

活络效灵丹方剂联合银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证疗效研究



赵 乐, 陈 琳, 蒋美玲, 刘芳芳

宿州市第一人民医院 (安徽宿州 234000)

【摘要】目的 探讨活络效灵丹方剂联合银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证患者的疗效及安全性。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2019 年 8 月在宿州市第一人民医院诊治缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证患者为研究对象, 随机分为试验组和对照组。2 组患者均给予基础治疗, 同时对照组给予银杏内酯注射液, 试验组在对照组基础上给予活络效灵丹方剂, 2 组均治疗 2 周。评价 2 组的疗效和药品不良反应, 比较 2 组患者治疗前后临床评分 [美国国立卫生院神经功能缺损量表 (NIHSS) 评分、Barthel 指数 (BI)、中国脑卒中量表 (CSS) 评分、Ashworth 评分 (ASS)]、血液流变学 [血浆黏度 (η_p)、全血黏度 (η_b)、纤维蛋白原 (Fib) 和红细胞电泳时间 (EEP)]、血脂 [总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)]、炎症因子 [白细胞介素 -4 (IL-4)、白细胞介素 -1 β (IL-1 β)、白细胞介素 -8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 的水平变化。**结果** 最终纳入 194 例患者, 每组 97 例。试验组总有效率为 91.75%, 明显高于对照组的 79.38% ($P < 0.05$); 不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组患者的 NIHSS、CSS 和 ASS 评分均低于治疗前, BI 则高于治疗前 ($P < 0.05$); η_p 、 η_b 、Fib 和 EEP 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); HDL-C 水平明显高于治疗前, TC、LDL-C 和 TG 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); IL-4 水平明显高于治疗前, IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)。且试验组的上述指标均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 活络效灵丹方剂联合银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证患者能显著提高疗效, 改善临床症状评分, 纠正血液流变学异常, 降低血脂水平, 抑制炎症进展, 减轻不良反应, 具有较高的临床应用价值。

【关键词】 活络效灵丹方剂; 银杏内酯注射液; 缺血性脑卒中恢复期; 瘀血阻络证; 血液流变学

Study on the curative effect of Huoluoxiaolingdan formula combined with ginkgolide injection in treatment of blood stasis and collateral obstruction syndrome in convalescent period of cerebral infarction

ZHAO Le, CHEN Lin, JIANG Meiling, LIU Fangfang

Suzhou First People's Hospital, Suzhou 234000, Anhui Province, China

Corresponding author: CHEN Lin, Email: 15205573362@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of Huoluoxiaolingdan

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202208232

通信作者: 陈琳, 副主任医师, Email: 15205573362@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

formula combined with ginkgolide injection in the treatment of ischemic stroke patients with blood stasis blockage syndrome. **Methods** The ischemic stroke patients with blood stasis blockage syndrome who were treated in Suzhou First People's Hospital from June 2017 to August 2019 were randomly divided into test group and control group. The control group was given ginkgolide injection, and the test group was given Huoluoxiaolingdan formula additionally. Both groups were treated for 2 weeks. The efficacy and adverse drug reactions of the two groups were evaluated, and the changes of clinical scores, hemorheology, blood lipids and inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results** A total of 194 patients were included, there were 97 cases in each group. The total effective rate of test group was 91.75%, which was significantly higher than that of control group (79.38%) ($P<0.05$), and the incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, NIHSS, CSS and ASS in both groups were lower than before treatment ($P<0.05$), while BI was higher than before treatment ($P<0.05$). The levels of ηp , ηb , Fib and EEP in test group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). HDL-C level of test group was significantly higher than that of control group, TC, LDL-C and TG levels were lower than that of control group ($P<0.05$). The levels of IL-4 in test group were significantly higher than those in control group, and the levels of IL-1 β , IL-8 and TNF- α were lower than those in control group ($P<0.05$). The above indexes in the test group was significantly better than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Huoluoxiaolingdan formula combined with ginkgolide injection can significantly improve the efficacy of patients with blood stasis blockage syndrome during the recovery period of ischemic stroke, improve clinical symptom score, correct abnormal hemorheology, reduce blood lipid level, inhibit the progression of inflammation, and alleviate adverse reactions, which has high clinical application value.

