

## 丹参多酚酸联合尼麦角林治疗急性脑梗死恢复期的临床研究

史英, 徐硕

中国人民解放军北部战区总医院, 辽宁 沈阳 110015

**摘要:** **目的** 探讨丹参多酚酸联合尼麦角林治疗急性脑梗死恢复期的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 6 月—2021 年 12 月在中国人民解放军北部战区总医院治疗的 72 例急性脑梗死恢复期患者, 随机将患者分为对照组和治疗组, 每组各 36 例。对照组口服尼麦角林片, 20 mg/次, 3 次/d。在对照组的基础上, 治疗组静脉滴注注射用丹参多酚酸, 0.13 g/次, 加于生理盐水 250 mL 中, 1 次/d。两组连续治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、日常生活活动能力 (BI) 评分, 血清因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、血管间黏附分子-1 (VCAM-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率 (97.22%) 明显高于对照组 (75.00%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组症状改善时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 BI 评分明显升高, 而 NIHSS 评分明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 BI 和 NIHSS 评分明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清因子 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组不良反应发生率 (8.33%) 明显低于对照组 (19.44%,  $P < 0.05$ )。**结论** 丹参多酚酸联合尼麦角林治疗急性脑梗死恢复期疗效较好, 可有效改善神经功能损伤, 增强日常活动能力, 并能降低炎症因子。

**关键词:** 注射用丹参多酚酸; 尼麦角林片; 急性脑梗死恢复期; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 血管间黏附分子-1

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2022)10 - 2248 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.012

## Clinical study on salvianolic acid combined with nicergoline in treatment of acute cerebral infarction in convalescent period

SHI Ying, XU Shuo

General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110015, China

**Abstract: Objective** To explore the treatment effect of salvianolic acid combined with nicergoline in treatment of acute cerebral infarction in convalescent period. **Methods** Patients (72 cases) with acute cerebral infarction in convalescent period in General Hospital of Northern Theater Command from June 2019 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 36 cases. Patients in the control group were *po* administered with Nicergoline Tablets, 20 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Salvianolic Acid for injection on the basis of the control group, 0.13 g/time added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptom, the scores of BI and NIHSS, the levels of serological IL-6, VCAM-1, TNF- $\alpha$  and MCP-1, adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (97.22%) was significantly higher than that of the control group (75.00%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the BI score of the two groups was significantly increased, while the NIHSS score was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the BI and NIHSS scores of the treatment group were significantly better than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum factors IL-6, VCAM-1, TNF- $\alpha$  and MCP-1 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 (8.33%) was significantly lower than that in the control group (19.44%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Salvianolic acid combined with nicergoline have good therapeutic effects in treatment of acute cerebral infarction in convalescent stage, which can effectively improve the injury of neurological function, enhance the ability of daily activity and reduce inflammatory factors.

**Key words:** Salvianolic Acids for injection; Nicergoline Tablets; acute cerebral infarction; NIHSS; TNF- $\alpha$ ; VCAM-1

收稿日期: 2022-02-21

作者简介: 史英, 女, 副主任药师, 主要从事临床药物治疗工作。E-mail: 1838159650@qq.com

脑血管病是由于急性脑血管破裂或闭塞,全脑神经功能发生异常障碍,而引起的疾病<sup>[1]</sup>。急性脑梗死是最常见的脑血管病类型,具有致残率较高和死亡率相对较高的特点<sup>[2]</sup>。虽然恢复期通过西医各种手段来预防和延缓该病的发生发展,但是其发病率仍居高不下,给患者造成不小的影响<sup>[3]</sup>。祖国传统中医学认为该病归属于“中风”等范畴,多由劳累过度、情志过极、剧烈运动、饮酒暴食、气候骤变等原因,引起阴阳失调、气血逆乱,导致脑脉痹阻或血溢于脑脉之外,引起该病的发生<sup>[4]</sup>。丹参多酚酸对脑梗死神经损伤具有抗炎、抗氧化应激、神经营养、再生和保护的作用<sup>[5]</sup>。尼麦角林是一种半合成麦角碱衍生物,可抑制胶质细胞释放炎症因子,从而保护脑细胞<sup>[6]</sup>。因此,本研究探讨丹参多酚酸与尼麦角林联合治疗急性脑梗死恢复期时的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选择 2019 年 6 月—2021 年 12 月在中国人民解放军北部战区总医院神经内科治疗的 72 例患者,其中男 39 例,女 33 例;年龄 45~73 岁,平均年龄为(59.31±1.82)岁;病程 5 周~6 个月,平均病程(3.25±1.64)个月。

