

醒脑静注射液治疗急性脑梗死的临床观察

封杰^{1*}, 车福友^{2#}, 张萌³ (1. 重庆市人民医院药剂科, 重庆 400013; 2. 重庆市江津区中心医院神经内科, 重庆 402262; 3. 重庆市人民医院重症医学科, 重庆 400013)

中图分类号 R543 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4548-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.23

摘要 目的: 探讨醒脑静注射液对急性脑梗死患者的临床疗效及安全性, 以及对患者神经功能、生活活动能力、炎症细胞因子和昏迷度评分的影响。方法: 选取2015年6月—2016年1月重庆市人民医院收治的脑梗死患者90例。按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各45例。对照组患者进行常规治疗, 给予硫酸氢氯吡格雷片75 mg, po, qd+尼莫地平片20 mg, po, tid; 观察组患者在此基础上给予醒脑静注射液20 mL加至0.9%氯化钠注射液250 mL中, ivgtt, qd。两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel指数和Glasow昏迷度评定量表评分以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)水平, 并记录不良反应发生情况。结果: 观察组患者临床总有效率(91.11%)显著高于对照组(73.33%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 两组患者NIHSS、Barthel指数和Glasow昏迷度评定量表评分以及TNF- α 和IL-6水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS评分、TNF- α 及IL-6水平显著降低, Barthel指数显著升高, 且观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗14 d后, 对照组患者Glasow昏迷度评分显著高于治疗前; 治疗1、5、14 d后, 观察组患者Glasow昏迷度评分显著高于治疗前, 且显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的总不良反应发生率(6.67%)显著低于对照组(13.33%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 醒脑静注射液治疗急性脑梗死患者的临床疗效显著, 能有效改善患者的神经功能和生活活动能力, 促进患者苏醒, 降低炎症因子水平, 且安全性较高。

关键词 醒脑静注射液; 急性脑梗死; 神经功能; 生活活动能力; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素6

Clinical Observation of Xingnaojing Injection in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

FENG Jie¹, CHE Fuyou², ZHANG Meng³ (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China; 2. Dept. of Neurology, Chongqing Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402262, China; 3. ICU, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate clinical efficacy and safety of Xingnaojing injection in the treatment of acute cerebral infarction, and its effects on neurological function, activities of living, inflammatory factors and coma score. **METHODS:** Ninety patients with cerebral infarction admitted in Chongqing People's Hospital from Jun. 2015 to Jan. 2016 were divided into control group and observation group according to random number table, with 45 cases in each group. Control group was given conventional treatment as Clopidogrel bisulfate tablets 75 mg, po, qd+ Nimodipine tablets 20 mg, po, tid. Observation group was additionally given Xingnaojing injection 20 mL added into 0.9% Sodium chloride solution 250 mL, ivgtt, qd, on the basis of control group. Both groups received treatment for consecutive 14 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed. NIHSS scores, Barthel indexes, Glasow coma scale and the levels of TNF- α and IL-6 were also observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** The total response rate of observation group (91.11%) was significantly higher than that of control group (73.33%), with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in NIHSS scores, Barthel indexes, Glasow coma scale or the levels of TNF- α and IL-6 between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, NIHSS scores, the levels of TNF- α and IL-6 in 2 groups were decreased significantly, while Barthel indexes were increased significantly; the improvement of above indexes in observation group were significantly better than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Fourteen days after treatment, Glasow coma scale of control group was significantly higher than before treatment; 1, 5, 14 d after treatment, Glasow coma scale of observation group was significantly higher than before treatment, and significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Total incidence of ADR in observation group (6.67%) was significantly lower than control group (13.33%), with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Xingnaojing injection shows significant therapeutic efficacy for acute cerebral infarction, can effectively improve the neurological function, activities of living, the regain of consciousness, and can reduce the level of inflammatory

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 023-67756044。
E-mail: nanbufc@hotmail.com.cn

通信作者: 副主任医师。研究方向: 脑血管疾病与癫痫的诊治。电话: 023-47530821。E-mail: 315438248@qq.com

factor with good safety.

