

· 临床研究 ·

消斑通脉散联合替罗非班治疗进展性脑梗死临床研究^{*}

郭昊睿 王丽萍 张德恩[▲]

摘要 目的:探析消斑通脉散联合替罗非班治疗进展性脑梗死的效果及安全性。**方法:**选取 100 例进展性脑梗死患者,分为治疗组及对照组。对照组给予调脂稳斑、延缓血管硬化、清除自由基、改善脑代谢及盐酸替罗非班注射液抗血小板聚集等治疗,治疗组在对照组基础上加用消斑通脉散,疗程 14 d,比较两组疗效,及治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel 指数(BI)评分、中医证候学积分。抽血化验两组治疗前后血清学检测超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原(FIB)、IL-6、MMP-9 的变化。**结果:**两组经治疗后,神经功能缺损程度均有改善,其中对照组总有效率为 74.00%,治疗组总有效率为 92.00%。两组 NIHSS、Barthel 指数、中医证候学积分、hs-CRP、FIB、IL-6、MMP-9 水平较前均有改善,而治疗组均较对照组改善更为明显($P < 0.05$)。**结论:**消斑通脉散联合替罗非班治疗进展性脑梗死能较好地改善神经功能缺损,疗效确切,安全性好。

关键词 进展性脑梗死;盐酸替罗非班;消斑通脉散;炎症因子;生活质量;安全性

脑卒中在我国具有极高的发病率,高并发症率、高致死率是其主要特点,其中缺血性脑卒中最为常见,约为 60%~80%^[1]。进展性脑梗死作为缺血性脑卒中的一个常见且危重的临床亚型^[2],指急性脑梗死发病后经临床规范化治疗,神经缺损症状仍呈渐进性或阶梯式加重的缺血性脑卒中,临床约占 30%^[3]。其常见于发病后 6~24 h 内,以临床症状进展快,预后差为主要特点。改善脑血流,挽救半暗带,开通侧支循环等治疗可抑制病情进展、改善预后,但部分患者仍因种种因素面临治疗效果差的现实。为此,笔者通过应用开封市人民医院院内制剂消斑通脉散联合替罗非班对进展性脑梗死进行治疗,探析其临床疗效及预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月—2020 年 10 月在开封市人民医院住院治疗的 100 例进展性脑梗死患者,按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 50 例。治疗组男 23 例,女 27 例;年龄 46~78 岁,平均(59.80±9.50)岁;平均发病时间(11.57±2.73)h。对照

组男 26 例,女 24 例;年龄 45~75 岁,平均(59.10±8.70)岁;平均发病时间(11.55±2.72)h。两组性别、年龄、发病时间等一般资料经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2018》^[4]中的进展性脑梗死诊断标准,根据中国缺血性卒中分型为穿支动脉疾病分型。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中国脑梗死中西医结合诊治指南 2017》^[4]中气虚血瘀型中风—中经络的辨证标准。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医、中医诊断标准;②年龄 18~80 岁,发病至入院治疗时间<48 h,起病 6 h 至 1 w 症状呈进行性加重;③本研究经开封市人民医院伦理委员会讨论、批准同意,患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①头颅影像提示颅内占有位性病变者;②有相关药物过敏史或对中草药过敏者;③严重的肝肾疾病、心血管病、凝血功能障碍者;④认知功能障碍、精神障碍、依从性差者。

1.5 治疗方法 两组均治疗 14 d。

1.5.1 对照组 根据《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2018》给予调脂稳斑、延缓血管硬化、活血通络、营养神经、加强脑保护、改善脑代谢等治疗,同时给予

^{*}基金项目 河南省开封市科技发展资助项目(No.2003065)

[▲]通信作者 张德恩,男,副主任医师。研究方向:急性脑血管病的介入治疗。E-mail:18568666229@163.com

• 作者单位 河南省开封市人民医院(河南 开封 475000)

200 mL的0.9%氯化钠注射液加入12.5 mg替罗非班注射液(规格:12.5 mg/支;南开允公药业有限公司,国药准字H20090174)静脉泵泵入应用以抗血小板聚集治疗,用法:每分钟静脉泵入0.4 μg/kg,30 min后改成每分钟静脉泵入0.1 μg/kg,连续泵入24 h;合并基础疾病者,给予监测、调控血压、血糖、血脂等常规治疗。

