

丁苯酞联合益气活血汤治疗气虚血瘀证脑梗死早期神经功能恶化研究

袁玲玲 陈笑丹 杨琳 姚锦程

[摘要] 目的 研究丁苯酞联合益气活血汤治疗气虚血瘀证脑梗死早期神经功能恶化患者疗效及安全性。方法 选择120例气虚血瘀证脑梗死早期神经功能恶化患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。观察组给予丁苯酞联合益气活血汤治疗,对照组给予常规治疗。治疗2周后,比较两组的疗效、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数、血清C反应蛋白(CRP)、D-二聚体差异。结果 观察组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.62, P<0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分、血清CRP、D-二聚体明显降低,Barthel指数明显升高(t 分别=11.30、27.97、60.80、-9.64; 17.15、37.98、103.90、-12.26, P 均 <0.05),且观察组患者治疗后NIHSS评分、血清CRP、D-二聚体明显低于对照组,Barthel指数明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.98、14.66、103.90、-3.57, P 均 <0.05)。结论 丁苯酞联合益气活血汤可明显改善气虚血瘀证脑梗死早期神经功能恶化患者的神经功能、血清CRP、D-二聚体,其疗效高于传统治疗方法,具有高效安全等优点。

[关键词] 丁苯酞; 益气活血汤; 脑梗死; 早期神经功能恶化; 疗效; 安全性

Study of butylphthalide combined with Yiqi Huoxue decoction in the treatment of early neurological deterioration of cerebral infarction patients with Qi deficiency and blood stasis type YUAN Lingling, CHEN Xiaodan, YANG Lin, et al. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China.

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and safety of butylphthalide combined with Yiqi Huoxue decoction in the treatment of early neurological deterioration in cerebral infarction patients with Qi deficiency and blood stasis type. **Methods** A total of 120 patients with early neurological deterioration of cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis type were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 60 cases in each group. The observation group was treated with butylphthalide combined with Yiqi Huoxue decoction, while the control group was given routine treatment. After 2 weeks of treatment, the differences in efficacy, NIHSS score, Barthel index, serum C-reactive protein (CRP), and D-dimer between the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.62, P<0.05$). After treatment, the NIHSS score, serum CRP, D-dimer were significantly reduced and the Barthel index was significantly increased in both groups of patients ($t=11.30, 27.97, 60.80, -9.64, 17.15, 37.98, 103.90, -12.26, P<0.05$). Moreover, the NIHSS score, serum CRP, D-dimer in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the Barthel index was significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($t=5.98, 14.66, 103.90, -3.57, P<0.05$). **Conclusion** The combination of butylphthalide and Yiqi Huoxue decoction can significantly improve the early deterioration of neurological function in Qi deficiency and blood stasis type, as well as the neurological function, serum CRP, and D-dimer in cerebral infarction. Its curative effect is higher than traditional treatment

methods, and it has the advantages of high efficiency and safety.

[Key words] butylphthalide; Yiqi Huoxue decoction; cerebral infarction; early deterioration of neurological function efficacy; safety

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.012.009

基金项目: 诸暨市医药卫生科技计划项目(2020YW052); 浙江省中医药科技计划项目(2020ZB272)

作者单位: 310000 浙江杭州, 浙江省中医药大学(袁玲玲); 诸暨市中医医院神经内科(袁玲玲、陈笑丹、杨琳、姚锦程)

脑梗死早期神经功能恶化指脑梗死后神经功能缺失症状在发病72 h内进行性加重,美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分较基线增加 ≥ 2 分,导致患者致残、致畸率及死亡率极高而影响预后^[1]。研究发现益气活血汤具有抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、抗血栓及改善微循环功能,可明显改善气虚血瘀型恢复期脑梗死症状、神经功能及预后^[2]。丁苯酞为临床常用的脑梗死药物,可降低脑梗死后脑梗死早期神经功能恶化发生风险^[3]。本次研究采用丁苯酞联合益气活血汤治疗气虚血瘀证脑梗死早期神经功能恶化患者,探讨其疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年6月至2022年6月诸暨市中医医院诊治的120例气虚血瘀证脑梗死早期

