

银丹心脑血管软胶囊辅助治疗急性脑梗死患者对血清hs-CRP、TNF- α 和IL-6的影响及疗效观察

张新恒¹ 王 丽²

(1 安徽省肿瘤医院, 合肥, 230000; 2 安徽省立医院南区, 合肥, 230000)

摘要 目的:探讨银丹心脑血管软胶囊辅助治疗急性脑梗死患者的疗效,以及对血清hs-CRP、TNF- α 和IL-6等炎症反应因子的影响。方法:随机选取2015年7月至2016年7月收治的70例急性脑梗死患者,采用随机数字表法分为研究组与对照组各35例。2组患者均给予常规基础治疗,并予以阿司匹林肠溶片口服,100 mg/次,1次/d;吡拉西坦口服,0.8 g/次,3次/d;以及依达拉奉注射液进行静脉滴注,30 mg/次,2次/d。其中,研究组在上述治疗方案的基础上,联用银丹心脑血管软胶囊口服,3粒/次,3次/d。2组患者均治疗2周。对2组患者治疗前、治疗1周和2周时,进行血清hs-CRP、TNF- α 和IL-6的水平检测,并评估其MESS评分和Barthel指数评分,进行组间疗效对比。结果:1)2组治疗1、2周的Barthel指数和MESS评分均有显著改善($P < 0.05$);但研究组的改善均明显优于对照组($P < 0.05$)。2)2组治疗1、2周时的血清hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平均有显著下降($P < 0.05$);但研究组的3项指标均明显低于对照组($P < 0.05$)。3)研究组在治疗1周时的总有效率为68.6%,治疗2周时为85.7%,均显著高于对照组的54.3%和74.3%($P < 0.05$)。2组患者治疗期间,均未发生严重的不良药物事件。结论:银丹心脑血管软胶囊对急性脑梗死患者的炎症损伤有一定的抑制作用,可有效改善患者的神经功能缺损症状,提高其日常生活活动能力。

关键词 急性脑梗死;炎症反应因子;银丹心脑血管软胶囊

Yindanxinnaotong Capsule as Adjuvant Therapy in Acute Cerebral Infarction on Serum Hs-CRP, TNF- α and IL-6: A Clinical Observation

Zhang Xinheng¹, Wang Li²

(1 Tumor Hospital of Anhui Province, Hefei 230000, China; 2 Provincial Hospital of Anhui, Hefei 230000, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of the treatment in patients with acute cerebral infarction with Yindanxinnaotong capsule, and the influence on serum hs-CRP, TNF- α and IL-6. **Methods:** Totally 70 cases of acute cerebral infarction were randomly collected from July-2016 to July 2015, and were randomly divided into a study group and a control group with 35 cases in each. Two groups of patients were given conventional treatment, and also Aspirin Enteric-coated Tablets orally, 100 mg each time, once per day; piracetam orally, 0.8 g each time, 3 times per day; edaravone injection, 30 mg each time, twice per day. Besides, the study group was combined with Yindanxinnaotong capsule, oral administration, 3 tablets, 3 times per day. Two groups of patients were treated for 2 weeks. The serum levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 were detected in two groups before treatment, after 1 week of treatment and 2 weeks, and the MESS score and Barthel index score were evaluated. **Results:** 1) The Barthel index and MESS score of the two groups were significantly improved ($P < 0.05$), but the improvement of the study group was significantly better than that of the control group. 2) The serum levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 were significantly decreased ($P < 0.05$) in 1 and 2 weeks of treatment, but the 3 indexes in the study group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). 3) The total effective rate of the study group at 1 week was 68.6% and 85.7% at 2 weeks, which was both significantly higher than that of the control group (54.3% and 74.3%) ($P < 0.05$). There were no serious adverse drug events in the two groups during the treatment. **Conclusion:** Yindanxinnaotong capsule inhibits the inflammatory injury of acute cerebral infarction, and can effectively improve the patient's neurological symptoms and function of pursuing daily activity.

