

• 临床研究 •

二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死的临床研究

王春茹¹, 陈念¹, 王佩璐², 杨东锋¹, 单春艳³

1. 天津市宁河区医院 神经内科, 天津 301500

2. 天津医科大学第二医院 神经内科, 天津 300211

3. 天津医科大学代谢病医院 内分泌科, 天津 300070

摘要: **目的** 探讨二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死的临床效果。**方法** 选择 2019 年 1 月—2019 年 12 月天津市宁河区医院收治的 80 例脑梗死患者, 根据信封法分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液, 30 mg 依达拉奉注射液加入 100 mL 生理盐水, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服二维三七桂利嗪胶囊, 1 粒/次, 1 次/d。两组连续治疗 2 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者日常生活能力 (ADL)、美国国立卫生研究所卒中量表 (NIHSS) 评分, 脑动脉血流速度及血管内皮功能和炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ADL 评分升高, 而 NIHSS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉的血流速度明显加快, 且治疗组明显快于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组一氧化氮 (NO) 明显升高, 而超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内皮素 1 (ET-1) 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血管内皮功能和炎症因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死具有较好的临床疗效, 在改善神经功能、脑动脉血流速度、生活自理能力方面效果显著, 其主要作用机制可能与调节炎症、血管内皮功能有关。

关键词: 二维三七桂利嗪胶囊; 依达拉奉注射液; 缺血性脑卒中; 日常生活能力; 脑动脉血流速度; 血管内皮功能

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)02-0291-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.010

Clinical study on Divitamins, Notoginseng and Cinnarizine Capsules combined with edaravone in treatment of ischemic cerebral infarction

WANG Chun-ru¹, CHEN Nian¹, WANG Pei-lu², YANG Dong-feng¹, SHAN Chun-yan³

1. Department of Neurology, Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

2. Department of Neurology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

3. Department of Endocrinology, Metabolic Disease Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Divitamins, Notoginseng and Cinnarizine Capsules combined with edaravone in treatment of ischemic cerebral infarction. **Methods** Patients (80 cases) with ischemic cerebral infarction in Ninghe District Hospital from January 2019 to December 2019 were divided into control and treatment group according to envelope method, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg added into 100 mL normal saline, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Divitamins, Notoginseng and Cinnarizine Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the scores of ADL and NIHSS, the cerebral arterial blood flow velocity, and the vascular endothelial function and inflammatory factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, ADL was significantly increased in two groups, but NIHSS were decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group was significantly better than

收稿日期: 2021-06-15

基金项目: 天津市科技计划项目 (15ZXMFY00062)

作者简介: 王春茹, 女, 主治医师, 研究方向为脑血管病和眩晕。E-mail: jdong81@163.com

those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood flow velocity of middle cerebral artery, anterior cerebral artery and posterior cerebral artery in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), which in the treatment group was significantly faster than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NO level was significantly increased in two groups, but the level of hs-CRP, TNF- α , ET-1 were significantly decreased ($P < 0.05$), and the vascular endothelial function and inflammatory factors in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Divitamins, Notoginseng and Cinnarizine Capsules combined with edaravone in treatment of ischemic cerebral infarction has a significant effect on improving neurological function, cerebral arterial blood flow velocity and self-care ability, and the main mechanism may be related to the regulation of inflammation and vascular endothelial function.

Key words: Divitamins, Notoginseng and Cinnarizine Capsules; Edaravone Injection; ischemic stroke; ADL; cerebral arterial blood flow velocity; vascular endothelial function

脑梗死是由动脉粥样硬化、血栓等因素造成的脑组织供血障碍性疾病,并伴有脑神经功能出现不同程度损伤^[1]。脑梗死具有起病急、致死致残率高的特点,已成为危害我国老年群体的主要公共卫生问题。脑梗死发病机制复杂,涉及炎症反应、一氧化氮和自由基损伤、神经细胞凋亡等^[2]。现临床有关脑梗死的治疗方案尚未统一,多以开通血管、改善梗死区域血流、减轻神经损伤为主要治疗目标^[3]。依达拉奉具有清除自由基、抑制神经元迟发性损伤的作用,研究证实其治疗脑梗死具有较好的疗效^[4-5]。二维三七桂利嗪胶囊是一种钙通道拮抗剂,可以抑制血管壁上平滑肌的钙内流,达到改善脑循环和冠脉循环的作用^[6]。本研究对二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死进行研究,以期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2019 年 1 月—2019 年 12 月天津市宁河区医院收治的 80 例脑梗死患者为研究对象,其中男 48 例,女 32 例,年龄 40~75 岁,平均年龄为 (59.59 ± 4.86) 岁; 体质量指数 20~27 kg/m², 平均指数 (23.67 ± 0.96) kg/m², 发病至入院时间 6~72 h, 平均时间 (35.78 ± 4.26) h; 合并病变: 糖尿病 15 例, 高血压 20 例, 高脂血症 11 例。病变部位: 基底节区梗死 26 例, 多发性脑梗死 29 例, 腔隙性脑梗死 25 例。研究方案已获取天津市宁河区医院伦理学委员会批准。

