

本文引用:朱岩,刘涛,辛颖,穆晓东.醒神益气汤联合丁苯酞治疗对脑梗死急性期患者S100 β 、CRP及神经功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):917-920.

醒神益气汤联合丁苯酞治疗对脑梗死急性期患者S100 β 、CRP及神经功能的影响

朱岩¹,刘涛¹,辛颖²,穆晓东¹

(1.中国石油天然气集团公司中心医院,河北廊坊065000;2.中国石油集团石油职业卫生技术服务中心,河北廊坊065000)

〔摘要〕目的 探讨醒神益气汤联合丁苯酞治疗对脑梗死急性期患者S100 β 、C反应蛋白(CRP)及神经功能的影响。方法 选择本院2016年1月至2017年6月收治的82例急性脑梗死患者,分为对照组和实验组,每组41例。对照组予以丁苯酞治疗,实验组在对照组基础上加以醒神益气汤治疗。观察比较两组患者的临床疗效、S100 β 、CRP、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及不良反应发生情况。结果 实验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组S100 β 、CRP、NIHSS均较治疗前下降,且实验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组均有皮疹、胃肠道不适、恶心发生,组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 醒神益气汤联合丁苯酞对脑梗死急性期患者的临床疗效优于单纯丁苯酞治疗,可恢复血脑屏障功能,抑制S100 β 及CRP表达,改善神经功能。

〔关键词〕 脑梗死;急性期;醒神益气汤;丁苯酞;S100 β ;C反应蛋白;神经功能

〔中图分类号〕R743.3;R28

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.018

Impact of Xingshen Yiqi Decoction Combined with Butylphthalide on S100 β , C-Reactive Protein, and Neurological Function in Patients with Acute Cerebral Infarction

ZHU Yan¹, LIU Tao¹, XIN Ying², MU Xiaodong¹

(1. Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang, Hebei 065000, China; 2. Occupational Health Service Center of China National Petroleum Corporation, Langfang, Hebei 065000, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the impact of Xingshen Yiqi Decoction combined with butylphthalide on S100 β , C-reactive protein (CRP), and neurological function in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 82 patients with acute cerebral infarction who were admitted to our hospital from January 2016 to June 2017 were enrolled and equally divided into control group and experimental group. Both groups were treated with butylphthalide, while the experimental group received Xingshen Yiqi Decoction in addition. Then clinical outcomes, S100 β , CRP, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The experimental group had a significantly higher overall response rate than the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of S100 β and CRP, and NIHSS score reduced significantly in both groups; the experimental group had significantly lower levels of S100 β and CRP, and NIHSS score than the control group ($P<0.05$). Rashes, gastrointestinal discomfort, and nausea were observed in both groups. However, there were no significant differences in the incidence rates of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Xingshen Yiqi Decoction combined with butylphthalide is superior to that of butylphthalide alone in the treatment of acute cerebral infarction. The combination therapy can restore the function of the blood-brain barrier, inhibit the expression of S100 β and

〔收稿日期〕2018-01-17

〔基金项目〕河北省科技厅科技攻关项目(20132761116)。

〔作者简介〕朱岩,男,中医主治医师,研究方向:中医内科、男科,E-mail:xxf7048@163.com。

CRP, and improve neurological function.

[**Keywords**] cerebral infarction; acute stage; Xingshen Yiqi Decoction; butylphthalide; S100 β ; C-reactive protein; neurological function