Key Words Acute cerebral infarction; Inflammatory factor; Yindanxinnaotong capsule

中图分类号: R255.2 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.040

脑梗死是临床常见的脑血管疾病,多见于中老年人群,致残率和死亡率较高,是严重威胁患者生命的重要疾病之一^[1]。在早期给予积极有效的治疗方

案,对提高患者预后、促进其康复,有重要意义。在中医学中,脑梗死属于“中风”范畴,为“风、火、痰、瘀、虚”四大难证之首,而活血化瘀是中风治疗的基本方

向^[2]。银丹心脑血管软胶囊是心脑血管疾病常用的中成药之一,有活血化瘀、行气止痛之功,在冠心病心绞痛,高脂血症、脑动脉硬化,中风、中风后遗症等疾病治疗中均取得较好的效果。基于超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)与脑梗死患者神经功能缺损的密切相关性,笔者进行了一项分组对照研究,以观察银丹心脑血管软胶囊对急性脑梗死患者的疗效,以及该中成药对患者血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 的影响,现将相关内容总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2015 年 7 月至 2016 年 7 月收治的 70 例急性脑梗死患者,其中男 41 例,女 29 例,年龄 53 ~ 76 岁,平均年龄(61.8 $\pm$ 8.6)岁;脑梗死发病时间均在 1 ~ 22 h 范围内,平均(11.4 $\pm$ 4.1)h;并发症情况:合并有糖尿病 13 例,高血压 36 例;脑梗死部位:脑叶 8 例,小脑 6 例,脑干 9 例,脑基底节区 47 例。采用随机数字表法将 70 例患者分为研究组与对照组各 35 例,2 组性别、年龄、并发症情况、入院时血压、梗死部位、病程等计数资料均有较好的均衡性,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者的基线资料比较

项目	研究组($n = 35$)	对照组($n = 35$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	22/13	19/16	0.530	0.467
平均年龄(岁)	60.9 $\pm$ 8.3	62.1 $\pm$ 7.6	0.631	0.530
平均血压(mmHg)				
收缩压	143.2 $\pm$ 19.8	141.3 $\pm$ 18.5	0.415	0.680
舒张压	75.1 $\pm$ 8.6	74.4 $\pm$ 8.2	0.349	0.729
并发症				
糖尿病	6	7	0.095	0.759
高血压	19	17	0.229	0.632
脑梗死部位			1.299	0.729
脑叶	5	3		
小脑	2	4		
脑干	5	4		
脑基底节区	23	24		

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1)脑梗死首次发病,且发病时间在 24 h 以内者;2)经颅脑 CT 或 MRI 证实,结合临床表现和体征,依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》确诊为急性脑梗死者^[1];2)符合相关中医学关于中风病的诊断标准者^[2],且中医辨证为瘀血阻络证者^[3];3)患者对本研究知情,并签署知情同意书者。

排除标准:1)既往曾有脑梗死发作病史者;2)合并有感染、免疫系统疾病或血液病等可引起相关炎

性反应因子指标异常者;3)对本次治疗的药物有过敏史者;4)合并有恶性肿瘤、心肝肾等重要器官功能障碍者;5)NIHSS 评分在 4 分以下者。

1.3 治疗方法 70 例患者均给予急性脑梗死常规治疗(参照中华医学会神经病学分会脑血管病血组拟定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》方案),并给予阿司匹林肠溶片口服(德国拜耳医药保健有限公司启东分公司生产,国药准字 J20130078,规格:100 mg $\times$ 30 粒),100 mg/次,1 次/d;吡拉西坦口服(广东华南药业集团有限公司生产,国药准字 H44020779,规格:0.4 g $\times$ 100 片),0.8 g/次,3 次/d;以及依达拉奉注射液(吉林省博大制药有限公司生产,国药准字 H20051992,规格:20 mL:30 mg)进行静脉滴注,30 mg/次,2 次/d。其中,研究组在上述治疗方案的基础上,联用银丹心脑血管软胶囊(贵州百灵企业集团制药股份有限公司生产,国药准字 Z20027144,规格:0.4 g/粒)口服,3 粒/次,3 次/d。2 组患者均治疗 2 周。

