

## • 慢病专题:心脑血管疾病 •

# 通天口服液联合替罗非班对小动脉闭塞型进展性卒中患者的疗效分析及机制研究\*

房效莉<sup>1</sup>, 阚姝<sup>1</sup>, 魏礼梅<sup>2△</sup>

(1. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏徐州 221004; 2. 泗洪县第一人民医院神经内科, 江苏宿迁 223900)

**[摘要]** 目的 探讨通天口服液联合替罗非班对小动脉闭塞型进展性卒中患者的疗效及机制。方法 将 2020 年 1 月至 2021 年 12 月徐州医科大学附属医院神经内科收治的小动脉闭塞型进展性卒中患者分为治疗组和对照组, 每组 40 例。对照组使用替罗非班注射液治疗, 治疗组使用替罗非班联合通天口服液治疗。通过对治疗前后美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、炎症因子[C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]和血小板功能指标[血小板黏附试验(PAdT)和血小板聚集试验(PAgT)]情况评价 2 组的临床疗效, 并观察 2 组不良事件发生情况。结果 治疗前, 2 组在 NIHSS 评分、炎症因子水平和血小板功能指标上比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 2 周后, 2 组 NIHSS 评分、炎症因子(CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ )、血小板功能指标(PAdT 和 PAgT)降低, 且治疗组的上述指标改善幅度显著优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在治疗期间, 2 组不良事件的发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 通天口服液联合替罗非班可改善小动脉闭塞型进展性卒中患者的神经功能和血小板功能, 抑制炎症反应, 减轻脑组织炎性损伤, 且安全性良好。

**[关键词]** 通天口服液; 替罗非班; 小动脉闭塞型进展性卒中; 炎症因子; 血小板功能

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.010      **中图法分类号:** R743

**文章编号:** 1009-5519(2025)10-2307-03

**文献标识码:** A

## Efficacy analysis and mechanism study of tongtian oral liquid combined with tirofiban in patients with small artery occlusive progressive stroke<sup>\*</sup>

FANG Xiaoli<sup>1</sup>, KAN Shu<sup>1</sup>, WEI Limei<sup>2△</sup>

(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; 2. Department of Neurology, the First People's Hospital of Sihong County, Suqian, Jiangsu 223900, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and mechanism of tongtian oral liquid combined with tirofiban in patients with small artery occlusive progressive stroke. **Methods** The patients with small artery occlusive progressive stroke admitted to the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to December 2021 were divided into treatment group and control group, with 40 cases in each group. The control group was treated with tirofiban injection, and the treatment group was treated with tirofiban combined with tongtian oral liquid. The clinical efficacy of the two groups was evaluated by comparing the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] and platelet function indexes [platelet adhesion test (PAdT) and platelet aggregation test (PAgT)] before and after treatment, and the occurrence of adverse events in the two groups was observed. **Results** Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of NIHSS score, levels of inflammatory factors and platelet function indexes between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 2 weeks of treatment, the NIHSS score, inflammatory factors (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ), platelet function indexes (PAdT and PAgT) in the two groups were decreased, and the improvement of the above indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). During the treatment, there was no significant difference in the comparison of the incidence of adverse events between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Tongtian oral liquid combined with tirofiban can improve the neurological function and platelet function of patients with

\* 基金项目: 宿迁市科学技术局 2023 年度市级指导性科技计划项目(Z202346)。

作者简介: 房效莉(1988—), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事神经内科临床工作。 △ 通信作者, E-mail: 1150283089@qq.com。

small artery occlusive progressive stroke, inhibit inflammatory response, reduce inflammatory injury of brain tissue, and has good safety.

**[Key words]** Tongtian oral liquid; Tirofiban; Small artery occlusive progressive stroke; Inflammatory markers; Platelet function

小动脉闭塞型进展性卒中通常指的是由于小动脉病变引起的脑血管事件,且短时间内患者的神经功能缺损症状逐渐恶化或加重,具有更高的致残率和死亡率。早期常规治疗后仍有部分患者病情进行性加重,因此,越来越多的临床研究聚焦于采用不同药物联合治疗,以期达到更好的协同治疗效果。通天口服液有抗血小板聚集、改善脑微循环和减轻炎症反应的功效<sup>[1]</sup>。替罗非班除了抗血小板聚集外,还能减轻炎症反应<sup>[2-3]</sup>。因此,本研究旨在探讨通天口服液联合替罗非班对小动脉闭塞型进展性卒中患者的疗效分析和机制研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 将 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治徐州医科大学附属医院神经内科的小动脉闭塞型进展性卒中患者分为治疗组(40 例)和对照组(40 例)。2 组性别、年龄、高血压和糖尿病等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准通过(XYFY2018-KL038-01)。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	治疗组( $n=40$ )	对照组( $n=40$ )	$t/\chi^2$	P
性别[ $n(\%)$ ]			0.061	0.805
男	29(72.5)	28(70.0)		
女	11(27.5)	12(30.0)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	64.88±9.80	67.48±8.16	0.121	0.201
高血压[ $n(\%)$ ]			0.208	0.648
有	23(57.5)	25(62.5)		
无	17(42.5)	15(37.5)		
糖尿病[ $n(\%)$ ]			0.524	0.469
有	11(27.5)	14(35.0)		
无	29(72.5)	26(65.0)		

