复方地龙胶囊联合纤溶酶治疗急性脑梗死的临床研究

姚庆萍

天津市北辰区中医医院 脑病一科, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶治疗血栓性脑梗死的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 9 月—2020 年 9 月在天津市北辰区中医医院治疗的 94 例急性脑梗死患者, 根据用药的差别分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。对照组静脉滴注注射用纤溶酶, 首次 100 单位加入生理盐水 250 mL, 1 次/d, 然后每次 200 单位加入生理盐水 500 mL, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服复方地龙胶囊, 0.56 g/次, 2 次/d。两组患者均治疗 10 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者 NIHSS、FIM、MoCA 和 MMSE 评分及血清学指标同型半胱氨酸 (Hcy)、可溶性血管细胞黏附因子 1 (sVCAM-1)、半乳糖凝集素 3 (GAL3)、血清趋化因子 12 (CXCL12)、神经特异性烯醇化酶 (NSE) 和神经胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 80.85%, 显著低于治疗组的 97.87% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分显著下降, 而 FIM 评分、MoCA 评分和 MMSE 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善最明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 Hcy、sVCAM-1、GAL3、CXCL12、NSE、GFAP 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者下降最显著 ($P < 0.05$)。

结论 复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶治疗血栓性脑梗死效果良好, 可有效促进患者神经功能恢复, 提高患者认知能力。

关键词: 复方地龙胶囊; 注射用纤溶酶; 急性脑梗死; 同型半胱氨酸; 神经特异性烯醇化酶; 神经胶质纤维酸性蛋白

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0769-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.027

Clinical study on Compound Dilong Capsules combined with Fibrinogenase for injection in treatment of acute cerebral infarction

YAO Qing-ping

NO.1 Department of Encephalopathy, Tianjin Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Dilong Capsules combined with Fibrinogenase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (94 cases) with thrombotic cerebral infarction in Tianjin Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital from September 2019 to September 2020 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Fibrinogenase for injection, added 100 units to 250 mL normal saline for the first time, then added 200 units to 500 mL normal saline for the second time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Dilong Capsules on the basis of the control group, 0.56 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the scores of NIHSS, FIM, MoCA, and MMSE, and the levels of serum Hcy, sVCAM-1, GAL3, CXCL12, NSE, and GFAP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 80.85%, which was significantly lower than 97.87% of the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score were significantly decreased, while the FIM score, MoCA score and MMSE score were significantly increased in the two groups ($P < 0.05$), and the improvement was the most obvious in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of Hcy, sVCAM-1, GAL3, CXCL12, NSE, and GFAP were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Dilong Capsules combined with Fibrinogenase for injection has a good effect in treatment of acute cerebral infarction, can effectively promote the recovery of neurological function, improve the cognitive ability of patients.

Key words: Compound Dilong Capsules; Fibrinogenase for injection; thrombotic cerebral infarction; Hcy; NSE; GFAP

收稿日期: 2020-11-09

作者简介: 姚庆萍, 女, 硕士, 主治医师, 主要从事脑病科工作。E-mail: laojishiming521@163.com

急性脑梗死是最为常见的一种类型, 其因血栓形成, 导致动脉管腔增厚、管腔狭窄、管腔闭塞, 致使动脉供血区血流减少、中断, 导致脑组织局部软化坏死, 其发病急, 在静止状态下或自行活动中突发晕厥, 醒后出现偏瘫、口齿不清、偏身麻木、口眼向一侧歪斜等临床症状, 若治疗不及时极易引起死亡^[1]。纤溶酶具有去纤维蛋白、抗血栓、降低血小板等作用^[2]。复方地龙胶囊具有化痰通络、益气活血的功效^[3]。基于上述药物作用, 本研究对血栓性脑梗死患者采用复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2019 年 9 月—2020 年 9 月在天津市北辰区中医医院治疗的 94 例急性脑梗死患者为研究对象, 入组者均符合血栓性脑梗死诊断标准^[4]。其中男 54 例, 女 40 例; 年龄 60~76 岁, 平均年龄 (66.28±2.57) 岁; 病程 1~7 d, 平均病程 (3.46±0.53) d。

排除标准: (1) 有凝血机制障碍、出血倾向者; (2) 对药物成分过敏者; (3) 伴有活动性肺结核空洞者; (4) 伴有消化性溃疡者; (5) 存在严重肝肾功能不全者; (6) 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用纤溶酶由北京赛升药业股份有限公司生产, 规格 100 单位/支, 产品批号 190706; 复方地龙胶囊由南京恒生制药有限公司生产, 规格 0.28 g/粒, 产品批号 190613。