KEYWORDS Xingnaojing injection; Acute cerebral infarction; Neurological function; Activities of living; TNF- α ; IL-6

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,具有较高的病死率和致残率,病情发展迅速,并伴随着多种并发症,患者的脑组织损害预后较差^[1]。急性脑梗死是由多种原因引起的脑组织供血中断所致的脑组织缺血坏死,常见的病因包括脑组织主要血管发生粥样硬化或血栓形成,引起血管有效血流面积减小甚至闭塞,导致脑部组织局灶性急性缺血坏死^[2]。临床研究发现,高血压、高血脂、冠心病、糖尿病、吸烟、饮酒和严重肥胖等均是急性脑梗死的常见危险因素^[3]。急性脑梗死患者通常会在发病后48 h内出现较为严重的神经功能缺损症状,并随着病情进展对大脑和肢体功能造成严重损伤,甚至威胁患者的生命安全。因此,急性脑梗死患者的早期救治非常重要。醒脑静注射液在治疗急性脑梗死中显示出一定的疗效,但其具体的作用机制尚未完全阐明。鉴于此,本研究探讨了醒脑静注射液对急性脑梗死患者的临床疗效及安全性,以及对患者神经功能、生活活动能力、炎症细胞因子和昏迷度评分的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》中的诊断标准^[4];(2)经颅脑CT和磁共振成像(MRI)检查确诊为脑梗死;(3)发病时间<72 h;(4)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5-6]神经功能缺损评分 ≥ 31 分;(5)首次发病或既往发病未产生神经功能损伤等后遗症的再次发病;(6)所有患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)并发严重的心、肺、肾、肿瘤和血液系统疾病患者;(2)存在脑出血、短暂脑出血、严重意识障碍或使用过溶栓治疗的患者;(3)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2015年6月—2016年1月重庆市人民医院收治的脑梗死患者90例。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各45例。其中,对照组患者男性24例,女性21例;年龄39~82岁,平均年龄(64.72 \pm 9.21)岁;疾病类型为基底节梗死19例、腔隙性梗死14例、额叶梗死8例、枕叶梗死2例、小脑梗死2例。观察组患者男性23例,女性22例;年龄43~81岁,平均年龄(64.14 \pm 7.24)岁;疾病类型为基底节梗死19例、腔隙性梗死15例、额叶梗死6例、枕叶梗死3例、小脑梗死2例。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予控制血压和血糖,维持水电解质平衡、营养脑细胞和抗感染等常规治疗。对照组患者给予硫酸氢氯吡格雷片(法国Sanofi Clir SNC,注册证号:国药准字J20130083,规格:75 mg)75 mg, po, qd抗血小板聚集+尼莫地平片(亚宝药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H14022821,规格:20 mg)20 mg, po, tid扩

张脑动脉;观察组患者在此基础上给予醒脑静注射液(河南天地药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z41020664,规格:10 mL)20 mL加至0.9%氯化钠注射液250 mL中, ivgtt, qd。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)评价两组患者临床疗效。疗效评价标准^[7]——治愈:经颅脑CT和MRI检查显示脑部梗死部位完全恢复,且NIHSS评分较治疗前降低91%~100%;显效:经颅脑CT和MRI检查显示脑部梗死部位基本恢复,且NIHSS评分较治疗前降低56%~90%;有效:经颅脑CT和MRI检查显示脑部梗死部位有所恢复,且NIHSS评分较治疗前降低18%~55%;无效:经颅脑CT和MRI检查显示脑部梗死部位基本无好转,且NIHSS评分较治疗前降低 $\leq 17\%$ 或增加 $\leq 17\%$;恶化:经颅脑CT和MRI检查显示脑部梗死部位病情恶化,梗死面积扩大,且NIHSS评分较治疗前增加18%以上;死亡:治疗过程中患者死亡。总有效=治愈+显效+有效。(2)观察两组患者治疗前后NIHSS评分和Barthel指数评分。NIHSS评分包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视等11项,每项按照功能状况评分0~3分,无法评价的项目计9分,得分越高说明神经功能缺损越严重。Barthel指数旨在评价患者的生活活动能力,0~20分为极严重功能障碍,21~45分为严重功能障碍,46~75分为中度功能障碍,76~95分为轻度功能障碍,96~100分为自理。(3)观察两组患者肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素6(IL-6)等炎症因子水平。两组患者均于治疗前后晨起空腹采集肘静脉血3 mL,以3 000 r/min(离心半径为2 cm)离心10 min后取上清液贮存待测。采用抗双链DNA抗体酶联免疫吸附法检测,检测仪器采用迈瑞BS 800型全自动生化分析仪,试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。(4)观察两组患者治疗前及治疗1、5、14 d后Glasow昏迷度评定量表评分。该评分包括睁眼、语言及运动反应3项,总分为3~15分,分值越高表示意识越清醒,<8分为昏迷。(5)记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率(91.11%)显著高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分及Barthel指数比较

