

天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

宋贵军, 崔伟, 陈念, 杨东锋, 李爱华

天津市宁河区医院 神经内科, 天津 301500

摘要:目的 探讨天龙熄风颗粒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1月—2019年1月天津市宁河区医院收治的120例急性脑梗死患者为研究对象,采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组患者给予注射用阿替普酶,0.6 mg/kg,起始的10%剂量在60 s内静脉注射,剩余的90%剂量用微量注射泵静脉泵入,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服天龙熄风颗粒,9 g/次,3次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,比较两组的美国国立卫生研究院神经功能缺损评分(NIHSS)评分、Barthel指数、凝血功能指标、血清因子水平。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%、91.67%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的NIHSS评分显著下降,Barthel指数显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的NIHSS低于对照组,Barthel指数高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)明显增加,血清纤维蛋白原(FIB)水平明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的PT和APTT长于对照组,血清FIB水平低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清C反应蛋白(CRP)、可溶性白细胞分化抗原40配体(sCD40L)水平均明显下降,血清白细胞介素-10(IL-10)水平均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的血清CRP、sCD40L水平均低于对照组,血清IL-10水平明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 天龙熄风颗粒联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效显著,能改善神经功能和凝血功能,提高日常生活能力,降低炎症反应,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 天龙熄风颗粒; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; NIHSS评分; Barthel指数; 凝血功能; 血清因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-2936-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.011

Clinical study on Tianlong Xifeng Granules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

SONG Gui-jun, CUI Wei, CHEN Nian, YANG Dong-feng, LI Ai-hua

Department of Neurology, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

Abstract: Objective To explore clinical efficacy of Tianlong Xifeng Granules combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (120 cases) with acute cerebral infarction in Tianjin Ninghe Hospital from January 2017 to January 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were given Alteplase for injection, 0.6 mg/kg, initial 10% dose was injected intravenously within 60 seconds, and the remaining 90% dose was pumped intravenously with a microinjection pump, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tianlong Xifeng Granules on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, Barthel indexes, coagulation function indexes, and serum factors level in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 91.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores 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 score 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, PT and APTT in two groups were significantly increased, but FIB in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P <$

收稿日期: 2019-07-29

作者简介: 宋贵军(1985—),男,河北唐山人,主治医师,本科,研究方向为神经内科脑血管疾病。E-mail: beeyond188@sina.com

0.05)。And the coagulation function 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, the levels of CRP and sCD40L in two groups were significantly decreased, but the levels of IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tianlong Xifeng Granules combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction has a significant efficacy, can significantly improve nerve coagulation and function, improve daily living ability, reduce inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Tianlong Xifeng Granules; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; Barthel index; coagulation function; serum factor

急性脑梗死是一种临床常见的脑血管病,是由于多种因素导致的脑组织供血障碍、脑组织缺血缺氧引起脑神经元变性坏死,从而导致神经功能损伤,引发患者出现认知功能障碍、吞咽功能障碍、语言不利、肢体偏瘫等严重后遗症^[1]。近年来,随着人们生活节奏的加快和工作压力的增大,急性脑梗死的发病率越来越高,对人们的身体健康造成极大的威胁^[2]。目前,西医治疗急性脑梗死主要给予阿替普酶静脉溶栓的治疗措施,能够溶解梗死部位的血栓,改善脑组织缺血缺氧,开通血液供应,有一定的疗效。然而部分患者单纯给予阿替普酶静脉溶栓治疗的疗效并不理想,且缺血再灌注容易导致脑组织的二次损伤^[3-4]。天龙熄风颗粒是一种由天麻、地龙、钩藤、白芍、熊胆粉等中药经现代制药工艺技术制备而成的中药制剂,具有平肝熄风、活血通络的功效^[5]。本研究选取天津市宁河区医院收治的120例急性脑梗死患者为研究对象,探讨天龙熄风颗粒联合注射用阿替普酶的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2019年1月天津市宁河区医院收治的120例急性脑梗死患者为研究对象。男80例,女40例;年龄40~75岁,平均 (58.71 ± 13.17) 岁;发病到入院时间4~8 h,平均 (5.94 ± 1.71) h;梗死部位:基底节52例、额叶38例、颞叶20例、顶叶10例。

