

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.023

蛭蛇通络胶囊联合血栓通注射液治疗脑梗死恢复期临床评价*

李丽¹, 喻伟^{2△}

(1. 湖北省武汉市第八医院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北省直属机关医院, 湖北 武汉 430000)

摘要:目的 探讨蛭蛇通络胶囊联合血栓通注射液治疗脑梗死恢复期的临床疗效。方法 选取医院2016年2月至2017年12月收治的脑梗死恢复期患者200例,按随机数字表法分为对照组(99例)和研究组(101例)。两组患者均给予血栓通注射液治疗,研究组患者加用蛭蛇通络胶囊治疗。两组均治疗4周。结果 研究组总有效率为89.11%,显著高于对照组的73.74%($P < 0.05$);治疗后,两组患者的中医症候积分均低于治疗前,且研究组低于对照组($P < 0.05$);两组患者的高切还原黏度(HSRV)、全血黏度(WBV)、低切还原黏度(LSRV)、血液沉降率(ESR)、纤维蛋白原(FIB)及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均较治疗前降低($P < 0.05$),且研究组患者的WBV,ESR,FIB及TC,TG,LDL-C均低于对照组患者($P < 0.05$),但两组患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于治疗前,且研究组高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 蛭蛇通络胶囊联合血栓通注射液治疗脑梗死恢复期的临床疗效较好,可改善患者的中医症候积分、血液流变学及血脂水平,且安全性较高。

关键词:蛭蛇通络胶囊;脑梗死恢复期;血栓通;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)03-0077-04

Zhishetongluo Capsule Combined with Xueshuantong Injection in the Treatment of Cerebral Infarction in Convalescent Stage

LI Li, YU Wei

(1. Wuhan Eighth Hospital, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. Hubei Provincial Organs Hospital, Wuhan, Hubei, China 430000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zhishetongluo Capsule combined with Xueshuantong Injection in the treatment of cerebral infarction in convalescent stage. **Methods** A total of 200 patients with cerebral infarction in convalescence stage who were treated in the hospital from February 2016 to December 2017 were selected and divided into the control group (99 cases) and

*基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目[MJ2017Y031]。

第一作者:李丽,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为神经内科, (电子信箱)ghh9942@163.com。

△通信作者:喻伟,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中西医结合外科学, (电子信箱)454868330@qq.com。

The New England journal of medicine, 2018, 378(13): 1189-1199.

[10] 中国医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182.

[11] DAVER N, SCHLENK RF, RUSSELL NH, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. Leukemia, 2019, 33(2): 299-312.

[12] LEE LY, HERNANDEZ D, RAJKHOWA T, et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor[J]. Blood, 2017, 129(2): 257-260.

[13] DAVER N, KANTARJIAN H. FLT3 inhibition in acute myeloid leukaemia[J]. The Lancet Oncology, 2017, 18(8): 988-989.

[14] CHANG YT, HERNANDEZ D, GHIAUR G, et al. Bone Marrow Stroma Protects FLT3 Acute Myeloid Leukemia (AML) through CYP3A4-Mediated Drug Metabolism of FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1): 2519.

[15] BROWN P, SMALL D. FLT3 inhibitors: a paradigm for the development of targeted therapeutics for paediatric cancer[J]. European journal of cancer, 2004, 40(5): 707-724.

[16] VON BUBNOFF N, ENGH RA, ABERG E, et al. FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication tyrosine kinase inhibitors display a nonoverlapping profile of resistance mutations in vitro[J]. Cancer Research, 2009, 69(7): 3032-3041.

[17] TRAER E, MARTINEZ J, JAVIDI-SHARIFI N, et al. FGF2 from marrow microenvironment promotes resistance to FLT3 Inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Research, 2016, 76(22): 6471-6482.

[18] YANG X, SEXAUER A, LEVIS M. Bone marrow stroma-mediated resistance to FLT3 inhibitors in FLT3-ITD AML is mediated by persistent activation of extracellular regulated kinase[J]. British Journal of Haematology, 2014, 164(1): 61-72.