脑梗死为常见心脑血管疾病,是因脑组织局部血液循环骤然障碍,产生缺血、缺氧的软化性坏死所致,存在较高的发病率及病死率,可出现失语、头晕等神经症状^[1]。国外研究发现^[2],脑梗死后患者神经损伤修复的机制较为复杂,和间接损伤有着密切的联系,S100 β 、C反应蛋白(c-reactive protein,CRP)能够诱导局部组织的炎症反应,参与神经病变,通过测定其浓度改变可评估疾病转归。丁苯酞为脑梗死急性期的常用药物,其对脑血流灌注有显著改善作用,促进神经功能的修复,但单用疗效并不理想^[3]。近年来中医药于心脑血管疾病中的效果已得到临床证实^[4],醒神益气汤可开窍醒神、益气升清。临床鲜有关于二者联合应用的报道,本研究旨在探讨醒神益气汤联合丁苯酞治疗脑梗死急性期患者对S100 β 、CRP及神经功能的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院2016年1月至2017年6月收治的82例急性脑梗死患者,纳入标准:符合急性脑梗死诊断标准^[5],即急性发病,局部病灶神经功能损伤(语言障碍、一侧肢体或者面部无力、麻木等),少数患者出现全面神经功能损伤,体征或者症状持续时间不限;肝肾等主要器官无明显病变,非过敏体质,无药物或者酒精依赖史。排除标准:脑部影像学提示脑出血、非血管性病因、短暂性脑缺血发作,发病时间在48 h以上,凝血功能异常,精神系统病变。患者按随机数字表法分为实验组和对照组,每组41例。对照组女18例,男23例;年龄48~70岁,(60.43 \pm 6.51)岁;发病至入院时间6~48 h,(31.42 \pm 5.90)h;合并症:糖尿病10例,高血压25例,冠心病4例。实验组女22例,男19例;年龄47~68岁,(62.01 \pm 5.93)岁;发病至入院时间6~48 h,(30.77 \pm 6.03)h;合并症:糖尿病8例,高血压27例,冠心病6例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组入院后均进行常规心脏监测,予以吸氧、扩容、抗凝、抗感染、降压、营养支持等基础治疗,并

积极处理合并症。

1.2.1 对照组 予以丁苯酞(100 mL:25 g,批号:151103,石药集团恩必普药业有限公司)治疗,静脉滴注100 mL,每天1次,持续治疗14 d。

1.2.2 实验组 在对照组基础上加以醒神益气汤治疗,方剂组成:黄芪30 g,郁金10 g,石菖蒲10 g,竹茹12 g,法半夏10 g,丹参10 g,当归10 g,三七10 g,大黄10 g,升麻10 g,柴胡10 g,党参10 g,地龙10 g,全蝎8 g,甘草10 g,水煎服,每日1剂(分早晚服用),持续治疗14 d。于用药结束时观察疗效,并对比期间的不良反应。

1.3 观察指标

美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评估:于用药前及结束时进行,NIHSS包含手肌力、上肢肌力、下肢肌力、步行能力、面肌、水平凝视功能、意识、言语8个方面,分值为0至45分,分数越高表示神经功能缺损程度越重。临床疗效:(1)基本痊愈:NIHSS降低在90%以上,病残程度为0级;(2)显著进步:NIHSS减少在46%~90%,病残程度为1~3级;(3)进步:NIHSS降低在18%~45%;(4)无效:NIHSS变化在18%以内;(5)恶化:NIHSS评分增加 \geq 18%。

基本痊愈率+显著进步率+进步率=总有效率^[6]

于用药前及结束时采集患者4 mL外周静脉血,选用血清管式离心机按3 000r/min分离10 min,保留上清液于-80℃低温箱中待检。选用酶联免疫吸附法检测S100 β 、CRP,试剂盒分别来自上海江莱生物科技有限公司及上海莼试生物技术有限公司。以上操作均严格参照说明书进行。

1.4 统计学分析

数据处理选用SPSS 18.0进行,用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示计量资料,比较选用独立样本 t 检验进行,用百分比表示计数资料,比较用 χ^2 检验,等级资料选用秩和检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

实验组总有效率为87.80%,高于对照组

77.78%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [(例)%]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无效	恶化	总有效率/%
对照组 ($n=41$)	1(2.44)	10(24.39)	17(41.46)	8(19.51)	3(7.32)	77.78
实验组 ($n=41$)	4(9.76)	16(39.02)	16(39.02)	4(9.76)	1(2.44)	87.80
$\mu\chi^2$ 值						4.556
P 值						0.033

2.2 两组患者治疗前后 S100 β 、CRP 比较

治疗前, 两组 S100 β 、CRP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 S100 β 、CRP 均较治疗前下降, 实验组低于对照组, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后 S100 β 、CRP 比较 ($n=41, \bar{x} \pm s$)

