

脑栓通胶囊联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死的临床研究

赵淑萍, 刘雪景

洛阳市第一中医院, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探索脑栓通胶囊联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死的疗效观察。**方法** 选取2017年5月—2019年6月洛阳市第一中医院收治的急性脑梗死患者144例, 随机分成对照组和治疗组, 每组各72例。对照组患者静脉滴注脑苷肌肽注射液, 20 mL加入生理盐水250 mL, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服脑栓通胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者脑血流动力学、脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2) 和血栓弹力图指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为70.83%和87.50%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者平均血流量 (Q_m) 和平均血流速度 (V_m)、水平均明显上升 ($P < 0.05$), 而外周阻力 (R_v) 和动态阻力 (DR) 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Lp-PLA2 和血栓弹力图指标中血细胞凝集块形成速率 (α) 和最大血块强度 (MA) 明显降低 ($P < 0.05$), 两组患者血栓弹力图指标中凝血反应时间 (R) 和血细胞凝集块形成时间 (K) 明显提高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 脑栓通胶囊联合脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死, 可明显提高临床疗效, 改善脑血流动力学指标, 降低血清 Lp-PLA2 水平, 优化血栓弹力图指标。

关键词: 脑栓通胶囊; 脑苷肌肽注射液; 急性脑梗死; 脑血流动力学; 脂蛋白相关磷脂酶A2; 血栓弹力图

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1332-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.009

Clinical study on Naoshuantong Capsules combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of acute cerebral infarction

ZHAO Shu-ping, LIU Xue-jing

Luoyang Hospital of TCM, Luoyang 471000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Naoshuantong Capsules combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (72 cases) with acute cerebral infarction in Luoyang Hospital of TCM from May 2017 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 72 cases. Patients in the control group were iv administered with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Naoshuantong Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cerebral hemodynamics, Lp-PLA2 and thromboelastography indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 70.83% and 87.50% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Q_m and V_m levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the R_v and DR levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Lp-PLA2, α and MA of thromboelastography in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the R and K of thromboelastography 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** Naoshuantong Capsules combined with cattle encephalon glycoside and ignotin in treatment of acute cerebral infarction can obviously improve the clinical efficacy, improve cerebral hemodynamic indexes, reduce the levels of serum Lp-PLA2, and optimize the thromboelastogram indexes. **Key words:** Naoshuantong capsule; Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection; acute cerebral infarction; cerebral hemodynamics; Lp-PLA2; thromboelastogram

收稿日期: 2020-01-18

基金项目: 洛阳市医疗卫生科技计划项目 (1940006A)

作者简介: 赵淑萍, 研究方向为中医内科疾病。E-mail: dli80868@sina.com

急性脑梗死是指机体脑组织供血动脉血栓或粥样硬化堵塞血管腔,造成脑组织局部缺血性坏死的神经内科疾病,其具有发病迅速、致死率高和致残率高等特点,临床通常表现为恶心呕吐、言语含糊、半身不遂,甚至昏迷等症状,严重威胁患者生命安全^[1-2]。临床治疗急性脑梗死的基本目标是及时疏通梗死血管而恢复供血,降低脑组织损伤程度^[3]。脑苷肌肽注射液是临床常用的治疗急性脑梗死的药物,其具有修复、再生、营养及保护神经功能等生理作用,但单纯应用脑苷肌肽临床疗效有一定的局限性^[4]。脑栓通胶囊是由蒲黄、赤芍、郁金、天麻和漏芦等中药组成,在优化血管功能、调控血液黏度及改善微循环等方面具有一定的作用^[5]。脑栓通和脑苷肌肽治疗急性脑梗死的疗效已被临床研究证实^[6-7],因而本文探讨脑栓通胶囊联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死的疗效,旨在为临床治疗研究给予相关证据。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2017年5月—2019年6月洛阳市第一中医院收治的144例急性脑梗死患者为研究对象,其中男87例,女57例,平均年龄 (60.56 ± 6.24) 岁。

纳入标准:(1)所有患者均符合急性脑梗死诊断标准^[8],并经脑CT或MRI等影像学确诊为急性脑梗死,首次发病,发病至入院时间不超过48 h,且存在肢体瘫痪症状;(2)年龄 ≤ 80 岁;(3)临床病例资料齐全者;(4)患者及其家属对本研究知情并签订同意书。

排除标准:(1)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病等;(2)有心、肝及肾等重要脏器官功能严重损害者;(3)有凝血功能障碍者;(4)合并短暂性脑出血者;(5)对脑苷肌肽注射液或脑栓通胶囊不耐受或过敏者;(6)不配合者。