【Keywords】 Huoluoxiaolingdan formula; Ginkgolide injection; Convalescence of cerebral infarction; Blood stasis obstruction collateral syndrome; Hemorheology

缺血性脑卒中是全世界危及人类生命和健康的一大疾病,研究表明,中国脑卒中患者已超过1 300万,其中缺血性脑卒中患者占70%以上,患病人数逐年递增,复发率居高不下,严重影响恢复期患者的生活自理能力^[1],因此找到合适的治疗药物迫在眉睫。银杏内酯注射液是神经内科常用的活血化瘀类药物,含有银杏内酯A、B、C和白果内酯等成分,能迅速通过血脑屏障,改善缺血性脑卒中恢复期患者的血液循环。但因成分较单一,疗效有限,且有研究报道含有银杏内酯成分的注射液存在皮肤、消化系统不良反应,与质子泵抑制药、尼莫地平、阿莫西林舒巴坦钠等药物存在配伍禁忌,限制了其临床使用^[2]。活络效灵丹方剂出自近代名医张锡纯《医学衷中参西录》,具有活血化瘀、通络止痛的功效,还能抗炎、消肿,临床上应用广泛^[3]。但是目前尚

无治疗缺血性脑卒中的相关研究报道。本研究拟探讨活络效灵丹方剂联合银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证患者的疗效及安全性,从而提高活络效灵丹方剂的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究已通过宿州市第一人民医院伦理委员会批准(批件号:20170306),纳入患者均签署知情同意书。选择2017年6月至2019年8月在宿州市第一人民医院治疗的缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证患者206例。

1.1.1 西医诊断标准

符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[4]:①局灶性神经功能缺损(单侧面部或肢体乏力、麻木,语言障碍),部分为全部神经功

能缺损；②影像学出现责任病灶或症状体征持续 24 h 以上；③排除非血管性病因；④脑 CT 或磁共振排除脑出血。

1.1.2 中医辨证诊断标准

符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]中瘀血阻络证标准：痛处固定、刺痛、拒按，夜间加重，面色黧黑，肌肤甲错，舌紫暗，舌面有瘀点或瘀斑，苔薄白，脉沉涩。

1.1.3 病例纳入标准

①符合西医诊断标准；②符合中医辨证诊断标准中瘀血阻络证；③年龄 > 18 岁；④生命体征平稳；⑤处于缺血性脑卒中恢复期，即发病 2 周至 6 个月的患者。

1.1.4 病例排除标准

①合并恶性肿瘤；②妊娠或哺乳期女性；③心、肝、肾等脏器功能障碍；④严重感染；⑤精神疾病；⑥艾滋病、肝炎等传染病；⑦对本研究药物过敏；⑧中途自行退出试验；⑨失访。

1.2 随机化和盲法

采用简单排序随机化分组方案，将纳入病例随机分为试验组和对照组。记录每一个随机数字、对应的药物编号及分组情况。采用不透光信封法实施医患双盲措施，整个研究过程盲法实施顺利，未发生紧急不良事件，研究结束后顺利揭盲。

1.3 样本量计算

选取总有效率为主要结局指标，根据相关文献^[6]和预试验结果，按照试验组有效率 92.98%，对照组有效率 78.95%，I 类错误概率取双侧 $\alpha=0.05$ ，II 类错误概率 $\beta=0.2$ ，把握度 (Power=1- β) = 0.8，采用 PASS 15 软件进行样本量计算。选择“两个独立率比较 - 差异性检验 - 样本量相等”方法，得到每组样本量分别为 93 例，假设存在 10% 的失访率情况，最终确定每组样本量分别为 103 例。

1.4 治疗方法

所有患者入院后，均给予基础治疗：营养神经：维生素 B₁₂ 注射液 0.25 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL，ivd，qd，持续 2 周；抑酸保护胃黏膜：法莫替丁注射液 20 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL，ivd，bid，持续 2 周。合并糖尿病患者给予门冬胰岛素注射液 0.3 U/kg，皮下注射，tid，持续 2 周；合并高血压患者给予苯磺酸氨氯地平片 5 mg，po，qd，持续 2 周。

对照组给予银杏内酯注射液 [成都百裕制

药股份有限公司，规格：2 mL/支（含萜类内酯 10 mg），批号：Y23056179] 10 mL，加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL，ivd，qd，持续 2 周；同时给予安慰剂 [预先将矫色剂（食用色素、焦糖色素）、矫味剂（食用添加剂、苦精）、淀粉、麦芽糊精按一定比例混合（通过前期预实验，确保其水煎液的颜色、味道与活络效灵丹方剂水煎液相同）]，由医院制剂室采用 DQ8L-13 型全自动煎药机（济南三延机械公司）水煎、浓缩至每袋 300 mL，每日 2 次，每次 1 袋，疗程 2 周。

试验组给予银杏内酯注射液（用法用量与对照组相同），同时服用活络效灵丹方剂（处方：当归、丹参、乳香、没药各 15 g），药材来自南通三越中药饮片有限公司（批号：E210315236），由医院制剂室采用全自动煎药机水煎、浓缩至每袋 300 mL，每日 2 次，每次 1 袋，疗程 2 周。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效评价

疗效评价标准^[7]：痊愈：症状和体征全部消失，美国国立卫生院神经功能缺损量表（National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS）评分减少 $\geq 90\%$ ，神志清楚，肌力恢复正常水平；显效：症状和体征显著改善，NIHSS 减少 70%~ < 90%，肌力恢复大于 2 级；有效：症状和体征有好转，NIHSS 减少 30%~ < 70%，肌力恢复到 1 级和 2 级之间；无效：症状和体征无显著改善，NIHSS 减少 < 30%。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 临床评分

