

· 临床研究 ·

利脑心片联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死的临床研究

李巧英¹, 李胜刚², 庞海英³, 谢红志^{4*}

1. 北京市大兴区中西医结合医院 急诊内科, 北京 100163

2. 北京市大兴区西红门医院 康复治疗中心, 北京 100162

3. 北京市大兴区中西医结合医院 神经内科, 北京 100163

4. 北京市大兴区中西医结合医院 康复治疗中心, 北京 100163

摘要: **目的** 探讨利脑心片联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2022年1月北京市大兴区中西医结合医院急诊内科收治的200例急性脑梗死患者,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各100例。对照组患者静脉滴注胞磷胆碱钠注射液,0.5 g/次,加入5%葡萄糖注射液200 mL中滴注,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服利脑心片,3片/次,3次/d。两组均用药14 d。观察两组的临床疗效,比较两组症状缓解时间,比较两组治疗前后社会活动功能量表(FAQ)评分、美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分、白细胞介素-17(IL-17)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平的变化情况。**结果** 治疗后,治疗组患者总有效率是98.0%,显著高于对照组的89.0% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组头晕、肢体活动障碍、肢体感觉异常、记忆力下降等症状改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组FAQ评分、NIHSS评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组FAQ评分、NIHSS评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组IL-17、HIF-1 α 、MMP-9水平均较治疗前显著降低,BDNF水平显著升高 ($P < 0.05$);治疗后治疗组IL-17、HIF-1 α 、MMP-9水平低于对照组,而BDNF水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 利脑心片联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死疗效确切,可有效改善患者日常活动能力,并能降低神经损伤程度,减弱局部炎症反应,值得临床借鉴应用。

关键词: 利脑心片; 胞磷胆碱钠注射液; 急性脑梗死; 美国国立卫生院脑卒中量表评分; 白细胞介素-17; 缺氧诱导因子-1 α ; 基质金属蛋白酶-9; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)09-2207-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.012

Clinical study of Linaoxin Tablets combined with citicoline sodium in treatment of acute cerebral infarction

LI Qiao-ying¹, LI Sheng-gang², PANG Hai-ying³, XIE Hong-zhi⁴

1. Department of Emergency, Beijing Daxing District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100163, China

2. Rehabilitation Center, Xihongmen Hospital of Daxing District in Beijing, Beijing 100162, China

3. Department of Neurology, Beijing Daxing District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100163, China

4. Rehabilitation Center, Beijing Daxing District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100163, China

收稿日期: 2023-03-27

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2022-2-7121)

作者简介: 李巧英, 主治医师, 研究方向是中西医结合急诊急救。E-mail: Lqy960366@163.com

*通信作者: 谢红志, 主管治疗师, 研究方向是神经病损中西医结合康复治疗。E-mail: 407079398@qq.com

Abstract: Objective To explore the clinical study of Linaoxin Tablets combined with citicoline sodium in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 200 patients with acute cerebral infarction admitted to Department of Emergency of Beijing Daxing District Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine from January 2018 to January 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 100 patients in each group. Patients in the control group were iv administered with Citicoline Sodium Injection, 0.5g/time, added into 5% glucose injection 200 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Linaoxin Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptom relief time of the two groups was compared. The Social Activity Function Scale (FAQ) scores, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, interleukin-17 (IL-17), hypoxia-inducing-factor-1 α (HIF-1 α), serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 98.0%, which was significantly higher than 89.0% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of dizziness, limb movement disorder, limb paresthesia, memory decline and other symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, FAQ scores and NIHSS scores in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, FAQ scores and NIHSS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17, HIF-1 α and MMP-9 in two groups were significantly decreased compared with before treatment, and the level of BDNF was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17, HIF-1 α and MMP-9 in the treatment group were lower than those in the control group, but the levels of BDNF were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Linaoxin Tablets combined with citicoline sodium has a definite therapeutic effect in treatment of acute cerebral infarction, and can effectively improve daily activity ability, reduce the degree of cranial nerve injury, and weaken local inflammatory response, which is worthy of clinical application.