1.5.2 治疗组 在对照组基础上联合消斑通脉散治疗。药物组成:黄芪30 g,当归15 g,川芎12 g,三棱10 g,莪术10 g,水蛭10 g,甘草6 g。每天1剂,水煎取汁200 mL,早晚各服100 mL,鼻饲或口服。

1.6 观察指标

1.6.1 神经功能缺损评分及Barthel指数 治疗前、后采用神经功能缺损评分(NIHSS)量表^[5]分别对两组患者的神经功能进行评分;同时采用Barthel指数(BI)评定量表^[5]分别对两组患者的生活自理能力进行评分。

1.6.2 中医证候学积分 参考《缺血性中风气阴两虚、瘀血阻络证诊断与疗效评定标准(试行)》^[6]对半身不遂(0~4.5分)、口舌歪斜(0~9分)、言语謇涩或不语(0~9分)、偏身麻木(0~9分)等进行计分,计算总积分,分数越高表示神经功能缺损越严重。

1.6.3 血清学检测 治疗前、治疗2 w后抽血检测超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血浆纤维蛋白原(FIB)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的水平。

1.7 疗效评价标准 根据NIHSS评分评定两组患者的临床疗效。基本痊愈:NIHSS评分下降超过90%;显效:NIHSS评分下降50%~90%;有效:NIHSS评分减少不足50%;无效:NIHSS评分下降不足20%,甚至

增加。治疗总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.8 疗效安全性观测及不良反应的记录 疗效安全性观测:①询问患者病情,记录体征,进行神经内科专科查体。②治疗前后进行常规及生化检查。

不良反应的记录:关注生命体征变化,客观记录两组在治疗过程中出现的不良反应,并及时做好记录。

1.9 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。样本符合正态分布时采用t检验,不符合时采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组疗效比较 治疗组总有效率为92.00%,对照组总有效率为74.00%。两组疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组疗效比较[例(%)]

组别	n	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	17(34.00)	16(32.00)	13(26.00)	4(8.00)	46(92.00) ¹⁾
对照组	50	10(20.00)	14(28.00)	13(26.00)	13(26.00)	37(74.00)

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$

2.2 治疗前后两组中医证候积分、NIHSS评分、Barthel指数评分比较 两组治疗后中医证候积分、NIHSS评分均较治疗前降低,Barthel指数评分均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组中医证候积分、NIHSS评分、Barthel指数评分均比对照组降低或升高更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后NIHSS评分、中医证候积分、Barthel指数比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	NIHSS评分		中医证候积分		Barthel指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	14.20±3.04	5.46±4.56 ¹⁾²⁾	11.08±2.77	2.54±1.79 ¹⁾²⁾	34.00±15.22	75.90±20.99 ¹⁾²⁾
对照组	50	14.32±2.83	7.30±5.78 ¹⁾	11.46±3.03	5.60±4.56 ¹⁾	33.40±14.16	67.20±27.35 ¹⁾

注:与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

2.3 治疗前后两组hs-CRP、FIB、IL-6、MMP-9水平比较 两组治疗后hs-CRP、FIB、IL-6、MMP-9均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组hs-CRP、FIB、IL-6、MMP-9均较对照组降低更明

显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3、表4。

2.4 不良反应 对照组有1例出现腹胀,2例出现口干等不适,均未影响继续治疗;治疗组患者未出现不良反应。

表 3 两组治疗前后 hs-CRP、FIB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	16.39±3.36	5.84±5.24 ¹⁾²⁾	4.37±0.44	2.95±0.72 ¹⁾²⁾
对照组	50	16.43±3.41	8.38±6.67 ¹⁾	4.40±0.40	3.29±0.93 ¹⁾

注:与本组治疗前比较,¹⁾P<0.05;与对照组比较,²⁾P<0.05

表 4 两组治疗前后 IL-6、MMP-9 的水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6(ng/L)	MMMP-9(g/L)
治疗组	50	治疗前	159.92±12.15	193.28±30.72
		治疗后	92.98±37.99 ¹⁾²⁾	156.93±20.15 ¹⁾²⁾
对照组	50	治疗前	160.72±11.05	193.36±30.71
		治疗后	110.88±45.56 ¹⁾	174.42±25.43 ¹⁾

