

## · 临床研究 ·

## 乐脉颗粒联合吲哚布芬治疗急性脑梗死的临床研究

王双利<sup>1</sup>, 李永生<sup>1\*</sup>, 赵子明<sup>2</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院 神经内科, 河南 郑州 450007

2. 郑州市第七人民医院 心内科, 河南 郑州 450000

**摘要:**目的 探讨乐脉颗粒联合吲哚布芬片治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 选取 2019 年 1 月—2021 年 12 月在中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院就诊的 96 例急性脑梗死患者, 根据随机数字表法将 96 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组口服吲哚布芬片, 100 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服乐脉颗粒, 6 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的神经功能缺损评分、颈总动脉血流动力学指标和血清中基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-17 (IL-17)、Toll 样受体 4 (TLR4) 水平。结果 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.83%, 明显高于对照组总有效率 81.25%, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的神经功能缺损评分较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组神经功能缺损评分小于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组颈总动脉平均血流速度 ( $V_m$ )、平均血流量 ( $Q_m$ ) 高于治疗前, 动态阻力 (DR) 低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗组的颈总动脉  $V_m$ 、 $Q_m$  高于对照组, DR 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的血清 MMP-9、IL-17、TLR4 水平较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组的血清 MMP-9、IL-17、TLR4 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 乐脉颗粒联合吲哚布芬片治疗急性脑梗死的疗效确切, 可改善神经功能和颈总动脉血流动力学指标, 降低炎症损伤, 且安全性良好。

**关键词:** 乐脉颗粒; 吲哚布芬片; 急性脑梗死; 神经功能缺损评分; 神经功能缺损评分; 颈总动脉平均血流速度; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)10-2243-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.011

## Clinical study on Lemai Granules combined with indobufen in treatment of acute cerebral infarction

WANG Shuang-li<sup>1</sup>, LI Yong-sheng<sup>1</sup>, ZHAO Zi-ming<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, PLA Joint Logistic Support Force 988 Hospital, Zhengzhou 450007, China

2. Department of Cardiology, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Lemai Granules combined with Indobufen Tablets in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (96 cases) with acute cerebral infarction in PLA Joint Logistic Support Force 988 Hospital from January 2019 to February 2021 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Indobufen Tablets, 100 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lemai Granules on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and neurological deficit score, common carotid artery hemodynamics, and the serum levels of MMP-9, IL-17, and TLR4 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.83%, which was significantly higher than that of the control group (81.25%), and there was significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the neurological deficit score of two groups was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the neurological deficit score of the treatment group was lower than that

收稿日期: 2022-05-20

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020855)

作者简介: 王双利 (1983—), 女, 河南新乡人, 主治医师, 硕士, 研究方向为脑血管病、神经肌肉疾病。E-mail: wsl830408@126.com

\*通信作者: 李永生 (1966—), 男, 河南泌阳人, 主任医师, 研究方向为脑血管病。E-mail: 13592401816@139.com

of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $V_m$  and  $Q_m$  of common carotid artery in two groups were higher than before treatment, but DR in two groups was lower than before treatment ( $P < 0.05$ ).  $V_m$  and  $Q_m$  of common carotid artery in the treatment group were higher than those in the control group, but DR in the treatment group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of MMP-9, IL-17, and TLR4 in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum levels of MMP-9, IL-17, and TLR4 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lemai Granules combined with Indobufen Tablets has definite curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve neurological function and common carotid hemodynamic indexes, reduce inflammatory injury, with good safety.

