

康益胶囊联合常规治疗对缺血性中风急性期患者的临床疗效

张文涛, 崔应麟*, 郑伟锋, 翟东方
(河南省中医院, 河南 郑州 450002)

摘要: **目的** 探讨康益胶囊联合常规治疗对缺血性中风急性期患者的临床疗效。**方法** 200例患者随机分为观察组和对照组, 每组100例, 对照组给予常规治疗(基础治疗、抗血小板、调脂、清除氧自由基、降低颅内压等), 观察组在对照组基础上加用康益胶囊, 疗程2周。检测临床疗效、中医证候评分、NIHSS评分、ADL评分、BDNF、NGF、VEGF、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分、NIHSS评分降低($P<0.05$), ADL评分、BDNF、NGF、VEGF升高($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 康益胶囊联合常规治疗可安全有效地减轻缺血性中风急性期患者症状和神经功能缺损程度, 改善疗效和日常生活能力, 提高血清BDNF、NGF、VEGF水平。

关键词: 康益胶囊; 常规治疗; 缺血性中风急性期

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)06-1676-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.056

缺血性中风又称缺血性脑卒中, 是指在脑血栓形成的基础上出现脑动脉堵塞所致的偏瘫和意识障碍的疾病状态^[1], 可损伤患者的神经功能, 导致神经支配的肢体功能或语言、吞咽障碍等, 严重影响其生活质量, 具有患病率高、致残率高、复发率高、病死率高的特点^[2]。近年来, 随着人口老龄化趋势的加重、各种基础疾病的发生率升高, 缺血性中风患者数量也不断增加, 如何有效减轻其神经功能缺损程度已成为临床师普遍关注的问题^[3-4]。常规的西医治疗虽有一定效果, 但往往见效缓慢, 作用难以令人满意^[5]; 中医认为^[6], 缺血性中风起病急骤, 变化迅速, 与风火、痰瘀、气虚均有关, 可致气机逆乱、脑络阻塞、痰瘀蒙窍、半身不

遂, 应以调畅气机、活血化瘀、通经活络、醒脑开窍、疏利关节为治则, 而保护脑窍则是重要的治疗任务。

康益胶囊是河南省中医院中药房专家将红参、三七、丹参、土元、水蛭、大黄辨证组方而成的制剂, 具有健脑益智、醒神开窍的功效, 治疗缺血性中风效果显著^[7], 但它是否有理想的神经保护作用及其作用机理尚不明确。因此, 本研究探讨康益胶囊联合常规治疗对缺血性中风急性期患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年9月至2020年1月就诊于河南省中医院、河南省中医药研究院的200例缺血性中风急性期

收稿日期: 2020-08-20

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2017ZY1020)

作者简介: 张文涛(1981—), 男, 硕士, 主治医师, 从事脑血管病中医药防治研究。Tel: 13607645950, E-mail: zzyzgk@aliyun.com

*通信作者: 崔应麟(1963—), 男, 硕士, 主任医师, 从事中医药防治脑病学临床研究。E-mail: cuiyinglin_vip@163.com

的患者，随机数字表法分为对照组和观察组，每组 100 例。其中，对照组男性 55 例，女性 45 例；年龄 42~69 岁，平均年龄 (62.52±6.83) 岁；病程 1~10 d，平均病程 (5.42±1.08) d；合并高血压 45 例，合并 2 型糖尿病 41 例，合并高脂血症 43 例；主症评分 14~23 分，平均评分 (18.97±3.19) 分；次症评分 7~18 分，平均评分 (12.32±2.15) 分；总分 22~39 分，平均总分 (31.29±4.90) 分；入院 NIHSS 评分 3~26 分，平均评分 (12.40±2.05) 分，而观察组男性 58 例，女性 42 例；年龄 40~70 岁，平均年龄 (62.10±7.15) 岁；病程 1~11 d，平均病程 (5.50±1.07) d；合并高血压 42 例，合并 2 型糖尿病 45 例，合并高脂血症 46 例；主症评分 13~22 分，平均评分 (18.52±3.15) 分；次症评分 7~17 分，平均评分 (12.30±2.18) 分；总分 22~37 分，平均总分 (30.82±5.10) 分；入院 NIHSS 评分 3~25 分，平均评分 (12.25±2.01) 分，2 组一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。研究经河南省中医院伦理委员会批准 (2017KY147)。

