

· 中医 · 中西医结合 ·

## 丁苯酞联合健脑益智汤对脑梗死患者的影响研究

章文慧, 李娜

**【摘要】** 目的 探讨丁苯酞联合健脑益智汤对脑梗死患者的影响。方法 选取2016年7月—2017年8月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院收治的脑梗死患者90例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组45例。在常规对症治疗基础上,对照组患者予以丁苯酞治疗14d,观察组患者在对照组基础上予以健脑益智汤治疗14d。比较两组患者临床疗效,治疗前后Barthel指数(BI)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、大脑中动脉血流动力学指标及血清人软骨糖蛋白39(Hc-gp39)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效优于对照组( $P<0.05$ )。治疗前两组患者BI评分、NIHSS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组患者BI评分高于对照组,NIHSS评分低于对照组( $P<0.05$ )。治疗前两组患者大脑中动脉平均峰流速(Vm)、收缩期峰流速(Vs)、舒张期峰流速(Vd)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组患者大脑中动脉Vm、Vs、Vd快于对照组( $P<0.05$ )。治疗前两组患者血清Hc-gp39、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组患者血清Hc-gp39、hs-CRP水平低于对照组( $P<0.05$ )。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 丁苯酞联合健脑益智汤可有效提高脑梗死患者临床疗效,改善患者日常生活能力、神经功能及大脑中动脉血流动力学,降低血清Hc-gp39、hs-CRP水平,且未增加不良反应发生风险。

**【关键词】** 脑梗死;丁苯酞;健脑益智汤;治疗结果

**【中图分类号】** R 743.33 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.012

章文慧, 李娜. 丁苯酞联合健脑益智汤对脑梗死患者的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(8): 53-56. [www.syxnf.net]

ZHANG W H, LI N. Impact of butyphthalide combined with jiannao-yizhi decoction on patients with cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(8): 53-56.

**Impact of Butyphthalide Combined with Jiannao-yizhi Decoction on Patients with Cerebral Infarction** ZHANG Wen-hui, LI Na

Department of Neurology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the impact of butyphthalide combined with jiannao-yizhi decoction on patients with cerebral infarction. **Methods** From July 2016 to August 2017, a total of 90 patients with cerebral infarction were selected in Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 45 cases. Based on conventional symptomatic treatment, patients in control group received butyphthalide for 14 days, while patients in observation group received jiannao-yizhi decoction for 14 days based on that of control group. Clinical effect, Barthel index, NIHSS score, hemodynamic index of middle cerebral artery (MCA), serum levels of Hc-gp39 and hs-CRP before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ( $P<0.05$ ). No statistically significant differences of Barthel index or NIHSS score was found between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ); after treatment, Barthel index in observation group was statistically significantly higher than that in control group, while NIHSS score in observation group was statistically significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). No statistically significant differences of mean peak velocity (Vm), systolic peak velocity (Vs) or diastolic peak velocity (Vd) of MCA was found between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ), while Vm, Vs and Vd of MCA in observation group were statistically significantly faster than those in control group after treatment, respectively ( $P<0.05$ ). No statistically significant differences of serum level of Hc-gp39 or hs-CRP was found between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ),

while serum levels of Hc-gp39 and hs-CRP in observation group were statistically significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Butylphthalide combined with jiannao-yizhi decoction can effectively improve the clinical effect, activity of daily living, neurological function and haemodynamics of MCA, reduce the serum levels of Hc-gp39 and hs-CRP, without increasing the risk of adverse reactions.

**【Key words】** Brain infarction; Butylphthalide; Jiannao-yizhi decoction; Treatment outcome

脑梗死是指多种原因导致局部脑组织供血障碍引起的脑组织缺血缺血性坏死,以神经功能缺损为主要临床特征<sup>[1]</sup>,是临床常见脑血管疾病类型之一。脑梗死以中老年人高发,具有起病急骤、病情进展迅速、发病率高、致残率高、致死率高等特点,主要临床表现包括偏瘫、偏盲、言语障碍、感觉障碍、行为障碍、认知障碍等,若未得到及时有效治疗可遗留严重后遗症<sup>[2]</sup>。目前,抗凝、神经保护、抗血小板聚集、溶栓、手术等是临床治疗脑梗死的主要方法,部分脑梗死患者无需抗凝治疗,而溶栓及手术治疗需严格把握相应指征,推广应用受限,因此药物治疗尤其是中西医结合治疗脑梗死成为当前研究热点之一。有研究表明,丁苯酞对受损的中枢神经具有一定改善作用,可有效促进脑梗死患者神经功能恢复,健脑益智汤具有豁痰开窍、活血化瘀、息风通络功效。本研究旨在探讨丁苯酞联合健脑益智汤对脑梗死患者的影响,现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取2016年7月—2017年8月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院收治的脑梗死患者90例,均符合《各类脑血管病诊断要点》<sup>[3]</sup>中的脑梗死诊断标准,发病时间<48h并经颅脑CT检查证实。排除标准:(1)脑出血者;(2)心源性脑梗死者;(3)合并严重心、肝、肾功能不全者;(4)合并恶性肿瘤、消化道出血、肺部感染者;(5)对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组45例。两组患者性别、年龄、发病时间、合并症比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表1),具有可比性。本研究经华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院医学伦理委员会审核批准,所有患者或家属签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	发病时间( $\bar{x} \pm s$ ,h)	合并症[n(%)]		
					高血压	冠心病	糖尿病
对照组	45	24/21	62.7±6.9	5.4±1.3	18(40.0)	11(24.4)	9(20.0)
观察组	45	26/19	62.4±6.6	5.1±1.1	21(46.7)	9(20.0)	10(22.2)
$\chi^2(t)$ 值		0.180	0.259*	1.275*	0.407	0.257	0.067
P值		0.671	0.796	0.212	0.523	0.612	0.796

