

舒脑欣滴丸治疗急性缺血性中风 73 例临床观察

张军平^{1*} 徐媛媛¹ 徐士欣¹ 朱亚萍¹ 吕仕超² 仲爱芹² 郝雅文² 翟昂帅²

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193;

2. 天津中医药大学研究生院)

基金项目: 天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(11037)

* 通讯作者: tjzhtcm@163.com

[摘要] 目的 观察舒脑欣滴丸治疗急性缺血性中风血瘀证的临床疗效, 并探讨其作用机制。方法 选择急性缺血性中风血瘀证患者 154 例, 随机分为对照组 81 例(常规治疗)和试验组 73 例(常规治疗+舒脑欣滴丸), 两组均治疗 2 周。于治疗前后评价中医症状积分、卒中量表(NIHSS)评分, 并检测两组患者血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板聚集率、凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、可溶性 P-选择素(sP-sel)、可溶性 CD40L(sCD40L)水平。结果 两组患者治疗后中医症状积分、NIHSS 评分、MPV 均显著减低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 试验组治疗后血小板聚集率、sP-sel、sCD40L 显著减低, APTT 增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后试验组 NIHSS 评分、血小板聚集率显著低于对照组, APTT 显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 舒脑欣滴丸可改善急性缺血性中风血瘀证患者的中医临床症状及神经功能缺损症状, 其作用机制可能与抑制血小板活化、聚集, 干预内源性凝血途径有关。

[关键词] 舒脑欣滴丸; 缺血性中风; 血瘀证; 卒中量表; 神经功能

A Clinical Observation on Shunaixin Dropping Pills for 73 Cases of Acute Ischemic Stroke

ZHANG Junping¹, XU Yuanyuan¹, XU Shixin¹, ZHU Yaping¹, LV Shichao², ZHONG Aiqin², HAO Yawen², ZHAI Angshuai²

(1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and mechanism of Shunaixin Dropping Pill for acute ischemic stroke (AIS) with blood stasis pattern. **Methods** Totally 154 AIS patients with blood stasis pattern were randomized into the control group (81 cases, conventional therapy) and trail group (73 cases, conventional therapy+Shunaixin Dropping Pill). The treatment lasted for 14 days. The scores of TCM symptom scale and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were evaluated on the admission day and after treatment. The platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet aggregation rate, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), soluble P-selectin (sP-sel) and soluble CD40L (sCD40L) were detected. **Results** The TCM symptom scale score, NIHSS score and MPV were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The platelet aggregation rate, sP-sel and sCD40L were significantly decreased but the APTT were significantly increased in the trail group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the NIHSS score and platelet aggregation rate in the trail group were significantly lower than those in the control group, but the APTT in the trail group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Shunaixin Dropping Pill can relieve the TCM symptoms and neurological deficit that may be relevant to inhibiting the platelet activation and aggregation and intervening the intrinsic coagulation pathway.

Keywords Shunaixin Dropping Pill; ischemic stroke; blood stasis pattern; NIHSS; nerve function

舒脑欣滴丸源自《太平惠民和剂局方》“芎藭汤”, 由川芎、当归组成, 重在活血, 兼以养血。对舒脑欣滴丸单体和合剂的实验研究表明, 其对脑缺血/再灌注过程中多个环节发挥保护作用, 如拮抗钙通道、抑制炎症反应等^[1-2], 临床研究表明对椎基底动脉供血不足患者有很好疗效^[3]。本研究基于舒脑欣滴丸的药理实验, 遵循临床流行病学研究方法, 对舒脑欣滴丸治疗缺血性中风血瘀证进行随机对照临床研究, 评价其临床疗效, 并探索其可能的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料

154 例病例来源于 2011 年 6—10 月天津中医药大学第一附属医院住院患者。采用随机、对照临床试验设计方法, 借助 SPSS 11.5 统计软件产生随机编码表, 由非课题组人员负责随机数列表的制作和保存, 课题实施全过程保证分配隐藏。对照组 81 例, 男 53 例, 女 28 例; 年龄 49~79 岁, 平均(61.15±9.03)岁; 病程 2~7 d, 平均(4.47±1.48)

d; 牛津郡社区脑卒中项目 (OCSP) 分型: 部分前循环梗死 66 例, 后循环梗死 15 例。试验组 73 例, 男 50 例, 女 23 例; 年龄 46~80 岁, 平均 (62.97 ± 8.86) 岁; 病程 2~8 d, 平均 (4.56 ± 1.65) d; OCSP 分型: 部分前循环梗死 62 例, 后循环梗死 11 例。两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

