

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.016

## 通天口服液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效分析及机制研究

秦磊,王念<sup>△</sup>,吴年宝,朱正凯,李方,吴亚同,王妍萍  
(江苏省泰州市中医院 225300)

**[摘要]** **目的** 分析通天口服液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效,并探讨其治疗机制和安全性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月该院脑病科收治的急性脑梗死患者 80 例。随机分为治疗组和对照组,每组 40 例。对照组使用基础治疗(给予常规剂量阿司匹林、氯吡格雷及阿托伐他汀)和阿加曲班注射液治疗,治疗组在对照组治疗方案基础上加用通天口服液。观察两组疗效和安全性。**结果** 观察组患者全血高切、低切黏度,红细胞比容,经颅多普勒-大脑中动脉阻力指数,美国国立卫生研究院卒中量表评分均明显低于对照组,BI 生活指数评分明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 使用通天口服液联合阿加曲班治疗急性期脑梗死可降低血液黏度,改善脑血流量,降低血管阻力,明显提升临床疗效,不良反应少,具有很高的临床使用价值。

**[关键词]** 通天口服液;阿加曲班;急性脑梗死

**[中图分类号]** R743.32

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4039-04

### Effects analysis and mechanism of Tongtian oral liquid combined with argatroban in treating acute cerebral infarction

QIN Lei, WANG Nian<sup>△</sup>, WU Nianbao, ZHU Zhengkai, LI Fang, WU Yatong, WAN Yanping  
(Taizhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou, Jiangsu 225300, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the efficacy of Tongtian oral liquid combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction, and to explore its treatment mechanism and safety. **Methods** Eighty patients with acute cerebral infarction admitted and treated in the encephalology department of this hospital from January 2020 to December 2021 were selected and randomly divided into the control group and treatment group, 40 cases in each group. The control group was treated with the basic treatment (conventional dose of aspirin, clopidogrel and atorvastatin) and argatroban injection. The treatment group was added with Tongtian oral liquid on the basis of the control group. The therapeutic efficacy and safety of the two groups were observed. **Results** The whole blood high shear and low shear viscosity, hematocrit, middle cerebral artery resistance index (RI) and neurological deficit score in the observation group were significantly lower than those in the control group, the BI life index score was significantly higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the occurrence rate of adverse reactions had no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Tongtian oral liquid combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction could reduce the blood viscosity, improve the cerebral blood flow, reduce the vascular resistance, and significantly improve the clinical efficacy with few side effects and high clinical use value.

**[Key words]** Tongtian oral liquid; Argatroban; acute cerebral infarction

随着人们生活水平的提高,高血压、高血脂、高血糖者越来越多,而多数人对生活习惯不予重视,不能做到定时体检。因此,中风发病率越来越高,由于中风致残率较高<sup>[1]</sup>,严重威胁着老年人的身体健康<sup>[2]</sup>,尤其是缺血性中风占据了多数,有研究提示,缺血性中风占中风的 86%<sup>[3]</sup>。缺血部位血管通常会呈现痉

挛或闭塞状态,导致脑血流量减少,治疗的重点是尽可能改善这个状态。本研究对 40 例急性缺血性中风瘀血阻络挟风证患者采用通天口服液联合阿加曲班治疗取得了较好的疗效,现报道如下。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月本院脑病科收治的急性脑梗死患者 80 例。诊断标准:中医诊断符合国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病症诊断疗效标准》中的诊断标准<sup>[4]</sup>,同时符合瘀血阻络挟风证,即头晕目眩,舌质暗淡,舌苔薄白或白腻,脉弦或弦涩;西医诊断符合《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》<sup>[5]</sup>中脑梗死的诊断标准,且影像学检查符合大脑中动脉(MCA)供血区梗死。纳入标准:(1)首次发病;(2)发病时间 48 h 内;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 4~16 分。排除标准:(1)短暂性大脑缺血发作;(2)心房颤动引起的急性脑栓塞;(3)急性期溶栓者;(4)梗死后再次出血;(5)合并严重意识障碍或心、肺、肾功能衰竭;(6)合并精神障碍不能配合者。按入院先后次序采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 40 例。治疗组患者中男 23 例,女 17 例;年龄 50~81 岁,平均(66.25±9.31)岁;发病时间 6~46 h,平均(25.90±12.15)h;NIHSS 评分 4~16 分,平均(9.05±2.85)分。对照组患者中男 21 例,女 19 例;年龄 48~80 岁,平均(63.98±9.82)岁;发病时间 4~44 h,平均(24.6±12.24)h;NIHSS 评分 4~14 分,平均(8.85±2.71)分。两组患者性别、年龄、发病时间、NIHSS 评分等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

