

• 临床研究 •

蛭蛇通络胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

吕强¹, 李郭茜², 肖树强³, 王胜⁴, 魏卿³

1. 定州市人民医院 神经内科, 河北 保定 073000
2. 定州市人民医院 康复医学科, 河北 保定 073000
3. 定州市人民医院 中医科, 河北 保定 073000
4. 定州市人民医院 病理科, 河北 保定 073000

摘要: **目的** 探讨蛭蛇通络联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 11 月—2022 年 6 月在定州市人民医院住院的 120 例急性脑梗死患者, 随机分为对照组 (60 例) 和治疗组 (60 例)。对照组患者静脉滴注注射用阿替普酶, 0.9 mg/kg, 最大剂量不超过 90 mg, 其中 10% 于 1 min 内静脉推注完毕, 余药在 1 h 内静脉泵注。在对照组的基础上, 治疗组口服蛭蛇通络胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组用药 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 日常自理能力评估量表 (Barthel) 指数和卒中量表 (NIHSS) 评分, 血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、白细胞介素-6 (IL-6) 和同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率为 98.33%, 明显高于对照组 (81.67%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床症状缓解时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 Barthel 指数评分明显升高, 而 NIHSS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 Barthel 指数和 NIHSS 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-6、NSE、TNF- α 、Hcy 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应总发生率为 6.67%, 明显低于对照组发生率 (15.00%, $P < 0.05$)。**结论** 阿替普酶联合蛭蛇通络胶囊治疗效果确切, 可缓解急性脑梗死症状, 患者神经功能损伤程度改善明显, 患者自理能力增强, 并能降低机体炎症因子。

关键词: 蛭蛇通络胶囊; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 静脉溶栓; 日常自理能力评估量表; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1378-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.012

Clinical study on Zhishe Tongluo Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

LÜ Qiang¹, LI Guo-qian², XIAO Shu-qiang³, WANG Sheng⁴, WEI Qing³

1. Department of Internal Medicine-Neurology, Dingzhou People's Hospital, Baoding 073000, China
2. Department of Rehabilitation Medicine, Dingzhou People's Hospital, Baoding 073000, China
3. Department of Traditional Chinese Medicine, Dingzhou People's Hospital, Baoding 073000, China
4. Department of Pathology, Dingzhou People's Hospital, Baoding 073000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zhishe Tongluo Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (120 cases) with acute cerebral infarction in Dingzhou People's Hospital from November 2019 to June 2022 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (60 cases) group. Patients in the control group was iv administered with Alteplase for injection, 0.9 mg/kg, the maximum dose was no more than 90 mg, 10% of which was injected intravenously within 1 min, and the remaining drugs were pumped within 1 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhishe Tongluo Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the relief time of symptom, the scores of Barthel index and NIHSS,

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 河北省中医药管理局科研项目 (2019358)

作者简介: 吕强, 副主任医师, 研究方向为神经内科。E-mail: 764430047@qq.com

levels of inflammatory factors IL-6, NSE, TNF- α , and Hcy, adverse reactions in two groups before and after treatment were compared.

Results After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.33%, which was significantly higher than that of the control group (81.67%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of clinical symptoms in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Barthel index score in the two groups were significantly increased, while the NIHSS score were significantly decreased ($P < 0.05$), and the Barthel index and NIHSS score in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factors IL-6, NSE, TNF- α and Hcy in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the level in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.67%, which was significantly lower than that in the control group (15.00%, $P < 0.05$). **Conclusion** Alteplase combined with Zhishe Tongluo Capsules has a definite therapeutic effect, which can effectively relieve the symptoms of acute cerebral infarction, improve the degree of neurological injury, enhance the self-care ability and reduce the reaction of inflammatory factors.

