医学, 2017, 11(3): 95.
- [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] 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] 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.
- [8] 李时双, 陈大伟, 王建昌, 等. 急性脑梗死患者危险因素探讨[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(4): 376-379.
- [9] 高春燕, 英俊岐. 尤瑞克林的临床应用进展[J]. 河北医药, 2013, 35(4): 592-593.
- [10] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准: 新药转正标准(第79册)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 167.
- [11] 李红. 脑梗死患者血液流变学和血脂的测定及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(3): 59-60.
- [12] 刘远智, 黄春秀. 急性脑梗死患者血小板活化状态及参数的变化及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1673-1675.
- [13] 吕晓云. 经颅多普勒超声评估大脑中动脉血流动力学参数与脑卒中后神经功能恢复的相关性[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1880-1883.
- [14] 张颖. 急性脑梗死患者急性期血清OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和预后的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(9): 1386-1389.
- [15] 白春洋, 赵玉峰. 联合检测血管内皮功能、D-二聚体在脑梗死中的临床意义[J]. 现代预防医学, 2011, 38(10): 1998-1999.