

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.03.001

• 临床研究 •

舒血宁注射液联合西药治疗风火上扰型 急性脑梗死临床研究^{*}

何 俊¹ 张 腾¹ 陈 念² 陈 俊^{1△}

¹湖北省中医院脑病科,武汉 430061

²武汉市武东医院中西医结合科,武汉 430084

摘要 目的 观察舒血宁注射液联合西药治疗风火上扰型急性脑梗死的临床疗效。**方法** 将 125 例风火上扰型急性脑梗死患者按随机数字表法分为对照组($n=65$)和研究组($n=60$)。对照组给予常规剂量阿司匹林联合氯吡格雷治疗,研究组在对照组基础上联合舒血宁注射液治疗,2 组疗程均为 7 d。比较 2 组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分、Barthel 指数评分、改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,MRS)评分及中医证候积分,血清 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)水平的变化。**结果** 治疗后,2 组 NIHSS 评分、MRS 评分、CRP、IL-6 及 TNF- α 均较治疗前明显降低($P<0.05$),且研究组上述指标均显著低于对照组($P<0.05$)。2 组 Barthel 指数评分均较前升高($P<0.05$),且研究组 Barthel 指数评分显著高于对照组($P<0.05$)。2 组 Hcy 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组头晕目眩、言语蹇涩等中医证候积分均较前降低($P<0.05$),且研究组头晕目眩中医证候积分明显低于对照组($P<0.05$);对照组偏身麻木中医证候积分治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究组偏身麻木中医证候积分较治疗前明显降低($P<0.05$),且显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 舒血宁注射液联合阿司匹林、氯吡格雷能有效缓解风火上扰型急性脑梗死患者的临床症状,降低血清 CRP、IL-6 及 TNF- α 水平,减轻炎症反应,促进神经功能恢复。

关键词 舒血宁注射液;急性脑梗死;风火上扰

中图分类号 R255.2 **文献标志码** A

Clinical Study of Shuxuening Injection Combined with Western Medicine in the Treatment of Acute Cerebral Infarction with Wind-fire Disturbing upward Type

HE Jun¹, ZHANG Teng¹, CHEN Nian², CHEN Jun¹

¹Department of Encephalopathy, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

²Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan Wudong Hospital, Wuhan 430084, China

Abstract Objective To observe the clinical efficacy of Shuxuening injection combined with western medicine on acute cerebral infarction of wind-fire disturbing upward type. **Methods** A total of 125 patients with acute cerebral infarction of wind-fire disturbing upward type were divided into control group($n=65$) and research group($n=60$) according to the random number table method. The control group was treated with conventional-dose aspirin and clopidogrel. The research group was treated with Shuxuening injection on the basis of the control group. The treatment course of both groups were 7 days. The scores of national institute of health stroke scale(NIHSS), Bar-

^{*} 国家中医药管理局中医临床基地建设科研专项(No. JDZX2015309)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 113607155@qq.com

thel index, modified Rankin scale(MRS) and TCM syndrome were compared before and after treatment. The levels of serum C-reactive protein(CRP), homocysteine(Hcy), interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the scores of NIHSS and MRS, levels of CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), and the above indexes in the research group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The scores of Barthel index in the two groups were higher than those before treatment($P < 0.05$), and the research group were significantly higher than the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in Hcy level between the two groups($P > 0.05$). In both groups, the scores of TCM syndrome such as dizziness and dysphasia were lower than before($P < 0.05$), while the scores of dizziness in the research group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the scores of TCM syndrome of partial body numbness in the control group before and after treatment($P > 0.05$). The score of TCM syndrome of partial body numbness in the research group was significantly lower than that before treatment($P < 0.05$), and also significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Shuxuening injection combined with aspirin and clopidogrel could effectively relieve the clinical symptoms in acute cerebral infarction of wind-fire disturbing upward type, reduce the levels of serum CRP, IL-6 and TNF- α , alleviate inflammatory response and promote the recovery of neurological function.

