

## • 临床研究 •

## 复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠治疗急性脑梗死恢复期的临床研究

常虹, 李雁翔, 王琳, 吴晓玉

天津市北辰医院 脑系科, 天津 300400

**摘要:** **目的** 探讨复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠片治疗急性脑梗死恢复期的临床疗效。**方法** 选择 2021 年 4 月—2022 年 4 月在天津市北辰医院诊治的 82 例急性脑梗死恢复期患者, 根据用药的差别分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组口服胞二磷胆碱钠片, 0.2 g/次, 3 次/d; 在此基础上, 治疗组口服复方地龙胶囊, 0.56 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者 NIHSS 评分、FMMS 评分、HPLP II 评分、AROM 评分、SS-QOL 评分和 BBS 评分, 血清基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、神经营养因子-3 (NT-3)、同型半胱氨酸 (Hcy)、氧化应激骨桥蛋白 (OPN) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平, 脑血流灌注指标收缩期最大流速 (PSV)、平均流速 (TMV) 和阻力指数 (RI), 血清纤维蛋白原、D-二聚体和血浆比黏度水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为 97.56%, 显著高于对照组 (80.49%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 NIHSS 评分明显降低, 而 FMMS 评分、HPLP II 评分、AROM 评分、SS-QOL 评分和 BBS 评分明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组评分改善最为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 SDF-1、Hcy 和 OPN 水平明显降低, 而 BDNF、NT-3 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 并以治疗组改善最为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组脑血流灌注指标 PSV 和 TMV 明显升高, 而 RI 明显降低 ( $P < 0.05$ ), 并以治疗组改善最为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清纤维蛋白原、D-二聚体及血浆比黏度水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 并以治疗组下降的最为明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠片治疗急性脑梗死恢复期可有效促进神经功能恢复, 提高患者运动、平衡功能及健康行为改善。

**关键词:** 复方地龙胶囊; 胞二磷胆碱钠片; 急性脑梗死恢复期; 神经营养因子-3; 同型半胱氨酸; 纤维蛋白原; 血浆比黏度

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)03 - 0575 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.013

## Clinical study on Compound Dilong Capsules combined with citicoline sodium in treatment of the recovery period of acute cerebral infarction

CHANG Hong, LI Yan-xiang, WANG Lin, WU Xiao-yu

Department of Brain, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Compound Dilong Capsules combined with citicoline sodium in treatment of the recovery period of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (85 cases) in recovery period of acute cerebral infarction in Tianjin Beichen Hospital from April 2021 to April 2022 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) group based on different treatment. Patients in the control group was *po* administered with Citicoline Sodium Tablets, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Dilong Capsules on the basis of the control group, 0.56 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the scores of NIHSS, FMMS, HPLP II, AROM, SS-QOL and BBS, the levels of serum SDF-1, NT-3, Hcy, OPN and BDNF, cerebral blood flow perfusion indexes of PSV, TMV and RI, the levels of serum fibrinogen, D-dimer and plasma specific viscosity in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 97.56%, which was significantly higher than that of the control group (80.49%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the NIHSS score in two groups was significantly decreased, while the FMMS score, HPLP II score, AROM score, SS-QOL score and BBS score were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the scores of the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After

收稿日期: 2022-09-20

基金项目: 天津市科技计划项目 (SHGY-2020005)

作者简介: 常虹, 女, 副主任医师, 研究方向为脑血管病。E-mail: Ch19791216@163.com

treatment, the serum levels of SDF-1, Hcy and OPN were significantly decreased, while the level of BDNF and NT-3 were significantly increased in two groups ( $P < 0.05$ ), especially in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the cerebral blood flow perfusion indexes PSV and TMV were significantly increased, while RI was significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), the improvement in the treatment group was more obvious ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum fibrinogen, D-dimer and plasma specific viscosity were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), the decrease in the treatment group was more obvious ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compound Dilong Capsules combined with citicoline sodium in treatment of the recovery period of acute cerebral infarction can promote the recovery of neurological function, improve the motor and balance function of patients and improve their healthy behavior.

