

• 临床研究 •

川蛭通络胶囊联合复方脑肽节苷脂治疗急性脑梗死恢复期的临床研究

李芳芳¹, 李宇辉¹, 王雅利¹, 周丽丹²

1. 郑州大学第五附属医院 神经内科, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第五附属医院 影像科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨川蛭通络胶囊联合复方脑肽节苷脂注射液治疗急性脑梗死恢复期的临床疗效。**方法** 选择郑州大学第五附属医院 2022 年 1—12 月收治的 100 例急性脑梗死恢复期患者, 按随机数字表法分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组静脉滴注复方脑肽节苷脂注射液, 20 mL 与 300 mL 生理盐水混合, 1 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服川蛭通络胶囊, 0.5 g/次, 3 次/d。两组均持续治疗 2 周。比较两组的临床疗效、量表评分、血液流变学指标、神经细胞因子和血管内皮功能。**结果** 治疗组的总有效率 (92.00%) 高于对照组的总有效率 (76.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分显著下降, 日常生活能力量表评分 (ADL) 评分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分、ADL 评分明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者红细胞沉降率、红细胞压积、全血黏度、血小板黏附率均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组红细胞沉降率、红细胞压积、全血黏度、血小板黏附率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平显著下降, 血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经细胞因子神经营养因子 (NTF) 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清神经细胞因子水平变化优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清内皮素-1 (ET-1)、血管性血友病因子 (vWF) 水平下降, 血清一氧化氮 (NO) 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清血管内皮功能优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 川蛭通络胶囊联合复方脑肽节苷脂注射液对急性脑梗死恢复期患者有良好效果, 能增强生活能力, 改善血液流变学, 改善神经功能, 保护血管内皮。

关键词: 川蛭通络胶囊; 复方脑肽节苷脂注射液; 急性脑梗死恢复期; NIHSS 评分; ADL 评分; 血小板黏附率; 神经元特异性烯醇化酶; 脑源性神经营养因子; 神经细胞因子神经营养因子; 内皮素-1; 血管性血友病因子; 一氧化氮

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)05-1190-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.014

Clinical study on Chuanzhi Tongluo Capsules combined with compound porcine cerebroside and ganglioside in treatment of acute cerebral infarction in recovery period

LI Fangfang¹, LI Yuhui¹, WANG Yali¹, ZHOU Lidan²

1. Department of Neurology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Imaging, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of Chuanzhi Tongluo Capsules combined with Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection in treatment of acute cerebral infarction in recovery period. **Methods** Patients (100 cases) with acute cerebral infarction in recovery period in the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January to December 2022 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 iv administered with Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection, 20 mL added into normal saline 300 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Chuanzhi Tongluo Capsules on the basis of the control group, 0.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. The clinical efficacies, scale scores, hemorheological indicators, nerve cytokines, and vascular endothelial function in two groups were compared. **Results** The total

收稿日期: 2023-12-27

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建) 项目 (LHG20190412)

作者简介: 李芳芳, 女, 主治医师, 硕士, 从事神经内科常见病及疑难病的诊治。E-mail: lffzzu@126.com

effective rate of treatment group (92.00%) was higher than 76.00% of control group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores in two groups was significantly decreased, and ADL scores in two groups was significantly increased ($P < 0.05$). And NIHSS score and ADL score in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the erythrocyte sedimentation rate, hematocrit, whole blood viscosity, and platelet adhesion rate of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the erythrocyte sedimentation rate, hematocrit, whole blood viscosity, and platelet adhesion rate in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of NSE in two groups was significantly decreased, but the serum levels of BDNF and NTF in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the serum neurocytokine level in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ET-1 and vWF in two groups were decreased, but the serum level of NO in two groups was increased ($P < 0.05$), and the serum vascular endothelial function in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Chuanzhi Tongluo Capsules combined with Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction in recovery period, can enhance living ability, improve blood rheology, improve neurological function, and protect vascular endothelium.

