

## 化癍丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

刘 伟, 刘素彬, 丁 洁

安阳市人民医院 急诊科, 河南 安阳 455000

**摘要:** **目的** 观察化癍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 2015 年 1 月—2020 年 10 月安阳市人民医院收治的 138 例急性脑梗死患者, 根据信封抽签法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 69 例。对照组静脉泵注阿加曲班注射液, 10 mg 阿加曲班溶于 100 mL 生理盐水中, 持续泵注 3 h, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服化癍丸, 5 g/次, 2 次/d。两组均治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、Barthel 指数 (BI) 评分、血液流变学指标、炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (92.75%) 高于对照组 (76.81%), 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 BI 评分升高, NIHSS 评分降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 BI 评分高于对照组, NIHSS 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、血浆黏度均降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、血浆黏度均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-8 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 化癍丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者可减轻患者神经功能缺损程度, 提高患者日常生活自理能力, 改善机体血液流变学状态, 降低炎症因子水平, 疗效较好且安全有效。

**关键词:** 化癍丸; 阿加曲班注射液; 急性脑梗死; NIHSS 评分; 血液流变学指标; 炎症因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1160-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.011

## Clinical study on Huayu Pills combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction

LIU Wei, LIU Su-bin, DING Jie

Department of Emergency, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Huayu Pills combined with Argatroban Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (138 cases) with acute cerebral infarction in the People's Hospital of Anyang City from January 2015 to October 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 69 cases. Patients in the control group were iv pumping administered with Argatroban Injection, 10 mg added into normal saline 100 mL, pumped continuously for 3 h, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huayu Pills on the basis of the control group, 5 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, BI scores, hemorheological indexes, and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (92.75%) was higher than that of the control group (76.81%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the BI scores in two groups were increased, but the NIHSS scores in two groups were decreased ( $P < 0.05$ ). And the BI score in the treatment group was higher than that in the control group, while the NIHSS score in the treatment group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, fibrinogen, and plasma viscosity of two groups were decreased ( $P < 0.05$ ), and the whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, fibrinogen, and plasma viscosity of the treatment group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP, and IL-8 in two groups were decreased ( $P < 0.05$ ), and the serum levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP, and IL-8 in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huayu pills combined with Argatroban Injection in the treatment of acute cerebral infarction can reduce the degree of neurological deficit, improve the ability of daily living, improve the state of hemorheology, and reduce the level of inflammatory factors, which is safe and effective.

**Key words:** Huayu Pills; Argatroban Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; hemorheology index; inflammatory factor

收稿日期: 2021-03-05

基金项目: 河南省科技发展计划项目 (18210211512)

作者简介: 刘 伟 (1982—), 男, 河南睢县人, 主治医师, 硕士, 从事急危重症方向的研究。E-mail: baobeiliuwei007@163.com

急性脑梗死是临床常见的心脑血管系统疾病，主要是因为血液黏稠度增高、脑动脉粥样硬化等多种原因引起的脑组织供血不足，同时伴有严重的神经功能受损症状<sup>[1]</sup>。脑组织缺血坏死后难以逆转，但坏死周围缺血暗带若得到合理有效的治疗可使梗死区域不再扩大，促使其恢复。临床治疗急性脑梗死的重点在于防止脑缺血进一步发展、恶化，保护缺血脑组织。阿加曲班能够可逆性地直接抑制凝血酶的活性，临床上用于急性脑梗死的抗凝治疗<sup>[2]</sup>。由于急性脑梗死发病急骤，病情处于不稳定阶段，容易出现病情变化或进展，临床提倡多药联合治疗以发挥增效作用。化癥丸具有益气活血、化癥通络的功效，常用于急性脑梗死的辅助治疗<sup>[3]</sup>。本研究选取安阳市人民医院收治的138例急性脑梗死患者，观察化癥丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床疗效，以期指导临床治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年1月—2020年10月安阳市人民医院收治的138例急性脑梗死患者，其中男性86例，女性52例；年龄44~79岁，平均年龄(59.07±6.47)岁；发病至入院时间5~26h，平均发病至入院时间(13.52±1.05)h；合并基础疾病者：高血压11例，高血糖10例，高血脂13例。研究已通过医院伦理学委员会批准进行。

