

华佗再造丸联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究

林兆信, 王景, 黄优, 李华坚, 高唯一, 张羽康, 陈海云*

三亚中心医院(海南省第三人民医院) 神经内科, 海南 三亚 572000

摘要: **目的** 探讨华佗再造丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 11 月—2022 年 12 月三亚中心医院收治的 100 例急性脑梗死患者, 按照随机数字表法将患者分为对照组(50 例)和治疗组(50 例)。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片, 1 片/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服华佗再造丸, 4 g/次, 2 次/d。两组均用药 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 神经损伤脑卒中(NIHSS)评分, 血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.00%, 明显高于对照组(86.00%, $P < 0.05$)。治疗组头痛、眩晕、肢体麻木、耳鸣改善时间均明显短于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组神经功能损伤程度 NIHSS 评分明显下降($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清炎症因子 VEGF-A 明显升高, 而 IL-6、TNF- α 和 Hcy 水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗组上述血清炎症因子水平均明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 华佗再造丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死效果确切, 能有效恢复神经功能损伤, 明显改善症状, 有效降低炎症反应, 对预后改善有利。

关键词: 华佗再造丸; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性脑梗死; 神经损伤脑卒中; 血管内皮生长因子-A; 同型半胱氨酸

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1660-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.016

Clinical study on Huatuo Zaizao Pills combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction

LIN Zhaoxin, WANG Jing, HUANG You, LI Hua-jian, GAO Wei-yi, ZHANG Yu-kang, CHEN Hai-yun

Department of Neurology, Sanya Central Hospital (Hainan Third People's Hospital), Sanya 572000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Huatuo Zaizao Pills combined with Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (100 cases) with acute cerebral infarction in Sanya Central Hospital from November 2020 to December 2022 were divided into control group (50 cases) and treatment group (50 cases) according to random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huatuo Zaizai Pills on the basis of the control group, 4 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the relief time of symptom, NIHSS scores, and the levels of serum inflammatory factors VEGF-A, IL-6, TNF- α , and Hcy in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 94.00%, which was significantly higher than that of the control group (86.00%, $P < 0.05$). The improvement time of headache, dizziness, numbness, tinnitus in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of neurological injury in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the NIHSS score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factors VEGF-A were significantly increased, while the levels of IL-6, TNF- α , and Hcy were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of serum inflammatory factors in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huatuo Zaizao Pills combined with Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets in treatment of acute cerebral infarction has a definite therapeutic effect, which can effectively recover the injury of nerve function, significantly improve the symptoms, effectively reduce the inflammatory reaction, and is beneficial to the prognosis.

Key words: Huatuo Zaizai Pills; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute cerebral infarction; NIHSS; VEGF-A; Hcy

收稿日期: 2023-02-24

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(21A200152)

作者简介: 林兆信, 主治医师, 研究方向为神经病学。E-mail: 512568658@qq.com

*通信作者: 陈海云, 副主任医师, 研究方向为脑血管病的介入诊疗、神经重症和神经系统脱髓鞘疾病。E-mail: 398596126@qq.com

急性脑梗死是缺血性脑血管病，主要是因脑部血液循环障碍，引起局部脑组织神经功能缺损的脑血管疾病^[1]。该病是常见的内科疾病，由于脑组织血流受到影响中断，大脑供血不足，导致脑组织坏死和神经损伤^[2]，具有难治愈、易复发、病程较长、高致死率、高患病率以及高生命负担的特点^[3]。中医学认为该病属“中风”的范畴，其主要病机多以外风侵袭、阴阳失调、气虚血瘀为主^[4]。又因患病者年老体虚、劳倦过度致气血亏虚，气虚则血行不畅；阴血虚则不能制约亢盛的阳气，阳气上冲，扰动于头而发病^[5]。华佗再造丸有化痰通络、活血化瘀、行气止痛的功效，可改善脑神经损伤程度，并能缓解动脉硬化状态，促使病情好转^[6]。氯吡格雷属腺苷二磷酸受体拮抗剂，可阻断血小板活化及聚集，从而抑制疾病进程^[7]。因此，本研究采用华佗再造丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死，并考察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 11 月—2022 年 12 月三亚中心医院收治的 100 例急性脑梗死患者为研究对象，其中男性 59 例，女性 41 例；年龄 39~78 岁，平均年龄 (58.52±1.61) 岁；病程 6~48 h，平均病程 (27.43±1.67) h；合并基础疾病：高血压 56 例，糖尿病 29 例，冠心病 15 例；体质指数 (BMI) 为 (23.46±1.54) kg/m²。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：(1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018 年)》^[8] 诊断标准；(2) 经头颅 CT/MRI 确诊；(3) 患者家属签订知情同意书。

排除标准：(1) 有肝肾功能不全、心肺功能衰竭及严重的代谢性疾病；(2) 药物过敏史；(3) 既往长期服用抗胆碱能药物及阿片类药物史；(4) 患有免疫性疾病者；(5) 恶性肿瘤及精神性疾病。