Key words Shuxuening injection; acute cerebral infarction; wind-fire disturbing upward

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指因脑部血液循环障碍引起缺血缺氧,导致局限性脑组织缺血性坏死或软化;是脑血管病最常见的类型,约占全部急性脑血管病的 70%^[1]。脑血管疾病作为全球第二大死亡原因,具有发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高的特点,是全球重大公共健康问题。目前,脑梗死的治疗应根据不同病因、发病机制、临床类型等确定治疗方案,在一般内科支持治疗的基础上,可酌情选用改善脑循环、保护脑组织、抗脑水肿、降颅压等措施。在时间窗内有适应证者可行溶栓治疗。研究发现,对于发病 2 周内的脑梗死患者,联用中药在改善患者神经功能缺损方面优于单纯常规治疗^[2]。舒血宁注射液为银杏叶或银杏叶提取物经加工制成的注射剂,具有扩张心脑血管、改善微循环、抗血小板激活、抗氧化、清除和抑制氧自由基等药理作用。脑梗死属于中医学“中风”范畴。中医认为,中风的病因病机主要为风、火、痰、气、瘀等病理因素致阴阳失调,气血逆乱,上冲犯脑,神窍闭阻;其中又尤以火、痰为甚,且痰阻滞经络、困遏中焦又可化热化火。故本研究选取风火上扰证中风患者,探讨舒血宁注射液联合阿司匹林、氯吡格雷(双抗)对其的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月—2019 年 12 月湖北省中医院脑病科收治的风火上扰型急性脑梗死患者共 125 例,

按照随机数字表法分为对照组($n=65$)和研究组($n=60$)。对照组男 41 例,女 24 例;平均年龄(67.68 ± 11.92)岁,平均收缩压(143.57 ± 20.81)mmHg,平均舒张压(82.42 ± 11.57)mmHg,合并高血压病 49 例,合并心律失常 6 例,合并高脂血症 29 例,合并高尿酸血症 18 例,合并消化道溃疡 2 例;平均 NIHSS 评分(3.03 ± 2.05)分。研究组男 35 例,女 25 例;平均年龄(67.07 ± 10.30)岁,平均收缩压(148.25 ± 18.75)mmHg,平均舒张压(85.88 ± 12.64)mmHg,合并高血压病 48 例,合并心律失常 7 例,合并高脂血症 32 例,合并高尿酸血症 15 例,合并消化道溃疡 6 例,平均 NIHSS 评分(3.03 ± 2.88)分。2 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。

1.2 诊断标准

急性缺血性脑卒中诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3]中的有关标准:①急性起病;②局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;③影像学出现责任病灶或症状/体征持续 ≥ 24 h;④排除非血管性病因;⑤脑 CT/MRI 排除脑出血。

中医诊断及辨证分型参考国家中医药管理局脑病急症协作组起草制定的《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[4]中的标准,主症:半身不遂,神志昏蒙,语言蹇涩或不语,偏身感觉异常,口眼歪斜;次症:头痛,眩晕,瞳神变化,饮水发呛,目偏不瞬,共济失调。诊断须具备 2 个及以上的主症,或 1 个主症+2 个次症。兼见心烦易怒,燥

扰不宁,呼吸气粗,便干便秘,尿短赤,舌质红绛,舌苔黄腻而干,脉弦数,则属风火上扰证者。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合上述中、西医诊断标准;②年龄 ≤ 85 岁;③研究开始前 6~48 h 出现中风症状;④辨证分型符合风火上扰证;⑤患者或家属同意并签署知情同意书。

排除标准:①症状出现时间未知;②开始治疗前症状迅速改善;③大面积脑梗死(如 NIHSS 评分 > 25 分);④3 个月内有重大手术、严重创伤,或有颅内出血病史者;⑤存在其他可能干扰治疗的因素者。

1.4 治疗方法

2 组均予以低氧流吸氧,维持酸碱、水、电解质平衡治疗,对合并慢性疾病者予以控制血压、血糖、血脂等对症支持治疗。在此基础上,对照组给予:①阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20171021)口服,100 mg/次,1 次/d;②硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲杭州制药有限公司,国药准字 J20180029)口服,75 mg/次,1 次/d。研究组在对照组治疗基础上,给予舒血宁注射液(神威药业集团有限公司,国药准字 Z13020795),20 mL 加入 250 mL 生理盐水缓慢静脉滴注,1 次/d。2 组均连续用药 7 d 后评价疗效。

1.5 观察指标与判定方法

采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分评估 2 组神经功能变化,分值 0~42 分,得分与神经功能受损程度及预后相关,得分越高,表示患者病情越重。采用日常生活能力量表(Barthel 指数)评分评估 2 组日常生活能力,总分 100 分,得分与患者的日常生活能力呈正相关,即得分越高,表示患者生活能力越好。采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,MRS)评分对临床结局进行评估,MRS 评分 < 3 分为结局良好,3~5 分为残疾, > 5 分为死亡,用于反映脑卒中后患者神经功能恢复的状况,得分越高代表神经功能恢复越差。上述评分分别于治疗前、治疗 7 d 后及治疗后 30 d(电话回访)进行评价。

