

醒脑静注射液对急性脑梗死血瘀证患者疗效及相关指标的影响^Δ

卢志刚^{1,2*}, 刘芸³(1.荆门市第一人民医院,湖北荆门 448000;2.荆楚理工学院医学院,湖北荆门 448000;3.荆楚理工学院图书馆,湖北荆门 448000)

中图分类号 R741 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2898-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.06

摘要 目的:探讨醒脑静注射液对急性脑梗死血瘀证患者疗效及相关指标的影响。方法:70例急性脑梗死血瘀证患者随机分为对照组(35例)和观察组(35例)。对照组患者按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》常规治疗,在溶栓时间窗内静脉输注重组人组织型纤溶酶原激活剂,超过溶栓时间窗者每晚口服拜阿司匹林肠溶片0.3 g,1周后改为每晚0.1 g+每晚口服阿托伐他汀钙片40 mg,如患者存在吞咽困难可经胃管给药。观察组患者在对照组治疗的基础上给予醒脑静注射液30 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,每日1次。两组疗程均为14 d。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-13、IL-4、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、改良Barthel(BI)指数评分、脑梗死体积及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者IFN- γ 、IL-13、IL-4、hs-CRP水平及NIHSS评分、BI指数评分、脑梗死体积比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者IFN- γ 、hs-CRP水平及NIHSS评分、脑梗死体积均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IL-13、IL-4水平及BI指数评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:在常规治疗的基础上,醒脑静注射液治疗急性脑梗死血瘀证的疗效显著,可降低患者炎症因子水平,改善其神经功能缺损、日常生活能力及脑梗死体积,且安全性较好。

关键词 醒脑静注射液;急性脑梗死;血瘀证;炎症因子;疗效;安全性

Effect of Xingnaojing Injection on the Efficacy and Safety of Patients with Acute Cerebral Infarction Merge Blood Stasis Syndrome

LU Zhigang^{1,2}, LIU Yun³(1.The First People's Hospital of Jingmen, Hubei Jingmen 448000, China; 2.Medical College of Jingchu University of Technology, Hubei Jingmen 448000, China; 3.Library of Jingchu University of Technology, Hubei Jingmen 448000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of Xingnaojing injection on the efficacy and safety of patients with acute cerebral infarction merge blood stasis syndrome. **METHODS:** 70 patients with acute cerebral infarction merge blood stasis syndrome were randomly divided into observation group (35 cases) and control group (35 cases). Control group received conventional treatment according to 2014 edition of Chinese guideline for diagnosis and management of acute ischemic stroke. Patients within thrombolysis time window were given intravenous infusion of rt-PA, and those out of thrombolysis time window orally received 0.3 g Aspirin tablet every evening, then 0.1 g after 1 week+40 mg Atorvastatin calcium tablet every evening, and if patients have difficulty swallowing, gavage administration was implemented. Observation group additionally received 30 ml Xingnaojing injection, adding into 250 ml 0.9% Sodium chloride injection, intravenous infusion, once a day. The treatment course for both groups was 14 d. Clinical efficacy, γ -interferon (IFN- γ), interleukin-13 (IL-13), interleukin-4 (IL-4), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels, the US National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) rating, improved Barthel index (BI), infarction size before and after treatment and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** There was no significant difference in the total effective rate and incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there were no significant differences in IFN- γ , IL-13, IL-4, hs-CRP levels, the NIHSS rating, BI and infarction size in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the IFN- γ , hs-CRP levels, the NIHSS rating and infarction size in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, IL-13, IL-4 and BI were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, Xingnaojing injection shows obvious efficacy the efficacy and safety of patients with acute cerebral infarction merge blood stasis syndrome, it can reduce the levels of inflammatory cytokines, improve neurological deficits, daily living skills and infarct volume, with good safety.

KEYWORDS Xingnaojing injection; Acute cerebral infarction; Blood stasis syndrome; Inflammatory cytokines; Efficacy; Safety

急性脑梗死(Atherothrombotic cerebral infarction, ACI)又

^Δ基金项目:湖北省教育厅科学研究计划项目(No.Q20144303);荆门市科技计划重点项目(No.荆科计[2014]7号);荆楚理工学院校级科研基金项目(No.ZR201404)

*副主任医师,副教授,博士。研究方向:中西医结合神经疾病的基础与临床。电话:0724-2305639。E-mail:luzg7501@sina.com

称为缺血性脑卒中,多因供应大脑的血管发生动脉粥样硬化后引起血管狭窄、闭塞,脑组织缺血、缺氧而发生坏死、软化,从而出现相应的神经系统症状。血瘀证是脑梗死主要的发病类型,脑梗死血瘀证与血清某些细胞因子具有相关性^[1]。细胞因子的表达异常及炎症因子的网络失衡在ACI的发展过程中