纳入标准:诊断标准符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》中相关规定^[6],且经脑部电子计算机断层扫描(CT)扫描确诊为急性脑梗死;发病时间 < 72 h;患者生命体征稳定,能够配合研究;患者知情同意,且已签订知情同意书;本研究经医院伦理委员会批准实施。

排除标准:脑出血、脑血管畸形、脑肿瘤等患者;凝血功能障碍患者;合并严重心血管、肝脏、

血液系统疾病者;精神异常、老年性痴呆患者;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 药物

注射用阿替普酶由德国勃林格殷格翰制药有限公司生产,规格50 mg/支,批号20161115、20170809、20180620;天龙熄风颗粒由广州花城药业有限公司生产,规格4.5 g/袋,批号20161022、20171113、20180714。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各60例。其中对照组男39例、女21例;年龄40~75岁,平均年龄 (58.30 ± 10.21) 岁;发病到入院时间4~8 h,平均 (6.03 ± 1.38) h;梗死部位:基底节29例、额叶18例、颞叶9例、顶叶4例;治疗组男41例、女19例;年龄43~74岁,平均年龄 (59.11 ± 12.40) 岁;发病到入院时间4~7 h,平均 (5.85 ± 1.55) h;梗死部位:基底节23例、额叶20例、颞叶11例、顶叶6例。两组一般临床资料无差异,具有临床可比性。

两组患者均给予常规治疗,包括抗凝、抗感染、维持酸碱平衡、静脉滴注甘露醇预防缺血性脑水肿、口服阿司匹林肠溶片抗血小板聚集等。对照组患者给予注射用阿替普酶,0.6 mg/kg,起始的10%剂量在60 s内静脉注射,剩余的90%剂量用微量注射泵静脉泵入,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服天龙熄风颗粒,9 g/次,3次/d。两组均连续治疗2周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)来计算疗效指数。

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

基本治愈:能够进行正常的工作或完成家务,疗效指数 $\geq 90\%$;显著进步:基本能够独立生活或

生活自理, 45%≤疗效指数<90%; 进步: 18%≤疗效指数<45%; 无效: 疗效指数<18%。

总有效率 = (基本治愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS 评分 NIHSS 量表包括 13 项, 分别为意识水平、上肢肌力、下肢肌力、构音障碍、意识水平指令、面瘫、视野、意识水平提问、凝视、失语、感觉、肢体共济失调和忽视方面, 总分为 45 分, 评分越高表示神经功能损伤越严重^[7]。

1.5.2 Barthel 指数 Barthel 指数量表包括大便、小便、修饰、用厕、进食、转移、活动、穿衣、上下楼梯及洗澡, 总共 10 项, 总分为 100 分, 评分越高表示日常生活能力越强^[8]。

1.5.3 凝血功能指标 由同一名医师于清晨采集所有患者的空腹静脉血 10 mL, 取其中 5 mL 离心, 设置离心机离心半径 13.5 cm、离心转速 2 000 r/min, 离心 15 min 来获得血清, 放置于 2~8 °C 冰箱中保存备用; 剩余的 5 mL 加至内壁涂有肝素的离心管中, 放置于 2~8 °C 冰箱中保存备用。检测两组凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT), 使用普利生 C2000-A 型全自动血凝分析仪检测。

1.5.4 血清因子水平 检测两组血清纤维蛋白原 (FIB)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-10 (IL-10)、可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (sCD40 L) 水平, 均采用购自上海康朗生物科技有限公司的双抗体夹

心法试剂盒检测。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间患者不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

使用软件 SPSS 19.0 进行数据处理, 采用 χ^2 检验以率表示的计数资料, 采用 t 检验以 $\bar{x} \pm s$ 表示的计量资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 6 例, 显著进步 20 例, 进步 19 例, 总有效率为 75.00%; 治疗组基本治愈 13 例, 显著进步 27 例, 进步 15 例, 总有效率为 91.67%, 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 评分和 Barthel 指数比较

治疗后, 两组的 NIHSS 评分显著下降, Barthel 指数显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 NIHSS 低于对照组, Barthel 指数高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血功能指标比较