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中相关评价标准,评估 2 组治疗前、治疗 7 d 后的中医证候积分,包括头晕目眩、偏身麻木、言语蹇涩等,根据症状无、轻、中、重分别记 0 分、2 分、4 分、6 分,即评分与症状严重程度呈正相关,即得分越高,表示病情越重。

于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,置于枸橼酸钠抗凝真空管,于离心机(3000 r/min,4℃)中

离心 15 min,取上清液获得血清标本,采用酶联免疫吸附法测定 2 组患者治疗前、治疗 7 d 后血清 CRP、Hcy、IL-6、TNF- α 的含量。

记录并比较 2 组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理,计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)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 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、MRS 评分比较

治疗后,2 组 NIHSS 评分均较治疗前降低($P < 0.05$);2 组治疗 7 d 后的 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 30 d,研究组 NIHSS 评分显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组 Barthel 指数评分均较治疗前升高($P < 0.05$);2 组治疗 7 d 后的 Barthel 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 30 d 研究组 Barthel 指数评分显著高于对照组($P < 0.05$)。2 组 MRS 评分均较治疗前降低($P < 0.05$);2 组治疗 7 d 后的 MRS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 30 d 研究组 MRS 评分显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组中医证候积分比较

治疗 7 d 后,2 组头晕目眩、言语蹇涩等中医证候积分均较前降低($P < 0.05$),且研究组头晕目眩中医证候积分显著低于对照组($P < 0.05$),2 组言语蹇涩中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组偏身麻木中医证候积分与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组偏身麻木中医证候积分较治疗前明显降低($P < 0.05$),且显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组 CRP、Hcy、IL-6、TNF- α 水平比较

治疗 7 d 后,2 组 CRP、IL-6、TNF- α 水平均较前降低($P < 0.05$),且研究组上述指标水平显著低于对照组($P < 0.05$);2 组 Hcy 水平治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组不良反应比较

2 组均未出现严重不良反应;对照组出现轻微肢体麻木 1 例,皮疹 1 例,不良反应总发生率为 3.08%(2/65);研究组出现轻微眩晕 1 例,轻微恶心 1 例,嘴角麻木 1 例,不良反应总发生率为 5.00%(3/60)。2 组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组患者 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、MRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	NIHSS 评分	Barthel 指数评分	MRS 评分
对照组	65	治疗前	3.03±2.05	83.0±14.2	2.12±0.98
		治疗 7 d 后	2.34±2.39*	88.4±14.2*	1.42±1.12*
		治疗后 30 d	1.83±2.12*	90.8±13.3*	1.15±1.11*
研究组	60	治疗前	3.03±2.88	86.1±13.7	2.42±0.91
		治疗 7 d 后	1.80±2.28*	92.7±11.0*	1.15±0.97*
		治疗后 30 d	0.85±1.53* [△]	96.8±7.00* [△]	0.55±0.65* [△]

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

表 2 2 组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	头晕目眩	偏身麻木	言语蹇涩
对照组	65	治疗前	3.97±1.89	3.72±1.65	3.26±1.60
		治疗 7 d 后	3.45±1.60*	3.26±1.82	2.62±2.09*
研究组	60	治疗前	4.03±1.67	3.67±1.57	3.43±2.09
		治疗 7 d 后	2.58±1.83* [△]	2.53±2.08* [△]	2.40±1.83*

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

表 3 2 组患者 CRP、Hcy、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	65	治疗前	22.44±19.01	19.43±7.07	688.28±204.09	76.33±8.75
		治疗 7 d 后	16.60±13.20*	19.10±6.87	498.72±201.42*	56.72±7.63*
研究组	60	治疗前	22.16±17.87	22.77±11.78	676.92±183.41	73.46±8.46
		治疗 7 d 后	11.33±9.83* [△]	21.64±11.47	430.47±162.65* [△]	33.40±9.61* [△]

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

3 讨论

关于中风病因病机的认识,历代医家皆有论述。《灵枢·刺节真邪》云:“虚邪偏客于身半,其入深,内居营卫,营卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯。”《素问·调经论》载:“血之与气并走于上,则为大厥。”《金匱要略》云:“邪在于络,肌肤不仁;邪在于经,即重不胜;邪入于腑,即不识人;邪入于脏,舌即难言,口吐涎。”可见在唐宋以前,古代医家对中风的认识多以“内虚邪中”立论。而随着后世医家对中风认识的不断深入,便有了“内风”理论。《素问玄机原病式·六气为病》言:“所谓中风瘫痪者,非谓……由乎将息失宜而心火暴盛,肾水虚衰不能制之……而卒倒无所知也。”《临证指南医案》谓:“今叶氏发明内风,乃身中阳气之变动,肝为风脏,因精血衰耗,水不涵木,木少滋荣,故肝阳偏亢,内风时起……”《丹溪心法》言“东南之人,有风病者,非风也,皆湿土生痰,痰生热,热生风也”;可见后世历代医家针对“内风”也各有立论,但皆

