

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.020

华佗再造丸对急性脑梗死患者动脉溶栓术后凝血功能和血管内皮功能的影响

吕艳,汪丽韡,黄澄,陈永烨,李胜玲

(上海市第一人民医院宝山分院急诊科,上海 200940)

摘要:目的 探讨华佗再造丸对急性脑梗死患者动脉溶栓术后神经功能改善及凝血功能和血管内皮功能的影响。方法 筛选医院收治的急性脑梗死患者80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。两组患者均于发病6h内行选择性动脉溶栓术;术后,对照组患者给予常规抗凝、抗血小板等干预措施,观察组患者在对照组患者治疗基础上加用华佗再造丸,口服,每次8g,每日3次。两组均治疗12周。结果 治疗后,观察组患者的临床神经功能缺损程度量表评分显著低于对照组($P < 0.01$);观察组患者总有效率为92.50%,显著高于对照组的69.23%($P < 0.05$);观察组患者凝血酶原时间、凝血酶时间、部分凝血活酶时间明显长于对照组,一氧化氮水平明显高于对照组,纤维蛋白原、血管性假血友病因子、内皮素-1水平均显著低于对照组($P < 0.01$)。结论 华佗再造丸可促进急性脑梗死动脉溶栓术后患者神经功能好转,且能有效改善凝血功能和血管内皮功能。

关键词:华佗再造丸;脑梗死;凝血功能;血管内皮功能

中图分类号:R932;R285.6;R255.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0063-03

Effect of Huatuo Zaizao Pills on Coagulation Function and Vascular Endothelial Function in Patients with Acute Cerebral Infarction After Arterial Thrombolysis

LYU Yan, WANG Lihua, HUANG Cheng, CHEN Yongye, LI Shengling

(Department of Emergency, Baoshan Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai, China 200940)

Abstract: Objective To investigate the improvement effect of Huatuo Zaizao Pills on nerve function, coagulation function and vascular endothelial function in patients with acute cerebral infarction after arterial thrombolysis. **Methods** Totally 80 patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, 40 cases in each group. The patients in the two groups were treated with selective arterial thrombolysis within 6 h after onset. After operation, the patients in the control group were given routine anticoagulant, antiplatelet and other interventions, the patients in the observation group orally took Huatuo Zaizao Pills on the basis of the control group, 8 g each time, 3 times a day. Both groups were treated for 12 weeks. **Results** After treatment, the score of the Chinese Stroke Scale in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). The total effective rate of the observation group was 92.50%, which was significantly higher than 69.23% of the control group ($P < 0.05$). The prothrombin time, thrombin time and activated partial thromboplastin time in the observation group were significantly longer than those in the control group, the levels of nitric oxide in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the levels of fibrinogen, false von willebrand factor, endothelin-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Huatuo Zaizao Pills can promote the improvement of nerve function, effectively improve the coagulation function and vascular endothelial function of patients with acute cerebral infarction after arterial thrombolysis.

Key words: Huatuo Zaizao Pills; cerebral infarction; coagulation function; vascular endothelial function

急性脑梗死主要是由于颅外血栓或脑血管局部血栓阻塞脑供血动脉,造成脑部缺血缺氧,治疗关键在于在早期及时疏通闭塞血管,恢复脑部血液供应,以挽救缺血半暗带的脑组织。溶栓是常用疗法,且创伤较小^[1]。改善急性脑梗死溶栓术后患者的凝血状态有助于临床预后的提高^[2]。华佗再造丸具有活血化瘀、化痰通络、行气止痛之功效,用于辅助治疗急性脑梗死,能有效改善患者的动脉硬化状态和神经功能缺损程度,且降低炎症因子水平^[3]。本研究中探讨了华佗再造丸治疗急性脑梗

死动脉溶栓术后临床疗效,以及对凝血功能和血管内皮功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]脑梗死诊断标准,且经头颅CT等检查确诊;年龄30~70岁;意识清醒,能配合治疗;经诊断后行动脉溶栓术;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情协议。

排除标准:CT检查合并颅内出血;凝血机制障碍;精神疾病;伴肝、肾、肺及造血系统等严重障碍;合并严重感染或恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取我院2017年1月至2018年8月收治的急性脑梗死患者80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。治疗期间,对照组有1例突发器官衰竭。对照组39例中,男22例,女17例;年龄61~67岁,平均(65.11±8.27)岁;病程2.5~6.0h,平均(4.13±0.52)h。观察组40例中,男25例,女15例;年龄60~68岁,平均(65.03±8.82)岁;病程3~6.0h,平均(4.20±0.59)h。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

