

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.19.013

益气通络颗粒联合银杏达莫注射液治疗缺血性脑血管病伴认知功能障碍临床研究*

鲍军强,田书娟[△],王志伟,焦俊平,解雄伟,魏子斌,高超,王雪

(河北医科大学第一医院神经内一科,河北 石家庄 050031)

摘要:目的 探讨益气通络颗粒联合银杏达莫注射液治疗缺血性脑血管病伴认知功能障碍的疗效,以及对患者前列环素 I_2 (PGI_2)和血栓素 A_2 (TXA_2)水平的影响。方法 选取医院2018年5月至2020年5月收治的患者105例,按随机抽样法分为研究组(54例)和对照组(51例)。两组患者均予银杏达莫注射液治疗,观察组患者在对照组基础上加用益气通络颗粒,均治疗4周。结果 研究组总有效率为88.89%,显著高于对照组的72.55%($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗后研究组患者的简易精神状态评价量表、蒙特利尔认知评估量表评分均显著升高,神经功能缺损评分量表评分显著降低($P < 0.05$); PGI_2 水平显著升高, TXA_2 水平显著降低($P < 0.05$);患者的脑血流灌注指标平均通过时间显著缩短,脑血容量、脑血流量均显著升高($P < 0.05$)。研究组和对照组不良反应发生率相当(16.67%比11.76%, $P > 0.05$)。结论 益气通络颗粒联合银杏达莫注射液治疗缺血性脑血管病伴认知功能障碍疗效良好,能改善患者的认知功能,调节机体 PGI_2 和 TXA_2 水平,改善脑血流灌注,且治疗安全性良好。

关键词:缺血性脑血管病;认知功能障碍;益气通络颗粒;银杏达莫注射液;前列环素 I_2 ;血栓素 A_2 ;临床疗效;安全性

中图分类号:R932;R285.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)19-0048-04

Clinical Study of Yiqi Tongluo Granules Combined with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection in the Treatment of Ischemic Cerebrovascular Disease and Cognitive Impairment

BAO Junqiang, TIAN Shujuan, WANG Zhiwei, JIAO Junping, XIE Xiongwei, WEI Zibin, GAO Chao, WANG Xue

(Department I of Neurology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Yiqi Tongluo Granules combined with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection in the treatment of ischemic cerebrovascular disease and cognitive impairment and the effect on the levels of prostacyclin I_2 (PGI_2) and thromboxane A_2 (TXA_2). **Methods** A total of 105 patients with ischemic cerebrovascular disease and cognitive impairment admitted to our hospital from May 2018 to May 2020 were selected and randomly divided into the study group(54 cases) and the control group(51 cases). The patients in the observation group were treated with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection, on this basis, the patients in the observation group were treated with Yiqi Tongluo Granules. Both groups were treated for four weeks. **Results** The total effective rate of the study group was 88.89%, which was significantly higher than 72.55% of the control group($P < 0.05$). The scores of the Mini-Mental State Examination(MMSE) scale and the Montreal Cognitive Assessment(MoCA) scale in the study group were significantly higher than those in the control group, while the score of the National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS) in the study group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The level of PGI_2 in the study group was significantly higher than that in the control group, while the level of TXA_2 in the study group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The mean transit time(MTT) of cerebral blood flow perfusion index in the study group was significantly shorter than that in the control group, while the cerebral blood volume(CBV) and cerebral blood flow(CBF) in the study group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group(16.67% vs. 11.76%, $P > 0.05$). **Conclusion** Yiqi Tongluo Granules combined with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection are effective and safe in the treatment of ischemic cerebrovascular disease and cognitive impairment, which can improve patients' cognitive function, regulate the levels of PGI_2 and TXA_2 , and improve the cerebral blood flow perfusion.

Key words: ischemic cerebrovascular disease; cognitive impairment; Yiqi Tongluo Granules; Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; prostacyclin I_2 ; thromboxane A_2 ; clinical efficacy; safety

缺血性脑血管病是一种好发于中老年人群的脑血管意外性疾病,是脑部血流供应突然中断引起的脑组织缺血坏死,通常起病急促,临床表现为突然的头痛、头晕、耳鸣、意识障碍、昏迷等,严重威胁患者的生命健康和生活质量,也是致残的主要原因^[1]。发病期间脑内短

暂或持续缺血缺氧,对脑组织神经功能造成损伤,多数缺血性脑血管病患者伴有认知功能障碍,严重影响其治疗及预后效果^[2]。目前,常规治疗手段主要有抗凝、控制血压、溶栓、调血脂等,虽有一定疗效,但对于脑部神经功能器质性损伤的逆转效果较差^[3]。银杏达莫注射液

*基金项目:河北省重点研发计划自筹项目[182777221]。

第一作者:鲍军强,男,硕士,主治医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)lqskom@163.com。

[△]通信作者:田书娟,女,博士,副主任医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)jtian72@126.com。