治疗后, 两组 PT 和 APTT 明显增加, 血清 FIB 水平明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 PT 和 APTT 长于对照组, 血清 FIB 水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	6	20	19	15	75.00
治疗	60	13	27	15	5	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	22.80 ± 4.24	15.11 ± 2.11*	34.12 ± 4.05	50.52 ± 5.22*
治疗	60	22.57 ± 3.80	9.85 ± 1.19* [▲]	34.40 ± 4.19	61.14 ± 6.30* [▲]

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

表3 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)Table 3 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	PT/s		APTT/s		FIB/(g L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	14.30 ± 1.81	16.02 ± 1.62*	24.41 ± 1.95	26.29 ± 1.87*	4.02 ± 0.77	2.78 ± 0.64*
治疗	14.42 ± 1.55	18.85 ± 2.03* [▲]	24.63 ± 2.04	29.10 ± 2.23* [▲]	3.95 ± 0.89	1.61 ± 0.32* [▲]

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

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清 CRP、sCD40L 水平均明显下降, 血清 IL-10 水平均明显升高, 同组治疗前后

比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清因子水平明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表4 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)Table 4 Comparison on serum factors level between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	CRP/(mg L ⁻¹)		IL-10/(ng mL ⁻¹)		sCD40L/(ng mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	14.15 ± 3.11	7.51 ± 2.08*	2.21 ± 0.77	2.69 ± 1.03*	7.85 ± 2.20	6.42 ± 1.35*
治疗	14.03 ± 3.92	4.39 ± 1.20* [▲]	2.25 ± 0.83	3.12 ± 1.25* [▲]	7.97 ± 1.84	3.25 ± 0.93* [▲]

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 两组不良反应的比较

两组治疗期间均无严重的不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死是由于脑动脉中血栓突然破裂后引起管腔狭窄甚至闭塞, 从而引起局部脑组织供血障碍进而导致脑梗死^[9]。目前, 静脉溶栓和介入治疗是急性脑梗死的主要治疗方法。阿替普酶是一种血栓溶解药, 属于重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活剂, 主要成分为糖蛋白, 能够激活纤溶酶原从而特异性溶解体内的纤维蛋白, 对局部血栓有较强的溶解作用, 在临床上多用于急性缺血性脑卒中、急性心肌梗死、肺栓塞等血管疾病的治疗^[10]。研究表明, 有些急性脑梗死患者在应用阿替普酶溶栓治疗后有缺血性再灌注的现象, 对脑组织有可能造成二次损伤, 影响对神经功能损伤的改善效果^[11-12]。天龙熄风颗粒是临床上治疗急性脑梗死的常用中药, 含有天麻、地龙、钩藤、白芍、熊胆粉等多味中药, 各味药物相互作用, 共同发挥平肝熄风、活血通络的功效^[13]。本研究探讨天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗急性脑梗死患者的临床疗效和安全性, 为该病的临床治疗提供数据。

本研究结果显示, 治疗组的临床总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 提示治疗组给予天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗的疗效优于对照组单纯给予阿替

普酶治疗。治疗后治疗组的 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数高于对照组 ($P < 0.05$), 提示天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效显著, 能够明显改善神经功能, 提高日常生活能力。另本研究显示, 两组治疗期间无严重不良反应, 提示天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗急性脑梗死的安全性较好。

研究表明, 急性脑梗死患者体内有凝血功能失调, 与年龄、性别、血液流变学紊乱等因素有关^[14]。PT、APTT、FIB 是临床上常用的评价凝血功能的指标, 在急性脑梗死患者体内随着病情的加重, 各指标的异常程度加剧^[15]。阿替普酶能够直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶, 从而降解纤维蛋白, 溶解血块, 能够改善体内的凝血功能^[16]。治疗后治疗组的 PT 和 APTT 均明显长于对照组, 血清 FIB 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组使用天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗后对凝血功能的改善程度优于对照组, 提示天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗急性脑梗死, 能够明显改善凝血功能。

