

脉络通颗粒联合尤瑞克林治疗脑梗死的临床研究

王妮妮, 邢燕蒙, 魏孟丽, 李瑞红, 陈 静

郑州大学附属郑州中心医院 神经内科, 河南 郑州 450007

摘要: **目的** 探讨脉络通颗粒联合注射用尤瑞克林治疗脑梗死的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 12 月—2020 年 1 月在郑州大学附属郑州中心医院进行治疗的 126 例脑梗死患者, 根据数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组患者静脉滴注注射用尤瑞克林, 0.15 PNA 溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服脉络通颗粒, 6 g/次, 3 次/d。7 d 为 1 个疗程, 两组患者均连续治疗 4 个疗程。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、Barthel 指数评定表 (MBI) 评分、脑血流量、脑血容量、血浆黏稠度、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 96.83%, 对照组为 85.71%, 治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 NIHSS 评分显著降低, MBI 评分显著升高 ($P < 0.05$), 治疗组的改善程度显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者脑血流量、脑血容量均显著提高, 血浆黏稠度显著下降 ($P < 0.05$), 治疗组脑血流量、脑血容量显著高于对照组, 血浆黏稠度显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清核转录因子- κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 治疗组 NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP 水平下降程度显著大于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 脉络通颗粒联合注射用尤瑞克林治疗脑梗死患者有较好的疗效, 可有效改善患者神经功能、脑血流量、血浆黏稠度及血清中各项相关指标, 促进患者日常活动能力恢复, 具有一定临床使用价值。

关键词: 脉络通颗粒; 注射用尤瑞克林; 脑梗死; NIHSS 评分; MBI 评分; 脑血流量; 脑容量; 炎症因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)05-0904-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.017

Clinical study on Mailuotong Granules combined with urinary kallidinogenase in treatment of cerebral infarction

WANG Ni-ni, XING Yan-meng, WEI Meng-li, LI Rui-hong, CHEN Jing

Department of Neurology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China

Abstract: Objective To explore the effects of Mailuotong Granules combined with Urinary Kallidinogenase for injection in treatment of cerebral infarction. **Methods** Patients (126 cases) with cerebral infarction in Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from December 2018 to January 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were iv administered with Urinary Kallidinogenase for injection, 0.15 PNA added into 0.9% sodium chloride injection 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Mailuotong Granules on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. A course of treatment had 7 d, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, MBI scores, cerebral blood volume flow, cerebral volume and plasma viscosity, and serum inflammatory factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the control and treatment groups was 96.83% and 85.71%, which was significantly higher in the treatment group than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score in the two groups were significantly reduced, but MBI scores were significantly increased ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the cerebral blood flow and cerebral blood volume in the two groups were significantly increased, but the plasma viscosity was significantly decreased ($P < 0.05$). The cerebral blood flow and cerebral blood volume in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but the plasma viscosity was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NF- κ B, TNF- α , and hs-CRP in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of NF- κ B, TNF- α , and hs-CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group

收稿日期: 2020-01-27

作者简介: 王妮妮, 女, 硕士。E-mail: wangnini0398@126.com

($P < 0.05$). **Conclusion** Mailuotong Granules combined with Urinary Kallidinogenase for injection has clinical curative effect in treatment of cerebral infarction, can effectively improve the patients' nerve function, cerebral blood flow, plasma viscosity and various related indexes in serum, and promote the recovery of patients' daily activity ability, which has a certain clinical value.

Key words: Mailuotong Granules; Urinary Kallidinogenase for injection; cerebral infarction; NIHSS score; MBI score; cerebral blood flow; cerebral volume; inflammatory factor