①采用 NIHSS 评价神经功能缺损情况，从意识、语言、运动等 11 个方面进行评价，满分 42 分，分数越低表示神经功能恢复得越好^[7]；②采用 Barthel 指数（Barthel index, BI）评价患者日常生活能力恢复情况，从如厕、梳洗等 10 个方面进行评价，满分 100 分，分数越高表示生活能力越好^[8]；③采用中国脑卒中量表（Chinese Stroke Scale, CSS）对神经功能进行评价，满分 45 分，分数越低表示神经功能越好^[9]；④采用 Ashworth 评分（Ashworth score, ASS）评价肌张力，满分 4 分，分数越低表示肌张力功能越好^[10]。

1.5.3 血液流变学

治疗前后，采集患者空腹静脉血 5 mL，置于肝素抗凝管，采用 LB-2A PLUS 型血流变分析

仪（天津唐宇医疗器械科技公司）测量血浆黏度（ η_p ）、全血黏度（ η_b ）、纤维蛋白原（Fib）和红细胞电泳时间（EEP）。

1.5.4 血脂水平和炎症因子

治疗前后，采集患者静脉血检测总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、甘油三酯（TG）水平和白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）水平。

1.5.5 药品不良反应

观察并记录两组患者治疗过程中发生的药品不良反应，包括而不仅限于食欲不振、皮疹、腹泻、腹痛、恶心呕吐等，计算不良反应发生率。

1.6 统计方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计。采用 K-S 法

检验临床评分、血液流变学、血脂和炎症因子等计量资料的正态分布情况。若数据呈正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示，方差齐，采用 t 检验；若方差不齐，采用校正 t 检验。呈偏态分布资料用 $M(QR)$ 表示，比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。疗效评价和不良反应等计数资料用 $n(\%)$ 表示，比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析研究两组患者血液流变学、血脂及炎症指标之间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

试验过程中，试验组 2 例主动退出，4 例失访；对照组 3 例主动退出，3 例失访。故最终两组各 97 例纳入分析。2 组患者的各项基线资料比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

表1 2组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

| 指标 | 对照组 ($n=97$) | 试验组 ($n=97$) | χ^2/t | P |
|---|--------------------|--------------------|------------|-------|
| 性别(男/女) | 68/29 | 71/26 | 0.228 | 0.633 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 63.03 \pm 9.09 | 64.52 \pm 8.77 | 1.162 | 0.247 |
| 身体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 24.93 \pm 4.59 | 23.85 \pm 3.40 | 1.862 | 0.064 |
| 高血压史[$n(\%)$] | 70 (72.16) | 74 (76.29) | 0.431 | 0.511 |
| 收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg) | 173.77 \pm 14.06 | 174.63 \pm 13.03 | 0.442 | 0.659 |
| 舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg) | 104.13 \pm 11.98 | 105.11 \pm 10.72 | 0.601 | 0.549 |
| 糖尿病[$n(\%)$] | 24 (24.74) | 28 (28.87) | 0.315 | 0.575 |
| 高脂血症[$n(\%)$] | 44 (45.36) | 40 (41.24) | 0.336 | 0.562 |
| 梗死类型[$n(\%)$] | | | 0.654 | 0.884 |
| 基底节梗死 | 53 (54.64) | 56 (57.73) | | |
| 腔隙性梗死 | 34 (35.05) | 32 (32.99) | | |
| 小缺血性脑卒中 | 6 (6.19) | 4 (4.12) | | |
| 多发性梗死 | 4 (4.12) | 5 (5.15) | | |
| 房颤史[$n(\%)$] | 2 (2.06) | 3 (3.09) | 0.205 | 0.650 |
| 吸烟史[$n(\%)$] | 48 (49.48) | 44 (45.36) | 0.331 | 0.565 |
| 饮酒史[$n(\%)$] | 55 (56.70) | 58 (59.79) | 0.191 | 0.662 |

2.2 疗效比较

试验组总有效率为 91.75%，明显高于对照组的 79.38%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。具体见表 2。

2.3 治疗前后临床评分变化比较

治疗前，2 组 NIHSS、BI、CSS 和 ASS 等评分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后，

2 组 NIHSS、CSS 和 ASS 均低于治疗前（ $P < 0.05$ ），BI 则高于治疗前（ $P < 0.05$ ）；且试验组 NIHSS、CSS 和 ASS 明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），BI 明显高于对照组（ $P < 0.05$ ）。具体见表 3。

2.4 治疗前后血液流变学指标变化比较

治疗前，2 组 η_p 、 η_b 、Fib 和 EEP 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后，2 组

表2 2组疗效比较[n(%)]