1.4 观察指标 70 例患者均于治疗前、治疗 1 周和 2 周时,进行以下指标的观察:1)检测患者血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平。检测时,于清晨抽取患者空腹状态的静脉血,其中 hs-CRP 采用免疫透射比浊法测定;TNF- α 和 IL-6 采用酶联免疫吸附法测定。2)评估患者治疗前后的神经功能缺损程度和日常生活活动能力,采用 Barthel 指数评分及改良爱丁堡-斯堪的那维亚神经功能缺损评分量表(MESS)进行评定^[4]。3)观察 2 组患者治疗期间的不良反应情况。

1.5 疗效判定标准 依据患者的 MESS 评分和 Barthel 指数评分,分为治愈,显著改善,基本改善,无效等四个疗效分级。其中,治愈:Barthel 指数在 80 分以上,MESS 评分减少 90% 以上;显著改善:Barthel 指数在 60 ~ 80 分之间,MESS 评分减少 60% ~ 90%;基本改善:Barthel 指数在 40 分以上、60 分以下,MESS 评分减少 30% ~ 60%;无效:Barthel 指数低于 40 分,MESS 评分减少 30% 以下。总有效率 = (治愈 + 显著改善 + 基本改善)/总例数 $\times$ 100%。

1.6 统计学方法 所有数据均导入 SPSS 20.0 统计学软件进行处理。其中,MESS 评分和 Barthel 指数评分、血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平等数据均采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;总有效率等计数资料采用百分率的形式表示,采用卡方检验,设定检验性水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 Barthel 指数和 MESS 评分比较 2 组患者经治

疗后,与同组治疗前比较,治疗 1、2 周的 Barthel 指数和 MESS 评分均有显著改善,且治疗 2 周较 1 周时改善明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但组间比较,2 组治疗前两项指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗 1、2 周时,研究组的改善均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、表 3。

表 2 2 组患者治疗前后的 Barthel 指数比较($\bar{x} \pm s$,分)				
组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
研究组	35	49.2 ± 5.3	69.2 ± 7.1 *	76.5 ± 8.1 * [△]
对照组	35	48.5 ± 4.7	58.3 ± 6.4 *	69.2 ± 7.8 * [△]
<i>t</i>		0.585	6.746	3.841
<i>P</i>		0.561	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 周时比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗前后的 MESS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)				
组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
研究组	35	20.1 ± 4.3	9.8 ± 3.2 *	5.2 ± 1.4 * [△]
对照组	35	19.6 ± 4.1	13.2 ± 3.3 *	8.6 ± 2.1 * [△]
<i>t</i>		0.498	4.376	7.970
<i>P</i>		0.620	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 周时比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 血清 hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 水平比较 2 组患者治疗后,与同组治疗前比较,治疗 1、2 周的血清 hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 水平均有显著下降,且治疗 2 周较 1 周时有显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但组间比较,2 组治疗前 3 项指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗 1、2 周时,研究组的 3 项指标均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4、表 5、表 6。

2.3 疗效比较 研究组在治疗 1 周时的总有效率为 68.6%,治疗 2 周时为 85.7%,均显著高于对照组的 54.3% 和 74.3%,2 组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7、表 8。

2.4 不良反应 2 组患者治疗期间,均未发生严重的药物不良反应事件。

表 4 2 组患者治疗前后的血清 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$,mg/L)				
组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
研究组	35	13.19 ± 2.65	9.08 ± 2.13 *	6.37 ± 1.56 * [△]
对照组	35	13.28 ± 2.57	10.35 ± 2.41 *	8.14 ± 2.05 * [△]
<i>t</i>		0.144	2.336	4.065
<i>P</i>		0.886	0.022	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 周时比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 5 2 组患者治疗前后的血清 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)				
组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
研究组	35	22.97 ± 6.42	15.08 ± 4.41 *	10.52 ± 3.15 * [△]
对照组	35	23.15 ± 6.37	17.28 ± 4.36 *	12.23 ± 3.27 * [△]
<i>t</i>		0.118	2.099	2.228
<i>P</i>		0.907	0.040	0.029

