

中西医结合对急性心源性脑梗死患者血清 PLG 和神经功能的影响

汪 宁 温昌明 张保朝

(河南省南阳市中心医院神经内科, 南阳, 473000)

摘要 目的:探讨中西医结合对急性心源性脑梗死(ACCE)患者血清纤溶酶原(PLG)和神经功能的影响。方法:选取2016年4月至2018年4月南阳市中心医院收治的ACCE患者98例作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组49例。对照组给予马来酸桂哌齐特,观察组给予马来酸桂哌齐特联合消栓宁心汤。观察和比较2组患者的纤溶指标、血流变、神经功能和疗效。结果:治疗后,2组患者的血清PLG、人凝血因子Ⅷ相关抗原(VWF-Ag)和血栓素 B_2 (TXB $_2$)显著降低,6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)显著升高,且观察组患者的血清PLG、VWF-Ag、TXB $_2$ 显著低于对照组,6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血浆黏度、全血黏度显著低于对照组,粥样斑块减小面积显著高于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2组患者的NIHSS评分均降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的总有效率(95.91%)显著高于对照组的总有效率(71.42%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:消栓宁心汤联合西药能有效改善ACCE患者体内的纤溶系统活性,降低血液黏度,减轻患者神经功能缺损,具有显著的临床疗效。

关键词 急性心源性脑梗死;纤溶酶原;血流变;神经功能;马来酸桂哌齐特;消栓宁心汤

Effects of Integration of Traditional Chinese and Western Medicine on Serum PLG and Neurological Function in Patients with Acute Cardiogenic Cerebral Embolism

Wang Ning, Wen Changming, Zhang Baochao

(Department of Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China)

Abstract Objective: To explore the effects on serum PLG and neurological function in patients with acute cardiogenic cerebral embolism (ACCE) using integration of traditional Chinese and western medicine. **Methods:** A total of 98 patients with ACCE treated in Nanyang Central Hospital from April 2016 to April 2018 were randomly divided into the control group (49 cases) and the observation group (49 cases). The control group was given cinepazide maleate, and the observation group was given Xiaoshuan Ningxin decoction combined with cinepazide maleate. The fibrinolytic indexes, blood rheology, neurological function and curative effect were observed and compared between the 2 groups. **Results:** After treatment, the serum levels of PLG, VWF-Ag and TXB $_2$ in the 2 groups were significantly decreased, while the serum levels of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ significantly increased, and the changes in the observation group were more significant than those in the control group ($P < 0.05$). The plasma viscosity and total blood viscosity in the observation group were lower than those in the control group, and the reduced area of atheromatous plaque was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of NIHSS in both groups decreased, and the score of NIHSS in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group (95.91% vs 71.42%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Xiaoshuan Ningxin decoction combined with western medicine can effectively improve the fibrinolytic system activity, reduce blood viscosity, and alleviate the neurological function defect in patients with ACCE, which has significant clinical effects.

Key Words Acute cardiogenic cerebral embolism; PLG; Blood rheology; Neurological function; Cinepazide maleate; Xiaoshuan Ningxin decoction

中图分类号:R256.29 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.021

心脏脱落的栓子随着体循环进入颅脑部,堵塞血管,造成供血区脑组织缺血性坏死,从而引起局灶性神经功能缺损,导致急性心源性脑梗死(Acute Cardiogenic Cerebral Embolism, ACCE)。脑梗死中

ACCE约占75%,ACCE患者可出现“三偏”症状:偏瘫、偏感觉障碍和偏盲,严重者可出现颅内压增高、昏迷等威胁患者生命现象^[1]。血液凝固和纤溶异常为ACCE的主要改变之一,血清纤溶酶原(Plas-

基金项目:国家科学技术部重点研发计划项目(2018YFC1002203)

作者简介:汪宁(1983.07—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:缺血性及出血性脑血管病的诊治 E-mail:278935335@qq.com