注:\*为t值

**1.2 治疗方法** 两组患者入院后均予以调脂、降压、降糖、抗血小板等常规对症治疗,对照组患者在此基础上予以丁苯酞(石药集团恩必普药业有限公司生产,国药准字H20100041)100mg静脉滴注,2次/d,共治疗14d。观察组

患者在对照组基础上予以健脑益智汤治疗:(生)何首乌30g,珍珠母30g,紫丹参30g,益智仁20g,石菖蒲20g,红曲12g,远志10g;风痰阻络者加郁金、当归、石菖蒲;肝阳上亢者加钩藤、代赭石;肝肾阴虚者加玄参、白芍;气虚血瘀者加全虫、水蛭、蜈蚣;上药水煎取汁150ml,早晚两次分服,共治疗14d。

**1.3 观察指标**

**1.3.1 临床疗效** 临床疗效判定标准:以治疗后美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分降低90%~100%为临床治愈,治疗后NIHSS评分降低46%~89%为显著进步,治疗后NIHSS评分降低18%~45%为进步,未达上述标准者为无效<sup>[4]</sup>。

**1.3.2 日常生活能力** 采用Barthel指数(BI)评分评估两组患者治疗前后日常生活能力,总分100分,评分越高表明日常生活能力越强<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 神经功能** 采用NIHSS评分评估两组患者治疗前后神经功能缺损程度,总分42分,评分越低表明神经功能缺损程度越轻。

**1.3.4 大脑中动脉血流动力学指标** 采用经颅多普勒超声检查两组患者治疗前后大脑中动脉血流动力学指标,包括平均峰流速(Vm)、收缩期峰流速(Vs)、舒张期峰流速(Vd)。

**1.3.5 血清人软骨糖蛋白39(Hc-gp39)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平** 分别于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血5ml,3000r/min离心10min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清Hc-gp39水平,试剂盒由美国R&D公司提供;采用化学发光法检测血清hs-CRP水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

**1.3.6 不良反应发生情况** 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括嗜睡、头晕、肢体酸软、心率减慢等。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验;等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 临床疗效** 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $u = -2.057, P = 0.039$ ,见表2)。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	临床治愈	显著进步	进步	无效
对照组	45	5(11.1)	17(37.8)	7(15.6)	16(35.6)
观察组	45	9(20.0)	21(46.7)	9(20.0)	6(13.3)

2.2 BI评分、NIHSS评分 治疗前两组患者BI评分、NIHSS评分比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后观察组患者BI评分高于对照组, 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BI评分、NIHSS评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 3 Comparison of Barthel index score and NIHSS score between the two groups before and after treatment

组别	例数	BI评分		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	61.15 ± 5.74	72.31 ± 7.08	14.43 ± 2.26	10.45 ± 1.76
观察组	45	60.27 ± 5.81	78.96 ± 7.54	14.82 ± 2.39	7.83 ± 1.34
<i>t</i> 值		0.723	4.313	0.795	7.945
<i>P</i> 值		0.472	<0.001	0.429	<0.001

注: BI=Barthel指数, NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表

2.3 大脑中动脉Vm、Vs、Vd 治疗前两组患者大脑中动脉Vm、Vs、Vd比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后观察组患者大脑中动脉Vm、Vs、Vd快于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 见表4)。

2.4 血清Hc-gp39、hs-CRP水平 治疗前两组患者血清Hc-gp39、hs-CRP水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后观察组患者血清Hc-gp39、hs-CRP水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 见表5)。