[19] REITER K, POLZER H, KRUPKA C, et al. Tyrosine kinase inhibition increases the cell surface localization of FLT3-ITD and enhances FLT3-directed immunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2018, 32(2): 313-322.

[20] JETANI H, GARCIA-CADENAS I, NERRETER T, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3(-) ITD(+) AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib[J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1168-1179.

[21] The Lancet H. Closing in on targeted therapy for acute myeloid leukaemia[J]. The Lancet Haematology, 2019, 6(1): e1.

[22] SHERIDAN C. First new drug approval for AML in 15 years[J]. Nature Biotechnology, 2017, 35(8): 696-698.

(收稿日期:2019-07-24)

the study group (101 cases) according to the random number table method. The control group was treated with Xueshuantong Injection, while the study group was treated with Zhishetongluo Capsule on the basis of the control group. Both groups were treated for 4 weeks. **Results** The total clinical effective rate of the study group was 89.11%, which was significantly higher than 73.74% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms in both groups was lower than those before treatment, and those in the study group was lower than those in the control group ($P < 0.05$); the high shear reduction viscosity (HSRV), whole blood viscosity (WBV), low shear reduction viscosity (LSRV), blood sedimentation rate (ESR) and fibrinogen (FIB) in the two groups was lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the WBV, ESR and FIB in the study group was lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C) in the two groups were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the high density lipoprotein (HDL-C) levels in the two groups was higher than those before treatment, and that in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Zhishetongluo Capsule combined with Xueshuantong Injection has better clinical efficacy in the treatment of cerebral infarction in convalescent stage. It can improve the TCM syndrome score, hemorheology and blood lipid level of patients, and it has a higher safety.

Key words: Zhishetongluo Capsule; cerebral infarction in convalescent stage; Xueshuantong; clinical efficacy

脑梗死又称缺血性脑卒中,是由多种因素引起脑部血液供应障碍,局部脑组织缺血缺氧而坏死,并出现相应神经功能缺损的临床综合征^[1],其发病率、死亡率和致残率均较高。脑梗死恢复期是肢体功能、降低神经功能缺损程度及日常生活能力恢复的关键期^[2]。目前,临床常采用基础规范治疗联合三级康复治疗治疗脑梗死恢复期,但显效慢。中医认为,脑梗死属“中风”范畴,病机为“肝肾阴虚,脑络瘀滞”^[3]。脑梗死恢复期患者的血液流变学指标及血脂水平均有不同程度的异常^[4]。血栓通注射液主要成分为三七总皂苷,具有活血祛瘀、扩张血管等作用^[5]。蛭蛇通络胶囊由黄芪、川芎、葛根、人参、乌梢蛇、红花、丹参、水蛭、天麻、郁金等组方,具有活血益气、息风通络之功效^[6]。本研究中探讨了蛭蛇通络胶囊联合血栓通注射液治疗脑梗死恢复期患者的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》中有关缺血性脑卒中的标准^[7],符合《中医内科学》有关中风病恢复期的气虚血瘀证^[8],表现为半身不遂、言语謇涩、口舌歪斜、面色白、头晕目眩、气短乏力、口角流涎、心悸等;经头颅核磁共振成像(MRI)/CT确诊为脑梗死;年龄 50~79 岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:短暂性脑缺血发作;合并脑外伤、脑肿瘤、脑寄生虫病;伴出血性脑梗死、脑栓塞、颅内异常血管网症;混合性脑卒中;对所用药物过敏;伴严重心、肾、肝、血液和内分泌系统原发性疾病;阳性精神病史。

病例选择与分组:选取武汉市第八医院 2016 年 2 月至 2017 年 12 月收治的脑梗死恢复期患者 200 例,按随机数字表法分为对照组(99 例)和研究组(101 例),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。详见表 1。

