

养血清脑颗粒联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究

李玲君¹, 王雅男¹, 肖萍², 梁峰³

1. 青海省心脑血管病专科医院 药剂科, 青海 西宁 810012

2. 青海省心脑血管病专科医院 心电图室, 青海 西宁 810012

3. 青海省心脑血管病专科医院 血管外科, 青海 西宁 810012

摘要: **目的** 探讨养血清脑颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2018年5月青海省心脑血管病专科医院收治的108例急性脑梗死患者作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各54例。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片, 75 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服养血清脑颗粒, 1袋/次, 3次/d。两组患者均治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、the Barthel index of ADL (Barthel指数)、凝血功能指标、血清细胞因子。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为75.9%、90.7%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组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($P<0.05$); 且治疗组NIHSS评分和Barthel指数明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、血浆黏度(PRV)、血细胞比容(HCT)水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组HBV、LBV、PRV、HCT水平均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清同型半胱氨酸(Hcy)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组血清Hcy、TNF- α 、IL-8水平均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 养血清脑颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片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缺损及血液流变学, 降低炎症反应, 提高生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 养血清脑颗粒; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性脑梗死; NIHSS评分; Barthel指数; 凝血功能; 血清细胞因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)12-3563-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.013

Clinical study on Yangxue Qingnao Granules combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction

LI Ling-jun¹, WANG Ya-nan¹, XIAO Ping², Liang-feng³

1. Department of Pharmacy, Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining 810012, China

2. Electrocardiogram Room, Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining 810012, China

3. Department of Vascular Surgery, Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining 810012, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yangxue Qingnao Granules combined with Clopidogrel Bisulfate Tablets in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (108 cases) with acute cerebral infarction in Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital from May 2017 to May 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 54 cases. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Bisulfate Tablets, 75 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yangxue Qingnao Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, Barthel Indexes, coagulation function indexes, and serum cytokines in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.9% and 90.7%, respectively, and there

收稿日期: 2019-07-10

作者简介: 李玲君(1983—), 女, 青海西宁市人, 主管药师, 本科, 主要研究方向为药学方向。E-mail: zhanglihong1871@qq.com

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 NIHSS scores and Barthel 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 HBV, Lbv, PRV, and HCT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the coagulation function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy, TNF- α , and IL-8 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum cytokines levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangxue Qingnao Granules combined with Clopidogrel Bisulfate Tablets has clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve the neurologic function defect and hemorheology, reduce the inflammatory reaction, and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangxue Qingnao Granules; Clopidogrel Bisulfate Tablets; acute cerebral infarction; NIHSS score; Barthel Index; hemorheology; coagulation function; serum cytokine

急性脑梗死是神经内科常见疾病,其发病率、致残率和死亡率不断升高,对患者的生活质量、生命安全带来严重影响^[1]。急性脑梗死临床治疗方法主要为溶栓、降纤、抗血小板聚集、改善循环、神经保护等。氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂,可有效改善急性脑梗死患者的炎症反应和脑部的缺血缺氧,减轻神经功能损伤^[2]。养血清脑颗粒对急性脑梗死患者疗效显著,可改善血脂,降低D-二聚体,用药安全性良好^[3]。本研究选取青海省心脑血管病专科医院收治的108例急性脑梗死患者作为研究对象,探讨养血清脑颗粒联合硫酸氢氯吡格雷片的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2018年5月青海省心脑血管病专科医院收治的108例急性脑梗死患者作为研究对象,所有患者均经CT、MRI等影像学检查确诊。其中男60例,女48例;年龄38~81岁,平均年龄(62.38 ± 4.64)岁;病程7~70 h,平均病程(31.18 ± 3.26) h;梗死部位:基底节区56例,小脑30例,脑干17例,多发性脑梗死5例;合并症:高血压54例,高血脂31例,糖尿病23例。本研究经过医院伦理委员会批准;患者均签订知情同意书。

纳入标准:符合2014年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的相关诊断标准^[4];发病在72 h以内;首次发病;就诊前未接受过抗凝、溶栓、降纤等治疗。