Key words: Zhishe Tongluo Capsules; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; Barthel; NSE

脑梗死是脑血管病中常见病、多发病,其急性脑梗死在脑梗死的发生率中占比约 80%,该病发病率、致残率呈现逐年升高的趋势^[1]。该病的发生多与高脂血症、心脏病、高血压病、高血糖、肥胖和免疫力减低等因素有关^[2]。急性脑梗死主要因机体局部的动脉粥样硬化有血栓,引起血管腔急性闭塞,造成脑部组织诱发缺氧、缺血状态,严重发生坏死^[3]。传统中医学认为该病属于“中风”范畴,外邪之气(风、火、痰、瘀、虚)是其致病原因^[4]。该病核心在于气血乱,瘀血阻滞,血脉不畅,气血循行受阻,气血逆乱于脑及脉络^[5]。蛭蛇通络具有益气活血、熄风通络的功效,可以增加脑组织的血液流量供养,促进脑功能的有效恢复^[6]。阿替普酶为纤溶酶原激活剂,可通过与纤维蛋白结合,促进纤溶酶激活,从而达到溶栓的作用^[7]。本研究探讨采用蛭蛇通络胶囊与阿替普酶静脉溶栓联合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

选取 2019 年 11 月—2022 年 6 月在定州市人民医院住院治疗的 120 例急性脑梗死患者为研究对象,其中男 63 例,女 57 例;年龄 51~73 岁,平均年龄(62.03 \pm 1.54)岁;病程 1.9~6.4 h,平均病程(4.59 \pm 0.73) h;合并症:高血压 55 例,糖尿病 46 例,冠心病 19 例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者均符合急性脑梗死的诊断标准^[8];(2)CT 扫描未见颅内出血;(3)患者本人签订知情同意书。

排除标准:(1)合并心、肝、肾等脏器严重疾病者;(2)有药物过敏史;(3)存在凝血功能障碍;

(4)患有血液性疾病者;(5)患有精神性疾病。

1.3 药物

注射用阿替普酶由 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产,规格 50 mg/瓶,产品批号 201909013、202205007。蛭蛇通络胶囊由陕西健民制药有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 201905026、202201021。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分对照组(60 例)和治疗组(60 例),其中对照组患者男 32 例,女 28 例;年龄 51~71 岁,平均年龄(63.15 \pm 1.53)岁;病程 1.9~6 h,平均病程(4.61 \pm 0.72) h;合并症:高血压 28 例,糖尿病 22 例,冠心病 10 例。治疗组患者男 31 例,女 29 例;年龄 53~73 岁,平均年龄(63.09 \pm 1.55)岁;病程 2.0~6.4 h,平均病程(4.57 \pm 0.76) h;合并症:高血压 27 例,糖尿病 24 例,冠心病 9 例。两组患者年龄、性别、病程比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用阿替普酶,0.9 mg/kg,最大剂量不超过 90 mg,其中 10%于 1 min 内静脉推注完毕,余药在 1 h 内静脉泵注。在对照组的基础上,治疗组口服蛭蛇通络胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组用药 14 d 后观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:患者症状基本消失,生活能力恢复正常状态,神经功能评分降低 75%;有效:生活能力恢复趋向正常状态,神经功能评分降低 30%;无效:生活能力状态差,神经功能评分降低<30%。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状改善时间 治疗期间告知患者观察出现

疼痛、肿胀、压痛、皮下瘀斑等症状改善情况，同时记录相应改善时间进行分析。

1.6.2 神经功能损伤评价 评估治疗前后患者神经功能损伤，采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) [10] 进行评价，包括肢体共济失调、意识水平、上下肢运动、感觉与语言障碍、忽视与凝视、面瘫、视野等共 11 个项目，总分 0~42 分，总评分越高表示神经功能损伤程度越严重。

1.6.3 生活能力评价 所有患者均进行生活活动功能状态测量，采用日常自理能力评估量表 (Barthel 指数) [11] 评估，内容有洗澡、吃饭、穿衣、行走、如厕、大便、小便等 10 个项目，最高评分值为 99 分，总分越低表示生活自理能力越差。

1.6.4 血清因子测定 患者清晨空腹采集肘部静脉血 5 mL，留存试管中，3 000 r/min，10 min 分离血清，采用酶联免疫 (ELISA) 吸附法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、白细胞介素-6 (IL-6)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平，按照试剂盒标准执行。