纳入标准: (1) 参考中西医诊断标准《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]、《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]; (2) 经 CT 或 MRI 影像学检查确诊; (3) 自愿签订知情同意书者; (4) 首次发病, 且发病时间不超过 72 h。排除标准: (1) 患者认知功能障碍或意识障碍; (2) 患者对本试验所有药物过敏; (3) 合并严重的心肝肾功能不全; (4)

发病后已经接受过抗凝、溶栓治疗者; (5) 合并有其他脑器质性病变者。

1.2 药物

依达拉奉注射液由扬子江药业集团南京海陵药业有限公司生产, 规格 5 mL : 10 mg, 产品批号 20180825; 二维三七桂利嗪胶囊由丽珠集团丽珠制药厂生产, 规格: 每粒含桂利嗪 30 mg、三七总皂苷 60 mg、维生素 E 15 mg、维生素 B6 10 mg, 产品批号 20181009。

1.3 分组及治疗方法

根据信封法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。其中对照组男 25 例, 女 15 例, 年龄 40~75 岁, 平均年龄 (59.37 ± 4.26) 岁; 体质量指数 20~27 kg/m², 平均指数 (23.59 ± 1.26) kg/m²; 发病至入院时间 6~72 h, 平均时间 (35.64 ± 7.15) h; 病变部位: 基底节区梗死 14 例, 多发性脑梗死 15 例, 腔隙性脑梗死 11 例; 合并病变: 糖尿病 7 例, 高血压 9 例, 高脂血症 5 例。治疗组男 23 例, 女 17 例, 年龄 42~74 岁, 平均年龄 (59.81 ± 5.03) 岁; 体质量指数 21~27 kg/m², 平均指数 (23.74 ± 1.36) kg/m²; 发病至入院 8~71 h, 平均时间 (35.91 ± 6.34) h; 病变部位: 基底节区梗死 12 例, 多发性脑梗死 14 例, 腔隙性脑梗死 14 例; 合并病变: 糖尿病 8 例, 高血压 11 例, 高脂血症 6 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均给予活血化瘀、改善循环、抗血小板聚集、调节血糖、降血压、调血脂、稳定粥样硬化斑块、维持水电解质平衡等基础治疗, 并处于绝对卧床休息。对照组患者静脉滴注依达拉奉注射液, 30 mg 依达拉奉注射液加入 100 mL 生理盐水, 2 次/d。治疗组患者在对照组的治療基础上口服二维三七桂利嗪胶囊, 1 粒/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周, 比较临床疗效。

1.4 疗效判定依据^[7]

基本治愈：治疗后，病残程度 0 级，美国国立卫生研究所卒中量表（NIHSS）评分改善 $\geq 90\%$ 。显效：45% \leq NIHSS 评分改善 $< 90\%$ ，病残程度 1~3 级。有效：18% \leq NIHSS 评分改善 $< 45\%$ 。无效：NIHSS 评分改善 $< 18\%$ ，甚至加重。

NIHSS 评分改善 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗后评分

总有效率 = (基本治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 治疗前后，采用日常生活能力（ADL）^[9]、NIHSS^[10]评估患者的生活能力和神经功能缺损程度。ADL 量表包括 10 项内容，总分为 100 分。分数越高代表患者日常生活能力越强。NIHSS 评分范围 0~42 分，分数越高代表患者神经受损越严重，其中 4 分以下为轻度，5~15 分为中度，16~20 分为中重度，20 分以上为重度。

1.5.2 脑动脉血流速度 采用脑 TCD 检查测定脑动脉血流速度，包括大脑中动脉、前动脉、后动脉血流速度（ V_m ）。

1.5.3 血管内皮功能和炎症因子 采集空腹静脉血 5 mL，离心处理后待测。采用酶联免疫吸附试验检测超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、内皮素 1（ET-1）和一氧化氮（NO）水平。严格遵守试剂盒（德国 r-Biopham 公司生产）