1.2 方法

所有患者均按《中国脑卒中康复治疗指南》^[9]进行常规基础治疗和三级康复治疗:预防和治疗并发症,处理合并感染及发热,调整血压、血糖等;服用阿司匹林肠溶片(上海宝龙药业有限公司,国药准字 H31022886,规格为每片 25 mg)100 mg,1 次/日,进行抗血小板、调脂治疗,用于二级预防脑梗死;对于合并症采取对症治疗。在此基础上,对照组患者给予血栓通注射液[广西梧州制药<集团>股份有限公司,国药准字 Z45021770,规格为每支 5 mL:175 mg(三七总皂苷)]静脉滴注,每次 2.5 mL,用 250 mL 10% 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注,1 次/日。研究组患者在对照组治疗基础上加用蛭蛇通络胶囊(陕西健民制药有限公司,国药准字 Z20090658,规格为每粒 0.5 g)治疗,4 粒/次,3 次/日。两组均治疗 4 周。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病情程度(例)			合并症(例)			
				轻度	中度	重度	高血压	糖尿病	冠心病	高血脂
对照组($n=99$)	48/51	61.08 ± 7.25	5.73 ± 2.94	21	68	10	27	29	21	22
研究组($n=101$)	47/54	62.09 ± 8.01	6.36 ± 3.42	22	70	9	26	32	25	18
χ^2/t 值	1.267	0.934	1.396		0.329			0.160		
P 值	0.260	0.351	0.164		0.765			0.835		

1.3 观察指标及疗效判定标准

中医证候积分^[10]:分为主症及次症,主症包括舌强语塞或不语、半身不遂、口舌歪斜、偏身麻木等,次症包括气短乏力、自汗等。依据各项症状程度,分别定为轻1分、中2分、重3分,计算分值,轻度7~14分,中度15~22分,重度23分及以上。

血液流变学及血脂指标:分别于治疗前后采集清晨空腹静脉血各10 mL,分为A管和B管。A管经3000 r/min离心10 min,离心半径为12 cm,留取上清液,置-70℃冰箱中待测。采用ARCHITECT c16000型全自动生化分析仪(雅培贸易上海有限公司)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量。B管采用FASCO-30200X型全自动血液流变检测仪(重庆维多科技有限公司)检测高切还原黏度(HSRV)、全血黏度(WBV)、低切还原黏度(LSRV)、血液沉降率(ESR)及纤维蛋白原(FIB)水平变化,并严格按试剂盒说明书操作。

疗效判定^[11]:基本治愈,病残程度0级、功能缺损评分减少91%~100%;显效,病残程度1~3级,功能缺损评分减少46%~90%;有效,功能缺损评分减少18%~45%;无效,功能缺损评分减少或增加18%以上或死亡。总有效=基本治愈+显效+有效。

不良反应:观察治疗过程中出现的腹泻、过敏等不良反应情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料行秩和检验。检验水准设置为 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。对照组治疗期间出现4例腹

泻,3例过敏,不良反应发生率为7.07%(7/99);研究组治疗期间出现3例腹泻,1例过敏,不良反应发生率为3.96%(4/101)。两组患者不良反应发生率无显著差异($\chi^2=0.931, P=0.335>0.05$),且反应均较轻微,经对症治疗可缓解。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组(n=99)	12(12.12)	27(27.27)	34(34.34)	26(26.26)	73(73.74)
研究组(n=101)	21(20.79)	32(31.68)	37(36.63)	11(10.89)	90(89.11)*

注:与对照组相比, $\chi^2=7.835, *P=0.005<0.05$ 。

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后
对照组(n=99)	21.46±5.92	15.50±4.81*
研究组(n=101)	22.87±6.18	11.29±3.97*
t值	1.647	6.756
P值	0.101	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。下表同。