注:与本组治疗前比较,¹⁾P<0.05;与对照组比较,²⁾P<0.05

3 讨论

进展性脑梗死是在缺血性卒中的病理基础上发展而来的,是一个临床过程,具有极高的致死率及致残率,在实际治疗中缺乏统一的诊疗标准。脑梗死急性发病后易出现进展性脑梗死,经过临床治疗,神经功能缺损在一定时间仍存在渐进性、阶梯式加重,多发生在起病后 6 h ~ 1 w,发生率占 20% ~ 40%^[7]。

现代中外医家通过不断的实践、探索,对于该病的病理机制有着不同的认识。有学者通过相关实验室指标研究发现,一些炎症标志因子,如 hs-CRP、IL-6 可诱发机体炎症反应,加快血管粥样硬化,进而诱导不稳定斑块脱落,对于脑梗死患者而言,体内炎症水平指标越高,越容易诱导脑梗死进展^[8]。颈动脉不稳定斑块为进展性脑梗死独立危险因素,合并大动脉狭窄的患者,进展性脑梗死发生率更高^[8]。亦有学者通过试验研究发现,进展性脑梗死患者在早期外周血中存在自噬的过度激活,可能诱导细胞凋亡,加重缺血损伤^[9]。进展性脑梗死患者外周血中,mi R-30a、mi R-122、mi R-126、mi R-221 表达异常,水平越高提示预后不良^[10]。进展性脑梗死常见病因包括不恰当的降压、脑水肿、血糖波动、感染、电解质紊乱等^[11],目前治疗进展性脑梗死多以改善脑血流、挽救缺血半暗带等为主,虽经积极治疗,亦有较多患者仍存在严重的神经功能缺损。

在本研究中,对照组选用盐酸替罗非班,该药是 II b 级抗血小板药物,可抑制血小板聚集,目前因被用于缺血性卒中而被广泛关注^[12]。与传统抗血小板聚集药物相比,在与血小板膜上的 II b/III a 受体结合上,盐酸替罗非班具有较高的选择性,可使出血时间

延长,有效改善血管灌注,有效保护血管内皮功能^[13]。盐酸替罗非班可有效改善进展性脑梗死患者凝血功能及有效加强抗炎、抗栓作用,临床用药安全性高^[14]。FIB 是一种常见的评价凝血功能的指标。本研究显示,应用盐酸替罗非班治疗后,hs-CRP、FIB、IL-18、MMP-9 等指标明显改善,可达到抗血小板聚集、明显改善炎症水平指标的目的,在治疗中发挥重要作用。在临床应用中,盐酸替罗非班作为静脉用抗血小板聚集药物,持续用药时长因人而异,长时间应用有出血风险,因此本研究同时给予我院院内制剂消斑通脉散应用。

在中医学中,进展性脑梗死属“中风”范畴,中风病位在脑,与心、肾、肝、脾相关,对于病因、病机,历代医家百家争鸣。至唐宋以后,特别是金元时期,许多医家提出“内风”观点,李东垣认为中风的病因在于“正气自虚”,明代张景岳提倡“内伤积损”的观点。《医林改错》记载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无力,血液在血管中运行势必迟缓乃至滞阻。”因气虚血瘀,加之饮食起居不当,致瘀阻脑窍,发为中风,临床表现为气短乏力,半身不遂,半身麻木,语謇舌强,舌淡暗,瘀斑,苔薄白或白腻。治疗以扶正益气、破血逐瘀为准绳,治疗组中选用消斑通脉散加减治疗。方中重用黄芪,以达扶正益气,为君药;当归通络活血,为臣药;川芎、三棱、莪术、水蛭等药破血逐瘀,共达颠顶,为佐药;甘草顾护胃气,防止破血逐瘀等药伤及胃气,为使药。诸药合用,以达益气活血通络之功,

