

天丹通络胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

何雅琦, 张薇, 高跃强

如皋市人民医院 神经内科, 江苏 南通 226500

摘要: **目的** 探讨天丹通络胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月在如皋市人民医院就诊的 100 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 50 例。对照组给予注射用阿替普酶, 剂量 0.9 mg/kg (不超过 50 mg), 先静脉滴注剂量的 10%, 剩余的 90% 静脉滴注 60 min, 治疗 1 次, 溶栓完成后继续给予基础治疗。治疗组在对照组基础上口服天丹通络胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组连续治疗 2 周后统计疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、超声指标和血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 94.00% 明显高于对照组的总有效率 80.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的脑血管储备 (CVR)、屏气指数 (BHI) 显著升高, 病灶最长直径显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 CVR、BHI 高于对照组, 病灶最长直径低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、正五聚蛋白 3 (PTX3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 NSE、PTX3、Lp-PLA2 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 天丹通络胶囊联合注射用阿替普酶可提高急性脑梗死的临床疗效, 能改善神经功能, 提高脑血流灌注, 可能与减轻神经细胞炎性损伤有关。**关键词:** 天丹通络胶囊; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; NIHSS 评分; 脑血管储备; 屏气指数; 病灶最长直径; 神经元特异性烯醇化酶; 正五聚蛋白 3; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2475-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.014

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

HE Ya-qi, ZHANG Wei, GAO Yue-qiang

Department of Neurology, the People's Hospital of Rugao, Nantong 226500, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tiandan Tongluo Capsules combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (100 cases) with acute cerebral infarction in the People's Hospital of Rugao from March 2021 to February 2023 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 50 cases. Patients in the control group were given with Alteplase for injection, 0.9 mg/kg (not more than 50 mg). First, 10% of the dose was injected intravenously, and the remaining 90% was injected intravenously for 60 min, treated once, and basic treatment was continued after completion of thrombolysis. Patients in the treatment group were *po* administered with Tiandan Tongluo Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, ultrasound indicators, and serum indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of 94.00% in the treatment group was significantly higher than that of 80.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score of two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the NIHSS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, CVR and BHI in two groups were significantly increased, but the longest lesion diameter in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). CVR and BHI in the treatment group were higher than those in the control group, but longest lesion diameter in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NSE, PTX3, and Lp-PLA2 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NSE, PTX3, and Lp-PLA2 in the treatment group were lower than those in the

收稿日期: 2023-06-02

基金项目: 如皋市科技攻关计划项目[SRG(22)1072]

作者简介: 何雅琦 (1992—), 女, 江苏人, 初级技师, 本科, 研究方向为老年神经。E-mail: hyq7635863@126.com

control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Tiantan Tongluo Capsules combined with Alteplase for injection can improve the therapeutic effect of acute cerebral infarction, improve nerve function and cerebral blood flow perfusion, which may be related to reducing inflammatory injury of nerve cells.

Key words: Tiandan Tongluo Capsules; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; CVR; BHI; longest lesion diameter; NSE; PTX3; Lp-PLA2

急性脑梗死已成为威胁人类健康的重要原因,具有较高的致死率和致残率,脑组织损伤后对患者日常生活、神经功能、认知造成不同程度的影响,导致生存质量显著下降^[1]。药物治疗是急性脑梗死的主要治疗手段之一,常用药物有溶栓剂、抗血小板聚集药物、神经保护剂等^[2]。阿替普酶是一种纤维蛋白酶溶栓剂,能特异性与纤维蛋白结合促使脑部缺血区血供的恢复,挽救半暗带濒死的神经组织,临床广泛用于急性脑梗死的治疗^[3]。天丹通络胶囊为中药复方制剂,能活血祛瘀、通络止痛、健脾益气、祛痰熄风,临床用于急性脑梗死的治疗^[4]。本研究选取在如皋市人民医院就诊的 100 例急性脑梗死患者,使用天丹通络胶囊联合注射用阿替普酶治疗,取得了理想疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月在如皋市人民医院就诊的 100 例急性脑梗死患者。其中男 66 例,女 34 例;年龄 41~78 (57.52 ± 9.35) 岁,体质量指数 (24.25 ± 3.29) kg/m^2 ;发病时间 1~6 h,平均 (3.13 ± 1.16) h,梗死部位分为额叶 53 例、脑干 13 例、基底 27 例、小脑 7 例。

纳入标准:(1)经影像学检查确诊为急性脑梗死^[5];(2)符合溶栓治疗指征;(3)患者或家属知情同意并签订知情同意书。

排除标准:(1)脑出血、陈旧性脑梗死、脑肿瘤等病变;(2)心、肺、肝、肾等器官功能不全;(3)对本研究的药物过敏;(4)精神异常;(5)其他神经病变;(6)近 14 d 内进行降压、调脂、激素、扩张血管等相关治疗。