通信作者:张保朝(1963.12—),男,本科,主任医师,研究方向:神经病学,癫痫与脑血管病方向, E-mail:zbc177777@163.com

minogen, PLG)是反映纤溶活性的重要指标,其水平高低与机体的纤溶系统活性呈负相关^[2]。马来酸桂哌齐特具有松弛血管平滑肌的作用,近年来广泛用于脑梗死、脑出血、下肢静脉栓塞等心脑血管疾病中,效果较佳。但长期单用有引发过敏性休克、喉头水肿、白细胞减少的风险^[3]。随着中医学的不断发展,其在临床上的作用越发显著。融合消栓通脉汤和宁心汤的消栓宁心汤,对血流变具有较好的改善作用^[4-5]。目前,马来酸桂哌齐特联合消栓宁心汤用于治疗 ACCE 的研究甚少。为进一步确定上述二者对 ACCE 的作用及可能机制,我们以中西医结合为指导思想,探讨二者对 ACCE 患者血清 PLG 和神经功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2018 年 4 月南阳市中心医院收治的 ACCE 患者 98 例作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组 49 例。对照组中男 25 例,女 24 例;年龄 35 ~ 70 岁,平均年龄(58.27 ± 10.16)岁;病程 1 ~ 13 h,平均病程(6.45 ± 2.53)h;欧洲卒中量表评分(ESS): < 10 分 9 例,10 ~ 50 分 27 例,50 ~ 80 分的 13 例;心脏疾病类型:心脏瓣膜病 15 例,心肌梗死 17 例,心房颤动 9 例,其他 8 例;合并高血压 15 例,合并糖尿病 13 例,无并发症 21 例。观察组中男 27 例,女 22 例;年龄 33 ~ 71 岁,平均年龄(58.16 ± 10.25)岁;病程 1 ~ 15 h,平均病程(6.37 ± 2.48)h;ESS 评分: < 10 分 8 例,10 ~ 50 分 30 例,50 ~ 80 分的 11 例;心脏疾病类型:心脏瓣膜病 18 例,心肌梗死 14 例,心房颤动 10 例,其他 7 例;合并高血压 16 例,合并糖尿病 15 例,无并发症 18 例。2 组患者基线资料差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。本研究已取得我院医学伦理委员会同意。

1.2 纳入标准 1)有心脏瓣膜病、心肌梗死或心房颤动等心脏病史,经 24 h 动态心电图、超声心电图、颈动脉超声、头颅 CT 或 MRI 检查,诊断为 ACEE^[6];2)患者首次发病;3)ESS 评分 < 80 分;4)患者及家属对本研究方案知情同意。

1.3 排除标准 1)合并脑疝、脑外伤或脑脓肿等脑部其他疾病者;2)合并恶性肿瘤者;3)肝肾功能严重不全者;4)对本研究药物过敏者。

1.4 治疗方法 入院后根据患者情况,给予 2 组患者降压、降糖、控制感染、扩血管、抗血小板聚集及脑保护等常规治疗。对照组给予马来酸桂哌齐特(福建金山生物制药股份有限公司,国药准字:

H20153059)8 mL 加入 500 mL 生理盐水中,静滴,速度为 100 mL/h,1 次/d。观察组患者在此基础上给予消栓宁心汤:人参、地龙、石菖蒲、天麻及甘松各 15 g,黄芪 30 g,丹参、水蛭、麦冬、五味子、炙甘草及琥珀粉各 10 g,用水煎服,取汁 300 mL,早晚分服(150 mL/次),每日 1 剂。2 组患者均连续治疗 2 周。

1.5 观察指标

1.5.1 纤溶相关指标 抽取 2 组患者治疗前后的空腹静脉血 5 mL,采用双抗体夹心法检测血清 PLG 及 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α}) 水平,采用 ELISA 检测人凝血因子 VIII 相关抗原(VWF-Ag)及血栓素 B₂(TXB₂)含量。试剂盒分别采购于杭州江莱生物研究所及上海蔚霆生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。

1.5.2 血流变 采集 2 组患者治疗前后的空腹静脉血 3 mL,采用全自动血液分析仪检测血浆黏度、全血黏度,采用头颅 CT 检查粥样斑块减小面积。

1.5.3 神经功能缺损 以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分反应神经功能缺损严重程度,NIHSS 包含意识水平、凝视、视野、面瘫等 11 个内容,得分越高说明患者的神经功能缺损越严重。