Key words: Linaoxin Tablets; Citicoline Sodium Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; IL-17; HIF-1 α ; MMP-9; BDNF

脑梗死是临床最常见的脑血管疾病,指脑部的血流供应出现障碍引起脑组织软化、坏死,进而产生相应神经功能障碍的临床综合征,主要以运动和感觉症状为主^[1]。随着现代人饮食结构发生重大变化,过食肥腻,生冷甜腻之品,以高糖、高脂、高盐为主^[2],营养物质的过量摄入,导致脾胃负担过重,日积月累,运化不及,食积湿滞,脑梗死发病率也随之呈逐年上升的趋势^[3]。祖国传统中医学中无脑梗死病名,其归为“中风”范畴,病位在脑部,与心、肝、脾有关^[4]。由于阴阳失调,气血逆乱,脑络受阻所致络脉空虚,痰浊瘀血邪气内伏,又遇诱因引动伏邪而发病,络脉空虚与伏邪均是发病的根本^[5]。利脑心片具有活血祛瘀、行气化痰、通络止痛的功效,可改善脑部缺氧缺血状态,并对机体脏腑气机、瘀血阻滞起到调整作用^[6]。胞磷胆碱钠是神经保护剂,能改善脑部微循环,加速脑组织供给代谢,使脑神经功能得到有效恢复^[7]。为此,本研究采用利脑心片联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月—2022 年 1 月北京市大兴区

中西医结合医院急诊内科收治的 200 例急性脑梗死患者,其中男性 102 例,女性 98 例;年龄为 48~79 岁,平均年龄为(63.50±1.56)岁;病程为 2 周~6 个月,平均病程(3.31±0.71)个月;体质指数(23.20±1.46) kg/m²;合并症:高血压病 81 例,糖尿病 76 例,冠心病 43 例。

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 解读》中急性脑梗死的诊断标准^[8];意识清晰,具备正常沟通与交流能力;患者签订知情同意书。

排除标准:重要脏器器质性病变者;药物过敏史;急性期重度昏迷者;患有免疫性疾病及意识障碍者;精神性疾病及血液性疾病者。

1.2 药物

利脑心片由吉林省通化博祥药业股份有限公司生产,规格 0.42 g/片,产品批号 201710029、202109019;胞磷胆碱钠注射液由广东三才石岐制药股份有限公司生产,规格 2 mL:0.25 g,产品批号 201711023、202112007。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 100 例。其中对照组男性 52 例,女性

48例;年龄为48~77岁,平均年龄为(63.49±1.52)岁;病程为2周~4.7个月,平均病程(3.14±0.69)个月;体质量指数(23.45±1.51) kg/m²;合并症:高血压病41例,糖尿病37例,冠心病22例。治疗组患者男性50例,女性50例;年龄为50~79岁,平均年龄为(63.60±1.50)岁;病程为3.3周~6个月,平均病程(3.28±0.70)个月;平均体质量指数(23.36±1.49) kg/m²;合并症:高血压病40例,糖尿病39例,冠心病21例。两组资料中性别组成、年龄、病程、体质量指数、合并症等比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注胞磷胆碱钠注射液,0.5 g/次,加入5%葡萄糖注射液200 mL中滴注,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服利脑心片,3片/次,3次/d。两组用药14 d观察治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效:患者肢体活动障碍、肢体感觉异常等好转明显,日常活动能力明显增强。有效:患者头晕、记忆力下降等有所改善,日常活动能力有所好转。无效:症状及体征未见改变,日常活动能力较差。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 药物治疗使用期间,记录患者头晕、肢体活动障碍、肢体感觉异常、记忆力下降等症状缓解情况,由医生统计并进行分析。

1.5.2 日常活动能力 所有患者均在治疗前后测定日常活动能力,采用社会活动功能量表(FAQ)评估,含简单家务、自行购物、独立自行外出等项目,分值范围为0~30分,评分值数越低表示日常活动能力越强^[10]。

1.5.3 脑神经功能损伤程度 治疗前与治疗后采用美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评估患者脑神经功能损失程度,其内容包括上肢与下肢运动、意识、面瘫、语言、感觉、共济失调、凝视与忽视等,评分数值0~42分,评分值数越高代表脑神经功能损伤程度越重^[11]。

1.5.4 实验室指标 在清晨空腹状态下,抽取患者上肢静脉血5 mL,使用离心机,3 000 r/min离心10 min,血清保存在-50 ℃冰箱中待检;采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素17(IL-17)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平。严格按照试剂盒说明进行操作。