Table 2. Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

| 组别 | 对照组 (n=97) | 试验组 (n=97) | χ^2 | P |
|------|---------------|---------------|----------|-------|
| 痊愈 | 25 (25.77) | 29 (29.90) | | |
| 显效 | 36 (37.11) | 41 (42.27) | | |
| 有效 | 16 (16.49) | 19 (19.59) | | |
| 无效 | 20 (20.62) | 8 (8.25) | | |
| 总有效率 | 77 (79.38) | 89 (91.75) | 6.010 | 0.014 |

η_p 、 η_b 、Fib 和 EEP 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)；且试验组各项指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 4。

2.5 治疗前后血脂水平变化比较

治疗前，2 组各项血脂指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，2 组 HDL-C 水平明显高于治疗前，TC、LDL-C 和 TG 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)；且试验组 HDL-C 水平高于对照组 ($P < 0.05$)，TC、LDL-C 和 TG 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 5。

表3 2组治疗前后临床评分变化比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3. Comparison of clinical scores before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

| 指标 | 对照组 (n=97) | 试验组 (n=97) | t | P |
|-------|---------------------------|---------------------------|-------|--------|
| NIHSS | | | | |
| 治疗前 | 21.77 ± 3.33 | 22.04 ± 3.40 | 0.56 | 0.580 |
| 治疗后 | 15.43 ± 3.43 ^a | 12.41 ± 3.30 ^a | 6.25 | <0.001 |
| BI | | | | |
| 治疗前 | 29.97 ± 5.29 | 28.96 ± 5.02 | 1.36 | 0.170 |
| 治疗后 | 43.03 ± 6.56 ^a | 52.78 ± 6.68 ^a | 10.26 | <0.001 |
| CSS | | | | |
| 治疗前 | 15.90 ± 3.22 | 15.58 ± 3.33 | 0.68 | 0.500 |
| 治疗后 | 11.38 ± 2.45 ^a | 7.65 ± 2.52 ^a | 10.45 | <0.001 |
| ASS | | | | |
| 治疗前 | 3.58 ± 0.61 | 3.68 ± 0.65 | 1.11 | 0.270 |
| 治疗后 | 2.74 ± 0.43 ^a | 2.01 ± 0.42 ^a | 11.96 | <0.001 |

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

表4 2组治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of hemorheology indexes before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 对照组 (n=97) | 试验组 (n=97) | t | P |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|--------|
| η_p (mPa · s) | | | | |
| 治疗前 | 1.93 ± 0.40 | 1.94 ± 0.39 | 0.18 | 0.860 |
| 治疗后 | 1.73 ± 0.20 ^a | 1.52 ± 0.22 ^a | 6.96 | <0.001 |
| η_b (mPa · s) | | | | |
| 治疗前 | 5.83 ± 0.44 | 5.75 ± 0.40 | 1.33 | 0.190 |
| 治疗后 | 5.16 ± 0.34 ^a | 4.48 ± 0.37 ^a | 13.33 | <0.001 |
| Fib (g/L) | | | | |
| 治疗前 | 10.83 ± 0.98 | 10.57 ± 1.02 | 1.81 | 0.070 |
| 治疗后 | 8.41 ± 0.58 ^a | 7.83 ± 0.67 ^a | 6.45 | <0.001 |
| EEP (s) | | | | |
| 治疗前 | 351.00 ± 36.20 | 358.65 ± 32.17 | 1.56 | 0.120 |
| 治疗后 | 336.32 ± 36.60 ^a | 286.75 ± 28.68 ^a | 10.50 | <0.001 |

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

表5 2组治疗前后血脂水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Table 5. Comparison of blood lipid levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 指标 | 对照组 (n=97) | 试验组 (n=97) | t | P |
|-------|--------------------------|--------------------------|-------|--------|
| TC | | | | |
| 治疗前 | 6.25 ± 1.11 | 6.20 ± 1.04 | 0.32 | 0.750 |
| 治疗后 | 5.61 ± 0.92 ^a | 5.03 ± 0.85 ^a | 4.56 | <0.001 |
| LDL-C | | | | |
| 治疗前 | 3.31 ± 0.48 | 3.34 ± 0.42 | 0.46 | 0.640 |
| 治疗后 | 2.90 ± 0.32 ^a | 2.09 ± 0.40 ^a | 15.57 | <0.001 |
| HDL-C | | | | |
| 治疗前 | 0.83 ± 0.16 | 0.81 ± 0.16 | 0.87 | 0.390 |
| 治疗后 | 1.01 ± 0.20 ^a | 1.28 ± 0.21 ^a | 9.17 | <0.001 |
| TG | | | | |
| 治疗前 | 1.49 ± 0.19 | 1.48 ± 0.20 | 0.36 | 0.720 |
| 治疗后 | 1.30 ± 0.18 ^a | 1.02 ± 0.17 ^a | 11.14 | <0.001 |

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.6 治疗前后炎症因子水平变化比较

治疗前, 2组 IL-4、IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2组 IL-4 水平明显高于治疗前, IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且试验组 IL-4 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 6。

