

苏合香丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

郭晓芳, 范田, 许瑞丽

河南省直属机关第一门诊部, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨苏合香丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 12 月—2021 年 9 月河南省直属机关第一门诊部收治的 82 例急性脑梗死患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组静脉滴注阿加曲班注射液, 10 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服苏合香丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 10 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状好转时间, 血清因子白细胞介素-6 (IL-6)、同型半胱氨酸 (Hcy)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (CRP) 水平及神经功能缺损程度 (NIHSS) 评分和不良反应发生率。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率明显高于对照组 (97.56% vs 78.05%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床出现的肢体感觉减退、自理能力下降、中枢性面瘫、感觉性失语等症状好转时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清因子 IL-6、Hcy、TNF- α 和 CRP 水平, 及 NIHSS 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为 7.32%, 明显低于对照组的 17.07% ($P < 0.05$)。**结论** 苏合香丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死, 能有效改善急性脑梗死症状, 对脑神经损伤程度好转明显, 并有效降低炎症反应。

关键词: 苏合香丸; 阿加曲班注射液; 急性脑梗死; 同型半胱氨酸; 肿瘤坏死因子- α ; 神经功能缺损程度评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1334-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.030

Clinical study on Suhexiang Pills combined with argatroban in treatment of acute ischemic stroke

GUO Xiao-fang, FAN Tian, XU Rui-li

The First Outpatient Department of Organs Directly under Henan Province, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Suhexiang Pills combined with argatroban in treatment of acute ischemic stroke. **Methods** Patients (82 cases) with acute ischemic stroke in the First Outpatient Department of Organs Directly under Henan Province from December 2019 to September 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with Argatroban Injection, 10 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Suhexiang Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptoms, serum factors levels IL-6, Hcy, TNF- α and CRP, NIHSS scores, incidence of adverse reactions 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 (97.56% vs 78.05%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of clinical symptoms such as decreased limb sensation, decreased self-care ability, central facial paralysis and sensory aphasia in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum factors IL-6, Hcy, TNF- α and CRP and NIHSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was 7.32%, and which was lower than 17.07% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of Suhexiang Pills and Argatroban Injection can effectively improve the acute symptoms of ischemic stroke, significantly improve the degree of brain nerve damage, and effectively reduce the inflammatory response.

Key words: Suhexiang Pills; Argatroban Injection; acute ischemic stroke; Hcy; TNF- α ; NIHSS score

急性脑梗死是脑部血管部分发生狭窄, 引起脑组织局部缺血缺氧性坏死, 造成脑神经功能缺损的病症^[1]。急性期起病突然, 进展迅速, 具有发病率高、复发率高的特点, 尤其是近年来, 发病率呈逐

收稿日期: 2022-01-05

作者简介: 郭晓芳, 女, 主管药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: xf8141019@163.com

年上升,致残率仍然较高,给患者身体及生活造成影响^[2]。在中医学中,急性脑梗死属于“中风”等范畴,多以半身不遂、口舌喎斜、猝然昏仆、人事不省为主要表现^[3]。其病位在脑,与心、肝、脾、肾等脏腑,发病病因由情志失调、积损正耗、劳倦过度、饮食不节而导致阴阳失调、气血逆乱直冲犯脑,导致脑脉痹阻引起^[4]。该病急性期时,进行早期干预能有效防治后遗症的发生,西医治疗靶点单一,有不同程度的不良反应;中医治疗手法多样,且安全有效;二者联合治疗能提高临床疗效^[5]。苏合香丸具有开窍醒神功效,并能提高中枢耐缺氧能力、抗脑损伤及对中枢神经系统兴奋或抑制的调节^[6]。阿加曲班是低分子直接凝血酶抑制剂,可调节血管内皮细胞功能,抑制血管收缩,促使脑部炎症及血栓的细胞因子有效减少,使机体功能恢复^[7]。因此,本研究探讨苏合香丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2019 年 12 月—2021 年 9 月河南省直属机关第一门诊部收治的 82 例急性脑梗死患者,其中男 47 例,女 35 例;年龄 39~76 岁,平均年龄(57.53±1.36)岁;病程 13~70 h,平均病程(41.51±2.24)h。

纳入标准:(1)符合《中国急性脑梗死诊治指南 2018》^[8]诊断标准;(2)发病到入院治疗时间在 12~72 h;(3)脑 CT 或 MRI 排除脑出血;(4)签订知情同意书。排除标准:(1)有药物过敏史;(2)妊娠及哺乳妇女;(3)患有免疫性疾病者;(4)家族遗传精神性疾病;(5)患有恶性肿瘤者。

1.2 药物

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格 20 mL:10 mg,产品批号 201911013、202106027。苏合香丸由北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,规格 3 g/丸,产品批号 201910030、202107021。