1.3 分组及治疗方法

根据用药差别分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例), 其中对照组中男 21 例, 女 26 例; 年龄 60~75 岁, 平均年龄 (66.13±2.43) 岁; 病程 1~7 d, 平均病程 (3.25±0.37) d。治疗组中男 23 例, 女 24 例; 年龄 60~76 岁, 平均年龄 (66.35±2.68) 岁; 病程 1~7 d, 平均病程 (3.68±0.72) d。两组一般资料间比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

入组患者均给予常规治疗。对照组静脉滴注注射用纤溶酶, 首次 100 单位加入生理盐水 250 mL, 1 次/d, 然后每次 200 单位加入生理盐水 500 mL, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服复方地龙胶囊, 0.56 g/次, 2 次/d。两组均治疗 10 d 进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈: 治疗后 NIHSS 评分较前减少 90% 以上;
显效: 治疗后 45%≤NIHSS 评分较前减少<90%;

有效: 治疗后 18%≤NIHSS 评分较前减少<45%;
无效: 治疗后 NIHSS 评分较前减少<18%。

有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 NIHSS 评分: 包含有意识、凝视、面瘫、语言、上肢肌力、手肌力、下肢肌力和步行能力 8 个项目。评分 0~15 分为轻型, 16~30 分为中型, 31~42 分为重型^[6]。FIM 评分: 包括运动功能的 13 个项目和认知功能的 5 个项目, 共 18 个项目, 满分 126 分, 得分越高说明功能独立性越好^[7]。MoCA 评分: 总分 30 分, <26 分者表示认知功能异常, 评分越高者认知功能改善越好^[8]。MMSE 评分: 满分 30 分, 分数越高说明认知能力越好^[8]。

1.5.2 血清学指标 采用 ELISA 法 (A4500 酶标仪, 上海康缘生物公司) 检测同型半胱氨酸 (Hcy)、可溶性血管细胞黏附因子 1 (sVCAM-1)、半乳糖凝集素 3 (GAL3)、血清趋化因子 12 (CXCL12)、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、神经胶质纤维酸性蛋白 (GFAP), 试剂盒均购于武汉博士康生物工程有限公司。

1.6 不良反应观察

对药物相关的头痛、过敏、皮肤黏膜出血等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

数据处理采用 SPSS 19.0 统计软件。两组 NIHSS 评分、FIM 评分、MoCA 评分、MMSE 评分, 血清 Hcy、sVCAM-1、GAL3、CXCL12、NSE、GFAP 水平对比行 *t* 检验, 有效率对比行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 对照组患者总有效率为 80.85%, 显著低于治疗组的 97.87%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS、FIM、MoCA 和 MMSE 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分显著下降, 而 FIM 评分、MoCA 评分和 MMSE 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组评分好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 Hcy、sVCAM-1、GAL3、CXCL12、NSE、GFAP 水平均呈显著下降趋势 ($P < 0.05$), 且治疗组患者下降最显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	8	27	3	9	80.85
治疗	47	12	26	8	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 2 两组 NIHSS、FIM、MoCA 和 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on NIHSS, FIM, MoCA and MMSE scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	MoCA 评分	FIM 评分	MMSE 评分
对照	47	治疗前	14.36 ± 2.25	23.59 ± 3.24	97.53 ± 6.28	24.46 ± 1.29
		治疗后	7.45 ± 1.05*	25.05 ± 3.12*	105.14 ± 7.16*	26.21 ± 1.31*
治疗	47	治疗前	14.38 ± 2.27	23.57 ± 3.26	97.51 ± 6.25	24.42 ± 1.26
		治疗后	4.13 ± 1.02* [▲]	27.32 ± 3.19* [▲]	109.32 ± 7.43* [▲]	28.84 ± 1.45* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

组别	观察时间	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	sVCAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	GAL3/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CXCL12/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	GFAP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	28.57 ± 4.36	876.62 ± 45.59	18.84 ± 3.45	7.49 ± 1.38	21.68 ± 3.47	6.76 ± 0.35
	治疗后	18.35 ± 3.48*	657.84 ± 24.72*	10.25 ± 1.43*	5.37 ± 1.25*	11.49 ± 1.75*	4.15 ± 0.17*
治疗	治疗前	28.52 ± 4.34	876.53 ± 45.52	18.86 ± 3.42	7.47 ± 1.35	21.63 ± 3.45	6.78 ± 0.38
	治疗后	15.23 ± 3.42* [▲]	502.37 ± 24.63* [▲]	6.37 ± 1.26* [▲]	3.26 ± 1.12* [▲]	7.35 ± 1.62* [▲]	2.37 ± 0.14* [▲]

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

急性脑梗死是缺血性脑血管病的常见类型,随着我国人口老龄化的不断加剧,该病的发病率逐年增高。在中医上该病属于“中风”范畴,其发病主要是为气虚血瘀,治疗上主要给予活血化瘀^[9]。

