

脑血康胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

李康睿, 叶 民, 刘新亚*

南京医科大学附属明基医院 南京明基医院 神经内科, 江苏 南京 210019

摘要: **目的** 探讨脑血康胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2019年2月南京医科大学附属明基医院神经内科就诊的82例急性脑梗死患者作为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各41例。对照组给予注射用阿替普酶0.9 mg/kg,其中10%的总剂量注射用阿替普酶加入10 mL生理盐水充分混合后在10 s内静脉推注;然后将剩余90%的阿替普酶加入100 mL生理盐水稀释后静脉滴注,滴注时间不低于60 min。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑血康胶囊,3粒/次,3次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的大脑平均血流速度、血清细胞因子水平和美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.05%、92.68%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的平均血流速度均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组大脑动脉平均血流速度显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组细胞因子水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组NIHSS评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑血康胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可有效提高脑组织的血流速度,促进神经功能的恢复,改善血液因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 脑血康胶囊;注射用阿替普酶;急性脑梗死;大脑平均血流速度;超敏C反应蛋白;NIHSS评分

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)10-2931-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.010

Clinical study on Naoxuekang Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

LI Kang-rui, YE Min, LIU Xin-ya

Department of Neurology, Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing BenQ Medical Center, Nanjing 210019, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Naoxuekang Capsules combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (82 cases) with acute cerebral infarction in Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from March 2017 to February 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were given Alteplase for injection 0.9 mg/kg, 10% of the total dose of Alteplase for injection was mixed with 10 mL saline and then injected intravenously within 10 s, and the remaining 90% of Alteplase for Injection was diluted with 100 mL saline and dripped intravenously for no less than 60 min. Patients in the treatment group were administered with Naoxuekang Capsules on the basis of control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the average cerebral blood flow velocity, serum cytokine levels, and NIHSS score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 78.05% and 92.68%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the average blood flow velocity of anterior cerebral artery, middle cerebral artery, and posterior cerebral artery in the two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the average blood

收稿日期: 2019-02-23

作者简介: 李康睿(1987—),女,湖北监利人,住院医师,本科,研究方向为神经内科。E-mail: likangrui516@163.com

*通信作者 刘新亚(1978—),女,山东人,主治医师,硕士,研究方向为脑血管病和眩晕。E-mail: liuxinya999@126.com

flow velocity of cerebral artery in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NSE, MBP, hs-CRP, and Hcy in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum cytokine levels in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoxuekang Capsules combined with Alteplase for injection has good clinical efficacy in treatment of acute cerebral infarction, can effectively improve the blood flow velocity of brain tissue, promote the recovery of nerve function, and improve the cytokine levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Naoxuekang Capsules; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; average cerebral blood flow velocity; hs-CRP; NIHSS score

急性脑梗死是脑血液灌注突然中断引起的脑组织坏死病变, 主要由于脑部血供动脉出现血栓或粥样硬化, 血管管腔出现狭窄或闭塞, 导致脑部局部急性供血不足, 造成所支配的脑组织缺血缺氧性坏死、软化^[1]。阿替普酶是临床常用的血栓溶解药物, 可选择性激活纤溶酶原, 促进血栓溶解和恢复局部血液灌注, 常用于急性脑梗死、深静脉血栓等^[2]。脑血康胶囊具有活血化瘀、破瘀散结的功效, 适用于血瘀中风、半身不遂、脑血栓等证候者^[3]。本研究选取南京医科大学附属明基医院治疗的 82 例急性脑梗死患者作为研究对象, 采用脑血康胶囊联合注射用阿替普酶进行治疗, 探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 2 月南京医科大学附属明基医院神经内科就诊的 82 例急性脑梗死患者作为研究对象, 其中男 57 例, 女 25 例; 年龄 46~73 岁, 平均 (58.05 ± 4.99) 岁; 发病时间 1.5~6 h, 平均 (4.11 ± 0.50) h; 梗死部位分为基底核区 51 例, 额叶区 22 例, 颞叶区 9 例。

纳入标准: 符合急性脑梗死的诊断标准^[4]; 发病时间 6 h 内, 符合静脉溶栓适应症; 患者对本研究知情并签订知情同意书。

排除标准: 不符合全部纳入标准的患者; 静脉溶栓禁忌症; 机体心、肝、肺、肾等其他严重病变者; 内分泌系统、免疫系统病变; 近 7 d 内抗凝药物等相关治疗史; 病情危重者; 过敏体质。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。其中对照组男 27 例, 女 14 例; 年龄 46~72 岁, 平均 (58.03 ± 5.02) 岁; 发病时间 1.5~6 h, 平均 (4.03 ± 0.52) h; 梗死部位分