**1.1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[4]</sup>的诊断标准;(2)首次发病,入院前未接受相关治疗;(3)发病时间<3 d,病程≤1 周且呈进展性加重;(4)患者及家属同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肺和肾功能衰竭;(2)存在凝血障碍、脑出血或出血倾向;(3)对本研究药物过敏;(4)合并精神障碍。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 2 组患者均采取常规治疗:根据病

情需要予降血糖、血脂和血压治疗,同时予稳定斑块和营养神经等对症治疗。对照组在常规治疗基础上加用盐酸替罗非班氯化钠注射液(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20090328)治疗,治疗组在常规治疗基础上加用盐酸替罗非班氯化钠注射液联合通天口服液(太极集团重庆涪陵制药厂有限公司,国药准字 Z10980058)治疗;盐酸替罗非班氯化钠注射液 12.5 mg 加入 250 mL 生理盐水中,持续静脉输注 24 h,以 0.4  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  的速度输注 30 min 后改为 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ <sup>[3]</sup>。24 h 后根据患者拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字 HJ20160685)及硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲制药有限公司,批准文号 H20171238)的基因抵抗情况,续用抗血小板聚集药物。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),每天 3 次,每次 20 mL。治疗 2 周后观察 2 组临床疗效及不良事件发生情况。

**1.2.2 评价指标** 对比治疗前后 2 组在美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、炎症因子[(C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ))和血小板功能指标(血小板黏附试验(PADt)和血小板聚集试验(PAGt)])的变化情况,评价临床疗效及不良事件发生率。NIHSS 评分(0~42 分)与神经功能缺损的严重程度呈正相关。炎症因子使用酶联免疫吸附试验法测定,试剂盒购自迈瑞公司。血小板功能检测使用血小板分析仪检测(西门子公司)。观察有无头晕、恶心和血小板减少等并记录上述不良反应发生率。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同一组别治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分比较** 治疗前,2 组患者 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 2 周后,2 组患者 NIHSS 评分降低,且较对照组更低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

时间	对照组( $n=40$ )	治疗组( $n=40$ )	t	P
治疗前	4.18±1.70	4.25±1.87	-0.187	0.852
治疗后	2.37±1.05 <sup>a</sup>	1.72±1.03 <sup>a</sup>	2.779	0.007

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 2 组患者治疗前后炎症因子水平变化比较** 治疗前, 2 组患者 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 2 周后, 2 组患者 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平降低, 且治疗组较对照组更低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后炎症因子水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗组 (n=40)	对照组 (n=40)	t	P
CRP(mg/L)				
治疗前	5.5±3.8	5.1±2.7	-0.512	0.610
治疗后	2.5±1.8 <sup>a</sup>	3.7±2.9 <sup>a</sup>	2.376	<0.05
IL-6(ng/L)				
治疗前	122.5±9.2	120.3±11.2	0.934	0.353
治疗后	56.0±6.0 <sup>a</sup>	86.4±10.6 <sup>a</sup>	-15.771	<0.001
TNF- $\alpha$ (ng/mL)				
治疗前	119.2±8.3	121.9±8.0	-1.500	0.148
治疗后	66.1±6.4 <sup>a</sup>	88.6±13.1 <sup>a</sup>	-9.745	<0.001

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; CRP 表示 C 反应蛋白; IL-6 表示白细胞介素-6; TNF- $\alpha$  表示肿瘤坏死因子- $\alpha$ 。

**2.3 2 组患者治疗前后血小板功能比较** 治疗前, 2 组患者 PAdT 和 PAgT 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 2 周后, 2 组患者 PAdT 和 PAgT 降低, 且治疗组更低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后血小板功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

指标	治疗组(n=40)	对照组(n=40)	t	P
PAdT				
治疗前	43.2±4.0	42.6±4.0	0.644	0.522
治疗后	34.4±2.7 <sup>a</sup>	39.1±3.6 <sup>a</sup>	-6.629	<0.001
PAgT				
治疗前	35.1±3.1	35.3±2.8	-0.314	0.754
治疗后	26.9±2.7 <sup>a</sup>	30.6±3.4 <sup>a</sup>	-5.331	<0.001

