

川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀对血脂正常急性脑梗死患者的疗效

王 飞¹ 饶 峰¹ 秦亚勤¹ 赵福兰²

(1 安徽阜阳市人民医院神经内科, 阜阳, 236000; 2 西南医科大学附属中医医院药剂科, 阜阳, 646000)

摘要 目的:探讨川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀对血脂正常急性脑梗死患者的疗效。方法:选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月阜阳市人民医院收治的急性脑梗死患者(血脂正常)80 例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 40 例。观察组使用川蛭通络胶囊(0.5 g, 3 次/d)联合瑞舒伐他汀(10 mg, 1 次/d)治疗,对照组使用同等剂量瑞舒伐他汀治疗。根据神经功能缺损评分制定疗效标准,统计神经功能损伤评分和有效率,观察治疗前后超敏 C 反应蛋白水平,比较 2 组患者的治疗效果。结果:2 组患者治疗后神经功能缺损评分均显著低于治疗前,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后的超敏 C 反应蛋白水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗总有效率 97.5%,对照组治疗总有效率 82.5%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者用药期间均无明显不良反应。结论:川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗血脂正常急性脑梗死的疗效显著优于瑞舒伐他汀单药治疗,且显著降低超敏 C 反应蛋白水平,值得临床应用。

关键词 川蛭通络胶囊;瑞舒伐他汀;急性脑梗死;血脂;神经功能损伤;疗效;评分

Effects of Chuanzhi Tongluo Capsule Combined with Rosuvastatin on Patients with Acute Cerebral Infarction with Normal Blood Lipid

Wang Fei¹, Rao Feng¹, Qin Yaqin¹, Zhao Fulan²

(1 Department of Neurology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China; 2 Department of Pharmacopedics, TCM Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Fuyang 646600, China)

Abstract Objective: To explore the curative effects of Chuanzhi Tongluo capsule combined with rosuvastatin on patients with acute cerebral infarction with normal blood lipid. **Methods:** A total of 80 patients with acute cerebral infarction (normal blood lipid) in Fuyang People's Hospital from December 2017 to December 2018 were randomly divided into 2 groups, with 40 cases in each group. The observation group was treated with Chuanzhi Tongluo capsule and rosuvastatin, while the control group was treated with rosuvastatin. According to the neurologic impairment score, the curative effect standard was established, and the therapeutic effects of the 2 groups were compared. The hypersensitivity C-protein level before and after treatment was compared. T-test and Chi-square test were used to measure the treatment effect between the 2 groups. **Results:** The neurological deficit scores of the 2 groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The differences between the 2 groups after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). The level of high-sensitivity C-reactive protein in the observation group after treatment was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 97.5% in the observation group and 82.5% in the control group. The difference between the 2 groups was statistically significant ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in the 2 groups. **Conclusion:** The curative effects of Chuanzhi Tongluo capsule combined with rosuvastatin on acute cerebral infarction with normal blood lipid is better than that of rosuvastatin, which is clinically worthy of application.

Key Words Chuanzhi Tongluo capsule; Rosuvastatin; Acute cerebral infarction; Blood lipid; Neurological deficit; Curative effects; Scores

中图分类号: R743.3 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.019

急性脑梗死(Acute Cerebral Infarct, ACI)是脑部动脉狭窄或阻塞导致的脑缺血和供氧不足,且在一定时间内没有恢复导致的脑组织坏死,可有一到多处动脉血栓或动脉粥样硬化狭窄^[1]。脑梗死的危险

因素与动脉粥样硬化相同,高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病、肥胖、饮酒、吸烟等是该病的危险因素,美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)强调控制致病危险因素,预防脑卒中发生^[2-4]。梗阻的发生部

基金项目:国家中医药重点专科建设项目(ZY044651)

作者简介:王飞(1979.09—),男,研究生,主治医师,研究方向:脑血管病,神经、精神类疾病, E-mail: flywmall@163.com

通信作者:赵福兰(1970.09—),女,本科,主任药师,研究方向:中西药药事管理、临床合理用药指导和院内制剂的研发, E-mail: lyfzr@126.com