#### 1.2.1.1 对照组

采用常规治疗方法。以《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》提出的指导原则作为基本治疗原则:(1)48 h 内急性脑梗死患者给予口服拜阿司匹林(100 mg,每天 1 次)、氯吡格雷(75 mg,每天 1 次)和阿托伐他汀(40 mg,每天 1 次);(2)阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字 H20050918)给药方式为先给予 30 mg 微泵泵入维持 12 h,每天 2 次,共 4 次,然后给予 10 mg 微泵泵入维持 3 h,每天 2 次,共 5 d;(3)14 d 内不给予活血化瘀中成药及中药,不给予针刺头部;(4)合理调控血压、血糖及对症支持治疗。

#### 1.2.1.2 治疗组

在常规治疗基础上配合口服通天口服液(太极集团重庆涪陵制药厂有限公司,国药准字 Z10980058),

每次 20 mL,每天 3 次。

### 1.2.1.3 疗程

两组患者均治疗 2 周,治疗期间嘱患者避免风寒,保持情绪舒畅,饮食清淡。

### 1.2.2 疗效判定标准

治疗第 14 天判定疗效:(1)基本痊愈为 NIHSS 评分减少 90%~100%;(2)明显改善为 NIHSS 评分减少 45%~<90%;(3)改善为 NIHSS 评分减少 18%~<45%;(4)基本无改变为 NIHSS 评分减少或增加小于 18%;(5)症状恶化为 NIHSS 评分增加大于或等于 18%;(6)患者死亡。总有效率=(基本痊愈例数+明显改善例数)/总例数×100%。

### 1.2.3 观察指标

治疗前及治疗第 14 天观察两组患者以下指标:(1)血液流变学,主要监测全血高切、低切黏度、血细胞压积等。(2)经颅多普勒(TCD)-MCA 阻力指数,主要观察梗死侧 MCA 血管阻力指数。(3)NIHSS 评分,分值越低表示神经功能越好。(4)BI 生活指数评分,从进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、小便,如厕、床椅移动、平地行走、上下楼梯等方面进行观察,分值越高表示日常生活能力越好。(5)不良反应,包括恶心、头晕头痛、腹胀、皮疹等。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,计数资料以率表示,采用配对  $t$  检验、秩和检验、 $\chi^2$  检验等。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血液流变学

两组患者治疗后血液流变学各项指标均较治疗前明显下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组患者治疗后血液流变学各项指标均较对照组下降明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 NIHSS、BI 生活指数评分和 TCD-MCA 阻力指数

两组患者治疗后 NIHSS 评分、TCD-MCA 阻力指数均较治疗前明显下降,BI 生活指数评分均较治疗前明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组患者治疗后 NIHSS、BI 生活指数评分, TCD-MCA 阻力指数均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	高切黏度(mPa·s)		低切黏度(mPa·s)		血细胞压积(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40	5.57±0.35	4.21±0.28 <sup>ab</sup>	8.69±0.56	7.40±0.31 <sup>ab</sup>	44.31±2.40	34.72±1.67 <sup>ab</sup>
对照组	40	5.47±0.38	4.77±0.33 <sup>a</sup>	8.71±0.51	7.85±0.23 <sup>a</sup>	43.19±2.08	37.63±1.19 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS、BI 生活指数评分和 TCD-MCA 阻力指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NIHSS 评分(分)		BI 生活指数评分(分)		TCD-MCA 阻力指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40	9.05±2.85	2.48±1.39 <sup>ab</sup>	29.87±15.83	83.62±11.43 <sup>ab</sup>	0.80±0.08	0.58±0.06 <sup>ab</sup>
对照组	40	8.85±2.71	3.53±1.75 <sup>a</sup>	31.62±12.57	71.50±15.45 <sup>a</sup>	0.79±0.06	0.63±0.05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; <sup>b</sup>: $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

### 2.3 临床疗效

治疗组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较

组别	n	痊愈 (n)	明显改善 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
治疗组	40	3	37	0	100.0 <sup>a</sup>
对照组	40	2	34	4	90.0

