

安宫牛黄丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

刘秋艳¹, 杨惠杰², 杨春静¹

1. 河南中医药大学第三附属医院 药学科, 河南 郑州 450008

2. 河南中医药大学第三附属医院 脑病科, 河南 郑州 450008

摘要: **目的** 研究安宫牛黄丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2017年10月—2019年10月在河南中医药大学第三附属医院治疗的120例急性脑梗死患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各60例。对照组患者静脉泵注阿加曲班注射液, 10 mg溶于100 mL生理盐水, 持续静脉泵注3 h, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服安宫牛黄丸, 1丸/次, 1次/d。两组患者接受治疗时间为4周。观察两组的临床疗效, 比较两组Barthel指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分、大脑平均血流速度和血液学指标[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经生长因子(BDNF)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-8(IL-8)]。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率(95.00%)显著高于对照组(83.33%)($P < 0.05$)。治疗后, 两组Barthel指数显著升高, NHSS评分显著降低($P < 0.05$); 且治疗组Barthel指数、NHSS评分改善较明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉的平均血流速度均明显升高($P < 0.05$); 且治疗组患者平均血流速度升高较明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清NSE水平明显降低, BDNF水平明显升高($P < 0.05$); 且治疗组血清NSE、BDNF水平改善较明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8水平明显降低($P < 0.05$); 且治疗组患者血清hs-CRP、TNF- α 和IL-8水平均降低较为明显($P < 0.05$)。**结论** 安宫牛黄丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能够改善患者神经功能和生活质量, 调节血液学指标, 值得在临床上推广应用。

关键词: 安宫牛黄丸; 阿加曲班注射液; 急性脑梗死; Barthel指数; NHSS评分; 大脑平均血流速度; 血液学指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1327-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.008

Clinical study on Angong Niu Huang Pills combined with agathoban in treatment of acute cerebral infarction

LIU Qiu-yan¹, YANG Hui-jie², YANG Chun-jing¹

1. Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

2. Department of Encephalopathy, Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Abstract: Objective To study the efficacy of Angong Niu Huang Pills combined with Argatroban Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (120 cases) with acute cerebral infarction in the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from October 2017 to October 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were given Argatroban Injection, 10 mg added into normal saline 100 mL, continuous intravenous pumping for 3 h, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Angong Niu Huang Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and Barthel index, NHSS scores, mean cerebral blood flow velocity, and serum indexes (serum levels of NSE, BDNF, hs-CRP, TNF- α , and IL-8) in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.00%) was significantly higher than that of the control group (83.33%) ($P < 0.05$). After treatment, Barthel index score was significantly increased in the two groups, but NHSS score was significantly decreased in the two groups ($P < 0.05$). And the

收稿日期: 2020-04-29

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2014ZY02096)

作者简介: 刘秋艳, 女, 副主任药师, 本科, 主要研究方向为临床药学、药检。E-mail: zhijishiliuqiuyan@163.com

improvement of score scores in the treatment group was significant ($P < 0.05$). After treatment, the mean blood flow velocity of middle cerebral artery, anterior cerebral artery and posterior cerebral artery in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the improvement of mean blood flow velocity in the treatment group was significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NSE in two groups were significantly decreased, but the serum levels of BDNF were significantly increased ($P < 0.05$). And the improvement of serum levels in the treatment group was significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of hs-CRP, TNF- α , and IL-8 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum inflammation indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Angong Niu Huang Pills combined with Argatroban Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve the neurological function and quality of life of patients, regulate the serum index, which has a certain clinical application value.