**Key words:** Lemai Granules; Indobufen Tablets; acute cerebral infarction; neurological deficit score;  $V_m$ ; MMP-9

急性脑梗死常发生于老年人, 发病机制复杂, 具有较高的致残率和致死率<sup>[1]</sup>。临床治疗急性脑梗死的常用药物包括血管扩张剂、抗血小板药物、抗凝药物、溶栓剂、钙离子拮抗剂、神经保护剂等<sup>[2]</sup>。吲哚布芬属于抗血小板药物, 能抑制血小板环氧化酶-2 的活性, 可逆性抑制血小板聚集, 降低血小板比率、权重, 有效减少脑梗死体积<sup>[3]</sup>。乐脉颗粒是由丹参、红花、赤芍等组成的颗粒制剂, 能活血行气、通脉祛瘀, 临床用于急性脑梗死的治疗<sup>[4]</sup>。本研究对急性脑梗死患者采用乐脉颗粒联合吲哚布芬片治疗, 分析临床治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2019 年 1 月—2021 年 12 月在中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院就诊的 96 例急性脑梗死患者。其中男 59 例, 女 37 例; 年龄 44~73 岁, 平均 (53.11±6.38) 岁; 病程 9~39 h, 平均病程 (21.49±6.59) h; 梗死类型分为单发型 58 例、多发性 23 例、腔隙型 15 例。

纳入标准: (1) 经影像学检查, 诊断为急性脑梗死<sup>[5]</sup>; (2) 生命体征平稳, 不满足手术指征; (3) 患者已签订知情同意书。

排除标准: (1) 短暂性脑缺血、脑肿瘤、脑出血、脑疝、脑炎等其他脑部病变或手术治疗史; (2) 对乐脉颗粒、吲哚布芬明确过敏; (3) 自身造血系统、免疫系统、内分泌系统病变; (4) 机体严重器质性病变; (5) 既往脑梗死病史; (6) 依从性差, 无法配合治疗或检查; (7) 近 30 d 内服用相关药物, 影响疗效判断; (8) 严重精神病变。

### 1.2 药物

乐脉颗粒由四川川大华西药业股份有限公司生产, 规格 3 g/袋, 产品批号 20181208、20191008、20200311、20210227。吲哚布芬片由杭州中美华东制药有限公司生产, 规格 0.2 g/片, 产品批号 20181130、20191105、20200720、20210412。

### 1.3 分组与治疗方法

根据随机数字表法将 96 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组中男 31 例, 女 17 例; 年龄 44~73 岁, 平均年龄 (53.19±6.30) 岁; 病程 9~39 h, 平均 (21.83±6.45) h; 梗死类型分为单发型 30 例、多发性 11 例、腔隙型 7 例。治疗组中男 28 例, 女 20 例; 年龄 44~71 岁, 平均年龄 (53.02±6.46) 岁; 病程 10~38 h, 平均 (21.14±6.73) h; 梗死类型分为单发型 28 例、多发性 12 例、腔隙型 8 例。两组患者的资料未见明显差异, 存在可比性。

对照组口服吲哚布芬片, 100 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服乐脉颗粒, 6 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

神经功能缺损评分包括凝视、意识、肢体、语言等内容, 总分 0~42 分, 神经缺损越严重则分值越大。基本痊愈: 病程 0 级, 神经功能缺损评分较治疗前减小 91%~100%; 显著进步: 病程 1~3 级, 神经功能缺损评分较治疗前减小 46%~90%; 进步: 神经功能缺损评分较治疗前减小 18%~45%; 无变化: 病程 0 级, 神经功能缺损评分较治疗前减小低于 18%。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 颈总动脉血流动力学** 使用飞依诺 VINNO M80 型彩色多普勒超声仪检测患者颈总动脉的血流动力学指标, 包括平均血流速度 ( $V_m$ )、平均血流量 ( $Q_m$ )、动态阻力 (DR)。

**1.5.2 血清炎症因子** 在治疗前后, 患者晨起空腹采集肘部外周血 4 mL, 经离心处理后, 采集上层清液, 置于 -70 °C 恒温箱中待测, 使用赛默飞 ThermoK3 型自动酶标仪采用酶联免疫法测定血清中基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-17 (IL-

17)、Toll 样受体 4 (TLR4) 水平, 试剂盒均由上海双赢生物公司生产。

### 1.6 不良反应观察

记录患者治疗期间腹痛、消化不良、恶心、呕吐、头晕等常见不良反应的发生情况。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件分析数据, 使用  $\chi^2$  检验比较组间计数资料, 使用  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料, 使用独立  $t$  检验进行计量资料的组间比较, 使用配对  $t$  检验进行计量资料的组内比较。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 95.83%, 明显高于对照组总有效率 81.25%, 组间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比较

治疗后, 两组患者的神经功能缺损评分较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组神经功能缺损评分小

