

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.018

血栓心脉宁片联合鼠神经生长因子治疗脑梗死的疗效 及对血管内皮功能和炎症因子的影响*

李代程¹, 周殿儒^{2△}, 张琳薇¹

(1. 四川省大竹县人民医院药学部, 四川 达州 635100; 2. 四川省达州市中西医结合医院药学部, 四川 达州 635000)

摘要:目的 探讨血栓心脉宁片联合鼠神经生长因子治疗脑梗死的疗效及对血管内皮功能和炎症因子的影响。方法 选取四川省大竹县人民医院2018年6月至2019年5月收治的脑梗死患者320例,按随机数字表法分为对照组(给予鼠神经生长因子治疗)和研究组(给予血栓心脉宁片+鼠神经生长因子治疗),各160例。两组患者均治疗2周。结果 研究组临床总有效率为90.00%,显著高于对照组的80.63% ($P < 0.05$);治疗后,研究组患者的血管内皮功能指标[血清内皮素1、血栓前体蛋白、血管内皮细胞钙黏蛋白]水平均显著低于对照组患者,血管内皮生长因子水平显著高于对照组患者 ($P < 0.05$);研究组患者的血清炎症因子指标[血清C反应蛋白、白细胞介素33、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α]水平均显著低于对照组患者 ($P < 0.05$);研究组患者的神经功能缺损评分量表评分显著低于对照组患者 ($P < 0.05$);研究组和对照组不良反应发生率相当(10.63%比16.25%, $P = 0.113 > 0.05$)。结论 血栓心脉宁片联合鼠神经生长因子治疗脑梗死的临床疗效较好,可调节患者的血管内皮功能及炎症因子水平,改善神经功能缺损情况,且安全性较高。

关键词: 血栓心脉宁片;鼠神经生长因子;脑梗死;血管内皮功能;炎症因子;疗效

中图分类号:R969.4;R972;R2-031

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)07-0065-04

Efficacy of Xueshuan Xinmaining Tablets Combined with Rat Nerve Growth Factor in the Treatment of Patients with Cerebral Infarction and the Effect on Vascular Endothelial Function and Inflammatory Factors

LI Daicheng¹, ZHOU Dianru², ZHANG Linwei¹

(1. Department of Pharmacy, Dazhu People's Hospital, Dazhou, Sichuan, China 635100; 2. Department of Pharmacy, Dazhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan, China 635000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Xueshuan Xinmaining Tablets combined with rat nerve growth factor in the treatment of patients with cerebral infarction and the effect on vascular endothelial function and inflammatory factors. **Methods** A total of 320 patients with cerebral infarction admitted to the Dazhu People's Hospital from June 2018 to May 2019 were selected and randomly divided into the control group (treated with rat nerve growth factor) and the study group (treated with Xueshuan Xinmaining Tablets + rat nerve growth factor) according to the random number table method, 160 cases in each group. Both groups were continuously treated for two weeks. **Results** The total clinical effective rate of the study group was 90.00%, which was significantly higher than 80.63% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of vascular endothelial function indexes [serum endothelin-1, thrombus precursor protein, von Willebrand factor] were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$); the level of vascular endothelial growth factor was significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$); the levels of serum inflammatory factors [serum C-reactive protein, interleukin-33, interleukin-6, tumor necrosis factor- α] were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$); the scores of the neurological deficit scale were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$); the adverse reaction rates of the study group and control group were comparable (10.63% vs 16.25%, $P = 0.113 > 0.05$).