表5 两组患者治疗前后血清Hc-gp39、hs-CRP水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of serum Hc-gp39 and hs-CRP levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	Hc-gp39 (ng/L)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	55.72 ± 8.40	42.38 ± 6.69	28.09 ± 5.57	20.63 ± 4.22
观察组	45	56.21 ± 8.69	31.13 ± 5.20	27.48 ± 5.42	17.96 ± 3.40
<i>t</i> 值		0.272	8.907	0.527	3.305
<i>P</i> 值		0.786	<0.001	0.600	0.001

注: Hc-gp39=人软糖蛋白39, hs-CRP=超敏C反应蛋白

2.5 不良反应发生情况 治疗期间对照组患者不良反应发生率为28.8%, 观察组为22.2%; 两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.526, P=0.468$ , 见表6)。

表4 两组患者治疗前后大脑中动脉Vm、Vs、Vd比较 ( $\bar{x} \pm s$ , cm/s)

Table 4 Comparison of Vm, Vs and Vd of MCA between the two groups before and after treatment

组别	例数	Vm		Vs		Vd	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	50.08 ± 2.73	54.69 ± 4.08	57.11 ± 5.25	63.49 ± 5.48	43.88 ± 5.52	47.69 ± 5.57
观察组	45	49.75 ± 2.64	61.83 ± 4.37	56.84 ± 5.03	71.76 ± 5.62	43.29 ± 5.63	53.17 ± 5.16
<i>t</i> 值		0.583	8.011	0.249	7.068	0.502	4.842
<i>P</i> 值		0.561	<0.001	0.804	<0.001	0.617	<0.001

注: Vm=平均峰流速, Vs=收缩期峰流速, Vd=舒张期峰流速

表6 两组患者治疗期间不良反应发生情况 [n (%)]

Table 6 Incidence of adverse reactions in the two groups during treatment

组别	例数	嗜睡	头晕	肢体酸软	心率减慢
对照组	45	4 (8.9)	2 (4.4)	5 (11.1)	2 (4.4)
观察组	45	3 (6.7)	2 (4.4)	4 (8.9)	1 (2.2)

### 3 讨论

动脉粥样硬化是脑梗死的主要病理改变, 可导致血液成分、血流动力学改变, 且动脉粥样硬化斑块破裂后纤维素、血小板会附着并凝聚于破碎的斑块表面, 继而形成血栓并阻塞血管, 造成脑组织缺血缺氧性坏死及缺血半暗带形成。此外, 自由基大量释放、兴奋性氨基酸毒性作用增强及神经元内Ca<sup>2+</sup>超载等可造成脑梗死患者神经元严重损伤, 进而影响患者神经功能。因此, 恢复局部脑组织血流灌注、保护神经元是治疗脑梗死的关键。

丁苯酞的结构与天然左旋芹菜甲素相同, 具有强效抗脑缺血作用, 可有效阻断脑组织缺血缺氧引起的一系列继发性脑损伤<sup>[6]</sup>。动物实验研究表明, 丁苯酞可有效缩小大鼠脑缺血面积、调节脑能量代谢、减轻脑水肿、改善缺血脑组织血流量及微循环, 并能有效抑制血小板聚集及脑血栓形成<sup>[7]</sup>。临床研究表明, 丁苯酞可有效降低花生四烯酸水平, 增加脑血管内皮一氧化氮含量, 减少谷氨酸释放并抑制Ca<sup>2+</sup>内流, 提高抗氧化酶活性并抑制自由基形成, 进而保护神经元, 减轻神经功能缺损程度<sup>[8-10]</sup>。

中医学理论认为, 脑梗死属“卒中”“中风”范畴, 气机逆乱, 瘀血生, 痰浊留, 浊邪夹痰、风、瘀上扰清窍导致脑络瘀阻、脑失所养、神机失用是其主要病因病机, 主要治则为祛痰化瘀、息风通络。健脑益智汤中(生)何首乌具有养血滋阴、祛风解毒功效; 珍珠母具有定惊止血、平肝潜阳功效; 紫丹参具有活血祛瘀功效; 益智仁具有固精缩尿、止泻摄涎功效; 石菖蒲具有醒神益智、开窍豁痰功效; 红曲具有活血化瘀功效; 远志具有祛痰解郁、安神益智功效; 诸药合用共奏补肾健脑、息风通络、活血化痰、开窍豁痰之功效。现代药理学研究表明, 远志具有镇静、祛痰、利尿、抗水肿等作用, 可有效保护胆碱能神经元<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 观察组患者临床疗效优于对照组, 而两组患者治疗期间不良反应发生率间无统计学差异, 表明丁苯酞联合健脑益智汤可有效提高脑梗死患者临床疗效, 且未增加不良反应发生风险,

安全性较高。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 BI 评分高于对照组, NIHSS 评分低于对照组, 表明丁苯酞联合健脑益智汤可有效改善脑梗死患者日常生活能力和神经功能, 与蒋玉燕等<sup>[12]</sup>研究结果一致。