位不同,其症状、结果也就不同,头痛、耳鸣、肢体功能障碍等为常见症状,严重者出现昏迷。该病具有起病急、进展快、致残率和致死率高等特点,严重影响患者的生命健康。该病的一般治疗方法是利用溶栓、机械取栓的方法尽快恢复患者脑部血供,另外调整血压、降血脂、呼吸通畅、预防呼吸道感染、营养支持、控制水肿等缓解病情^[5]。已有报道指出降脂治疗可有效治疗和预防缺血性卒中,他汀类药物在该病中应用较为普遍^[6-7],但对于血脂正常的 ACI 患者,降脂治疗能否有效治疗 ACI 的相关报道较少。川蛭通络胶囊作为中药制剂,具有活血化瘀、益气通络的功效,具有较强的溶栓作用,同时具有抑制血小板的聚集、抗凝血和改善脑血流量的作用,用于中风病恢复期治疗。本研究对川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀对血脂正常 ACI 患者的疗效进行了探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月安徽阜阳市人民医院收治的 ACI 患者 80 例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 40 例。观察组中男 25 例,女 15 例,年龄 48~68 岁,平均年龄 (58.2 ± 6.8) 岁,病程 $(6 \sim 24)$ h,平均病程 (15.8 ± 6.8) h;对照组中男 26 例,女 14 例,年龄 50~68 岁,平均年龄 (59.2 ± 6.4) 岁,病程 $(5 \sim 24)$ h,平均病程 (15.2 ± 6.6) h。2 组患者年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义 $(P > 0.05)$,具有可比性。2 组患者均自愿接受本次研究并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 所有研究对象均符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的“中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014”的诊断标准^[8],且血脂检测为正常。

1.3 纳入标准 1)年龄在 45~70 岁者;2)符合“中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014”的诊断标准者;3)知情同意参加此项目研究者;4)无严重器质性疾病或其他严重疾病者;5)无严重传染性疾病者。

1.4 排除标准 1)血脂异常者;2)心、肝、肾等重要器官功能异常者;3)免疫缺陷者;4)凝血功能障碍者。

1.5 治疗方法 2 组患者入院确诊后均予以控制血压、控制血糖、纠正电解质紊乱、营养支持等基础治疗,对照组使用瑞舒伐他汀治疗,瑞舒伐他汀(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20080240),10 mg/次,1 次/d,睡前口服给药。观察组使用川蛭通

络胶囊联合瑞舒伐他汀,瑞舒伐他汀用法同对照组,川蛭通络胶囊(鲁南厚普制药有限公司,国药准字 Z20090031),0.5 g/次,3 次/d,口服给药。2 组患者持续用药治疗 2 周。

1.6 观察指标 1)根据《美国国立卫生研究院神经功能缺损评分》,对 2 组患者治疗前后的神经功能缺损进行评分^[9];2)检测 2 组患者治疗前后超敏 C 反应蛋白水平。

1.7 疗效判定标准 根据神经功能缺损评分制定疗效标准^[9]:显效,治疗后神经功能缺损评分减少 80% 以上,且病残程度为 0 级;有效,治疗后神经功能缺损评分减少 45%~80%,病残程度 1~3 级;改善,治疗后神经功能缺损评分减少 18%~45%;无效,未达到上述标准,或者神经功能缺损评分增加。总有效率=1-无效率。比较 2 组患者治疗前后超敏 C 反应蛋白水平。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对研究数据进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采取 t 检验。计数资料用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后神经功能缺损评分和超敏 C 反应蛋白水平比较 治疗前观察组患者神经功能损伤评分为 (22.4 ± 6.4) 分,对照组为 (23.2 ± 6.5) 分,2 组比较差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。治疗后 2 组患者神经功能缺损评分和超敏 C 反应蛋白均明显低于治疗前 $(P < 0.05)$ 。观察组患者治疗后的精神功能损伤评分为 (5.2 ± 2.4) 分,对照组患者为 (6.6 ± 2.8) 分,观察组显著低于对照组,2 组比较差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。见表 1。