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[170124]。

第一作者:李代程,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)shixzdm@163.com。

△通信作者:周殿儒,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhou1982@163.com。

- [6] 马 勇. 药物中重金属检测方法[J]. 黑龙江科技信息, 2011(31):25.
- [7] 张 丹,王留留,李 凯. ICP-MS法测定柴胡注射液18种重金属及有害元素[J]. 中医研究,2020,33(8):60-65.
- [8] 张春华,陈春桃,韩必恺,等. ICP-MS测定5种中药注射液中重金属及有害元素[J]. 中国测试,2020,46(1):71-76.
- [9] 毛 睿,陈泳君. 微波消解ICP-MS法测定寒水石二十一味散重金属含量[J]. 中国药业,2020,29(3):63-66.
- [10] 谷福根,吴春芝,刘红在. 我国药用静脉注射乳剂的研究进展[J]. 中国新药杂志,2010,19(16):1415-1421.
- [11] 陈宏靖. 微波消解技术测定食品中微量元素[J]. 中国卫生检验杂志,2002,12(5):577-578.
- [12] 刘 玲,王思琪,贺怡欣,等. 微波技术在分析中样品消解与萃取的应用进展[J]. 广东化工,2016,43(22):118-119.
- [13] 符传武. ICP-MS及其联用技术在化药、中药及中成药中的应用进展[J]. 中国民族民间医药,2017,26(12):54-58.
- [14] 马冲先,刘 洁,刘 巍. 电感耦合等离子体质谱分析应用的新进展[J]. 分析试验室,2019,38(6):732-760.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:43-46,205-207.

(收稿日期:2019-06-18;修回日期:2020-10-10)

sor protein, vascular endothelial - cadherin] in the study group were significantly lower than those in the control group, while the level of vascular endothelial growth factor in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factor indexes [C - reactive protein, interleukin - 33, interleukin - 6 and tumor necrosis factor - α] in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of the study group was similar to that in the control group (10.63% vs. 16.25%, $P = 0.113 > 0.05$). **Conclusion** Xueshuan Xinmaining Tablets combined with rat nerve growth factor have good clinical efficacy and high safety in the treatment of patients with cerebral infarction, which can regulate the vascular endothelial function and the levels of inflammatory factors, and improve the neurological deficit.

Key words: Xueshuan Xinmaining Tablets; rat nerve growth factor; cerebral infarction; vascular endothelial function; inflammatory factors; efficacy

脑梗死为神经内科常见疾病^[1-2],发病率逐年升高,且呈年轻化趋势^[3]。目前,临床采用营养神经、抗血小板聚集、调脂、稳定斑块、抗栓等方式治疗,以改善脑部血流供应,减轻神经损伤,恢复神经功能,但长期使用西药治疗不良反应较多。研究表明,脑梗死患者均有一定程度的血管内皮损伤及炎症反应^[4-5]。本研究中探讨了血栓心脉宁片联合鼠神经生长因子治疗脑梗死的临床疗效,以及对患者血管内皮功能和炎症因子的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合脑梗死诊断标准^[6],且经CT或MRI等影像学检查确诊;首次发作;年龄55~75岁;临床资料完整;发病时间1~18h。本研究方案经四川省大竹县人民医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:伴有严重心脑血管疾病;伴有严重肝肾功能及凝血功能障碍;伴有认知功能障碍、精神障碍,不能配合本研究;对本研究所用药物过敏;妊娠期或哺乳期;伴有恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取四川省大竹县人民医院2018年6月至2019年5月收治的脑梗死患者320例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各160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。

表1 两组患者一般资料比较($n = 160$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 160$)

组别	性别	年龄	发病时间	合并症(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,h)	糖尿病	高脂血症	高血压
对照组	84/76	62.27 $\pm$ 5.31	7.29 $\pm$ 2.06	61	32	73
研究组	86/74	61.46 $\pm$ 6.03	7.58 $\pm$ 2.23	64	31	75
χ^2/t 值	0.050	1.275	1.208	0.118	0.020	0.05
P 值	0.823	0.203	0.228	0.731	0.888	0.823