研究表明, 脑梗死患者存在明显的脑部血流动力学异常及脑血流速度变慢, 这也是导致脑梗死发生、发展的重要原因。本研究结果显示, 治疗后观察组患者大脑中动脉 V<sub>m</sub>、V<sub>s</sub>、V<sub>d</sub> 快于对照组, 表明丁苯酞联合健脑益智汤可有效改善脑梗死患者大脑中动脉血流动力学, 与章莹等<sup>[13]</sup>研究结果相符。分析其原因可能与健脑益智汤中红曲、紫丹参可降低血脂、改善血流变异性、抑制血小板聚集等有关。

Hc-gp39 主要由巨噬细胞、软骨细胞、血管平滑肌细胞等分泌, 在炎症病灶呈过度表达, 可加重炎症反应, 诱导血管平滑肌增生、迁移并加快动脉粥样硬化进程, 可作为炎症反应标志物<sup>[14]</sup>。有研究发现, Hc-gp39 可促进细胞外基质层外粘连蛋白分解并削弱动脉粥样硬化斑块纤维帽, 进而降低动脉粥样硬化斑块稳定性<sup>[15]</sup>。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白, 机体出现炎症反应时血清 hs-CRP 水平迅速升高, 可介导血管内皮细胞损伤并加重动脉粥样硬化。付广荣等<sup>[16]</sup>研究发现, 丁苯酞可有效降低急性脑梗死患者血清 hs-CRP 水平, 抑制炎症反应。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 Hc-gp39、hs-CRP 水平低于对照组, 提示丁苯酞联合健脑益智汤可有效降低血清 Hc-gp39、hs-CRP 水平, 有利于稳定动脉粥样硬化, 减轻炎症反应。

综上所述, 丁苯酞联合健脑益智汤可有效提高脑梗死患者临床疗效, 改善患者日常生活能力、神经功能及大脑中动脉血流动力学, 降低血清 Hc-gp39、hs-CRP 水平, 且未增加不良反应发生风险, 值得临床推广应用; 但本研究样本量较小且观察时间较短, 结果结论仍有待扩大样本量、延长观察时间进一步证实。

**参考文献**

[1] 李艳琴, 刘斌, 李世英. 急性脑梗死病因分型及进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18 (7): 1247-1252.DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564201507055.

[2] 梁茜茜, 张庆, 李莉, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (16): 1446-1448, 1467.DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.16.002.

[3] 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380.

[4] 刘新峰, 徐格林, 张仁良. 脑血管介入治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 4-5.

[5] 汪国胜, 刘彬, 钟平. 丁苯酞对后循环脑梗死患者 NIHSS 评分 mRS 评分及 Barthel 指数的影响 [J]. 医药导报, 2015, 34 (9): 1189-1191.DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2015.09.019.

[6] 俞小梅, 王喜丰, 张静, 等. 丁苯酞注射液及丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死患者的临床疗效对比 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32 (17): 2921-2924.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.17.041.

[7] YANG L, LI J, XU S, et al.L-3-n-butylphthalide Promotes Neurogenesis and Neuroplasticity in Cerebral Ischemic Rats [J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21 (9): 733-741.DOI: 10.1111/cns.12438.

[8] 孙志宏. 丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效及其血管内皮功能的影响 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45 (6): 158-160.DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.040.

[9] 王献胜, 王伟, 刘凤兰, 等. 依达拉奉联合丁苯酞对急性脑梗死患者的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (3): 109-111.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.031.

[10] 樊云峰, 田立军, 张增瑞. 银杏达莫注射液联合丁苯酞治疗老年血管性痴呆的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (6): 117-120.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.06.031.

[11] 徐雪婷, 陈勤. 远志神经系统药理作用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29 (6): 77-82.DOI: 10.13728/j.1673-6427.2015.06.025.

[12] 蒋玉燕, 郭良堂. 丁苯酞联合健脑益智汤在脑梗死患者中的临床治疗效果及对患者神经功能的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37 (11): 78-80.DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.11.031.

[13] 章莹, 张津华, 滕倩倩. 培元通脑胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32 (11): 2082-2086.DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.006.

[14] 邢玉, 郭靖涛, 盖鲁粤. 人软骨糖蛋白-39 与冠心病关系的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2017, 38 (1): 92-95. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.01.025.

[15] 谢青, 范海燕. 人类软骨糖蛋白-39 水平与颈动脉粥样硬化斑块及其稳定性的临床观察 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11 (14): 1914-1915.DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.14.011.

[16] 付广荣, 李根玉. 丁苯酞对急性脑梗死患者 NT-proBNP 水平和血清炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40 (4): 513-516.DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.014.

(收稿日期: 2018-04-26; 修回日期: 2018-07-28)  
(本文编辑: 刘新蒙)