1.6 不良反应观察

使用药物治疗期间,观察并记录两组患者因药物所引发的不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用SPSS 18.0软件处理研究所得数据,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是98.00%,显著高于对照组的89.0% ($P<0.05$),见表1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后,治疗组头晕、肢体活动障碍、肢体感觉异常、记忆力下降等症状改善时间均显著短于对照组 ($P<0.05$),见表2。

2.3 两组FAQ评分、NIHSS评分比较

治疗后,两组FAQ评分、NIHSS评分均较治疗前显著降低 ($P<0.05$);且治疗后,治疗组FAQ评分、NIHSS评分显著低于对照组 ($P<0.05$),见表3。

2.4 两组血清学因子比较

治疗后,两组IL-17、HIF-1 α 、MMP-9水平均较治疗前显著降低,BDNF水平显著升高 ($P<0.05$);治疗后治疗组IL-17、HIF-1 α 、MMP-9水平低于对照组,而BDNF水平高于对照组 ($P<0.05$),见表4。

2.5 药物不良反应分析

治疗过程中,对照组发生恶心2例,呕吐1例,食欲减退2例,皮疹1例,不良反应发生率是6.0%;治疗组发生恶心1例,食欲减退2例,皮疹1例,

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	100	68	21	11	89.0
治疗	100	82	16	2	98.0*

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	症状改善时间/d			
		头晕	肢体活动障碍	肢体感觉异常	记忆力下降
对照	100	12.52±1.34	12.37±1.26	11.49±1.56	12.07±1.25
治疗	100	9.77±1.16*	10.35±1.49*	10.18±1.43*	11.29±1.08*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

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

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

组别	n/例	FAQ 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	100	21.29±2.36	13.45±1.19*	16.58±2.74	11.28±1.56*
治疗	100	21.37±2.41	9.74±1.04*▲	16.49±2.81	7.91±0.98*▲

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 两组血清学因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	HIF-1α/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)	BDNF/(ng·L ⁻¹)
对照	100	治疗前	441.32±27.51	316.27±15.71	48.83±9.23	15.59±2.05
		治疗后	338.21±14.59*	213.62±13.09*	29.63±8.30*	29.07±3.28*
治疗	100	治疗前	441.41±27.60	316.33±15.80	48.74±9.14	15.67±2.17
		治疗后	224.38±10.45*▲	159.34±11.24*▲	18.72±6.52*▲	35.46±4.06*▲

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

不良反应发生率是 4.0%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死致病因素较多,发病机制涉及广泛,病理过程较为复杂,可联动疾病的诸多环节^[12]。患者大多遗留肢体运动功能障碍,主要是由于各种因素致局部脑血流供应中断或血流速度减慢,造成该相应供血区出现缺血、缺氧,无法满足脑组织对血氧的需求,细胞缺血坏死、导致细胞坏死、脑组织软化及病灶周围水肿,出现相应缺血部位的临床症状和体征,最终使中枢神经系统对肢体的运动功能失去调控所致^[13-15]。中医学认为该病属于“中风”“偏风”范畴,其恢复期以本虚为显著,多因正气虚衰、内伤积损、饮食不节、五志过极、外邪侵袭所致以气虚、阴虚为主,气虚血不行,则停而成瘀,阻滞脑窍脉络^[16]。又因过食肥甘厚腻、积劳内伤等使脏腑功能紊乱,阴阳失衡,气血逆乱,上冲于脑,导致脑的控制功能丧失,而引起肢体运动障碍^[17]。

利脑心片由丹参、川芎、葛根、地龙、赤芍、红花、郁金、何首乌、泽泻、枸杞、酸枣仁、远志、菖蒲、牛膝、甘草共计 15 味中药材组成。该药服用简单方便,患者依从性好,并且诸药合用可降低血管壁及血管内皮细胞的炎性反应,增加局部脑血流量,从而改善脑神经受损状态^[18]。胞磷胆碱钠是脑代谢激活剂,能改善患者脑细胞缺氧状态,加速脑部血液循环,保护神经损伤细胞,从而改善急性脑梗死患者的症状^[19]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组出现头晕、肢体活动障碍、肢体感觉异常、记忆力下降等症状改善时间均较短,说明利脑心片联合胞磷胆碱钠治疗可极大缓解因脑神经损伤引发的症状,使患者整体机能恢复明显。IL-17 是促炎性因子,其水平升高与神经功能损伤程度的加重呈正相关。HIF-1α 是核转录因子,脑部缺氧状态下 HIF-1α 水平升高,加重脑细胞缺氧症状^[20]。MMP-9 水平升高可破坏血脑屏障,促进脑内组织细胞缺氧加剧。