研究表明, 急性脑梗死后局部脑组织缺血性损伤的发生、发展是由多因素作用结果, 表现为脑缺血后损伤的级联反应, 其中脑组织缺血后局部炎症反应是导致急性脑梗死后神经细胞损伤的主要因素之一^[17]。CRP 是重要的致炎因子, 与多种因子一起

启动脑局部组织的炎症反应; IL-10 是一种抗炎因子,能够改善脑缺血组织的血液供应,减轻致炎因子对脑组织的损伤^[18]。sCD40L 属于肿瘤坏死因子超家族中的一员,是调节炎症反应和多种免疫的重要介质,与多种炎症介质形成复杂的网络来加重缺血损伤,加剧脑缺血的症状^[19]。本研究结果显示,治疗后治疗组血清 CRP、sCD40L 水平较对照组低,IL-10 水平较对照组高 ($P<0.05$)。天龙熄风颗粒联合阿替普酶对急性脑梗死患者体内炎症反应的抑制作用优于单纯阿替普酶。提示天龙熄风颗粒联合阿替普酶治疗急性脑梗死,能够明显降低炎症反应。

综上所述,天龙熄风颗粒联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效显著,能改善神经功能和凝血功能,提高日常生活能力,降低炎症反应,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄文胜,梁华忠.急性脑梗死溶栓治疗研究进展 [J]. 内科,2019,14(1): 56-58, 64.
- [2] 兰天,呼日勒特木尔.脑卒中流行病学现状及遗传学研究进展 [J]. 疑难病杂志,2015,14(9): 986-989.
- [3] 孟佳雪,贺帅,谢惠芳,等.阿替普酶治疗急性脑梗死患者的出血不良反应影响因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(14): 1595-1597.
- [4] 王丽娜,吴晓琳.丹参川芎嗪注射液联合阿替普酶治疗老年急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床,2018,33(10): 2511-2514.
- [5] 易振佳,许卫国,胡随瑜.天龙熄风颗粒治疗脑动脉硬化症肝阳化风证 [J]. 湖南医科大学学报,2003,28(4): 401-404.
- [6] 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.
- [7] 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): 62-64.
- [8] 陈善佳,周小炫,方云华,等.日常生活活动能力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查 [J]. 中国康复医学杂志,2014,29(11): 1044-1049.
- [9] 梁炳松,李育英,张岐平,等.急性脑梗死患者病情进展的影响因素 [J]. 广西医学,2018,40(6): 615-618.
- [10] 魏亮,张小峰,张军峰.阿替普酶治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 新乡医学院学报,2019,36(6): 533-535, 539.
- [11] Ohtani R, Nakamura M, Nirengi S, et al. Pretreatment blood pressure is a simple predictor of hemorrhagic infarction after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-pa) therapy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7): 1979-1986.
- [12] 程学英,张大伟,程政平,等.急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗的最新进展 [J]. 临床荟萃,2017,32(8): 724-728.
- [13] 易振佳,金益强,胡随瑜.天龙熄风颗粒治疗肝阳化风证急性脑梗塞305例临床观察 [J]. 湖南医科大学学报,1999,24(5): 432-434.
- [14] 姚艳霞,葛艳玲.急性脑梗死患者同型半胱氨酸及凝血纤溶相关指标的检验分析 [J]. 国际检验医学杂志,2015,36(16): 2365-2366, 2368.
- [15] 张静静,吕荣祥,刘郁,等.老年急性脑梗死患者尿酸、凝血功能、炎症因子和血液流变学指标的变化 [J]. 中国老年学杂志,2018,38(8): 1815-1817.
- [16] 苏建,张津华,蒋超,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死血管再闭塞的影响因素 [J]. 中国老年学杂志,2019,39(4): 775-777.
- [17] 雷琦,朱婷鸽,刘蕊.急性脑梗死患者外周血T细胞变化与神经损害、炎症及应激反应的相关性 [J]. 海南医学院学报,2019,25(9): 654-657.
- [18] 王继升,姜宇,徐建红,等.血清炎症因子与急性脑梗死出血性转化的相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2): 277-279.
- [19] 徐军,乔秀媛,王清.急性脑梗死病人血清sCD40L表达及其临床意义 [J]. 齐鲁医学杂志,2017,32(4): 472, 476.