

早期合用通天口服液治疗对伴吞咽障碍大动脉粥样硬化性脑梗死的影响

苏晓翼¹, 谢海容¹, 张作文^{2*}

¹重庆市江津区龙华镇中心卫生院, 重庆

²重庆大学附属江津医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2022年10月28日; 录用日期: 2022年11月23日; 发布日期: 2022年12月5日

摘要

目的: 本研究探索早期(24小时内)经胃管给予强化药物合用通天口服液治疗对伴吞咽障碍的大动脉粥样硬化性急性脑梗死患者的影响。方法: 选择2020年1月至2021年12月于神经内科确诊且住院治疗的合并吞咽障碍的大动脉粥样硬化性急性脑梗死患者72例, 随机区组法1:1分为研究组和对照组。对照组于第一天起经胃管给予强化药物治疗, 研究组在此基础上加用通天口服液治疗。比较两组患者发病90天的NIHSS评分以及治疗前后NIHSS差值, 90天吞咽功能分级, 吸入性肺炎发生率等。结果: 治疗前两组NIHSS评分、吞咽功能分级无统计学差异($P > 0.05$)。治疗90天后, 研究组NIHSS评分显著低于对照组($P < 0.05$), 研究组治疗前后NIHSS差值显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗90天后, 两组吞咽功能分级有显著性差异($P < 0.05$), 研究组分级明显低于对照组。90天内研究组吸入性肺炎发生率显著低于对照组($P = 0.031$)。结论: 通天口服液能够改善伴吞咽障碍的大动脉粥样硬化性脑梗死神经功能缺损及吞咽功能分级, 降低吸入性肺炎发生率。

关键词

脑梗死, 吞咽障碍, 大动脉粥样硬化, 通天口服液, 强化药物治疗

Effect of Early Combined Treatment of Tongtian Oral Liquid on Atherosclerotic Cerebral Infarction of Large Artery with Dysphagia

Xiaoyi Su¹, Hairong Xie¹, Zuowen Zhang^{2*}

¹Health Center of Longhua Town of Jiangjin District, Chongqing

*通讯作者。

²Department of Neurology, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing

Received: Oct. 28th, 2022; accepted: Nov. 23rd, 2022; published: Dec. 5th, 2022

Abstract

Objective: This study investigated the effect of early (within 24 h) administration of intensive drugs via gastric tube combined with Tongtian oral liquid on patients with large atherosclerotic acute cerebral infarction with dysphagia. **Methods:** A total of 72 patients with atherosclerotic acute cerebral infarction complicated with dysphagia, who were diagnosed and hospitalized in the Department of Neurology from January 2020 to December 2021, were divided into study group and control group by 1:1 used randomized block design. The control group was given intensive drug therapy through gastric tube from the first day, and the study group was additionally treated with Tongtian oral liquid. The NIHSS score at 90 days after onset, the difference of NIHSS before and after treatment, the swallowing function grading at 90 days, and the incidence of aspiration pneumonia were evaluated between the two groups. **Results:** There was no significant difference in NIHSS score and swallowing function grade between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After 90 days of treatment, the NIHSS score in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the difference of NIHSS before and after treatment in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 90 days of treatment, there were significant differences in swallowing function grades between the two groups ($P < 0.05$), and the classification of the study group was significantly lower than that of the control group. The incidence of aspiration pneumonia in the study group was significantly lower than that in the control group within 90 days ($P = 0.031$). **Conclusions:** Tongtian oral liquid can improve the neurological deficit and swallowing function grade of large atherosclerotic cerebral infarction with dysphagia, and reduce the incidence of aspiration pneumonia.

Keywords

Cerebral Infarction, Dysphagia, Large Atherosclerotic, Tongtian Oral Liquid, Intensive Drug Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑血管病是全球第二位死因,是我国居民的第一位死因[1]。缺血性卒中占卒中的60%~80%。中国的数据显示[2],大动脉粥样硬化性卒中约占所有缺血性卒中的45%。鉴于缺血性卒中的危害以及现代医学治疗手段存在的不足,中西医结合防治急性缺血性卒中逐渐受到重视,具有抗血小板功效的中药越来越受到关注。通天口服液是临床用于治疗脑梗死的中成药,具有活血化瘀的功效[3]。我们早期合用通天口服液治疗伴吞咽障碍的大动脉粥样硬化性脑梗死,取得满意的效果,现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2020年1月至2021年12月于重庆大学附属江津医院神经内科确诊且住院治疗的合并吞咽障碍

