

脑心通胶囊联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死恢复期的临床研究

王 亮¹, 冯贺强², 王 欢³

1. 天津市第五中心医院 药剂科, 天津 300450

2. 天津市第五中心医院 检验科, 天津 300450

3. 天津市第五中心医院 神经内科, 天津 300450

摘要: **目的** 探讨脑心通胶囊联合胞磷胆碱钠胶囊治疗急性脑梗死恢复期的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 4 月—2020 年 4 月在天津市第五中心医院治疗的脑梗死恢复期患者 126 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组患者口服胞磷胆碱钠胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服脑心通胶囊治疗, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者神经功能缺损评分和 Barthel 指数, 全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积, 及血小板蛋白激酶 C(PKC)、五正聚蛋白 3(PTX3)、血管紧张素 II(Ang II)和 α 颗粒膜蛋白(GMP-140)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 77.78% 和 92.06%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Barthel 指数、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积均明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者神经功能缺损评分、PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组降低更为显著 ($P < 0.05$)。**结论** 脑心通胶囊联合胞磷胆碱钠胶囊可改善神经功能缺损和血液流变学指标, 降低 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平, 提高患者的日常生活活动能力。

关键词: 脑心通胶囊; 胞磷胆碱钠胶囊; 急性脑梗死; 神经功能缺损评分; Barthel 指数; 红细胞压积; 血管紧张素 II

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2020)12 - 2342 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.010

Clinical study on Naoxintong Capsules combined with Citicoline Sodium Capsules in treatment of acute cerebral infarction in convalescent stage

WANG Liang¹, FENG He-qiang², WANG Huan³

1. Department of Pharmacy, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

2. Department of Laboratory Medicine, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

3. Department of Neurology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Naoxintong Capsules combined with Citicoline Sodium Capsules in treatment of acute cerebral infarction in convalescent stage. **Methods** Patients (126 cases) with acute cerebral infarction in convalescent stage in Tianjin Fifth Central Hospital from April 2019 to April 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were *po* administered with Citicoline Sodium Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Naoxintong Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the neurological deficit score, Barthel index, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and hematocrit, and the levels of PKC, PTX3, Ang II and GMP-140 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 77.78% and 92.06% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Barthel index, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and hematocrit in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of the neurological deficit score, PKC, PTX3, Ang II, and GMP-140 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly

收稿日期: 2020-07-27

基金项目: 天津市卫生局科技支撑计划项目 (2019BWKY028)

作者简介: 王 亮, 本科, 主管药师, 主要从事药剂科工作。E-mail: 464349492@qq.com

lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoxintong Capsules combined with Citicoline Sodium Capsules can improve neurological impairment and hemorheology indexes, reduce PKC, PTX3, Ang II, and GMP-140 levels, and improve activities of daily living of patients.

Key words: Naoxintong Capsules; Citicoline Sodium Capsules; acute cerebral infarction; neurological deficit score; Barthel index; hematocrit; Ang II

急性脑梗死大多数是急性发病的,一般是指血管在短时间内闭塞后,脑供血突然中断后引起相应的组织坏死^[1]。急性脑梗死起病比较突然,一般在睡眠或是休息时发病,发病在数小时后会达到高峰,临床上会出现眩晕、头痛、半身不遂、吞咽困难、恶心和呕吐等多种情况,严重者很快昏迷^[2]。因此一经发现,应及时治疗,减少脑组织损伤和梗死面积。但由于血管再通,缺血区域供血恢复过程中会出现再灌注损伤,所以恢复期是治疗的关键时期,如进行有效的治疗可以减轻患者的神经功能损伤和急性脑梗死后的并发症的发生。所以要根据患者的恢复期情况选择性的使用抗凝药物和抗血小板类的药物等^[3]。脑心通胶囊是在补阳还五汤的基础上传承与创新的,具有益气养血、通络止痛和活血化瘀的功效^[4]。相关研究表明,脑心通胶囊具有明显降低血液黏度、抑制红细胞及血小板的黏附,改善血液循环、扩张血管和保护血脑屏障等作用^[5]。胞磷胆碱钠是一种中枢神经兴奋剂,可被快速水解,透过血脑屏障,进入细胞,促进神经恢复^[6]。本研究采用脑心通胶囊联合胞磷胆碱钠治疗恢复期的急性脑梗死患者,效果显著。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 4 月—2020 年 4 月在天津市第五中心医院神经内科治疗的 126 例脑梗死恢复期患者进行观察,其中男 71 例,女 55 例;年龄 43~79 岁,平均年龄 (61.26±7.56) 岁,病程 32~115 d 之间,平均病程 (58.32±7.63) d。轻度患者 43 例,中度患者 61 例,重度患者 22 例。其中合并高脂血症的患者 21 例,合并高血压患者 45 例,合并冠心病患者 27 例。