2.7 药品不良反应比较

治疗期间, 试验组共发生药品不良反应 11 例, 发生率为 11.34%; 对照组共发生药品不良反

应 23 例, 发生率为 23.71%。两组发生率比较, 试验组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 7。

2.8 相关性分析

ηp 与 LDL-C 呈负相关 ($r = -0.204, P = 0.045$), ηb 与 HDL-C 呈正相关 ($r = 0.269, P = 0.008$), Fib 与 IL-8 呈正相关 ($r = 0.212, P = 0.037$), EEP 与 IL-4 呈负相关 ($r = -0.236, P = 0.020$), TC 与 IL-4 呈正相关 ($r = 0.203, P = 0.046$), LDL-C 与 TG 呈正相关 ($r = 0.207, P = 0.041$), HDL-C 与 IL-8 呈负相关 ($r = -0.243, P = 0.016$)。其余指标间相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表6 2组治疗前后炎症因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 6. Comparison of changes of inflammatory factors before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

| 指标 | 对照组 (n=97) | 试验组 (n=97) | t | P |
|---------------|---------------------------|---------------------------|-------|--------|
| IL-4 | | | | |
| 治疗前 | 9.87 ± 1.96 | 10.01 ± 2.15 | 0.47 | 0.640 |
| 治疗后 | 15.12 ± 2.31 ^a | 19.36 ± 2.38 ^a | 12.59 | <0.001 |
| IL-1 β | | | | |
| 治疗前 | 44.43 ± 6.45 | 43.87 ± 6.95 | 0.58 | 0.560 |
| 治疗后 | 37.51 ± 5.71 ^a | 31.36 ± 5.23 ^a | 7.82 | <0.001 |
| IL-8 | | | | |
| 治疗前 | 74.37 ± 9.92 | 73.43 ± 8.78 | 0.70 | 0.490 |
| 治疗后 | 61.79 ± 6.96 ^a | 49.98 ± 8.02 ^a | 10.95 | <0.001 |
| TNF- α | | | | |
| 治疗前 | 64.65 ± 8.11 | 64.31 ± 8.61 | 0.28 | 0.780 |
| 治疗后 | 49.56 ± 5.91 ^a | 38.22 ± 7.40 ^a | 11.79 | <0.001 |

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表7 2组药品不良反应情况比较[n(%)]

Table 7. Comparison of adverse drug reactions between the two groups [n(%)]

| 组别 | 对照组 (n=97) | 试验组 (n=97) | χ^2 | P |
|------|---------------|---------------|----------|-------|
| 食欲不振 | 6 (6.19) | 3 (3.09) | | |
| 皮疹 | 8 (8.25) | 5 (5.15) | | |
| 腹泻 | 3 (3.09) | 1 (1.03) | | |
| 腹痛 | 5 (5.15) | 2 (2.06) | | |
| 恶心呕吐 | 1 (1.03) | 0 (0.00) | | |
| 总发生率 | 23 (23.71) | 11 (11.34) | 5.135 | 0.023 |

3 讨论

缺血性脑卒中是由多种原因引起的脑部血液循环障碍，局部组织血供不足而导致的不可逆损伤，产生脑缺血、缺氧、坏死及软化，并伴随神经功能缺损症状的一种综合征，症状包括昏倒、口眼歪斜、半身瘫痪等^[11]。大动脉粥样硬化是缺血性脑卒中发生的危险因素，可导致静脉溶栓后出现神经功能恶化，危及生命^[12]。有研究分析了缺血性脑卒中患者的病因，发现高龄、男性、房颤、吸烟、身体质量指数、高血脂、基因多态性等因素与缺血性脑卒中的发生及预后密切相关^[13]。以上各种危险因素会造成颅内大动脉特别是大脑中动脉粥样硬化，大动脉内斑块脱落导致远处分支动脉闭塞，造成脑组织低灌注，引发缺血性脑卒中^[14]。

缺血性脑卒中属于中医“中风”范畴，传统上认为病因有气滞血瘀、久病内伤、劳欲过度、脉闭不通等，临床上以瘀血阻络证多见，治疗应活血化瘀、通络止痛、兼以开窍醒神^[15]。活络效灵丹方剂含有当归、丹参、乳香和没药共4味中药各15g，方中当归、丹参活血化瘀、通络止痛，亦可养血补血，乳香、没药行气活血、消肿止痛，诸药合用，既补血又行血，既化瘀又生新，血脉通则诸症皆除^[16]。其中乳香含乳香酸、乙酸辛酯等萜类和挥发油等成分，具有抗炎、保护神经、修复血管内皮作用^[17]。没药含有榄香烯、古巴烯、没药树脂、没药萜醇等成分，具有抗肿瘤、止痛、抗菌、活血等作用^[18]。当归含有当归多糖等成分，其通过抑制海马神经元细胞凋亡，促进血管再生，从而预防脑缺血再灌注损伤^[19]。丹参含有丹参酮II_A、丹酚酸B等成分，能降低缺血再灌注大鼠