纳入标准：(1)急性脑梗死的诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[4]</sup>；(2)经计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)检查确诊；(3)10分<美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分<30分；(4)签订了知情同意书。

排除标准：(1)脑出血、脑血管畸形、脑肿瘤、短暂性脑缺血发作者；(2)合并精神病患者、认知功能障碍、意识障碍者；(3)合并严重消化道疾病者；(4)合并严重的肝、肾、心、肺功能不全者；(5)合并血液系统疾病者。

### 1.2 分组和治疗方法

根据信封抽签法将患者分为对照组和治疗组，每组各69例。其中对照组男性42例，女性27例；发病至入院时间6~24h，平均(13.84±2.38)h；年龄46~78岁，平均(59.73±4.38)岁；合并基础疾病者：高血压6例，高血糖4例，高血脂7例。治疗组男性44例，女性25例；发病至入院时间5~26h，平均(13.19±2.75)h；年龄44~79岁，平

均(58.41±5.49)岁；合并基础疾病者：高血压5例，高血糖6例，高血脂6例。两组患者的一般资料组间对比均衡可比，具有临床可比性。

两组患者入院后均给予常规对症治疗，包括纠正水、电解质、酸碱紊乱，针对基础疾病予以相关对症支持治疗。对照组静脉泵注阿加曲班注射液(湖南赛隆药业有限公司生产，规格20mL:10mg，产品批号20141213、20151117、20160819、20180915)，10mg阿加曲班溶入100mL生理盐水中，持续泵注3h，2次/d。治疗组在对照组的基础上口服化癥丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产，规格5g/袋，产品批号20141118、20160225、20170920、20190113)，5g/次，2次/d。两组均治疗4周。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

病残程度0级，患者NIHSS评分减少91%~100%为基本痊愈；患者NIHSS评分减少46%~90%，病残程度1~3级为显著进步；患者NIHSS评分减少18%~45%为进步；患者NIHSS评分减少17%左右为无变化；患者NIHSS评分减少或增多18%以上为恶化。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 神经功能缺损情况** 采用NIHSS评分评估两组患者在治疗前后的神经功能缺损情况。NIHSS评分总分为30分，得分越高则代表神经功能缺损越严重<sup>[7]</sup>。

**1.4.2 生活自理能力** 采用Barthel指数(BI)评分评估两组治疗前后的生活自理能力。BI评分包括穿衣、大小便、进食、床椅转移、洗澡等条目，总分100分，评分细则如下：完全依赖(0~20分)，重度依赖(25~45分)，中度依赖(50~70分)，轻度依赖(75~95分)，能生活独立(100分)。得分越高提示患者的日常生活能力越高<sup>[6]</sup>。

**1.4.3 血液流变学指标** 使用重庆大学维多生物工程研究所(有限公司)生产的FASCO-3020B血液流变仪检测全血高切黏度、纤维蛋白原、全血低切黏度、血浆黏度。

**1.4.4 血清因子水平** 采集两组患者治疗前后的空腹肘静脉血6mL，经离心半径13.5cm、4200r/min离心12min，取上清液置于冰箱中保存待检。超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8(IL-8)水平均采用酶联免疫吸附法测定。

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者不良反应（恶心呕吐、皮疹、发热、胃肠道不适等）发生情况。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示，采用  $t$  检验，计数资料以率的形式表示，采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的总有效率（92.75%）高于对照组（76.81%），两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

### 2.2 两组 NIHSS、BI 评分比较

治疗后，两组 BI 评分升高，NIHSS 评分降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组 BI 评分高于对照组，NIHSS 评分低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