不外乎“风、火、痰、瘀、虚”。因脾虚生痰,痰湿、血瘀多从热化火,故古代医家对于“风、火”更细查精详。现今中风患者也多为起病急骤,或心烦易怒,或燥扰不宁,其“风”“火”特性明显,与前世医家论述一致。

舒血宁注射液主要为银杏叶提取物,其有效成分为银杏黄酮醇苷及银杏内酯,目前关于这 2 种有效成分的理论研究较为丰富^[6]。黄酮醇苷为自由基清除剂,其苷元包括槲皮素、山奈酚、异鼠李素,可以有效防止过氧化损伤;银杏内酯为血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)受体拮抗剂,包括银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C,其中银杏内酯 B 拮抗 PAF 作用最强,银杏内酯 A、银杏内酯 C 具有协同银杏内酯 B 的作用。可见,银杏叶提取物具有拮抗血小板活化因子、清除自由基、抗氧化及增加血管血流量的作用^[7]。本研究结果发现,研究组在对照组西药治疗基础上加用舒血宁注射液,患者神经功能恢复更好。究其机理可能与舒血宁注射液有效成分具有拮抗血小板活化因子、清除自由基的作用有关,与上述文献报道推论一致。

另有文献报道:银杏黄酮类具有良好的抗炎及免疫调节活性,包括对急性胰腺炎的抗炎作用和对肺损伤的抗氧化作用^[8];银杏黄素可能通过抑制促炎基因的表达(如环氧合酶-2)和诱导 NO 合成酶,缓解关节炎和肺炎等炎症疾病^[9]。国内学者^[10]通过实验证明:银杏黄素可以缓解 LPS 诱导小鼠腹腔原代巨噬细胞的炎症反应,银杏黄素通过抑制 I κ B- α 的降解来发挥抗炎作用。在本研究中,风火上扰型中风患者可见发热、面红、目赤、情绪烦躁、咳黄痰、下利、尿急尿痛等表现,上述热象表现常对应西医不同部位的“炎症”表现;本研究结果显示,加用舒血宁注射液治疗后,研究组患者 CRP、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平显著低于对照组,反映出舒血宁注射液似乎有助于控制炎症,也与上述文献报道相吻合。

然而,本研究尚存在需要完善的地方,比如对照组和研究组中有些患者存在感染,根据情况使用了不同种类的抗生素,或对实验室指标有影响。今后可进一步优化分组,比如将有无使用抗生素进行分类研究,必要时也可以纳入诊断或排除标准,以便精准筛查病人;此外,还可针对中医治疗“热象”方面展开更加深入的研究,以挖掘舒血宁注射液更多的临床作用。

参 考 文 献

[1] 吴江,贾建平. 神经病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2015.

- [2] 罗萌,宋志宙,杨思进. 脑梗死的中医药治疗研究进展[J]. 中国中医急症,2008,17(7):982-984.
- [3] 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.
- [4] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 黄涯,何天麦,韩松洁,等. 舒血宁注射液临床证据评价及其效应特点[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(10):1754-1760.
- [7] 王玉东. 舒血宁注射液联合瑞舒伐他汀在急性脑梗死患者中的应用研究[J]. 医药论坛杂志,2021,42(5):67-71.
- [8] Piazza S, Pacchetti B, Fumagalli M, et al. Comparison of two Ginkgo biloba L. extracts on oxidative stress and inflammation markers in human endothelial cells[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019:6173893.
- [9] Zhang J, Yang S, Chen F, et al. Ginkgetin aglycone ameliorates LPS-induced acute kidney injury by activating SIRT1 via inhibiting the NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Biosci, 2017, 7:44.
- [10] 刘倩,兰钦,李敏,等. 银杏黄素抑制 I κ B- α 的降解缓解 LPS 诱导的巨噬细胞炎症损伤[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4):550-555.

(收稿日期:2021-12-26)

《中西医结合研究》实行网站投稿

《中西医结合研究》杂志自 2020 年 1 月 1 日起实行网上投稿系统投稿,登录网站 ritcwm.com,按要求注册成为本刊作者即可投稿,欢迎广大作者踊跃投稿!咨询电话:027-69378380, E-mail:ritcwm@163.com。

(本刊编辑部)