具有重要作用。有研究表明,血瘀证和炎症与ACI的发病机制及治疗密切相关^[2]。醒脑静注射液对ACI具有较好的防治效果^[9],但其对ACI血瘀证的炎症因子影响方面的研究较少。为此,在本研究中笔者探讨了醒脑静注射液对ACI血瘀证患者疗效及相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年2月—2014年10月我院神经内科住院治疗的70例ACI血瘀证患者。其中,男性37例,女性33例;年龄47~81岁。ACI均符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[10]中的相关诊断标准;血瘀证均符合《血瘀证中西医结合诊疗共识》^[11]中的相关诊断标准。将所有患者按随机数字表法分为对照组(35例)和观察组(35例)。对照组男性19例、女性16例,平均年龄(61.7±5.3)岁,发病时间(16.5±5.9)h。观察组男性18例、女性17例,平均年龄(60.2±6.2)岁,发病时间(18.1±6.2)h。两组患者性别、年龄、发病时间等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)急性发病,存在明显局灶性神经功能缺损,症状和体征持续>24h;(2)经头颅CT或MRI证实;(3)年龄<80岁;(4)无意识障碍,无全身严重并发症。排除标准:(1)合并心肌梗死、糖尿病、慢性感染、脑肿瘤等;(2)合并肝肾功能受损、血液病、心律失常、心肺功能不全、风湿免疫等;(3)精神异常、意识模糊;(4)患者及家属不合作。

1.3 治疗方法

对照组患者按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[12]常规治疗,在溶栓时间窗内静脉输注重组人组织型纤溶酶原激活剂,超过溶栓时间窗者每晚口服拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格:0.1g/片,批准文号:国药准字J20130078)0.3g,1周后改为每晚0.1g+每晚口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:10mg/片,批准文号:国药准字H20051407)40mg,如患者存在吞咽困难可经胃管给药。观察组患者在对照组治疗的基础上给予醒脑静注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司,规格:10ml/支,批准文号:国药准字Z32020563)30ml加入0.9%氯化钠注射液250ml中静脉滴注,每日1次。两组疗程均为14d。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗前后的 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-13、IL-4、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平 采集所有患者清晨静卧空腹静脉血5ml,以离心半径10cm、3500r/min离心10min,分离血清,置于-80℃冰箱中保存,待测。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海森雄公司)检测IFN- γ 、IL-13、IL-4;采用免疫透射比浊法(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)测定hs-CRP。

1.4.2 观察两组患者治疗前后美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、改良Barthel(BI)指数评分、脑梗死体积 脑梗死体积 $=\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{扫描层数}$ 。

1.4.3 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:NIHSS评分降低>45%,临床症状改善明显;有效:NIHSS评分降低≤45%,临床症状略有改善;无效:NIHSS评分升高,临床症状无好转甚至恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.362$, $P=0.109$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of the clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	35	15	11	9	74.3
观察组	35	20	11	4	88.6

2.2 两组患者治疗前后IFN- γ 、IL-13、IL-4、hs-CRP水平比较

治疗前,两组患者IFN- γ 、IL-13、IL-4、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者IFN- γ 、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IL-13、IL-4水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后IFN- γ 、IL-13、IL-4、hs-CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the IFN- γ , IL-13, IL-4 and hs-CRP levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	IFN- γ ,ng/L	IL-4,ng/L	IL-13,ng/L	hs-CRP,mg/L
对照组	35	治疗前	45.89±9.28	25.82±7.39	23.28±5.34	17.95±3.39
		治疗后	32.62±5.34*	57.26±8.58*	40.35±9.61*	11.29±3.09*
观察组	35	治疗前	46.02±8.15	26.06±5.19	24.15±7.72	16.87±4.34
		治疗后	20.45±6.39**	77.25±9.79***	52.29±9.37**	7.15±3.29**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$,*** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后NIHSS评分、BI指数评分、脑梗死体积比较

治疗前,两组患者NIHSS评分、BI指数评分、脑梗死体积比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者NIHSS评分、脑梗死体积均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,BI指数评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表3。

2.4 不良反应

观察组患者出现1例头痛、1例皮肤过敏,不良反应发生率为5.7%;对照组患者出现2例头痛、1例心悸,不良反应发生率为8.6%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.46$, $P=0.572$)。

3 讨论

表3 两组患者治疗前后NIHSS评分、BI指数评分、脑梗死体积比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the NIHSS rating, BI and cerebral infarction volume between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	NIHSS评分,分	BI指数评分,分	脑梗死体积,cm ³
对照组	35	治疗前	14.27±3.02	24.25±3.53	8.05±2.31
		治疗后	5.32±2.17*	38.17±2.24*	4.45±1.17*
观察组	35	治疗前	13.35±2.25	23.51±2.17	7.97±2.28
		治疗后	2.48±1.37***	48.43±1.32***	2.25±1.07***

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$,** $P<0.01$; vs. control group,# $P<0.05$,## $P<0.01$