治疗前,两组患者NIHSS评分和Barthel指数比较,

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	恶化	死亡	总有效
对照组	45	9(20.00)	12(26.67)	15(33.33)	5(11.11)	3(6.67)	1(2.22)	36(80.00)
观察组	45	15(33.33)	14(31.11)	12(26.67)	3(6.67)	1(2.22)	0(0)	41(91.11)
U								6.71
P								0.01

差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分显著降低,Barthel指数显著升高,且观察组患者改善程度均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后的NIHSS评分及Barthel指数比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of NIHSS scores and Barthel indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,score)

组别	n	NIHSS评分		Barthel指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	35.24±4.50	24.10±8.18*	31.90±16.39	39.34±19.80*
观察组	45	34.52±6.10	18.81±7.44*	32.70±18.64	51.45±20.12*
t		0.52	3.67	0.23	3.10
P		0.66	0.01	0.94	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后TNF- α 及IL-6水平比较

治疗前,两组患者TNF- α 及IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者TNF- α 及IL-6水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后TNF- α 及IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab 3 Comparison of TNF- α and IL-6 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	n	TNF- α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	2.58±0.29	1.98±0.18*	132.51±22.54	89.48±16.02*
观察组	45	2.61±0.32	1.27±0.03*	130.13±21.18	52.15±11.98*
t		0.54	30.14	0.59	14.45
P		0.59	0.01	0.55	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后Glasow昏迷度评分比较

治疗前,两组患者Glasow昏迷度评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗14d后,对照组患者Glasow昏迷度评分显著高于治疗前;治疗1、5、14d后,观察组患者Glasow昏迷度评分显著高于治疗前,且显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

观察组患者的总不良反应发生率(6.67%)显著低于对照组(13.33%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

见表5。

表4 两组患者治疗前后Glasow昏迷度评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 4 Comparison of Glasow coma scale between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,score)

组别	n	Glasow昏迷度评分			
		治疗前	治疗1d后	治疗5d后	治疗14d后
对照组	45	6.22±2.31	6.59±2.53	7.71±2.36	10.03±2.31*
观察组	45	6.13±2.24	7.83±2.16*	9.32±1.98*	14.30±1.74*
t		0.22	2.89	4.05	11.44
P		0.83	<0.01	<0.01	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	呼吸困难	抽搐寒颤	恶心呕吐	皮肤过敏	肝/肾损害	总不良反应
对照组	45	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	0(0)	1(2.22)	6(13.33)
观察组	45	1(2.22)	0(0)	1(2.22)	1(2.22)	0(0)	3(6.67)
t							10.58
P							0.02

3 讨论

脑梗死在临床上又称为缺血性脑卒中,占脑卒中的70%~80%,是常见的神经系统疾病,也是目前三大高病死率疾病之一^[8]。脑梗死主要分为动脉硬化性血栓形成性脑梗死(ABI)和脑栓塞(CE),前者约占45%~60%,后者约占15%~20%^[9]。研究发现,动脉粥样硬化斑块脱落也可引起微栓塞的发生^[10]。急性脑梗死因其发病时间急,多为突发原因引起脑部组织供血中断,其有效的救治时间较短,故该病具有高致残率和病死率,预后较差且并发症较多。急性脑梗死的发病机制复杂,病因较多,高血压、高血脂、糖尿病、冠心病及肥胖等是该病的危险因素,临床表现为头痛头晕、耳鸣、吞吐困难、言语不清、恶心呕吐等多种症状,严重时会出现一侧或双侧瘫痪。急性脑梗死发病早期脑组织还未发生不可逆性损伤,故早期的神经保护较为关键,可通过血管内溶栓治疗,能有效缓解患者症状,但该方法具有严格的时间限制且并发症较多。研究显示,仅3.1%的急性脑梗死患者在早期能接受溶栓治疗^[11]。现代医学认为,急性脑梗死患者引起缺血坏死的中心脑组织中,由于无其他血液灌注,短时间内会发生不可逆性损伤,但在坏死区域与正常组织的交界区,医学上称为“缺血半暗带区”,该部位脑组织为可逆区域,在血液再灌注后会产生一系列毒性反应,包括自由基损伤、炎症反应加重、兴奋性细胞毒性反应及细胞凋亡等,可造成该区域脑组织迅速梗死,因此神经保护对该区域非常重要^[12]。

中医将脑梗死归为“中风”范畴,患者常因脏腑功能损伤、元气损耗、恼怒攻心引起瘀血阻滞,随血及气逆行而上引起脑脉淤滞,加之多为老年患者,气血不足及多种疾病的侵袭,使患者体内气虚、血淤,气虚引起血液淤