### 2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后，两组全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、血浆黏度均降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、血浆黏度均低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

### 2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后，两组血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-8 水平均降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-8 水平低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间，对照组患者的不良反应发生率为 10.14%，包括皮疹 1 例、发热 2 例、恶心呕吐 2 例、胃肠道不适 2 例；治疗组患者的不良反应发生率为 13.04%，出现发热 2 例、皮疹 2 例、恶心呕吐 2 例、胃肠道不适 3 例。两组患者的不良反应发生率对比无差异。

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	69	15	18	20	11	5	76.81
治疗	69	21	24	19	3	2	92.75*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

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

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

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	BI 评分
对照	69	治疗前	21.94 $\pm$ 3.87	41.15 $\pm$ 6.07
		治疗后	13.14 $\pm$ 2.83*	62.24 $\pm$ 5.29*
治疗	69	治疗前	21.87 $\pm$ 4.93	41.19 $\pm$ 7.28
		治疗后	8.09 $\pm$ 2.75* $\blacktriangle$	79.01 $\pm$ 6.03* $\blacktriangle$

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

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

表 3 两组血液流变学指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 69$ ）

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 69$ ）

组别	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	纤维蛋白原/(g·L <sup>-1</sup> )	血浆黏度/(mPa·s)
对照	治疗前	5.62 $\pm$ 0.97	10.22 $\pm$ 2.89	5.39 $\pm$ 0.84	1.93 $\pm$ 0.35
	治疗后	4.15 $\pm$ 0.76*	7.38 $\pm$ 1.83*	4.07 $\pm$ 0.71*	1.62 $\pm$ 0.36*
治疗	治疗前	5.66 $\pm$ 0.82	10.28 $\pm$ 0.95	5.43 $\pm$ 0.75	1.96 $\pm$ 0.39
	治疗后	2.47 $\pm$ 0.79* $\blacktriangle$	5.19 $\pm$ 1.65* $\blacktriangle$	2.78 $\pm$ 0.63* $\blacktriangle$	1.37 $\pm$ 0.44* $\blacktriangle$

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

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

表4 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 69$ )Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 69$ )

组别	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	39.69±5.56	25.58±2.69	41.95±4.83
	治疗后	30.58±4.61*	18.52±2.57*	28.01±3.22*
治疗	治疗前	39.75±6.68	25.67±3.64	41.99±3.94
	治疗后	23.84±4.73*▲	13.39±2.73*▲	20.85±2.91*▲

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

急性脑梗死发病的病理基础为患者血纤维蛋白原水平升高、血黏度增加、血小板聚集功能增强,导致动脉粥样硬化、脑部组织缺血缺氧,而脑内部缺血区会逐渐产生炎症反应,释放大量炎症介质,引起脑损伤,致使急性脑梗死的产生<sup>[8]</sup>。临床常采用抗凝、溶栓、脑保护等方法治疗急性脑梗死,通过促进脑循环恢复,对神经功能损伤症状起到调节和改善作用,最终改善患者日常生活自理能力。

阿加曲班是一种新型抗凝药,高选择性、起效迅速、体内无蓄积,可有效抑制凝血酶催化或诱导的反应,用于急性脑梗死可获得较好的疗效<sup>[9-10]</sup>。但阿加曲班等药物的使用也有严格的适应证,同时具有轻度增加症状性颅内出血的风险,单一使用往往难以取得理想效果。中西药结合治疗具有相互补充、增加作用靶点、协同治疗等诸多优势。化癍丸的主要组分有黄芪、人参、桃仁、当归、水蛭、虻虫、土鳖虫、拳参、赤芍、牡蛎、郁金、延胡索、砂仁、白芷,具有益气活血、化癍通络之效,辅助治疗急性脑梗死气虚血瘀证患者可改善微循环障碍、血液流变性,减轻炎症反应<sup>[3]</sup>。药理研究证实,化癍丸可降低血液黏稠度,抑制血小板聚集,增加各组织的血液灌注,有效地降低血清炎症因子水平,使患者脑血管通畅、脑细胞功能恢复<sup>[3, 11-12]</sup>。本研究中,治疗后治疗组的NIHSS评分、BI评分、总有效率改善均优于对照组。表明在阿加曲班治疗的基础上加用化癍丸可提高患者生活自理能力、改善神经功能缺损程度,改善临床治疗效果。同时观察两组患者的安全性可知,化癍丸联合阿加曲班治疗并不会增加不良反应的发生率,是一个较为安全可靠的治疗方案。