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 周时比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 6 2 组患者治疗前后的血清 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)				
组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
研究组	35	22.59 ± 4.07	17.10 ± 3.21 *	12.37 ± 2.54 * [△]
对照组	35	23.12 ± 4.25	19.51 ± 3.42 *	14.29 ± 3.18 * [△]
<i>t</i>		0.533	3.040	2.791
<i>P</i>		0.596	0.003	0.007

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 周时比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 7 2 组患者治疗 1 周后的疗效比较(例)						
组别	例数	治愈	显著改善	基本改善	无效	总有效率(%)
研究组	35	6	8	10	11	68.6% *
对照组	35	4	8	7	16	54.3%

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.316$,* $P = 0.038 < 0.05$ 。

表 8 2 组患者治疗 2 周后的疗效比较(例)						
组别	例数	治愈	显著改善	基本改善	无效	总有效率(%)
研究组	35	9	14	7	5	85.7% *
对照组	35	7	11	8	9	74.3%

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.061$,* $P = 0.044 < 0.05$ 。

3 讨论

在急性脑梗死的发展过程中,相关炎症反应因子如 hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 等均起着重要作用。其中,hs-CRP 是一种急性炎症时相反应蛋白,由肝细胞合成,是反映炎症程度的重要标志物之一,可诱导单核细胞分泌相关的炎症递质,从而促进了炎症反应,加重患者脑细胞缺血缺氧,并促进水肿的发生;而 TNF-α 和 IL-6 可激活中性粒细胞,并加重血管炎性反应,还可使氧自由基大量释放,引起脑神经元的凋亡。张国平等^[5]研究发现,急性脑梗死患者的血清 hs-CRP 水平显著高于健康人群,并认为其水平与患者病灶的大小呈正相关,可作为预防和治疗的辅助观察指标。冯肖^[6]对 96 例急性脑梗死患者的血清 CRP 和 TNF-α 水平进行动态监测,经 Pearson 相关性分析发现,患者急性期的血清 CRP 和 TNF-α 水平与治疗 1 个月的 NIHSS 评分呈明显的正相关关系,认为其有助于判断病情变化以及评估预后情况。陈芳梅等^[7]则通过对 49 例急性脑梗死患者在发病

1、4、7、14 d 的血清 TNF- α 和 IL-6 水平进行监测,并设立健康对照组进行对比,发现血清 TNF- α 和 IL-6 水平的变化与患者脑梗死体积大小和神经功能缺损程度有明显关系,认为这两项指标有助于对患者脑损害程度进行评估。基于上述学者的观点,本研究也将血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平作为观察银丹心脑通软胶囊对急性脑梗死患者疗效的指标之一。

本研究中,我们依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》中推荐的方案,在给予常规的呼吸支持、心电监护,控制血压、血糖、营养支持等基础上,另给予阿司匹林、依达拉奉和吡拉西坦等药物进行特异性治疗。且研究组在上述方案基础上,联合应用中成药银丹心脑通软胶囊口服,取得了较好的疗效。

