

• 临床研究 •

苦碟子注射液联合吡拉西坦治疗急性脑梗死的临床研究

李万华, 王绍谦, 刘艳, 张津华

开封市人民医院 急诊科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨苦碟子注射液联合吡拉西坦治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 7 月—2022 年 7 月在开封市人民医院治疗的 114 例急性脑梗死患者, 随机分为对照组 (57 例) 和治疗组 (57 例)。对照组患者静脉滴注注射用吡拉西坦, 4 g 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注苦碟子注射液, 40 mL 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d。两组患者连续治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、脑卒中专门化生活质量表 (SS-QOL) 和 Barthel 指数评分, 梗死灶体积及脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂)、S100 蛋白 (S100 β)、泛素羧基末端水解酶-L1 (UCH-L1)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 85.96%, 治疗组临床有效率为 96.49%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NIHSS 评分较治疗前明显下降, 而 SS-QOL、Barthel 指数评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分低于对照组, SS-QOL、Barthel 指数评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NLR、Lp-PLA₂、S100 β 、UCH-L1 水平较治疗前均显著下降, 而 SOD、GSH-Px 水平较治疗前显著提高 ($P < 0.05$), 且治疗组 NLR、Lp-PLA₂、S100 β 、UCH-L1、SOD、GSH-Px 水平比对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者梗死灶体积较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组梗死灶体积降低的更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 苦碟子注射液联合吡拉西坦治疗急性脑梗死具有良好的临床疗效, 可促进神经功能恢复, 提升日常生活能力和生活质量, 能抑制炎症反应和氧化应激反应, 减轻神经细胞损伤。

关键词: 苦碟子注射液; 注射用吡拉西坦; 急性脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表; 氧化应激; 梗死灶体积

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)05 - 1113 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.012

Clinical study on Kudiezi Injection combined with piracetam in treatment of acute cerebral infarction

LI Wan-hua, WANG Shao-qian, LIU Yan, ZHANG Jin-hua

Department of Emergency, Kaifeng People's Hospital, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Kudiezi Injection combined with piracetam in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (114 cases) with acute cerebral infarction in Kaifeng People's Hospital from July 2021 to July 2022 were randomly divided into control (57 cases) and treatment (57 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Piracetam for injection, 4 g added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Kudiezi Injection on the basis of the control group, 40 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the scores of NIHSS, SS-QOL and Barthel, the infarct volume, the levels of NLR, Lp-PLA₂, S100 β , UCH-L1, SOD and GSH-Px in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the control group was 85.96%, and which in the treatment group was 96.49%, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, while the scores of SS-QOL and Barthel index were significantly increased ($P < 0.05$), and the NIHSS score in the treatment group was lower than that of the control group, while the SS-QOL and Barthel index scores of the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NLR, Lp-PLA₂, S100 β and UCH-L1 in

收稿日期: 2022-09-26

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (LHGJ20200843)

作者简介: 李万华, 男, 研究方向为神经内科。E-mail: clover1710@163.com

two groups were significantly decreased, while the levels of SOD and GSH-Px were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was more obvious than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the infarct volume in two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the infarct volume in the treatment group was decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Kudiezi Injection combined with piracetam has a good clinical effect in the treatment of acute cerebral infarction, which can promote the recovery of neurological function, improve the ability of daily life and quality of life, inhibit inflammatory reaction and oxidative stress reaction, and reduce nerve cell injury.

Key words: Piracetam for injection; Kudiezi Injection; acute cerebral infarction; NIHSS; oxidative stress; infarct volume

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,是指各种因素导致的脑动脉血流中断,导致脑组织发生缺氧、缺血,继而发生相应神经功能缺损^[1]。目前临床上针对急性脑梗死的治疗主要包括溶栓治疗、血管内介入治疗、抗血小板聚集、改善侧支循环和神经保护治疗等^[2]。炎症标志物、氧化应激指标和神经损伤标志物水平的变化可对急性脑梗死的转归进行判断。吡拉西坦是一种脑代谢促进剂,可减轻脑部的缺氧损伤,促进受损大脑的恢复,应用于脑血管疾病的治疗^[3]。苦碟子注射液在改善脑血管疾病临床症状方面具有较好的临床疗效,具有改善循环、清除自由基和保护神经系统作用^[4]。本研究选取在开封市人民医院治疗的 114 例急性脑梗死患者,采用苦碟子注射液联合吡拉西坦治疗,观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 7 月—2022 年 7 月在开封市人民医院治疗的 114 例急性脑梗死患者为研究对象。其中男 59 例,女 55 例;年龄 40~68 岁,平均年龄为 (52.51±7.98) 岁;病程 13~46 h,平均病程为 (28.12±4.37) h。