纤溶酶可将纤维蛋白原、纤维蛋白降解成小分子可溶片段,使其容易分解并从血液循环中清除,产生去纤维蛋白效应;还可促进内皮细胞释放组织纤维溶酶原激活物(t-PA),并增强其活性,发挥抗血栓功能;同时还具有降低血小板、改善微循环和血黏度等作用^[2]。复方地龙胶囊是由地龙(鲜品)、川芎、黄芪、牛膝制成的中药制剂,具有化痰通络、益气活血的功效^[3, 10]。基于上述药物作用,本研究对血栓性脑梗死患者采用复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶进行治疗,取得了满意效果。

研究显示,急性脑梗死的发生发展同炎症反应、内皮细胞损伤及凝血功能障碍有着密切关系^[11]。Hcy

可促进 TXA₂ 生成,进而损害血管内皮细胞,引起血栓、加快脂肪及钙沉积在血管内壁,进而促进 ACIS 发生与发展^[12]。sVCAM-1 为炎症因子的一种,其水平降低可降低血管内皮损伤,在脑血管疾病中有着重要意义^[13]。GAL3 属于半乳糖凝集素,参与细胞增殖、分化、凋亡、黏附和引发炎症反应等,其表达增高可加重神经细胞损伤^[14]。当脑卒中发生后, CXCL12 表达升高,促使炎症因子聚集,加重炎症反应,并对造血祖细胞进行调控,使得缺血组织血管再生^[15]。NSE 是神经损伤的标志物,正常下机体内表达很低,当神经元受到损伤时,则会大量被释放,并通过血脑屏障进入外周血肿,使其表达增高,并同神经损伤有着正相关^[12]。GFAP 是胶质细胞特有,能够为神经细胞提高营养因子,其水平能够反映神经细胞恢复情况^[16]。本研究中,治疗后,两组血清 Hcy、sVCAM-1、GAL3、CXCL12、NSE、GFAP 水平均呈下降趋势,且治疗组最显著 ($P <$

0.05)。说明复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶治疗急性脑梗死可有效降低机体炎症反应、促进神经细胞功能恢复。此外,经治疗,对照组总有效率为 80.85%,显著低于治疗组的 97.87% ($P < 0.05$)。治疗后,两组 NIHSS 评分、FIM 评分、MoCA 评分、MMSE 评分均显著改善,且治疗组最显著 ($P < 0.05$)。说明复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶治疗急性脑梗死效果显著。

综上所述,复方地龙胶囊联合注射用纤溶酶治疗急性脑梗死效果良好,可有效改善机体血清 Hcy、sVCAM-1、GAL3、CXCL12、NSE、GFAP 水平,促进患者神经功能恢复,提高患者认知能力,促进患者生活质量改善,有着良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李清美, 谭 兰, 韩肿岩. 脑血管病治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 110-118.

[2] 董发昌. 注射用纤溶酶治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 7(2): 119-121.

[3] 王兰君, 李国兴. 复方地龙胶囊治疗中风(脑梗死)恢复期的疗效及安全性 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(22): 118-119.

[4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

[5] 全国第四届脑血管病会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

[6] 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.

[7] 陈善佳, 周小炫, 方云华, 等. 日常生活活动能力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查 [J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(11): 1044-1049.

[8] 贾阳娟, 韩 凝, 王美蓉, 等. MoCA 与 MMSE 在急性缺血性卒中后认知障碍评估中的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(1): 46-50.

[9] 张云云. 从脑卒中的防治探讨中西医结合切入点 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(3): 1-6.

[10] 徐玉玲, 伍 日, 李鹏程, 等. 基于酶活性的复方地龙胶囊质量标准再评价研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1340-1343.

[11] 林 晖. 急性缺血性脑卒中的发病机制及治疗进展 [J]. 内科, 2012, 7(5): 540-542.

[12] 贺 雯, 高 尚, 宋海燕, 等. Hcy、D-D、NSE 与急性缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(12): 2017-2024.

[13] 王汉旻, 陈晓丽, 黄海波, 等. sICAM-1、sVCAM-1 在急性动脉硬化性脑梗死中的临床意义 [J]. 心脑血管病防治, 2009, 9(3): 170-171.

[14] 陈景红. 半乳糖凝集素 3 与急性缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(2): 132-134.

[15] Schutt R C, Burdick M D, Strieter R M, *et al.* Plasma CXCL12 levels as a predictor of future stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3382-3386.

[16] 周 静, 罗 勇, 姚 珊, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 HCY、GDF-15、GFAP 水平与神经功能及预后的关系 [J]. 山东医药, 2017, 57(18): 46-48.

[责任编辑 金玉洁]