组别	S100 β /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.65 \pm 0.38	0.76 \pm 0.12*	32.14 \pm 3.55	14.41 \pm 2.10*
实验组	2.50 \pm 0.30	0.31 \pm 0.04* Δ	30.87 \pm 4.60	8.75 \pm 1.21* Δ
t 值	1.984	22.780	1.399	14.953
P 值	0.051	0.000	0.166	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后神经功能比较

治疗前, 对照组和实验组 NIHSS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 实验组 NIHSS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	41	24.07 \pm 3.21	17.33 \pm 3.02*
实验组	41	22.98 \pm 4.30	14.41 \pm 2.10* Δ
t 值		1.301	5.083
P 值		0.193	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应比较

两组均有皮疹、胃肠道不适、恶心发生, 组间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 3 两组不良反应比较 [$n=41$, (例)%]

组别	皮疹	胃肠道不适	恶心	不良反应发生率
对照组	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	5(12.20)
实验组	1(2.44)	4(9.76)	3(7.32)	8(19.51)
χ^2 值	0.346	0.719	1.051	0.823
P 值	0.556	0.396	0.305	0.364

3 讨论

脑梗死为神经科的常见类型, 能够引起多种临床症状, 明显危及患者生命安全, 及时有效的治疗能够改善预后^[7]。西医多应用内科及手术治疗, 常规外科手术的适应范围相对较为狭窄, 且对脑部的损伤较大, 可增加危险性^[8]。溶栓为脑梗死急性期的有效手段, 但其容易受到出血危险性及时时间窗限制, 有一定局限性。临床指南建议^[9], 脑梗死急性期应积极进行神经保护, 减轻神经功能损伤。

丁苯酞作为一种脑保护药物, 能够保护线粒体, 增加脑组织对缺血的耐受力, 同时能够重新调整缺血区域微循环, 促进其血液灌注。一项随机实验表示^[10], 丁苯酞能够通过抑制花生四烯酸、自由基及炎性因子等表达, 缓解微血管痉挛, 避免血小板聚集, 改善脑部血流, 阻断脑缺血的病理改变, 从而促进神经元修复。但有研究报道^[11], 脑梗死急性期予以丁苯酞治疗后的病死率仍较高, 对预后的改善并不明显, 其临床效果需更多试验证实。本结果显示, 丁苯酞组总有效率相对较低, 说明其临床效果仍有待提高。

脑梗死属中医学“中风”范畴, 多因脏腑失调, 气紊乱, 内生痰浊致上闭清窍, 引卒然昏仆、元神失养, 病位为心、脑, 应以开窍醒神、益气升清之法。醒神益气汤中黄芪主补气升阳, 郁金、石菖蒲、竹茹、法半夏具开窍醒神、清化痰湿作用, 丹参、当归、三七行气通络、活血化瘀, 大黄、升麻、柴胡、党参升清降浊, 地龙、全蝎通络止痛, 甘草调和诸药^[12]。药理研究证实^[13]黄芪能够抵抗血栓、缺氧, 下调兴奋性氨基酸活性; 石菖蒲能够增强儿茶酚胺聚集乙酰胆碱活性, 利于脑部神经恢复; 三七、当归等能够减轻脑水肿, 共同发挥抗缺血、改善微循环、抗自由基等多种作用。本结果显示, 联合醒神益气汤组总有效率显著高于丁苯酞组, 说明其临床效果肯定, 可能与二者联合应用可起到协同作用, 加上醒神益气汤能够标本兼顾, 从疾病多个病理环节进行干预有关。

近期研究发现^[14]脑组织受损后能够破坏血脑屏障, 刺激脑特异性蛋白的表达, S100 β 属酸性钙的一种结合蛋白, 多来自于星形细胞, 机体正常生理状态下其含量较少, 能够利于神经元的发育及修复。神经细胞坏死或者凋亡后, 能够增加脑脊液及血清中 S100 β 蛋白水平, 产生一定的毒性作用, 导致神经细胞出现坏死, 通过测定血清 S100 β 水平能够提示神