是银杏总黄酮和双嘧达莫的复方制剂,具有抗血栓、扩张脑血管、改善脑缺血症状功效,是冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑血栓等的常用治疗药物。益气通络颗粒具有益气活血、祛痰通络功效,既往用于治疗中风、脑卒中、脑梗死,效果显著^[4]。本研究中探讨了益气通络颗粒联合银杏达莫注射液治疗缺血性脑血管病伴认知功能障碍的疗效,以及对患者前列环素 $I_2(PGI_2)$ 、血栓素 $A_2(TXA_2)$ 水平的影响。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 2018》中相关诊断标准并确诊^[6];伴认知功能障碍,简易精神状态评价量表(MMSE)评分 ≤ 10 分;对研究方案中所用药物无过敏反应。本研究方案获医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:其他类型脑血管病;妊娠期或哺乳期;原发性精神障碍、恶性肿瘤等;一般资料缺失或不全;肝、肾功能不全。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未严格按本研究治疗方案接受药物治疗;因病情变化需调整治疗方案而退出本研究。

病例选择与分组:选取我院 2018 年 5 月至 2020 年 5 月收治的缺血性脑血管病伴认知功能障碍患者 105 例,按随机抽样法分为研究组(54 例)和对照组(51 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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	体质量指数	基础疾病(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	高血压	糖尿病	高脂血症
研究组($n=54$)	28/26	55.36 $\pm$ 9.97	22.09 $\pm$ 2.71	9	9	10
对照组($n=51$)	25/26	56.71 $\pm$ 10.09	22.67 $\pm$ 2.89	11	7	9
χ^2/t 值	0.084	0.689	1.061	0.485		
P 值	0.772	0.482	0.291	0.785		

1.2 方法

两组患者均予常规的降血压、抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂、维持水电解质平衡、补液等基础治疗。对照组患者静脉滴注银杏达莫注射液(山西普德药业有限公司,国药准字 H14023515,规格为每支 5 mL)15 mL + 250 mL 5% 葡萄糖注射液,每日 2 次。观察组患者在对照组治疗基础上加用益气通络颗粒(神威药业集团有限公司,国药准字 Z20120001,规格为每袋 12 g),每次 12 g,每日 3 次,开水冲服。两组患者均以 4 周为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后评估疗效。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗开始前、治疗结束后采用

MMSE、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、神经功能缺损评分量表(NIHSS)评估患者的认知功能。MMSE 和 MoCA 量表满分均为 30 分,分值越高,表明认知功能越好;NIHSS 量表满分为 42 分,分值越高,表明神经功能缺损症状越严重。采集患者空腹静脉血各 3 mL,经抗凝、离心、分离得血清上清液标本,采用放射免疫分析法检测 PGI_2 和 TXA_2 水平。检测仪器为 MAGLUMI4000 型全自动放射免疫分析仪(厦门海菲生物科技有限公司),检测试剂盒购于美国 Milipore 公司。采用 GAMMEX1425A 型彩色多普勒超声诊断仪(美国安思尔公司)检测患者的脑血流灌注情况,统计两组患者的脑血流灌注指标,包括平均通过时间(MTT)、脑血容量(CBV)、脑血流量(CBF)。统计患者治疗期间不良反应发生情况。

疗效判定^[6]:头痛、呕吐、意识障碍等各项症状基本消失,MMSE 评分 > 24 分,为显效;各项临床症状均显著减轻,MMSE 评分介于 20~24 分,为有效;各项临床症状均无明显改善,MMSE 评分 < 20 分,为无效。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 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 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=54$)	26(48.15)	22(40.74)	6(11.11)	48(88.89)
对照组($n=51$)	21(41.18)	16(31.37)	14(27.45)	37(72.55)
χ^2 值	4.541			
P 值	0.033			

表 3 两组患者认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of cognitive function scores between the two groups($\bar{X} \pm s$,point)

组别	MMSE		MoCA		NIHSS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=54$)	16.21 $\pm$ 3.92	25.01 $\pm$ 3.73*	15.12 $\pm$ 3.63	26.11 $\pm$ 3.67*	22.98 $\pm$ 4.87	6.99 $\pm$ 1.93*
对照组($n=51$)	15.62 $\pm$ 3.89	22.12 $\pm$ 3.65*	15.79 $\pm$ 3.67	23.78 $\pm$ 3.19*	23.76 $\pm$ 4.79	9.45 $\pm$ 2.18*
t 值	0.717	3.715	0.871	3.214	0.766	5.668
P 值	0.475	0.000	0.386	0.002	0.466	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.