为基底核区 27 例, 额叶区 10 例, 颞叶区 4 例。治疗组男 30 例, 女 11 例; 年龄 46~73 岁, 平均年龄 (58.10 ± 4.95) 岁; 发病时间 1.6~6 h, 平均发病时间 (4.15 ± 0.49) h; 梗死部位分为基底核区 24 例, 额叶区 12 例, 颞叶区 5 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组给予注射用阿替普酶 (德国勃林格殷格翰大药厂生产, 规格 50 mg/支, 产品批号 20170210、20180724) 0.9 mg/kg, 其中 10% 的总剂量注射用阿替普酶加入 10 mL 生理盐水充分混合后, 在 10 s 内静脉推注; 然后将剩余 90% 的注射用阿替普酶加入 100 mL 生理盐水充分稀释后静脉滴注, 滴注时间不低于 60 min, 患者在溶栓开始后到治疗后 24 h 内进行心电监护。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑血康胶囊 (山东昊福药业集团制药有限公司生产, 规格 0.15 g/粒, 产品批号 20170130、20180721), 3 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 14 d。

1.3 临床疗效标准

采用美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 评估患者治疗前后神经功能缺损程度^[5], 包括意识水平、提问、指令、视野、最佳凝视、面瘫、上肢运动、下肢运动、最佳语言、感觉等 11 项内容, 共计 45 分, 分值越大表明神经功能缺损越重。

疗效指数 = (治疗前 NIHSS 评分 - 治疗后 NIHSS 评分) / 治疗前 NIHSS 评分

基本痊愈: 疗效指数 91%~100%, 病残度 0; 显著进步: 疗效指数 46%~90%, 病残度 1~3; 进步: 疗效指数 18%~45%; 无变化: 疗效指数 < 18%。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 大脑血流速度 使用飞利浦 ALOKA-SSD 4000SV 型经颅多普勒超声检测仪检测包括大脑前

动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的平均血流速度，连续测量3次，取平均值。

1.4.2 血清因子 采集患者治疗前后晨起空腹的肘静脉血3 mL，采用酶联免疫吸附法测定血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）、髓鞘碱性蛋白（MBP）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、同型半胱氨酸（Hcy）水平，试剂盒由深圳迈瑞公司生产。

1.5 不良反应观察

观察患者在治疗过程中的不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行处理。计数资料以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立 t 检验，组内比较采用配对 t 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12例，显著进步13

例，进步7例，无变化9例，总有效率为78.05%；治疗组基本痊愈15例，显著进步17例，进步6例，无变化3例，总有效率为92.68%，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 两组大脑血流速度比较

治疗后，两组患者的大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的平均血流速度均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组患者大脑动脉平均血流速度均显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组细胞因子水平比较

治疗后，两组NSE、MBP、hs-CRP、Hcy水平均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组细胞因子水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	41	12	13	7	9	78.05
治疗	41	15	17	6	3	92.68*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组大脑血流平均血流速度比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 41$ ）

Table 2 Comparison on mean cerebral blood flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	大脑前动脉/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	大脑中动脉/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	大脑后动脉/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照	治疗前	30.68 ± 4.73	38.01 ± 5.28	27.04 ± 4.30
	治疗后	$34.72 \pm 5.09^*$	$43.36 \pm 6.08^*$	$30.23 \pm 3.95^*$
治疗	治疗前	30.47 ± 4.81	37.92 ± 5.16	26.98 ± 4.15
	治疗后	$37.90 \pm 5.36^{*\Delta}$	$48.10 \pm 6.04^{*\Delta}$	$34.10 \pm 3.87^{*\Delta}$

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

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

表3 两组细胞因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 41$ ）

Table 3 Comparison on cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	NSE/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MBP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	39.03 ± 5.51	5.31 ± 1.16	10.23 ± 2.94	17.06 ± 4.37
	治疗后	$27.27 \pm 5.08^*$	$4.52 \pm 0.92^*$	$6.19 \pm 2.50^*$	$11.13 \pm 3.84^*$
治疗	治疗前	39.18 ± 5.69	5.40 ± 1.05	10.39 ± 2.75	17.32 ± 4.10
	治疗后	$22.36 \pm 4.74^{*\Delta}$	$3.62 \pm 0.73^{*\Delta}$	$4.64 \pm 1.83^{*\Delta}$	$8.94 \pm 2.65^{*\Delta}$

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

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

2.4 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	20.10 ± 4.35	8.02 ± 1.58*
治疗	41	20.49 ± 4.16	6.71 ± 1.30* [▲]