1.3 药物

硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产，规格 75 mg/片，产品批号 202010003、202211027。华佗再造丸由广州白云山中一药业有限公司生产，规格 80 g/瓶，产品批号 202011016、202209029。

1.4 分组及治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组(50 例)和治疗组(50 例)，其中对照组患者男 30 例，女 20

例；年龄 39~76 岁，平均年龄 (57.94±1.65) 岁；病程 6~45 h，平均病程 (26.59±1.62) h；合并基础疾病：高血压 29 例，糖尿病 15 例，冠心病 6 例；BMI 为 (23.52±1.49) kg/m²。治疗组患者男性 29 例，女性 21 例；年龄 40~78 岁，平均年龄 (58.36±1.68) 岁；病程 8~48 h，平均病程 (27.18±1.64) h；合并基础疾病：高血压 27 例，糖尿病 14 例，冠心病 9 例；BMI 为 (23.64±1.41) kg/m²。两组患者年龄、性别、病程、慢性疾病史、BMI 相比差异具有统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片，1 片/次，1 次/d。在对照组的基础上，治疗组口服华佗再造丸，4 g/次，2 次/d。两组均用药 14 d 观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效：患者症状及生命体征基本恢复，NIHSS 评分减少 >90%，可自理生活；有效：患者症状有所好转，45%≤NIHSS 评分减少 <90%；无效：无症状改善，有病患者逐渐加重状态。

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，观察患者出现的头痛、眩晕、肢体麻木、耳鸣等临床症状改善情况，同时记录相应改善时间，并将数据进行分析。

1.6.1 神经功能缺损程度 脑梗死患者脑神经损伤程度，采用美国国立卫生研究院卒中 (NIHSS) 评分量表评估，其内容 11 个项目 (包括上运动功能、下肢运动功能、肢体协调力、感觉功能、面部肌肉力量、眼动、意识、视野范围、发音、语言能力、感觉忽视)，总评分为 42 分，评分值数越高表示脑神经缺损越加重^[10]。

1.6.3 血清炎症因子 脑梗死患者入院次日晨起，采集空腹静脉血 5 mL，采用离心机离心 (3 000 r/min) 15 min，取上层血清，置 -70 °C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮生长因子-A (VEGF-A)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平，按照试剂盒说明操作。

1.7 不良反应观察

治疗期间，对比分析两组患者服用药物所引发的不良反应情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理，计数资料以百分比表示，用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较使用独立样本 *t* 检验。

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为 94.00%, 明显高于对照组有效率 (86.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者头痛、眩晕、肢体麻木、

耳鸣改善时间均显著短于对照组患者 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组神经功能损伤程度 NIHSS 评分明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组的 NIHSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	50	31	12	7	86.00
治疗	50	39	8	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	头痛改善时间/d	眩晕改善时间/d	肢体麻木改善时间/d	耳鸣改善时间/d
对照	50	10.48 ± 1.76	11.37 ± 1.51	12.14 ± 1.16	9.78 ± 1.94
治疗	50	8.96 ± 1.58*	9.42 ± 1.49*	11.35 ± 1.29*	7.50 ± 1.43*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	24.72 ± 23.64	18.21 ± 18.29*
治疗	50	24.90 ± 24.29	10.70 ± 17.43* [▲]

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

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组血清炎症因子 VEGF-A 明显升高, 而 IL-6、TNF- α 和 Hcy 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 VEGF-A 水平均高于对照组, IL-6、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, 治疗组不良反应发生率 8.00%, 对照组不良反应发生率 10.00%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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)	VEGF-A/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	Hcy/(mmol·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	62.34 ± 8.15	126.41 ± 10.26	48.60 ± 6.11	15.46 ± 3.77
		治疗后	50.26 ± 6.09*	141.59 ± 13.47*	35.19 ± 4.28*	13.94 ± 2.82*
治疗	50	治疗前	62.41 ± 8.23	126.32 ± 10.35	48.72 ± 6.20	15.51 ± 3.68
		治疗后	29.17 ± 4.22* [▲]	159.12 ± 14.73* [▲]	27.16 ± 2.76* [▲]	10.38 ± 1.75* [▲]

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	腹痛/例	消化不良/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	1	1	2	1	10.00
治疗	50	1	1	1	1	8.00