脑梗死是由于脑部动脉堵塞而导致脑组织区域血液供应突然中断,引起的缺氧性脑组织坏死,进而产生一定程度上的神经功能损伤^[1]。随着人民生活水平提高和生活习惯的改变,我国脑梗死的发病率不断上升,已有研究表明,脑梗死在统计人口死因、病死率的顺序中占第1、2位^[2]。虽然近几年随着我国医疗水平的不断提高,脑梗死的治疗时间窗相较之前有所延长,但死亡率高、预后差依然难以得到有效解决,严重地危害到患者的生命健康^[3]。目前临床上对脑梗死的治疗有动脉溶栓、静脉溶栓、动静脉联合溶栓和机械取栓,其中溶栓是治疗脑梗死效果较好的根本治疗方法之一,但是其时间窗太短,导致多数患者就诊时已经错过最佳静脉溶栓时机^[4]。脑梗死的治疗关键在于脑组织缺血区域的及时再灌注,使神经功能、日常能力得到恢复和改善。尤瑞克林是来自人体尿液的糖蛋白提取物,在脑梗死的治疗中可以促进神经再生,增强红细胞变形能力,增加脑组织血流量^[5]。脑梗死在中医理论中属于“中风”范畴,血瘀是病发的关键因素,在病发时由于瘀血阻络、脉道闭塞、血液循环受阻使气机运行不畅,故而百病丛生^[6]。脉络通颗粒是由13味中药组成的制剂,具有益气通络、活血化瘀的功效,在脑梗死的治疗中可抑制血小板聚集、清除自由基和促进神经元生长^[7]。因此本研究选择郑州大学附属郑州中心医院神经内科确诊并治疗的126例脑梗死患者,探讨脉络通颗粒联合注射用尤瑞克林的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2018年12月—2020年1月在郑州大学附属郑州中心医院进行治疗的126例脑梗死患者。其中男性75例,女性51例;年龄51~77岁,平均年龄(52.89±9.10)岁;完全性脑梗死30例,进展性脑梗死68例,其他型28例。

纳入标准:(1)符合第四届全国脑血管会议制定的脑血管诊断标准^[8];(2)经电子计算机断层扫描(CT)、核磁共振(MRI)确诊为脑梗死;(3)18岁≤年龄≤80岁;(4)入院至治疗时间<6h;(5)

患者或其家属签订知情同意书。

排除标准:(1)患有血液系统疾病的患者;(2)患有免疫系统疾病的患者;(3)患有较为严重的肝、肾等功能缺损的患者;(4)患有遗传性的糖脂代谢异常的患者。

1.2 分组方法

根据数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各63例。其中对照组男性39例,女性24例;年龄33~77岁,平均(52.46±8.57)岁;完全性脑梗死16例,进展性脑梗死32例,其他型15例。治疗组男性36例,女性27例;年龄35~75岁,平均年龄(53.46±8.19)岁;完全性脑梗死14例,进展性脑梗死36例,其他型13例。两组患者的性别、年龄、梗死程度等一般资料均无统计学意义,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

所有患者入院后给予严密心电监测,控制血压、血糖,抗血小板聚集,改善循环,改善脑细胞代谢,稳定斑块,纠正酸碱、电解质失衡,补液等常规内科治疗。对照组患者静脉滴注注射用尤瑞克林(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311205131、311205161、321208141),0.15 PNA溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液,1次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服脉络通颗粒(扬子江药业集团江苏龙凤堂中药有限公司生产,规格6 g/袋,产品批号12061441、12082421),6 g/次,3次/d。7 d为1个疗程,两组患者均连续治疗4个疗程。

1.4 临床疗效评价标准

疗效根据患者神经功能恢复判定^[9]。基本痊愈:功能缺损评分减少90%~100%,病残程度0级;显著进步:功能缺损评分减少46%~89%,病残程度1~3级;进步:功能缺损评分减少18%~45%;无变化:功能缺损评分减少或增加在18%以内;恶化:功能缺损评分增加18%以上。

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 神经功能缺损评分 采用美国国立卫生研究

院卒中量表 (NIHSS) 进行评估。NIHSS 评分系统包括 11 个维度, 共 42 分。0~1 分为正常, 1~5 分为轻度缺损, 5~15 分为中度缺损, 15~20 分为中重度缺损; 20~42 分为重度缺损, 分值越高表明神经缺损越为严重^[10]。

1.5.2 日常活动评分 根据 Barthel 指数评定表 (MBI) 进行评定。总分共 100 分, 其中 >60 分者为良; 60~41 分为中, 有功能障碍稍依赖; ≤40 分者为差, 依赖明显或完全依赖, 分值越高表明活动恢复越好^[11]。