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; PAdT 表示血小板黏附试验; PAgT 表示血小板聚集试验。

**2.4 2 组安全性比较** 治疗期间, 2 组不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 2 组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	n	恶心	头晕	血小板减少	合计
治疗组	40	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	3(7.5)
对照组	40	1(2.5)	0	1(2.5)	2(5.0)

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

小动脉闭塞型脑卒中在进展性缺血性脑卒中发生率高<sup>[5]</sup>。近年来, 越来越多的临床医师对小动脉闭塞型进展性脑卒中的危险因素(包括高血压、糖尿病、

高血脂及不良生活习惯等)高度重视, 并采取积极的治疗方案来阻止或延缓病程的进展, 以降低其致残率和致死率。目前研究表明, 不稳定斑块的形成及炎症反应是造成患者病情恶化的重要因素。PAgT、PAdT 和血小板活化标志物可促进血小板聚集和血栓形成, 不仅促进了血小板的活化, 还促进了血栓-炎症的级联反应, 从而加剧了病程进展<sup>[6]</sup>。炎症反应在动脉斑块的不稳定中起着至关重要的作用, 促进血栓形成, 加重患者脑缺血、缺氧程度<sup>[7]</sup>。CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均可体现炎症反应激活的程度<sup>[8-9]</sup>。CRP 是衡量炎症活动水平的灵敏指标, 其过度表达可促进斑块破裂, 在脑血管疾病病理机制中起重要作用<sup>[8]</sup>; IL-6 可介导广泛的炎症反应, 促进炎症反应的级联放大, 进一步加剧机体神经受损的严重程度<sup>[8]</sup>; TNF- $\alpha$  为促炎性细胞因子, 也可直接引起血管内皮细胞的损伤, 促进血栓形成<sup>[9]</sup>。小动脉闭塞型进展性卒中患者更易发生血小板过度活化和炎症反应。目前临幊上常规的抗血小板治疗不能达到满意的疗效,亟需安全、更有效的协同治疗方案。

ZI 等<sup>[10]</sup>发现替罗非班对小血管闭塞型进展性卒中患者的疗效优于其他类型脑卒中。替罗非班可逆地阻断了血小板聚集和血栓形成, 还减轻了炎症反应<sup>[11]</sup>, 从而改善患者的神经功能。经过 2 周的治疗, 本研究发现 2 组患者的 NIHSS 评分、炎症因子(CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ )和血小板功能指标(PAdT、PAgT)均降低 ( $P < 0.05$ )。说明替罗非班治疗可减轻患者神经功能缺损程度、减轻炎症反应和阻止血小板活化, 可能与替罗非班能抗血小板聚集、阻止血栓形成和减轻炎症反应, 从而改善患者的神经功能有关<sup>[12]</sup>。

通天口服液是一种由川芎、赤芍和天麻等组成的复合中药制剂<sup>[13]</sup>。川芎、赤芍和天麻可抗血小板聚集和改善脑微循环<sup>[1]</sup>。赤芍还能减轻炎症反应<sup>[14]</sup>。因此, 通天口服液的主要功效有抗血小板聚集、改善脑微循环和减轻炎症反应。经过 2 周的治疗, 本研究发现治疗组的 NIHSS 评分、炎症因子水平(CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ )和血小板功能指标(PAdT、PAgT)较对照组更低 ( $P < 0.05$ ), 且不良事件发生率无显著差异。说明与单独使用替罗非班治疗相比, 两者联合治疗更能减轻患者神经功能缺损程度、减轻炎症反应和阻止血小板活化, 可能与通天口服液联合替罗非班治疗可叠加抗血小板聚集和减轻炎症反应作用而不增加不良事件发生率, 从而更好地改善患者的神经功能有关。

综上所述, 通天口服液联合替罗非班治疗小动脉闭塞型进展性卒中在抑制血小板功能和抑制炎症因子水平、减轻脑组织炎性损伤方面有更好的临床疗效, 且安全性良好。本文缺乏安慰剂模拟对照组, 很大程度上影响了结论的可靠性, 后(下转第 2315 页)