神经功能恶化患者为研究对象,其中男性64例、女性56例;年龄40~75岁,平均年龄(65.56 \pm 6.94)岁,纳入标准包括:①经症状体征、临床表现、影像学检查确诊,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018年》中脑梗死早期神经功能恶化诊断标准^[4];②中医辨证分型为气虚血瘀证,符合《国家标准应用中医内科疾病诊疗常规》中气虚血瘀证辨证标准^[5];③起病至入院时间 < 3 d;无溶栓或取栓指征;④患者及家属知情并同意本次研究,签署知情同意书。排除标准为:①丁苯酞、益气活血汤禁忌;②脑梗死伴出血;③严重心肺血管疾病、恶性肿瘤;④临床资料不完整;⑤有严重意识障碍,不能配合本次研究。本次研究经医院医学伦理委员会审核批准。采用随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。两组患者一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄/岁	低密度脂 蛋白/mmol/L	同型半胱 氨酸/ μ mol/L	糖尿病史/例	高血压史/例	梗死部位 (前/后循环)
观察组	60	31/29	65.75 \pm 6.79	3.05 \pm 0.31	15.80 \pm 3.76	39	48	46/14
对照组	60	33/27	65.37 \pm 7.08	3.08 \pm 0.30	15.32 \pm 2.81	36	51	43/17

1.2 方法 对照组患者给予常规治疗,阿司匹林肠溶片100 mg口服,每日一次,氯吡格雷75 mg口服,每日一次,阿托伐他汀钙20 mg口服,每日一次;观察组患者在对照组基础上给予丁苯酞联合益气活血汤治疗,其中丁苯酞氯化钠注射液100 mL静滴,每日2次。益气活血汤组方包括:生黄芪40 g、当归10 g、川芎10 g、川牛膝10 g、赤芍12 g、丹参12 g、水蛭6 g、地龙10 g、桂枝9 g、鸡血藤12 g、胆南星6 g、石菖蒲9 g、焦山楂10 g、陈皮6 g,制成400 mL煎剂,分2次口服,每次200 mL。两组患者均连续治疗14 d。

1.3 观察指标 两组患者治疗前及治疗14 d后观察以下指标:①疗效:NIHSS评分下降90%以上为

基本痊愈;下降45%~90%为明显进步;下降18%~45%为进步;下降小于18%为无效^[6]。总有效率=(进步+明显进步+基本痊愈)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②神经功能:采用NIHSS评分及Barthel指数评估。③血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、D-二聚体:两组患者空腹8 h后取静脉血10 mL,采用全自动生化检测仪检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.00统计软件进行处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间均数比较采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较见表2

表2 两组临床疗效比较/例(%)

组别	<i>n</i>	基本痊愈	明显进步	进步	无效	总有效率
观察组	60	5(8.33)	35(58.36)	16(26.67)	4(6.67)	56(93.33)*
对照组	60	0	15(25.00)	33(55.00)	12(20.00)	48(80.00)

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.62, P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后NIHSS评分、CRP、D-二聚体及

Barthel指数比较见表3

由表3可见,治疗前,两组患者NIHSS评分、CRP水平、D-二聚体和Barthel指数比较,差异均无

统计学意义(t 分别=0.33、0.82、0.25、0.51, P 均 >0.05);治疗后,两组患者NIHSS评分、血清CRP、D-二聚体明显降低,Barthel指数明显升高(t 分别=11.30、27.97、60.80、-9.64; 17.15、37.98、103.90、

-12.26, P 均 <0.05),且观察组患者治疗后NIHSS评分、血清CRP、D-二聚体明显低于对照组,Barthel指数明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.98、14.66、103.90、-3.57, P 均 <0.05)。