BDNF水平降低可加重脑组织缺血坏死进程,使脑神经元坏死严重^[21]。本研究显示,与对照组比较,治疗组治疗后FAQ评分、NIHSS评分、IL-17、HIF-1 α 、MMP-9水均较低,治疗后治疗组BDNF水平升高,说明利脑心片联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死效果明显,可显著降低脑神经损伤程度,患者社会生活能力增强,并且有效改善机体炎性因子水平,使患者生活质量提高。

综上所述,利脑心片联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死疗效确切,可有效改善患者日常活动能力,并能降低脑神经损伤程度,减弱局部炎症反应,且安全有效,值得临床借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张作念,王志晔,顾伟,等.急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J].重庆医学,2016,45(10):309-311.
- [2] 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,2011,11(8):451-453.
- [3] Zhang R F, Zhao X F. Clinical study of perioperative period of interventional thrombolysis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Smart Healthcare*, 2018, 31(9): 827-831.
- [4] 付文倩.中医辨证治疗对脑梗塞患者恢复期的疗效分析[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2018,6(12):264-267.
- [5] 苏占清,张毅欣,杨宁,等.急性脑梗死中医病机初探[J].辽宁中医药大学学报,2018,16(3):335-338.
- [6] 陈俊宇,蓝瑞芳,马可,等.利脑心片联合氯吡格雷治疗脑梗死的有效性与安全性评价[J].神经损伤与功能重建,2017,12(5):434-435.
- [7] 刘宇敏,马涛,许红,等.依达拉奉与胞磷胆碱钠联合对急性脑梗死患者脑血流量、血浆黏稠度及细胞因子等的影响[J].中国临床研究,2018,28(11):445-449.
- [8] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):503-505.
- [9] 何俊.实用临床心脑血管病学[M].吉林科学技术出版社,2014:612-619.
- [10] 邱亨嘉,陈怡君,毛莉雯,等.多元功能评估问卷之社会能力活动量表考验[J].中华公共卫生杂志,2017,16(2):119-132.
- [11] 蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版-附537例缺血中风多中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2018,31(7):523-526.
- [12] 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):276-279.
- [13] Zhang L, Huang J, Meng L I, et al. Effect of probucol combined with atorvastatin adjuvant therapy on serum indexes of acute cerebral infarction patients in rehabilitation period [J]. *J Hainan Medical University*, 2016, 22(11): 135-138.
- [14] 刘培强,王国伟,郇琴,等.脑梗死急性期和恢复期血管内皮细胞和纤溶功能的变化[J].中国动脉硬化杂志,2020,12(4):471-473.
- [15] Guo J, Wang J, Guo Y, et al. Association of aspirin resistance with hydroxynonenal and its impact on recurrent cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction [J]. *Brain Behavior*, 2020, 10(3): 1106-1110.
- [16] 高卫星,杨泽兵.中西医结合治疗急性脑梗死疗效观察[J].河北中医,2018,26(4):516-519.
- [17] 金志泽,杨昆,曹鸿鸣.中西医结合治疗脑梗死恢复期30例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2019,34(12):612-614.
- [18] 杜玲玲,杨蓉,张亚敏,等.利脑心片联合重组人尿激酶原治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(12):503-506.
- [19] 何群.疏血通联合胞磷胆碱钠治疗66例急性脑梗死临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2017,16(22):318-320.
- [20] 杜圆圆,罗永杰.急性脑梗死患者外周血中HIF-1 α 的动态变化及意义[J].中国社区医师,2019,32(19):376-379.
- [21] 李又佳,韩小妍,黄燕,等.血清MMP-9和BDNF在急性脑梗死患者中的表达水平变化及预后临床研究[J].中国医药导报,2021,25(13):502-506.

[责任编辑 金玉洁]