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的诊断标准^[5],经颅脑 CT 或颅脑 MRI 明确诊断,病因分型诊断符合大动脉粥样硬化型;(2)患者有局灶性神经功能缺损;(3)首次发病,发病时间 12~48 h,意识清楚,NIHSS 评分在 5~20 分;(4)所有患者知情同意。

排除标准:(1)代谢障碍性疾病、颅脑肿瘤、心源性、大动脉炎等其他原因导致的脑梗死;(2)腔隙性脑梗死、出血性脑梗死、短暂性脑缺血发作患者;(3)有出血倾向患者;(4)存在意识障碍患者;(5)有意愿采取溶栓、机械取栓、降纤治疗或已经经过上述治疗的患者;(6)合并有肝、肾、结缔组织病、免疫系统、血液系统疾病患者;(7)对苦碟子注射液、注射用吡拉西坦已知成分过敏者;(8)神志障碍者或不配合治疗者。

1.2 药物

注射用吡拉西坦由国药集团国瑞药业有限公司生产,规格 4.0 g/瓶,产品批号 20210414;苦碟子注射液由沈阳双鼎制药有限公司生产,规格 40 mL/支,产品批号 20210609。

1.3 分组及治疗方法

按照随机数字方法将患者分为对照组(57 例)和治疗组(57 例)。对照组男 29 例,女 28 例;年龄 40~68 岁,平均年龄 (52.39±7.94) 岁;病程 13~46 h,平均病程 (27.56±4.86) h;平均心率 (70.67±9.12) 次/分;平均收缩压 (135.64±12.32) mm Hg (1 mm Hg=133 Pa);平均舒张压 (83.65±7.81) mm Hg;合并其他基础疾病:21 例高血压病;15 例 2 型糖尿病,17 例冠心病。治疗组男 30 例,女 27 例;年龄 41~68 岁,平均年龄 (53.62±8.13) 岁;病程 15~46 h,平均病程 (28.34±3.92) h;平均心率 (71.08±9.41) 次/min;平均收缩压 (137.59±11.63) mm Hg;平均舒张压 (82.87±8.21) mm Hg;合并其他基础疾病:22 例高血压病;14 例 2 型糖尿病,19 例冠心病。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗。对照组患者静脉滴注注射用吡拉西坦,4 g 加入生理盐水 250 mL,1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注苦碟子注射液,40 mL 加入生理盐水 250 mL,1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

基本痊愈:与治疗前对比 NIHSS 评分减少 90%~100%,且病残程度 0 级;显效:与治疗前对比 NIHSS 评分减少 46%~89%,且病残程度 1~3 级。进步:与治疗前对比 NIHSS 评分减少 18%~45%。无变化:与治疗前对比 NIHSS 评分减少或增加在 18%以内。恶化:与治疗前相比 NIHSS 增加 18%以上。

总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+进步例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS、SS-QOL、Barthel 指数评分 两组患者分别在治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评价神经功能, 包括面瘫、视野、感觉、活动、言语等功能, 总分 42 分, 分值越高代表神经功能缺损越严重。采用脑卒中专门化生活质量表 (SS-QOL) 对生活质量进行评价, 包括体能、语言、移动、情绪等 12 个方面 29 题, 每个问题分值为 1~5 分, 共 245 分, 分值越高则代表生活质量越好。采用 Barthel 指数量表评价日常生活能力, 共 10 个方面总分 100 分, 分值越高则代表患者日常生活能力越好。

1.5.2 梗死灶体积 两组患者分别在治疗前后行颅脑 CT 测算梗死灶体积, 计算公式为长×宽×CT 扫描层面数×层厚/2。

1.5.3 实验室检查指标 分别在治疗前后清晨空腹抽取患者静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心处理 5 min 后留取上层血清, 采用免疫比浊法测定脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂), 采用酶联免疫吸附法测定 S100 蛋白 (S100β)、泛素羧基末端水解酶-L1 (UCH-L1)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 试剂盒购自武汉明德生物公司, 操作严格按照说明书进行。采用分光光度计法检测超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 试剂盒购自上海美基因医药科技有限公司, 操作严格按照说明书进行。采用 Sysmex XE-5000 全自动血细胞分析仪检测外周血中性粒细胞值、淋巴细胞值, 并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 水平。