Key words: Angong Niu Huang Pills; Argatroban Injection; acute cerebral infarction; Barthel index; NHISS score; mean cerebral blood flow velocity; serum index

急性脑梗死是一种常见的脑血管疾病，主要由于局部动脉闭塞或狭窄而引起脑组织缺血和缺氧，甚至坏死，从而导致脑神经损伤，并且该疾病与脑部自由基损伤、炎症反应、动脉粥样硬化、微血管血栓形成等密切相关^[1-2]。目前主要采用减少梗死范围、改善脑组织血流灌注防治血栓进展缓解脑组织的损伤程度和改善神经功能^[3]。阿加曲班能够可逆性地直接抑制凝血酶的活性，具有抗凝作用^[4-5]。安宫牛黄丸是由牛黄、珍珠、人工麝香等组成，具有镇惊开窍、清热解暑的功效^[6-7]。因此，本研究选取在河南中医药大学第三附属医院治疗的 120 例急性脑梗死患者为研究对象，探讨安宫牛黄丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2019 年 10 月在河南中医药大学第三附属医院治疗的 120 例急性脑梗死患者为研究对象。其中男性 65 例，女性 55 例；年龄为 39~73 岁，平均年龄为 (53.26±6.94) 岁；发病至入院时间 2~12 h，平均发病至入院时间为 (6.74±1.47) h。

纳入标准：均符合急性脑梗死的诊断标准^[8]，均经核磁共振成像或电子计算机断层扫描 (CT) 确诊，发病至入院治疗时间 ≤ 12 h；患者起病较急，发病后迅速出现意识障碍、感觉、语言功能缺失、偏瘫等表现；患者或其家属均签订知情同意书。

排除标准：患者伴有全身感染、免疫系统、血液系统、恶性肿瘤等疾病；合并精神疾病不能配合治疗者；妊娠期或哺乳期妇女；患者对本研究所用药物过敏。

1.2 药物

阿加曲班注射液由三菱田纳西制药厂有限公司

小野田工厂生产，规格 2 mL : 10 mg，产品批号 170514、180613；安宫牛黄丸由南京同仁堂药业有限责任公司生产，规格 3.0 g/丸，产品批号 170613、180915。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 60 例。对照组男性 33 例，女性 27 例；年龄为 39~71 岁，平均年龄为 (53.20±6.91) 岁；发病至入院时间为 2~12 h，平均时间为 (6.80±1.50) h。治疗组男性 32 例，女性 28 例；年龄为 40~73 岁，平均年龄为 (53.32±6.97) 岁；发病至入院时间为 2~12 h，平均时间为 (6.68±1.44) h。两组患者性别、年龄等一般资料比较无显著差异，具有临床可比性。

对照组患者静脉泵注阿加曲班注射液，10 mg 溶于 100 mL 生理盐水，持续静脉泵注 3 h，2 次/d。治疗组在对照组基础上口服安宫牛黄丸，1 丸/次，1 次/d。两组患者接受治疗时间为 4 周。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

治愈：患者功能缺损评分减少 91%~100%，病残程度 0 级；好转：患者功能缺损评分减少 46%~90%，病残程度 1~3 级；或功能缺损评分减少 18%~45%；无效：患者功能缺损评分无减少或增加在 17% 及以上。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Barthel 指数评分 两组治疗前后采用 Barthel 指数量表评定患者日常生活能力，包括控制大、小便，能自己穿衣、进食、洗澡、床椅转移等条目，总分为 100 分，评分越高代表日常生活能力越好^[10]。

1.5.2 美国国立卫生研究院卒中量表 (NHSS) 评分 两组治疗前后采用 NHSS 评分评定患者神经

功能,该量表总分为42分,评分越低则神经功能越好^[11]。

1.5.3 大脑平均血流速度 两组患者治疗前后使用飞利浦 ALOKA-SSD 4000 SV 型多普勒彩色超声检测仪测定大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉的平均血流速度。

1.5.4 血液学指标 两组患者于治疗前后收集空腹肘静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 得血清。采用酶联免疫吸附法测定神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平;同时采用酶联免疫吸附法测定血清炎症因子超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)水平。

1.6 不良反应观察

对比两组患者消化道反应、血压降低、呼吸困难、皮疹等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行处理。计数资料比较选用 χ^2 检验, 计量资料比较选用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组 27 例治愈, 23 例好转, 10 例无效, 总有效率为 83.33%; 治疗组 31 例治愈, 26 例好转, 3 例无效, 总有效率为 95.00%; 治疗组总有效率显著较高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 Barthel 指数和 NHISS 评分比较