Key words: Chuanzhi Tongluo Capsules; Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection; acute cerebral infarction in recovery period; NIHSS score; ADL score; platelet adhesion rate; NSE; BDNF; NTF; ET-1; vWF; NO

急性脑梗死是脑卒中最常见类型, 占脑卒中的 60%~80%^[1]。急性脑梗死发生 2 周~3 个月一般是恢复期, 此时患者神经、运动等机体功能处于逐渐恢复状态, 也是修复急性脑梗死患者神经功能的黄金时期, 所以急性脑梗死恢复期的治疗一直备受社会关注^[2]。当前对于恢复期急性脑梗死患者主要通过药物治疗, 并配合康复训练。复方脑肽节苷脂注射液为神经营养药物, 能调节脑组织代谢, 刺激脑神经元再生、生长和分化, 且能改善血液循环、脑代谢功能, 常用于脑部疾病的辅助治疗, 改善后遗症^[3]。川蛭通络胶囊能益气通络、活血化瘀, 并抗血小板聚集^[4]。鉴于此, 本研究探讨川蛭通络胶囊联合复方脑肽节苷脂注射液治疗急性脑梗死恢复期的效果, 以期为急性脑梗死恢复期的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择郑州大学第五附属医院 2022 年 1—12 月收治的 100 例急性脑梗死恢复期患者。男 61 例, 女 39 例; 年龄 42~75 岁, 平均 (58.72 ± 7.22) 岁; 病程 15~87 d, 平均 (51.16 ± 16.33) d。方案通过郑州大学第五附属医院伦理学委员会批准 (审批号 2022056)。

纳入标准: 符合急性脑梗死的诊断标准^[5]; 发病 2 周~3 个月, 处于恢复期; 均是门诊或住院患者, 入院时体温正常, 无明确感染症状; 家属或患者知情研究, 签订知情同意书 (编号 KY2022056)。

排除标准: 伴脑出血或遗传性脂质代谢异常; 药物过敏; 合并肿瘤、肾功能不全、重症肌无力。

1.2 分组和治疗方法

将 100 例患者按随机数字表法分为对照组 (50

例) 和治疗组 (50 例)。对照组男 29 例, 女 21 例; 年龄 43~75 岁, 平均 (59.12 ± 6.98) 岁; 病程 17~85 d, 平均 (50.83 ± 15.92) d。治疗组男 32 例, 女 18 例; 年龄 42~74 岁, 平均 (58.31 ± 7.45) 岁; 病程 15~87 d, 平均 (51.48 ± 16.74) d。两组一般资料无显著差异, 临床均衡可比。

入院后两组患者均予以常规基础治疗, 包括改善循环、神经营养、并发症预防, 并控制血压、血糖。对照组患者静脉滴注复方脑肽节苷脂注射液 (吉林天成制药有限公司生产, 规格 2 mL/支, 批号 211214、211206、220309), 20 mL 与 300 mL 生理盐水混合, 1 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服川蛭通络胶囊 (鲁南厚普制药有限公司生产, 规格 0.25 g/粒, 批号 16210021、16220041、16220131), 0.5 g/次, 3 次/d。两组均持续治疗 2 周。

1.3 临床疗效评定标准^[6]

美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分减少 91%~100%, 0 级病残为基本痊愈; NIHSS 评分减少 46%~90%, 1~3 级病残为显著进步; NIHSS 评分减少 18%~45% 为进步; 未达上述标准为无效。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 NIHSS 评分 NIHSS 总分 0~42 分, 神经功能与 NIHSS 评分负相关^[7]。

1.4.2 日常生活能力量表 (ADL) 评分 ADL 总分 0~100 分, 生活能力与 ADL 评分正相关^[8]。

1.4.3 血液流变学 分别抽取两组治疗前后 4 mL 外周静脉血, 平分成 2 份, 其中 1 份使用淄博恒拓 HT-100G 型血液流变仪检测血液流变学指标红细胞

压积、全血黏度、血小板黏附率、红细胞沉降率。

1.4.4 血清神经细胞因子和血管内皮功能因子 取另 1 份血样本，离心处理，采用酶联免疫法测定血清神经细胞因子神经营养因子（NTF）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）、脑源性神经营养因子（BDNF）水平。采用硝酸还原酶法检测血清血管内皮功能一氧化氮（NO）水平以及采用酶联免疫法检测血管性血友病因子（vWF）、内皮素-1（ET-1）水平。

1.5 不良反应观察

密切监测治疗过程中患者肝肾功能、血、尿等指标，记录患者过敏、头晕等发生情况。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据，计数资料以例数（百分数）描述，行 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组基本痊愈 5 例，显著进步 24 例，进步 17 例，无效 4 例，总有效率为 92.00%；对照组基本痊愈 2 例，显著进步 21 例，进步 15 例，无效 12 例，总有效率为 76.00%。治疗组的总有效率高于对照组的总有效率（ $P < 0.05$ ）。