表3 两组治疗前后NIHSS评分、CRP、D-二聚体及Barthel指数比较

组别		NIHSS评分/分	CRP/mg/L	D-二聚体/ μ g/L	Barthel指数
观察组	治疗前	10.78 \pm 2.23	21.12 \pm 2.06	624.20 \pm 23.51	36.00 \pm 15.59
	治疗后	4.45 \pm 1.80* [#]	7.92 \pm 1.73* [#]	192.00 \pm 22.03* [#]	70.08 \pm 14.86* [#]
对照组	治疗前	10.65 \pm 2.23	20.84 \pm 1.67	623.17 \pm 22.43	37.33 \pm 13.23
	治疗后	6.43 \pm 1.84*	12.41 \pm 1.62*	308.25 \pm 33.27*	60.83 \pm 13.47*

注:*:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

脑梗死病理生理机制复杂,涉及多个因素(如炎症反应、氧自由基、细胞凋亡和 Ca^{2+} 超载等),目前尚无高效的预防脑梗死病情进展最佳治疗方案。脑梗死早期神经功能恶化又称为急性进展性脑梗死,为神经科的常见病及急危重症,约占脑梗死的20%~40%,此型患者病死率和致残率高,属于难治性缺血性脑血管病范畴。进展性脑梗死主要发病机制是易损斑块使血小板聚集,导致凝血机制启动激活,使血栓不断延长增大堵塞血管,逐渐增大梗死区,最终导致神经功能降低甚至完全消失。目前治疗脑梗死主要以减少血栓蔓延、保护缺血半暗带及阻止脑梗死面积扩大为主,及时有效地阻止病情进展可明显改善脑梗死患者预后及生存质量。

脑血流突然阻断后,会启动一系列应激性炎症反应,这可能与进展性脑梗死的发生相关^[7],其中CRP是炎症反应的高敏感非特异性标志物,可促使易损斑块破裂,使血栓扩大蔓延,导致远端脑组织缺血低灌注,使脑梗死病灶扩大及脑水肿加重,与脑梗死患者死亡密切相关^[8]。D-二聚体是纤维蛋白原水降解产物,D-二聚体水平升高说明体内存在继发性纤维蛋白原溶解亢进和高凝状态。而纤维蛋白原是肝内合成的一种非特异性应激蛋白,脑动脉内易损性斑块破裂后,持续性高纤维蛋白原及多种因素介导血小板异常聚集参与脑梗死形成过程,可进一步扩大梗死面积^[9],因此动态监测脑梗死患者血浆纤维蛋白原水平及其降解产物D-二聚体,对进展性脑梗死发生具有一定预测价值。本次研究结果显示,观察组治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$),且治疗后,观察组患者NIHSS评分、血清CRP、D-二聚体明显低于对照组,Barthel指数明显

高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),结果表明丁苯酞联合益气活血汤治疗患者可降低血清CRP、D-二聚体,通过减轻炎症反应、对抗高凝状态,减轻血栓扩大蔓延,从而更加有效地改善脑梗死早期神经功能恶化患者临床症状,降低NIHSS评分,升高Barthel指数,提高临床有效率。

进展性脑梗死属祖国医学“中风”范畴,分型有风痰阻络证、风火上扰证、痰热腑实证、阴虚动风证和气虚血瘀证等。其中气虚血瘀证为进展性脑梗死的主要证型,其病机多为气虚血瘀痰瘀阻络。气虚则运血无力,行血不畅,滞而为瘀,阻闭脑络而诱发中风。本次研究中益气活血汤是由补阳还五汤加减化裁而来,方中黄芪为君,行补气之功;当归为臣,行活血补血之要,佐以地龙、水蛭、赤芍、川芎、丹参、鸡血藤活血化瘀、通经活络;加桂枝、石菖蒲、胆南星、陈皮、焦山楂温阳健脾化痰以兼顾脾胃为使药,全方共凑益气养血、活血通络之功。有研究表明,补阳还五汤能增加脑血流量,增加脑组织代偿促进脑功能恢复;增强红细胞膜稳定性,抗血小板聚集,减少血栓生成风险;清除氧自由基抗氧化,减少炎症因子释放减轻炎症反应,从而降低脑梗死的进展风险^[10]。丁苯酞可作用于多个病理环节,增加缺血区毛细血管数量改善缺血脑区供血;减轻脑水肿,减小梗死面积;抑制血栓形成;改善线粒体功能,抑制神经细胞凋亡等;改善神经功能损伤^[11]。