治疗后, 两组 Barthel 指数评分显著升高, NHISS 评分显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 Barthel 指数和 NHISS 评分改善较明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者大脑平均血流速度比较

治疗后, 两组患者大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉的平均血流速度明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗组大脑平均血流速度升高较明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清 NSE 和 BDNF 水平比较

治疗后, 两组患者血清 NSE 水平明显降低, BDNF 水平明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 NSE 和 BDNF 水平改善较明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	27	23	10	83.33
治疗	60	31	26	3	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 Barthel 指数和 NHISS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on Barthel Indexes scores and NHISS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	Barthel 指数		NHISS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62.37 \pm 7.65	75.59 \pm 9.81*	14.35 \pm 1.95	6.58 \pm 1.02*
治疗	62.49 \pm 7.57	84.82 \pm 10.74* [▲]	14.26 \pm 1.89	3.49 \pm 0.35* [▲]

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 两组大脑平均血流速度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison on mean cerebral blood flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	大脑中动脉平均血流速度/(cm s ⁻¹)		大脑前动脉平均血流速度/(cm s ⁻¹)		大脑后动脉平均血流速度/(cm s ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38.45 \pm 4.41	41.74 \pm 5.28*	30.64 \pm 3.76	34.46 \pm 4.53*	27.23 \pm 2.54	29.52 \pm 3.05*
治疗	38.42 \pm 4.36	44.68 \pm 6.03* [▲]	30.59 \pm 3.78	38.76 \pm 5.63* [▲]	27.18 \pm 2.61	32.74 \pm 4.12* [▲]

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4 两组血清NSE和BDNF水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison on the serum level of NSE and BDNF between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	NSE/(ng mL ⁻¹)		BDNF/(μg L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38.35 ± 4.31	29.54 ± 3.59*	3.16 ± 0.42	4.21 ± 0.53*
治疗	38.46 ± 4.29	23.48 ± 2.84*▲	3.22 ± 0.44	4.87 ± 0.64*▲

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 两组患者血清hs-CRP、TNF-α和IL-8比较

治疗后, 两组患者血清hs-CRP、TNF-α和IL-8水平均明显降低(P<0.05); 且治疗组血清hs-CRP、TNF-α和IL-8水平均降低较为明显(P<0.05), 见

表5。

2.6 两组不良反应发生情况比较

两组患者均出现消化道出血、呼吸困难等不良反应, 但不良反应发生率比较无显著差异, 见表6。

表5 两组血清hs-CRP、TNF-α和IL-8水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 5 Comparison on the serum level of hs-CRP, TNF-α and IL-8 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	hs-CRP/(mg mL ⁻¹)		TNF-α/(pg L ⁻¹)		IL-8/(ng L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	19.31 ± 1.89	9.59 ± 0.84*	123.41 ± 16.39	95.43 ± 13.26*	35.42 ± 4.42	26.75 ± 3.59*
治疗	19.26 ± 1.87	6.28 ± 0.47*▲	123.38 ± 16.45	75.28 ± 7.68*▲	35.39 ± 4.36	18.96 ± 2.15*▲

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6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	消化道出血/例	血压降低/例	呼吸困难/例	皮疹/例	发生率/%
对照	60	1	0	1	1	5.00
治疗	60	1	1	2	0	6.67

3 讨论

急性脑梗死发病较为突然, 常伴有脑血液循环障碍, 主要由于患者脑组织血液供应障碍或血管闭塞、狭窄, 从而导致脑神经损伤^[12]。目前临床上采用脑保护、抗凝、溶栓等手段治疗急性脑梗死^[13]。