1.6 疗效判定标准 根据 NIHSS 评分高低将疗效分为痊愈、显效、有效和无效 4 分等级^[7]。痊愈:NIHSS 评分降低超过 90%;显效:NIHSS 评分降低在 46% ~ 90% 之间;有效:NIHSS 评分降低在 18% ~ 45% 之间;无效:NIHSS 评分降低程度低于 17%。统计痊愈、显效、有效和无效人数并计算总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。血清 PLG、VWF-Ag、6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂ 含量、NIHSS 评分、血浆黏度、全血黏度及粥样斑块减小面积为计量资料,采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用配对 t 检验,组间比较使用独立样本 t 检验。临床疗效为等级计数资料,使用秩和检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者纤溶指标比较 治疗后 2 组患者的血清 PLG、VWF-Ag 和 TXB₂ 显著降低,6-keto-PGF_{1 α} 显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,2 组患者的血清 PLG、VWF-Ag、6-keto-PGF_{1 α} 及 TXB₂ 含量差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的血清 PLG、VWF-Ag、TXB₂ 显著低于对照组,6-keto-PGF_{1 α} 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后的血清 PLG、VWF-Ag、6-kcto-PGF_{1α}、TXB₂ 含量表($\bar{x} \pm s$)

组别	PLG(g/L)	VWF-Ag(%)	6-kcto-PGF _{1α} (pg/mL)	TXB ₂ (pg/mL)
观察组(<i>n</i> = 49)				
治疗前	0.39 ± 0.07	137.05 ± 11.84	38.77 ± 4.14	123.19 ± 12.80
治疗后	0.17 ± 0.03 * [△]	86.37 ± 6.81 * [△]	56.29 ± 6.08 * [△]	64.37 ± 6.02 * [△]
对照组(<i>n</i> = 49)				
治疗前	0.41 ± 0.08	136.97 ± 12.05	38.91 ± 4.25	124.16 ± 12.69
治疗后	0.28 ± 0.05 *	96.84 ± 7.09 *	44.92 ± 4.81 *	85.94 ± 7.21 *

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;治疗后与对照组比较,[△]*P* < 0.05

2.2 2 组患者治疗后血流变比较 治疗后,观察组患者的血浆黏度和全血黏度均低于对照组,但观察组粥样斑块减小面积显著高于对照组,组间差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者血浆黏度、全血黏度及粥样斑块减小面积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血浆黏度(mpa/s)	全血黏度(mpa/s)	粥样斑块缩小面积(cm ²)
观察组(<i>n</i> = 49)	1.71 ± 0.35	4.17 ± 1.08	0.72 ± 0.31
对照组(<i>n</i> = 49)	2.48 ± 0.42	5.34 ± 1.36	0.48 ± 0.15
<i>t</i> 值	9.86	4.72	4.88
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.3 2 组患者的 NIHSS 评分比较 治疗后,2 组患者的 NIHSS 评分均降低(*P* < 0.05)。治疗前,2 组患者的 NIHSS 评分差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后,观察组患者的 NIHSS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后的 NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 49)	27.11 ± 2.41	13.38 ± 1.55
对照组(<i>n</i> = 49)	26.95 ± 2.57	20.59 ± 1.86
<i>t</i> 值	0.32	20.85
<i>P</i> 值	0.75	< 0.01

2.4 2 组患者的临床疗效比较 观察组的总有效率为 95.91%,显著低于对照组的总有效率(71.42%),差异有统计学意义(*Z* = -2.48,*P* = 0.01)。见表 4。

表 4 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> = 49)	21(42.86)	6(12.24)	20(40.82)	2(4.08)	47(95.91)
对照组(<i>n</i> = 49)	14(28.57)	5(10.20)	16(32.65)	14(28.57)	35(71.42)

3 讨论

中医学将心源性脑梗死(CCE)归属为“中风”“心悸”“偏枯”等范畴中。中医认为“心肝火盛,导致内风旋动,引起痰火闭阻”是 CCE 的病机,其病位在脑,《本草纲目》记载:“脑为元神之府”,与五脏六