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.4 安全性

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心	头晕	腹胀	皮疹	合计
治疗组	40	1(2.5)	0	1(2.5)	1(2.5)	3(7.5)
对照组	40	0	1(2.5)	0	1(2.5)	2(5.0)

## 3 讨论

脑梗死最常见的病因是动脉粥样硬化, 其次为高血压、糖尿病、高血脂、心脏疾患等, 其他少见病因包括动脉炎等, 这些病因引起脑部血液供应出现障碍, 供血障碍区的脑组织出现缺血缺氧<sup>[6]</sup>, 从而引起一系列症状, 与中医学上缺血性中风症状类似, 随着药物组方和剂型的深入研究, 传统中药治疗中风的作用日益凸显, 开发研究不良反应小、疗效高、质量可靠、使用方便的中成药切实可行。

阿加曲班注射液是近年来研发的新型抗凝药物, 直接与凝血酶因子 II a 高度选择性结合, 同时灭活与纤维蛋白结合和游离状态的凝血酶, 拮抗全身血液的高凝状态, 充分发挥抗凝作用<sup>[7]</sup>。也有研究提示, 阿加曲班可抑制凝血酶受体介导的炎症及粥样硬化过程, 抑制炎症反应, 修复血管内皮损伤<sup>[8]</sup>, 且阿加曲班不会引起血小板计数的明显变化及影响血小板功能, 不会增加出血的风险<sup>[9]</sup>。

通天口服液是源于宋代《太平惠民和济局方》中的“川芎茶调散”, 取其祛风活血药物加减而来, 川芎茶调散原方主治“治丈夫妇人诸风上攻, 头目昏重, 偏正头疼, 鼻塞声重, 伤风壮热, 肢体烦疼, 肌肉蠕动, 膈热痰盛, 妇人血风攻症, 太阳穴疼。但是感风气, 悉皆治之”。中风的发病基础以风、痰、火、瘀为主, 急性期主张熄风化痰通络<sup>[10]</sup>。

通天口服液以川芎、赤芍、天麻、羌活、白芷、细辛、菊花、薄荷、防风、茶叶、甘草为主要成分。以川芎、赤芍为君药, 川芎性温, 可活血, 又能行气, 乃血中气药, 可使“血活而风散”, 《神农本草经》中记载川芎“主中风入脑, 头痛”<sup>[11]</sup>, 赤芍性寒, 可活血化瘀, 又能制风药之热, 《神农本草经疏》中记载赤芍“行血破瘀, 散血块”<sup>[12]</sup>, 两药相配能起到活血化瘀通络之效, 现代药理学研究表明, 川芎、赤芍具有抗血小板聚集、抗血栓等作用<sup>[13]</sup>, 因此, 作为君药以发挥主要治疗作用; 以天麻、菊花为臣药, 天麻入肝经, “诸风掉眩, 皆属于肝”, 《本草纲目》称其为“定风草, 乃治风之神药”, 菊花乃“侯氏黑散”之君药, 《药性本草》中记载菊花“治头目风热, 风眩倒地, 脑骨疼痛, 身上一切游风, 令消散, 利血脉”, 两药配合可驱内外之风; 以薄荷、防风、羌活、细辛、白芷为佐药, 薄荷清头目、散风热, 防风祛风胜湿, 羌活、细辛、白芷可引药上行, 以协助君药、臣药直达病所; 以茶叶、甘草为使药, 茶叶性凉, 可清头目, 制诸风药之温, 甘草和中可调和诸药; 以上诸药合用可使本方达到活血行气、祛风通络之功效。现代药理学研究表明, 通天口服液中含有月桂烯、腺嘌呤、天麻素、水苏碱、琥珀酸和棕榈酸等物质, 可起到抗凝、抗氧化、增加脑血流量及降低血管阻力等效果<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示, 两组患者治疗后全血高切、低切黏度、血细胞比容、TCD-MCA 阻力指数、NIHSS 评分均明显降低, BI 生活指数均明显升高, 且治疗组患者改善更明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 同时治疗组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而两组患者不良反应发生率类似, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究所选择的病例主要以动脉硬化引起的急性脑梗死为主, 两组药物均可改善患者症状, 但在常规西药治疗基础上配合通天口服液治疗能更明显地改善患者血液黏度, 降低血管阻力, 能更好地促进患者神经功能的恢复, 提高患者日常生活能力, 体现了通天口服液作为中成药在治疗急性脑梗死中的作用, 值得临床推广应用。

### 参考文献

[1] 《中国脑卒中防治报告 2019》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.  
 [2] SONG T J, CHANG Y, CHUN M Y, et al.