阿加曲班是一种小分子物质, 起效较快, 能够可逆性地结合于凝血酶活性位点, 从而抑制凝血酶诱导或催化反应, 如血纤维蛋白的形成、蛋白酶C的活化、血小板聚集等, 属于一种新型抗凝药^[14-15]。安宫牛黄丸是由牛黄、珍珠、人工麝香等组成的中药制剂, 具有镇惊开窍、清热解毒的功效, 现代药理学研究表明其具有解压、解毒、抗炎作用^[16-17]。本研究采用安宫牛黄丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死, 治疗后, 治疗组总有效率显著较高(P<0.05), 提示联用安宫牛黄丸能够提高临床疗效, 可能是由于安宫牛黄丸具有镇惊开窍、清热解毒的功效有关。

两组患者 Barthel 指数显著升高, NHISS 评分显著降低(P<0.05); 且治疗组改善较明显(P<0.05), 提示联用安宫牛黄丸能够提高日常生活能力, 改善神经功能。

脑梗死患者血清NSE和BDNF水平与患者神经功能缺损程度呈正相关, 通过监测NSE、BDNF水平有助于判定患者神经功能缺损程度^[18-19]。治疗后两组患者血清NSE水平明显降低, BDNF水平明显升高(P<0.05); 且治疗组改善较明显(P<0.05); 两组大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉的平均血流速度均显著升高(<0.05); 且治疗组升高较明显(P<0.05)。

急性脑梗死患者血清IL-8、TNF-α、hs-CRP水平均明显升高, 并与脑梗死体积、神经功能缺损程度相关, 可以此作为指导临床治疗、判断病情、预后的指标^[20]。本研究中, 治疗后两组血清hs-CRP、

TNF- α 和 IL-8 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组血清炎性因子水平更低 ($P < 0.05$)。

综上所述, 安宫牛黄丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能够改善患者神经功能和生活质量, 调节血液学指标, 值得在临床上推广应用。

参考文献

[1] 苏占清, 丁莹, 陆倩, 等. 急性脑梗死病因病机临床初步分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(12): 1059-1061.

[2] 张鑫, 谢道俊, 鲍远程. 急性脑梗死治疗进展 [J]. 中医临床杂志, 2011, 23(12): 1124-1126.

[3] 任超, 刘小芳, 解丰帆. 急性脑梗死治疗进展 [J]. 中华医学实践杂志, 2006, 18(8): 296-298.

[4] 王宏艳, 高志欣, 李玮. 阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 581-584.

[5] 张萍, 王栩, 李鑫举, 等. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 517-520.

[6] 雷奕祺, 袁明远, 史东葵. 醒脑静注射液与安宫牛黄丸治疗脑梗塞急性期临床对照研究 [J]. 中国中医急症, 2002, 11(5): 359-360.

[7] 寿良岳. 安宫牛黄丸联合纳洛酮注射液治疗急性脑梗死 75 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(6): 112-113.

[8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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.

[9] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科

学技术文献出版社, 2010: 391-392.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 李艳琴, 刘斌, 李世英. 急性脑梗死病因分型及进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(7): 1247-1252.

[13] 笪正, 翟正平, 闫福岭. 急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(11): 569-575.

[14] 潘辉. 巴曲酶联合阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(3): 7-8.

[15] 陈长青, 赵伟苗, 贺同页, 等. 阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的有效性和安全性观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 749-751.

[16] 刘守信. 安宫牛黄丸联合纳洛酮注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(12): 962-965.

[17] 张红新. 安宫牛黄丸治疗急性缺血性脑梗塞 30 例临床观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(17): 113-114.

[18] 黄宝丽, 李翔翔, 张慧, 等. 脑梗死患者 BDNF 水平变化及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11): 1525-1527.

[19] 樊宁, 杨胜茹, 张强. 急性脑梗死患者血 NSE, hs-CRP 和 D-二聚体联合检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(1): 132-134.

[20] 朱友江, 朱海波. 急性脑梗死患者血清 IL-8、TNF- α 、hs-CRP 的动态监测及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13): 1868-1869, 1871.