3 讨论

脑梗死多见于中老年人,而血脂异常、糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、肥胖等患者较易出现,多在安静状态下发病,且发病后因脑缺血导致的病理性改变不可逆转,会遗留神经功能缺损如口眼歪斜、言语不清、半身不遂、肢体麻木及痴呆等症状,脑梗死恢复期指发病2周或1个月至半年内,该时期的治疗尤为重要,严重影响患者日后的生活质量^[12-13]。中医认为,该病病理变化为脉络瘀阻,病理关键为气虚血瘀,气虚则脉道涩,血液运行不畅,津液运行受阻,外渗之津液则化为痰湿,痰湿生热,血运不畅;脉络瘀阻,瘀血生风,故肺、脾、肝、肾等脏器出现血瘀、痰饮、络阻等,导致中风发生,故中医治疗该病以“化瘀”“通络”“益气”为主要原则^[14]。血栓通注射液是临床上治疗冠心病、脑

表4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	HSRV(mPa·s)		LSRV(mPa·s)		WBV(mPa·s)		ESR(mm/h)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=99)	4.13±1.20	3.17±1.59*	12.56±4.83	10.40±3.25*	4.47±0.56	3.95±0.43*	29.75±9.38	23.36±10.21*	3.72±0.59	2.93±0.32*
研究组(n=101)	4.29±1.57	2.98±1.43*	11.87±4.37	9.83±3.54*	4.59±0.61	3.01±0.50*	30.13±10.17	20.40±9.82*	3.87±0.75	2.35±0.44*
t值	0.809	0.889	1.060	1.186	1.448	14.325	0.275	2.090	1.570	10.644
P值	0.420	0.357	0.291	0.237	0.149	0.000	0.784	0.038	0.118	0.000

表5 两组患者血脂指标比较($\bar{X} \pm s$,mmol/L)

组别	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=99)	2.91±0.73	2.41±0.59*	6.78±0.87	4.89±0.70*	4.45±1.38	3.51±0.92*	1.25±0.32	1.54±0.42*
研究组(n=101)	3.05±0.69	2.13±0.61*	6.81±0.75	4.32±0.61*	4.68±1.05	3.02±0.78*	1.30±0.39	1.91±0.51*
t值	1.394	3.299	0.261	6.143	1.328	4.066	0.990	5.595
P值	0.165	0.001	0.794	0.000	0.186	0.000	0.323	0.000

血管病等的常用药;蛭蛇通络胶囊治疗脑梗死恢复期具有活血益气、熄风通络之功效^[15]。

本研究结果显示,研究组总有效率显著高于对照组,表明联合用药疗效显著,可改善患者临床症状、病残程度及神经功能缺损情况。蛭蛇通络胶囊中人参、黄芪补脾胃之气,可促进血行而祛瘀,丹参活血祛瘀,红花、郁金、川芎、乌梢蛇、水蛭等活血化瘀,可改善脑部血液循环及血流量供应,增加脑组织供氧量^[16]。血栓通注射液亦体现养阴益气活血治则,其中三七发挥脑保护作用,丹参抑制血栓形成,改善脑部微循环,并可激活 Nrf2 - VEGF 通路,以减轻脑缺血 - 再灌注损伤^[17]。联合用药协同作用增强,可有效改善症状。治疗后,两组患者的中医证候积分均低于治疗前,且研究组低于对照组,表明联合用药患者的中医证候明显改善,气虚血瘀有所好转。蛭蛇通络胶囊中黄芪、丹参可使脑组织血管内皮生长因子表达上调,发挥脑组织保护作用,并缩小脑梗死范围,改善患者脑血流量供应、组织缺血缺氧症状^[18]。血栓通注射液中三七可降低脑血管阻力,增加组织器官血流量,黄芪能减少脑皮质细胞凋亡,发挥脑保护作用,二者联用,使气虚血瘀症状明显改善。研究组患者的血液流变学指标均明显改善,表明联合用药可降低血液黏度,抗血小板聚集,分析原因为血栓通注射液可改善微循环,降低血液黏度,且可营养神经,增强机体免疫力,改善神经的供血供氧情况。蛭蛇通络胶囊可抗血小板聚集,降低凝血活酶时间,减少血栓形成,降低血液黏度,二者联用可改善患者的血液流变学指标及神经功能,脑梗死预后情况较佳^[19]。治疗后,研究组患者的 TG, TC, LDL - C 均低于对照组,而 HDL - C 高于对照组,表明患者血脂水平明显改善。蛭蛇通络胶囊中红花、丹参可减少氧自由基的生成,抑制脂质过氧化反应,调节血脂水平,水蛭多肽、川芎嗪能清除自由基、扩血管,且能增加脑血流量供应,减少脑组织缺血缺氧症状,保护受损脑神经细胞,并促进其再生。血栓通注射液中玄参可降低 TC 和 LDL 的水平,经联合用药效果更佳^[20]。两组患者不良反应发生率相当 ($P > 0.05$),表明联合用药较安全。