1.2 药物

脑苷肌肽注射液由吉林四环制药有限公司生产,规格2 mL/支,产品批号201705042、201806062;脑栓通胶囊由广东华南药业集团有限公司生产,规格400 mg/粒,产品批号160908、180116。

1.3 分组及治疗方法

将患者随机分成对照组和治疗组,每组各72例,其中对照组男46例,女26例,平均年龄 (61.15 ± 6.46) 岁,发病至入院时间 (16.06 ± 1.89) h,高血压13例,高血脂28例,糖尿病24例,吸烟史31例及饮

酒史31例。治疗组患者男41例,女31例,平均年龄 (59.95 ± 5.91) 岁,发病至入院时间 (16.23 ± 2.01) h,高血压20例,高血脂25例,糖尿病19例,吸烟史23例及饮酒史27例。两组患者年龄、性别、发病至入院时间、基础疾病及吸烟史、饮酒史等基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究方案经过洛阳市第一中医院伦理委员会审核并批准。

两组患者均给予急性脑梗死常规治疗,如吸氧、心电图监测、脱水降颅内压、抗凝血、控制血压和血糖及营养神经等。对照组患者静脉滴注脑苷肌肽注射液,20 mL加入生理盐水250 mL,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服脑栓通胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者均治疗14 d。

1.4 疗效评价标准^[9]

治愈:临床症状和体征消失,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分降低比例超过90%;显效:体征和症状基本消失,45% $\leq$ NIHSS分值降低幅度 $< 90\%$;有效:体征和症状有一定程度的改善,18% $\leq$ NIHSS分值降低幅度 $< 45\%$;无效:症状或体征没有优化,或有加重趋势,NIHSS分值降低幅度不足18%。

有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 脑血流动力学 应用GT-3000型号脑血管功能检测仪(上海神州美景健康科技有限公司)测定患者左侧颈动脉平均血流量(Q_m)、平均血流速度(V_m)、外周阻力(R_v)及动态阻力(DR)等指标。

1.5.2 血清脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)和血栓弹力图指标 于患者治疗前后采集患者空腹外周静脉血4 mL,加入EDTA抗凝剂后,1 mL静脉血应用Allegray 64R Centrifuge离心机型号离心机(Beckman Coulter)以2 500 r/min的速度,温度0℃,离心分离10 min,获得血清,应用雷杜RT-6000型号酶标仪酶联免疫法检测血清Lp-PLA2水平。3 mL全血应用UD-T5000血栓弹力图仪(深圳优迪生物技术有限公司)测定凝血反应时间(R)、血细胞凝集块形成时间(K)、血细胞凝集块形成速率(α)和最大血块强度(MA)等指标。

1.6 不良反应

在治疗期间,记录两组患者出现肝功能异常、皮疹及腹泻等不良反应事件。

1.7 统计学分析

分析软件为SPSS 25.0,计数资料以百分比表

示,采取 χ^2 检验;计量资料符合方差齐性检测标准,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈4例,显效19例,有效28例,无效21例,总有效率为70.83%;治疗组治愈6例,显效34例,有效23例,无效9例,总有效率为87.50%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组脑血流动力学比较

治疗后,两组患者 Q_m 和 V_m 均明显上升($P < 0.05$),而 R_v 和 DR 均显著降低($P < 0.05$),且治

疗组患者上述指标明显优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组Lp-PLA2和血栓弹力图指标比较