基础治疗:所有患者于发病6h内行选择性动脉溶栓术;对照组患者给予常规抗凝、抗血小板等干预措施;观察组患者在对照组治疗基础上加用华佗再造丸(广州白云山奇星药业有限公司,国药准字Z44020748,规格为每袋8g),口服,每次8g,每日3次。两组疗程均为12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[5]

神经功能缺损评分:采用脑卒中临床神经功能缺损程度量表(CSS)评分,分值为0~45分,得分越高则神经受损越重。

凝血功能:采用TECOM4型血凝仪(TECO公司)检

测两组凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平。

血管内皮功能:清晨抽取患者空腹静脉血约3mL,3000 r/min离心15 min,取血清置-70℃冰箱保存;采取酶联免疫吸附法测定血管性假血友病因子(vWF)、内皮素-1(ET-1)水平,硝酸还原法测定一氧化氮(NO)水平。

基本痊愈:神经功能缺损评分减少不低于90%;显著进步:神经功能缺损评分减少60%~90%;进步:神经功能缺损评分减少30%~60%;无变化:神经功能缺损评分减少低于30%。神经功能缺损评分=(治疗前CSS评分-治疗后CSS评分)/治疗前CSS评分。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件处理。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1和表2。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	临床痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组($n=39$)	1(2.56)	9(23.08)	17(43.59)	12(30.77)	27(69.23)
观察组($n=40$)	4(10.00)	10(25.00)	23(57.50)	3(7.50)	37(92.50)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.521$,* $P=0.019<0.05$ 。

表2 两组患者临床指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	CSS评分(分)	凝血功能				血管内皮功能		
			PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	vWF(%)	ET-1(pg/mL)	NO(μ mol/L)
对照组 ($n=39$)	治疗前	22.81±4.09	10.51±1.71	10.60±1.77	32.39±3.89	4.14±0.51	193.35±21.87	99.41±12.68	44.98±5.82
	治疗后	18.71±3.15*	12.94±1.81*	12.76±1.93*	35.05±4.33*	3.31±0.39*	143.52±15.90*	82.78±9.31*	53.41±6.06*
观察组 ($n=40$)	治疗前	22.87±4.49	10.58±1.55	10.49±1.43	32.21±3.99	4.19±0.55	193.17±22.66	99.12±12.06	45.03±6.03
	治疗后	15.41±2.85**	15.57±2.03**	14.91±2.25**	38.81±4.69**	2.65±0.30**	109.61±12.71**	66.45±7.75**	64.33±7.90**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,** $P<0.01$ 。

3 讨论

急性脑梗死在中医学中属中风范畴,由于患者脏腑功能失调,气血素虚或痰浊、瘀血内生,加之劳倦内伤、忧思恼怒、饮酒饱食等诱因,致瘀血阻滞、痰热内蕴,或阳化风动、血随气逆,导致脑脉痹阻,发为本病^[6]。脑组织对缺氧最敏感,急性脑梗死缺血后血流的恢复会进一步损害脑组织,造成新的神经功能障碍,即为缺血再灌注损伤过程^[7]。同时,随着动脉溶栓治疗时间的延长,患者脑内会再次形成血栓堵塞血管,出现新的脑组织血液供应不足^[8]。在脑动脉溶栓治疗后实施有效的药物干预或血管内支架植入术,可提高血液的通畅性,促进血液流动,恢复血供,缓解血管管腔狭窄,降低血管再

次闭塞,以减少神经功能受损^[7,9]。

华佗再造丸主要由川芎、吴茱萸、冰片组方。其中,川芎味辛、性温,活血祛瘀、行气开郁、祛风止痛;吴茱萸味辛、苦,性热,散寒止痛,降逆止呕,助阳止泻;冰片味辛、苦,微寒,通脑窍,散郁火,消肿止痛。冰片能有效抑制静脉血栓的形成,延长TT和PT,且可增加缺血再灌注损伤下的乳酸脱氢酶、三磷酸腺苷酶的生物活力,有效改善缺血再灌注损伤^[10]。川芎主要活性成分川芎嗪能扩张血管,抑制血小板聚集,防止血栓形成,改善脑缺血等;酚类物质阿魏酸发挥了抗血小板凝集、抗血栓、清除氧自由基等作用^[11]。吴茱萸主要活性成分有吴茱萸碱、吴茱萸次碱,可舒张血管,改善血液淤积状态^[12]。现