的病因分型(TOAST 分型)为大动脉粥样硬化的急性脑梗死患者 72 例,按照随机区组法,1:1 分为两组,研究组 36 例,对照组 36 例。纳入标准:年龄 > 18 岁;急性脑梗死(起病 24 小时内);NIHSS \leq 20;经 CTA/MRA 证实责任血管为大动脉,且狭窄 \geq 50%,大动脉包括:主动脉弓、颈总动脉、颈内动脉、大脑中动脉 M1 段、椎动脉、基底动脉等;吞咽功能异常(洼田饮水试验 3 级或伴有意识障碍);LDL-C 在 70 mg/dl~160 mg/dl 之间。排除标准:发病后已接受静脉溶栓或/和取栓治疗;心源性卒中及其他病因卒中;预期寿命 < 1 年者;不能耐受他汀类药物治疗者;不能耐受抗血小板治疗者;血肌酐 > 2.0 mg/dl 或终末期肾病;严重肝功能异常(AST/ALT > 3 倍正常上限);近 3 月发生卒中者;置胃管禁忌者;发病后使用具有活血作用的中成药如丹红、血栓通、血塞通、丹参、川芎嗪等;女性妊娠期等。两组患者的基线资料:年龄、性别、合并脑血管病危险因素(高血压病、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒)等方面无统计学差异。见表 1。研究方案经医院伦理委员会通过,所有入组患者均获得知情同意。

Table 1. Characteristics of the patients at baseline
表 1. 入组患者基线特征

基本情况	研究组(N = 36)	对照组(N = 36)
年龄	68.75 \pm 7.58	68.14 \pm 8.16 [#]
性别(男%)	21 (58.33)	24 (66.67) [#]
高血压病(%)	23 (61.90)	21 (58.33) [#]
糖尿病(%)	14 (38.89)	16 (44.44) [#]
冠心病(%)	11 (30.56)	9 (25.00) [#]
吸烟(%)	14 (38.89)	15 (41.67) [#]
饮酒(%)	15 (41.67)	17 (47.22) [#]

[#]两组间比较, $P > 0.05$ 。

2.2. 方法

2.2.1. 治疗方法

洼田饮水试验由经过培训的康复技师完成。具体分级如下:患者在不呛咳的情况下喝 30 ml 温水,根据喉头运动测定口咽含水至吞咽完的时间,测试 2 次,取最短时间。1 级:5 秒钟内一次性顺利咽下,无呛咳;2 级:5~10 秒钟内无呛咳分 2 次以上咽下;3 级:有呛咳,能一次性咽下;4 级:有呛咳,2 次以上咽下;5 级:频繁呛咳难以全部咽下。分级 \geq 3 级为异常。

药物干预方法:两组患者均自第一天起安置胃管,自发病前 24 小时内经胃管服用药物(阿托伐他汀 40 mg,30 天后改为 20 mg;阿司匹林首剂 300 mg,次日起 100 mg 或阿司匹林首剂 300 mg,次日起 100 mg + 氯吡格雷首剂 300 mg,次日起 75 mg,根据是否合并颅内动脉重度狭窄选择双抗/单抗,双联抗血小板治疗为 90 天),静脉输液给予丁苯酞注射液 100 ml 每日 2 次;并且根据病情需要,积极控制血糖,管理好血压等。研究组在此基础上经胃管加用通天口服液(10 ml/支,国药准字 Z10980058)每次 2 支,每日 3 次,连用 10~14 天。

2.2.2. 评定指标

主要功效指标:发病 90 天的神经功能改善程度(美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分以及 NIHSS 下降程度);90 天吞咽障碍改善情况(洼田饮水分级)以及吸入性肺炎发生率。主要安全指标:主要出血事件发生率、发病 90 天不良事件/严重不良事件等。

2.3. 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验; 计数资料采用例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