综上所述,蛭蛇通络胶囊联合血栓通注射液治疗脑梗死恢复期疗效较好,可改善患者的中医证候积分,降低血液黏度,改善血脂水平,安全性较高。

参考文献:

[1] 陶丽,毛杰,黄梅. 醒神开窍针刺法结合丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2018,40(10):930 - 933.
[2] 王朝驹,孙薇,兰怡,等. 益气活血中药联合早期康复治疗对老年脑梗死恢复期患者神经功能及生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015,35(18):5173 - 5174.
[3] 曹影,吉海旺,王婷,等. 脑心通胶囊治疗中风(脑梗死

恢复期)气虚血瘀证的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014,12(11):1312 - 1315.

[4] 苏小玲,裘昊,张丽萍,等. 银杏叶片对脑梗死恢复期患者血脂、同型半胱氨酸及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017,37(1):63 - 65.
[5] 麻伟兴,王保平,张翼,等. 血栓通注射液与阿司匹林对急性复发性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017,33(6):554 - 557.
[6] 丁智华,刘东飞,彭丹丹,等. 蛭蛇通络胶囊联合阿司匹林肠溶片对脑梗死患者凝血功能的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018,18(8):1038 - 1040.
[7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010,43(2):146 - 153.
[8] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 269 - 279.
[9] 中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室,等. 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)[J]. 中国康复理论与实践, 2012,18(4):301 - 318.
[10] 程雪,都文渊,王媛媛,等. 《中风病辨证诊断标准》在中风病急性期的应用[J]. 中国中医急症, 2013,22(9):1527 - 1529.
[11] 中华神经学会. 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.
[12] 刘德浪,余洪,刘卫花. 血塞通对脑梗死并脑心综合征患者心肌损伤指标和左心室功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(21):67 - 69.
[13] 孔繁鑫,魏周科. 灯盏生肌胶囊对前循环型脑梗死恢复期患者神经缺损症状及生活质量的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(11):1764 - 1766.
[14] 刘莹露,张华军. 血脂代谢与脑梗死中医辨证分型关系的临床研究[J]. 中国中医急症, 2014,23(4):723 - 724.
[15] 毛艺纯,刘晓欣,李美姝,等. 蛭蛇通络胶囊治疗脑梗死的临床观察评价[J]. 中医临床研究, 2017,9(28):95 - 96.
[16] 何德深. 蛭蛇通络胶囊治疗脑梗死的临床观察分析[J]. 中国医药指南, 2015,13(14):16 - 17.
[17] GUO H, ADAH D, JAMES PB, et al. Xueshuantong Injection (Lyophilized) Attenuates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by the Activation of Nrf2 - VEGF Pathway[J]. Neurochem Res, 2018,43(5):1096 - 1103.
[18] 游小江. 蛭蛇通络胶囊治疗脑梗死恢复期 64 例[J]. 中国医药指南, 2012,10(21):627 - 628.
[19] 么红英,王照平,李伟,等. 蛭蛇通络胶囊联合阿司匹林对脑梗死患者凝血功能影响的研究[J]. 医学临床研究, 2016,33(5):1020 - 1022.
[20] WANG FJ, WANG SX, CHAI LJ, et al. Xueshuantong? injection (lyophilized) combined with salvianolate lyophilized injection protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through attenuation of oxidative stress[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018,39(6):998 - 1011.

(收稿日期:2018 - 07 - 21;修回日期:2019 - 04 - 20)