1.2 方法

所有患者均予调血脂、抗血小板聚集、抗凝、营养支

持等常规治疗。对照组患者肌肉注射注射用鼠神经生长因子[丽珠集团丽珠制药厂,国药准字S20100005,规格为每瓶30 μ g(生物活性不低于15 000 U)]15 μ g,用注射用水2 mL溶解,每日1次;研究组患者在对照组基础上口服血栓心脉宁片(吉林华康药业股份有限公司,国药准字Z20030145,规格为每片0.40 g),每次2片,每日3次。两组均治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血各5 mL,以3 500 r/min离心20 min(离心半径为10 cm),取上层血清,置-40 $^{\circ}$ C冰箱中保存备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清内皮素1(ET-1)、血栓前蛋白(TpP)、血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)水平,严格按试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)说明书进行操作。2)采用免疫比浊法检测血清C反应蛋白(CRP)水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素33(IL-33)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,均严格按试剂盒(加拿大Bio Check公司)说明书进行操作。3)分别于治疗前后采用神经功能缺损评分量表(NIHSS)^[7]评定神经功能,包括上肢及下肢肌力、面瘫、意识、凝视、语言、步行能力和手肌力8个项目。31~45分为重型,16~30分为中型,0~15分为轻型。4)比较两组患者治疗期间荨麻疹、局部疼痛等不良反应发生情况。

疗效判定:参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[8]评定临床疗效,分为基本治愈、显著进步、进步及无效。病残程度0级,神经功能缺损评分减少91%~100%,为基本治愈;病残程度1~3级,神经功能缺损评分减少46%~90%,为显著进步;神经功能缺损评分减少18%~45%,为进步;神经功能缺损评分减少 $\leq$ 17%,为无效。总有效=基本治愈+显著进步+进步。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0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。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗期间,对照组出现荨麻疹6例,局部疼痛5例,皮疹7例,瘙痒8例,不良反应发生率为16.25%(26/160);研究组出现荨麻疹5例,局部疼痛3例,皮疹4例,瘙痒5例,不良反应发生率为10.63%(17/160)。两组不良反应发生率比较,无显著差异($\chi^2 = 2.511, P = 0.113 > 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 160$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n = 160$]

组别	基本治愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	40(25.00)	64(40.00)	25(15.63)	31(19.38)	129(80.63)
研究组	53(33.13)	71(44.38)	20(12.50)	16(10.00)	144(90.00)
χ^2 值					5.611
P 值					0.018

表3 两组患者治疗前后血管内皮功能水平比较($\bar{X} \pm s, n = 160$)

Tab. 3 Comparison of vascular endothelial function levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 160$)

组别	ET-1(ng/L)		VEGF(pg/mL)		TpP(mg/L)		VE-cadherin(mg/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
对照组	76.80 ± 6.73	60.18 ± 4.32*	176.94 ± 21.53	190.75 ± 23.11*	14.92 ± 1.39	8.51 ± 1.67*	6.89 ± 0.95	5.27 ± 0.83*
研究组	75.92 ± 5.88	55.57 ± 4.60*	174.01 ± 20.97	232.60 ± 25.08*	15.11 ± 1.25	4.08 ± 1.53*	7.05 ± 1.07	3.19 ± 1.20*
t 值	1.246	9.241	1.233	16.015	1.286	24.741	1.414	18.731
P 值	0.214	0.000	0.218	0.000	0.199	0.000	0.158	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 160$)

Tab. 4 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 160$)

组别	CRP(mg/L)		IL-33(pg/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (μ 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
对照组	13.67 ± 3.06	10.17 ± 2.56*	86.12 ± 14.76	76.25 ± 13.08*	38.25 ± 7.28	20.13 ± 6.05*	5.11 ± 1.27	3.08 ± 0.93*
研究组	13.25 ± 3.37	5.93 ± 2.84*	86.83 ± 14.33	50.93 ± 12.27*	37.96 ± 8.14	12.26 ± 6.61*	5.30 ± 1.08	2.11 ± 0.82*
t 值	1.167	14.027	0.443	17.858	0.336	11.109	1.442	9.896
P 值	0.244	0.000	0.658	0.000	0.737	0.000	0.150	0.000

表5 两组患者治疗前后NIHSS评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 160$)