现代药理研究,黄芪中含有 30 余种黄酮类成分,如芦丁、芒柄花素等,具有清除自由基、抑制细胞凋亡、调节能量代谢等功效,以发挥神经保护作用^[15]。

动脉粥样硬化是脑血管病的重要危险因素,当归中有效成分当归挥发油具有抑制炎症反应、降低炎症因子表达,进而达到降脂,抗动脉粥样硬化作用^[16]。黄芪与当归合用,为临床经典药对,有研究发现两药合用具有调节物质能量代谢、抗氧化应激、降低血液黏度、保护血管壁等作用^[17]。川芎主要成分为SEI、LIG,二者均能降低细胞内活性氧(ROS)水平,且SEI对LDH渗漏抑制更明显^[18]。三棱作为常用的破血消癥药,主要成分有挥发油类、黄酮类、皂苷类等,临床应用具有抗凝、抗血栓、抗炎等药理作用^[19]。莪术主要成分为莪术二酮,具有抗血小板聚集、改善脑缺血再灌注后神经损伤的作用^[20]。三棱、莪术为临床常用药对,二者合用可降低甘油三酯、血清总胆固醇、全血黏度和血浆黏度水平,抑制细胞凋亡等^[21]。水蛭主要成分为天然水蛭素,具有减轻脑水肿、降低细胞凋亡、抑制凝血酶活性、改善血管内皮功能等^[22]。本研究应用消斑通脉散加减治疗后,治疗组NIHSS评分、Barthel指数、hs-CRP、FIB、IL-6、MMP-9水平较对照组改善更明显($P < 0.05$),表明消斑通脉散联合盐酸替罗非班具有加强抗炎、抗氧化应激、降低血黏度、保护血管内皮等作用。

综上所述,消斑通脉散联合盐酸替罗非班可改善患者临床疗效、安全性好,可抗栓、抗血小板聚集、降低炎症因子表达,改善神经缺损,减缓病情进展,值得临床应用并推广。

参考文献

- [1]中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [2]王文艳,王松岭,王丽萍,等.镇肝熄风汤联合替罗非班治疗进展性脑梗死临床研究[J].新中医,2020,12(52):43-44.
- [3]杨隽,杨中杰.早期进展性脑梗死预后的临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2019,12(22):2739-2740.
- [4]中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南2017[J].中国中西医结合杂志,2018,2(38):136-144.
- [5]CHOI YH, JEONG HJ, LEE B, et al. Extensive and Progressive Cere-

bral Infarction after Mycoplasma pneumoniae Infection[J]. Korean journal of critical care medicine, 2017, 32(2): 211-217.

- [6]中国中西医结合学会脑心同治专业委员会.缺血性中风气阴两虚、瘀血阻络证诊断与疗效评定标准(试行)[J].世界中西医结合杂志, 2015, 10(4): 581-582.
- [7]裴晓蕊,于海娜,李艳梅,等.进展性脑梗死相关危险因素分析[J].中国现代医生,2020,3(58):91-93.
- [8]张丹丹,徐海龙,杨柳,等.进展性脑梗死患者血清hs-CRP、SAA、IL-18水平变化研究2021[J].检验医学与临床,2021,2(18):398-399.
- [9]张瑜,李捷,高元,等.进展性脑梗死患者外周血中自噬改变的研究2021[J].中风与神经疾病杂志,2021,38(10):1086-1089.
- [10]罗婷,邵祥忠,谢海洋,等.进展性缺血性脑卒中病人外周血miRNA的表达水平及临床意义2021[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 7(19): 2272-2275.
- [11]刘雨薇,尚进林.进展性缺血性卒中的临床治疗研究进展[J].长治医学院学报,2021,8(35):311-315.
- [12]胡彩彩.进展性脑卒中预测指标的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(6):5-9.
- [13]崔凡凡,靳奥洁,李艳玲,等.替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2019,29(16):69-74.
- [14]万婷玉,王丹,任庆华,等.替罗非班对进展性脑卒中患者凝血功能及神经功能的影响[J].临床合理用药,2021,4(15):13-15.
- [15]胡妮娜,张晓娟.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,1(38):76-82.
- [16]方欢乐,张慧,陶炎炎,等.基于整合药理学的当归抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J].实用药物与临床,2021,24(2):122-127.
- [17]王文越,刘珊,吕琴,等.黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(6):207-216.
- [18]王敏,姚明江,刘建勋,等.川芎对神经细胞保护作用活性成分的研究[J].世界中西医结合杂志,2021,16(5):793-798.
- [19]李瑶,赵金双,赵辉,等.中药三棱研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(9):92-94.
- [20]张凯媛,吕玲玲,陈敬贤,等.莪术二酮对MDA-MB-231细胞周期和凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(12):74-81.
- [21]唐荣霜,石洲,李晋奇,等.三棱莪术药对的研究进展[J].实用医院临床杂志,2021,18(5):226-228.
- [22]徐明杰,赵迪,李龙宇,等.水蛭素的药理作用及临床应用研究进展[J].中国现代中药,2021,23(4):747-754.

(收稿日期:2022-09-14)

(本文编辑:蒋艺芬)