

脑络通胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

李贺利¹, 周晓旭²

1. 朝阳市第二医院 神经内科, 辽宁 朝阳 122000

2. 朝阳市第二医院 超声科, 辽宁 朝阳 122000

摘要: **目的** 探讨脑络通胶囊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2018年2月—2019年2月在朝阳市第二医院治疗的急性脑梗死患者94例, 根据住院号分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组患者静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液, 100 mL/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上给予脑络通胶囊, 1.0 g/次, 3次/d。两组患者均治疗2周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者NIHSS、MoCA、mRS和SF-36评分, 血清血红素氧合酶1(HO1)、新蝶呤(Npt)、肽素(CPP)、血小板激活因子(PAF)、亲环素A(CyPA)和可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(sTRAIL)水平, 亦及红细胞压积(HCT)、血浆黏度(PV)、全血黏度(WBV)、纤维蛋白原(FIB)、动态阻力(DR)、相对平均血流量(Q_{mean})、脑血管周围阻力(R)、平均血流速度(V_{mean})和特性阻抗(ZCV)改变。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为80.85%, 显著低于治疗组的97.87%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS评分和mRS评分均显著降低($P < 0.05$), 而MoCA评分和SF-36评分均明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者这些评分明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清HO1、Npt、CPP、PAF、CyPA、sTRAIL水平均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者这些血清学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者HCT、PV、WBV、FIB、ZCV和R水平均明显下降, 而 Q_{mean} 、DR和 V_{mean} 均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者这些指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 脑络通胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死可促进神经功能恢复、血液流变学改善, 以及提高生活质量。

关键词: 脑络通胶囊; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; 血红素氧合酶1; 亲环素A; 全血黏度;

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)12-3558-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.012

Clinical study on Naoluotong Capsules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction

LI He-li¹, ZHOU Xiao-xu²

1. Department of Neurology, the Second Hospital of Chaoyang, Liaoning, Chaoyang 122000, China

2. Department of Ultrasonography, the Second Hospital of Chaoyang, Liaoning, Chaoyang 122000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Naoluotong Capsules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (94 cases) with acute cerebral infarction in the Second Hospital of Chaoyang from February 2018 to February 2019 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups according to hospitalization number. Patients in the control group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, 100 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Naoluotong Capsules on the basis of the control group, 1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS, MoCA, mRS and SF-36 scores, the serum levels of HO1, Npt, CPP, PAF, CyPA and sTRAIL, and the change of HCT, PV, WBV, FIB, Q_{mean} , DR, V_{mean} , ZCV and R in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.85%, which was significantly lower than 97.87% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS and mRS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but MoCA and SF-36 scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of HO1, Npt, CPP, PAF, CyPA, and sTRAIL in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and these serological indexes in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2019-05-18

作者简介: 李贺利, 主要从事神经内科疾病研究。E-mail: key432@163.com

treatment, the HCT, PV, WBV, FIB, ZCV and R levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but Q_{mean} , DR, and V_{mean} levels were significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoluo Tong Capsules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction can promote the recovery of brain nerve function, improve hemorheology indicators and the quality of life.

Key words: Naoluo Tong Capsules; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction; HO1; CyPA; WBV

急性脑梗死是指脑部血管突然破裂,或发生阻塞致使血液不能向大脑内流入所引起的脑组织急性缺血、缺氧的一种急性脑血管疾病,包括缺血性和出血性卒中两种,有着很高致残率和病死率^[1]。丁苯酞具有抑制血小板(PLT)聚集、清除机体内氧自由基、改善血液循环,进而改善脑组织缺血^[2]。脑络通胶囊具有补气活血,通经活络,扩张血管,增加脑血流量的作用^[3]。因此,本研究对急性脑梗死患者采用脑络通胶囊联合丁苯酞进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2018年2月—2019年2月在朝阳市第二人民医院进行治疗的94例急性脑梗死患者为研究对象,均符合急性脑梗死诊断标准^[4]。其中男52例,女42例;年龄42~75岁,平均年龄(63.54±3.76)岁;发病至入院时间2~16h,平均时间(7.46±1.38)h。