综上所述,丁苯酞联合益气活血汤可明显改善气虚血瘀证脑梗死早期神经功能恶化患者的神经功能、血清CRP、D-二聚体,其疗效高于传统治疗方法,具有高效安全等优点。但本次研究亦存在不足之处,如样本量纳入较少,且治疗及随访时间短,缺乏多中心、大样本前瞻性研究验证以上结论。

(下转第1100页)

- 13 范玲珑,张义林.血小板/淋巴细胞比值联合平均血小板体积检测对ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠脉介入术后无复流的预测价值[J].中国医药导报,2022,19(26):67-70.
- 14 李迎宾,李胜开.慢性肾脏病患者中平均血小板体积/淋巴细胞比值与冠状动脉病变程度的临床应用价值[J].临床肾脏病杂志,2022,22(5):365-369.
- 15 蔡海军,张培.PCI术前负荷剂量替格瑞洛对急性心肌梗死患者冠脉血流、心肌酶谱及Hey、FGF23、Klotho蛋白的影响[J].医学临床研究,2022,39(7):1047-1050.
- 16 刘礼富.急性心肌梗死患者白细胞计数与平均血小板体积比值意义探讨[J].中国预防医学杂志,2019,20(3):221-224.
- 17 朱烨然,李玉仙.CRP、Hcy和D-D联合检测在青年急性ST段抬高型心肌梗死患者中的临床价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1480-1483.
- 18 陶冬连,邓珊,胡越,等.血小板外泌体在动脉粥样硬化血栓形成中的作用[J].中国实验血液学杂志,2022,30(3):975-978.

(收稿日期 2023-06-06)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第1088页)

参考文献

- 1 Ji X, Tian L, Yao S, et al. A systematic review of body fluids biomarkers associated with early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14(2): 11-24.
- 2 邵禹铭.益气活血汤治疗气虚血瘀型恢复期脑梗死的临床观察[D].沈阳:辽宁中医药大学,2022.
- 3 Ji J, Yu K, Zhang X, et al. Efficacy of fuyuan xingshen decoction combined with butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on hemodynamics[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022: 2402040.
- 4 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):897-901.
- 5 朱文锋.国家标准应用中医内科疾病诊疗常规[M].长沙:湖南科学技术出版社,1999:2.
- 6 Du R, Teng JF, Wang Y, et al. Clinical study of Butylphthalide combined with Xue Shuan Tong on serum inflammatory factors and prognosis effect of patients with cerebral infarction[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(5 Suppl): 1823-1827.
- 7 Deng L, Li ZQ, Yang WS, et al. Prehospital ultra-early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage: Definition, prevalence, and association with outcomes[J]. Cerebrovasc Dis, 2023, 52(4): 471-479.
- 8 Duan Z, Guo W, Tang T, et al. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and early neurological deterioration in stroke patients with and without atrial fibrillation[J]. Heart Lung, 2020, 49(2): 193-197.
- 9 Pawelczyk M, Kaczorowska B, Baj Z. Fibrinogen concentrations in ischaemic stroke patients with metabolic disorders[J]. Neurol Neurochir Pol, 2020, 54(3): 259-264.
- 10 姚青刚,陆锋,张梅,等.补阳还五汤加味联合氢溴酸樟柳碱治疗进展性脑梗死疗效及对血清D-二聚体、C反应蛋白的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(25):2793-2796.
- 11 Cui J, Jia H. Xingnao kaiqiao acupuncture combined with butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on the levels of serum malondialdehyde, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022(3): 5990203.

(收稿日期 2023-03-04)

(本文编辑 高金莲)