2.2 两组量表评分比较

治疗后，两组 NIHSS 评分显著下降，ADL 评

分显著升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组 NIHSS 评分、ADL 评分明显优于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组 NIHSS 评分和 ADL 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 1 Comparison on NIHSS scores and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	ADL 评分
对照	50	治疗前	18.76 ± 1.89	69.20 ± 7.53
		治疗后	8.45 ± 1.10*	76.57 ± 8.32*
治疗	50	治疗前	19.23 ± 2.12	68.45 ± 6.74
		治疗后	7.34 ± 1.03*▲	82.15 ± 8.49*▲

与同组治疗前相比：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后相比：▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.3 两组血液流变学比较

治疗后，两组患者的红细胞沉降率、红细胞压积、全血黏度、血小板黏附率均显著下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者的红细胞沉降率、红细胞压积、全血黏度、血小板黏附率明显低于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

2.4 两组血清神经细胞因子水平比较

治疗后，两组血清 NSE 水平显著下降，血清 BDNF、NTF 水平显著升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组血清神经细胞因子水平变化优于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表 3。

表 2 两组血液流变学比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	观察时间	红细胞压积/%	全血黏度/(mPa s)	血小板黏附率/%	红细胞沉降率/(mm h ⁻¹)
对照	50	治疗前	46.82 ± 4.78	5.04 ± 1.11	45.23 ± 4.88	26.85 ± 4.09
		治疗后	37.10 ± 3.53*	4.47 ± 0.76*	38.19 ± 3.65*	23.18 ± 2.75*
治疗	50	治疗前	47.29 ± 5.13	5.20 ± 0.97	45.79 ± 5.11	27.13 ± 3.96
		治疗后	34.52 ± 3.16*▲	3.95 ± 0.61*▲	35.37 ± 3.16*▲	21.54 ± 2.43*▲

与同组治疗前相比：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后相比：▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组神经细胞因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on nerve cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BDNF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	NTF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	6.51 ± 1.02	42.89 ± 4.57	2.34 ± 0.95
		治疗后	9.87 ± 1.96*	20.14 ± 3.49*	3.86 ± 1.03*
治疗	50	治疗前	6.26 ± 1.13	43.35 ± 4.28	2.20 ± 0.87
		治疗后	12.45 ± 2.37*▲	16.58 ± 2.76*▲	4.73 ± 1.18*▲

与同组治疗前相比：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后相比：▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.5 两组血清血管内皮功能比较

治疗后, 两组血清 ET-1、vWF 水平下降, 血清

NO 水平升高 ($P<0.05$), 且治疗组血清血管内皮功能优于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng L ⁻¹)	NO/(μmol L ⁻¹)	vWF/%
对照	50	治疗前	85.43±10.15	52.34±8.25	150.69±35.70
		治疗后	67.23±8.54*	59.75±7.98*	130.64±27.39*
治疗	50	治疗前	84.67±9.52	51.68±7.83	154.37±32.36
		治疗后	61.34±7.21*▲	64.27±8.46*▲	116.83±21.18*▲

与同组治疗前相比: * $P<0.05$; 与对照组治疗后相比: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

2.6 两组不良反应比较

治疗过程, 两组患者肝肾功能、血、尿均无明显改变, 也未发生过敏反应, 仅治疗组出现 1 例轻度头晕, 调整静脉滴速后症状消失。

3 讨论

根据疾病病程可将脑梗死分为急性期、恢复期和后遗症期, 而恢复期脑梗死正是降低患者病死率、致残率, 改善生活治疗的最佳阶段^[9]。既往临床认为神经细胞死亡不能恢复, 但近些年的多项研究表明大脑存在“可塑性”^[10-11]。复方脑肽节苷脂注射液可用于治疗脑血管病, 主要成分有神经节苷脂、多肽、次黄嘌呤, 参与细胞的生长、分化、黏附、识别和信息传递, 修复受损神经组织, 且可抑制兴奋性氨基酸释放, 减轻血管水肿和细胞毒性^[12]。以往有大量资料证实, 复方脑肽节苷脂对急性脑梗死和恢复期急性脑梗死具有较好效果^[13-14]。川蛭通络胶囊是由水蛭、川芎、黄芪、丹参精制而成的中药制剂, 具有活血化痰、益气通络之效^[15]。本研究中, 治疗组的总有效率高于对照组, 且神经功能评分、生活能力评分和血液流变学改善情况均优于对照组, 提示复方脑肽节苷脂注射液基础上佐以川蛭通络胶囊治疗恢复期急性脑梗死有明显优势, 能调节脑组织微循环, 修复缺损脑组织, 增强生活能力。