的缺血性脑卒中体积，减少脑含水量，减少丙二醛、一氧化氮合酶等氧化应激指标，从而起到脑神经保护作用^[20]。本研究结果表明，试验组总有效率为91.75%，明显高于对照组的79.38%，提示活络效灵丹方剂联合银杏内酯注射液能显著提高缺血性脑卒中患者的疗效，其原因可能与活络效灵丹方剂所含的成分具有促血管再生、抑制动脉内皮细胞凋亡等作用有关^[21]。

缺血性脑卒中患者的症状改善对于其生活质量的提升非常重要，临床常用NIHSS、BI等量表进行评价^[22]。本研究结果表明，服用活络效灵丹方剂患者的NIHSS、CSS和ASS比单用银杏内酯注射液的患者显著降低，BI显著增加，提示活络效灵丹方剂能显著改善症状，从而增强患者自理能力，提高生活质量。因此，推测活络效灵丹方剂能够改善症状的原因可能与其中药成分乳香、丹参有关。有研究发现，乳香能够抑制血管内皮细胞凋亡，促进血管新生，丹参所含的丹参酮、丹酚酸等物质能降低缺血再灌注损伤，抑制氧化应激^[23]。

血液的流变学性质异常，管腔变窄，会引起体内血液循环发生障碍，导致血栓形成，堵塞血管，引发脑缺血和缺血性脑卒中。脑梗患者的全血和血浆黏度明显升高，呈现血栓前状态，极易导致血栓形成^[24]。本研究结果表明，服用活络效灵丹方剂患者的血流动力学指标 η_p 、 η_b 、Fib和EEP比单用银杏内酯注射液的患者下降明显，提示活络效灵丹方剂能显著改善血液流变学，降低血液粘度，恢复脑梗患者血供。有研究发现，丹参酮II_A能有效降低缺血再灌注大鼠脑部血液粘度，抑制脑部血栓形成，激活抗凝和纤溶系统，抑制血栓形成，促进血栓降解，从而改善血液流变学^[25]。

血脂异常与脑梗发生存在显著关联，有研究表明TC和LDL-C升高是缺血性脑卒中的独立危险因素，血脂异常可促进动脉粥样硬化斑块形成，导致血栓出现，故目前临床上对于缺血性脑卒中患者会常规给予降血脂药物治疗^[26]。本研究结果表明，服用活络效灵丹方剂患者比单用银杏内酯注射液患者的HDL-C水平明显升高，TC、LDL-C和TG水平明显降低，提示活络效灵丹方剂能明显纠正血脂异常，抑制动脉粥样硬化斑块形成，预防脑梗。这可能是当归等中药发挥了降

血脂作用, 研究表明, 当归提取物对高脂血症大鼠影响, 发现其能够降低血脂含量, 抑制胸主动脉病变和内皮细胞脱落, 抑制胶原沉积^[27]。

缺血性脑卒中会诱发中枢神经系统的炎症反应, 激活小胶质细胞分泌促炎细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 等, 造成神经元变性坏死, 同时激活核因子 κ B 蛋白通路造成血管内皮受损^[28]。本研究结果表明, 服用活络效灵丹方剂患者比单用银杏内酯注射液患者的 IL-4 水平明显升高, IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 水平明显降低, 提示活络效灵丹方剂能明显降低促炎因子含量, 提高抗炎因子水平, 从而抑制炎症进展。推测其原因可能是由于丹参所含有的丹参酮 II_A 等成分通过抑制 Toll 样受体-4/髓分化因子 88/核因子 κ B 信号通路, 减少促炎细胞因子产生, 从而发挥抗炎效应^[29]。

本研究分析了血脂、血流动力学及炎症因子的相关性, 结果表明 η p 与 LDL-C 呈负相关, 与 HDL-C 呈正相关; IL-8 与 Fib 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关; IL-4 与 EEP 呈负相关, 与 TC 呈正相关。表明高血脂患者血流变慢, 血液黏度增加; 而血黏度增加与炎症反应关系密切。有研究发现, LDL-C 能通过激活 TGF- β 等信号通路诱导炎症反应, 使得血管内皮受损, 血液呈高凝状态, 从而诱导血栓形成^[30]。

本研究也存在一些局限性, 如样本量较小, 证型较为单一, 在以后的研究中可以通过增加把握度 β 值, 扩大样本量, 收集其他证型患者, 从而使研究结果具备更好的外推性。综上所述, 活络效灵丹方剂联合银杏内酯注射液能显著提高缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证患者的疗效, 改善临床症状评分, 纠正血液流变学异常, 降低血脂水平, 抑制炎症进展, 减轻不良反应, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