血液流变学异常是引起急性脑梗死发病的主要原因之一,动脉粥样硬化时,管腔内狭窄,血管壁弹性减弱,血液黏度随之增加,纤维蛋白原可通过

增加红细胞的聚集性影响全血黏度,而血液黏度的增加可导致血流阻力增大,进一步导致脑组织供血不足<sup>[13]</sup>。此外,炎症因子大量激活也是促使急性脑梗死疾病进展的主要原因,TNF- $\alpha$ 介导的炎症反应能直接参与动脉硬化和脂质斑块的形成,对血管内膜造成直接损害,促进凝血反应和血管收缩,进而加重病情<sup>[14]</sup>。IL-8能增加内皮细胞表达细胞间的黏附分子,阻塞微血管,造成缺血部位神经细胞的损伤、水肿的加重<sup>[15]</sup>。hs-CRP可产生神经毒素,加重脑损伤,与神经损害程度呈正相关<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,两种治疗方案均可有效改善炎症因子水平、血液流变学指标,且治疗组的改善效果更佳。提示化癍丸联合阿加曲班可阻止疾病进展,降低机体炎症因子水平,改善血液流变学状态。

综上所述,化癍丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者可减轻患者神经功能缺损程度,提高患者日常生活自理能力,改善机体血液流变学状态,降低炎症因子水平,疗效较好且安全有效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 杨辉. 急性脑梗死并发睡眠障碍的发病机制研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(4): 100-102.
- [2] 张俊红. 通心络胶囊联合阿加曲班治疗轻中度急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 465-468.
- [3] 李朝健, 喻锦成, 王小桥, 等. 化癍丸辅助治疗对气虚血瘀证急性期脑梗死神经功能恢复的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 131-136.
- [4] 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.
- [5] 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.

- [6] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版 Barthel 指数的信度与效度研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 219-221.
- [7] Kwah L K, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [8] 曹树刚, 徐文安, 王嵘峰, 等. 急性双侧对称性脑梗死的发病机制探讨 [J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(3): 148-153.
- [9] Huang P, He X Y, Xu M. Effect of Argatroban Injection on clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction: Preliminary findings [J]. *Eur Neurol*, 2021, 84(1): 1-5.
- [10] 卢双动, 刘娟, 尹航, 等. 谷红注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清 SOD 和 MDA 水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 566-570.
- [11] 于明薇, 杨国旺, 王笑民. 化瘀丸联合化疗对小鼠 Lewis 肺癌生长及血栓形成相关因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3179-3183.
- [12] 吴淑荣, 陈宇东, 周建萍, 等. 化瘀丸的活血化痰作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(3): 19-22.
- [13] 张静静, 吕荣祥, 刘郁, 等. 老年急性脑梗死患者血尿酸、凝血功能、炎症因子和血液流变学指标的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1815-1817.
- [14] 孙志华, 李兰, 康志新, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子 mRNA 表达与颈动脉斑块性质关系的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(8): 918-919.
- [15] 张增平, 王伟佳, 孔憶娜, 等. 急性脑梗死患者血清脂联素、白细胞介素-8 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性 [J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(4): 289-292.
- [16] 田怡, 欧阳松, 王家祺, 等. Hcy, hs-CRP 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化关系的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(20): 3853-3855, 3859.

[责任编辑 解学星]