

脑苷肌肽联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

罗 婷

海安市人民医院 神经内科, 江苏 南通 226600

摘 要: **目的** 探讨脑苷肌肽注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2015年8月—2017年10月海安市人民医院收治的90例急性脑梗死患者为研究对象。根据入院编号将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组给予注射用阿替普酶, 0.9 mg/(kg·d), 总剂量的10%于短时间内静脉推注, 剩余90%在1 h内静脉滴注。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注脑苷肌肽注射液, 20 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL中, 1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组临床疗效, 比较两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数、血液流变学指标和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.2%、95.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后, 两组NIHSS评分显著降低, Barthel指数显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后, 治疗组NIHSS评分、Barthel指数显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血液流变学指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组S100 β 蛋白、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素1 β (IL-1 β)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血清指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为6.7%, 显著低于对照组的15.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑苷肌肽注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 可显著改善患者的神经功能评分和生活质量, 降低炎症指标和血液黏度, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 脑苷肌肽注射液; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 神经功能; 血液流变学指标; 血清学指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)10-2515-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.010.010

Clinical study on cattle encephalon glycoside and ignotin combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

LUO Ting

Department of Neurology, Haian People's Hospital, Nantong 226600, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (90 cases) with acute cerebral infarction in Haian People's Hospital from August 2015 to October 2017 were divided into control group and treatment group, according to the admission number, and each group had 45 cases. Patients in the control group were given Alteplase for injection, 0.9 mg/(kg·d), 10% of the total dose was pushed intravenous injection in short time, and the remaining dose was continuously intravenous drip within 1 h. Patients in the treatment group were iv administered with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 0.9% NaCl injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, Barthel indexes, hemorheological indexes, and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.2% and 95.6%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but Barthel indexes were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, NIHSS scores and Barthel indexes were better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, high blood viscosity, low blood viscosity, plasma viscosity, and hematocrit levels in two groups

收稿日期: 2018-03-27

作者简介: 罗 婷, 女, 本科, 研究方向为神经方向结合检验。E-mail: ruirui2008_09_06@163.com

were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, hemorheological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, S100 β , MMP-9, TNF- α , and IL-1 β levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reaction rate in the treatment group was 6.7%, which was significantly lower than 15.6% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection combined with Alteplase for injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can significantly improve patients' neurological function score and quality of life, reduce inflammatory indexes and blood viscosity, which has a certain clinical application value.

Key words: Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; neurological function; hemorheological indexes; serological index

急性脑梗死是临床常见病,近年来,该病的发病率不断上升,其发病率、致残率、病死率均较高,目前是我国患者的主要死亡原因之一^[1]。大部分脑梗死患者主要是由于脑动脉被血栓堵塞,导致脑部缺血性坏死,因此在发病早期及时、快速的溶栓可以有效恢复脑部供血,改善预后。阿替普酶可选择性亲和血栓内的纤溶酶原,从而产生特异性的局部溶栓作用^[2]。使用阿替普酶静脉溶栓是临床治疗脑梗死的有效方法,可明显降低脑梗死的病死率、致残率。脑苷肌肽可以修复受损神经,促进其功能恢复^[3]。因此本研究选取海安市人民医院收治的90例急性脑梗死患者为研究对象,探讨脑苷肌肽注射液联合注射用阿替普酶的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年8月—2017年10月海安市人民医院收治的90例急性脑梗死患者为研究对象。其中男49例,女41例;年龄40~71岁,平均 (56.3 ± 6.7) 岁;美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分4~24分,平均 (14.3 ± 3.8) 分;基础疾病:高血压45例,糖尿病23例,高血脂13例,脑梗史9例。

纳入标准:经颅CT或MRI检查确诊,且均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中的诊断标准^[4];发病时间在4.5 h以内;脑功能损害的体征持续超过30 min;血压均低于180/110 mmHg (1 mmHg=133 Pa);神经功能症状无法自然缓解;家属均知情同意;研究经医院伦理委员会批准。

排除标准:有脑出血史、颅内出血、脑水肿、脑肿瘤者;有面积梗死、出血性梗死者;近两个月有严重创伤或大手术者;有溶栓禁忌症者;陈旧性脑梗死患者;合并严重的心、肝、肾功能障碍患

