

本文引用:余建萍,张黎黎,何仲春,刘磊.开窍醒神汤联合丁苯酞注射液治疗脑梗死急性期的临床疗效及其对NSE、炎症因子表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(12):1448-1452.

## 开窍醒神汤联合丁苯酞注射液治疗脑梗死急性期的临床疗效及其对NSE、炎症因子表达的影响

余建萍,张黎黎,何仲春,刘磊  
(成都医学院第一附属医院,四川 成都 610500)

**[摘要]** **目的** 探讨开窍醒神汤联合丁苯酞治疗脑梗死急性期的临床疗效及其对神经元特异性醇化酶(NSE)、炎症因子表达的影响。**方法** 选择2016年1月至2016年12月我院接诊的94例脑梗死急性期患者作为研究对象,将其随机分为观察组和对照组,每组47例。在常规治疗的基础上,对照组单纯加用丁苯酞注射液,观察组在对照组基础上加用开窍醒神汤。治疗后,比较两组临床疗效、血液流变学指标、NIHSS评分、NSE、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)水平及安全性发生情况。**结果** 治疗后,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组NIHSS评分、NSE水平、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗过程中均未出现脑出血等不良事件。**结论** 开窍醒神汤联合丁苯酞注射液可有效改善脑梗死急性期患者血液流变学指标,降低炎症因子表达,从而减轻由炎症介质引起的脑损伤,促进神经功能的恢复,值得临床推广。

**[关键词]** 脑梗死;开窍醒神汤;丁苯酞;急性期;血液流变学;炎症因子

**[中图分类号]**R259 **[文献标志码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.12.022

### Clinical efficacy of Kaiqiao Xingshen Decoction Combined with Butylphthalide Injection in Treatment of Acute Cerebral Infarction and Its Effects on the Expression of NSE and Inflammatory Factors

YU Jianping, ZHANG Lili, HE Zhongchun, LIU Lei

(The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical efficacy of Kaiqiao Xingshen Decoction combined with butylphthalide injection in the treatment of acute cerebral infarction and its effects on the expression of neuron-specific enolase (NSE) and inflammatory factors. **Methods** A total of 94 patients with acute cerebral infarction who were admitted to our hospital from January to December, 2016 were equally and randomly divided into observation group and control group. On the basis of conventional treatment, the control group was administered butylphthalide injection alone, while the observation group was administered butylphthalide injection combined with Kaiqiao Xingshen Decoction. After treatment, the clinical outcome, hemorheological indices, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the levels of NSE, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and interleukin-6 (IL-6), and adverse events were compared between the two groups. **Results** After treatment, compared with the control group, the observation group had a significantly higher overall response rate ( $P<0.05$ ); the observation group had significantly lower plasma viscosity, whole blood high-shear viscosity, whole blood low-shear

**[收稿日期]**2018-03-27

**[作者简介]**余建萍,女,硕士,主治医师,研究方向:缺血性脑血管病,E-mail:507208@163.com。

viscosity, hematocrit, NIHSS score, and levels of NSE, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, and IL-6 ( $P < 0.05$ ). No adverse events such as cerebral hemorrhage were observed in either group during treatment. **Conclusion** For patients with acute cerebral infarction, Kaiqiao Xingshen Decoction combined with butylphthalide injection can effectively improve hemorheological indices and reduce the expression of inflammatory factors, thereby alleviating the brain injury caused by inflammatory mediators and promoting the recovery of neurological function. It has good efficacy, and thus holds promise for clinical application.

[**Keywords**] cerebral infarction; Kaiqiao Xingshen Decoction; butylphthalide; acute stage; hemorheology; inflammatory factor

