

脑得生丸联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究

李海峰¹, 张建刚^{2*}, 李振华²

1. 安阳市人民医院 急诊科, 河南 安阳 455000

2. 安阳市人民医院 神经内科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2020年6月—2022年5月安阳市人民医院收治的150例急性脑梗死患者,采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各75例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL,每次30 min滴注完毕,2次/d。治疗组在对照组的基础上口服脑得生丸,1袋/次,3次/d。两组均治疗14 d。观察两组临床疗效,比较两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数评分、血液流变学指标、脑神经损伤标志物、脑血流动力学指标。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率为94.67%,明显高于对照组的总有效率84.00%,组间比较差异具有显著性($P < 0.05$)。治疗后,两组的Barthel指数显著升高,NIHSS评分显著下降($P < 0.05$),且治疗组Barthel指数显著高于对照组,NIHSS评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组的收缩期峰值血流速度(V_s)、平均血流速度(V_m)、舒张期血流速度(V_d)均显著升高,阻力指数(RI)显著下降($P < 0.05$),且治疗组 V_s 、 V_m 、 V_d 均显著高于对照组,RI显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血小板压积、纤维蛋白原、全血低切黏度、红细胞沉降率、全血高切黏度均显著下降($P < 0.05$),且治疗组血小板压积、纤维蛋白原、全血低切黏度、红细胞沉降率、全血高切黏度均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组的血清S100 β 蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平均显著下降($P < 0.05$),且治疗组血清S100 β 、NSE水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可减轻神经功能损伤,促进患者生活自理能力的恢复,改善血液流变学、脑血流动力学和降低血清S100 β 、NSE水平。

关键词: 脑得生丸; 依达拉奉注射液; 急性脑梗死; NIHSS评分; Barthel指数; 平均血流速度; 血小板压积; S100 β 蛋白
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2755-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.013

Clinical study on Naodesheng Pills combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction

LI Hai-feng¹, ZHANG Jian-gang², LI Zhen-hua²

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

2. Department of Neurology, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Naodesheng Pills combined with Edaravone Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (150 cases) with acute cerebral infarction in the People's Hospital of Anyang City from June 2020 to May 2022 were divided into control and treatment groups according to random number table method, and each group had 75 cases. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg added into 0.9% sodium chloride injection 100 mL, 30 min infusion completed, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Naodesheng Pills on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, Barthel index scores, hemorheology indexes, brain nerve injury markers, and cerebral hemodynamics indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.67%, which was significantly higher than that of the control group (84.00%), and there was a significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Barthel indexes of two groups were significantly increased, but the NIHSS scores of two groups

收稿日期: 2022-09-19

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHG20191270)

作者简介: 李海峰(1979—),男,河南鹤壁人,副主任医师,本科,研究方向为急性脑梗死。E-mail: lxyxl20160501@163.com

*通信作者: 张建刚(1973—),男,河南安阳人,主任医师,博士,研究方向为脑神经系统疾病。E-mail: 709705699@qq.com

were significantly decreased ($P < 0.05$), and Barthel index of the treatment group was significantly higher than that of the control group, but NIHSS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the V_s , V_m , and V_d of two groups were significantly increased, but the RI of two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). The V_s , V_m , and V_d of the treatment group were significantly higher than those of the control group, but the RI of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the platelet hematocrit, fibrinogen, whole blood low shear viscosity, erythrocyte sedimentation rate, and whole blood high shear viscosity in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the platelet hematocrit, fibrinogen, whole blood low shear viscosity, erythrocyte sedimentation rate, and whole blood high shear viscosity in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of S100 β and NSE in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of S100 β and NSE in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naodesheng Pills combined with Edaravone Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can reduce the neurological damage, promote the recovery of the patient's self-care ability, improve hemorheology, cerebral hemodynamics, and reduce the serum levels of S100 β and NSE.