者;有凝血功能障碍或近期使用过抗凝药物者;妊娠或哺乳期妇女;对研究药物过敏者;意识障碍,无法配合研究者。

1.2 分组和治疗方法

根据入院编号将所有患者分为对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组男25例,女20例;年龄41~70岁,平均 (55.8 ± 6.4) 岁;NIHSS评分4~24分,平均 (14.6 ± 4.2) 分;基础疾病:高血压21例,糖尿病12例,高血脂7例,脑梗史5例。治疗组男24例,女21例;年龄40~71岁,平均 (56.8 ± 6.9) 岁;NIHSS评分5~23分,平均 (14.1 ± 3.5) 分;基础疾病:高血压24例,糖尿病11例,高血脂6例,脑梗史4例。两组患者的基本资料比较无统计学意义,具有可比性。

两组患者采用常规治疗,包括补液、调节水电解质平衡、给予神经营养、抗凝、抗感染等,针对不同的合并症给予甘露醇降颅压、降压药、降脂药、对抗高血糖等。对照组给予注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产,规格20 mg/支,产品批号703948、704796),0.9 mg/(kg·d),总剂量的10%于短时间内静脉推注,剩余90%在1 h内静脉滴注,给药后24 h内经头颅CT复查以证实无脑出血。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注脑苷肌肽注射液(吉林四环制药有限公司生产,规格2 mL/支,产品批号20141222、20150403),20 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.3 疗效评价标准^[5]

基本痊愈:治疗后,NIHSS评分减少91%~100%,病残程度评定为0级;显著进步:治疗后,NIHSS评分减少46%~90%,病残程度评定为1~3

级；进步：治疗后，NIHSS 评分减少 18%~45%；无变化：治疗后，NIHSS 评分减少 17%左右；恶化：NIHSS 评分减少或增多 18%以上；死亡。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能评分 采用 NIHSS 对神经功能缺损程度进行评价，包括意识、水平凝视功能、面瘫、言语、上肢肌力、手肌力、下肢肌力和步行能力 8 个项目。NIHSS 评分越高，说明神经功能的缺损越严重^[5]。

1.4.2 生活能力评分 采用 Barthel 指数评估患者的日常生活能力，总分为 100 分，内容包括修饰、洗澡、进食、用厕、穿衣、大便控制、小便控制、上下楼梯、床椅转移、平地行走、坐轮椅。总分 > 60 分，生活基本自理；41~59 分，中度功能障碍，生活需要帮助；21~40 分，重度功能障碍，生活依赖明显；总分 ≤ 20 分，生活完全依赖。分数越高，日常生活能力越好^[6]。

1.4.3 血液流变学指标 治疗前后抽取清晨空腹静脉血，置于肝素抗凝试管中，使用普利生 LBYN7500A 全自动血液流变仪检测全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞积压。

1.4.4 血清学指标 清晨空腹抽取患者外周静脉血 5 mL，经离心后获得血清。血清 S100 β 蛋白、基质

金属蛋白酶-9 (MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 水平均采用酶联免疫法吸附法检测，试剂盒均购自武汉博士德生物技术有限公司。

1.5 不良反应观察

治疗过程中记录两组不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

数据的统计学分析应用 SPSS 19.0 软件，临床疗效、不良反应发生率为计数资料，用 χ^2 检验方法分析；神经功能评分、生活能力评分、血液流变学指标、血清指标为计量资料，用 t 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者基本痊愈 14 例，显著进步 8 例，进步 15 例，总有效率为 82.2%；治疗组基本痊愈 20 例，显著进步 13 例，进步 10 例，总有效率为 95.6%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组神经功能评分和生活能力评分比较

治疗 7、14 d 后，两组 NIHSS 评分显著降低，Barthel 指数显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 7、14 d 后，治疗组 NIHSS 评分、Barthel 指数显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化或死亡/例	总有效率/%
对照	45	14	8	15	5	3	82.2
治疗	45	20	13	10	1	1	95.6*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经功能评分和生活能力评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on neurological function score and life ability score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	Barthel 指数
对照	45	治疗前	12.16 $\pm$ 2.32	53.12 $\pm$ 2.91
		治疗 7 d	8.31 $\pm$ 1.84*	55.72 $\pm$ 2.43*
		治疗 14 d	7.12 $\pm$ 1.55*	57.83 $\pm$ 2.94*
治疗	45	治疗前	12.75 $\pm$ 2.63	52.47 $\pm$ 2.73
		治疗 7 d	5.62 $\pm$ 1.37* Δ	59.26 $\pm$ 2.64* Δ
		治疗 14 d	3.72 $\pm$ 1.08* Δ	62.51 $\pm$ 2.24* Δ