急性脑梗死属于脑血管疾病中的常见病和多发病,是由于脑部血液供应出现急性障碍,导致脑组织局部缺血、缺氧,从而引发神经支配区域的功能缺损,主要表现为偏瘫、吞咽困难、失语等症状<sup>[1]</sup>。据调查发现,急性脑梗死发病率高达脑血管疾病的70%,其死亡率为10%~15%,严重危害患者的生命安全<sup>[2]</sup>。相关研究表明,神经元特异性醇化酶(NSE)属于神经元细胞的特异性标志酶,可反应出神经元损伤情况,而急性炎症反应在急性脑梗死的发展过程中起到了极为重要的作用<sup>[3]</sup>。丁苯酞是我国自主研发的新型药物,主要活性成分为dl-3-正丁基苯酞,目前已被应用于脑梗死的治疗中<sup>[4]</sup>。但相关研究表明,单纯的西医治疗急性脑梗死并不能取得满意效果,与中医结合治疗,疗效更佳<sup>[5]</sup>。脑梗死急性期在中医中属于“中风中脏腑”范畴,多见于瘀阻脑络证,多数学者认为,对于脑梗死急性期的治疗应以化痰通络、开窍醒脑为主<sup>[6-7]</sup>。本院结合以往经验,以单纯丁苯酞及开窍醒神汤联合丁苯酞对脑梗死急性期患者分别进行治疗,旨在探讨开窍醒神汤联合丁苯酞对脑梗死急性期的临床疗效及对NSE、炎性因子表达的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年1月至2016年12月我院接诊的94例脑梗死急性期患者。纳入标准<sup>[8]</sup>:(1)符合《脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)》关于脑梗死的诊断标准;(2)经CT、MRI证实为脑梗死;(3)首次发病;(4)病程低于72 h;(5)可配合重要治疗。排除标准:(1)出血性脑梗死;(2)由脑外伤、风湿性心脏病、脑肿瘤引发的脑栓塞;(3)发病2周内内有感染性疾病史;(4)近1个月内有过多巴胺类药物、抗癫痫药物服用史及化疗、生物学制剂治疗史等;(5)存在恶性肿瘤、免疫性疾病、心肝肾等疾病;(6)对本次治疗中的药物过敏;(7)患有精神疾病。按随机数

表法将所有患者分为观察组和对照组,各47例。观察组中,男性27例,女性20例;年龄(52.65 $\pm$ 9.24)岁;病程3~67 h,平均(20.64 $\pm$ 3.57) h;梗死部位:脑叶梗死15例,脑干梗死14例,基底节区梗死8例,椎基底动脉梗死4例,混合型梗死6例。对照组中,男性25例,女性22例;年龄(54.74 $\pm$ 7.84)岁;病程(18.65 $\pm$ 5.21) h;梗死部位:脑叶梗死13例,脑干梗死15例,基底节区梗死9例,椎基底动脉梗死5例,混合型梗死5例。本次研究所有患者均未脱离。本次研究已得到我院伦理委员会批准,两组患者基本资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

所有患者入院后均常规给予脱水剂、补充电解质、控制血糖、血压等基础治疗,同时给予阿司匹林(阿司匹林肠溶片,规格:100 mg/片,国药准字J20130078,厂家:拜耳医药保健有限公司)口服,100 mg/d,同时将120 mg 盐酸川芎嗪粉针剂(盐酸川芎嗪注射液,规格:40 mg/2 mL,国药准字H20056061,厂家:河南福森药业有限公司)加入250 mL的5%葡萄糖中稀释,静脉滴注,1次/d。

对照组在常规基础上单纯加用丁苯酞注射液(恩必普,规格100 mL/瓶,国药准字H20100041,厂家:石药集团恩必普药业有限公司)进行治疗,将25 mg 丁苯酞注射液以100 mL的生理盐水进行稀释,静脉滴注,2次/d,单次滴注时间不低于50 min。

观察组在对照组的基础上联合中药开窍醒神汤进行治疗。方剂组成为:黄芪30 g,川芎6 g,麝香0.15 g,地龙20 g,桃仁9 g,赤芍、当归、红花各10 g。症状伴有阴虚则加五味子15 g,麦冬12 g;伴有腑气不畅则加大黄6 g,枳壳10 g;伴有气虚则加附子9 g,人参12 g;伴有头晕目眩则加牛膝、天麻各10 g;伴有痰浊阻络则加石菖蒲15 g,半夏10 g,具体症状则对应添加药方。该方剂以水煎服,1剂/d,2次/d。两组患者均为14 d 1个疗程,共服用3个疗程。

### 1.3 观察指标

1.3.1 NIHSS 评分 分别于治疗前及治疗后采用美国国立研究院制定的卒中量表(NIHSS)评分进行测定,总分42分,分值越高则代表神经受损越严重。

1.3.2 临床疗效 参照《中风病诊断与疗效评定标准》<sup>[9]</sup>,基本痊愈:NIHSS评分减少 $\geq 91\%$ ,且病残程度为0级;显著进步:NIHSS评分减少46%~90%,且病残程度为1~3级;进步:NIHSS评分减少18%~45%;无效:NIHSS评分减少 $\leq 17\%$ 。

总有效率=[(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数] $\times 100\%$

1.3.3 血液流变学指标 分别于治疗前及治疗后取患者空腹静脉血,采用ABL80全自动血气分析仪检测血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积。

1.3.4 血清神经元特异性烯醇化酶NSE水平 分别于治疗前及治疗后收集所有患者晨起空腹静脉血,并以3000 r/min离心10 min取血清,置于-70℃环境,备用。血清NSE水平采用酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒购于武汉默沙克生物科技有限公司,所有操作严格按照说明书进行。