于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组颈总动脉血流动力学指标比较

治疗后, 两组颈总动脉  $V_m$ 、 $Q_m$  高于治疗前, DR 低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗组患者的颈总动脉  $V_m$ 、 $Q_m$  高于对照组, DR 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组的血清 MMP-9、IL-17、TLR4 水平较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组的血清 MMP-9、IL-17、TLR4 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较无明显差异, 见表 5。

## 3 讨论

急性脑梗死是由于脑组织供血动脉血流停止或显著减少, 导致脑组织缺血、缺氧, 进而引起脑组织软化或坏死, 出现一系列神经功能障碍性病变,

表 1 两组总有效率比较

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	总有效率/%
对照	48	12	20	7	9	81.25
治疗	48	15	23	8	2	95.83*

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比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on neurological deficit scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	神经功能缺损评分	
		治疗前	治疗后
对照	48	19.05 $\pm$ 3.37	13.05 $\pm$ 3.18*
治疗	48	19.37 $\pm$ 3.14	10.26 $\pm$ 2.30* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组颈总动脉  $V_m$ 、 $Q_m$ 、DR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on  $V_m$ ,  $Q_m$ , and DR of common carotid artery between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	$V_m$ /( $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ )	$Q_m$ /( $\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ )	DR/kPa
对照	48	治疗前	18.10 $\pm$ 3.28	7.12 $\pm$ 1.61	49.88 $\pm$ 6.73
		治疗后	21.36 $\pm$ 4.06*	8.40 $\pm$ 1.83*	42.14 $\pm$ 5.50*
治疗	48	治疗前	18.27 $\pm$ 3.15	7.10 $\pm$ 1.54	50.73 $\pm$ 6.42
		治疗后	26.91 $\pm$ 4.60* <sup>▲</sup>	9.83 $\pm$ 2.07* <sup>▲</sup>	37.91 $\pm$ 4.10* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清 MMP-9、IL-17、TLR4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on the serum levels of MMP-9, IL-17 and TLR4 between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	MMP-9/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-17/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	TLR4/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
对照	48	治疗前	164.77 ± 16.02	83.14 ± 14.02	4.07 ± 1.38
		治疗后	149.25 ± 14.41*	75.56 ± 11.36*	2.90 ± 0.89*
治疗	48	治疗前	168.39 ± 15.87	83.29 ± 13.50	4.28 ± 1.30
		治疗后	135.08 ± 11.35*▲	58.83 ± 9.27*▲	2.19 ± 0.71*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹痛/例	消化不良/例	恶心/例	呕吐/例	头晕/例	发生率/%
对照	48	0	1	1	1	0	6.25
治疗	48	1	1	1	0	1	8.33

若不及时有效的诊治,可引起偏瘫、语言障碍等一系列并发症,严重影响患者的生活<sup>[7]</sup>。急性脑梗死常见病因包括动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸症、结缔组织病、化脓性病变等<sup>[8]</sup>。目前临床治疗急性脑梗死的治疗原则为尽早恢复脑部血液灌注、及时抢救缺血半暗带的神经细胞、缩小梗死灶大小、尽可能改善神经功能<sup>[9]</sup>。

吲哚布芬是临床治疗急性脑梗死的常用药物,具有较强的抗血小板聚集作用,可通过抑制肾上腺素、花生四烯酸、二磷酸腺苷(ADP)、血小板活化因子(PAF)等多途径抑制血小板聚集<sup>[10]</sup>。中医将急性脑梗死归为“中风”的范畴,与虚风、痰瘀等关系密切,由于气虚血运不足,瘀血凝滞所导致,其根本原因为气滞血瘀<sup>[11]</sup>。乐脉颗粒是由多种中药组成的补益类药物,能活血通络、行气止痛、养血疏肝、散结消肿、和胃行滞、养血通脉,符合中风的病机<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,治疗组总有效率明显高于对照组,且神经功能缺损评分低于对照组,结果提示乐脉颗粒联合吲哚布芬可有效提高急性脑梗死的临床疗效,进一步改善患者的神经功能。