关于其机制,在中医学中,脑梗死可归为“中风”之范畴,该病以“正虚积损”为本,以内生“风、痰、火、瘀”等邪实为标,诸邪交织不解,蕴化成毒,形成“瘀毒”,从而损伤脑络。活血化瘀,是中医学治疗中风的基本方向。银丹心脑通软胶囊,由银杏叶、灯盏细辛、三七、丹参、绞股蓝、大蒜、山楂和天然冰片等组成,其中银杏和丹参有疏经化滞、活血化瘀之功。经现代药理学研究发现,银杏叶能抗血小板活性,从而对血栓的形成有较好的防治效果,且可降低血液的黏稠度,有益于脑循环血流^[8-9]。而丹参则有显著的活血化瘀功效,可改善血液黏度,控制炎症反应因子^[10],具有抗血栓、抗氧化、改善微循环,以及调节组织修复和再生等多种药理作用^[11],可改善脑循环,改善脑组织缺血再灌注损伤。而灯盏细辛有祛风除湿,活血舒筋,消积止痛之功,对保护血管内皮功能有一定作用,可改善微循环,降低血液黏度,抑制血小板聚集,清除氧自由基,并改善脑循环等,可对抗脂质过氧化和缺血再关注,有较好的神经保护作用^[12]。而三七则具有较好的止血、抗血栓以及抗炎作用^[13],三七中的总皂苷对脑神经细胞也有较好的保护作用;大蒜的主要活性成分为二烯丙基的硫化物及蒜氨酸等,有较强的抗氧化和抗神经变性等作用,同时可清除自由基,抑制 Ca^{2+} 超载,从而降低对脑细胞的炎症损伤^[14];山楂则有利于改善脑功能,山楂中的山楂酸有较好的抗炎、神经保护作用^[15]。由银丹心脑通软胶囊中上述药物的药理学分析中,得出了该中成药对急性脑梗死患者的疗效依据。

本研究的 2 组患者治疗前与治疗 1、2 周结果显示,在血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平的对比中,

2 组治疗后 1、2 周均较治疗前呈明显的下降趋势,且研究组的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$),该结果也证实了银丹心脑通软胶囊对急性脑梗死患者炎症损伤的抑制作用;另外在 Barthel 指数和 MESS 评分以及疗效对比方面,研究组在术后 1、2 周的改善效果也明显优于对照组 ($P < 0.05$),提示银丹心脑通软胶囊对改善患者的神经功能缺损,以及提高日常生活活动能力,有较好的辅助作用。同时,该药的费用较低,安全可靠,值得在急性脑梗死患者的临床治疗中予以辅助应用。

参考文献

- [1] 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 [S]. 中华神经科杂志, 2010, 43 (2): 146-153.
- [2] 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.
- [3] 万海同, 侯群, 刘华, 等. 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) [S]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10 (4): 581-582.
- [4] 许晶, 王俊平, 刘晶. 抗抑郁剂在脑卒中患者中的预防性应用 [J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20 (3): 186-188.
- [5] 张国平, 王莉莉, 王海燕. 急性脑梗死患者超敏 C-反应蛋白和纤维蛋白原水平的变化及临床意义 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22 (1): 54-56.
- [6] 冯肖. 血清 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 水平检测在急性脑梗死患者病情及预后评估中的应用价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20 (1): 32-34.
- [7] 陈芳梅, 尹琦. 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 表达与急性脑梗死损伤的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (18): 3509-3511.
- [8] 朱燕梅, 黄玉珊, 王秋林. 银杏叶制剂在心血管疾病中的应用进展 [J]. 江西中医药, 2015, 46 (4): 64-67.
- [9] 王雪梅. 银杏叶主要成分药理研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10 (18): 59-60.
- [10] 陈小华. 丹参的药理作用与外科应用效果观察 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34 (9): 17-18.
- [11] 巴翠晶, 李得鑫, 段雪磊, 等. 丹参的药理研究进展 [J]. 中兽医学杂志, 2016 (1): 65-67.
- [12] 郭莉莉, 官志忠. 灯盏细辛的神经保护作用及机制 [J]. 山东医药, 2010, 50 (31): 109-110.
- [13] 张举良. 三七的药理作用分析及真伪鉴别 [J]. 中国药物经济学, 2015, 10 (5): 22-23.
- [14] 罗丹, 方峰. 大蒜有效成分的药理作用研究进展 [J]. 医药导报, 2004, 23 (6): 379-381.
- [15] 刁琢, 冯旭, 储智勇, 等. 山楂酸的药理作用及结构修饰研究进展 [J]. 中国食品添加剂, 2016 (8): 210-218.