**Key words:** Compound Dilong Capsules; Citicoline Sodium Tablets; recovery period of acute cerebral infarction; NT-3; Hcy; fibrinogen; plasma specific viscosity

急性脑梗死是由多种因素所致局部脑组织的血供减少或完全中断而导致的脑组织缺血、缺氧性疾病,临床以不同程度的神经功能缺损为主要表现,常导致偏瘫、失语等情况发生,多见于中老年人,有着很高的致死率及致残率。研究统计,我国缺血性脑卒中的发病率高达 0.021 9%,其中致残率约 30%<sup>[1]</sup>。在患者出院后常伴有不同程度的肢体运动障碍,对患者的生活及家庭带来极大负担。所以,对急性脑梗死恢复期患者给予积极治疗也是非常重要的<sup>[2]</sup>。胞磷胆碱钠片具有降低脑血管阻力、增加脑血流量、改善脑循环及增强锥体系统机能等作用<sup>[3]</sup>。复方地龙胶囊具有化痰通络、益气活血的功效<sup>[4]</sup>。因此,本研究对急性脑梗死恢复期患者采用复方地龙胶囊联合胞磷胆碱钠片治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 4 月—2022 年 4 月在天津市北辰医院进行诊治的 82 例急性脑梗死恢复期患者为研究对象,均符合急性脑梗死恢复期诊断标准<sup>[5]</sup>。男 48 例,女 34 例;年龄 53~75 岁,平均年龄 (64.34±1.63) 岁;病程 64~87 d,平均病程 (77.45±1.67) d。

排除标准:(1)合并肾功能不全者;(2)出血性脑卒中者;(3)颅内高压者;(4)合并肿瘤者;(5)对药物成分过敏者;(6)未取得知情同意者。

### 1.2 药物

胞磷胆碱钠片由四川梓潼宫药业股份有限公司生产,规格 0.2 g/片,产品批号 210307、220209;复方地龙胶囊由南京恒生制药有限公司生产,规格 0.28 g/粒,产品批号 210208、220331。

### 1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。其中对照组男 23 例,女 18 例;年龄 53~74 岁,平均年龄 (64.21±1.52) 岁;病程 64~84 d,平均病程 (77.24±1.49) d。治疗组男 25 例,女 16

例;年龄 53~75 岁,平均年龄 (64.56±1.79) 岁;病程 65~87 d,平均病程 (77.65±1.78) d。两组患者的一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服胞二磷胆碱钠片,0.2 g/次,3 次/d;在此基础上,治疗组口服复方地龙胶囊,0.56 g/次,3 次/d。两组患者均治疗 4 周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

痊愈:NIHSS 评分降低 90%以上,能恢复工作和操作家务;显效:NIHSS 评分降低 46%~90%,能生活部分自理、部分工作;有效:NIHSS 评分降低 18%~45%;无效:NIHSS 评分降低在 18%以下。

总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 相关量表评分** NIHSS 评分<sup>[7]</sup>:采用该评分比较两组治疗前后神经功能缺损状况,得分范围 0~42 分,得分越高提示神经功能损伤越严重。

FMMS 评分<sup>[8]</sup>:上肢共计 66 分,下肢共计 34 分,得分越高提示运动功能越好。

HPLP II 评分<sup>[9]</sup>:总共 52 条,总分 52~208 分,得分越低表面健康促进行为越差。

AROM 评分<sup>[10]</sup>:采用关节角度测量器,对于患者主动前屈、后伸、外展活动度进行评价,分数越高表明活动度越好。

SS-QOL 评分<sup>[11]</sup>:共计 245 分,分数越低生活质量越差。

BBS 评分<sup>[12]</sup>:包括站起、转身一周、单腿站立、独自站立等 14 个指标,每个指标 0~4 分,分数越高说明平衡功能越好。

**1.5.2 细胞因子** 采用 ELISA 检测两组血清基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、神经营养因子-3 (NT-3)、同型半胱氨酸 (Hcy)、氧化应激骨桥蛋白 (OPN)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达水平,试剂盒均购于上海邦奕生物公司,严格按说明书操作。

**1.5.3 脑血流灌注指标** 采用彩色多普勒超声对比两组颈内动脉收缩期最大流速 (PSV)、平均流速 (TMV)、阻力指数 (RI) 值。

**1.5.4 血液流变学** 采用全自动血液流变仪测定两组血清纤维蛋白原、D-二聚体及血浆比黏度水平。

## 1.6 不良反应观察

观察两组药物相关的不良反应。

## 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 比较两组量表积分、细胞因子、脑血流灌注及血液流变学指标, 采用  $t$  检验, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 对于治疗疗效的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床有效率为 97.56%, 明显高于对照组的 80.49% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组相关评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分明显降低, 而 FMMS 评分、HPLP II 评分、AROM 评分、SS-QOL 评分和

BBS 评分明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且以治疗组改善的最为明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清细胞因子水平比较

治疗后, 两组血清 SDF-1、Hcy 和 OPN 水平明显降低, 而 BDNF、NT-3 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 并以治疗组改善的最为明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组脑血流灌注指标水平比较