1.7 不良反应

治疗期间，记录患者因药物发生不良反应情况。

1.8 统计学分析

数据采用 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，治疗组患者总有效率 (98.33%) 明显高于对照组 (81.67%, $P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组临床症状中眩晕、耳鸣、头痛、肢体麻木缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 Barthel 指数评分和 NIHSS 评分比较

治疗后，两组患者的 Barthel 指数评分明显高于治疗前，而 NIHSS 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$)；且治疗组 Barthel 指数和 NIHSS 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后，两组患者血清炎症因子 IL-6、NSE、TNF- α 、Hcy 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$)；且治疗组 IL-6、NSE、TNF- α 、Hcy 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

治疗后，治疗组不良反应总发生率为 6.67%，明显低于对照组 (15.00%, $P < 0.05$)，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	60	31	18	11	81.67
治疗	60	49	10	1	98.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	眩晕缓解时间/d	耳鸣缓解时间/d	头痛缓解时间/d	肢体麻木缓解时间/d
对照	60	11.60 \pm 1.26	11.73 \pm 1.12	10.83 \pm 1.34	12.63 \pm 1.29
治疗	60	9.26 \pm 1.31*	8.29 \pm 0.83*	7.48 \pm 0.72*	10.26 \pm 1.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	Barthel 指数评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	42.76 \pm 10.13	68.29 \pm 11.54*	23.38 \pm 6.47	18.72 \pm 4.36*
治疗	60	42.83 \pm 10.21	85.45 \pm 13.17* [▲]	23.42 \pm 6.38	10.35 \pm 3.19* [▲]

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 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	NSE/(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	46.72±6.53	39.28±4.43	47.48±6.38	27.19±5.23
		治疗后	33.29±4.62*	28.73±3.16*	38.29±5.32*	19.47±4.56*
治疗	60	治疗前	46.81±6.61	39.32±4.36	47.52±6.24	27.27±5.31
		治疗后	25.40±3.47*▲	19.25±2.27*▲	26.35±3.19*▲	14.36±2.45*▲

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头痛/例	心慌/例	胸闷/例	总发生率/%
对照	60	3	2	3	1	15.00
治疗	60	1	1	2	0	6.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性脑梗死多以动脉粥样硬化为生理基础,导致血小板不断的聚集及释放形成血栓,管腔不断的变窄^[12]。在此基础上该病常出现缺血性改变,如炎症因子(IL-6、NSE、TNF-α、Hcy)的大量浸润^[13]。该病需要早发现、早诊断、早治疗原则,改善预后,挽救患者生命,降低因疾病对患者生命安全造成威胁^[14]。有研究证实,炎症反应参与动脉粥样硬化的形成有关,因脑缺血缺氧情况下,可导致炎症因子的浸润,造成神经功能的损伤^[15]。中医学认为该病属于“中风”等范畴,病机为脏腑阴阳的失和,气血逆乱,直冲犯脑,形成脑脉闭阻^[16]。又因风邪乘虚直中,留滞经脉,脉络瘀阻,筋脉肌肉失养,瘀血贯穿本病的始终^[17]。蛭蛇通络胶囊由黄芪、人参、天麻、丹参、红花、葛根、川芎、石菖蒲、郁金、水蛭、冰片、乌梢蛇 12 味中药材组成,诸药合用能使部分凝血酶失去凝血功能,减弱血小板聚集和血栓形成,从而减轻脑神经功能损伤^[18-19]。阿替普酶是静脉溶栓药物,使纤溶酶原转化为纤溶酶,并能有效恢复脑组织缺血区的情况^[20]。

本研究结果显示,治疗组临床症状中眩晕、头痛、耳鸣、肢体麻木等症状缓解时间均低于对照组。说明蛭蛇通络胶囊与阿替普酶一同治疗,可以最大的控制脑梗死症状,纠正脑组织血液供应不足状态,使损伤部位组织得以有效改善,使患者机能迅速恢复。本研究结果显示,治疗组治疗后的 Barthel 指数