纳入标准:(1)符合《缺血性卒中基层诊疗指南(实践版·2021)》<sup>[7]</sup>诊断标准;(2)发病 6 个月内;(3)患者同意签订知情书。排除标准:(1)患有心、肝、肾等脏器严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)存在药物滥用病史的患者;(4)患有出血倾向者;(5)精神性疾病者。

### 1.2 药物

尼麦角林片由辉瑞制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 X22820、DL2489。注射用丹参多酚酸由天津天士力之骄药业有限公司生产,规格 0.13 g/支,产品批号 201904026、202110021。

### 1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法将 72 例患者分为对照组和治疗组,各组 36 例;其中对照组患者男 22 例,女 14 例;年龄 45~70 岁,平均年龄(57.51±1.62)岁;病程 5 周~4.8 个月,平均病程(2.65±1.53)个月。治疗组患者男性 17 例,女性 19 例;年龄 47~73 岁,平均年龄(60.24±1.37)岁;病程 6 周~6 个月,平均病程(3.38±1.71)个月。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料对比差异无统计学意义,具

有可比性。

对照组口服尼麦角林片,20 mg/次,3 次/d。在对照组的基础上,治疗组静脉滴注注射用丹参多酚酸,0.13 g/次,加于生理盐水 250 mL 中稀释滴注,1 次/d。两组连续治疗 14 d,观察效果情况。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

显效:患者症状及体征改善明显,日常生活活动能力较治疗前有较大改善;有效:患者症状及体征有所好转,日常生活活动能力稍有改变;无效:症状及体征未见改变,有甚者趋于加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症状改善时间** 治疗期间,患者出现的口角歪斜、肢体活动障碍、眼睑闭合不全、言语含糊不清等临床症状改善情况,同时记录相应改善时间,并告知同一名医师进行分析。

**1.5.2 神经功能损伤<sup>[9]</sup>** 所有患者均采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分对脑神经功能缺损程度进行测定,并按照设定总分为 42 分,患者评估分值越高症状越严重。

**1.5.3 日常生活活动能力<sup>[10]</sup>** 患者均采用日常生活能力量表(BI)评分,对患者进行生活能力(进食、上下楼梯、洗澡、如厕等)评估,共计总分为 100 分,评估出的分值越低,患者病情越严重。

**1.5.4 血清因子水平** 治疗前后,患者均在清晨空腹抽取上肢静脉血 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,20 min 分离出血清,-30 ℃冰箱保存;对分离出的血清测定肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管间黏附分子-1(VCAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋趋蛋白-1(MCP-1)水平,采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒的操作过程严格按照说明执行。

### 1.6 不良反应观察

治疗的过程中,及时记录所发生的低血压、头晕、胃痛、面部潮红等与药物有关的不良反应情况,并进行分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料用  $\chi^2$  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 16 例,有效 11 例,无效 9 例;治疗组显效 29 例,有效 6 例,无效 1 例;治

疗组有效率 (97.22%) 明显高于对照组 (75.00%,  $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组症状改善时间比较

经治疗, 治疗组出现的口角歪斜、肢体活动障碍、眼睑闭合不全、言语含糊不清等症状改善时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组日常生活活动能力和神经功能损伤比较

治疗后, 两组 BI 评分明显升高, 而 NIHSS 评分明显下降 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组的 BI 评分高于对照组, NIHSS 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清因子 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

对照组低血压 3 例, 头晕 1 例, 胃痛 2 例, 面部潮红 1 例; 治疗组低血压 1 例, 头晕 1 例, 胃痛 1 例; 治疗组不良反应发生率 8.33% 明显低于对照组 (19.44%,  $P < 0.05$ ), 见表 5。