1.3.5 血清炎症因子 血清脑肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞素-6(IL-6)均以备好的血清采用酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒购于武汉默沙克生物科技有限公司;血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)采用比浊法进行测定,试剂盒购于武汉默沙克生物科技有限公司。所有操作均由同一批医务人员严格按照说明书步骤进行。

1.3.6 安全性评价 治疗期间密切关注所有患者的临床体征,对于不良反应采取针对性治疗方案,同时

进行记录分析。

### 1.4 剔除与脱落标准

剔除标准:(1)符合纳入标准未曾治疗者;(2)治疗期间发生严重不良反应或其他意外事件;(3)病情不断恶化,可能发生危险采取紧急措施者;(4)治疗期间不愿继续接受治疗者。脱落标准:(1)治疗期间患者依从性差,影响有效性及安全性评价;(2)其他原因退出研究者。

### 1.5 统计学分析

选用SPSS 13.0进行统计学处理,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率95.74%(45/47)显著高于对照组78.72%(37/47),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率
观察组	47	24(51.06)	12(25.53)	9(19.15)	2(4.26)	45(95.74)*
对照组	47	8(17.02)	11(23.40)	18(38.30)	10(21.28)	37(78.72)
$\chi^2$ 值						6.1138
$P$ 值						0.0134

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

### 2.2 两组血液流变学指标比较

治疗前,两组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积水平均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者上述四项指标与治疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组上述指标均显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组血液流变学指标比较

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	血浆黏度/mPa·s		全血高切黏度/mPa·s		全血低切黏度/mPa·s		红细胞压积/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	1.68 $\pm$ 0.35	1.26 $\pm$ 0.15*#	6.72 $\pm$ 1.23	4.43 $\pm$ 0.92*#	10.84 $\pm$ 1.55	8.18 $\pm$ 1.32*#	56.83 $\pm$ 9.41	43.82 $\pm$ 5.76*#
对照组	47	1.75 $\pm$ 0.30	1.47 $\pm$ 0.18*	6.31 $\pm$ 1.55	5.54 $\pm$ 1.14*	10.63 $\pm$ 1.71	9.42 $\pm$ 1.47*	58.45 $\pm$ 8.78	49.35 $\pm$ 6.57*
$t$ 值		1.0410	6.1444	1.4205	5.1947	0.6238	4.3028	0.8630	4.3390
$P$ 值		0.3006	0.0000	0.1588	0.0000	0.5343	0.0000	0.3904	0.0000

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

### 2.3 两组患者 NIHSS 评分比较

治疗前,两组 NIHSS 评分无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组 NIHSS 评分显著低于对照组( $P<0.05$ )。

治疗后,两组患者 NIHSS 评分均较治疗前明显降低( $P<0.05$ )。见表3。

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

组别	例数	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
观察组	47	15.43±2.47	7.36±1.74**
对照组	47	16.05±2.12	10.94±1.95*
<i>t</i> 值		1.3058	9.3911
<i>P</i> 值		0.1949	0.0000

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

表 4 两组患者血清 NSE 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

组别	例数	NSE	
		治疗前	治疗后
观察组	47	29.42±6.58	13.18±4.77**
对照组	47	30.85±5.71	20.94±5.06*
<i>t</i> 值		1.1253	7.6504
<i>P</i> 值		0.2634	0.0000

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

## 2.4 两组患者血清 NSE 水平比较

治疗前,两组血清 NSE 水平无统计学意义 ( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 NSE 水平均明显低于治疗前 ( $P<0.05$ );治疗后,观察组 NSE 水平明显低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 4。

## 2.5 两组患者相关血清炎性因子水平比较

治疗前,两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 3 项指标均较治疗前下降 ( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者上述指标均显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者相关血清炎性因子水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	31.57±4.28	9.52±1.94**	6.63±1.34	3.15±1.04**	46.52±4.83	14.04±3.26**
对照组	47	32.41±3.89	15.76±3.68*	6.79±1.17	5.06±0.93*	45.69±4.94	27.37±4.08*
<i>t</i> 值		0.9957	10.2834	0.6166	9.3854	0.8236	17.4987
<i>P</i> 值		0.3220	0.0000	0.5390	0.0000	0.4123	0.0000