1.2 药物

天丹通络胶囊由山东凤凰制药股份有限公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 20210205、20220103、20230107。注射用阿替普酶由勃林格殷格翰制药有限公司生产,规格 50 mg/支,产品批号 20210109、20220315、20230117。

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 50 例。对照组中男 34 例,女 16 例;年龄 41~78 (57.93 ± 9.22) 岁;平均体质量指数 (24.38 ± 3.01) kg/m^2 ;发病时间 1~6 h,平均发病时间 (3.22 ± 1.07) h;梗死部位分为额叶 28 例、脑干 6 例、基底 13 例、小脑 3 例。治疗组中男 32 例,女 18 例;年龄 42~76 (57.11 ± 9.48) 岁;平均体质量指数 (24.12 ± 3.57) kg/m^2 ;发病时间 1~6 h,平均 (3.04 ± 1.25) h;梗死部位分为额叶 25 例、脑干 7 例、基底 14 例、小脑 4 例。两组的一般资料无明显差异,存在可比性。

所有患者给予抗炎、降颅内压、调脂、降糖、营养神经等基础治疗。对照组给予注射用阿替普酶,剂量 0.9 mg/kg (不超过 50 mg),先静脉滴注剂量的 10%,剩余的 90% 静脉滴注 60 min,治疗 1 次,溶栓完成后继续给予基础治疗。治疗组在对照组基础上口服天丹通络胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组连续治疗 2 周后统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

使用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 对患者的神经功能进行评估,上下肢运动、语言、意识、面瘫等共 11 项评估内容,总分 0~42 分。基本痊愈:0 级病残,NIHSS 评分减少不低于 91%;显著进步:1~3 级病残,NIHSS 评分减少 46%~90%;进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;无变化:NIHSS 评分减少不足 18%。

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 超声指标 在治疗前后,患者在超声检验科进行经颅多普勒检查,使用西门子 ACUSON S2000 型彩色多普勒超声仪测定患者屏气指数 (BHI)、脑血管储备 (CVR);同时检测梗死病灶的最大直径,多发病灶以累及最大直径为准。

1.5.2 血清指标 在治疗前后,患者在血液检验科进行静脉血标本采集,在罗氏 cobas z480 型全自动酶标仪上采用酶联免疫吸附实验检测血浆中神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、正五聚蛋白 3 (PTX3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平,试剂盒均

由上海联祖生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间出现注射部位出血、颅内出血、皮疹、血压下降、体温升高的情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 26.0 分析数据，计数资料的比较行 χ^2 检验，使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料，使用独立 t 检验进行组间比较，使用配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的总有效率 94.00% 明显高于对照组的总有效率 80.00% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分比较

治疗后，两组的 NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$)，治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组超声指标比较

治疗后，两组的 CVR、BHI 显著升高，病灶最

长直径显著降低 ($P < 0.05$)；治疗组的 CVR、BHI 高于对照组，病灶最长直径低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清指标比较

治疗后，两组的血清 NSE、PTX3、Lp-PLA2 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组的血清 NSE、PTX3、Lp-PLA2 水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，两组的不良反应发生率无明显差异，见表 5。

3 讨论

急性脑梗死的起病迅速，在数小时内可达到高峰，主要临床表现为眩晕、头痛、耳鸣、单侧半身不遂，可伴有恶心、呕吐、说话不清等症状，发病前 6 h 是该病的黄金治疗时间^[7]。急性脑梗死的发病机制复杂，与炎症反应、氧化应激反应、缺血再灌注损伤、细胞凋亡等多种因素有关^[8]。

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	总有效率/%
对照	50	11	13	16	10	80.00
治疗	50	14	18	15	3	94.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 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	16.03 $\pm$ 4.37	9.05 $\pm$ 2.04*
治疗	50	16.88 $\pm$ 4.11	7.32 $\pm$ 1.86*▲

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 两组的 CVR、BHI、病灶最长直径比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CVR, BHI, and longest diameter of lesions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CVR/%	BHI	病灶最长直径/mm
对照	50	治疗前	7.99 $\pm$ 1.13	0.83 $\pm$ 0.24	15.12 $\pm$ 5.25
		治疗后	10.35 $\pm$ 2.09*	1.04 $\pm$ 0.25*	8.83 $\pm$ 2.43*
治疗	50	治疗前	7.82 $\pm$ 1.04	0.79 $\pm$ 0.21	15.82 $\pm$ 5.11
		治疗后	12.17 $\pm$ 2.87*▲	1.26 $\pm$ 0.28*▲	6.09 $\pm$ 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

表 4 两组的血清 NSE、PTX3、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of NSE, PTX3, and Lp-PLA2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PTX3/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Lp-PLA2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	29.36 $\pm$ 7.45	3.06 $\pm$ 0.58	245.10 $\pm$ 66.12
		治疗后	18.90 $\pm$ 4.52*	2.88 $\pm$ 0.52*	183.09 $\pm$ 51.26*
治疗	50	治疗前	29.47 $\pm$ 7.33	3.17 $\pm$ 0.53	249.82 $\pm$ 64.30
		治疗后	14.62 $\pm$ 3.58*▲	2.02 $\pm$ 0.41*▲	131.42 $\pm$ 41.53*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	注射部位出血/例	颅内出血/例	皮疹/例	血压下降/例	体温升高/例	发生率/%
对照	50	1	0	0	2	1	8.00
治疗	50	2	1	1	0	1	10.00