1.6 不良反应

记录两组患者在治疗过程中出现的不良反应。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行分析, 计量资料采用 *t* 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床有效率为 85.96%, 明显低于治疗组临床有效率 (96.49%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS、SS-QOL 和 Barthel 指数评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分较治疗前明显下降, 而 SS-QOL、Barthel 指数评分均较治疗前明显上升 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分低于对照组, SS-QOL、Barthel 指数评分明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组实验室检查指标水平比较

治疗后, 两组 NLR、Lp-PLA₂、S100β、UCH-L1 水平较治疗前均显著下降, 而 SOD、GSH-Px 水平较治疗前显著提高 ($P < 0.05$), 且治疗组 NLR、Lp-PLA₂、S100β、UCH-L1、SOD、GSH-Px 水平改善的更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组梗死灶体积比较

治疗后, 两组患者梗死灶体积较治疗前均有显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组梗死灶体积降低的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	57	3	26	20	8	0	85.96
治疗	57	8	31	16	2	0	96.49*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS、SS-QOL 和 Barthel 指数评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS, SS-QOL and Barthel index scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		SS-QOL 评分		Barthel 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	8.18±3.13	4.72±1.91*	113.36±9.48	139.25±19.52*	63.64±8.63	75.36±11.64*
治疗	57	8.24±2.92	4.01±1.72*▲	114.25±10.54	152.04±21.43*▲	64.62±8.42	82.24±12.24*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组实验室检查指标水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 3 Comparison on laboratory inspection indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	观察时间	NLR	Lp-PLA ₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	SOD/(U·mL ⁻¹)	GSH-Px/(mmol·L ⁻¹)	S100 β ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	UCH-L1/(pg·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.38±0.39	65.35±8.76	3.78±0.31	27.31±3.69	1.59±0.51	125.57±15.85
	治疗后	2.37±0.25*	55.43±7.63*	6.14±0.57*	41.85±6.75*	1.17±0.68*	91.72±8.36*
治疗	治疗前	3.43±0.36	65.63±8.89	3.83±0.36	26.97±3.98	1.62±0.57	127.34±14.65
	治疗后	1.77±0.18*▲	47.17±6.25*▲	6.68±0.61*▲	48.27±7.05*▲	0.89±0.31*▲	68.28±7.37*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组梗死灶体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on infarct volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	梗死灶体积/cm ³	
		治疗前	治疗后
对照	57	9.53±1.93	7.71±1.53*
治疗	57	9.42±2.12	7.04±1.31*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者均未出现严重的不良反应或不良事件。

3 讨论

研究显示, 我国缺血性卒中发病率由 2005 年的 0.117% 升高到 2019 年 0.145%, 且死亡率仍处于较高水平, 严重危害人民健康^[7]。发病机制主要与动脉粥样硬化、血栓形成、炎症因子、血管病变损伤、脂质代谢异常等相关。目前对于急性脑梗死的治疗国内外指南均强调早期治疗, 关键在于尽早恢复脑部血流灌注, 最大程度改善和恢复神经功能^[8]。吡拉西坦是 γ -氨基丁酸的环形衍生物, 研究显示, 吡拉西坦具有改善微循环, 促进神经元的修复, 促进清除自由基、提高认知功能等作用^[9]。苦碟子注射液为抱茎苦苣菜经水煎提取加工制备而成, 药理学研究显示, 苦碟子注射液具有改善血液循环, 增加脑血流量, 改善微循环, 抗血小板聚集, 减轻钙超载, 清除自由基和抗氧化, 抑制炎症相关因子等作用^[10-11], 研究显示在常规治疗基础上加用苦碟子注射液治疗急性脑梗死可明显提高临床疗效^[12-13]。本研究结果发现, 苦碟子注射液联合吡拉西坦可有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺损程度, 提高日常生活能力和生活质量, 从而提高临床疗效。