纳入标准:(1)参照《脑血管病的分类与诊断标准》^[7]制定的标准;(2)经头颅 MRI 或 CT 确认;(3)年龄大于 35 岁;(4)首次发病后 2 周~6 个月的患者;(5)患者知情并签订确认书。

排除标准:(1)近半年有脑出血,遗留的严重症状影响治疗效果评估,NIHSS 评分≥22 分的患

者;(2)肿瘤、脑外伤、冠心病、血液类疾病等引起的脑梗死;(3)合并内分泌系统疾病患者;(4)合并严重的心肝肾脏器器官疾病的患者;(5)精神疾病和残疾严重的患者。

1.2 药物

脑心通胶囊由陕西步长制药有限公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 180791、190307;胞磷胆碱钠胶囊由齐鲁制药有限公司生产,规格 0.1 g/粒,产品批号 8A0044E20、9A0324F17。

1.3 分组和治疗方法

随机将 126 例脑梗死恢复期患者分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例),对照组男 35 例,女 28 例;年龄 43~78 岁,平均年龄 (60.92±7.58) 岁,平均病程 (57.91±7.83) d。轻度患者 21 例,中度患者 31 例,重度患者 11 例。其中合并高脂血症的患者 10 例,合并高血压患者 28 例,合并冠心病患者 14 例;治疗组男 36 例,女 27 例;年龄 44~79 岁,平均年龄 (61.99±7.47) 岁,平均病程 (59.04±7.72) d。轻度患者 22 例,中度患者 30 例,重度患者 11 例。其中合并高脂血症的患者 11 例,合并高血压患者 27 例,合并冠心病患者 13 例。两组患者性别、年龄、病程和合并症等临床基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

临床上结合患者的自身情况给予相应的药物治疗和康复训练,合并高脂血症、高血压和冠心病的患者均给予抗血脂、血压等方案治疗。对照组患者口服胞磷胆碱钠胶囊,2 粒/次,3 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服脑心通胶囊治疗,3 粒/次,3 次/d。两组患者均治疗 4 周以上。

1.4 疗效判定标准^[8]

参照脑梗死患者临床神经缺损程度评分标准进行疗效的判定。基本治愈:致残程度为 0 级,神经缺损程度评分减少大于等于 90%;显效:致残程度为 1~3 级,神经缺损程度评分减少大于等于 45%;有效:神经缺损程度评分减少大于等于 18%;无效:神经缺损程度评分减少小于 18%。

总有效率 = (基本治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Barthel 指数评定^[9] 根据脑卒中量表 Barthel 指数的评定标准, Barthel 包括 10 个小项, 包括进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯, 得分按照完全帮助、需部分帮助、需极大帮助、完全依赖进行评定, Barthel 指数 < 20, 日常生活活动能力不能自理; Barthel 指数 20~40 分, 绝大部分生活需要帮助; Barthel 指数 41~60 分, 生活上需要部分的帮助; Barthel 指数 > 60 分, 生活能力基本可以自理; 满分 100 分, 得分越高, 代表患者的日常生活活动能力的独立性会更强。

1.5.2 血液流变学 患者在药物治疗前后, 均在清晨空腹抽取静脉血 6 mL, 分成 2 份血液样本, 一份用于患者血液流变学检测, 采用 BT-300A 系列全自动 (SA6600) 血液流变测试仪 (南京志伦科技有限公司北京赛科希德科技股份有限公司) 检测全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积, 并选用相应的配套试剂盒, 按照说明严格操作。

1.5.3 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 取静脉血 3 mL, 采用双抗体夹心酶联免疫检测血小板蛋白激酶 C (PKC)、五正聚蛋白 3 (PTX3)、血管紧张素 II (ANG II) 和 α 颗粒膜蛋白 (GMP-140) 水平, 所有试剂盒均购自武汉博士康生物工程有限公司, 按照试剂盒的使用说明进行严格操作。

1.6 不良反应观察

观察并记录急性脑梗死恢复期患者用药后的药

物不良反应情况, 包括发热、失眠、皮疹、腹泻食欲缺乏等情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计数资料采用百分比表示, 使用 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组急性脑梗死恢复期患者疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 9 例, 显效 18 例, 有效 22 例, 临床有效率为 77.78%; 治疗组基本治愈 14 例, 显效 23 例, 有效 21 例, 临床有效率为 92.06%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经功能缺损评分和 Barthel 指数比较

治疗后, 两组神经功能缺损评分降低, Barthel 指数升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的神经功能缺损评分和 Barthel 指数显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血液流变学比较