3 讨论

缺血性脑血管病的发病机制包括血管壁病变、血液

表4 两组患者 PGI₂ 和 TXA₂ 水平比较 ($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 4 Comparison of PGI₂ and TXA₂ levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	PGI ₂		TXA ₂	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=54)	21.82 ± 4.97	48.32 ± 6.72*	195.18 ± 20.76	113.65 ± 12.63*
对照组 (n=51)	23.09 ± 5.54	42.91 ± 6.44*	192.36 ± 21.65	124.72 ± 14.42*
t 值	1.238	4.207	0.681	4.191
P 值	0.219	0.000	0.497	0.000

表5 两组患者脑血流灌注指标比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of cerebral blood flow perfusion indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	MTT(s)		CBV(mL/100g)		CBF[mL/(100g·min)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=54)	11.09 ± 2.97	5.89 ± 1.82*	1.72 ± 0.68	3.67 ± 1.09*	14.33 ± 3.95	34.12 ± 4.92*
对照组 (n=51)	10.71 ± 2.86	7.18 ± 1.96*	1.65 ± 0.63	2.93 ± 0.92*	13.86 ± 3.91	29.74 ± 4.86*
t 值	0.667	3.497	0.546	3.748	0.612	5.885
P 值	0.506	0.001	0.586	0.000	0.542	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	头晕恶心	呕吐腹泻	肝功能异常	皮肤过敏	合计
研究组 (n=54)	3(5.56)	2(3.70)	2(3.70)	2(3.70)	9(16.67)
对照组 (n=51)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	6(11.76)
χ ² 值					0.515
P 值					0.473

成分改变和脑血流动力学改变,患者脑内血管出现狭窄、血液中微栓子形成及血流减慢均可能堵塞脑内血管,引发颅内缺血缺氧,进而出现脑内组织缺血坏死,并损伤颅内神经组织功能,导致不同程度的认知功能障碍、偏瘫及肢体活动障碍,常规治疗预后不良。银杏达莫注射液银杏总黄酮可扩张冠脉血管和脑血管,改善脑缺血产生的症状和记忆功能;而双嘧达莫则能抑制血栓素释放,增强内源性 PGI₂ 的作用,抑制血小板聚集和释放,改善颅内血流动力学状况^[7]。

缺血性脑血管病属中医“中风”“卒中”等病变范畴,对其病机解释为肝肾不足,气血两亏,素有瘀血痰浊内停,受情志、饮食、劳累、气候等因素刺激,内虚邪中导致气血逆乱、脏腑功能失调,瘀血阻滞经络、脑脉痹阻或血溢脑脉之外^[8]。因此,应以扶正益气、化痰通络、活血祛瘀为主要治疗原则。研究组患者的临床疗效显著提升,认知功能 MMSE, MoCA, NIHSS 评分均显著改善。益气通络颗粒由黄芪、丹参、川芎、红花、地龙、甘草等多味中药材组方。其中,黄芪扶正益气、补气固表,为君药;丹参活血祛瘀、通络止痛,川芎活血行气、祛瘀止痛,共为臣药,并能助君药之

功;红花活血通经、散瘀止痛,地龙清热息风、通经活络,共为佐药;甘草理气和中,调和诸药,为使药^[9]。全方配伍合理,共奏益气固本、活血祛瘀、通络止痛之功效。

PGI₂ 是机体生理性的强效抗凝物质,可通过增加机体血小板中腺苷酸环化酶的活性抑制血小板聚集,促进血管舒张^[10]。PGI₂ 在机体内合成减少,可促进血栓形成,是各种心脑血管疾病发生的重要病理基础。TXA₂ 是血小板内的花生四烯酸代谢产物,常用作血管收缩剂,可激活血小板并使其聚集,形成血栓或栓塞性物质。在正常机体生理调节下,PGI₂ 和 TXA₂ 处于动态平衡状态,对稳定机体的血流状态、控制血管壁和血小板相互反应及维持循环通畅起重要作用。缺血性脑血管病患者 PGI₂ 水平异常降低, TXA₂ 水平异常升高^[11]。本研究中,观察组 PGI₂ 水平显著升高, TXA₂ 水平显著降低,从分子学角度证实了益气通络颗粒良好的治疗效果。研究组患者的 MTT 显著短于对照组, CBV 和 CBF 均显著高于对照组。益气通络颗粒中丹参、川芎、红花、地龙均有良好的活血祛瘀、通经活络功效,可改善患者的血流状态和血流速度,增加脑血流灌注。观察组不良反应发生率未显著上升,表明该联合治疗方案安全性良好。

综上所述,益气通络颗粒联合银杏达莫注射液治疗缺血性脑血管病伴认知功能障碍疗效良好,能改善患者的认知功能,调节机体 PGI₂ 和 TXA₂ 水平,改善脑血流灌注,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] KONG Q, MA X, WANG C, et al. Patients with Acute Ischemic Cerebrovascular Disease with Coronary Artery Stenosis Have More Diffused Cervicocephalic Atherosclerosis[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2019, 26(9): 792 - 804.
- [2] KOJIMA M, NAGANO A. The Association between Total Energy Expenditure and Cognitive Function in Convalescent Patients with Cerebrovascular Disease[J]. International Journal of Sport & Health Science, 2018, 16: 137 - 145.
- [3] 刘志, 徐跃峰, 吉训明. 心脑血管疾病同诊共治的临床诊疗进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(11): 1219 - 1220.
- [4] 薛冰洁, 黄吉生, 马博, 等. 益气通络颗粒促气虚血瘀证脑梗大鼠血管新生的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 112 - 118.
- [5] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666 - 682.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 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. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405 - 412.
- [7] 王玉, 朱振洪, 杨洁红, 等. 丹红注射液和银杏达莫注射液治疗心脑血管疾病的系统评价及药物经济学对比分析[J]. 中国