排除标准:严重心肝肾等功能障碍;凝血功能障碍;半年内有重大外科手术史;恶性肿瘤;神经系统疾病;对研究药物过敏。

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各54例。其中对照组男31例,女23例;年龄39~80岁,平均年龄(62.61 ± 5.02)岁;病程7~68 h,平均病程(31.01 ± 3.35) h;梗死部位:基底节区27例,小脑16例,脑干9例,多发性脑梗死2例;合并症:高血压26例,高血脂16例,糖尿病12例。其中治疗组男29例,女25例;年龄38~81岁,平均年龄(62.15 ± 4.27)岁;病程7~70 h,平均病程(31.36 ± 3.18) h;梗死部位:基底节区29例,小脑14例,脑干8例,多发性脑梗死3例;合并症:高血压28例,高血脂15例,糖尿病11例。两组患者性别、年龄、病程等基本资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 分组和治疗方法

两组患者进行综合性治疗:抗血小板聚集、脱水降颅内压、降压、降糖、降脂、脑保护、维持水电解质和酸碱平衡等。对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司生产,规格25 mg/片,批号20160416、20170721),75 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服养血清脑颗粒(天士力医药集团股份有限公司生产,规格4 g/袋,产品批号20160512、20170625),1袋/次,3次/d。两组患者均治疗14 d后评价疗效。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

基本痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分减少范围在91%~100%,同时病残程度评为0级;显著进步:NIHSS评分减少范围在46%~90%,同时病残程度评为1~3级;进步:NIHSS评分减少范围在18%~45%;无变化:NIHSS评分减少不超过17%;恶化或死亡:NIHSS评分增

加至少 18%以上或死亡。

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 血液流变学 在治疗前后,抽取两组患者清晨空腹静脉血 4 mL,使用 SA-6000 血液流变学测定仪检测全血高切黏度 (HBV)、全血低切黏度 (LBV)、血浆黏度 (PRV)、血细胞比容 (HCT)。

1.4.2 血清细胞因子水平 所有患者在治疗前后采集清晨空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离获得血清,置于 -80 °C 保存待检。同型半胱氨酸 (Hcy) 采用循环酶法检测,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.4.3 神经功能缺损和日常生活能力评分 治疗前后,采用 NIHSS 对神经功能缺损情况进行评价,内容包括面瘫、言语、意识、水平凝视功能、上肢肌力、手肌力、下肢肌力和步行能力 8 个项目,评分越高,神经功能缺损越严重^[5]。

采用 the Barthelindex of ADL (Barthel 指数) 对患者日常生活能力进行评价,内容包括进食、洗澡、穿衣、上下楼梯、平地行走、坐轮椅、床椅转移、用厕、小便控制、大便控制、修饰。总分为 100 分, >60 分,生活基本自理; 41~59 分,中度功能障碍,生活需要帮助; 21~40 分,重度功能障碍,生活依赖明显; ≤20 分,生活完全依赖。评分越高,

日常生活能力越高^[6]。

1.5 不良反应观察

治疗过程中记录患者发生的胃肠道出血、恶心呕吐等不良反应。

1.6 统计学分析

本研究结果采用 SPSS 18.0 软件处理与分析, t 检验分析计量资料 $\bar{x} \pm s$, χ^2 检验分析计数资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,对照组基本痊愈 15 例,显著进步 10 例,进步 16 例,总有效率为 75.9%; 治疗组基本痊愈 23 例,显著进步 15 例,进步 11 例,总有效率为 90.7%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组凝血功能指标比较

治疗后,两组 HBV、LBV、PRV、HCT 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HBV、LBV、PRV、HCT 水平均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后,两组血清 Hcy、TNF- α 、IL-8 水平均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 Hcy、TNF- α 、IL-8 水平均显著低于对照组,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 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	54	15	10	16	8	5	75.9
治疗	54	23	15	11	4	1	90.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