排除标准:(1)对研究药物过敏者;(2)伴有颅内肿瘤、脑出血、脑血管瘤者;(3)有严重肝肾功能异常者;(4)正在接受其他药物治疗者;(5)伴有精神障碍者;(6)伴有造血系统及免疫系统疾病者;(7)有严重出血倾向者;(8)治疗中病情加重需要更改治疗方案者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

丁苯酞氯化钠注射液由石药集团恩必普药业有限公司生产,规格100 mL:丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g,产品批号180106;脑络通胶囊由广东邦民制药有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号180109。

1.3 分组和治疗方法

根据住院号的奇偶性将入组患者分成对照组和治疗组,每组各47例。其中对照组男27例,女20例;年龄42~73岁,平均年龄(63.28±3.54)岁;发病至入院时间2~15h,平均时间(7.32±1.27)h。治疗组中男25例,女22例;年龄42~75岁,平均年龄(63.76±3.85)岁;发病至入院时间2~16h,平均时间(7.59±1.47)h。两组患者基本资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,100 mL/次,2次/d;治疗组在对照组基础上给予脑络通胶囊,1.0 g/次,3次/d。两组患者均治疗2周。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈:治疗后相关症状全部消失,NIHSS评分较前减少90%以上;显效:治疗后相关症状较前显著改善,45%≤NIHSS评分较前减少<90%;有效:治疗后相关症状较前有所改善,18%≤NIHSS评分较前减少<45%;无效:治疗后相关症状没有改善甚至加重,NIHSS评分较前减少<18%。

有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 对比两组NIHSS评分^[6]、MoCA评分^[7]、mRS评分^[8]、SF-36评分^[9] NIHSS评分总共有45分,得分越少说明神经功能损伤越轻;MoCA评分总共有30分,得分越少说明认知功能改善越差;mRS评分:根据严重程度分为完全没有症状、尽管有症状但没有残障、轻度残障、中度残疾、中重度残疾和重度残疾,分别对应0、1、2、3、4、5分;SF-36评分总共有100分,得分越少说明生活质量越差。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法检测两组血清血红素氧合酶1(HO1,海钰博生物科技有限公司)、新蝶呤(Npt,上海基免生物科技有限公司)、和肽素(CP,湖北武汉优尔生公司)、血小板激活因子(PAF,上海基免生物科技有限公司)、亲环素A(CyPA,海钰博生物科技有限公司)、可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(sTRAIL,湖北武汉优尔生公司)水平,所有操作均按说明书进行。

1.5.3 血流流变学指标 应用DV-S型黏度计检测红细胞压积(HCT)、血浆黏度(PV)、全血黏度(WBV)、纤维蛋白原(FIB)水平。

1.5.4 脑血流动力学指标 采用脑血管血流动力学分析仪测定动态阻力(DR)、相对平均血流量(Q_{mean})、脑血管周围阻力(R)、平均血流速度(V_{mean})和特性阻抗(ZCV)。

1.6 不良反应观察

对比腹部不适、皮疹、肝功能损害、精神症状

等药物不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, NIHSS 评分、MoCA 评分、mRS 评分、SF-36 评分、HO1、Npt、CPP、PAF、CyPA、sTRAIL、血液流变学指标、脑血流动力学指标的比较采用 *t* 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 12 例, 显效 16 例, 有效 10 例, 无效 9 例, 总有效率为 80.85%; 治疗组痊愈 17 例, 显效 21 例, 有效 8 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.87%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS、MoCA、mRS 和 SF-36 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分和 mRS 评分均

显著降低, 而 MoCA 评分和 SF-36 评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 HO1、Npt、CPP、PAF、CyPA、sTRAIL 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者这些血清学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血流流变学指标比较