说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

记录两组恶心、呕吐、头晕、胃肠不适等不良反应情况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析，计数资料以率表示，进行 χ^2 检验，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组数据比较应用 t 检验，等级资料比较应用秩和检验。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后，治疗组的总有效率明显高于对照组（92.50% vs 70.00%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组 ADL 和 NIHSS 评分对比

治疗后，两组患者 ADL 明显升高，而 NIHSS 明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组 ADL 高于对照组，NIHSS 低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组脑动脉血流速度对比

治疗后，两组大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉的血流速度明显加快（ $P < 0.05$ ），且治疗组明显快于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血管内皮功能和炎症因子对比

治疗后，两组 NO 水平明显升高，而 hs-CRP、TNF- α 、ET-1 水平明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者血管内皮功能和炎症因子水平明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），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	40	7	11	10	12	70.00
治疗	40	11	14	12	3	92.50*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	ADL 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	67.22 \pm 5.19	72.67 \pm 6.36*	18.22 \pm 2.73	13.32 \pm 1.41*
治疗	40	67.29 \pm 4.26	85.13 \pm 5.39* \blacktriangle	18.17 \pm 2.64	9.58 \pm 1.23* \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 两组脑动脉血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on cerebral arterial blood flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	大脑中动脉血流速度/(cm·s ⁻¹)		大脑前动脉血流速度/(cm·s ⁻¹)		大脑后动脉血流速度/(cm·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	33.06±4.09	37.27±3.75*	36.98±7.69	44.07±5.83*	32.31±4.72	35.72±3.69*
治疗	40	33.34±3.11	42.92±4.83*▲	36.23±6.45	48.26±6.52*▲	32.26±3.60	39.13±4.51*▲

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 两组血管内皮功能和炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on vascular endothelial function and inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	ET-1/(ng·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	13.91±2.28	0.74±0.13	96.22±7.19	54.22±5.73
		治疗后	9.91±2.57*	0.51±0.14*	74.67±10.36*	67.32±8.41*
治疗	40	治疗前	14.05±2.36	0.75±0.14	96.27±8.26	54.16±4.64
		治疗后	5.18±1.66*▲	0.42±0.16*▲	48.13±8.39*▲	79.58±8.53*▲

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 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现 2 例恶心、呕吐, 1 例胃肠道不适, 1 例头晕, 不良反应发生率为 10.00%。治疗组出现 2 例恶心、呕吐, 2 例胃肠道不适, 1 例头晕, 不良反应发生率为 12.50%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

脑梗死发病机制复杂, 既往研究多认为脑梗死主要是因为脑血栓形成所致, 而形成脑血栓的主要因素包括动脉硬化和高血压, 脑梗死发病后氧自由基、细胞因子大量释放, 患者血小板可被激活, 增加血液黏度, 最终影响脑血流速度, 造成脑组织缺血、缺氧状态, 同时也会发生缺血再灌注损伤, 而在这一系列病变变化中, 自由基损伤发挥着重要作用^[11]。依达拉奉作为一种自由基清除剂, 同时也是一种脑保护剂, 静脉给药后能够有效清除缺血周边和缺血再通部分产生自由基, 控制缺血梗死区面积, 减少炎症递质产生, 抑制神经功能损伤, 改善神经功能^[12]。但由于脑梗死发病机制复杂, 单一的药物治疗无法达到理想的治疗效果, 故寻求更为有效的治疗方案一直是临床的研究重点。二维三七桂利嗪胶囊是由桂利嗪、三七总皂苷、维生素 E 和维生素 B 组成的复方剂, 既往用于缺血性脑血管病的治疗, 获得较好的疗效^[13]。王俊红等^[6]研究指出, 将二维三七桂利嗪胶囊用于缺血性脑卒中模型小鼠中, 可发挥缺血再灌注损伤的保护作用。基于此, 本研究

尝试将二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉用于脑梗死的治疗中, 以期获得更为可观的治疗效果。