治疗期间，对照组有 3 例症状严重恶化，采用溶栓+取栓治疗后无效死亡；有 4 例症状恶化，采用溶栓治疗后好转；有 1 例未严格遵医嘱用药，而观察组有 1 例症状严重恶化，采用溶栓+取栓治疗后无效死亡；有 2 例未严格遵医嘱用药。最终，2 组分别纳入 92、97 例。

1.2 纳入标准 ①均经中西医诊断标准^[8-9]确诊，中医辨证为气虚血瘀证，主证半身不遂、感觉减退或消失、言语蹇涩甚或不语、口舌歪斜，次症面色萎黄、乏力气短、自汗、舌质淡紫或有瘀斑、苔薄白或有齿痕，脉细涩且弱；②均处于急性期，病程<2 周；③年龄<70 岁；④神经功能缺损程度评分 (NIHSS)^[10] 3~26 分；⑤签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①伴意识障碍；②拟行或已接受溶栓治疗；③合并静止性脑梗死、腔隙性脑梗死、短暂性脑缺血发作等缺血性脑病；④合并癫痫、阿尔茨海默症等中枢神经系统疾病；⑤曾有颅脑损伤、颅内动脉瘤、脑胶质瘤等病史；⑥合并严重脏器功能不全、严重基础疾病或对本研究药物有禁忌症；⑦合并精神障碍。

1.4 剔除标准 ①未严格遵医嘱用药；②出现严重过敏或不良反应；③症状严重恶化，需改变治疗方案；④本人要求退出试验或主动放弃治疗。

1.5 治疗手段

1.5.1 对照组 给予常规治疗，包括基础治疗、抗血小板、调脂、清除氧自由基、降低颅内压等，其中基础治疗包括氧疗、降压、降糖、调脂、营养支持、调节酸碱平衡等；抗血小板口服阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司，国药准字 J20080078)，每次 100 mg，每天 1 次；清除

氧自由基静脉滴注依达拉奉 (吉林省南辉长生生化药业股份有限公司，国药准字 H20080592) 30 mg，溶于 100 mL 无菌生理盐水中，每天 1 次。连续治疗 2 周。

1.5.2 观察组 在对照组基础上口服康益胶囊，组方药材红参、三七、水蛭各 100 g，土元 200 g，丹参 300 g，大黄 60 g，研磨过 160 目筛，压制成软胶囊，每粒 0.5 g，每次 6 粒，每天 3 次。连续治疗 2 周。

1.6 疗效评价 采用尼莫地平法计算疗效指数。(1)基本恢复，治疗后症状消失或基本消失，疗效指数减少 $\geq 81\%$ ；(2)显著进步，治疗后症状明显减轻，疗效指数减少 $\geq 56\%$ 但 $<81\%$ ；(3)进步，治疗后症状好转，疗效指数减少 $\geq 11\%$ 但 $<56\%$ ；(4)无效，治疗后症状无好转或加重，疗效指数减少 $<11\%$ 或增加。总有效率 = [(基本恢复例数+显著进步例数+进步例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

1.7 指标检测

1.7.1 中医证候评分 分为主症、次症，主症每项评分 0~6 分，次症每项评分 0~3 分，总分为主症、次症总和，评分下降，认为症状减轻。

1.7.2 神经功能缺损程度 采用 NIHSS 评分，总分 42 分，包括意识、运动、语言、感觉等方面，评分下降，认为神经功能缺损减轻。

1.7.3 日常生活能力 采用日常生活能力量表 (ADL)^[11]，总分 100 分，评分升高，认为日常生活能力提升。

1.7.4 血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经生长因子 (NGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平 抽取入选前 1 d、治疗后 1 d 患者清晨空腹静脉血，抗凝、离心后取上清，采用双抗体夹心固相酶联免疫吸附法测定 BDNF、NGF、VEGF 水平，相应试剂盒分别购自美国 RayBio 公司 (批号 C09073)、南京建成生物科技公司 (批号 201710A20)、南京建成生物科技公司 (批号 201710A18)。