治疗后, 两组患者 HCT、PV、WBV、FIB 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 HCT、PV、WBV、FIB 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。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	12	16	10	9	80.85
治疗	47	17	21	8	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS、MoCA、mRS 和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS, MoCA, mRS and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	MoCA 评分	mRS 评分	SF-36 评分
对照	47	治疗前	15.59 ± 2.56	18.65 ± 3.16	4.53 ± 1.19	68.46 ± 7.39
		治疗后	7.34 ± 1.15*	22.03 ± 3.43*	2.78 ± 0.09*	88.21 ± 9.27*
治疗	47	治疗前	15.57 ± 2.53	18.62 ± 3.14	4.51 ± 1.16	68.42 ± 7.36
		治疗后	4.21 ± 1.06*▲	24.84 ± 3.75*▲	2.01 ± 0.03*▲	95.84 ± 9.45*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HO-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Npt/($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	CPP/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	PAF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	CyPA/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	sTRAIL/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	47	治疗前	9.88 ± 2.46	17.54 ± 3.42	7.43 ± 1.35	204.62 ± 28.51	6.89 ± 0.38	98.76 ± 15.39
		治疗后	6.37 ± 0.24*	11.76 ± 1.57*	4.38 ± 0.54*	115.84 ± 15.49*	4.37 ± 0.15*	62.53 ± 10.84*
治疗	47	治疗前	9.85 ± 2.43	17.57 ± 3.45	7.41 ± 1.32	204.58 ± 28.45	6.87 ± 0.36	98.74 ± 15.37
		治疗后	2.82 ± 0.12*▲	6.13 ± 1.45*▲	1.75 ± 0.46*▲	91.37 ± 14.73*▲	2.06 ± 0.12*▲	40.23 ± 9.48*▲

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

2.5 两组脑血流动力学指标比较

治疗后, 两组患者 Q_{mean} 、DR 和 V_{mean} 均显著升高, 而 ZCV 和 R 显著降低, 同组治疗前后比较差

异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者脑血流动力学明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	HCT/%	WBA/(mPa·s)	FIB/(g·L ⁻¹)	PV/(mPa·s)
对照	47	治疗前	57.45 ± 7.38	7.89 ± 0.38	9.79 ± 1.06	5.74 ± 0.51
		治疗后	42.68 ± 5.76*	4.29 ± 0.17*	5.47 ± 0.09*	3.38 ± 0.16*
治疗	47	治疗前	57.42 ± 7.35	7.87 ± 0.36	9.76 ± 1.08	5.72 ± 0.48
		治疗后	30.74 ± 5.63*▲	2.01 ± 0.14*▲	3.01 ± 0.03*▲	1.13 ± 0.12*▲

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 5 两组脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	$Q_{\text{mean}}/(\text{mL} \cdot \text{s}^{-1})$	$V_{\text{mean}}/(\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	DR/(kPa·s·m ⁻¹)	ZCV/(kPa·s·m ⁻¹)	R/(kPa·s·m ⁻¹)
对照	47	治疗前	4.56 ± 0.38	10.39 ± 1.26	41.72 ± 6.56	18.29 ± 2.66	96.85 ± 9.62
		治疗后	8.17 ± 1.15*	15.46 ± 2.43*	37.28 ± 4.42*	12.46 ± 1.38*	82.15 ± 7.53*
治疗	47	治疗前	4.53 ± 0.36	10.37 ± 1.24	41.74 ± 6.58	18.25 ± 2.63	96.82 ± 9.65
		治疗后	11.23 ± 1.34*▲	19.85 ± 2.57*▲	30.13 ± 4.36*▲	8.75 ± 1.24*▲	71.24 ± 7.36*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死为神经内科常见的一种疾病, 其发病主要与血栓、高血压、动脉硬化、PLT 功能异常及血液流变学异常等有关, 具有发病率高、死亡率高、致残率高等特点, 若不及时治疗, 严重脑卒中者可导致永久性神经损伤, 严重危害患者健康^[10]。丁苯酞氯化钠注射液具有抑制 PLT 聚集、对线粒体功能有着保护作用, 可清除机体内氧自由基, 改善脑组织缺血部位的血液循环, 发挥抗脑组织缺血作用^[2]。脑络通胶囊的成分有丹参浸膏、盐酸托哌酮、黄芪浸膏、维生素 B6、川芎浸膏和甲基橙皮苷, 具有补气活血、通经活络、扩张血管、增加脑血流量的作用^[3]。