积,血流不通则淤血内阻,加重气虚,形成恶性循环,故临床治疗须以益气活血化淤为主^[10]。醒脑静注射液是在中药古方安宫牛黄丸基础上减味而成的注射剂,主要成分为麝香、冰片、郁金及栀子等,其中麝香气味芳香,善于走窜,具有活血化瘀、开窍醒脑之功效;冰片性凉,具有辅助麝香之功效,其气味芬香,具有清热解毒和通诸窍之功效;郁金性苦寒,具有行气活血、化痰开窍之功效;栀子性苦寒,具有凉血解毒、清理三焦邪毒之功效。四药合用,同奏开窍醒脑、安神定志、清热解毒、化痰痛淤及凉血行气之功^[11]。临床研究显示,醒脑静注射液通过血液循环透过血脑屏障直接作用于中枢神经,可阻滞脑组织因缺血产生的各类病理过程,从而有效保护脑组织及神经系统^[12-16]。研究还显示,醒脑静注射液还能降低颅内压及减轻水肿,提高脑细胞耐缺氧能力,并促进昏迷患者苏醒作用^[13-15]。

本研究结果显示,观察组患者临床总有效率显著高于对照组,可见醒脑静注射液对急性脑梗死患者具有一定的临床疗效。NIHSS评分是临床评估急性脑梗死溶栓疗效最常用的评分项目^[13]。Barthel指数于1965年由美国学者设计并制订,是美国康复治疗机构常用的日常生活活动能力的检测指标^[15]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的NIHSS评分及Barthel指数均显著优于对照组,且观察组患者治疗1、5、14 d后的Glasow昏迷度评分均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),显示出醒脑静注射液可改善急性脑梗死患者的神经功能、生活活动能力,并促进患者苏醒。炎症反应作为脑组织缺血损伤的重要病理过程,炎症反应中重要的细胞因子TNF- α 和IL-6的水平可反映脑组织缺血再灌注损伤程度^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的TNF- α 和IL-6水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),可见醒脑静注射液可降低急性脑梗死患者炎症因子水平。另外,观察组患者总不良反应发生率显著低于对照组,可见醒脑静注射液的安全性较高。

综上所述,醒脑静注射液治疗急性脑梗死患者的临床疗效显著,能有效改善患者的神经功能和生活活动能力,促进患者苏醒,降低炎症细胞因子水平,且安全性较高。但本研究样本量相对较小,有待更大样本的研究进行验证。

参考文献

[1] 万继峰,高邦茹,杨芳,等.醒脑静注射液治疗急性脑梗死伴意识障碍的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2011,6(11):950-952.
[2] 李昶,茹雪莹,吴泰相,等.醒脑静注射液治疗急性脑梗死随机对照试验的系统评价[J].临床荟萃,2013,28(9):1006-1013.

[3] 姚恺,邬军锋,杨晓波,等.神经保护剂治疗急性脑梗死患者的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2012,32(19):4137-4139.
[4] 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:2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
[5] 姜益飞.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清IL-1、IL-6水平影响的临床研究[J].中国中医急症,2014,23(5):984-985.
[6] 尹帅领,卜淑芳,刘扬,等.醒脑静治疗急性脑梗死伴意识障碍患者临床疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2014,21(6):105.
[7] Wen XH, Wang Y, Zhang F, et al. In vivo monitoring of neural stem cells after transplantation in acute cerebral infarction with dual-modal MR imaging and optical imaging[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16):4627-4635.
[8] 童小文,朱健.醒脑静注射液治疗急性重型脑梗死疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(8):943-944.
[9] Kim J, Lee DH, Cha MJ, et al. Low ankle-brachial index is an independent predictor of poor functional outcome in acute cerebral infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1):113-117.
[10] 童小文,朱健.醒脑静注射液治疗老年人急性脑梗死疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(4):387-388.
[11] Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2):464-467.
[12] 张晓玲,翟丽萍,官俏兵,等.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清PD-ECGF表达的干预作用[J].中华中医药学刊,2013,9(7):1579-1581.
[13] Kang J, Park TH, Lee KB, et al. Symptomatic stenosis-occlusion in patients with acute cerebral infarction: prevalence, distribution, and functional outcome[J]. *J Stroke*, 2014, 16(1):36-43.
[14] 张继述.中西医结合治疗急性脑梗死对CD₆₂P、TNF- α 、IL-6活性的影响[J].中国医药指南,2012,10(10):268-269.
[15] Massimo C, Veaceslav T, Marcello T, et al. Predictors of re-canalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(3):199-203.
[16] 孟铁周.尼莫地平联合醒脑静治疗急性脑梗死的疗效分析[J].中国处方药,2015,13(8):42-43.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-09-12)

(编辑:陶婷婷)