Table 2 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

组别	观察时间	HBV/(mPa s)	LBV/(mPa s)	PRV/(mPa s)	HCT/%
对照	治疗前	6.24 ± 0.71	13.21 ± 4.22	2.23 ± 0.40	54.01 ± 9.06
	治疗后	5.46 ± 0.45*	9.14 ± 1.25*	1.74 ± 0.25*	43.26 ± 5.61*
治疗	治疗前	6.12 ± 0.63	13.01 ± 4.16	2.14 ± 0.31	54.22 ± 8.75
	治疗后	4.27 ± 0.51*▲	7.02 ± 1.04*▲	1.13 ± 0.15*▲	34.29 ± 5.47*▲

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 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

组别	观察时间	Hcy/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	TNF- α /(ng L^{-1})	IL-8/(ng L^{-1})
对照	治疗前	23.48 $\pm$ 3.06	71.59 $\pm$ 11.67	34.58 $\pm$ 5.29
	治疗后	14.83 $\pm$ 1.66*	37.69 $\pm$ 18.12*	24.54 $\pm$ 3.91*
治疗	治疗前	23.17 $\pm$ 2.97	71.24 $\pm$ 12.43	34.17 $\pm$ 5.48
	治疗后	11.35 $\pm$ 1.42* [▲]	28.53 $\pm$ 16.72* [▲]	16.18 $\pm$ 3.27* [▲]

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 NIHSS 评分与 Barthel 指数比较

治疗后, 两组 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 ($P < 0.05$); 且治疗组 NIHSS 评分和 Barthel 指数明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表4 两组 NIHSS 评分与 Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)Table 4 Comparison on NIHSS scores and Barthel Indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

组别	观察时间	NIHSS 评分	Barthel 指数
对照	治疗前	8.82 $\pm$ 1.28	61.50 $\pm$ 6.51
	治疗后	6.11 $\pm$ 1.34*	68.17 $\pm$ 5.83*
治疗	治疗前	8.71 $\pm$ 1.16	61.38 $\pm$ 6.29
	治疗后	3.85 $\pm$ 1.31* [▲]	74.19 $\pm$ 5.52* [▲]

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

在治疗过程中, 治疗组发生恶心呕吐 1 例, 胃肠道出血 1 例; 对照组发生恶心呕吐 2 例, 胃肠道出血 1 例。两组不良反应情况差异无统计学意义, 且用药前后血常规、肝肾功能指标、心率、血压、心电图均显示正常。

3 讨论

急性脑梗死是由于局部动脉狭窄或闭塞引起脑组织缺氧、缺血, 甚至坏死, 导致脑神经损伤的一种脑血管疾病^[7]。其发生机制与脑部炎症反应、自由基损伤、微血管血栓形成、动脉粥样硬化等有关。

氯吡格雷是一种二磷酸腺苷 (ADP) 受体抑制剂, 可干扰 ADP 与血小板受体的结合, 抑制 ADP 对糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的活化作用, 最终阻止血小板聚集; 其还可扩张血管, 改善微循环, 增加脑部的血供和氧供, 促进神经细胞功能的恢复; 修复和保护内皮细胞功能, 维护血小板活化与抑制的平

衡^[8]。研究表明, 氯吡格雷能够保护急性脑梗死患者的血管内皮, 阻止血栓形成^[9]。养血清脑颗粒方包括当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤等, 具有养血平肝、活血通络的功效^[10]。养血清脑颗粒可降低急性脑梗死患者血清炎症因子 Hcy、超敏 C 反应蛋白, 改善神经功能和认知功能^[11]。养血清脑颗粒还可有效改善急性脑梗死患者的全血高切黏度、全血低切黏度、血细胞比容、血浆黏度和红细胞聚集指数, 促进神经功能恢复^[12-13]。本研究结果表明, 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。说明氯吡格雷联合养血清脑颗粒对急性脑梗死的效果明显, 两药联合可产生协同作用, 增强治疗效果, 可有效缓解脑部血栓梗阻, 促进脑神经功能的恢复。另外, 两组不良反应发生率的差异无统计学意义, 说明两者联合安全可靠。