Key words: Naodesheng Pills; Edaravone Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; Barthel index; V_m ; platelet hematocrit; S100 β

急性脑梗死具有较高的致残率和致死率,若治疗不及时或处理不当,会遗留各种神经系统后遗症,严重者可危及患者生命,是威胁居民身体健康的常见急危疾病之一^[1]。目前临床对于急性脑梗死的治疗最有效的方案为静脉溶栓,可尽快恢复脑组织血供,但最佳溶栓时间窗为发病 6 h 内,不少患者因就医不及时而错过最佳溶栓时间,导致此方案临床应用受限。依达拉奉注射液是错过溶栓治疗的急性脑梗死患者的常用神经保护药物,可有效清除氧自由基,减少继发性脑损伤的发生^[2]。由于急性脑梗死发病的复杂性和多样性,单一的神经保护药物治疗达不到理想的治疗效果。脑得生丸具有活血化瘀、通经活络等功效,临床上用于治疗瘀血阻络的卒中、眩晕、脑动脉硬化等^[3]。因此本研究选取安阳市人民医院收治的 150 例急性脑梗死患者予以脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 5 月安阳市人民医院收治的 150 例急性脑梗死患者。其中男性 86 例,女性 64 例;年龄 47~75 岁,平均(62.93±4.83)岁;发病至入院时间 7~19 h,平均时间(11.64±1.08)h;吸烟史 59 例;饮酒史 48 例;合并症:糖尿病 30 例,高血压 38 例,高血脂症 22 例;梗死部位:基底核区 41 例,小脑 38 例,颞叶 26 例、枕叶 21 例、额叶 24 例。

纳入标准:(1)符合急性脑梗死的诊断标准^[4],初次发病、单一部位梗死,经 CT 或 MRI 检查确诊;(2)对本研究用药无过敏;(3)签订知情同意书。

排除标准:(1)昏迷、意识不清晰,无法配合

本研究者;(2)合并心、肝、肾等脏器器质性疾病者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)伴颅脑损伤、颅内感染者;(5)合并凝血功能障碍者。

1.2 药物

脑得生丸由广盛原中医药有限公司生产,规格 1.8 g/袋(每 50 丸重 0.36 g),产品批号 20200115、20201113、20210919。依达拉奉注射液由四川美大康华康药业有限公司生产,规格 20 mL:30 mg,产品批号 20200312、20210216、20211213。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 75 例。其中对照组男性 41 例,女性 34 例;年龄 47~73 岁,平均(62.38±5.27)岁;发病至入院时间 7~17 h,平均(11.93±1.26)h;吸烟史 28 例;饮酒史 25 例;合并症:糖尿病 14 例,高血压 18 例,高血脂症 10 例;梗死部位:基底核区 21 例,小脑 18 例,颞叶 12 例、枕叶 10 例、额叶 14 例。治疗组男性 45 例,女性 30 例;年龄 49~75 岁,平均(63.48±4.96)岁;发病至入院时间 7~19 h,平均(11.35±1.34)h;吸烟史 31 例;饮酒史 23 例;合并症:糖尿病 16 例,高血压 20 例,高血脂症 12 例;梗死部位:基底核区 20 例,小脑 20 例,颞叶 14 例、枕叶 11 例、额叶 10 例。两组患者的一般资料未见明显差异,具有可比性。

两组患者入院后给予改善微循环、降颅压、吸氧、抗凝、维持水电解质平衡等常规对症支持治疗,合并基础疾病者给予相关对症支持治疗。对照组静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg 溶于 0.9%氯化钠注射液 100 mL,每次 30 min 滴注完毕,2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脑得生丸,1 袋/次,

3 次/d。两组均治疗 14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

基本痊愈：91%≤美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)减分率≤100%，病残程度 0 级；显著进步：46%≤NIHSS 减分率≤90%，病残程度 1~3 级；进步：18%≤NIHSS 减分率≤45%；无变化：NIHSS 减分率低于 17%；恶化：NIHSS 减分率增加 18%以上或死亡。

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 NIHSS 评分 治疗前后采用 NIHSS 评分评价两组患者的神经功能。NIHSS 总分 42 分，分数越高，神经功能缺损越严重^[5]。

1.5.2 Barthel 指数 治疗前后采用 Barthel 指数评价两组患者的生活自理能力。Barthel 指数总分 100 分，评分越高，日常生活活动能力越好^[6]。

1.5.3 脑血流动力学指标 治疗前后由经验丰富的超声科医师使用彩色多普勒超声检查仪(南京贝登医疗股份有限公司)检测脑血流动力学指标收缩期峰值血流速度(V_s)、平均血流速度(V_m)、舒张期血流速度(V_d)，计算阻力指数(RI)。

1.5.4 血液流变学指标和血清脑神经损伤标志物水平 治疗前后抽取患者静脉血 6 mL，各等分为 2 管，1 管血液标本经 MEN-C90 plus 血液流变仪(山东美医林电子仪器有限公司)检测血液流变学指标纤维蛋白原、血小板压积、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞沉降率。另一管血液标本 3 400 r/min 离心 13 min，离心半径 8 cm，分离上清液，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清脑神经损伤标志物 S100 β 蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。试剂盒均购自杭州联科生物技术股份有限公司，严格按说明书步骤进行操作。