1.7.5 不良反应发生率 于治疗前后进行血常规、二便常规、肝肾功能检查，计算恶心呕吐、腹泻、上腹部疼痛、谷丙转氨酶升高、血小板减少发生率。

1.8 统计学分析 通过 SPSS17.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验，若理论频数为 1~5 需校正，若为等级分布则需采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候评分、NIHSS 评分 治疗后，2 组中医证候评分、NIHSS 评分降低 ($P<0.05$)，以观察组更明显 ($P<0.05$)，见表 1。

表 1 2 组中医证候评分、NIHSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	主症/分		次症/分		总分/分		NIHSS 评分/分	
		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	97	18.50±3.10	8.17±1.86 [#] *	12.55±2.14	5.04±0.95 [#] *	31.05±5.08	13.21±2.18 [#] *	12.25±2.01	8.17±1.80 [#] *
对照组	92	18.62±3.21	12.20±2.05 [#]	12.29±2.18	8.10±1.83 [#]	30.91±4.87	20.30±3.65 [#]	12.40±2.05	10.02±2.03 [#]

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

2.2 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表2。

表2 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数/例	基本恢复	显著进步	进步	无效	总有效
观察组	97	51(52.58)	20(20.62)	19(19.59)	7(7.22)	90(92.78)*
对照组	92	26(28.26)	25(27.17)	22(23.91)	19(20.65)	73(79.35)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 ADL评分 治疗后,2组ADL评分升高 ($P<0.05$),以观察组更明显 ($P<0.05$),见表3。

表3 2组ADL评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	ADL评分/分	
		治疗前	治疗后
观察组	97	41.52±5.38	71.55±8.13 ^{#*}
对照组	92	40.36±5.42	62.50±7.18 [#]

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

2.4 血清BDNF、NGF、VEGF水平 治疗后,2组血清BDNF、NGF、VEGF水平升高 ($P<0.05$),以观察组更明显 ($P<0.05$),见表4。

2.5 不良反应发生率 2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表5。

3 讨论

缺血性中风常见的病因有颈动脉粥样硬化斑块形成、小动脉闭塞和心源性栓塞等,其发病机制涉及血栓形成、载动脉病变堵塞穿支动脉、血管内皮氧化应激及炎症损

表4 2组血清BDNF、NGF、VEGF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	BDNF/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		NGF/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		VEGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	97	3.22±0.45	5.05±0.78 ^{#*}	101.88±16.13	131.80±19.95 ^{#*}	331.26±49.76	420.47±65.66 ^{#*}
对照组	92	3.30±0.47	4.02±0.51 [#]	99.74±15.82	122.63±17.91 [#]	333.88±52.59	385.49±61.32 [#]

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

表5 2组不良反应发生率比较(例)

组别	例数/例	恶心呕吐	腹泻	上腹部疼痛	谷丙转氨酶升高	血小板减少	不良反应发生/[例(%)]
观察组	97	1	2	0	2	1	6(6.19)
对照组	92	1	0	1	2	0	4(4.35)

伤等,高血压、2型糖尿病及高脂血症等是其常见危险因素^[12-13]。目前,临床上针对缺血性中风的常用治疗方案包括基础支持、抗血小板、调脂、清除氧自由基、降低颅内压等,虽有一定作用,但可能由于缺乏特异性、药效不足等原因而难以达到理想疗效。