治疗后, 两组脑血流灌注指标 PSV 和 TMV 明显升高, 而 RI 明显降低 ( $P < 0.05$ ), 并以治疗组改善最为明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组血液流变学指标水平比较

治疗后, 两组血清纤维蛋白原、D-二聚体及血浆比黏度水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 并以治疗组下降的最为明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	24	4	5	8	80.49
治疗	41	32	5	3	1	97.56*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组相关评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

Table 2 Comparisons on related scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 41$ )

组别	观察时间	NIHSS 评分	FMMS 评分	HPLP II 评分	AROM 评分	SS-QOL 评分	BBS 评分
对照	治疗前	18.63 ± 1.27	35.52 ± 1.42	87.46 ± 12.35	5.64 ± 0.51	61.73 ± 2.41	12.43 ± 3.31
	治疗后	9.86 ± 0.87*	43.21 ± 1.53*	101.35 ± 22.79*	13.07 ± 1.39*	73.84 ± 3.27*	41.28 ± 3.48*
治疗	治疗前	18.78 ± 1.34	35.48 ± 1.36	87.39 ± 12.25	5.57 ± 0.43	61.67 ± 2.35	12.38 ± 3.25
	治疗后	6.92 ± 0.75*▲	56.57 ± 1.74*▲	131.63 ± 24.56*▲	16.38 ± 1.61*▲	82.35 ± 3.43*▲	53.46 ± 3.75*▲

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 两组血清细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	BDNF/(ng·mL <sup>-1</sup> )	Hcy/(mmol·L <sup>-1</sup> )	OPN/(ng·mL <sup>-1</sup> )	NT-3/(μg·L <sup>-1</sup> )	SDF-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	41	治疗前	1.56 ± 0.23	26.74 ± 2.69	8.88 ± 1.17	3.15 ± 0.17	814.41 ± 28.49
		治疗后	3.01 ± 0.32*	18.32 ± 1.35*	6.36 ± 0.18*	4.27 ± 0.21*	567.49 ± 9.95*
治疗	41	治疗前	1.54 ± 0.21	26.59 ± 2.67	8.85 ± 1.19	3.13 ± 0.14	814.37 ± 28.45
		治疗后	3.98 ± 0.39*▲	12.47 ± 1.84*▲	4.04 ± 0.15*▲	6.12 ± 0.27*▲	416.28 ± 9.73*▲

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 两组脑血流灌注指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on cerebral blood flow perfusion index between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	PSV/(cm·s <sup>-1</sup> )	TMV/(cm·s <sup>-1</sup> )	RI
对照	41	治疗前	53.73±4.69	30.51±3.48	0.88±0.08
		治疗后	62.35±4.82*	39.82±3.54*	0.74±0.05*
治疗	41	治疗前	53.65±4.74	30.57±3.43	0.87±0.09
		治疗后	72.87±4.97*▲	48.76±3.68*▲	0.61±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 5 两组血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on hemorheology indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	纤维蛋白原/(g·L <sup>-1</sup> )	D-二聚体/(mg·L <sup>-1</sup> )	血浆比黏度/(mPa·s)
对照	41	治疗前	3.79±0.37	0.75±0.13	268.81±12.73
		治疗后	2.79±0.11*	0.51±0.07*	175.36±10.57*
治疗	41	治疗前	3.74±0.32	0.76±0.12	268.73±12.64
		治疗后	2.04±0.05*▲	0.31±0.02*▲	163.54±10.43*▲

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

急性脑梗死是由多种原因所致脑血管堵塞所致大脑缺血、缺氧而引起的一系列神经功能损伤,我国每年新发患者约 460 万人,每年以 8.7% 的速度上升,其中约 70% 为缺血性脑卒中,其病死率和致残率均较高<sup>[13]</sup>。随着医学的飞速发展,该病的病死率逐渐降低,但致残率明显上升。肢体功能恢复情况直接影响患者日常生活能力,因此如何改善急性脑梗死患者功能障碍,促进患者重返社会极为重要。

胞二磷胆碱钠片是核苷衍生物,通过降低脑血管阻力,促进脑血流增加,进而促进脑物质代谢,促进脑循环改善,还可增强脑干网状结构上行激活系统的机能,促进锥体系统机能增强,达到改善运动麻痹的效果<sup>[3]</sup>。复方地龙胶囊是由黄芪、地龙(鲜品)、牛膝、川芎制成的中成药,具有化痰通络、益气活血的功效,临床多用于缺血性中风中经络恢复期气虚血瘀证的治疗<sup>[4, 14]</sup>。因此,本研究对急性脑梗死恢复期患者采用复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠片治疗,取得满意效果。