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	36	16	11	9	75.00
治疗	36	29	6	1	97.22*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状改善比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	口角歪斜改善时间/d	肢体活动障碍改善时间/d	眼睑闭合不全改善时间/d	言语含糊不清改善时间/d
对照	36	12.61 $\pm$ 0.83	13.21 $\pm$ 0.14	11.84 $\pm$ 0.46	10.71 $\pm$ 0.53
治疗	36	10.87 $\pm$ 0.71*	11.52 $\pm$ 0.36*	9.73 $\pm$ 0.32*	8.14 $\pm$ 0.83*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组 BI 评分和 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on BI scores and NIHSS scores ratio between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	BI 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	67.85 $\pm$ 9.46	77.54 $\pm$ 10.23*	13.53 $\pm$ 6.24	9.49 $\pm$ 8.15*
治疗	36	66.96 $\pm$ 9.51	86.31 $\pm$ 11.34* <sup>▲</sup>	12.77 $\pm$ 6.31	6.43 $\pm$ 4.26* <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 两组血清学水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	VCAM-1/(ng·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	MCP-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	36	治疗前	45.77 $\pm$ 7.94	546.63 $\pm$ 38.22	40.59 $\pm$ 7.36	168.45 $\pm$ 39.26
		治疗后	38.19 $\pm$ 4.36*	231.44 $\pm$ 21.84*	32.19 $\pm$ 5.24*	112.57 $\pm$ 21.27*
治疗	36	治疗前	45.81 $\pm$ 7.76	547.72 $\pm$ 39.17	41.81 $\pm$ 7.04	169.55 $\pm$ 40.34
		治疗后	24.92 $\pm$ 3.31* <sup>▲</sup>	66.41 $\pm$ 16.74* <sup>▲</sup>	21.16 $\pm$ 4.14* <sup>▲</sup>	78.24 $\pm$ 15.68* <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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	低血压/例	头晕/例	胃痛/例	面部潮红/例	发生率/%
对照	36	3	1	2	1	19.44
治疗	36	1	1	1	0	8.33*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

饮食肥甘厚腻、缺乏运动、抽烟嗜酒等不良生活习惯是诱发急性脑梗死的高危因素<sup>[11]</sup>。多数患者疾病急性期后留有不同程度的肢体活动功能障碍, 对患者的生活质量造成不良影响<sup>[12]</sup>。长期的不良因素容易引起动脉粥样斑块的形成, 当粥样斑块形成后, 由于其大部分为软斑、易脱落及出血, 是不稳定斑块, 在血流冲击或动脉壁应力增加时, 斑块极易发生破裂<sup>[13]</sup>。而同时由于其富含脂质, 斑块破裂后, 脂质和胶原可启动凝血反应, 形成血栓及内出血, 发生斑块脱落等病理反应, 致使局部脑组织区域血液供应障碍, 导致脑组织缺血缺氧性病变坏死, 进而产生神经功能缺失<sup>[14]</sup>。随着医疗技术的不断进步, 该疾病可得到良好的控制, 但恢复期后出现的肢体功能降低等问题仍为临床治疗的难点<sup>[15]</sup>。随着中西医在心血管疾病研究的深入, 中医药在提高疗效、改善脑神经损伤中良好的优势, 中医学认为该病属于“中风”范畴, 其病位在脑, 脑为髓之海, 与心、肝、肾等脏器相关<sup>[16]</sup>。中风恢复期的发病之本为阴虚, 发病之标为瘀血、痰浊、腑实, 发病之枢为脑络不通, 主要病机为气血亏虚, 肝肾阴虚, 风痰瘀火上扰神明, 气血逆乱, 内闭清窍<sup>[17]</sup>。注射用丹参多酚酸是一种中药无菌粉针剂, 可抑制血小板活化, 改善内皮功能微循环, 有效稳定斑块, 抑制炎症因子损伤, 并发挥活血通络作用<sup>[18]</sup>。尼麦角林可使脑血管血流量增加, 并能有效加强脑细胞正常的新陈代谢和蛋白质的合成, 促进脑内葡萄糖的摄取和利用<sup>[19-21]</sup>。

本研究结果表明, 治疗组出现的口角歪斜、肢体活动障碍、眼睑闭合不全、言语含糊不清等症状改善时间均低于对照组。说明丹参多酚酸联合尼麦角林治疗急性脑梗死疗效显著, 可有效改善患者症状, 使患者生活能力得到有效改善。本研究结果表明, 治疗组治疗后的 BI 评分高于对照组, NIHSS 评分低于对照组, 治疗组 IL-6、VCAM-1、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 水平均低于对照组。说明丹参多酚酸与尼麦