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较： $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in the same period

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和红细胞压积水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血液流变学指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血清指标比较

治疗后, 两组患者 S100 β 、MMP-9、TNF- α 和 IL-1 β 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血清指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	红细胞压积/%
对照	治疗前	8.11 $\pm$ 0.61	9.52 $\pm$ 1.33	2.21 $\pm$ 0.82	0.75 $\pm$ 0.03
	治疗后	7.69 $\pm$ 0.48*	8.23 $\pm$ 1.54*	1.75 $\pm$ 0.26*	0.63 $\pm$ 0.04*
治疗	治疗前	8.04 $\pm$ 0.52	9.43 $\pm$ 1.24	2.16 $\pm$ 0.62	0.73 $\pm$ 0.06
	治疗后	6.57 $\pm$ 0.41* [▲]	7.15 $\pm$ 1.75* [▲]	1.65 $\pm$ 0.17* [▲]	0.48 $\pm$ 0.05* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	S100 β /(μ g·L ⁻¹)	MMP-9/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	4.69 $\pm$ 0.97	35.54 $\pm$ 3.72	63.15 $\pm$ 6.07	87.14 $\pm$ 4.97
	治疗后	3.47 $\pm$ 0.48*	26.71 $\pm$ 2.79*	34.04 $\pm$ 3.16*	38.74 $\pm$ 3.63*
治疗	治疗前	4.62 $\pm$ 1.05	35.17 $\pm$ 3.26	62.71 $\pm$ 5.38	86.27 $\pm$ 4.38
	治疗后	2.14 $\pm$ 0.53* [▲]	15.82 $\pm$ 2.25* [▲]	15.26 $\pm$ 1.36* [▲]	29.36 $\pm$ 2.27* [▲]

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

治疗期间, 对照组发生脑出血1例, 牙龈出血3例, 尿红细胞3例, 不良反应发生率为15.6%; 治疗组发生脑出血1例, 牙龈出血1例, 尿红细胞1例, 不良反应发生率为6.7%。两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死是中老年患者致残、致死的重要疾病之一。其发病基础是动脉内的脂肪变性、胆固醇的沉积, 导致动脉粥样硬化斑块形成, 引起脑组织缺血, 进而产生大量氧自由基, 使神经元细胞受损, 最后逐渐导致局部脑组织的缺血、坏死^[7]。急性脑梗死患者体内会有应激反应, 产生的血清炎症因子会加剧脑组织的损伤, 破坏血管内皮功能, 进一步导致病情进展、恶化。急性脑梗死患者脑神经功能损伤后, 会引起机体各系统的变化, 导致血液流变学及凝血机制异常。因此对于急性脑梗死应及早发现并有效控制, 及时恢复脑组织血供, 促进神经功

能的恢复, 改善血流流变, 提高预后。

阿替普酶属于第2代溶栓药, 其优点是可特异性局部激活纤溶酶原, 半衰期短(5 min), 溶栓作用仅发生于血栓部位^[8]。其主要作用机制是特异性结合血栓表面网状纤维蛋白, 将纤溶酶原转化为有活性的纤溶酶, 促使血栓崩解, 达到溶栓目的。阿替普酶可迅速恢复脑组织血流, 促进缺血脑组织再灌注, 通过改善血液黏度, 抑制血小板聚集, 减少侧支循环阻力, 从而改善局部微循环, 修复缺血损伤的脑组织半暗带细胞功能, 改善患者神经功能^[9]。但阿替普酶存在的缺点是溶栓后会引发出血, 再灌注损伤可能会导致细胞的凋亡。因此, 需联合其他药物来弥补其不足。

脑苷肌肽是一种复方制剂, 主要成分包括神经节苷脂、小分子多肽等^[10]。其中神经节苷脂是一种兴奋性氨基酸拮抗剂, 对兴奋性氨基酸产生的脑组织毒性作用具有拮抗作用, 可修复受损的中枢神经细胞, 促进神经干细胞的分化, 参与细胞的识别、