治疗后,两组患者Lp-PLA2和血栓弹力图指标中 α 和MA明显降低($P < 0.05$),两组患者血栓弹力图指标中 R 和 K 明显提高($P < 0.05$),且治疗组患者变化程度明显好于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间,对照组患者皮疹10例,腹泻13例,肝功能异常9例;治疗组患者皮疹13例,腹泻9例,肝功能异常7例,但两组比较差异无统计学意义,且症状在治疗期间自行消失。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	72	4	19	28	21	70.83
治疗	72	6	34	23	9	87.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组脑血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cerebral hemodynamics between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	$Q_m/(cm^3 \cdot s^{-1})$	$V_m/(mg \cdot L^{-1})$	$R_v/(pg \cdot mL^{-1})$	DR/kPa
对照	72	治疗前	6.74 ± 2.18	12.52 ± 3.23	121.21 ± 25.21	51.23 ± 12.09
		治疗后	$7.45 \pm 1.87^*$	$15.00 \pm 4.01^*$	$100.21 \pm 13.43^*$	$42.11 \pm 9.89^*$
治疗	72	治疗前	6.67 ± 2.01	12.45 ± 3.09	118.33 ± 23.09	51.11 ± 11.45
		治疗后	$9.64 \pm 3.12^{*\Delta}$	$18.67 \pm 3.31^{*\Delta}$	$85.32 \pm 17.09^{*\Delta}$	$33.45 \pm 12.34^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组Lp-PLA2和血栓弹力图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Lp-PLA2 and thromboelastography indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Lp-PLA2/(ng·mL ⁻¹)	R/min	$\alpha/(^\circ)$	K/min	MA/mm
对照	72	治疗前	254.23 ± 39.78	6.25 ± 1.02	70.32 ± 9.34	2.51 ± 0.38	76.87 ± 11.31
		治疗后	$213.87 \pm 47.05^*$	$7.02 \pm 0.99^*$	$59.12 \pm 6.78^*$	$3.01 \pm 0.42^*$	$61.09 \pm 7.81^*$
治疗	72	治疗前	245.34 ± 46.12	6.21 ± 0.98	69.23 ± 10.98	2.45 ± 0.34	75.57 ± 10.23
		治疗后	$167.34 \pm 24.09^{*\Delta}$	$7.65 \pm 1.21^{*\Delta}$	$48.19 \pm 9.90^{*\Delta}$	$3.31 \pm 0.37^{*\Delta}$	$45.21 \pm 6.23^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性脑梗死是指因脑组织局部供血障碍而引发局部组织缺氧、缺血性死亡或软化的急性危重症,是中老年常见的神经系统疾病,其具有发病迅速、治疗窗窄及预后差等特点,且临床表现为发热、恶

心呕吐、心律失常及休克等症状,若不及时诊断治疗,将会严重威胁患者生命安全^[10]。急性脑梗死发病机制较为复杂^[11],可能与炎症反应、凝血功能失调等密切相关。目前临床治疗急性脑梗死以控制血压、吸氧、营养神经及抗凝血等为主。脑苷肌肽注

射液可拮抗脂质过氧化反应,消除机体过剩自由基,进而缓解、修复和再生神经元,但仅通过保护神经改善急性脑梗死症状有一定的局限性^[12]。脑栓通胶囊由蒲黄、赤芍、郁金、天麻和漏芦5种中药构成,其具有疏通经络、活血化瘀及祛风化痰等功效,对急性脑梗死有一定功效^[13]。研究表明血栓弹力图指标是表征和模拟体内抗凝因子、血小板和纤维蛋白原等参与凝血和纤维蛋白溶解全过程的重要指标,其在药物治疗、预后评估等方面具有重要意义^[14]。Lp-PLA2主要由血管内巨噬细胞和肥大细胞等分泌并释放,其可水解血小板活化因子、低密度脂蛋白等物质,加重机体内炎症反应,且其是机体重要的炎症因子^[15]。李娜等^[16]研究证实血清Lp-PLA2在心血管疾病中呈异常表达状态。目前临床已有研究证实二者的临床疗效,但二者联合应用及其对血栓弹力图指标和Lp-PLA2研究相对较少,因而本文探讨二者联合应用的临床疗效及其对血清Lp-PLA2和血栓弹力图指标的影响。

治疗后,治疗组患者治疗效率为87.50%,明显大于对照组的70.83%。进一步分析和比较脑血流动力学,两组患者血流动力学均得到明显改善,且治疗组指标改变程度优于对照组。提示脑栓通胶囊联合脑苷肌肽注射液可明显提高临床疗效,改善脑血流动力学。分析认为急性脑梗死的病理变化为血流动力学紊乱,因而降低血液黏度、改善脑组织局部血液循环是治疗急性脑梗死的重要方面。脑苷肌肽是一种复方制剂,神经节苷脂能抑制氨基酸的兴奋性,降低氨基酸对脑组织的损害程度,且小分子多肽类蛋白可改变血红蛋白结构,增强其血液内含氧量,改善机体血氧代谢机能,修复、再生脑神经损伤^[17]。脑栓通胶囊是中药复方制剂,蒲黄、郁金和赤芍等具有化瘀、活血及祛风等功效,漏芦可通络舒筋,君臣佐使,共同发挥祛风化瘀、活血通络的生理作用,改善缺血脑梗死临床症状^[18]。中西药联合作用,对改善急性脑梗死患者血流动力学,保护神经组织等具有重要的临床价值。

研究表明急性脑梗死的发生、发展与机体炎症反应、凝血功能失调等紧密相联^[19]。Lp-PLA2是丝氨酸磷脂酶,主要由巨噬细胞和淋巴细胞合成并释放,其在血液中与脂蛋白颗粒有机结合。当急性脑梗死发生,其可将低密度脂蛋白水解成脂肪酸和卵磷脂等促炎物质,破坏稳定斑块,加重病情^[20]。血栓弹力图是反映机体凝血功能的重要指标,其在快