治疗前观察组患者的超敏 C 反应蛋白浓度为 (16.4 ± 2.1) mg/mL,对照组为患者 (16.2 ± 2.2) mg/mL,2 组比较差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。治疗后观察组患者超敏 C 反应蛋白为 (3.3 ± 1.5) mg/mL,对照组患者为 (4.4 ± 1.6) mg/mL,观察组显著低于对照组,2 组比较差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。见表 1。

2.2 2 组患者总有效率比较 治疗后观察组共有 39 名患者有效,仅 1 名患者无效,总有效率为 97.5%;对照组共有 33 名患者有效,总有效率为 82.5%;2 组比较差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。见表 2。

2.3 2 组患者不良反应发生情况观察 2 组患者在

用药期间未见明显不良反应,少数患者有头晕、恶心症状,停药后均可自行缓解。

表 1 2 组患者治疗前后神经功能缺损评分和超敏 C 反应蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	神经功能缺损评分(分)	超敏 C 反应蛋白(mg/L)
观察组($n=40$)		
治疗前	22.4 $\pm$ 6.4	16.4 $\pm$ 2.1
治疗后	5.2 $\pm$ 2.4*	3.3 $\pm$ 1.5*
对照组($n=40$)		
治疗前	23.2 $\pm$ 6.5	16.2 $\pm$ 2.2
治疗后	6.6 $\pm$ 2.8	4.4 $\pm$ 1.6

注:治疗后与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组患者疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	改善	无效	总有效率
观察组($n=40$)	13(32.5)	20(50.0)	16(40.0)	1(2.5)	39(97.5)*
对照组($n=40$)	10(25.0)	15(37.5)	8(20.0)	7(17.5)	33(82.5)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

ACI 是一种致残率和致死率极高的神经内科疾病,老年人多发,其前驱症状不明显,发病急且重,严重影响患者的生命健康^[10]。大量研究报道指出病因基础为动脉粥样硬化,而血脂异常是动脉粥样硬化的主要危险因素^[11-13]。临床治疗 ACI 除了降血压、降血糖、调节电解质紊乱和营养支持外,降血脂也被作为治疗和预防脑梗死的重要药物。他汀类药物作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂,能够显著降低患者的 LDL-C,在 ACI 的治疗中有显著效果。瑞舒伐他汀和阿托伐他汀是临床常用的 2 种药物,前者降血脂效果更强。瑞舒伐他汀可以降低患者血清 TNF- α 、IL-6 和超敏 C 反应蛋白水平,降低细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 的释放,从而改善患者的神经功能损伤^[14-16]。在 ACI 治疗中,中成药的应用提高了该病的疗效^[17]。

川蛭通络胶囊用于中风病中经络(脑梗死)恢复期血瘀气虚证,症见:半身不遂,言语涩或不语,偏身麻木,口舌歪斜,神倦乏力,舌质暗,或有瘀斑、瘀点,舌下青筋显露,脉沉细、细涩或细弦,苔薄白。川蛭通络胶囊由水蛭、川芎、黄芪、丹参等 4 中药制成,以补阳还五汤为依据研发而成^[18]。方中以水蛭为君药,善化瘀血,破血消积;川芎为臣药,其性上行,可协同水蛭达于脑络,活血通络,使整体气血流畅,脏腑功能健旺;黄芪、丹参为佐药,黄芪补气以行血滞、温通经脉,单身活血祛瘀、安神养心;全方共奏活血化瘀、益气通络之功效。清代医家王清任认为中风半身不遂、偏身麻木为“气虚血瘀”所致,气虚日

久,瘀血痰浊内生,外邪乘隙而入,终致脑脉闭塞,元神失养突发中风^[19]。活血化瘀为中医治疗的根本方法,气血同治、以气行血的观点使得川蛭通络胶囊在脑梗死恢复期的治疗中有效^[20-21]。超敏 C 反应蛋白被证实为炎症反应和组织损伤的标记物,该指标在脑梗死的发展中发挥作用,是预测脑梗死预后的重要指标^[22-24]。抗凝、抗血小板治疗治疗在脑卒中患者的治疗与康复中发挥着重要作用^[25]。对于血脂正常患者 ACI,降脂药物是否有效的报道较少,本研究对川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗血脂正常 ACI 患者的疗效进行分析。