传统中医认为,缺血性中风的基本病机为本虚标实,元气亏虚为本,阴虚生痰、致瘀为标,气为血之帅,血为气之母,气虚则血行无力,以致血行不畅、气滞血瘀,亦可伤于津液,湿热内生,聚湿成痰,则痰瘀胶结,日久阻于脉络,加重气滞血瘀之象;痰、瘀、湿、热痹阻脑络,加重气虚之象,清窍失养、伤于脑髓,则引发行动不利、言语蹇涩、口歪眼斜之症;现代中医认为^[14],本病以元气不足为发病的根本,痰瘀互结、痹阻脑络是发病关键,因机立法,应重用益气活血、通络化痰、开窍醒脑、养神安神之药。康益胶囊以人参为君药,补充元气,益气复脉,为元气亏虚乃至气脱的要药,意在补气固元;以丹参、三七为臣药,前者活血行气,化痰通络,凉血泻热,后者破血化痰,可活血而不耗血,止血而不生瘀;以水蛭、土元、大黄为佐药,水蛭活血化痰,以其入血走血的特性通利血脉、破血祛瘀,对瘀血阻滞、痰瘀积聚之症可见良效,土元破血活血,行气化痰,大黄祛浊泻下,活血化痰,可活血而不伤正,全方合用,共奏补气行气、活血化痰、祛瘀通络之效,并且补而不滞,活血而不耗血,可使脑窍昏蒙

之症自消,病患向愈。

神经功能缺损是缺血性中风患者的基本表现,其血清BDNF、NGF、VEGF水平均偏低,而且与神经功能缺损程度呈负相关^[15],其中BDNF主要在神经系统广泛表达,是具有神经营养作用的蛋白质,可参与中枢神经系统的发育和功能的维持;NGF属于重要的周围和中枢神经元生长发育的调节因子,有利于维持神经元的存活和基本的生物学特性,加快神经系统损伤后的修复;VEGF属于促血管内皮细胞生长因子,具有高度的特异性,可增加血管通透性,促进血管内皮细胞迁移和增殖,加快新血管形成。本研究发现,康益胶囊联合常规治疗可提高缺血性中风患者血清BDNF、NGF、VEGF水平,可能是该制剂减轻神经功能缺损、发挥脑保护作用的机制;ADL评分高于治疗前和单用常规治疗,表明它还可增强患者日常生活能力,可能是通过减轻神经功能缺损程度所致。

综上所述,在常规治疗的同时联用康益胶囊有助于减轻缺血性中风急性期患者临床症状和神经功能缺损程度,提高疗效和日常生活能力,增加血清BDNF、NGF、VEGF水平,而且安全可靠。

参考文献:

[1] 饶凯华,于晓明,赵丽群,等.急性缺血性中风中医证候与颈动脉硬化的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂

- 志, 2018, 16(5): 632-635.
- [2] 孙海欣, 王文志. 中国 60 万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(2): 83-88.
- [3] Noma K, Higashi Y. Cilostazol for treatment of cerebral infarction[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(15): 1719-1726.
- [4] 付 群, 刘尊敬, 崔 丹. 老年急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(1): 8-12.
- [5] Perera A H, Rudarakanchana N, Monzon L, et al. Cerebral embolization, silent cerebral infarction and neurocognitive decline after thoracic endovascular aortic repair[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(4): 366-378.
- [6] 龚 柳, 王 宇, 姚迎叶, 等. 基于社区的非急性期缺血性脑卒中患者健康状态和中医特征调查[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(12): 1434-1439.
- [7] 陈慧亭, 崔应麟. 康益胶囊治疗气虚血瘀型缺血性中风恢复期的临床观察[J]. 中医药通报, 2018, 17(2): 48-50.
- [8] 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. 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(8): 10-16.
- [9] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 175-180.
- [10] 蔡业峰, 贾 真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究——附 537 例缺血中风多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.
- [11] Lawton M P, Brody E M. 日常生活力量表(ADL)[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(11): 516.
- [12] Liebeskind D S, Jüttler E, Shapovalov Y, et al. Cerebral edema associated with large hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2619-2625.
- [13] Labeyrie M A, Gaugain S, Boulouis G, et al. Distal balloon angioplasty of cerebral vasospasm decreases the risk of delayed cerebral infarction [J]. *Am J Neuroradiol*, 2019, 40(8): 1342-1348.
- [14] 万海同. 论缺血性脑卒中气阴两虚致血瘀的基本病机与养阴益气活血治法的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 1-4.
- [15] Ke X J, Zhang J J. Changes in HIF-1 α , VEGF, NGF and BDNF levels in cerebrospinal fluid and their relationship with cognitive impairment in patients with cerebral infarction[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33(3): 433-437.