经过治疗后, 两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积均较治疗前有明显的升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平比较

治疗后, 两组患者 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平都明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平较对照组降低更为显著 ($P < 0.05$), 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	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	9	18	22	14	77.78
治疗	63	14	23	21	5	92.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经功能缺损评分和 Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on neurological deficit score and Barthel index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	神经功能缺损评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	42.59 \pm 3.71	39.32 \pm 3.04*	26.35 \pm 9.87	33.46 \pm 13.57*
治疗	63	42.74 \pm 4.13	33.18 \pm 2.75*▲	27.82 \pm 9.94	42.99 \pm 12.97*▲

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 两组血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	红细胞压积/%
对照	63	治疗前	7.69 ± 1.13	16.75 ± 2.41	6.96 ± 0.54	47.62 ± 4.38
		治疗后	6.76 ± 1.52*	14.63 ± 1.75*	5.97 ± 0.48*	41.53 ± 2.37*
治疗	63	治疗前	7.58 ± 1.15	16.68 ± 2.46	6.95 ± 0.49	47.83 ± 4.29
		治疗后	4.21 ± 0.78*▲	10.33 ± 1.56*▲	4.43 ± 0.22*▲	36.27 ± 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4 两组 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on PKC, PTX3, Ang II and GMP-140 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PKC/(ng·L ⁻¹)	PTX3/(ng·L ⁻¹)	Ang II/(ng·mL ⁻¹)	GMP-140/(ng·mL ⁻¹)
对照	63	治疗前	116.73 ± 11.52	76.47 ± 4.26	148.64 ± 20.97	26.79 ± 3.46
		治疗后	96.79 ± 8.64*	57.74 ± 4.18*	81.22 ± 12.73*	22.16 ± 3.27*
治疗	63	治疗前	118.32 ± 10.95	77.09 ± 3.36	149.71 ± 21.31	26.84 ± 3.55
		治疗后	73.65 ± 6.61*▲	34.61 ± 6.29*▲	60.32 ± 9.98*▲	18.13 ± 2.98*▲

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 两组患者不良反应比较

对照组出现发热 1 例, 失眠 2 例, 皮疹 1 例, 腹泻 1 例, 食欲缺乏 2 例, 不良反应发生率为 11.11%, 治疗组恶心 1 例, 烦躁 1 例, 腹泻 1 例, 皮疹 2 例, 眩晕 1 例, 不良反应发生率为 9.52%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

脑梗死是由于血液供应不足导致的缺血缺氧的疾病, 急性脑梗死的发病机制比较复杂, 究其原因主要是血液、血管和血液动力学的异常导致大脑动脉的堵塞或者狭窄, 冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病和肥胖等是该病的主要危险因素^[10]。临床症状以神经功能缺损表现为主, 包括偏瘫、失语和偏身感觉障碍等, 神经功能缺损程度与脑缺血的严重程度和脑组织损伤具有一定的相关性^[11]。目前脑梗死已经成为发病率较高的疾病, 急性脑梗死过后, 大多数患者都会遗留肢体和语言功能等神经功能缺损症状, 恢复较慢, 预后特别差, 严重影响了患者本人以及家属的身心健康, 所以要及早的治疗, 对于神经系统功能的恢复和后遗症的发生具有非常重要的作用。

基于脑梗死的恢复期病因的认识, 脑梗死的恢复期应该寻因求本, 补偏救弊是治其病机之根本。神经保护类药物对于改善缺血后再灌注损伤的脑细

胞具有非常重要的保护作用, 不仅改善缺血区域血液的供应, 还能够提高脑组织的耐缺氧能力, 保护缺血位置的神经组织损伤。胞磷胆碱就属于神经保护类药物的一种, 相关研究表明, 胞磷胆碱对大鼠的神经功能恢复具有促进作用, 对慢性缺血缺氧性脑病和或神经损伤治疗效果显著^[12]。有研究结果显示, 胞磷胆碱能够减轻症状, 改善行为学评分, 故可以作为神经保护剂^[13]。脑心通胶囊在补阳还五汤的基础上, 增加了 9 味中药, 增强了养血和活血的功能, 能够改善肢体伸曲不利、半身不遂、口眼歪斜等症状^[14]。药理实验证明, 脑心通胶囊可显著降低血液黏度, 增强红细胞的变形能力, 抑制血小板和红细胞的黏附、扩张血管、保护血脑屏障、改善血液循环和促进脑组织代谢^[15-16]。临床研究表明脑心通胶囊在改善神经功能评分、提高临床疗效等方面有显著治疗效果, 并且无不良反应事件发生^[17]。基于两种药物不同机制作用, 本研究采取脑心通胶囊和胞磷胆碱钠联合用药, 结果表明脑心通胶囊和胞磷胆碱钠联合用药治疗的总有效率高于胞磷胆碱钠单独用药的总有效率, Barthel 指数显著高于胞磷胆碱钠单独用药组, 神经功能缺损评分及全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积较胞磷胆碱钠单独用药组改善更为明显。与上面的相关研究结果具有一致性。