- Xia Y, Liu H, Zhu R. Risk factors for stroke recurrence in young patients with first-ever ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(26): 6122–6131. DOI: [10.12998/wjcc.v11.i26.6122](https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i26.6122).
- Zhang Y, Song Q, Wang Y, et al. Neuroprotective effect of aspirin combined with ginkgolide injection on cerebral ischemic stroke rats and its effect on ERK12 signal pathway[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(6): 3193–3197. DOI: [10.1016/j.sjbs.2021.04.017](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.017).
- 郭雯, 郭建辉, 邢雅娟, 等. 活络效灵丹加味方治疗血瘀型银屑病的效果及对血液流变学和血浆内皮素的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2023, 47(2): 184–189. [Guo W, Guo JH, Xing YJ. Effect of revised Huoluo Xiaoling pill on blood stasis psoriasis and its effect on hemorheology and plasma endothelin level[J]. *Journal of Zhejiang Chinese Medicine University*, 2019, 47(2): 184–189.] DOI: [10.16466/j.issn1005-5509.2023.02.014](https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2023.02.014).
- 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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666–682. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004).
- 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002.
- 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. *上海医药*, 2023, 44(1): 48–52. [Wang RP. Sample size estimation in randomized controlled clinical trial design[J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2019, 44(1): 48–52.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1533.2023.01.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1533.2023.01.013).
- Sharma D, Aravind S, Joseph S, et al. The role of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting the severity of acute ischemic stroke and its association with the NIHSS[J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(8): 11–12. DOI: [10.59556/japi.71.0321](https://doi.org/10.59556/japi.71.0321).
- Danielis M, Bortot S, Zanotti R. Comparison between the general assessment of hospitalised patient tool and the barthel index: A retrospective study[J]. *Nurs Rep*, 2023, 13(3): 1160–1169. DOI: [10.3390/nursrep13030100](https://doi.org/10.3390/nursrep13030100).
- 蔡增印, 张莉婷. 急性脑梗死患者采取银杏二萜内酯葡胺与奥扎格雷联合治疗方案的效果及对 CSS 评分的影响[J]. *贵州医药*, 2022, 46(2): 251–252. [Cai ZY, Zhang LT. Effect of combination therapy of ginkgo diterpene lactone meglumine and ozgrel on CSS score in patients with acute cerebral infarction[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2022, 46(2): 251–252.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-744X.2022.02.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-744X.2022.02.048).
- Vidmar T, Goljar KN, Puh U. Reliability of the modified ashworth scale after stroke for 13 muscle groups[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023, 104(10): 1606–1611. DOI: [10.1016/j.apmr.2023.04.008](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.04.008).
- Y MR, Murthy JM, Y SR, et al. First-ever ischemic stroke

- in Covid-19: how is it different? – a stroke registry-based study from South India[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2023, 32(4): 190–201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37723911/>.
- 12 Li J, Jiang W, Cai Y, et al. Astrocytic endothelin-1 overexpression impairs learning and memory ability in ischemic stroke via altered hippocampal neurogenesis and lipid metabolism[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(3): 650–656. DOI: [10.4103/1673-5374.380906](https://doi.org/10.4103/1673-5374.380906).
- 13 Li Y, Li M, Feng S, et al. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(3): 611–618. DOI: [10.4103/1673-5374.380870](https://doi.org/10.4103/1673-5374.380870).
- 14 Xie X, Wang L, Dong S, et al. Immune regulation of the gut-brain axis and lung-brain axis involved in ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(3): 519–528. DOI: [10.4103/1673-5374.380869](https://doi.org/10.4103/1673-5374.380869).
- 15 王巍, 高会文, 霍琰梅, 等. 早期精准化运动康复对急性缺血性脑卒中偏瘫患者血清细胞因子及步行能力的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(10): 1275–1280. [Wang W, Gao HW, Huo YM, et al. Effect of early precision exercise rehabilitation on the levels of serum cytokine and walking ability in patients with hemiplegia after acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2023, 26(10): 1275–1280.] DOI: [10.12083/SYSJ.230911](https://doi.org/10.12083/SYSJ.230911).
- 16 张奇先, 丁爽, 吴前. 活络效灵丹对大鼠膝关节炎的修复作用及机制[J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(3): 319–322. [Zhang QX, Ding S, Wu Q. Repair effect and mechanism of Huo-Luo-Xiao-Ling Dan on knee osteoarthritis in rats[J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2022, 28(3): 319–322.] DOI: [10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.03.020](https://doi.org/10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.03.020).
- 17 李沿鑫, 王爱国, 陆贲琪, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨活络效灵丹治疗骨关节炎的作用机制[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(4): 708–718. [Li YX, Wang AG, Lu BQ, et al. Mechanism of Huoluoxiaoling Pills in treatment of osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Drugs & Clinic*, 2022, 37(4): 708–718.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.006](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.006).
- 18 李志明, 姜家旺, 周瑞生, 等. 加味活络效灵丹促进空腔脏器肿瘤排出体外的理论与机制探讨[J]. *江西中医药大学学报*, 2022, 34(1): 6–10. [Li ZM, Jiang JW, Zhou RS, et al. Study on the theory and mechanism of Jiawei Huoluoxiaolingdan in promoting tumor excretion of cavity organs[J]. *Journal of Jiangxi University of Chinese Medicine*, 2022, 34(1): 6–10.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/jxzyxyxb202201003>.
- 19 朱千三. 活络效灵丹加味颗粒剂治疗精索静脉曲张疼痛的效果观察及对负性情绪的调节作用[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(6): 1090–1092. [Zhu QS. Effect of Huoluoxiaolingdan Jiawei Granules in the treatment of varicocele pain and its regulating effect on negative emotions[J]. *Chinese Science and Technology of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 29(6): 1090–1092.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-TJYY202206064.htm>.
- 20 郭建辉, 郭雯, 邢雅娟, 等. 活络效灵丹加味方治疗血瘀型银屑病临床研究[J]. *陕西中医*, 2022, 43(11): 1544–1546, 1550. [Guo JH, Guo W, Xing YJ, et al. Clinical study on Huoluoxiao-Lingdan Jiawei prescription in the treatment of blood stasis psoriasis[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 43(11): 1544–1546, 1550.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-7369.2022.11.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-7369.2022.11.012).
- 21 欧阳云, 刘正立, 徐春龙, 等. 活络效灵丹通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路降低青光眼视神经损伤的研究[J]. *河北中医*, 2020, 42(5): 737–744. [Ouyang Y, Liu ZL, Xu CL. Effect of Huoluoxiaolingdan on reducing optic nerve injury in glaucoma rabbits by activating phosphatidyli-nositol 3- kinase / protein kinase signaling pathway[J]. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 42(5): 737–744.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2619.2020.05.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2020.05.021).
- 22 Yu X, Liu X, Mi X, et al. Jionoside A1 alleviates ischemic stroke ischemia/reperfusion injury by promoting Nix-mediated mitophagy[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(8): 237–245. DOI: [10.14715/cmb/2023.69.8.37](https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.8.37).
- 23 郭鹤, 郑一, 于嘉祥, 等. 基于网络药理学探讨活络效灵丹治疗冠心病的作用机制[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(10): 143–149. [Guo H, Zheng Y, Yu JX, et al. Study on mechanism of huoluoxiaolingdan treating coronary heart disease based on network pharmacology[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 48(10): 143–149.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2021.10.039](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2021.10.039).
- 24 Malikova H, Kremenova K, Lukavsky J, et al. Early and late infarct growth rate in ischemic stroke patients after successful endovascular treatment in early time window: correlation of imaging and clinical factors with clinical