SDF-1 能同趋化因子 C-X-C-基元受体 4 (CXCR4) 受体结合,进而增强神经干细胞趋向运动,促使其向受损组织迁移、归巢<sup>[15]</sup>。NT-3 为神经营养因子的一种,其高表达可刺激轴突生长<sup>[16]</sup>。Hcy 可通过促进炎症反应及自身氧化等引发内皮细胞损

伤,进而激活凝血系统,导致血小板聚集、凝血酶产生,促进动脉硬化<sup>[17]</sup>。OPN 是一种与炎症和动脉硬化有关的蛋白<sup>[18]</sup>。BDNF 是一种神经营养因子,其高表达可促进神经细胞生长及分化<sup>[19]</sup>。本研究中,治疗后,两组血清 SDF-1、NT-3、Hcy、OPN、BDNF 表达均改善,并以治疗组患者改善的最为明显 ( $P < 0.05$ )。说明,复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠片治疗急性脑梗死恢复期可有效改善机体细胞因子水平。此外,治疗后,治疗组临床有效率为 97.56%,显著高于对照组 (80.49%,  $P < 0.05$ )。治疗后,两组 NIHSS 评分、FMMS 评分、HPLP II 评分、AROM 评分、SS-QOL 评分、BBS 评分均改善,并以治疗组改善的最为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组脑血流灌注指标 PSV、TMV、RI 均改善,并以治疗组改善的最为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清纤维蛋白原、D-二聚体及血浆比黏度水平均降低,并以治疗组降低的最为明显 ( $P < 0.05$ )。说明,复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠片治疗急性脑梗死恢复期效果显著。

综上所述,复方地龙胶囊联合胞二磷胆碱钠片治疗急性脑梗死恢复期有效可促进神经功能恢复,提高患者运动、平衡功能及健康行为改善,有良好临床应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 孟文婷, 李东翔, 佟玲. 缺血性脑卒中的治疗研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10): 1114-1120.
- [2] 中医康复临床实践指南 缺血性脑卒中脑梗死制定工作组, 章薇, 娄必丹, 等. 中医康复临床实践指南 缺血性脑卒中(脑梗死) [J]. 康复学报, 2021, 31(6): 437-447.
- [3] 廖忠正, 龙登毅, 贝箐, 等. 胞二磷胆碱联合尼麦角林治疗急性脑梗死临床评价 [J]. 中国药业, 2020, 29(18): 49-51.
- [4] 杨树芳, 周京辉, 陈光, 等. 复方地龙胶囊治疗缺血性中风恢复期临床疗效及不良反应观察 [J]. 海峡药学, 2020, 32(11): 172-173.
- [5] 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, 彭斌, 等. 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.
- [6] 张通. 中国脑卒中康复治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] 王扬, 赵宏, 刘志顺, 等. 基于中风痉挛性瘫痪患者报告的临床结局评价量表的信度、效度及反应度 [J]. 中国全科医学, 2009, 12(13): 1168-1170.
- [8] 缪鸿石. 康复医学理论与实践 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 336.
- [9] 曹文君, 郭颖, 平卫伟, 等. HPLP-II 健康促进生活方式量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(3): 286-289.
- [10] Constant C R, Murley A H. A clinical method of functional assessment of the shoulder [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1987(214): 160-164.
- [11] Hsueh I P, Jeng J S, Lee Y, *et al*. Construct validity of the stroke-specific quality of life questionnaire in ischemic stroke patients [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(7): 1113-1118.
- [12] 金冬梅, 燕铁斌, 曾海辉. Berg 平衡量表的效度和信度研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2003, 18(1): 25-27.
- [13] 梁菊萍, 杨旻, 董继存. 急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(12): 2484-2487.
- [14] 徐玉玲, 伍月, 李鹏程, 等. 基于酶活性的复方地龙胶囊质量标准再评价研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1340-1343.
- [15] 陈霏, 王碧. 血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者侧支循环建立的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 82-85.
- [16] 方琪, 董万利, 徐嵩, 等. 脑梗死患者外周血淋巴细胞神经营养因子及受体 mRNA 和相关蛋白质产物的表达 [J]. 江苏医药, 2006, 32(12): 1101-1102.
- [17] 陈柯霖, 王艺, 刘竞争, 等. Hcy、CRP、sdLDL-C 及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2190-2193.
- [18] 张颖. 急性脑梗死患者急性期血清 OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和预后的关系 [J]. 广东医学, 2017, 38(9): 1386-1389.
- [19] 欧春影, 李传玲, 安晓雷, 等. 急性脑梗死患者血清 BDNF、IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量与血管性认知障碍关系的临床分析 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2019, 9(3): 163-167.

[责任编辑 金玉洁]