腑相连,故病变对患者产生重大影响^[8-9]。消栓通脉汤为临床上常用于下肢静脉血栓的方剂,具有较好的活血化瘀、消炎止痛等功效^[10-11],而宁心汤常见用于治疗慢性心理衰竭、室性早搏及阵发性房颤等心脏病的治疗中,对血流变及心功能具有较好的改善作用^[12],消栓宁心汤由上述二者融合而成。

ACCE 具有进展快、后果严重等特点,故在疾病发生后,需要积极进行溶栓及扩血管治疗,以最大程度减轻脑部缺血、神经功能缺损。本研究显示,治疗后 2 组患者的血清 PLG、VWF-Ag 和 TXB₂ 显著降低,6-kcto-PGF_{1α} 显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),且观察组患者的血清 PLG、VWF-Ag、TXB₂ 显著低于对照组,6-kcto-PGF_{1α} 显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。PLG 为单链糖蛋白,血管内皮细胞受到刺激时可分泌大量组织型纤溶酶原激活物,将 PLG 转化为纤维酶,从而启动体内的纤溶系统,故在 ACCE 溶栓治疗中意义重大。VWF-Ag 为血管内皮受损的指示物,能间接反映机体的凝血功能。TXB₂ 可引发血小板聚集及血管收缩,促进血栓形成,而 6-kcto-PGF_{1α} 为前列环素的重要代谢产物,具有拮抗 TXB₂ 的作用。马来酸桂哌齐为常用的钙离子通道阻断剂,其通过阻止钙离子内流来松弛血管平滑肌达到扩张血管、增加脑部血液供应的目的^[13]。水蛭具有活血、散瘀、通经功效,体外实验显示,水蛭肽能影响尿激酶型纤溶酶原激活剂和 PLG 之间的转化,从而影响水平,具有较多的溶栓作用^[14]。地龙具有清热定惊、通络等作用,李璐等^[15]的研究表明,地龙能明显抑制血小板的活化,同时具有抗氧化应激的作用,阻止炎性递质对糖尿病肾病患者的肾血管和肾组织的损伤。故马来酸桂哌齐联合消栓宁心汤能有效抑制 PLG、VWF-Ag 和 TXB₂ 的表达,上调 6-kcto-PGF_{1α} 水平,具有显著的溶栓、扩血管作用。

由于氧化自由基的损伤、纤溶/凝血系统的异常等导致 ACCE 患者体内血液变血呈高凝改变,进一

步限制了 ACCE 患者的脑部血供。本研究显示,治疗后观察组患者的血浆黏度、全血黏度显著低于对照组,粥样斑块减小面积显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示消栓宁心汤能显著改善 ACCE 患者的血流变学。血小板、PLG、VWF-Ag 和 TXB₂ 等因子均是影响血流变的重要因素,一方面消栓宁心汤通过前述机制稳定血小板的功能、调节 PLG、VWF-Ag 和 TXB₂ 等水平来改善血流变。另一方面消栓宁心汤还具有抗氧化应激、抗脂质氧化反应的作用,黄芪可益气固表、利尿生肌等,张海文^[16]指出,黄芪可以通过影响微循环、抗氧化活性等改善来糖尿病周围神经病变患者的血流变;人参可复脉固脱、补脾益肺等,现代药理学证明,人参中的主要成分人参皂苷能与脂类结合,避免了脂类物质在血管内的沉积和动脉粥样斑块的形成,降低血液黏度^[17]。故在西药的基础上,消栓宁心汤通过多途径改善 ACCE 患者的血流变,以增加脑部的血液供应。