- outcome[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(9): 5770–5782. DOI: [10.21037/qims-23-153](https://doi.org/10.21037/qims-23-153).
- 25 Han S, Yu X, Wang R, et al. Tanshinone II_A inhibits cell viability and promotes PUMA-mediated apoptosis of oral squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2023, 14(13): 2481–2490. DOI: [10.7150/jca.84537](https://doi.org/10.7150/jca.84537).
- 26 Urabe F, Iwatani K, Hashimoto M, et al. Presurgical immune-oncology/tyrosine kinase inhibitor combination therapy for renal cell carcinoma with a vena cava tumor thrombus: a single-institution case series[J]. *Transl Androl Urol*, 2023, 12(8): 1321–1325. DOI: [10.21037/tau-23-203](https://doi.org/10.21037/tau-23-203).
- 27 Zhu Y, Shan X, Zhou J, et al. Complete genome sequence of *Pythium oligandrum*, isolated from rhizosphere soils of Chinese *Angelica sinensis*[J]. *Mol Plant Microbe Interact*, 2022, 35(12): 1127–1130. DOI: [10.1094/MPMI-04-22-0091-A](https://doi.org/10.1094/MPMI-04-22-0091-A).
- 28 Menghan LI, Yan Y, Shizhe D, et al. Contralateral needling at the foot of unaffected side combining with rehabilitation treatment for motor dysfunction of hand after ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled pilot trial[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(5): 1034–1039. DOI: [10.19852/j.cnki.jtem.2023.05.007](https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtem.2023.05.007).
- 29 徐勤, 王朝华, 游三丽, 等. 丹参酮 II_A 减轻氧糖剥夺诱导心肌细胞损伤的机制 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2023, 48(3): 369–375. [Xu Q, Wang ZH, You SL, et al. Mechanism for effect of tanshinone II_A on alleviating cardiomyocyte injury induced by oxygen glucose deprivation[J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2023, 48(3): 369–375.] DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220173](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220173).
- 30 袁蕾, 苗芳元, 张梦琳, 等. 血清 PUFA 水平与脑梗死患者总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 及 HDL-C 水平及预后的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(7): 685–689. [Yuan L, Miao FY, Zhang ML. Relationship between serum PUFA level and total cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C levels and prognosis of patients with cerebral infarction[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2023, 22(7): 685–689.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2023.07.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2023.07.004).

收稿日期: 2022 年 08 月 25 日 修回日期: 2023 年 10 月 08 日
本文编辑: 洗静怡 钟巧妮