PKC 主要分布在细胞质中, 属于一种胞质酶, 参与生化反应和基因表达的调控, 在脑梗死的发生和发展中起着非常重要的作用^[18]。PTX3 在动脉粥样硬化、心血管疾病和组织损伤中呈现高表达, 是一种新型炎症标志物, 在脑梗死患者脑血管损伤和修复中起着至关重要的作用^[19]。Ang II 促进血压上升和血管收缩, 不利于脑梗死患者预后^[20]。GMP-140 是反映血小板活化程度的敏感指标, 在血小板活化过程中呈现高表达, 血小板在血栓形成和止血过程中起着关键作用^[21]。本研究结果表明, 脑心通胶囊和胞磷胆碱钠联合用药治疗后, PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平较胞磷胆碱钠单独用药组降低更为显著, 说明脑心通胶囊和胞磷胆碱钠联合用药可以改善 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平, 从而达到治疗的作用。

综合上述, 脑心通胶囊和胞磷胆碱钠联合用药可改善神经功能缺损和血液流变学指标, 降低 PKC、PTX3、Ang II 和 GMP-140 水平, 提高患者的日常生活活动能力。

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, 32(8): 825-829.
- [2] 潘阿莉. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 11(28): 180-181.
- [3] 亢 天. 脑梗死急性期抗凝与抗血小板治疗的疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(4): 31-32.
- [4] 曹 影, 吉海旺, 王 婷, 等. 脑心通胶囊治疗中风(脑梗死恢复期)气虚血瘀证的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1312-1315.
- [5] 郑德宏. 脑心通胶囊治疗脑梗死恢复期患者 80 例分析 [J]. 山西医药杂志, 2008, 37(9): 774-775.
- [6] 方 芳, 邓晓清, 蒋红焱, 等. 胞磷胆碱钠片对脑梗死恢复期神经功能影响的临床研究 [J]. 四川医学, 2014, 35(4): 484-485.
- [7] 崔元孝. 脑血管病的分类与诊断标准 [J]. 山东医药, 2004, 44(30): 62-63.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑梗死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.
- [9] 张雅静, 张小兰, 马延爱, 等. Barthel 指数量表应用于急性卒中患者生活能力测量的信度研究 [J]. 中国护理管理, 2007, 7(5): 30-32.
- [10] 申光勋, 南光贤. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 吉林医学, 2013, 34(15): 3022-3023.
- [11] 韦吉伟, 蓝瑞琼, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中华临床新医学, 2002, 14(9): 103-105.
- [12] 王 勇. 胞磷胆碱钠注射液联合疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 39(5): 108-109.
- [13] 吴喜端, 黄齐亮, 李 剑, 等. 胞磷胆碱钠注射液联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(11): 32-33.
- [14] 李拥刚. 步长脑心通胶囊治疗 25 例脑梗塞恢复期患者药物疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2013, 37(9): 826-827.
- [15] 吴红平. 脑心通胶囊辅助治疗对脑梗死恢复期患者神经功能及炎症应激反应的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(19): 82-85.
- [16] 王海燕, 周惠芬, 何 昱, 等. 脑心通胶囊对缺氧缺血性脑微血管内皮细胞的保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3318-3325.
- [17] 王松龄, 张天华. 步长脑心通胶囊治疗急性脑梗死 47 例 [J]. 河南中医, 2010, 30(11): 1133-1134.
- [18] 郝一文, 孙胜玫, 张丽霞, 等. 老年急性脑梗死患者脂蛋白(a)与血小板蛋白激酶C的变化 [J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(2): 95-97.
- [19] 夏翠萍, 张 斌. 五聚素 3、总唾液酸和 Apelin-13 在急性脑梗死患者诊断中的临床意义 [J]. 河北医药, 2018, 40(20): 3120-3122.
- [20] 陈孝伟, 刘 颖, 朱晓曦, 等. 急性脑梗死患者 Ang II 及免疫指标 IL-6、IgG、C3 的变化研究 [J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(4): 352-353.
- [21] 邓建中, 洪 丽, 齐进兴. 急性脑梗死患者 GMP-140 测定及临床意义 [J]. 河南诊断与治疗杂志, 2000, 14(3): 162-162.