72 例患者均完成了 90 天的随访。主要功效指标方面: 治疗前两组 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 NIHSS 评分均降低, 且与对照组比较, 研究组 NIHSS 评分更低, 差异有统计学意义 ($P = 0.046$)。两组治疗前后 NIHSS 评分的差值比较, 研究组更大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。治疗前两组吞咽功能分级差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3; 治疗 90 天后, 两组间吞咽功能分级差异有统计学意义 ($P = 0.049$), 研究组吞咽功能分级更低, 见表 4。90 天内研究组和对照组分别有 5 例和 13 例出现吸入性肺炎, 研究组吸入性肺炎发生率更低, 两组间差异有统计学意义 ($P = 0.031$), 见表 5。安全性指标方面, 两组均未发生严重不良事件, 研究组发生 1 例鼻腔出血, 对照组无出血事件, 两组无统计学差异。

Table 2. Comparison of baseline, 90-day NIHSS score and difference of NIHSS before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组基线、治疗 90 天 NIHSS 评分及每组治疗前后 NIHSS 差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(N = 36)	对照组(N = 36)	t	P
基线 NIHSS	12.42 ± 4.19	11.69 ± 3.89	0.758	0.451
90 天 NIHSS	5.69 ± 3.00	7.14 ± 3.04	2.027	0.046
90 天 NIHSS 差值	6.72 ± 2.41	4.56 ± 2.08	4.087	0.000

Table 3. Baseline grade of swallowing function in the two groups

表 3. 两组基线吞咽功能分级情况

基线吞咽分级	研究组例数	对照组例数	χ^2	P
1	0	0		
2	0	0		
3	2	4	1.112	0.266
4	18	20		
5	16	12		

Table 4. Grade of swallowing function of the two groups at 90 days after treatment

表 4. 两组治疗 90 天吞咽功能分级情况

90 天吞咽分级	研究组例数	对照组例数	χ^2	P
1	6	4		
2	19	12		
3	8	14	1.966	0.049
4	3	5		
5	0	1		

Table 5. Comparison of incidence of aspiration pneumonia between the two groups
表 5. 两组吸入性肺炎发生率比较

组别	例数	吸入性肺炎	吸入性肺炎发生率%
研究组	36	5	13.89
对照组	36	13	36.11
χ^2			2.162
<i>P</i>			0.031

4. 讨论

大动脉粥样硬化性脑梗死往往与动脉硬化性狭窄、原位血栓形成以及斑块破裂、低灌注等因素有关。其治疗方面除了早期的静脉溶栓、机械取栓等治疗外，二级预防治疗主要依靠抗血小板聚集和他汀类药物。抗血小板聚集方面，研究显示[4]，在 48 小时内开始使用阿司匹林(每天 160 mg~300 mg)可降低早期复发中风的风险，并能够改善长期预后，且无早期出血并发症的主要风险。我国开展的 CHANCE 研究[5]发现，阿司匹林联合氯吡格雷较单用阿司匹林能够更好地降低中国非致残性脑卒中或高危 TIA 患者 90 天任何脑卒中的风险。研究其卒中存活曲线，可以发现抗血小板药物作用在早期特别是 1 周内疗效更佳。对于动脉粥样硬化性脑梗死的治疗，抗栓治疗尤为重要，然而抗血小板或抗凝治疗需要在卒中复发与出血之间找到平衡点。药理学研究证实，活血化瘀中药能多层次、多部位、多靶点抑制血小板聚集，还能降低血液粘稠度，改善血液流变学。比如，主要成分为水蛭和地龙的疏血通注射液能够抑制血小板聚集，抗血栓形成，促进脑侧支循环开放及血管新生，增加脑供血，减少梗死范围等作用[6]。

研究表明，50%~67%的卒中患者存在吞咽障碍，40%的患者发生吸入性肺炎[7]，而吸入性肺炎 30 天死亡率高达 21%~30% [8]。我们前期的研究[9]发现早期(24 小时内)经胃管给予强化药物治疗(抗血小板联合高强度他汀)可以显著降低合并吞咽障碍的动脉粥样硬化性脑梗死患者 NIHSS 评分，显著提高良好预后患者(mRS 评分 ≤ 2 分)的比例(50% VS 26.19%)，而没有增加出血等不良事件的风险。