参照中华医学会神经病学分会颁布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[4]。诊断要点: 急性起病; 局灶性神经功能缺损; 多数为片面神经功用缺损; 症状和体征持续数小时以上; 脑 CT 或 MRI 有责任梗死病灶。

临床神经功能缺损程度分型根据 1989 年美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[5] 评分进行分级, ≤ 1 分为正常受试者、 >1 分但 ≤ 4 分为轻型患者、 $5 \sim 20$ 分为中型患者、 >20 分为重型患者。

1.3 中医辨证标准

符合国家中医药管理局脑病急症科研组制定的《中风病辨证诊断标准(试行)》^[6] 血瘀证诊断标准。

1.4 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合上述诊断标准及中医辨证标准; ②经头颅 CT 或头颅 MRI 确诊为脑梗死; ③年龄 ≤ 80 岁; ④临床神经功能缺损程度为轻型和中型患者; ⑤知情同意, 自愿受试。

排除标准: ①短暂性脑缺血发作; ②脑出血或蛛网膜下腔出血; ③因血液病、肿瘤等原因所致的脑卒中; ④合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病及骨关节病者; ⑤精神障碍或严重痴呆患者; ⑥妊娠期、计划妊娠或哺乳期妇女。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予西医神经内科常规治疗。参考文献^[4]制定脑梗死治疗方案, 主要包括一般处理、抗血小板聚集、抗凝、降纤、扩容、保护脑神经, 急性期并发症的处理, 康复和护理方案等。

试验组在对照组基础上加服舒脑欣滴丸(天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂, 国药准字 Z20050041), 每次 4 粒, 每日 3 次, 口服。两组疗程均为 2 周。

2.2 观察指标与方法

两组均于入院当天及治疗 14 天评价中医症状积分、NIHSS 评分^[5]; 采用 Sysmex XE2100 全自动

血细胞分析仪检测患者血小板计数 (PLT)、平均血小板体积 (MPV); PRECIL LBY-NJ4 型血小板聚集仪测定血小板聚集率; STAGO Compact 全自动凝血仪检测凝血功能指标: 凝血酶原时间 (PT)、血浆凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血活酶时间 (APTT); ELIAS 法检测可溶性 P-选择素 (sP-select)、可溶性 CD40L (sCD40L) 水平 (试剂盒均购自联科生物技术有限公司)。

中医症状评分量表参考《中药新药临床研究指导原则》^[7] 中的“中风病症状分级量表”, 共包括 11 个中医常见症状和 3 个舌象变化, 分为无、轻、中、重 4 个程度, 分别赋值 0、2、4、6 分。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医症状积分及 NIHSS 评分比较

表 1 示, 两组患者治疗前中医症状积分及 NIHSS 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者中医症状积分及 NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后试验组患者 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后中医症状积分及 NIHSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医症状积分	NIHSS 评分
对照组	治疗前	81	25.65 ± 8.91	5.88 ± 3.26
	治疗后	81	18.07 ± 7.01**	4.62 ± 3.08*
试验组	治疗前	73	26.74 ± 6.96	5.71 ± 3.18
	治疗后	73	16.71 ± 6.90**	3.55 ± 2.48*△

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较

表 2 示, 两组患者治疗前凝血功能各指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 PT、TT、FIB 组内、组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后试验组 APTT 较治疗前显著升高, 并显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后 PLT、MPV 比较

表 3 示, 两组患者治疗前 PLT 计数及 MPV 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 PLT 计数组内、组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 MPV 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但两组间比较差异无

表 2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
对照组	治疗前	81	11.04±1.52	25.56±4.24	15.93±1.37	3.46±1.13
	治疗后	81	10.87±1.00	26.19±4.36	15.69±1.46	3.77±1.02
试验组	治疗前	73	10.98±1.96	24.78±2.62	15.82±1.11	3.46±1.08
	治疗后	73	10.81±1.05	28.18±4.71*△	15.44±1.22	3.38±0.84