ACI发生后首先触发一系列炎症反应,产生大量的炎症因子、趋化因子和黏附因子等,从而加重脑组织损伤^[6]。ACI后病理损伤是一个复杂的过程,其发病机制包括炎症反应、氧化应激反应、离子通道失调等,脑组织坏死及缺血区域存在过度的炎症反应,进而加重炎症损伤。炎症反应的程度是反映ACI后脑损伤的重要因素^[7],炎症反应可导致细胞因子及黏附因子的释放,如IL-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附因子1(ICAM-1)等。而IFN- γ 、IL-4和IL-13是ACI后参与炎症反应的重要因子,其分泌异常与急性缺血性脑损伤密切相关。

IFN- γ 是一种具有调节细胞功能的小分子多肽,可参与ACI发生发展过程;IFN- γ 减少、Th1细胞分化下降是ACI的预测指标^[8]。IL-4是一种促进Th2细胞免疫反应的因子,也可能是一种抗动脉粥样硬化因子,其机制可能为上调趋化因子及ICAM-1基因表达等^[9-11]。IL-13主要由活化的Th2细胞分泌,与IL-4的生物活性相似,二者能强化和激活人单核细胞内的氧化低密度脂蛋白功能,这可能与其上调节单核细胞15-脂肪酶的活性有关^[12]。

醒脑静注射液主要由麝香、冰片、山柰、郁金等中药组成,具有开窍醒脑、清热解毒、镇惊止痛、安神定志等功效,可抑制炎症因子、抑制缺血再灌注诱导的脑神经细胞凋亡、减轻脑水肿、清除自由基、保护脑细胞等^[13]。有研究显示,醒脑静注射液能明显减少脑缺血再灌注后脑梗死体积,减轻神经功能损伤,降低血清IL-1 β 、IL-6水平,保护脑组织^[14]。

本研究结果显示,两组患者总有效率比较,差异无统计学意义。这可能与纳入观察的样本量偏小有关。治疗后,两组患者IFN- γ 、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IL-13、IL-4水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这说明,醒脑静注射液能显著降低炎症因子水平,减轻对脑缺血后脑组织的损害。治疗后,两组患者NIHSS评分、脑梗死体积均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,BI指数评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,醒脑静注射液可有效改善ACI血瘀证患者的日常生活能力及神经功能缺损情况。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这说明,醒脑静注射液治疗ACI血瘀证的安全性较好。

综上所述,在常规治疗的基础上,醒脑静注射液治疗ACI

血瘀证的疗效显著,可降低患者炎症因子水平,改善其神经功能缺损、日常生活能力及脑梗死体积,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较少,此结论有待多中心、大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] 李林森.基于颈动脉粥样硬化的急性脑梗死与血瘀证相关性的回顾性研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):312.
- [2] 马晓娟,殷惠军,陈可冀.血瘀证与炎症相关性的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2007,27(7):669.
- [3] 王明乐.醒脑静注射液对老年脑梗死患者神经功能缺损和血清白介素-12表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(24):5389.
- [4] 中华医学会神经科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):279.
- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.血瘀证中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合杂志,2011,31(6):839.
- [6] 易继龙,卢志刚.长春西汀注射液对脑梗死并发慢性心力衰竭患者炎症因子的影响[J].医药导报,2014,33(2):210.
- [7] 卢志刚,王承明,李晓莉,等.季节变化对实验性脑梗死大鼠免疫炎症因子的影响[J].荆楚理工学院学报,2012,27(2):40.
- [8] 孙德锦,曾庆宏,姜建东,等.脑梗死急性期患者辅助性T细胞亚群及其细胞因子IFN- γ 、IL-4的变化及意义[J].北京医学,2016,38(2):105.
- [9] Garcia-Berrocso T, Giralt D, Bustamante A, et al. Role of beta-defensin 2 and interleukin-4 receptor as stroke outcome biomarkers[J]. *J Neurochem*, 2014, 129(3):463.
- [10] Tong YQ, Ye JJ, Wang ZH, et al. Association of variable number of tandem repeat polymorphism in the IL-4 gene with ischemic stroke in the Chinese Uyghur population[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(3):2423.
- [11] Marousi S, Ellul J, Antonacopoulou A, et al. Functional polymorphisms of interleukin 4 and interleukin 10 may predict evolution and functional outcome of an ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(4):637.
- [12] Jarboe JS, Johnson KR, Choi Y, et al. Expression of interleukin-13 receptor alpha2 in glioblastoma multiforme: implications for targeted therapies[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17):7983.
- [13] 卢志刚,王承明.醒脑静注射液在缺血性脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展[J].重庆医学,2016,45(10):1404.
- [14] 李芳君,谢少玲.醒脑静注射液对大鼠脑缺血,再灌注损伤的保护作用[J].中药材,2011,34(7):1111.

(收稿日期:2015-09-20 修回日期:2016-05-29)

(编辑:陈宏)