- 管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [11]《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南2018年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.
- [12] HAYANO J, YUDA E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability[J]. J Physiol Anthropol, 2019, 38(1):3.
- [13] 史航.冠心舒通胶囊联合美托洛尔治疗冠心病稳定型心绞痛的疗效及对血脂、hs-CRP 的影响[J].辽宁中医杂志,2022,49(9):137-140.
- [14] 王静,丁水林,郭立富.冠心病患者血清载脂蛋白 B、载脂蛋白 A1 及其比值与血压的关系[J].中国当代医药,2023,30(11):154-156.
- [15] 田露,汪驰,赵茂翔,等.甘油三酯-葡萄糖指数与老年高血压合并冠心病患者全因死亡的关联研究[J].中华检验医学杂志,2024,47(5):506-513.
- [16] 李静,马红彦,路康,等.益气通络安神方联合阿托伐他汀治疗高血压合并冠心病疗效及对炎症反应和血管内皮功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2024,33(12):1709-1713.
- [17] 徐光,郭美麟,陈洪艳,等.氨氯地平贝那普利联合通脉养心丸治疗高血压合并冠心病的临床研究[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(4):484-488.
- [18] 陈爱伴,郭丽丹.抗阻训练配合有氧运动用于高血压合并冠心病支架植入术中的作用[J].心血管病防治知识,2023,13(15):42-44.
- [19] 张立帅,张扬辉,闫书妹,等.平板运动试验中高血压和冠心病患者运动时间及运动血压的特点[J].中国循证心血管医学,2022,32(11):1387-1391.
- [20] 牟静,陈丽娜,张学萍,等.有氧结合抗阻运动应用于冠心病患者康复训练中对运动功能、血管内皮功能、血脂水平及生活质量的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(7):1580-1586.
- [21] 孙浩宁,刘健.他汀类药物对冠心病患者冠状动脉病变程度及临床预后的影响[J].中华危重症急救医学,2024,36(4):392-397.
- [22] 王春良,仲宝华,石淑贞,等.注射用益气复脉联合阿托伐他汀对冠心病心绞痛气虚血瘀证患者凝血功能和血液流变学的影响[J].中国医药导报,2024,21(14):61-64.
- [23] 李慕瑶,王梅,杜亮,等.基于 WHO-FICs 架构有氧联合抗阻运动对老年冠心病并发高血压患者的效果[J].中国康复理论与实践,2023,29(3):326-334.
- [24] 郑彩月,郝国云,乔杰.抗阻运动对高血压伴冠心病病人介入术后血流动力学、心肺功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(16):3003-3007.
- [25] 田琪,祁春梅,邢爱君,等.抗阻训练联合重组人脑利钠肽对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后运动耐力、心肺功能及生活质量的影响[J].实用心脑肺血管病杂志,2022,30(9):12-16.
- [26] 张蕊,张青云,金鑫,等.七步法运动康复联合弹力带抗阻训练对冠心病患者功能性体适能、心功能及心血管不良事件的影响[J].中国医师杂志,2020,22(8):1189-1193.

(收稿日期:2024-09-19 修回日期:2025-06-03)

(上接第 2309 页)

期实验设计上尚需设计安慰剂对照组,且扩大样本量及进行多中心研究。

## 参考文献

- [1] 秦磊,王念,吴年宝,等.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[J].重庆医学,2022,51(23):4039-4042.
- [2] 李永,刘彬,王荣.替罗非班对急性脑梗死患者炎性因子及免疫功能的影响研究[J].重庆医学,2021,50(4):630-633.
- [3] 刘志强,刁连娜.替罗非班联合尿激酶在缺血性脑卒中治疗中的应用效果分析[J].中国实用医药,2021,16(8):101-103.
- [4] 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.
- [5] KIM S K, SONG P M A, HONG J M, et al. Prediction of progressive motor deficits in patients with deep subcortical infarction[J]. Cerebrovascular Diseases, 2008, 25(4):297-303.
- [6] 司亚克,赵祚翔.替罗非班联合依达拉奉对急性脑梗死患者血小板功能、脑血流量及氧化应激指标的影响[J].海
- [7] STOLL G, BENDSZUS M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization[J]. Stroke, 2006, 37(7):1923-1932.
- [8] 平会坤,王亚,于彩敏,等.超敏 C 反应蛋白与微栓子信号对动脉粥样硬化性急性脑梗死患者短期预后影响[J].解放军医药杂志,2020,32(1):51-55.
- [9] 王曦,吴成吉,李洪影,等.疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床观察[J].中国药房,2016,27(3):316-318.
- [10] ZI W J, SONG J, KONG W, et al. Tirofiban for stroke without large or medium-sized vessel occlusion[J]. N Engl J Med, 2023, 388(22):2025-2036.
- [11] 崔艳梅.替罗非班注射液治疗进展性缺血性脑卒中的临床疗效[D].唐山:华北理工大学,2019.
- [12] 梅永华,庞佃珍.替罗非班在缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓患者中的应用效果[J].系统医学,2023,8(1):118-121.
- [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] 杨春云.赤芍合剂对脑梗死患者血脂及 IL-6、IL-10 含量的影响[J].神经损伤与功能重建,2018,13(2):95-96.

(收稿日期:2024-10-14 修回日期:2025-06-13)