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 PLT、MPV 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PLT($\times 10^9/L$)	MPV(fl)
对照组	治疗前	81	248.48±103.37	10.64±0.85
	治疗后	81	246.62±83.36	10.28±0.76*
试验组	治疗前	73	218.21±51.88	10.60±0.91
	治疗后	73	229.66±67.90	10.04±1.06**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3.4 两组患者治疗前后血小板聚集率比较

对照组治疗前血小板聚集率为(62.46±14.00)%,试验组为(64.83±12.23)%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后试验组患者血小板聚集率为(49.22±14.83)%,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$),并显著低于对照组治疗后的(54.62±13.49)%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后血清 sP-sel 及 sCD40L 水平比较

表 4 示,两组患者治疗前血清 sP-sel 及 sCD40L 比较差异无统计学意义($P>0.05$),对照组治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后试验组 sP-sel 及 sCD40L 较治疗前显著降低($P<0.05$),治疗后组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后血清 sP-sel 及 sCD40L 水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	sP-sel	sCD40L
对照组	治疗前	81	36.82±6.46	2.20±0.69
	治疗后	81	35.23±4.53	1.98±0.66
试验组	治疗前	73	36.90±7.00	2.20±0.81
	治疗后	73	33.78±5.63*	1.79±0.57*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

4 讨论

急性缺血性中风属中医“中风”范畴,风、火、痰、瘀、虚为其五端,致使气血逆乱中脑及其脉络。七情失调,肝失条达,气机郁滞,气郁则血聚不行,瘀于脑脉,大怒伤肝,或心阳暴盛,风火相煽,挟瘀上冲犯

脑;饮食不节,脾胃受伤,痰浊内生,瘀痰互结窜扰经脉;气虚则运血无力,血流不畅致脑脉瘀滞不通,风火气虚痰均可致气血逆乱,挟瘀发为中风。舒脑欣滴丸源于宋代《太平惠民和剂局方》所载芎藭汤,由川芎、当归两药组成,川芎辛温升散,走而不守,为血中之气药,能上行头窍,下行血海,通经活络。当归性温味甘辛,具有补血、活血、止痛、润肠功效,通补兼施,有血中圣药之称。二药君臣配伍,理气活血,化瘀止痛。本研究以西医常规方案联合舒脑欣滴丸治疗急性缺血性中风血瘀证患者,其中医症状积分及 NIHSS 评分显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且 NIHSS 评分显著低于对照组($P<0.05$),说明舒脑欣滴丸可显著改善患者的中医临床症状及神经功能缺损症状,具有良好的临床疗效。

血小板激活与凝血异常是缺血性中风的重要病理机制,抗血小板和抗凝治疗是主要的治疗方案之一,《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》中提出中成药的应用具有一定的临床价值,并需要更多高质量 RCT 进一步证实^[4]。本研究观察了两组患者血小板功能和凝血功能相关指标,评价药物的临床疗效并探讨作用机制。MPV 是反映血小板功能的关键指标,大体积的血小板含有较多的致密颗粒并能产生更多的血栓烷 A₂ 等活性物质,在体外对 ADP 和胶原的诱导可产生更高的聚集性。临床研究表明 MPV 升高与急性缺血性中风的严重程度以及预后密切相关^[8-9]。本研究通过观察两组患者治疗前后 MPV、血小板聚集率的改变,发现试验组可显著降低患者 MPV 及血小板聚集率,且在抑制血小板聚集方面优于对照组,说明舒脑欣滴丸对急性缺血性中风患者血小板功能具有干预作用。为进一步探讨其作用机制,检测了患者治疗前后血清可溶性 sP-sel 和 sCD40L 水平。sP-sel 和 sCD40L 是血小板活化后释放的重要可溶性物质,与缺血性中风的病理机制密切相关。P-sel 是位于血小板 α 颗粒膜上的选择素家族成员,血小板激活后空间构象和膜结构发生改变,P-sel 表达于血小板表面进而脱落