经细胞状态,且可反映脑梗死范围。相关研究指出^[5],CRP上升为脑梗死的独立危险因素,可作为其进展程度的敏感指标,导致血管受损,引起粥样斑块产生破裂,最终诱导心脑血管事件的发生。本结果显示,两组治疗前S100 β 、CRP浓度均明显高于正常者,说明其可参与脑梗死发病,经治疗后两组以上指标均下降,但联合醒神益气汤组下降更明显,提示两者联合治疗更能有效改善脑组织损伤,促进疾病恢复。NIHSS是由美国国立卫生院所制定出来的评分量表,能够比较主观的反映机体神经功能状态,有效性较好。临床研究显示,两组治疗后NIHSS均有下降,但联合醒神益气汤组更低,说明其更有利于神经功能的保护,可能与其能够有效纠正炎症反应,清除自由基,减轻其形成的不良影响,从而为神经功能的自身恢复创造良好条件有关。同时本研究发现,两组用药期间均有少数不良反应发生,但表现比较轻微,且比较无差异,说明两者安全性均较可靠。

综上所述,醒神益气汤联合丁苯酞对脑梗死急性期患者的临床效果优于丁苯酞,可恢复血脑屏障功能,抑制S100 β 及CRP表达,改善神经功能。

参考文献:

- [1] KOBAYASHI A, TAMURA A, ICHIHARA T, et al. Factors associated with changes over time in medication-taking behavior up to 12 months after initial mild cerebral infarction onset[J]. *J Med Invest*, 2017, 64(1):85-95.
- [2] BOHULA E A, GIUGLIANO R P, CANNON C P, et al. Response to letter regarding article, "achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity creatine protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT" [J]. *Circulation*, 2015,132 (13): 224-233.
- [3] SOMMER W H, BOLLWEIN C, THIERFELDER K M, et al. Crossed cerebellar diaschisis in patients with acute middle cerebral artery infarction: Occurrence and perfusion characteristics[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2016, 36(4):743-754.
- [4] 武博文,武密山,王慧娜,等.地黄饮子含药血清对大鼠 BMSCs 与 NSCs 共培养影响转归的研究[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(10):1056-1062.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [6] DUNNING K. National Institutes of Health Stroke Scale [J]. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, 2011, 9(1):1714-1715.
- [7] SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *Embo Molecular Medicine*, 2016,8(6):595-608.
- [8] YOSHIDA J, KUBO Y, YOSHIDA K, et al. Development of intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage shortly after cerebral infarction onset in an adult patient with moyamoya disease[J]. *No Shinkei Geka Neurological Surgery*, 2017, 45(2):139-146.
- [9] KOTTAPALLY M, JOSEPHSON S A. Common neurologic emergencies for nonneurologists: When minutes count[J]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2016, 83(2):116-126.
- [10] WATANABE K, CHIU H, PFEIFFER B D, et al. A circuit node that integrates convergent input from neuromodulatory and social behavior-promoting neurons to control aggression in drosophila[J]. *Neuron*, 2017, 95(5):1112-1128.
- [11] NIU H, ZHANG Z, HAI W, et al. The impact of butylphthalide on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis of patients suffering from cerebral infarction in the basal ganglia[J]. *Electronic Physician*, 2016, 8(1):1759-1763.
- [12] 杨沛群,陈朝俊,蒋学余.益气醒神方结合针刺治疗脑梗死意识障碍的临床观察[J].*湖南中医药大学学报*,2013,33(9):88-91.
- [13] XIE L, WU Y, FAN Z, et al. Astragalus polysaccharide protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury: The role of PI3K/AKT, Bax/Bcl-2 and caspase-3[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(1):904-910.
- [14] ROSAS-HEMANDZ H, CUEVAS E, ESCUDERO-LOURDES C, et al. Characterization of biaxial stretch as an in vitro model of traumatic brain injury to the blood-brain barrier[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 55(1):258-266.
- [15] WEISSLER-SNIR A, CREAN A, RAKOWSKI H. The role of imaging in the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2016, 14(1):51-74.

(本文编辑 匡静之)