1.3 分组及治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 41 例。其中对照组男 29 例,女 12 例;年龄 39~71 岁,平均年龄(55.17±1.28)岁;病程 13~65 h,平均病程(39.41±1.69)h。治疗组男 28 例,女 13 例;年龄 41~76 岁,平均年龄(58.51±1.26)岁;病程 15~70 h,平均病程(42.58±1.19)h。两组患者一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注阿加曲班注射液,10 mg/次,2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服苏合香丸,1 丸/次,2 次/d。两组连续用药 10 d。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效:患者临床症状及体征基本消失,脑神经损伤好转程度在 90%以上;有效:患者临床症状及体征有所好转,70%<脑神经损伤好转程度<90%;无效:症状未见改变,病情趋于加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 使用 2 种药物治疗期间,嘱患者家属观察出现的肢体感觉减退、自理能力下降、中枢性面瘫、感觉性失语等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同一名医师进行分析。

1.5.2 神经功能缺损程度 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评分,用于评价所有患者的脑神经功能缺损程度,该量表包含 11 项内容,最高分 42,最低分 0,分数越高代表神经功能缺损程度越严重^[10]。

1.5.3 血清因子 清晨空腹抽取所有患者上肢静脉血 5 mL,收集到抗凝真空采血管中,使用离心机离心,转速 3 000 r/min,分离出血清,-40℃冰箱保存;对分离出的血清,采用酶联免疫吸附法测定超敏 C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒的操作过程严格按照说明书执行。

1.6 不良反应观察

在治疗期间,受试者观察自身出现的呕吐、头痛、肝功能异常、药物性皮炎等不良反应情况作以记录,并汇报同一名医生进行统计分析监测。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 20 例,有效 12 例,无效 9 例;治疗组显效 33 例,有效 7 例,无效 1 例;治疗组总有效率为 97.56%,明显高于对照组的 78.05%($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后,治疗组临床出现的肢体感觉减退、自理能力下降、中枢性面瘫、感觉性失语好转时间均

短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组患者血清因子 IL-6、Hcy、TNF- α 、CRP 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组血清 IL-6、Hcy、TNF- α 、CRP 水平明显低于对照

组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的 NIHSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	20	12	9	78.05
治疗	41	33	7	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肢体感觉减退好转时间/d	自理能力下降好转时间/d	中枢性面瘫好转时间/d	感觉性失语好转时间/d
对照	41	7.71 $\pm$ 1.43	8.61 $\pm$ 0.34	7.84 $\pm$ 0.56	8.29 $\pm$ 0.73
治疗	41	5.87 $\pm$ 1.71*	5.22 $\pm$ 1.06*	5.45 $\pm$ 0.82*	6.04 $\pm$ 0.79*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	Hs-CRP/(ng·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	17.32 $\pm$ 2.94	23.38 $\pm$ 3.43	24.59 $\pm$ 3.16	12.15 $\pm$ 3.01
		治疗后	9.15 $\pm$ 1.36*	14.57 $\pm$ 2.15*	13.56 $\pm$ 1.37*	6.87 $\pm$ 1.28*
治疗	41	治疗前	17.51 $\pm$ 2.76	22.47 $\pm$ 3.26	25.31 $\pm$ 3.09	12.23 $\pm$ 3.08
		治疗后	6.52 $\pm$ 1.21* Δ	8.75 $\pm$ 1.58* Δ	9.56 $\pm$ 1.14* Δ	4.81 $\pm$ 1.75* Δ

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 4 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	13.28 $\pm$ 1.75	8.63 $\pm$ 1.54*
治疗	41	13.33 $\pm$ 1.52	6.12 $\pm$ 1.09* Δ

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

2.5 两组药物不良反应比较

治疗期间, 对照组出现呕吐 2 例, 头痛 2 例, 肝功能异常 2 例, 药物性皮炎 2 例; 治疗组出现呕吐 1 例, 头痛 1 例, 肝功能异常 1 例, 治疗组不良

反应发生率为 7.32%, 明显低于对照组的 17.07% ($P < 0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死是因各种原因导致的突发的脑部血管的堵塞, 而出现的相应的临床症状^[11]。该病多见于中老年人, 好发于冬春寒冷季节, 其疾病的发生与血管内皮功能失调有关, 并且血管内皮细胞损伤是引起该病发生的重要环节^[12]。中医学认为该病属于“中风”的范畴, 由于中老年人脏腑功能衰退, 肝脾肾虚, 水湿运化不利, 加之随着目前生活条件的改善, 不少患者过食肥甘厚腻, 形体偏胖, 气虚精亏, 脉道不充^[13]。气虚则鼓运乏力, 致血行不畅, 易与痰浊互结化毒, 阻碍脾胃运化, 生痰生湿, 痰阻气滞, 血行不畅; 加之风阳上亢, 气机逆乱, 痰