速表征患者凝血情况、判断出血因素等方面具有良好的优势。血栓弹力图的指标有R、K和MA,分别表示启动凝血时间、凝血动力、凝血块形成速度及血小板功能等,其通过上述指标可系统反映机体凝血和纤溶等全过程,对临床治疗有明显的辅助作用^[21]。研究表明治疗组Lp-PLA2和血栓弹力图指标明显好于对照组。提示脑栓通胶囊综合治疗可有效降低机体炎症反应,提高机体抗凝血功能。分析认为,药理研究表明脑苷肌肽可降低小鼠血清中肿瘤细胞因子和白细胞介素水平,发挥抗炎作用,而脑栓通胶囊具有一定的抗炎消肿功效,进而降低血清Lp-PLA2浓度^[22]。同时脑栓通胶囊在扩张血管、改善微循环、镇静、催眠、抗惊厥、降血脂、防止动脉粥样硬化及拮抗血小板凝聚等方面具有重要的作用。此外两组患者在治疗期间均为发生严重不良反应,提示脑栓通综合治疗安全性好。

综上所述,脑栓通胶囊联合脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死,可明显提高临床疗效,改善脑血流动力学指标,降低血清Lp-PLA2水平,优化血栓弹力图指标,值得临床进一步研究并推广。

参考文献

- [1] Bong J B, Kang H G, Choo I S. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(3): 510-511.
- [2] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [3] Yang N Z, Ju A C, Li X, et al. Salvianolate injection in the treatment of acute cerebral infarction: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97(47): e12374.
- [4] Sun J, Zheng H, Qin X, et al. Effects of immunocytokine combined with cattle encephalon glycoside and ignotin on ctgf, ho-1 and nt-3 in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy [J]. *Iran J Public Health*, 2017, 46(12): 1632-1638.
- [5] 叶晓勤, 谢雁鸣, 邹忆怀, 等. 脑栓通胶囊对缺血性中风患者随访半年生存质量指标评分变化的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(21): 4297-4300.
- [6] 吴敏, 邓时慧, 奚春联. 脑栓通对急性脑梗死恢复期患者运动功能的影响 [J]. *西南国防医药*, 2015, 25(5): 493-495.
- [7] 魏丹, 杨玉峰, 李国平. 银杏叶提取物注射液联合脑

- 昔肌肽治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 247-250.
- [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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 252-265.
- [9] 全国第四届脑血管病学术会议通过. 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.
- [10] Li L Q, Xu X Y, Li W Y, *et al.* The prognostic value of total T3 after acute cerebral infarction is age-dependent: a retrospective study on 768 patients [J]. *BMC Neurology*, 2019, 19(1): 54.
- [11] Zhang Y, Liu G, Wang Y, *et al.* Procalcitonin as a biomarker for malignant cerebral edema in massive cerebral infarction [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 993.
- [12] 蒋昌科, 赖卓莉, 龚放. 脑苷肌肽注射液联合左卡尼汀注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(17): 2066-2069.
- [13] Huang C, Gao Y, Yu Q, *et al.* Herbal compound Naoshuantong capsule attenuates retinal injury in ischemia/reperfusion rat model by inhibiting apoptosis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12252-12263.
- [14] Connelly C R, Yonge J D, McCully S P, *et al.* Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients [J]. *J Surg Res*, 2017, 212: 260-269.
- [15] Gregson J M, Freitag D F, Surendran P, *et al.* Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(5): 492-504.
- [16] 李娜, 杨蕊, 高俊淑, 等. 动脉硬化性脑梗死患者血浆 Lp-PLA2 表达的临床意义研究 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(1): 6-8.
- [17] 王凯, 杨珍珍, 韩晟, 等. 脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死的循证药物经济学评价 [J]. 中南药学, 2018, 16(6): 867-872.
- [18] 黄华锰, 丁毅博, 邓伟华, 等. 脑栓通胶囊改善急性脑梗死患者阿司匹林抵抗现象及预后 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(5): 19-20.
- [19] He X, Li D R, Cui C, *et al.* Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 804-808.
- [20] Wei L, Ke Z, Zhao Y, *et al.* The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(6): 325-330.
- [21] 黄成河, 杨国敬. 急性脑梗死患者血栓弹力图检测与 P 选择素、超敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(6): 545-548.
- [22] Gao Y, Hu Y, Li R S, *et al.* Cattle encephalon glycoside and igitin injection improves cognitive impairment in APPswe/PS1dE9 mice used as multitarget anti-Alzheimer's drug candidates [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11, 537-548.