1.5.3 脑部相关指标 通过脑部造影测定脑血流量、脑血容量, 使用血液动力学检测仪 (上海玉研科学仪器有限公司) 测定血浆黏稠度。

1.5.4 血清炎性因子 于治疗前后清晨空腹抽取外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 取上清液, -80 °C 储存。使用 RLMax 型全自动生化分析仪 (德国西门子公司) 测定受试者的血清核转录因子- κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 所有试剂均在有效期内使用, 严格按照仪器说明书的实验步骤进行所有操作。

1.6 不良反应观察

给药期间对两组患者的肝肾功能、血液指标, 临床症状恶心呕吐、腹泻等进行检测和记录。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对本研究相关数据进行处理与分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较

采用 t 检验, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 96.83%, 对照组总有效率为 85.71%, 治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经功能缺损评分和日常活动评分比较

治疗后, 两组患者的 NIHSS 评分显著降低, MBI 评分显著升高 ($P < 0.05$), 治疗组的评分改善程度显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组脑血流量、脑容量、血浆黏稠度比较

治疗后, 两组患者脑血流量、脑血容量均显著提高, 血浆黏稠度显著下降 ($P < 0.05$), 治疗组脑血流量、脑血容量显著高于对照组, 血浆黏稠度显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎性因子水平比较

治疗后, 两组患者 NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 治疗组患者 NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP 水平下降程度显著大于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较。

本研究中对两组患者肝肾功能、血液指标进行检测, 未发现有明显肝肾功能异常, 其中治疗组出现恶心呕吐 2 例 (3.17%), 对照组出现恶心呕吐 3 例 (4.76%), 两组不良反应无统计学差异。

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	63	19	20	15	7	2	85.71
治疗	63	25	20	16	2	0	96.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS、MBI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	21.79 ± 4.19	9.46 ± 2.21*	29.01 ± 6.27	55.19 ± 9.26*
治疗	63	21.57 ± 4.73	4.38 ± 1.13*▲	28.89 ± 6.13	73.37 ± 10.25*▲

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 两组脑血流量、脑容量、血浆黏稠度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)Table 3 Comparison on cerebral blood flow, cerebral volume, and plasma viscosity between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	脑血流量/(mL·100 g ⁻¹ ·min ⁻¹)		脑血容量/(mL·100 g ⁻¹ ·min ⁻¹)		血浆黏稠度/(mPa·s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	66.97±5.02	69.25±5.11*	38.30±0.83	43.68±0.93*	6.39±1.13	5.13±1.04*
治疗	67.13±4.86	75.82±5.16*▲	37.89±0.82	49.94±1.02*▲	6.41±1.06	3.09±0.72*▲

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 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	NF-κB/(pg·mL ⁻¹)		TNF-α/(ng·L ⁻¹)		hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	111.23±9.87	89.87±8.18*	1 497.29±127.86	564.72±23.97*	18.82±3.24	12.38±2.17*
治疗	108.59±9.36	52.79±7.36*▲	1 516.82±136.87	204.89±15.86*▲	18.21±3.15	5.72±1.26*▲

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

3 讨论

脑梗死多是由于动脉粥样硬化使得脑部的重要血管发生了患处急剧狭窄和闭塞,导致脑组织血液供应突然中断,进一步引起脑组织缺氧和坏死,目前已成为神经内科常见的疾病。由于患者脑部的血液供应障碍,引发脑组织的缺血性坏死或脑软化,可以造成患者出现严重的神经功能损伤。相关报道显示,当人体脑组织缺血时,其脑部患处中心区域的神经细胞会迅速死亡,并引起梗死周围的缺血半暗带区域一系列破坏机制启动,包括钙离子超载、兴奋性氨基酸毒性、自由基堆积、炎症因子表达异常等^[12]。