生长、分化、信息传递等过程,改善患者意识障碍,促进损伤神经细胞的再生^[11]。

本研究结果表明,治疗组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后7、14 d,治疗组神经功能评分和生活质量评分显著优于对照组($P<0.05$)。治疗组血液流变学指标显著优于对照组($P<0.05$)。说明脑苷肌肽联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床效果值得肯定,可有效降低患者血液黏度,改善血流动力学,促进血液循环,及时恢复脑部供血和侧支循环,显著改善患者的神经功能和生活能力。治疗组不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$),说明两药联合具有较好的安全性。

大量研究表明,急性脑梗死会释放大量炎症因子,对脑组织、神经功能造成继发性损伤^[12]。S100 β 是一种酸性钙结合蛋白,主要存在于脑组织,由活化的星形胶质细胞产生,参与神经细胞内钙离子稳态的调控,是临床被用于评估神经损伤程度的常用指标^[13]。S100 β 异常表达时会产生神经毒性,对其神经细胞功能产生影响。MMP-9是MMPs家族的成员之一,为IV型胶原酶,作为细胞外基质蛋白水解酶,可使VEGF表达降低,抑制脑组织损伤后新生血管的形成,加重脑组织损伤;还可破坏血管基底膜,降低血脑屏障的通透性,导致血管源性的脑水肿^[14]。脑组织发生缺血性损伤会释放TNF- α 等炎性介质,其中TNF- α 可促进内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞等产生大量黏附因子和趋化因子,又促进IL-1 β 等更多炎性因子释放,进一步加重脑部炎症程度。TNF- α 会引起细胞坏死,促进血栓形成,对动脉粥样硬化起着促进作用^[15]。IL-1 β 可刺激TNF- α 、IL-6等释放,加重局部炎症反应,还可上调MMPs破坏血脑屏障,加重脑水肿^[16]。本研究结果中,治疗组S100 β 、MMP-9、TNF- α 和IL-1 β 水平显著低于对照组($P<0.05$),提示脑苷肌肽联合阿替普酶可降低脑梗死患者的炎性反应,缓解脑组织缺血后炎性因子造成的免疫损伤,促进神经功能恢复。

综上所述,脑苷肌肽注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可显著改善患者的神经功能评分和生活质量,降低炎症指标和血液黏度,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈 聪,徐 运.急性脑梗死溶栓治疗新进展[J].内科急危重症杂志,2013,19(2): 65-68.
- [2] 赵 宏,汪立松,童巧文.阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能、炎症及氧化应激反应的影响[J].中华全科医学,2017,15(8): 1345-1347.
- [3] 李玲玲,肖锦荣,喻 萍,等.脑苷肌肽治疗急性缺血性脑梗死的临床观察[J].中国临床保健杂志,2015,18(3): 297-298.
- [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 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4): 246-257.
- [5] 陈清棠.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6): 381-383.
- [6] 闵 瑜,燕铁斌.改良Barthel指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2008,30(3): 185-188.
- [7] 邓 丽,刘晓冬,张拥波.急性脑梗死的治疗进展[J].中国全科医学,2011,14(8): 825-829.
- [8] 宋爱晶,李 野,于浩光.前列地尔联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(6): 801-804.
- [9] 郝 军,陈 欣,吴海琴.丹红注射液联合阿替普酶治疗不同分型急性脑梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(9): 1347-1353.
- [10] 刘冠云,陈 奇,梁文俊.脑苷肌肽联合丁苯酞治疗老年脑梗死的临床疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(3): 300-303.
- [11] 姜 颖,赵 欢.神经节苷酯联合氯吡格雷治疗脑梗死后血管性痴呆的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(5): 788-791.
- [12] 曹红元,刘雨辉,李惠允,等.急性脑梗死后炎症因子的动态变化及其与神经功能的相关性研究[J].解放军医药杂志,2014,26(3): 51-54.
- [13] 余周伟,毕桂南.S100 β 与急性缺血性脑损伤[J].国际脑血管病杂志,2011,19(6): 466-470.
- [14] 杨 虹,魏桂荣,李红戈.脑梗死血清MMP-3与MMP-9的动态变化及临床意义[J].中国康复,2005,20(5): 278-280.
- [15] 陈明生,朱瑞芬,詹庆盈.脑梗死患者血清TNF- α 、IL-1 β 含量的变化及其临床意义的研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2001,8(1): 32-34.
- [16] 王景周,徐志熊,高 唱,等.脑出血患者脑脊液IL-1 β 、S-100蛋白与脑水肿的相关性研究[J].重庆医学,2004,33(6): 805-806.