评分高于对照组,NIHSS 评分低于对照组;治疗组治疗后的 IL-6、NSE、TNF-α、Hcy 水平均低于对照组。说明中西药物蛭蛇通络胶囊与阿替普酶联合治疗,能有效对缺血半暗带受损区域的改善,缩小梗死的面积,减少体内炎症因子刺激,可明显提高神经受损的治疗效果。其 IL-6 在脑组织缺血坏死的过程中,大量炎症细胞浸润和激活,同时分泌 IL-6 含量增加加重病情。NSE 在当神经元损伤或坏死后使其水平升高,可作为神经元损伤或坏死的客观性指标^[21]。TNF-α 是多种生物活性细胞因子,水平升高可直接使血脑屏障破坏,活化血管内皮细胞促炎症加重。Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物,水平升高与纤溶、凝血等系统密切相关^[22-23]。

综上所述,阿替普酶与蛭蛇通络胶囊治疗效果确切,可缓解急性脑梗死症状,患者神经功能损伤程度改善明显,患者自理能力增强,并能降低机体炎症因子反应,且安全有效,值得借鉴与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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(8):825-829.
- [2] 马寿民.急性脑梗死的治疗进展[J].中国现代医生,2010,48(8):14-15.
- [3] 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.
- [4] 师桂萍,潘登,贺雪琴.溶栓结合中医治疗急性脑梗死

- 疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(7): 694.
- [5] 黄霞. 中医治疗急性脑梗死患者 42 例的临床观察 [J]. 光明中医, 2017, 32(17): 2515-2516.
- [6] 王永刚, 李彩虹, 于远望, 等. 蛭蛇通络胶囊联合西药治疗缺血性脑卒中恢复期 78 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(19): 418-420.
- [7] 王爱明, 王佼佼, 张凤佳, 等. 急性脑梗死早期征象与阿替普酶静脉溶栓疗效相关性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(10): 1041-1046.
- [8] 李刚, 鲍欢, 郝俊杰, 等. 急性缺血性卒中患者的早期诊疗指南: 美国心脏协会/美国卒中协会为医疗保健专业人员制定的指南 (第七部分) [J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(11): 911-920.
- [9] 艾伟真, 黄邦锋, 胡伟. 实用临床心脑血管病学 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2014: 649-656.
- [10] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 455.
- [11] 吴炜, 倪波业, 施加加. 扩展 Barthel 指数在脑卒中患者中的信度与效度 [J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(3): 261-268.
- [12] 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.
- [13] 曹红元, 刘雨辉, 李惠允, 等. 急性脑梗死后炎症因子的动态变化及其与神经功能的相关性研究 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(3): 431-433.
- [14] 楼敏, 黄鉴政. 急性脑梗死溶栓治疗病例选择的研究新进展 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2001, 28(2): 65-67.
- [15] 顾卫, 谭峰, 吴海科, 等. 急性脑梗死辨证分型与细胞因子的关系 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 302-304.
- [16] 李宇, 谭文澜, 王珊, 等. 中医药联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 13(9): 806-809.
- [17] 李辉. 急性脑梗死的中医证治 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 998-999.
- [18] 何德深. 蛭蛇通络胶囊治疗脑梗死的临床观察分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(14): 273-275.
- [19] 王志恒, 王晓梅, 潘婕, 等. 蛭蛇通络胶囊治疗中风 (气虚血瘀证) 的成本效用分析 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4649-4657.
- [20] 何德深. 蛭蛇通络胶囊治疗脑梗死的临床观察分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(14): 273-275.
- [21] 王自然, 郑梅, 赵广建, 等. 阿替普酶注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(5): 708-711.
- [22] 叶飞, 罗建勤, 陈建, 等. 血清 NSE、IL-6 和 IL-8 水平与急性脑梗死的关系 [J]. 浙江实用医学, 2012, 17(3): 297-299.
- [23] 贾二娟. 血清 Hcy、hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平与急性脑梗死严重程度的关系 [J]. 实验与检验医学, 2017, 35(3): 382-384.

[责任编辑 金玉洁]