尤瑞克林是来自人体尿液的糖蛋白提取物,可促进脑梗死患者神经再生,增强红细胞变形能力,增加脑组织血流量^[13]。中医中脑梗死属于“中风”范畴,血瘀是中风病发的关键因素,被称为血瘀阻络,因为瘀血阻滞,脉络受阻,血液循环不畅不能濡养肢体而造成肢体麻木、废萎不用,同时这也是造成偏瘫的病理之一。历代中医对中风病因、治疗阐述不一,但不外乎益气、活血^[14]。脉络通颗粒由川芎、丹参、当归、党参、地龙、葛根、红花、槐米、木贼、柠檬酸、山楂、碳酸氢钠、维生素C组成,具有益气通络、活血化瘀的功效,可抑制脑梗死患者血小板聚集、清除自由基和促进神经元生长^[7]。本研究中,治疗后,两组患者的神经功能和日常生活能力较治疗前均得到改善($P < 0.05$),治疗组的改善程度显著高于对照组($P < 0.05$);治疗

组有效率显著高于对照组,两组比较差异具有统计学($P < 0.05$);治疗后两组患者脑血流量、脑血容量均显著提高,血浆黏稠度显著下降,差异具有统计学意义(< 0.05),治疗组脑血流量、脑血容量显著高于对照组,血浆黏稠度显著低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

NF-κB信号通路可调控下游氧化应激和炎症反应等相关转录基因,当脑部组织缺血时,在炎症反应的刺激下NF-κB水平升高可导致炎症反应的级联放大效应^[15]。TNF-α是一种由单核-巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子,它可以促进T细胞产生各种炎症因子,进而促进炎症反应的发生^[16]。hs-CRP是一种由肝细胞合成的急性相蛋白,当机体收到炎症入侵时hs-CRP水平可在数小时内迅速升高,在临床中被广泛用于炎症监测标志物^[17]。本研究中,治疗后两组患者NF-κB、TNF-α、hs-CRP水平较治疗前均显著下降($P < 0.05$),治疗组下降程度显著大于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,脉络通颗粒联合注射用尤瑞克林治疗脑梗死患者有较好的疗效,可有效改善患者神经功能、脑血流量、血浆黏稠度及血清中各项相关指标,促进患者日常活动能力恢复,具有一定临床使用价值。

参考文献

- [1] 李静,陈妹红. 经颅多普勒对脑梗死患者预后评估的意义[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(11): 1360-1364.

- [2] 谷黎丽, 田勇武. hs CRP、LDL 水平与急性脑梗死关系的研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(1): 112-116.
- [3] 吴有兰. 不同时间窗降压治疗急性脑梗死的观察 [J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(15): 107-109.
- [4] 张 艳, 何亚娟, 张 乐. 尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死 32 例护理体会 [J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(11): 1567-1567.
- [5] 杜春艳, 赵 中. 尤瑞克林对急性脑梗死患者临床疗效及脑血管储备功能的影响 [J]. 贵州医药, 2017, 41(4): 371-372.
- [6] 胡 洁. 脑梗塞的中医辨证分型与 64 排动态 MSCT 平扫及灌注成像的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [7] 施欣红, 高 锋. 脉络通颗粒治疗脑梗死疗效的临床观察 [J]. 中国医师杂志, 2005, 7(S1): 386-387.
- [8] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 102.
- [10] 蔡业峰, 贾 真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 中文版多中心测评研究——附 537 例缺血性卒中多中心多时点临床测评研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.
- [11] 闵 瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数 (简体中文版) 量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188.
- [12] 程启慧. 急性缺血性脑卒中患者血浆趋化因子 12 与白细胞介素-33 和泛素羧基末端水解酶-1 水平变化及意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(7): 657-660.
- [13] 陆婉杏. 尤瑞克林治疗脑梗死研究进展 [J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(3): 358-360.
- [14] 程 兰, 万浩芳, 方雨晨. 养阴益气活血法治疗缺血性中风机理探讨 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(1): 94-96.
- [15] 顾红梅, 邵 阳. 急性脑梗死患者 TLR4/NF- κ B 信号通路水平与脑血流量的相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(3): 197-199, 213.
- [16] 胡艳雪, 范永新. 血清 CRP、IL-6、TNF- α 、TK、EAI 在老年脑梗死患者诊断中的价值分析 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(9): 2375-2376, 2379.
- [17] 黄洪琳, 伍树芝. S100- β 、Hcy 和 hs-CRP 在急性缺血性脑卒中诊断中的应用价值 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(6): 832-835.