现代研究证实, 神经细胞因子和血管内皮功能障碍均参与急性脑梗死发生和演变过程, 其中 NIF 为保护性细胞因子, 可促进轴突生长和神经细胞再生, 改善神经功能, 减轻神经缺损症状^[16]。BDNF 是神经营养因子, 对神经细胞生长、发育具有促进作用^[17]。NSE 是敏感性脑损伤指标, 脑组织损伤会影响细胞代谢, 破坏神经元完整性, 使 NES 大量释放入血, 升高血清 NES 水平^[18]。ET-1 是一种缩血管

活性多肽, 其高表达能诱导动脉粥样硬化斑块破裂, 刺激血栓形成, 促进急性脑梗死发展, 导致神经细胞死亡; 而 NO 与其正好相反, 能抗血小板聚集, 促进血管舒张^[19]。vWF 是内皮损伤与功能障碍指标, 脑梗死时动脉粥样硬化斑块可诱导血小板向狭窄部位聚集和黏附, 促进 vWF 结合血小板膜糖蛋白受体, 刺激局部血栓形成^[20]。本研究中, 治疗组血清 NSE、ET-1、vWF 水平低于对照组, 血清 BDNF、NTF、NO 水平高于对照组, 提示川蛭通络胶囊联合复方脑肽节苷脂注射液能调节急性脑梗死恢复期患者神经细胞因子水平, 改善血管内皮功能。

综上所述, 川蛭通络胶囊联合复方脑肽节苷脂注射液对急性脑梗死恢复期患者有良好效果, 能增强生活能力, 改善血液流变学, 改善神经功能, 保护血管内皮。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cui B, Yang D, Zheng W, *et al*. Plaque enhancement in multi-cerebrovascular beds associates with acute cerebral infarction [J]. *Acta Radiol*, 2021, 62(1): 102-112.
- [2] 王安安, 李文娟. 脑梗死恢复期中西医结合治疗进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(24): 2900-2902.
- [3] 马大伟, 李伟, 李春燕. 复方脑肽节苷脂注射液联合替罗非班治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(7): 1497-1501.
- [4] 库亚萍, 张丽, 李冰, 等. 川蛭通络胶囊通过抑制神经炎症和氧化应激治疗小鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12): 3386-3391.
- [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 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 赵晓晶, 李群喜, 刘英, 等. 美国国立卫生院脑卒中量表评分与脑出血患者预后的相关性探讨 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 712-714.
- [8] 巫嘉陵, 安中平, 王世民, 等. 脑卒中患者日常生活活动能力量表的信度与效度研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(5): 464-468.
- [9] 王璐. 丹红注射液在脑梗死恢复期患者中的应用观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(18): 17-19.
- [10] 万敏, 宋西方, 贾伟华. 急性脑梗死的血管再通研究进展 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(1): 110-113.
- [11] 杨柳, 张敏, 曾平, 等. 银杏达膜对急性脑梗死患者神经功能恢复及脑可塑性的作用 [J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 983-984.
- [12] 韩冠英, 马冰洁, 王雨, 等. 复方脑肽节苷脂注射液治疗缺血性脑卒中的上市后安全性研究 [J]. 中国药房, 2023, 34(16): 1995-1998.
- [13] 翟明明, 邹俊杰, 李昭盈. 复方脑肽节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及其对血清 S100 β 、NSE、8-iso-PGF2 α 和 MDA 水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1060-1065.
- [14] 缴克佳, 石健, 张静. 通心络胶囊联合复方脑肽节苷脂治疗急性脑梗死恢复期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1253-1258.
- [15] 牟艳芳, 陈文璐, 周冰, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨川蛭通络胶囊干预微循环障碍的机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7550-7560.
- [16] 孙雪, 梁建庆, 何建成, 等. 神经营养因子与帕金森病 DA 能神经元再生 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2904-2908.
- [17] 龙忽林, 郭耀光, 王德英, 等. 急性脑梗死患者血清 BDNF 及 IGF-1 水平与进展性运动功能缺损的关系 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(5): 633-636.
- [18] 朱晓峰. 血清 NSE、MBP 水平对老年脑梗死患者神经功能康复的预测价值分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(11): 1619-1621.
- [19] 高华, 杨嘉君, 张新华. miR-19b-3p、MnSOD、NO/ET-1 与脑梗死后血管性痴呆预测效能 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 865-868.
- [20] 杨丽丽, 赵威, 翟丽霞. 脑梗死病人血管性血友病因子和纤维蛋白原降解产物表达及临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1581-1583.

[责任编辑 解学星]