Tab. 5 Comparison of NIHSS scores between the two groups
($\bar{X} \pm s$, point, $n = 160$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	19.53 ± 7.82	8.13 ± 2.09*
研究组	18.89 ± 8.15	4.56 ± 1.77*
t 值	0.717	16.488
P 值	0.474	0.000

3 讨论

脑梗死的产生可能与脑组织血液运输受阻、神经细胞内钙超载、大脑病灶组织中有自由基过度形成、血管内皮功能损伤及炎症反应等因素有关^[9],临床常采用依达拉奉等药物治疗,但部分患者不良反应较大。

鼠神经生长因子来源于小鼠颌下腺,对神经系统神经元的生长、发育、分化具有促进作用,并可加速修复髓鞘、维持神经细胞生存等,恢复受损的神经组织,已在脑梗死的治疗中广泛应用^[10]。血栓心脉宁片是由川芎、丹参、水蛭、牛黄、麝香、毛冬青、槐花、人参茎叶皂苷、冰片、蟾酥组方的中药制剂,具有散瘀活血、芳香开窍之功

效,治疗脑梗死临床疗效较好^[11]。本研究结果显示,研究组临床总有效率较好,NIHSS评分较低,表明联合治疗的临床疗效更佳,可明显改善缺损的神经功能,并促进其恢复。进一步分析其原因,可能为血栓心脉宁片中川芎行气活血、散瘀止痛,其有效成分苯酞类化合物具有调节心脑血管与神经系统、扩张血管、抗血小板聚集及抗血栓形成的作用,同时Z-藁本内酯对前脑缺血、局部脑缺血等发挥神经保护作用,减轻神经功能损伤;丹参扩血管,使血流量增加,改善神经缺损状态;牛黄中有效成分具有抗脑缺血作用,其中牛磺酸可保护大脑神经元,胆汁酸具有良好的抗氧化应激作用,多种中药配伍使用,散瘀活血、芳香开窍之功效增强^[12],加之鼠神经生长因子的神经保护、促进神经纤维再生作用,二者协同作用更强,疗效更好。

血管内皮细胞损伤参与脑梗死的发生、发展过程,ET-1是由血管内皮细胞分泌的缩血管活性多肽,具有较强收缩血管作用且持续时间较长,可导致内皮细胞受损,动脉粥样硬化加剧,诱发脑梗死^[13],故血管内皮损伤越重,则ET-1水平越高。TpP是血栓蛋白直接前体,

与机体内血栓活动紧密联系,过高的TpP水平易导致血栓形成,进一步加重脑梗死病情。VE-cadherin可调节血管内皮细胞功能及形态,其在机体内的水平过高,增加了血管的通透性,增强炎性细胞黏附作用,导致动脉粥样硬化,加重脑梗死患者病情。VEGF是血管生长促进因子,可使血管内皮细胞分裂加快,建立侧支循环,利于机体血运恢复。本研究中,治疗后,研究组患者血管内皮功能指标(ET-1, TpP, VE-cadherin)水平均显著低于对照组,VEGF水平显著高于对照组,表明经联合治疗患者的血管内皮损伤和脑梗死病情均减轻。血栓心脉宁片可使血管扩张,改善血管通透性,并可抑制血栓形成,改善血管内皮功能;其有效成分水蛭可缓解动脉粥样硬化状态,恢复受损的内皮细胞,降低炎症反应及过氧化脂质对血管内皮造成的损伤。同时,鼠神经生长因子可促进病灶神经元与神经纤维再生,促进核酸与脂质、受损神经组织蛋白合成,减轻神经细胞及血管内皮细胞损伤,恢复神经元、神经功能,这与徐连营等^[14]的研究结果相符。