- High dietary glycemic load is associated with poor functional outcome in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2):165-173.
- [3] 马铁柱, 万琪. 脑梗死患者血浆炎症因子、纤溶活性的变化及对神经功能的影响[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(13):1875-1876.
- [4] 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. 4.
- [5] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):258-273.
- [6] 赵元彬, 王仕权, 黄廷荣. 探讨通天口服液联合依达拉奉治疗进展性脑梗塞的临床疗效分析[J]. *世界最新医学信息文摘*. 2017, 17(49):14-15.
- [7] 吴年宝. 阿加曲班联合双抗治疗 72 h 内脑梗死的疗效观察及安全性评估[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(5):406-409.
- [8] VANGILDER R L, DAVIDOV D M, STINEHART K R, et al. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(4):547-553.
- [9] WADA T, YASUNAGA H, HORIGUCHI H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: observational nationwide study in Japan [J]. *Stroke*, 2016, 47(2):471-476.
- [10] 周盈, 黄迟, 赵杨. 中风急救合剂治疗缺血性中风急性期的理论探析[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(1):106-108.
- [11] 付国静, 申伟, 梁晓. 张允岭治疗头痛常用药对经验[J]. *环球中医药*, 2020, 13(9):1551-1554.
- [12] 颜一品, 朱章志. 《四圣心源》桂芍配伍之思辨[J]. *环球中医药*, 2022, 15(2):258-260.
- [13] 张颖, 王瑛, 邱晓莉. 通天口服液治疗脑梗死恢复期 330 例临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2014, 23(16):66-67.
- [14] 邱日汉, 张保红. 通天口服液治疗偏头痛的临床效果及对血流动力学和血管内皮功能的影响[J]. *西南医科大学学报*, 2017, 40(1):67-69.
- [15] 麦茂华, 王剑威. 通天口服液治疗椎基底动脉供血不足 35 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2004, 33(6):828-829.

(收稿日期:2022-08-09 修回日期:2022-10-08)

(上接第 4038 页)

- Turkish older patients in the community pharmacy setting[J]. *Acta Clin Belg*, 2022, 77(2):273-279.
- [8] 李雪峰, 杨华, 王全懂, 等. 《中国老年人潜在不适当用药判断标准》评估老年住院患者潜在不良用药现状及筛查条件[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(17):64-67.
- [9] 李燕华, 李翠红, 丁莉, 等. 基于 2019 年版 Beers 标准评价老年住院患者潜在不适当用药的价值[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(8):567-571.
- [10] TARGOWNIK L E, FISHER D A, SAINI S D. AGA clinical practice update on De-prescribing of proton pump inhibitors: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(4):1334-1342.
- [11] HUANG Y, ZHANG L, HUANG X, et al. Potentially inappropriate medications in Chinese community-dwelling older adults[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(2):598-603.
- [12] CAINZOS-ACHIRICA M, PATEL K V, NASIR K. The evolving landscape of cardiovascular disease prevention [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2021, 17(4):1-7.
- [13] MURPHY E, CURNEEN J M G, MCEVOY J W. Aspirin in the modern era of cardiovascular disease prevention [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2021, 17(4):36-47.
- [14] CALDERONE D, GRECO A, INGALA S, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary cardiovascular risk prevention in younger and older age: an updated systematic review and meta-analysis of 173,810 subjects from 21 randomized studies [J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(3):445-455.
- [15] NEMOTO Y, SATO S, KITABATAKE Y, et al. Bidirectional relationship between insomnia and frailty in older adults: a 2-year longitudinal study [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2021, 97:104519.
- [16] GALLIONE C, MASTROIANNI G, SUARDI B. Sleep disorders and frailty status in older people: a narrative review [J]. *Prof Infirm*, 2019, 72(1):13-24.
- [17] 李雁鹏, 赵正卿, 王雯雯, 等. 慢性失眠临床诊断与药物治疗研究现状[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(5):487-490.

(收稿日期:2022-02-22 修回日期:2022-06-10)