癖互结,阻滞脑窍肢体,损伤脑络则发本病^[14]。中医辨证分析以五脏、营卫、气血痰瘀等方面入手,治疗以补虚泻实,调整脏腑阴阳为原则^[15]。苏合香丸是由苏合香、安息香、冰片、水牛角粉、麝香、檀香、沉香、丁香、香附、木香、乳香、荜茇、白术、诃子肉、朱砂 15 味中药组成,并能促进神经功能恢复,保护脑部微循环,还有助于患者康复和改善预后状态^[16]。阿加曲班作用于血管内皮细胞,可抑制内皮细胞增殖。并能抑制脑出血中多种毒性因子的表达,通过减少炎症因子和脑水肿,改善神经功能^[17]。

本研究结果显示,治疗组临床出现的肢体感觉减退、自理能力下降、中枢性面瘫、感觉性失语等症状好转时间均短于对照组。说明阿加曲班与苏合香丸联合治疗,可有效缓解患者机体的症状,机体功能得到有效恢复。IL-6 是促炎性细胞因子,脑缺血发生后 IL-6 的表达升高,诱导细胞黏附分子的高表达,使白细胞大量聚集和黏附参与炎症反应,造成严重的缺血损伤,加重局部缺血缺氧情况。Hcy 属于脑动脉血管斑块的形成过程中的一种反应性血管损伤的氨基酸,可促使氧自由基过量生成,引起炎症反应,导致内皮细胞损伤、凋亡,血小板活化,平滑肌细胞增殖等^[19]。TNF- α 可活化小胶质细胞,诱导黏附分子高表达,增强炎症细胞的迁移或释放增加,继而促进局部卒中的危险性和脑缺血损伤。hs-CRP 水平升高是由炎症激活补体反应损伤脑血管内膜引发,从而加重脑细胞损伤^[20]。本研究显示,治疗组治疗后的 NIHSS 评分低于对照组,IL-6、Hcy、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组。说明苏合香丸与阿加曲班一起治疗,能有效改善神经损伤程度,降低炎症反应,使患者身体机能恢复加快^[18]。

综上所述,苏合香丸联合阿加曲班能有效改善急性脑梗死症状,明显好转脑神经损伤程度,有效降低炎症反应,值得临床借鉴于推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄文,周华东.缺血性脑卒中的神经保护治疗[J].卒中与神经疾病,2001,8(1):63-64.
- [2] 鲍瑞雪,王志,张通.缺血性脑卒中急性期治疗现状[J].中国康复理论与实践,2003,9(6):332-334.
- [3] 宋张杰,刘轲.中医药治疗缺血性脑卒中的实验研究进展[J].辽宁中医杂志,2011,38(3):563-566.
- [4] 杨戈,王钰.中医辨证治疗缺血性脑卒中 78 例[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(6):22-23.
- [5] 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,2011,14(8):825-829.
- [6] 冷伟.苏合香丸治疗急性中风 108 例[J].中国药物经济学,2012,7(4):132-133.
- [7] 黄新.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中疗效及应用时机的临床研究[J].中国医药指南,2018,16(33):88-89.
- [8] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):897-901.
- [9] 李大年.现代神经内科学[J].济南:山东科学技术出版社,2004:217-223.
- [10] 马敏敏,刘新峰,徐格林,等.NIHSS 评分与急性脑梗死脑动脉狭窄相关性研究[J].中国实用内科杂志,2008,28(7):535-537.
- [11] 董为伟.缺血性脑卒中的神经保护治疗[J].中华神经科杂志,2001,34(5):261-263.
- [12] 陈东,赵贵德,考宏盛.缺血性脑卒中发病机制研究新进展[J].国外医学:神经病学神经外科学分册,2001,28(1):32-34.
- [13] 郭琳,周才秀,刘骏.中医药治疗缺血性脑卒中研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(12):307-308.
- [14] 张贺,梁健芬,梁新安,等.中医药治疗缺血性脑卒中研究进展[J].河南中医,2014,34(6):1069-1071.
- [15] 陶加平.中西医对缺血性脑卒中治疗研究的现状分析与方向思考[J].中医药学报,2001,29(3):1-3.
- [16] 侯锡鸿,张佩林,王斯娴,等.芳香开窍中药对中枢神经系统疾病的治疗作用研究进展[J].药学进展,2021,45(5):372-381.
- [17] 赵秀欣,张微微,魏亚洲.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2010,12(9):820-822.
- [18] 尚丽霞,梁振湖,张红蕾.急性缺血性脑卒中(中经络)辨证分型与血清炎症因子的关系[J].中国中医急症,2015,24(2):329-331.
- [19] 白旭东,岳蕴华,李伟孜,等.血清同型半胱氨酸及白细胞介素-6 和超敏 C-反应蛋白在急性脑卒中病程中的变化及其意义[J].中国综合临床,2010,26(10):1014-1017.
- [20] 司友锋.颈动脉斑块性质、TNF- α 、CRP 与缺血性脑卒中发病率的相关性研究[J].中国实用医药,2015,10(22):1-3.

[责任编辑 金玉洁]