进入血液循环,成为 sP-sel。除了作为血小板活化的标志物外,sP-sel 还直接诱导了与血栓性疾病相关的血管内促凝活性^[10],以 P-sel 为靶向的药物正在进行缺血性卒中、缺血再灌注损伤等的临床前研究^[11]。CD40L 属肿瘤坏死因子超家族成员,存在于静息血小板内部,血小板活化后由胞内转移至膜外,表达于血小板膜表面的 CD40L 继续被酶解成水溶性片段成为 sCD40L,与血小板表面的 CD40L 具有同样的免疫活性,循环中超过 90% 的 sCD40L 来自血小板,由 CD40-CD40L 途径介导的一系列信号转导被认为是联系血小板激活与炎症瀑布的重要桥梁^[12],在缺血性中风的血栓形成和继发的炎症反应过程中起关键作用。本研究结果表明,试验组治疗后 sP-sel 和 sCD40L 水平明显降低($P<0.05$),而对照组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),说明西医常规治疗联合舒脑欣滴丸可有效抑制患者血小板的激活,具有抗血小板活化的作用。此外,本研究观察了患者治疗前后凝血功能的改变,结果表明试验组患者治疗后 APTT 显著升高($P<0.01$),且与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。本研究结果表明西医常规治疗联合舒脑欣滴丸在干预缺血性中风内源性凝血途径方面优于西医常规治疗。

综上所述,舒脑欣滴丸辅助治疗急性缺血性中风,可改善患者的中医临床症状及神经功能缺损症状,具有良好临床疗效,初步探讨其作用机制与干预血小板功能、抑制血小板活化与释放、干预内源性凝血途径有关,有进一步扩大临床观察例数与观察周期,并进行深入的机制研究的意义与价值。

参考文献

- [1] 武晓娟,史卫峰,黄燕,等. 芎归滴丸对小鼠急性脑梗死的预防作用及其机制分析[J]. 解放军药学学报,2007,23(6):420-422.
- [2] 凌婧,邓文龙,张杰,等. 川芎油对大鼠脑缺血再灌注后脑组织 ICAM-1、血浆 TNF- α 及 ET 的影响[J]. 中药药理与临床,2008,24(4):32-34.
- [3] 康建策,钱海燕,蔡文. 舒脑欣滴丸治疗椎-基底动脉供血不足的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2008,15(3):15-16.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志,2010,42(2):146-152.
- [5] Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. Arch Neurol,1989,46(6):660-662.
- [6] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1994,17(3):64-66.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:102.
- [8] Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, et al. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(7):568-573.
- [9] Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, et al. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? [J]. Stroke, 2004, 35(7):1688-1691.
- [10] Andre P, Hartwell D, Hrachovinova I, et al. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(25):13835-13840.
- [11] Nagy Jr B, Miszti-Blasius K, Kerenyi A, et al. Potential Therapeutic Targeting of Platelet-Mediated Cellular Interactions in Atherosclerosis and Inflammation [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(4):518-531.
- [12] Steinhubl SR. Platelets as Mediators of Inflammation [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2007, 21(1):115-121.

(收稿日期:2012-09-10;修回日期:2013-03-06)

[编辑:侯建春]

欢迎邮购医学光盘

四大经典 VCD《黄帝内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《温病学》全套 2500 元,其中《金匱要略》单套 800 元,其余每套 600 元。四大基础 VCD《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2700 元,单套 700 元。

“全国名老中医专家临床经验高级讲习班”自 1999 年以来举办多期,得到了 60 多位全国名老中医和专家的积极响应和大力支持。授课内容为全国名老中医和专家个人几十年临床经验的宝贵结晶。现已制作成光盘,可作为中医医疗、教育和研究机构收藏以及开展继续教育的培训教材,也可供中医医务工作者临床自学。第一期 1500 元(22DVD),第二期 1500 元(20 DVD),第三期 1130 元(16 DVD),第四期 980 元(16 DVD),第五期 1330 元(23 DVD),第六期 1050 元(16 DVD),第七期 710 元(13 DVD),第八期 700 元(11 DVD),第九期 850 元(10 DVD),第十期 680 元(10 DVD),第十一期 540 元(10 DVD)。总价 10970 元。

汇款地址:北京东直门内南小街 16 号中医杂志社;收款人:北京医海林音像书店收,邮编:100700,联系人:张伟平,(010)64014411-3036;叶晨,(010)64013162。