3 讨论

急性脑梗死是由机体动脉产生粥样硬化,致使血管腔发生狭窄或闭塞,导致脑部供血异常,引起局灶性脑供血不足而发病^[11]。在脑梗死急性期发生后,炎症因子的表达明显增长,其炎症介导产生的炎症反应,会促进动脉粥样硬化的形成和发展^[12]。进而促使已发生粥样硬化的动脉中的斑块变得更加脆弱,极易形成新的缺血灶,对神经系统造成更进一步的损伤^[13]。研究证实,在脑梗死急性期,炎症因子大量产生并释放,引起脑组织的炎症反应,进而导致神经元死亡,并加剧大脑缺血缺氧,加重损伤程度^[14]。中医学对该病归“中风”“偏风”等范畴,认为风、火、痰、瘀、虚为主要病理因素^[15]。其基本病机为患者平素肝肾不足,日渐气血衰少,气虚无力,则不能推动血行,血行不畅,故形成血瘀^[16]。加之现代人生活水平的提高,嗜食肥甘厚味,而导致脾阳受损,痰湿内生,气血津液不畅而造成瘀血,痰随逆气流行至周身,致使经络闭塞,上犯于脑络,最终发展为中风病^[17]。华佗再造丸由川芎、吴茱萸、冰片、马钱子粉共4味中药组成,诸药合用能够减少脑损害,并能促进脑出血后血肿病灶的清除与修复,加快恢复机体神经功能^[18]。硫酸氢氯吡格雷片能发挥抗血小板活性作用,抑制血小板的黏附与聚集,从而改善脑部缺血缺氧状态,使患者生活质量提高^[19]。

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后的头痛、眩晕、肢体麻木、耳鸣等症状改善时间较低。说明华佗再造丸与硫酸氢氯吡格雷片一同治疗,可使临床相关症状改善有效,从而促使整体机能较好恢复。本研究结果显示,与对照组对比,治疗后治疗组NIHSS评分、IL-6、TNF- α 、Hcy水平均较低,VEGF-A水平较高。说明中西两种药物华佗再造丸与硫酸氢氯吡格雷片协同治疗,能促进脑神经功能缺损程度好转,并可调节机体炎症反应表达降低,从而达到改善脑部血流量的目的。其中IL-6具有细胞因子免疫调节功能,水平升高可介导炎症和胶质增生,促进脑损伤加重。TNF- α 是多态类细胞因子,水平分泌失调过多,可直接使血脑屏障受损,加重脑组织损伤程度^[20]。Hcy是蛋氨酸代谢产物,水平升高可使脑血管通透性异常,易造成血管壁内物质沉积,加重血栓形成危险。VEGF-A是内皮细胞特异性分裂原,水平降低可使血管新生能力下降,小血管通透性也随之减弱,进而造成脑组织缺血、

脑神经功能异常^[21]。

综上所述,华佗再造丸联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性脑梗死效果肯定,有效恢复神经功能损伤,症状改善明显,有效降低炎症反应,对预后改善有利,且安全有效,值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王杰,陈璟,熊小憶,等.影响急性脑梗死短期预后因素的临床研究[J].重庆医学,2014,43(9):1075-1077.
- [2] 董艳玲,王荣桂,李瑶宣,等.影响急性脑梗死患者治疗效果的相关因素分析[J].临床神经病学杂志,2013,26(3):177-179.
- [3] 王国庆,荣阳,荣根满.急性脑梗死的临床治疗分析与进展性研究[J].中国医药指南,2020,18(9):180-181.
- [4] 丁毅,邢峰丽.中医治疗急性脑梗死的研究进展[J].中国中医急症,2021,30(6):1121-1124.
- [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):462-465.
- [6] 吕艳,汪丽鞞,黄澄,等.华佗再造丸对急性脑梗死患者动脉溶栓术后凝血功能和血管内皮功能的影响[J].中国药业,2019,28(23):63-65.
- [7] 宋增平.硫酸氢氯吡格雷片治疗老年急性脑梗死的效果[J].临床合理用药杂志,2021,14(5):65-66.
- [8] 彭斌,刘鸣,崔丽英.与时俱进的新指南:《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [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,2014:603-612.
- [10] 王大力,彭延波,邢磊,等.NIHSS评分在急性脑梗死患者中的应用与回归方程的建立[J].华北煤炭医学院学报,2007,9(3):297-298.
- [11] 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.
- [12] Cui B, Yang D D, Zheng W M, et al. Plaque enhancement in multi-cerebrovascular beds associates with acute cerebral infarction[J]. Acta Radiol, 2021, 62(1): 102-112.
- [13] 王艳,安雅臣,赵晓晶,等.炎症标记物对急性脑梗死患者早期预后的影响[J].中华老年医学杂志,2015(1):44-46.
- [14] 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):51-54.
- [15] 孙志慧,吴明华.中医辨证治疗急性脑梗死临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(4):425-426.
- [16] 林乐堃,王齐兰.中医综合疗法治疗急性脑梗死疗效

- 观察 [J]. 河北中医, 2005, 27(6): 410-412.
- [17] 刘海英, 张伦忠. 中医药治疗痰血瘀阻型急性脑梗死研究进展 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(1): 640-643.
- [18] 杨宁, 宁厚旭. 华佗再造丸辅助治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 山东医药, 2016, 56(27): 57-59.
- [19] 冉志军, 张显军, 杨黎侠. 氯吡格雷联合前列地尔用于急性脑梗死治疗的疗效观察 [J]. 贵州医药, 2019, 43(12): 561-563.
- [20] 任彩霞, 冯丙东, 余永平. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 测定及其临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(11): 1501-1502.
- [21] 孙成铭. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸、基质金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子水平变化及意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(6): 362-365.

[责任编辑 金玉洁]