急性脑梗死在发病过程中, 脑组织缺血缺氧会损害神经元细胞和神经胶质细胞, 引起神经功能损伤。本研究表明, 治疗组 NIHSS 评分、Barthel 指数均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 说明两药联合通过改善脑部微循环, 促进了脑神经功能的恢复, 提高患者的生活质量。另外, 本研究中, 治疗后治疗组患者 HBV、LBV、PRV、HCT 均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。因为养血清脑颗粒中具有活血化瘀、补血通络的功效, 可通过扩张血管、抗血小板聚集, 降低血液黏度, 促进血液循环, 促进血栓溶解, 从而保护脑组织神经元^[14]。

Hcy 参与蛋氨酸循环和半胱氨酸代谢, 可造成血管内皮的慢性炎症反应, 并促进血管平滑肌的迁移, 影响机体的凝血功能, 进而参与急性脑梗死的发病过程^[15]。TNF- α 是一种促炎因子, 主要由激活的单核/巨噬细胞分泌, 脑部的神经元细胞、胶质细胞、血管内皮细胞等均可产生 TNF- α , 可介导多种炎症因子的分泌, 加剧机体的炎症反应^[16]。IL-8 是一种前炎症因子, 也是一种较强的趋化因子, 可诱

导免疫细胞分泌 γ -干扰素,通过趋化作用使中性粒细胞聚集于炎症部位,加剧炎症反应,对机体造成炎性损伤^[17]。本研究结果中,治疗后治疗组血清 Hcy、TNF- α 、IL-8 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),说明两药联合可降低患者炎性程度,从而缓解脑部的炎性损伤,促进神经功能恢复。

综上所述,养血清脑颗粒联合氯吡格雷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缺损和血液流变学,降低炎症反应,提高生活质量,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] 刘新平,郭 鹏,朱海生,等.氯吡格雷对急性脑梗死患者血清高敏感C反应蛋白的影响[J].中风与神经病杂志,2008,25(3):356-358.
- [3] 齐伟静,刘永刚,任翠剑,等.养血清脑颗粒对急性脑梗死患者血脂和D-二聚体水平的影响及疗效[J].中国临床研究,2017,30(4):538-540.
- [4] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [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):381-383.
- [6] 闵 瑜,燕铁斌.改良 Barthel 指数表及其评分标准[J].广东省康复医学会会刊,2006,2(6):6-9.
- [7] 张作念,王志晔,顾 伟,等.急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J].重庆医学,2016,45(10):1375-1377.
- [8] 刘 君,张冠群,刘志广,等.阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效观察[J].卒中与神经疾病,2016,23(4):277-279.
- [9] 梁茜茜,张 庆,李 莉,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(16):1446-1448,1467.
- [10] 贾 琳,高 靖.急性脑梗死患者养血清脑颗粒治疗前后血液流变学指标变化[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(12):195-198.
- [11] 齐伟静,刘永刚,高爱民,等.养血清脑颗粒对急性脑梗死患者同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白的影响[J].贵阳医学院学报,2017,42(10):1196-1198,1214.
- [12] 高爱民,刘永刚,齐伟静,等.养血清脑颗粒治疗急性脑梗死的临床效果及对血液流变学指标的影响[J].中国医药导报,2016,13(16):90-93,97.
- [13] 黄登鹏,彭卫平,潘速跃.养血清脑颗粒治疗急性脑梗死临床观察[J].中草药,2005,36(5):726-728.
- [14] 孙立靖,钟尚乾,孙延芹,等.养血清脑颗粒对急性脑梗死患者血液流变学和血浆内皮素的作用[J].中国药房,2009,20(36):2865-2867.
- [15] 徐 刚.血清同型半胱氨酸、C反应蛋白和D-二聚体联合检测对急性脑梗死患者的临床意义[J].检验医学与临床,2016,13(3):383-385.
- [16] 任彩霞,冯丙东,余永平.急性脑梗死患者血清hs-CRP、IL-6和TNF- α 测定及其临床意义[J].陕西医学杂志,2016,45(11):1501-1502.
- [17] 路小微.急性脑梗死患者血清炎症因子及血流动力学变化及意义[J].海南医学院学报,2016,22(1):93-95.