1.6 不良反应观察

观察两组患者用药期间不良反应(包括肝功能

异常、皮疹、胃肠道不适)发生状况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 26.00 进行数据分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用独立样本 t 检验或配对 t 检验。计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的总有效率为 94.67%，明显高于对照组的总有效率 84.00%，组间比较差异具有显著性($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组神经功能、生活自理能力比较

治疗后，两组的 Barthel 指数显著升高，NIHSS 评分显著下降($P < 0.05$)，且治疗组 Barthel 指数显著高于对照组，NIHSS 评分显著低于对照组($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组脑血流动力学指标比较

治疗后，两组患者 V_s 、 V_m 、 V_d 均显著升高，RI 显著下降($P < 0.05$)，且治疗组患者 V_s 、 V_m 、 V_d 均显著高于对照组，RI 显著低于对照组($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血液流变学指标比较

治疗后，两组血小板压积、纤维蛋白原、全血低切黏度、红细胞沉降率、全血高切黏度均显著下降($P < 0.05$)，且治疗组血小板压积、纤维蛋白原、全血低切黏度、红细胞沉降率、全血高切黏度均显著低于对照组($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组血清脑神经损伤标志物水平比较

治疗后，两组的血清 S100 β 、NSE 水平均显著下降($P < 0.05$)，且治疗组血清 S100 β 、NSE 水平明显低于对照组($P < 0.05$)，见表 5。

2.6 两组不良反应比较

对照组出现皮疹 1 例，肝功能异常 2 例；治疗组出现皮疹 1 例，肝功能异常 3 例，胃肠道不适 1 例。两组不良反应发生率比较差异不显著。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates 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	75	10	21	32	10	2	84.00
治疗	75	15	26	30	4	0	94.67*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分、Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	15.13±2.38	8.21±1.97*	47.56±5.24	68.02±6.74*
治疗	75	14.96±1.87	5.88±0.68*▲	48.29±7.37	83.68±5.93*▲

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 3 两组脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	V_s /($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	V_m /($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	V_d /($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	RI
对照	75	治疗前	123.47±10.53	104.49±12.27	95.17±7.38	0.23±0.06
		治疗后	136.59±12.46*	118.53±13.64*	108.11±10.44*	0.21±0.03*
治疗	75	治疗前	123.68±13.42	105.83±15.35	96.25±8.13	0.22±0.05
		治疗后	151.43±16.65*▲	137.18±18.29*▲	126.15±15.29*▲	0.17±0.04*▲

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 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	纤维蛋白原/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	血小板压积/%	全血高切黏度/ ($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)	红细胞沉降率/ ($\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$)	全血低切黏度/ ($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照	75	治疗前	6.81±0.78	0.44±0.09	7.32±1.29	27.35±2.54	14.59±1.38
		治疗后	5.24±0.63*	0.32±0.07*	5.71±0.94*	20.87±3.39*	10.27±1.34*
治疗	75	治疗前	6.78±0.64	0.43±0.08	7.35±0.87	27.89±2.78	14.83±1.23
		治疗后	4.19±0.47*▲	0.24±0.06*▲	4.23±0.59*▲	15.51±1.42*▲	8.15±0.96*▲

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 两组血清 S100 β 、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of S100 β and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	S100 β /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	2.27±0.36	1.71±0.29*	16.24±2.53	12.78±2.68*
治疗	75	2.31±0.41	1.34±0.25*▲	16.11±2.42	8.14±1.76*▲

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

急性脑梗死是因血液流变学异常、动脉粥样硬化等导致脑部血液循环障碍而产生缺血、缺氧坏死,进而引起脑神经功能障碍性疾病^[7]。由于脑组织结构复杂,有侧支循环存在,早期脑梗死区域仍有大量活性神经细胞,故急性脑梗死的治疗关键在于尽快恢复脑缺血缺氧状态,促进局部微循环,减轻继发性脑损伤。

静脉溶栓治疗是急性脑梗死最有效的方式,但是不少患者入院时已错过最佳溶栓治疗时机,此时给予合适的神经保护药物是患者的首选治疗方案,但有关具体的药物方案一直未能统一。依达拉奉是一种自由基清除剂,具有较高脂溶性,可有效减轻氧化负载、抑制脑神经细胞凋亡,进而改善受损脑神经功能^[8]。依达拉奉可控制迟发性脑神经细胞凋亡,快速减轻因花生四烯酸引发的脑水肿,发挥脑