代药理研究证实,华佗再造丸能增加脑部血流量,抑制血小板凝集,减轻血栓形成,抗脂质过氧化,促进缺血性脑卒中患者的神经功能恢复^[13]。

本研究结果显示,治疗12周后,观察组患者的临床神经功能CSS评分显著低于对照组,提示华佗再造丸可有效改善急性脑梗死患者动脉溶栓术后患者的神经功能;观察组患者的PT,TT,APTT明显长于对照组,FIB水平显著低于对照组,表明华佗再造丸可进一步改善急性脑梗死患者动脉溶栓术后的凝血功能;观察组患者总有效率显著高于对照组,说明华佗再造丸可提高临床疗效。

动脉粥样硬化是急性脑梗死发生、发展的主要病理机制,血管壁内中膜增厚、弹性下降及血管壁逐渐僵硬,动脉粥样硬化斑块脱落导致脑梗死,故病变早期可伴有血管内皮功能损伤^[14]。动脉溶栓术后脑组织血流复通,形成缺血再灌注过程,可增加血管的通透性,促进钙离子内流及氧自由基损伤等,进一步损伤血管内皮细胞^[15-16]。ET-1是由血管内皮细胞分泌的缩血管活性多肽,可刺激血管平滑肌细胞增殖,促进动脉粥样硬化的形成,损害内皮细胞,导致ET-1水平升高^[17]。NO是由内皮细胞内的一氧化氮合酶催化产生的血管舒张因子,可促进环磷酸鸟苷水平升高,引起血管平滑肌松弛、血管扩张,以及抗动脉粥样硬化的作用^[18]。vWF是一种大分子蛋白多聚体,当血管内皮细胞遭到损伤时,vWF合成分泌增多,其通过介导血小板吸附、聚集,促进血小板分泌相关因子及血管脂质沉积等,引起血栓形成^[19]。本研究结果显示,观察组患者NO水平明显高于对照组,vWF和ET-1水平显著低于对照组,表明华佗再造丸可进一步改善急性脑梗死动脉溶栓术后血管内皮功能。

综上所述,在常规治疗基础上,华佗再造丸可促进急性脑梗死动脉溶栓术后患者神经功能好转,且能有效改善凝血功能和血管内皮功能。

参考文献:

- [1] YEE J, KUMAR V, PHAM A, et al. Simultaneous Onset of Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, Cerebral Infarction, and Myocardial Infarction in a Patient with Patent Foramen Ovale[J]. SD Med, 2017, 70(6): 266-269.
- [2] 桂树华, 胡玲玲, 王挺刚, 等. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者术后凝血功能、血管内皮损伤及血清炎症相关因子的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8): 1105-1108.
- [3] 杨宁, 宁厚旭. 华佗再造丸辅助治疗急性脑梗死临床观察[J]. 山东医药, 2016, 56(27): 57-59.
- [4] 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2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] 中华医学会全国第四届脑血管学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-382.
- [6] 杨程, 张婕, 李花, 等. 中医药治疗脑梗死的临床研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1963-1965.
- [7] 马利纯, 许业强, 罗静芳, 等. 急性脑梗死患者治疗中动脉溶栓联合血管内支架植入术的应用效果[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(S1): 133-134.
- [8] 周震, 宋宛珊, 王占奎, 等. 化痰通络方联合rt-PA对急性脑梗死溶栓后神经功能缺损及皮质神经元微观形态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 219-222.
- [9] 俞迪红, 赖春梅. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者动脉溶栓术后凝血功能和生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2988-2990.
- [10] 苏坤莲, 凡永杰, 刘原, 等. 冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 2001-2003.
- [11] 李海刚, 胡晒平, 周意, 等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11): 1302-1308.
- [12] 王嫣, 彭芳, 陈天琪. 吴茱萸对心血管系统的作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(6): 189-192.
- [13] 杨骏, 阙鲁. 华佗再造丸联合阿司匹林治疗老年缺血性脑卒中的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5307-5309.
- [14] 王彬成, 鲁慧, 崔宁宁, 等. 缺血预适应对短暂性脑缺血发作患者血管内皮功能及脑梗死发生的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(23): 5675-5677.
- [15] FAN J, LV H, LI J, et al. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 7695-7707.
- [16] 鲁慧, 王彬成, 崔宁宁, 等. 无创性延迟肢体缺血预适应对脑缺血再灌注大鼠存活素和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(5): 797-801.
- [17] WRIGHT EA, D'ESTERRE CD, MORRISON LB, et al. Absolute Cerebral Blood Flow Infarction Threshold for 3-Hour Ischemia Time Determined with CT Perfusion and 18F-FFMZ-PET Imaging in a Porcine Model of Cerebral Ischemia[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158157.
- [18] 王以翠, 常焕显, 孔令胜. 阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(6): 870-876.
- [19] NETUKA I, KVASNIČKA T, KVASNIČKA J, et al. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(7): 860-867.

(收稿日期: 2019-03-15)