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

两组治疗过程中均无明显不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死是临床神经内科学的常见病, 具有较高的致残率和病死率。近年来随着生活方式的改变和老龄化加剧, 急性脑梗死的发病率呈上升趋势, 给家庭和社会造成沉重的负担^[6]。静脉溶栓是临床治疗急性脑梗死的常用手段, 迅速恢复缺血半暗带的血液灌注水平, 减轻脑组织缺血缺氧状态, 缩小脑梗死面积, 对改善患者神经功能具有积极意义^[7]。阿替普酶属于第 2 代溶栓药物, 又称重组人组织型纤维蛋白溶解原激活剂, 可激活纤溶酶原转化成纤溶酶, 经静脉注入血液后, 与纤维蛋白结合, 促进纤维蛋白降解, 血栓斑块溶解, 促进脑组织血液灌注恢复, 显著改善缺血缺氧症状^[8]。近年来随着中医药在神经内科研究的不断进步, 中药在改善临床症状的效果逐步得到广大医患的认可^[9]。脑血康胶囊的主要药效组分为水蛭, 能活血祛瘀、破血散结。有研究表明, 脑血康胶囊能显著降低脑血管血流阻力, 抑制血栓形成, 促进纤溶酶活性, 改善血液循环^[10]。脑血康胶囊可有效改善脑梗死患者的血液流变学, 改善微循环^[11]。研究表明, 脑血康胶囊治疗急性脑梗死的疗效确切, 可减轻血液高凝状态, 防止血栓形成, 改善脑供血^[12]。本研究结果显示, 治疗组的临床总有效率高于对照组。治疗后, 治疗组的 NIHSS 评分明显低于对照组, 提示脑血康胶囊联合阿替普酶治疗可提高急性脑梗死的疗效, 改善神经功能。

NSE 是早期用于评估神经功能损伤的标志物, 参与神经细胞能量代谢的调控, 通常存在于脑组织中, 当血脑屏障损伤后, 大量的 NSE 可进入血液, 引起血清 NSE 水平显著升高^[13]。MBP 是一种新型神经损伤标志物, 参与神经胶质细胞的形成, 脑组织缺血缺氧可引起神经胶质细胞骨架破坏, MBP 被释放进入血液循环^[14]。hs-CRP 是机体非特异性炎症反应的敏感标志物, 当机体组织损伤后, 血清中 hs-CRP 水平明显升高^[15]。Hcy 与脑血管病变关系密切, 可抑制 NO 的生成, 抑制血管舒张, 影响纤溶、凝血过程, 促进血栓形成^[16]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的 NSE、MBP、hs-CRP、Hcy 水平均显著低于对照组, 提示脑血康胶囊联合阿替普酶可减轻急性脑梗死患者神经功能的损伤程度, 提高治疗效果。

随着彩色多普勒超声技术在神经内科的发展, 经颅彩色多普勒超声在急性脑梗死的诊断、病情和疗效评估方面发挥着重要作用^[17]。血液动力学改变是导致急性脑梗死的主要危险因素, 评估脑组织血流状态对了解病情发展、评估患者预后和转归具有重要意义^[18]。本研究结果发现, 治疗后, 治疗组的大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的平均血流速度均显著高于对照组。

综上所述, 脑血康胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 可有效提高脑组织的血流速度, 促进神经功能的恢复, 改善血液因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 麻长军. 急性脑梗死溶栓治疗的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2007, 23(10): 1469-1470.
- [2] 王爱明, 王佼佼, 张凤佳, 等. 急性脑梗死早期征象与阿替普酶静脉溶栓疗效相关性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(10): 1054-1056.
- [3] 王丽萍, 王 丹, 李庆忠. 脑血康胶囊主要药效学的研究 [J]. 中医药信息, 2007, 24(4): 68-70.
- [4] 中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.
- [5] 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): 381-382.
- [6] 刘瑞屏, 何瑞云. 697 例急性脑梗死统计分析 [J]. 中国病案, 2004, 5(4): 46.
- [7] 于群涛, 梁 辉. 急性脑梗死静脉溶栓的管理和实施

- [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(7): 781-782.
- [8] 张锦丽, 闫敏, 王璐琰. 不同剂量阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死效果评价 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11): 79-81.
- [9] 肖正文, 王妍. 急性脑梗死中医辨证分型与客观指标的临床研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(3): 363-365.
- [10] 栗砚芬, 冯玉书, 薛芑萍. 脑血康胶囊药效学研究 [J]. 实用药物与临床, 2000, 3(2): 51-53.
- [11] 高卫华, 田苗艳. 脑血康胶囊对脑梗死血液流变学的影响 [J]. 河北医学, 2007, 13(8): 940-942.
- [12] 王建存, 段永军, 安卫国. 脑血康胶囊治疗急性脑梗死 80 例疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2004, 33(4): 346-347.
- [13] 齐英斌, 许卓, 李丽, 等. 急性脑梗死患者血清中 NSE 与 S-100 β 蛋白的表达情况及其与脑损伤严重程度
- 的相关性 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(12): 2024-2026.
- [14] 夏翠萍. 急性脑梗死患者监测 Ng2、BDNF 和 MBP 的临床意义 [J]. 临床误诊误治, 2016, 29(12): 81-84.
- [15] 王艳, 安雅臣, 赵晓晶, 等. 炎症标记物对急性脑梗死患者早期预后的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(1): 44-46.
- [16] 张玉杰, 李淑娟, 关明, 等. 高同型半胱氨酸型高血压与急性脑梗死的相关性分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(12): 637-640.
- [17] 陈红, 胡松筠. 彩色多普勒超声检测急性脑梗死与颈动脉硬化斑块相关性研究 [J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(1): 30-32.
- [18] 张建斌, 张丽玲, 王素芳, 等. 急性脑梗死患者脑血管血流动力学改变及其临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(6): 664-665.