神经保护作用^[2]。脑得生丸是由三七、红花、葛根、川芎、山楂等组成的中药制剂,具有活血通络、化瘀行滞、醒脑开窍之效,常用于脑部血管疾病的治疗^[9]。脑得生丸可增加脑、冠状动脉血流量,缓解机体脑组织缺血缺氧状况,同时脑得生丸还可以扩张血管,促进局部微循环改善^[10]。本研究结果显示,脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死可减轻神经功能损伤,提升生活自理能力,进一步提高疗效,可能是两种药物发挥了协同作用,提升了急性脑梗死患者的疗效。

既往的研究表明,急性脑梗死患者体内多伴有血液流变学异常状况,可引起血管收缩痉挛,局部阻力增加,进而加重脑血流动力学异常,加重急性脑梗死的病情进展^[11]。本研究发现,脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗可有效改善急性脑梗死患者的血液流变学和脑血流动力学,可能与脑得生丸抑制血小板聚集、改善血液流变学,进而促进脑血流动力学恢复有关^[10]。

急性脑梗死发病时可造成脑细胞继发性损伤,血脑屏障通透性升高,进而使脑神经损伤标志物释放入血,这些脑神经损伤标志物水平可有效评估患者神经损伤程度和预后康复情况,其中S100 β 蛋白主要参与神经元分化、轴索生长^[12];NSE则具有调节脑细胞增殖、凋亡作用^[13]。当脑组织出现缺血、缺氧时,脑神经细胞能量也相继耗竭,进而导致脑神经损伤标志物S100 β 、NSE等异常释放,氧自由基大量生成,最终引起神经功能缺损^[14]。本研究结果也显示,脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗可有效改善急性脑梗死患者的血清S100 β 、NSE水平,提示脑得生丸联合依达拉奉注射液可抑制神经递质的释放,发挥神经保护作用,从而降低血清S100 β 、NSE水平。两组均有不良反应发生,但组间比较未见差异,可见脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗具有较好的安全性。

综上所述,脑得生丸联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可减轻神经功能损伤,促进患者生活自理能力的恢复,改善血液流变学、脑血流动力学和降低血清S100 β 、NSE水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen L L, Wang W T, Zhang S, *et al.* Cohort study on the prognosis of acute cerebral infarction in different circulatory systems at 1-year follow-up [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 521.
- [2] 周翠萍, 高岱伦, 刘芳, 等. 依达拉奉注射液用于治疗急性脑梗死患者的疗效和安全性分析 [J]. *河北医药*, 2019, 41(22): 3444-3447.
- [3] 王敬谊. 脑得生丸治疗瘀血阻络型脑动脉硬化症 110例 [J]. *陕西中医*, 2011, 32(7): 832-834.
- [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 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [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] Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Disability evaluation: Barthel's index [J]. *Rev Esp Salud Public*, 1997, 71(2): 127-137.
- [7] Ni T, Fu Y, Zhou W, *et al.* Carotid plaques and neurological impairment in patients with acute cerebral infarction [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226961.
- [8] 刘悦, 王力, 王超, 等. 不同剂量阿托伐他汀联合依达拉奉对急性脑梗死患者血脂、炎症因子和脑血流指标的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(20): 3871-3875.
- [9] 曾卓, 王志华. 脑得生丸联合加巴喷丁治疗老年脑梗死后所致丘脑痛的疗效及对抑郁焦虑状态的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(27): 3050-3053.
- [10] 张茂, 冯奇桃, 陈丽丽. 血栓通联合脑得生浓缩丸治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(13): 1638-1641.
- [11] 陈婉莹, 吴海琴, 樊嘉欣, 等. 急性脑梗死患者血 EPO 和血液流变学的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(6): 493-495.
- [12] 黄洪琳, 伍树芝. 血清 S100- β 蛋白在急性脑梗死中的临床应用研究 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(15): 2214-2216.
- [13] 李晶, 邵勇, 任漪清. NSE、D-二聚体及 HCY 检测对急性脑梗死患者预后的评估价值 [J]. *海南医学*, 2021, 32(7): 851-854.
- [14] 曲明卫, 王立敏, 朱兰, 等. 血清 NSE、MMP-10、s100 β 与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(7): 408-409.

[责任编辑 解学星]