角林治疗, 对神经功能损伤改善明显, 并使机体内的炎症因子水平降低, 促进患者的身体机能恢复加快。其中 IL-6 水平升高可促进大量的炎症细胞浸润和激活, 并在脑组织缺血病位聚集, 引起病情加重。TNF- $\alpha$  水平升高可激活局部血管内皮细胞, 诱导细胞表面黏附分子数量及功能上调, 从而加重脑组织的损伤<sup>[22]</sup>。VCAM-1 水平升高能反映血管内皮炎症损伤的状况, 从而促使动脉粥样斑块的发生和发展。MCP-1 水平升高可导致炎症细胞大量分泌, 并在损伤的脑组织局部活化, 以致增加各种炎症因子的作用, 进一步加重脑损伤<sup>[23]</sup>。

综上所述, 尼麦角林与丹参多酚酸治疗疗效较好, 可有效改善神经功能损伤和日常活动能力, 并能降低炎症因子, 且安全有效, 值得临床借鉴。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 苏章, 杨石, 卢伟, 等. 56 例急性期脑梗死的临床诊疗分析 [J]. 重庆医学, 2007, 36(13): 1251-1253.
- [3] 潘阿莉. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(28): 180-181.
- [4] 杨国荣, 韩舰华. 中医辨证治疗脑梗死恢复期 50 例临床观察 [J]. 河北中医, 2009, 31(1): 14-15.
- [5] 赵蕊. 丹参多酚酸对脑缺血的药理研究进展 [J]. 天津药学, 2018, 30(6): 53-57.
- [6] 刘玲, 熊念, 王涛. 尼麦角林的临床研究进展及应用 [J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(2): 118-120.
- [7] 龚涛, 蔡业峰. 缺血性卒中基层诊疗指南(实践版·2021) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 947-958.
- [8] 都本洁. 实用心血管病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 436-442.
- [9] 谈颂, 常思远, 宋波, 等. 早期改良美国国立卫生研究院卒中量表评分对缺血性卒中预后的预测作用 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(3): 154-157.
- [10] 刘若琳, 王宁华. 工具性日常生活活动能力评定量表在脑卒中患者中的应用 [J]. 中国康复医学杂志, 2011,

- 26(2): 187-190.
- [11] 申光勋, 南光贤. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 吉林医学, 2013, 34(15): 3022-3023.
- [12] 孟祥博, 杨加亮, 陈天笑, 等. 脑血管病患者并发肢体运动功能障碍经康复治疗后的临床效果 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(12): 2083-2085.
- [13] 瞿伦学, 文治成, 贺传沙, 等. 急性脑梗死预后影响因素的临床研究 [J]. 重庆医学, 2011, 40(24): 2429-2430.
- [14] 韦立新. 不稳定斑块破裂的形态学及发生机制的病理学研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2003, 23(5): 441-443.
- [15] 王永兰. 神经网络重建治疗对脑卒中患者肢体功能恢复的临床意义 [J]. 医药论坛, 2010, 11(4): 582-583.
- [16] 徐月妹, 高鹏飞, 丁旭峰, 等. 中医药治疗脑梗死恢复期的临床研究概况 [J]. 河北中医, 2014, 36(1): 147-148.
- [17] 林懿才, 赵恒, 黄平. 中西医结合治疗脑梗死恢复期 60 例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(7): 789-790.
- [18] 葛玉霞, 于磊, 侯丽芳. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 509-511.
- [19] 王芳, 王清. 尼麦角林片对慢性脑功能不全患者脑血流动力学的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(10): 1407-1408.
- [20] 张雯琪, 李东娜, 马萌萌, 等. 注射用丹参多酚酸通过调节 Akt/mTOR 通路介导的自噬对氧糖剥夺/再灌注 Neuro-2a 细胞凋亡的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2706-2714.
- [21] 杨明妍, 毕峰. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 308-310.
- [22] 叶心国, 李承晏, 毛善平. 急性脑梗死患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 sICAM-1 含量变化 [J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(1): 32-34.
- [23] 喻丽芝, 袁存国. 急性脑梗死患者细胞因子水平变化的临床意义 [J]. 浙江临床医学, 2013(1): 25-26.

[责任编辑 金玉洁]