ACCE 患者由于脑部局部血管堵塞,导致脑部血液供应中断使得脑神经元细胞出现缺血坏死。此外,ACCE 患者体内出现氧化应激,产生大量的自由基,可对脑神经元细胞造成损伤。本研究采用 NIHSS 评分来准确评估 2 组患者的神经功能缺损程度:治疗后 2 组患者 NIHSS 评分均降低,神经功能均有所改善,且观察组患者的 NIHSS 评分降低更为显著,神经功能恢复情况优于对照组。其机制可能如下:1)基于前述机制所引起的纤溶功能增强、血管扩张、氧化自由基的清除和血液黏度下降,不仅改善了脑部的血供,而且能阻止氧化自由基等神经元细胞的损害;2)基于消栓宁心汤的正性肌力、凝神作用,麦冬可润肺清心、泻热生津,五味子可收敛固涩、益气生津、补肾宁心等,二者与人参均可增加心肌收缩力,在溶栓和降低血液黏度的基础上,有效提高心输出量,增加脑部血供,防止神经元细胞继续受损^[18-19]。在总疗效上比较上,观察组患者的总有效率高于对照组,说明消栓宁心汤治疗 ACCE 效果显著。黄芪可增强机体免疫功能、保肝等,天麻息风定惊,石菖蒲开窍豁痰、醒神益智,琥珀粉可镇静、活血,人参可清热解暑、祛痰止咳及养气,诸药合用,可平肝去火、化痰宁心,故能有效治疗 ACCE。

综上所述,消栓宁心汤联合西药能有效改善 ACCE 患者体内的纤溶系统活性,降低血液黏度,减轻患者神经功能缺损,具有显著的临床疗效。

参考文献

- [1] Mizutani H, Inatomi Y, Singu T, et al. Embolic stroke immediately after initial administration of intravitreal aflibercept [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2018, 58(5): 314-319.
- [2] Kromann-Hansen T, Lange EL, Lund IK, et al. Ligand binding modulates the structural dynamics and activity of urokinase-type plasminogen activator: A possible mechanism of plasminogen activation [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192661.
- [3] 胡鹏洲, 郭代红, 王啸宇, 等. 马来酸桂哌齐特相关皮肤变态反应及过敏样反应的自动监测研究[J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(9): 541-544.
- [4] 陈国锋, 纪建政, 汪守伍, 等. “活血清栓汤”对髋部骨折术后患者凝血指标的影响研究[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(3): 44-46.
- [5] 王颢, 秦陆兵. 宁心汤治疗冠心病室性心律失常的疗效评价[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(14): 207-208.
- [6] 林杨扬. 低分子肝素与银杏达莫注射液联合改善急性心源性脑栓塞患者神经功能缺损的效果分析[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(15): 69-70.
- [7] 郑雪松, 汪蓉, 彭吉霞, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠联合吡哆布芬对心源性脑栓塞血液流变学的影响[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(1): 26-29.
- [8] 王顺治, 贾春华. 基于中西医比较的中医中风内风说研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(4): 614-617.
- [9] 茹庆玲, 陈淑萍, 张蕊. 脑栓塞的中医治疗效果观察[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(16): 65-66.
- [10] 王晓玲, 鲁强, 李小群, 等. “消栓汤”联合低分子肝素钙预防髋部骨折术后下肢深静脉血栓 68 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(8): 35-37.
- [11] 陈国锋, 纪建政, 汪守伍, 等. 活血清栓汤预防骨折后下肢深静脉血栓形成疗效观察[J]. *新中医*, 2016, 48(11): 82-83.
- [12] 王露. 益气养阴宁心汤对风湿性心脏病慢性心力衰竭患者血流动力学和心功能指标的影响[J]. *中国卫生工程学*, 2018, 17(3): 438-439.
- [13] 席聪, 王秦川, 卢蓉. 马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林对急性心源性脑栓塞患者血清 PLG、VWF-Ag、6-keto-PGF_{1α} 及 TXB₂ 含量的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(1): 44-48.
- [14] 付强, 田宏, 傅诗情, 等. 1 种新型合成水蛭肽的纤溶动力学研究[J]. *中国海洋药物*, 2016, 35(6): 79-87.
- [15] 李璐, 王永香, 王秀海, 等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 227-234.
- [16] 张海文. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. *光明中医*, 2017, 32(9): 1301-1303.
- [17] 张国明, 朱涛, 陈桂花, 等. 人参皂苷 Compound K 对动脉粥样硬化形成的影响[J]. *心脑血管病杂志*, 2017, 36(5): 408-413.
- [18] 曾凡玉, 李思瑶, 石锴. 麦冬多糖的药理研究进展[J]. *海峡药学*, 2018, 30(1): 55-57.
- [19] 张小年. 五味子的现代研究[J]. *黑龙江医药*, 2015, 28(6): 1259-1260.