急性脑梗死的发生同机体内许多细胞因子间有着密切关系。HO1 为微粒体酶的一种, 其对血红素有分解作用, 当其表达过高时, 具有促进胆红素聚集, 生成毒性作用, 使得脑水肿加剧^[11]。Npt 为细胞介导免疫激活的一种炎症标志物, 对脑血管疾病的发生、发展具有促进作用^[12]。CPP 属于神经肽

的一种, 当发生脑卒中后, 其在机体内水平可快速上升, 并促进神经进一步损害^[13]。PAF 为机体在致炎因子作用下产生的一种磷脂类化合物, 具有促进炎症反应、促进组织水肿、促进血栓形成等作用^[14]。CyPA 对炎症细胞具有趋化、激活作用, 进而促进炎症反应^[13]。sTRAIL 的功能较多, 具有促进炎症反应、加重感染、抑制机体免疫功能等作用^[15]。本研究中, 治疗后治疗组患者血清 HO1、Npt、CPP、PAF、CyPA、sTRAIL 水平均明显低于对照组, 说明急性脑梗死患者采用脑络通胶囊联合丁苯酞氯化钠注射液治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外, 治疗后, 对照组有效率为 80.85%, 明显低于治疗组的 97.87%。治疗后, 治疗组 NIHSS 评分、mRS 评分、MoCA 评分、SF-36 评分以及 HCT、PV、WBV、FIB、 Q_{mean} 、DR、R、 V_{mean} 改善程度明显好于对照组, 说明急性脑梗死采用脑络通胶囊同丁苯酞氯共同治疗效果显著。

综上所述, 脑络通胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死采用不仅促进神经功能恢复, 还促进细胞因子、血液流变学改善, 并可促使颅内血流动力学指标改善, 具有良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 257.
- [2] 石红梅. 丁苯酞注射液对脑梗死患者血小板聚集性的影响及临床疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(17): 60-61.
- [3] 吕昌迎, 李 伟, 李森林. 脑络通胶囊治疗急性脑梗死痰瘀阻络证的疗效及机制研究 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(22): 1-4.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [5] 全国第四届脑血管病会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [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] 雷 军. MoCA 与 MMSE 在缺血性脑卒中患者认知功能改变中的应用价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(8): 26-29.
- [8] 赵晓晶, 李群喜, 张 丽, 等. 八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(3): 172-175.
- [9] 高 利, 王宁群, 李 宁, 等. 不同证型脑梗死患者 SF-36 生存质量的比较研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(4): 268-270.
- [10] 李清美, 谭 兰, 韩肿岩. 脑血管病治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 110-118.
- [11] Wu G H, Kong F Z, Cheng Q Z, *et al.* Low T3 syndrome predicts severe neurological deficits of cerebral infarction inpatients with large artery atherosclerosis in internal carotid artery system [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(2): 149-153.
- [12] 程启慧. 急性缺血性脑卒中患者血清 PRDX1、GAL3、Npt 水平变化及其意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(11): 66-68.
- [13] 黄荣娥, 张学川. 急性脑梗死患者血清和肽素、NT-proBNP 水平变化及其临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 409-412.
- [14] Farbiszewski R, Dudek H, Skrzydlewska E, *et al.* The role of platelet activating factor (PAF) in physiology and pathology of the central nervous system [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 36(4): 801-808.
- [15] 王 晓, 毕建忠, 孙昭辉, 等. 脑梗死和脑出血患者急性期血清可溶性 TRAIL 的表达 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2009, 47(1): 79-81.