本研究结果显示, 相较于依达拉奉治疗, 二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死可进一步提高治疗效果, 改善患者日常生活能力、神经功能缺损程度和脑动脉血流速度。可能是在依达拉奉抗氧自由基的基础上, 二维三七桂利嗪胶囊可阻断机体内细胞外钙离子的跨膜运输, 进而抑制儿茶酚胺、去甲肾上腺素等, 缓解血管平滑肌痉挛现象, 有效扩张血管, 进一步调节脑部血流, 促进神经细胞恢复, 减轻神经功能损伤^[14]。脑损伤时神经细胞膜破坏, 细胞内大量蛋白质迅速进入细胞间隙, 这些因子水平可有效反映脑梗死患者的病情严重程度。hs-CRP 是一种典型急性时相蛋白, 可直接引起损伤局部的多核白细胞聚集和炎症介质释放, 同时还可诱导黏附因子的合成与释放, 强化炎症反应^[15]。TNF- α 为常见的炎性因子, 可诱导 IL-6、CRP 等炎症因子的产生, 参与病理过程。研究发现^[16], TNF- α 在脑梗死的发生发展中起重要作用, 可增加血管通透性, 增强凝血和血管收缩, 促进脑缺血和水肿的发生。随着研究的深入, 学者们发现血管内皮损伤机制在脑梗死的疾病进展中发挥着重要作用。在正常的循环血液中, 血小板处于静息状态, 而在病理情况下, 血小板活化不可逆转, 血小板和纤维蛋白原聚集成团, 黏附于血管内皮, 造成血管内皮细胞损伤, 而血管内皮细胞损伤又可促进血小板活化,

形成恶性循环,加重血栓形成,NO 是常见的舒张因子,ET-1 是一种缩血管活性物质,两者水平变化均预示着血管内皮功能的改变^[17]。本研究发现,二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗可有效调节 hs-CRP、TNF- α 、ET-1、NO 等细胞因子水平。本研究结果表明^[18],二维三七桂利嗪胶囊主要成分三七总皂苷可通过调节血管内皮分泌因子,从而抑制血管内皮功能分泌紊乱,发挥抗血栓作用,减少组织损伤,减轻机体炎症反应。而两组不良反应发生率组间对比无差异,表明二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉是一个较为安全可靠的治疗方案,易于临床耐受。

综上所述,二维三七桂利嗪胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死在改善神经功能、脑动脉血流速度、生活自理能力方面效果显著,其主要作用机制可能与调节炎症、血管内皮功能有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roy-O'Reilly M, McCullough L D. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(8): 3120-3131.
- [2] 孙婷婷,张佩兰. 青年缺血性脑卒中的病因及发病机制研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(4): 447-449.
- [3] 申青仙,张赛,涂悦,等. 急性缺血性脑卒中的临床治疗研究进展 [J]. *中国医药*, 2020, 15(4): 633-636.
- [4] Matsumoto S, Murozono M, Kanazawa M, *et al*. Edaravone and cyclosporine A as neuroprotective agents for acute ischemic stroke [J]. *Acute Med Surg*, 2018, 5(3): 213-221.
- [5] Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, *et al*. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62(1): 20-38.
- [6] 王俊红,王燕,邓秀玲. 二维三七桂利嗪胶囊对大鼠局灶性脑缺血的保护作用 [J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(3): 292-294.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.
- [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 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 陈善佳,周小炫,方云华,等. 日常生活活动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.
- [10] 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及临床疗效评定标准 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
- [11] 解红,刘学政,刘新桥. 进展性缺血性脑卒中的发病机制和危险因素研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6): 612-614.
- [12] Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, *et al*. Effect of edaravone on neurological symptoms in Real-World patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1805-1811.
- [13] 胡月丽,秦文涛. 银杏叶提取物注射液联合二维三七桂利嗪胶囊治疗偏头痛 [J]. *河南医学研究*, 2019, 28(21): 3913-3914.
- [14] 张克俭. 脑心通胶囊联合二维三七桂利嗪胶囊治疗慢性脑供血不足效果及安全性 [J]. *疾病监测与控制*, 2017, 11(8): 663-664.
- [15] 赵玉君,覃亮,王宁,等. 缺血性进展性脑卒中患者不同治疗方法对血液 hs-CRP 和 D-D 水平的影响 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(5): 142-146.
- [16] 陈萍,侯仕荣. 急性缺血性脑卒中患者血清血栓调节蛋白、凝血酶激活纤溶抑制物及相关炎症因子水平的变化及其临床意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(3): 30-32.
- [17] 陈红芳,胡轶,黄鉴政,等. 脑卒中患者血一氧化氮和内皮素测定及其临床意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(12): 720-722.
- [18] 王萍,闫东明,黄茜,等. 三七总皂苷治疗缺血性脑卒中的神经保护机制 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(12): 1750-1755.

[责任编辑 金玉洁]