炎症反应是急性脑梗死的重要病理进程,大量炎症因子过度表达可促进病变的发展<sup>[14]</sup>。MMP-9能降解脑血管细胞外基质的胶原蛋白,可损伤血管基底膜,影响血-脑脊液屏障功能,还能诱发机体发生瀑布样炎症级联反应<sup>[15]</sup>。IL-17是重要的炎症因子,在脑组织缺血缺氧时可由炎症细胞高度分泌,可促进局部炎症反应,介导多种炎症因子的产生,其水平与脑组织缺血缺氧程度密切相关<sup>[16]</sup>。TLR4

是参与神经系统病变发生、发展的炎症介质,与机体免疫炎症反应密切相关,可加重神经组织损伤,促进脑水肿的形成<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗组的血清炎症因子MMP-9、IL-17、TLR4水平低于对照组,提示乐脉颗粒联合吲哚布芬能进一步降低急性脑梗死患者的炎症反应,对提高临床疗效具有积极意义。

颈总动脉血流速度减慢、血液流量降低、阻力增加与急性脑梗死的发生密切相关,检测颈总动脉血流动力学改变对评估急性脑梗死病情、疗效转归具有积极意义<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,治疗组的 $V_m$ 、 $Q_m$ 高于对照组,DR低于对照组,提示乐脉颗粒联合吲哚布芬能进一步改善急性脑梗死患者颈总动脉血流动力学水平,对改善脑部血液灌注具有积极意义。本研究结果还显示,两组药物不良反应发生率无明显差异,提示乐脉颗粒联合吲哚布芬治疗急性脑梗死的安全性良好。

综上所述,乐脉颗粒联合吲哚布芬片治疗急性脑梗死的疗效确切,可改善神经功能和颈总动脉血流动力学指标,降低炎症损伤,且安全性良好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 徐义祥. 急性脑梗死 124 例诊治体会 [J]. 皖南医学院学报, 2004, 23(3): 200-202.  
 [2] 刘辉, 宁宪嘉, 王景华. 急性脑梗死药物治疗的经济学评价 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2007, 7(1): 33-35.  
 [3] 杨琨, 孙佳凡. 吲哚布芬治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 中国医药, 2012, 7(2): 144-145.

- [4] 唐雅琴, 于兆安. 乐脉颗粒治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 山西中医, 2006, 22(2): 55-57.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [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] 杨一萍, 俞越, 马海蓉. 急性双侧脑梗死临床特点及病因分型和预后 [J]. 中国血液流变学杂志, 2021, 31(1): 43-48.
- [8] 李艳琴, 刘斌, 李世英. 急性脑梗死病因分型及进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(7): 1247-1252.
- [9] 于慧, 于丽君. 急性脑梗死的临床治疗进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(22): 2863-2865.
- [10] 陈琳, 陈岚, 张永成, 等. 吡啶布芬与阿司匹林治疗急性脑梗死的比较研究 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(35): 50-53.
- [11] 梁增坤, 姚国周. 分型辨治急性脑梗死 70 例 [J]. 河南中医, 2009, 29(8): 780-781.
- [12] 郭新宇. 乐脉颗粒联合注射用鼠神经生长因子治疗脑梗死的疗效观察 [J]. 首都食品与医药, 2018, 25(2): 35-36.
- [13] 李军, 顾亮亮. 乐脉颗粒联合氯吡格雷对急性脑卒中恢复期患者神经功能、血管生成及炎症因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2651-2656.
- [14] 陈玉娟, 方冬香. 急性脑梗死患者感染与炎症反应的临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(24): 94-95.
- [15] 袁治玲, 苏洲, 袁燕, 等. 外周血 ET-1、MMP-9、RDW-CV 与急性脑梗死病情的关系及对预后的预测价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 124-128.
- [16] 余青龙, 刘玉鹏, 任娟. 急性脑梗死血清 Omentin-1、IL-17、IMA 水平变化与预后的相关性 [J]. 中国病案, 2021, 22(6): 97-101.
- [17] 宋士更, 韩瑞丽, 王一旻. 急性脑梗死患者外周血 MIF、TLR4 水平与脑水肿严重程度的相关性 [J]. 广东医学, 2021, 42(9): 1119-1122.
- [18] 许寅宏, 邱少东, 徐恩. 颈动脉粥样硬化及血流动力学变化与脑梗死的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(8): 598-600.

[责任编辑 解学星]