炎症反应参与机体动脉粥样硬化的发生、发展,也是脑梗死发展的一个重要病理过程,当机体血管内皮功能受损时,释放的炎症因子增多,导致凝血机制被激活,以致形成血栓,炎症级联反应在高浓度的促炎性细胞因子中被诱发,加剧脑神经损伤^[15-16]。CRP是反映机体炎症状态的一项指标,当机体组织损伤时,其水平升高;IL-33是多种炎症疾病的细胞调控因子,参与脑梗死疾病的发展过程;IL-6是一种促炎性细胞因子,可促进炎症递质的释放及血管内皮细胞黏附分子的表达,加剧早期血管内皮炎症反应;TNF- α 是重要斑块内炎症反应的多肽类细胞因子,可诱发局部炎症反应。本研究中,治疗后,研究组患者的炎症因子(CRP, IL-3, IL-6, TNF- α)水平均显著低于对照组,表明经联合治疗明显减轻了患者的炎症反应,减轻了脑血管损伤。血栓心脉宁片中毛冬青、川芎、丹参抗黏、抗凝、抗血小板聚集;牛黄扩血管、降压;水蛭抑制血栓形成及血小板聚集;槐花降压;人参茎叶皂苷促进神经系统恢复,减轻炎症反应;蟾酥、冰片抗炎,减轻机体炎症反应;麝香抵抗机体非特异性炎症反应^[17],多种中药共同发挥作用,减轻机体炎症反应。此外,两患者组不良反应发生率相当,表明该治疗方式不会明显增加不良反应,安全性较高。但本研究由于受治疗时间的限制,未进行远期疗效观察,后期将做进一步深入研究。

综上所述,血栓心脉宁片联合鼠神经生长因子治疗脑梗死临床疗效较好,可调节患者的血管内皮功能及炎症因子水平,改善神经功能缺损情况,且安全性较高。

参考文献

- [1] SUN Z, XU Q, GAO G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10):1324-1327.
- [2] JIANG C, WANG T, MA Z, et al. Effectiveness of Fuyuan Xingnao Decoction for patients with diabetes mellitus combined cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39):e17273.
- [3] 王德征,薛晓丹,张辉,等.天津市1999至2015年脑梗死死亡率变化趋势分析[J].中华心血管病杂志,2018,46(2):152-158.
- [4] 马进,夏海平,马瑞.急性脑梗死患者血浆内皮损伤标志物的变化及其临床意义[J].中国老年学杂志,2016,36(23):5851-5853.
- [5] ZHOU Y, GU Y, LIU JM. BRD4 suppression alleviates cerebral ischemia-induced brain injury by blocking glial activation via the inhibition of inflammatory response and pyroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(3):481-488.
- [6] 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.
- [7] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:391-392.
- [8] 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].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [9] 李悦,张小雨,杨磊,等.脑分水岭梗死发病机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(7):777-779.
- [10] 孙迪迪.鼠神经生长因子治疗脑梗死临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(18):119-120.
- [11] 任智雄,孙林娟,郭茜,等.血栓心脉宁治疗脑梗死的临床疗效及安全性的Meta分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(13):2047-2051.
- [12] 马彦彪,陈桂卿,倪中华.血栓心脉宁胶囊联合尼莫地平治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(4):970-974.
- [13] 陈龙剑.脑梗死患者脑微出血与血管内皮损伤标志物ICAM-1、eNOS、sTM的相关性研究[D].保定:河北大学,2019.
- [14] 徐连营,李庆全.鼠神经生长因子对脑梗死患者血管内皮细胞及神经功能的影响[J].中国合理用药探索,2019,16(5):65-67.
- [15] 罗向东,曾宪容,郭富强.血栓心脉宁片对急性脑梗死患者血清Hcy、hs-CRP的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):1070-1071.
- [16] 杨同聚,刘莉,田鹤,等.加味星蒺承气汤合活血化痰汤对急性脑梗死患者血清炎症细胞因子与神经功能的影响[J].国际中医中药杂志,2018,40(2):107-110.
- [17] 徐雯宇,张林.麝香酮对脑部疾病药理作用的研究进展[J].中国基层医药,2017,24(11):1742-1744.

(收稿日期:2020-08-31)