阿替普酶是第 3 代溶栓药物, 具有更好的半衰期、特异性、溶栓效果, 能有效阻止血小板聚集, 恢复缺血半暗带神经细胞功能, 降低侧支循环阻力, 显著改善脑组织血液循环^[9]。中医将急性脑梗死归为“中风”的病证范畴, 其主要病机为患者气血亏虚或年老体弱、劳倦内伤, 或过食肥甘, 导致瘀血阻络、痰瘀互结, 或气虚血瘀, 脉络瘀阻, 导致脑脉痹阻^[10]。天丹通络胶囊是由川芎、石菖蒲、丹参、水蛭、牛膝等组成的复方制剂, 能活血祛瘀、祛风止痛、通经消瘀、祛风除湿, 符合该病的病机^[11]。本研究结果发现, 治疗组的总有效率明显高于对照组, 且治疗后 NIHSS 评分低于对照组, 经超声检查还发现, 治疗组的 CVR、BHI 高于对照组, 病灶最长直径低于对照组。结果表明, 天丹通络胶囊联合阿替普酶可提高急性脑梗死的临床疗效, 能改善神经功能, 提高脑血流灌注。

急性脑梗死发生后, 脑组织可发生缺血缺氧损伤, 经治疗后可造成缺血再灌注损伤, 促使大量炎症细胞激活, 诱发炎症级联反应^[12]。Lp-PLA2 是一种新型炎症介质, 与血管壁炎症损伤密切相关, 能特异性反映血管内皮细胞的炎症程度^[13]。PTX3 能诱导氧化低密度脂蛋白的分泌, 加快动脉粥样硬化进程, 增强血管壁炎症反应, 与急性脑梗死患者神经缺损程度呈正相关^[14]。NSE 是脑组织损伤的典型标志物, 在脑组织发生缺血缺氧损伤时, 大量神经细胞破裂, NSE 释放入血, 引起血清水平增高^[15]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的血清 NSE、PTX3、Lp-PLA2 水平低于对照组。结果表明, 天丹通络胶

囊联合阿替普酶有助于减轻急性脑梗死患者血管内皮的炎症损伤, 进一步减轻神经细胞损伤, 保护神经功能。两组不良反应未见明显差异, 提示天丹通络胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的药物安全性良好, 未增加患者不良反应风险。

综上所述, 天丹通络胶囊联合注射用阿替普酶可提高急性脑梗死临床疗效, 能改善神经功能, 提高脑血流灌注, 可能与减轻神经细胞炎性损伤有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程丽. 急性脑梗死患者不良预后的影响因素 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(26): 51-53.
- [2] 孙小莉. 急性脑梗死药物治疗进展 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(35): 8582-8583.
- [3] 吕洲, 朱海生, 刘青蕊. 阿替普酶静脉溶栓联合丁苯酞对急性脑梗死患者出血性转化的影响及神经保护作用机制 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(4): 230-234.
- [4] 陈超. 天丹通络胶囊治疗脑梗死急性期的随机、双盲、单模拟、多中心、阳性药平行对照临床试验 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(29): 3275-3279.
- [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. 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] 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.
- [7] 王薇, 蔡宾, 刘广志. 脑梗死急性期抗凝治疗研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(3): 335-336.
- [8] 何维维, 张利, 操静, 等. 急性脑梗死发病-溶栓时间影响因素分析 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(6): 567-

- 569.
- [9] 聂顺桃, 宋肖潇. 银丹心脑通软胶囊联合阿替普酶溶栓对老年急性脑梗死患者的疗效及安全性评价 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(3): 294-297.
- [10] 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.
- [11] 唐南, 席春华, 张玲玲, 等. 天丹通络胶囊联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效及对炎症因子和脑血流动力学的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 142-145.
- [12] 葛纪, 吴小燕, 刘赞, 等. 急性脑梗死激活机体内 NLRC4 介导的炎症级联反应 [J]. 徐州医科大学学报, 2022, 42(3): 194-198.
- [13] 冉芳, 张金洪, 赵文义, 等. 急性脑梗死患者认知功能障碍与 hs-CRP、BUA、Lp-PLA2、VitB12 水平的相关性分析 [J]. 中国病案, 2021, 22(12): 94-98.
- [14] 田琪. 急性脑梗死病人血清 Sestrin2、PTX3 水平及其与病情严重程度和预后的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(4): 745-748.
- [15] 刘艳杰, 胡蝶, 贾小丽. 血栓弹力图与 HCY、NSE 在急性脑梗死患者中的应用 [J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(16): 166-168.

[责任编辑 解学星]