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

## 2.6 安全性评价

两组患者均未发生脑出血等不良事件,且两组患者血小板、心率、心电图等变动均在正常范围内,观察组 3 例患者在使用药物后出现凝血活酶时间延长,但停药后均恢复正常。

## 3 讨论

本研究通过给予脑梗死急性期患者开窍醒神汤联合丁苯酞进行治疗,血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积均得到降低,其水平与单纯加用丁苯酞治疗的患者比较更趋近于正常水平,且采用开窍醒神汤联合丁苯酞治疗的患者 NIHSS 评分及总有效率均显著优于单纯丁苯酞治疗患者。通过分析,丁苯酞可通过人体血脑屏障清除脂质过氧化自由基,对血小板聚集进行抑制,继而抑制神经胶质的活化,对血管内皮细胞进行保护,对缺血区域的微循环及血流灌注起到改善作用。而开窍醒神汤中的川芎、红花、麝香、桃仁、赤芍有抗血小板聚集,降低血液黏稠度和血管通透性,减少谷氨酸转运体逆向转运,对脑组织起保护作用,降低钠离子通道数目的作用。两药合用共同产生保护神经的作用,因此,

血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积指标改善程度更佳。

NSE 是一种存在于神经元和神经内分泌细胞中的烯醇化酶,因其高度的组织特异性,被作为反应神经元损伤中最为灵敏的标志酶<sup>[10]</sup>。本研究中,通过给予脑梗死急性期患者开窍醒神汤联合丁苯酞治疗的患者 NSE 水平显著降低,且更优于单纯使用丁苯酞治疗的患者。提示开窍醒神汤和丁苯酞联合使用可以有效改善机体细胞代谢,同时清除氧自由基,抑制 NSE 的释放,对神经修复起促进作用。

相关研究认为,急性脑梗死的致病基础是动脉粥样硬化,而人体炎症反应在动脉粥样硬化中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。当机体处于脑缺血状态时,脑组织的炎性因子表达急剧升高,继而引发炎症级联反应,造成神经损伤加重<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 均是炎症级联反应中重要的炎症因子,对炎症反应、血栓的生成及血管的收缩均起着促进作用<sup>[13-14]</sup>。本研究中,通过给予脑梗死急性期患者开窍醒神汤联合丁苯酞治疗的患者 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 降低水平均优于单纯使用丁苯酞治疗的患者。经分析,可能是由于开窍醒神汤联合丁苯酞具有抗血小板聚集及抑制神经细

胞凋亡的作用,对脑组织进行保护,同时提高机体免疫调节能力,从而有效降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 的表达,改善炎症反应。

综上所述,给予脑梗死急性期患者开窍醒神汤联合丁苯酞进行治疗,可有效改善机体血液流变学指标,降低炎症因子表达,从而减轻由炎症介质引起的脑损伤,促进神经功能的恢复,疗效显著,值得临床推广。

#### 参考文献:

- [1] 胡科,张保朝,贾东佩.脑梗通汤联合舒血宁注射液治疗脑梗死恢复期偏瘫 44 例[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(19):154-157.
- [2] YU N, WANG Z, CHEN Y, et al. The ameliorative effect of bloodletting puncture at hand twelve Jing-well points on cerebral edema induced by permanent middle cerebral ischemia via protecting the tight junctions of the blood-brain barrier[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1):470-479.
- [3] 周辉.盐酸川芎嗪联合补阳还五汤治疗急性脑梗死及对患者血液黏度及凝血因子的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(12): 3002-3004.
- [4] 刘鸣银,魏麓云.丁苯酞对神经系统保护作用研究进展[J].现代医药卫生,2014,30(2):212-215.
- [5] 袁春云,伍大华,谢乐.中西医结合脑心同治论治大面积脑梗死合并冠心病的体会[J].湖南中医药大学学报,2017,37(4):398-401.
- [6] 解晓静,邢兆宏,朱宏勋,等.镇肝熄风汤对糖尿病合并脑梗死患者急性期 IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2): 159-163.
- [7] 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.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):258-273.
- [8] 赵建国,高长玉,项宝玉,等.脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J].中国中西医结合杂志,2006,26(10):948-949.
- [9] 宋轶群,刘梅,于广.丁苯酞对急性脑梗死患者认知功能和血清学指标的影响及二者相关性分析[J].中国药房,2017,28(2):243-246.
- [10] 唐石磊,高园林.盐酸川芎嗪注射液联合补阳还五汤对气虚血瘀证急性脑梗死血液黏度及凝血因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(24):161-164.
- [11] 吴玉英,刘晓红,郭伟成,等.补阳还五汤对气虚血瘀型脑梗死患者脑血管储备功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(12): 162-167.
- [12] 王水华,余小骊,欧阳小春.黄芪桂枝五物汤加减配合常规西药治疗脑梗死的临床效果分析[J].中药药理与临床,2015,31(2):236-237.
- [13] 高红莉,叶文静,曲晓兰,等.血府逐瘀汤对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用及其作用机制[J].中国医院药学杂志,2014,34(13): 1052-1056.
- [14] 黄晓芸,徐安定,梅志忠,等.炎症因子与急性动脉粥样硬化性脑梗死及其预后的关系[J].广东医学,2015,36(19):2994-2997.

(本文编辑 苏维)