

脑心通胶囊联合神经节苷脂治疗急性脑梗死的临床研究

王翔, 张铭, 谭兵

荆门市中医医院 神经内科, 湖北 荆门 448000

摘要: **目的** 探讨脑心通胶囊联合单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2017年12月在荆门市中医医院接受治疗的急性脑梗死患者128例为研究对象, 将所有患者根据随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各64例。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液, 40 mg加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中, 1次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服脑心通胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组的NIHSS评分、血液流变学指标和血清学指标同型半胱氨酸(Hcy)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、S100β蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%、90.63%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS评分均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组NIHSS评分明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、HCT、FIB和红细胞聚集指数均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血液流变学指标显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清Hcy、hs-CRP、S100β蛋白水平均明显降低, VEGF水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述指标明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑心通胶囊联合单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液治疗急性脑梗死的疗效显著, 可改善血液流变学指标, 减轻炎症反应, 抑制血栓形成, 促进患者神经功能的恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 脑心通胶囊; 单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液; 急性脑梗死; NIHSS评分; 血液流变学指标; 血清学指标

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)02-0322-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.011

Clinical study on Naixintong Capsules combined with ganglioside in treatment of acute cerebral infarction

WANG Xiang, ZHANG Ming, TAN Bing

Department of Neurology, Jingmen Traditional Chinese Medicine Hospital, Jingmen 448000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Naixintong Capsules combined with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (128 cases) with acute cerebral infarction in Jingmen Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2016 to February 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Patients in the control group were iv administered with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection, 40 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Naixintong Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, blood rheology indexes and serological indicators, such as Hcy, hs-CRP, s100β, and VEGF in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 90.63%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NIHSS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, whole blood viscosity, plasma viscosity, HCT, FIB, and erythrocyte aggregation index in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy, hs-CRP, and s100β in two groups were significantly decreased, but the levels of VEGF in

收稿日期: 2018-11-30

作者简介: 王翔, 男, 主治医师, 主要研究方向为神经内科。E-mail: wangx666@foxmail.com

two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoxintong Capsules combined with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve the blood rheology index, reduce inflammation, inhibit thrombosis, and promote the recovery of nerve function in patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Naoxintong Capsules; Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; blood rheology index; serological indicator

近年来,随着我国人民生活水平提高,急性脑梗死发病率逐年升高^[1]。目前急性脑梗死的治疗方法主要包括溶栓、抗血小板聚集、抗凝、脑保护等方法,其中溶栓治疗是目前临床上最有效的早期治疗措施,但只有不到2%的患者能够在黄金有效时间接受溶栓治疗^[2]。因此,临床医生急需找到更有效的药物来缓解脑损伤,保护患者神经功能。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠是一种外源性神经节苷脂,具有修复患者脑细胞损伤、恢复神经支配功能的作用^[3]。脑心通胶囊可明显改善患者血液流变学指标,抑制血栓形成,保护血管内皮细胞和神经细胞^[4]。本研究选取在荆门市中医医院接受治疗的128例急性脑梗死患者为研究对象,采用脑心通胶囊联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2017年12月在荆门市中医医院接受治疗的急性脑梗死患者128例作为研究对象,其中女57例,男71例,年龄40~82岁,平均年龄(62.55 ± 11.44)岁,发病时间2~48 h,平均发病时间(24.39 ± 13.58) h,其中基底节区梗死60例,脑叶梗死23例,小脑梗死14例,多发性梗死31例。

纳入标准:(1)本研究所有患者均符合《各类脑血管疾病诊断要点》中脑梗死的相关诊断标准^[5];(2)均经头颅CT或MRI确诊;(3)均为首发急性脑梗死且发病48 h内入院;(4)已签订知情同意书。

排除标准:(1)严重颅内出血者;(2)造血功能不全者;(3)已接受抗凝治疗者;(4)同时患有心、肝、肾等其他身体严重疾病者。

1.2 药物

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格2 mL:20 mg,产品批号20151206、20160807;脑心通胶囊由陕西步长制药有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号20150930、