通天口服液是由宋代古方“川芎茶调散”化裁而成的治疗轻中度瘀血阻络挟风的脑梗死，主要成分包括川芎、赤芍、天麻、羌活、白芷、细辛、菊花、薄荷、防风、茶叶、甘草等。基于定量指纹图谱分析与生物活性测定的研究显示，通天口服液抗血小板聚集活性相关的主要化学成分为洋川芎内酯 I，5-O-甲基维斯阿米醇苷及升麻素苷，以洋川芎内酯 I 活性最强[10]。药理学研究显示[11]，通天口服液对大鼠所致脑水肿含水量有不同程度的抑制作用，对小鼠脑缺血脑系数有明显的抑制作用，对脑缺血有一定的保护作用。还具有保护脑血管内皮、抗血小板聚集、黏附以及降低血液黏稠度、增加脑血流量等作用[12]。本研究中针对的脑梗死患者为伴吞咽障碍且因为大动脉粥样硬化性，我们的关注点在于发病早期(24 小时内)即经胃管给予强化药物治疗的同时合并使用活血化瘀中成药通天口服液。结果显示，合用通天口服液可以更好地改善神经功能缺损，对于吞咽功能评分也有显著的改善作用，可能与通天口服液具有抗血小板聚集、改善循环等作用有关。我们的研究结果还发现，合并使用通天口服液还能够有效降低 90 天吸入性肺炎发生率，这可能与通天口服液中含有防风、薄荷等药物有关。药理学研究显示，中药防风的提取物具有抗炎、抗氧化及免疫调节等作用[13]，而薄荷具有抗菌、抗病毒、抗炎等作用[14]。

综上所述，对于合并吞咽障碍等大动脉粥样硬化性脑梗死，早期经胃管合并给予通天口服液，可以显著改善神经功能缺损及吞咽功能评分，降低吸入性肺炎发生率。然而，上述数据来源于单中心，且限于经费等原因，入组例数较少，可能存在统计学偏倚，尚需要大样本的随机对照试验来证实上述结论。

基金项目

项目基金：重庆市科卫联合医学科研课题(2018MSXM039)，重庆市江津区科技局科技计划项目(Y2022029)。

参考文献

- [1] Wu, S.M., Wu, B., Liu, M., *et al.* (2019) Stroke in China: Advances and Challenges in Epidemiology, Prevention, and Management. *The Lancet Neurology*, **18**, 394-405.
- [2] Xu, J., Liu, L., Wang, Y., *et al.* (2012) TOAST Subtypes: Its Influence upon Doctors' Decisions of Antihypertensive Prescription at Discharge for Ischemic Stroke Patients. *Patient Preference and Adherence*, **6**, 911-914. <https://doi.org/10.2147/PPA.S38565>
- [3] 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.
- [4] Sandercock, P.A., Counsell, C., Gubitz, G.J. and Tseng, M.C. (2008) Antiplatelet Therapy for Acute Ischaemic Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2008**, CD000029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub2>
- [5] Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., *et al.* (2013) Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 11-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>
- [6] 孙塑伦, 高颖, 孙建宁, 等. 疏血通注射液治疗缺血性脑血管病临床应用专家共识[J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 175-180.
- [7] Teismann, I.K., Suntrup, S., Warnecke, T., *et al.* (2011) Cortical Swallowing Processing in Early Subacute Stroke. *BMC Neurology*, **11**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-34>
- [8] Wirth, R., Dziewas, R., Beck, A.M., *et al.* (2016) Oropharyngeal Dysphagia in Older Persons—From Pathophysiology to Adequate Intervention: A Review and Summary of an International Expert Meeting. *Clinical Interventions in Aging*, **11**, 189-208. <https://doi.org/10.2147/CIA.S97481>
- [9] 张作文, 李时双, 孙景环, 等. 早期强化药物治疗对合并吞咽障碍大动脉粥样硬化性脑梗死的影响[J]. 国际神经精神科学杂志, 2021, 10(2): 7-12.
- [10] 高夏, 沈岚, 马诗瑜, 等. 基于定量指纹图谱分析与生物活性测定的通天口服液质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 44-50.
- [11] 陈龙, 姚素波, 李颖, 等. 通天口服液对动物脑缺血的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 108-109.
- [12] 谢锐填, 黄泽虹, 方炳雄. 通天口服液辅助治疗脑梗死康复期 55 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(11): 103-105.
- [13] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 防风化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(10): 2146-2152.
- [14] 杨睿, 陈炫好, 李晋, 等. 薄荷化学成分及药理活性研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(1): 4-13.