从本文研究结果分析,水蛭素是目前发现的最强的天然凝血酶抑制剂,具有显著抗血小板聚集、抗凝、抗血栓、扩张血管和降低血黏度的作用,也是重要的抗凝剂药品^[26]。水蛭素稳定性较差,肠溶胶囊可避免该有效成分被胃酸、胃蛋白酶破坏,进一步增强其抗凝、抗血栓形成的作用^[27]。丹参能够上调成纤维细胞生长因子 bFGF,对缺血再灌注的神经细胞具有一定的保护作用,还可以降低 PG 浓度对降低超氧化物歧化酶活性,减轻缺血再灌注损伤^[28]。丹参素可抑制内皮细胞对血栓素的释放^[29]。川芎嗪可以通过减少氧胁迫、促进线粒体能量代谢来减少缺血再灌注损伤^[30-31]。实验证明,川芎嗪具有抑制血小板聚集、抗血栓形成的作用,可以减少静脉壁白细胞黏附,抑制红细胞聚集,加速红细胞电泳速度,降低血小板黏附率,防止血液黏滞度升高^[32-33]。观察组治疗后的超敏 C 反应蛋白和神经功能缺损评分均明显好于对照组,2 组患者治疗后该指标均显著降低。瑞舒伐他汀除降血脂的效果外,其对脑组织的保护作用也得到证实,该药物可促进一氧化氮合酶的生成,增加血流灌注,缓解脑组织损伤,还具有抗炎和抗神经元兴奋性毒性损害等作用。观察组患者治疗后的 2 项指标均明显好于对照组患者,说明川蛭通络胶囊对脑组织损伤的保护功能有显著的改善。从 2 组患者的疗效分析,观察组患者的治疗总有效率明显好于对照组患者,说明川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗血脂正常 ACI 的疗效明显好于瑞舒伐他汀。有报道指出益气活血通络汤联合常规西医治疗 ACI 对改善脑缺血、缺氧,促进肢体功能、语言障碍的恢复有良好协同作用^[34-37]。2 组患者用药期间均无明显不良反应,如头晕、恶心等不良反应停药后均自行缓解,川蛭通络胶囊加用后不会增加安全风险。