20170120。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各64例。其中对照组男38例,女26例,平均年龄(61.30 ± 11.46)岁,平均发病时间(25.03 ± 13.61) h,基底节区梗死29例,脑叶梗死13例,小脑梗死7例,多发性梗死15例。治疗组男34例,女30例,平均年龄(63.81 ± 11.28)岁,平均发病时间(23.75 ± 13.51) h,基底节区梗死31例,脑叶梗死10例,小脑梗死7例,多发性梗死16例。两组患者的性别、年龄、发病时间等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均进行调控血压、抗血小板、他汀类药物降脂治疗,在溶栓治疗时间窗内的患者给予溶栓治疗,必要时给予降颅内压、抗感染等治疗。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液,40 mg加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中,1次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服脑心通胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

治疗后,患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分与治疗前相比减少91%~100%为基本痊愈;患者NIHSS评分与治疗前相比减少46%~90%为显著进步;患者NIHSS评分与治疗前相比减少18%~45%为进步;患者NIHSS评分与治疗前相比增加或减少程度 $\leq 17\%$ 为无效。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS评分 采用NIHSS评分对患者治疗前后神经功能进行评估,分数越高则表明患者神经功能缺损程度越严重^[7]。

1.5.2 血液流变学指标和血清学指标 所有患者分别于入组次日和治疗结束后的清晨时段抽取空腹时静脉血5 mL,3 000 r/min离心15~20 min后将上层血清分离,保存于-20℃冰箱备用。使用全自动血液流变仪检测两组患者治疗前后全血高切黏

度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积(HCT)和红细胞聚集指数水平;血清纤维蛋白原(FIB)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的检测采用免疫透射比浊法,采用酶联免疫吸附法测定血清同型半胱氨酸(Hcy)、S100 β 蛋白和血管内皮生长因子(VEGF)水平。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗过程中出现的如恶心呕吐、肝功能异常、眩晕等药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

数据处理采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计数资料结果以百分率表示,组间比较采取 χ^2 检验;计量资料包括NIHSS评分、血液流变学和血清学指

标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者基本痊愈13例,显著进步17例,进步18例,总有效率为75.00%;治疗组患者基本痊愈19例,显著进步23例,进步16例,总有效率为90.63%,两组患者总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组NIHSS评分比较

治疗后,两组患者NIHSS评分均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NIHSS评分明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	13	17	18	16	75.00
治疗	64	19	23	16	6	90.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	NIHSS 评分
对照	治疗前	14.74 $\pm$ 3.98
	治疗后	8.94 $\pm$ 2.31*
治疗	治疗前	14.82 $\pm$ 4.03
	治疗后	5.62 $\pm$ 1.13* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、HCT、FIB和红细胞聚集指数均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血液流变学指标显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清Hcy、hs-CRP、S100 β 蛋白和VEGF比较

治疗后,两组患者血清Hcy、hs-CRP和S100 β 蛋白水平均明显降低,VEGF水平明显升高,同组

治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清学指标明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中两组患者均无肝功能异常、恶心呕吐、皮肤过敏等严重药物不良反应出现。

3 结果

急性脑梗死是一种具有较高发病率、致残率和致死率的脑血管疾病,对人类健康具有极大威胁。动脉粥样硬化引起动脉闭塞、机体炎症反应导致脑血管栓塞、脑损伤导致患者机能障碍等一系列病理因素都加速了急性脑梗死的发生、发展^[8-9]。患者除了发生脑部局部炎症和免疫应答外^[10],全身免疫力都发生了相应改变,易患免疫抑制和感染,尤其是肺炎和尿路感染,严重影响了患者的生存质量^[11]。

神经节苷脂广泛存在于神经元细胞膜上,是一种含唾液酸的鞘糖脂类物质,可透过血脑屏障,通过保护位于细胞膜上的Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca²⁺-ATP酶活性来增加线粒体膜和细胞膜的稳定性,阻断自由基的产生,将对神经细胞的损害降到最低^[12]。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠是一种外源性神经节苷脂,广泛应用于帕金森、急性脑梗死、缺血性脑病