炎症反应是导致急性脑梗死脑损伤进展的重要

机制之一, 脑梗死发生时缺血诱导级联炎症反应启动, 白细胞介素类、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子大量释放, 促进了大量自由基、一氧化氮等毒性物质的释放, 诱发细胞凋亡, 导致脑组织损伤加重。NLR 是反应炎症剧烈程度的新型炎症性指标。研究显示, NLR 水平与脑梗死严重程度呈正相关性^[14], 高 NLR 水平预示着侧支循环建立不良^[15]。Lp-PLA₂ 是一种新型的炎症标志物, 主要由巨噬细胞及泡沫细胞合成分泌, 参与炎症反应, 加快血栓的形成和动脉粥样硬化过程^[16]。在脑梗死发生发展时, 局部脑组织出现缺血、缺氧, 脑内的氧化/抗氧化平衡系统被破坏, 使得活性氧氮分子大量生成, 损伤脑血管内皮细胞, 加重脑部炎症及缺血性损伤。SOD 能够清除机体的氧自由基, 从而保护脑血管组织免受自由基及过氧化物损伤, 其活性水平降低与神经功能损伤程度有相关性^[17]。GSH-Px 可降解机体内的活性氧, 保护细胞减轻氧化应激损伤, 其水平与脑梗死患者血管狭窄有相关性^[18]。S100 β 是一种中枢神经系统特异性蛋白, UCH-L1 是调节脑蛋白质代谢的重要蛋白质, S100 β 、UCH-L1 可作为判断神经损伤程度的重要标志物, 二者水平可随着脑梗死面积增大、神经功能缺损程度加重而升高, 可反映急性脑梗死患者病情严重程度^[19-20]。本研究结果表明, 治疗后治疗组 NLR、Lp-PLA₂、S100 β 和 UCH-L1 水平明显低于对照组明显高于对照组, 提示表明苦碟子注射液联合吡拉西坦可抑制炎症反应和氧化应激反应, 减少神经细胞损伤。

综上所述, 苦碟子注射液联合吡拉西坦治疗急性脑梗死具有良好的临床疗效, 可促进神经功能恢复, 提升日常生活能力和生活质量, 能抑制炎症反应和氧化应激反应, 减轻神经细胞损伤, 安全性较高, 值得临床广泛应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 梁菊萍, 杨昉, 董继存. 急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(12): 2484-2487.
- [2] 郝雅文. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 天津药学, 2021, 33(4): 66-69.
- [3] Kim A S, Cahill E, Cheng N T. Global stroke belt: Geographic variation in stroke burden worldwide [J]. *Stroke*, 2015, 46(12): 3564-3570.
- [4] 廖星, 张允岭, 谢雁鸣, 等. 碟脉灵苦碟子注射液临床应用专家共识 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2926-2931.
- [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, 彭斌, 等. 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.
- [6] 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: 99-104.
- [7] 《中国脑卒中防治报告》编写组, 王陇德. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- [8] 宋彦丽, 刘改芬, 王艳云, 等. 中国急性脑梗死院前延误影响因素分析 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(9): 736-742.
- [9] Ricci S, Celani M G, Cantisani A T, et al. Piracetam for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4): CD000419.
- [10] 韩先楚, 邹敬韬, 李璐, 等. 苦碟子治疗中枢神经系统疾病机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2222-2227.
- [11] 杨嘉颐, 王少杰, 白文, 等. 苦碟子注射液治疗缺血性脑血管病的研究进展 [J]. 北京中医药, 2010, 29(7): 566-568.
- [12] 郭文娟, 喻鑫, 李蕊萍, 等. 苦碟子注射液治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(14): 2521-2529.
- [13] 刘彦超, 胡晓谷, 史波. 苦碟子注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1121-1124.
- [14] 王晓禹, 田步先, 马英. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及血小板/淋巴细胞比值与脑梗死体积及严重程度的相关性 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(32): 70-71.
- [15] 李佩湖, 隆海银, 姚辉. 中性粒细胞与淋巴细胞比值纤维蛋白原与急性脑梗死侧支循环建立的关系研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(20): 1760-1765.
- [16] 徐康, 刘启为, 陆艳卉, 等. 急性脑梗死患者血清 NT-proBNP, hs-TNT, Lp-pLA₂ 水平与神经功能缺损严重程度及预后的相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(6): 631-635.
- [17] 张银仙, 潘永康, 王妙. 血清超氧化物歧化酶和缺血修饰蛋白在脑梗死患者中的水平变化及临床价值 [J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(7): 995-997.
- [18] 欧鲤娴, 孙清己, 侯俊霞, 等. 脑梗死患者血清 sdLDL, GSH-Px, Hcy 及 SDF-1 水平与血管狭窄的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 83-86.
- [19] 徐培培, 张亚云, 施长丽. S-100 β 和 t-PA 在急性脑梗死中的表达及预后评估价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(17): 1824-1828.
- [20] 张园园, 谭忠兵, 管义祥. 血清 UCH-L1 水平与急性脑梗死的诊断及预后关系探讨 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 864-868.

[责任编辑 金玉洁]