综上所述,川蛭通络胶囊联合瑞舒伐他汀治疗

血脂正常 ACI 的疗效明显好于单用瑞舒伐他汀。

参考文献

- [1] Ropper, Allan H, Adams, et al. Adams and Victor's principles of neurology[J]. New York; McGraw-Hill Medical Pub. 2005:686-704.
- [2] Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke; what is their potential? [J]. Stroke, 2006, 37(8): 2181-2188.
- [3] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276.
- [4] D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study [J]. Stroke, 1994, 25(1): 40-43.
- [5] Saver JL. Time is brain-quantified [J]. Stroke, 2006, 37(1): 263-266.
- [6] Wang S, Ma T, Wang L, et al. Effect of acupuncture on cerebrovascular reserve in patients with acute cerebral infarction: protocol for a randomized controlled pilot study [J]. Trials, 2017, 18(1): 292.
- [7] 黎罗明, 王琰, 陈志斌. 瑞舒伐他汀联合芪蛭通络胶囊治疗血脂水平正常急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 336-338.
- [8] 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.
- [9] 陈凯立, 张汉洪, 刑金莉. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂 CRP 及颈动脉粥样硬化斑块的影响比较[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(24): 33-35.
- [10] 张雨时. 不同剂量他汀类药物对急性脑梗死疗效的临床研究 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(20): 62-64.
- [11] Saito T, Hayashi K, Nakazawa H, et al. Clinical Characteristics and Lesions Responsible for Swallowing Hesitation After Acute Cerebral Infarction [J]. Dysphagia, 2016, 31(4): 567-573.
- [12] 乔军华, 盖国海, 乔红曼, 等. 化浊通瘀汤联合辛伐他汀治疗急性脑梗死合并高脂血症 100 例临床观察 [J]. 中医临床研究, 2015(16): 105-106.
- [13] Zuo L, Wan T, Xu X, et al. Relationship of Early Spontaneous Type V Blood Pressure Fluctuation after Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction Patients and the Prognosis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27656.
- [14] 陈奎. 他汀类药物在急性脑梗死治疗中的作用机制综述 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(3): 168-169, 170.
- [15] 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疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [16] 戴毅, 吴玉泉, 胡金华. 瑞舒伐他汀钙对急性脑梗死患者血脂和血清超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(6): 924-925, 1036.
- [17] 黄必武, 郭韵诗, 王子源. 阿托伐他汀钙对急性脑梗死患者颈动脉硬化斑块及超敏 C 反应蛋白、血脂水平影响 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(36): 45-47.
- [18] 王燕, 杨学青, 陈晓光, 等. 补肾疏肝汤治疗老年脑卒中后抑郁的临床观察 [J]. 中国医药, 2012, 7(3): 370-371.
- [19] 潘国庆, 罗清平. 脑脉通胶囊治疗缺血性中风 60 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2008, 14(9): 31-32.
- [20] 程南方, 谭峰, 詹杰, 等. 活血化瘀治疗早期缺血性中风 [J]. 河南中医, 2018, 38(11): 1682-1685.
- [21] 黎辉, 武紫晖, 张晓云. 中风病病机与治法方药探析 [J]. 医学信息, 2018, 31(19): 150-151.
- [22] 张慧晓, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 74-79.
- [23] 陈振祥, 李连平, 白桦. 急性脑梗死患者血清超敏 C-反应蛋白水平的变化和意义 [J]. 诊断学理论与实践, 2006, 5(3): 250-251.
- [24] 龙江水利女先锋——记特大型灌区青龙山灌区工程项目设计总负责人李艳杰 [J]. 水利天地, 2011, 28(1): 31-32.
- [25] 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疗指南撰写组. 中国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疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [26] Rydel TJ, Tulinsky A, Bode W, et al. Refined structure of the hirudin-thrombin complex [J]. J Mol Biol, 1991, 221(2): 583-601.
- [27] 程颖, 龚国清, 郑庆香, 等. 脑脉通胶囊的药效学研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2005, 26(3): 164-166.
- [28] 刘军, 吴卫平, 匡培根. 丹参在缺血再灌注时的神经保护作用——成纤维细胞生长因子上调 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 1996, 3(4): 5.
- [29] 赵娜, 郭治昕, 赵雪, 等. 丹参的化学成分与药理作用 [J]. 国外医药(植物药分册), 2007, 22(4): 155-160.
- [30] 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2016, 10(18): 1364-1370.
- [31] Qian WD, Xiong XJ, Fang ZY, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 107501.
- [32] 杨文辉, 龚国清, 周怡, 等. 川芎嗪体内抗血栓活性及机制探究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(3): 241-245.
- [33] Cai XX, Chen Z, Pan XK, et al. Inhibition of angiogenesis, fibrosis and thrombosis by tetramethylpyrazine: mechanisms contributing to the SDF-1/CXCR4 axis [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88176.
- [34] Aizawa Y, Nakai T, Saito Y, et al. Calcified Amorphous Tumor-Induced Acute Cerebral Infarction: A Case Report and Histopathologic Comparison of Calcified Amorphous Tumor and Mitral Annular Calcification [J]. International Heart Journal, 2018, 59(1): 240-242.
- [35] Lin ZJ, Qiu HY, Tong XX, et al. Evaluation of efficacy and safety of Reteplase and Alteplase in the treatment of hyper-acute cerebral infarction [J]. Bioscience Reports, 2017, 38(1): 730.
- [36] 王刚, 邹世超, 祁恒飞, 等. 他汀给药时机对行 rt-PA 溶栓急性脑梗死患者神经功能损伤程度、实验室指标及并发症发生风险的影响 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(7): 806-809.
- [37] 王丹, 郭艳霞. 前列地尔联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(11): 1372-1375.

(2019-03-12 收稿 责任编辑: 王杨)