表 3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)Table 3 Comparison on blood rheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)
对照	治疗前	5.72 ± 1.29	13.78 ± 2.71	1.84 ± 0.31
	治疗后	4.33 ± 1.04*	11.18 ± 1.94*	1.67 ± 0.19*
治疗	治疗前	5.68 ± 1.33	13.89 ± 2.64	1.88 ± 0.29
	治疗后	3.87 ± 0.82*▲	9.13 ± 1.68*▲	1.30 ± 0.22*▲
组别	观察时间	HCT/%	FIB/(g L ⁻¹)	红细胞聚集指数
对照	治疗前	53.87 ± 8.79	4.41 ± 1.32	5.58 ± 0.89
	治疗后	45.14 ± 6.95*	3.52 ± 0.89*	4.53 ± 0.65*
治疗	治疗前	54.23 ± 9.33	4.38 ± 1.27	5.64 ± 0.97
	治疗后	36.27 ± 6.24*▲	2.43 ± 0.62*▲	3.77 ± 0.73*▲

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 Hcy、hs-CRP、S100β 蛋白和 VEGF 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)Table 4 Comparison on Hcy, hs-CRP, S100β and VEGF between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	观察时间	Hcy/(μmol L ⁻¹)	hs-CRP/(mg L ⁻¹)	S100β/(μg L ⁻¹)	VEGF/(pg mL ⁻¹)
对照	治疗前	17.12 ± 4.48	17.09 ± 3.76	1.29 ± 0.31	319.24 ± 62.44
	治疗后	13.28 ± 3.01*	11.58 ± 2.67*	0.83 ± 0.22*	380.92 ± 82.76*
治疗	治疗前	17.44 ± 4.82	16.73 ± 4.32	1.33 ± 0.28	323.51 ± 62.83
	治疗后	10.83 ± 2.17*▲	8.47 ± 2.13*▲	0.64 ± 0.19*▲	419.74 ± 78.33*▲

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

等中枢神经系统损伤性疾病的治疗中^[13], 具有修复神经组织损伤、恢复神经支配功能的效果。此外, 有研究指出, 使用神经节苷脂治疗急性脑梗死可促进脑组织血液供应的恢复, 改善患者血液流变学指标和预后水平^[14]。脑心通胶囊是由地龙、黄芪、水蛭、全蝎、丹参、赤芍、当归等多种中药组成, 有补气行血、逐瘀通络之效, 可明显改善急性脑梗死患者血液流变学指标和脑部微循环, 保护神经细胞, 抑制脑细胞凋亡, 恢复患者神经功能^[15-16]。本研究结果表明, 治疗后治疗组的总有效率为 90.62%, 明显高于对照组的 75.00%, 差异显著 ($P < 0.05$); 两组 NIHSS 评分与治疗前相比均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降程度更显著 ($P < 0.05$), 结果提示脑心通胶囊联合神经节苷脂比单用神经节苷脂治疗脑梗死有更好的临床疗效, 可明显改善患者神经功能。

脑梗死的主要发病机制与血管壁的病理变化、血液成分的变化和血流动力学异常显著相关^[17]。全血黏度、血浆黏度、HCT、FIB 和红细胞聚集指数

是临床上常用的血液流变学指标^[18], 血液黏稠度升高使脑血流量减少, 引发脑部缺血, 从而导致脑梗死。本研究结果显示, 治疗后, 两组全血黏度、血浆黏度、HCT、FIB 水平和红细胞聚集指数均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标显著低于对照组 ($P < 0.05$), 提示联合用药可有效改善患者血液流变学指标, 降低血液黏滞性。

Hcy 是一种由肝脏合成、经甲硫氨酸代谢甲基后形成的含硫氨基酸, 可介导氧自由基的生成, 损伤血管内皮细胞, 促进炎症因子的形成, 引发机体炎症反应。颈动脉硬化是引起脑梗死最常见的原因, 而引起颈动脉硬化的原因是多元的, 控制其危险因素成为防治脑梗死的主要手段, 有研究表明, 高 Hcy 是引起颈动脉硬化的独立危险因素, 并且血 Hcy 水平随年龄增长而升高, 颈动脉硬化脑梗死患者的 Hcy 水平明显高于健康人群^[19]。CRP 是在急性期反应由促炎因子诱导肝脏产生的促炎蛋白, 可通过激活补体系统参与炎症反应, 介导血管内皮损伤和动脉粥样硬化, 促进血栓形成, 从而加重脑损伤恶化^[20]。

S100 β 蛋白是由星形胶质细胞释放的钙结合蛋白,与神经胶质细胞增殖、轴突生长和钙稳态密切相关,但过量的 S100 β 蛋白则会导致促炎细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放增加^[21]。当急性脑梗死发生时, S100 β 蛋白在脑脊液中释放并进入血流,其水平在发病后 24~120 h 达到峰值,具有一定的神经毒性,可诱导神经胶质细胞凋亡,引起神经损伤^[22]。研究表明,脑梗死早期治疗时, VEGF 大量表达并作用于血管内皮细胞的特异性受体上,从而引起内皮细胞增殖,并诱导血管新生^[23]。本研究结果表明,治疗后,两组患者血清 Hcy、hs-CRP、S100 β 蛋白水平明显降低,治疗组改善程度更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 VEGF 水平明显升高,且治疗组上升程度更显著 ($P < 0.05$),结果表明脑心通胶囊联合神经节苷脂在降低机体炎症指标上具有明显疗效。

综上所述,脑心通胶囊联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗急性脑梗死的疗效显著,可改善血液流变学指标,减轻炎症反应,抑制血栓形成,促进患者神经功能的恢复,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王超慧,夏德雨. 急性后循环脑梗死病人临床特点及危险因素分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5): 604-607.
- [2] 陈 聪,徐 运. 急性脑梗死溶栓治疗新进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(2): 65-68.
- [3] 杨 峰,郭民旺,汪小荣. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗急性脑梗死的效果研究 [J]. 中外女性健康研究, 2016(24): 140, 142.
- [4] 孙树成. 脑心通胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(2): 235-237.
- [5] 中华医学会全国第四届脑血管学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [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]. 1996, 29(6): 381-383.
- [7] Brott T, Adams H P Jr, Olinger C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [8] Kittner S J, Singhal A B. Premature atherosclerosis: a major contributor to early-onset ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(14): 1272-1273.
- [9] Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 391.
- [10] Chamorro Á, Urra X, Planas A M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1097-1103.
- [11] 李 立,吴世政,张淑坤. 缺血性脑卒中后相关免疫学研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 219-221.
- [12] 张喆庆,苏宜香. 神经节苷脂与脑发育 [J]. 卫生研究, 2015, 44(1): 147-150.
- [13] 李小强,陈莉峰. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗脑卒中的疗效观察 [J]. 河北医药, 2013, 35(18): 2805-2806.
- [14] 宋关君. 神经节苷脂钠对急性脑梗死患者血液流变学影响的临床观察 [J]. 重庆医学, 2011, 40(20): 2028-2029.
- [15] 赵 涛,赵步长,伍海勤,等. 脑心通胶囊在心脑血管病中的作用研究 [J]. 中医杂志, 2012, 53(24): 2150-2152.
- [16] 王海燕,周惠芬,何 昱,等. 脑心通胶囊对缺氧缺血性脑微血管内皮细胞的保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3318-3325.
- [17] 尹丹卫,尚广芹. 颈动脉狭窄或闭塞患者急性脑梗死发病机制的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(15): 21-24.
- [18] 蔡美昌. 急性脑梗死患者血脂水平及血液流变学临床分析 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(19): 179-180.
- [19] 邓 旭,贾得志. 血同型半胱氨酸检测的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(15): 2037-2039.
- [20] 袁婷婷,王 萌,赵 昕,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和 hs-CRP 与急性脑梗死的相关性 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 207-209.
- [21] Alatas Ö D, Gürger M, Ateşçelik M, et al. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage [J]. *Medicine*, 2015, 94(45): e2007.
- [22] Nash D L, Bellolio M F, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review [J]. *Neurocrit Care*, 2008, 8(2):301-307.
- [23] 何建明,李玉蓉,韦英秀,等. 急性脑梗死患者治疗前后 VEGF 水平动态变化的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 05(9): 762-764.