

曲克芦丁脑蛋白水解物注射液联合阿司匹林肠溶片治疗烟雾病的疗效观察

李涛¹, 木依提·阿不力米提^{1*}, 鲁统德²

1. 新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830063

2. 日照市妇幼保健院 外科, 山东 日照 371100

摘要: **目的** 探讨曲克芦丁脑蛋白水解物注射液联合阿司匹林肠溶片治疗烟雾病的临床疗效。**方法** 新疆医科大学第一附属医院、新疆医科大学第二附属医院、新疆维吾尔自治区人民医院 2012 年 9 月—2014 年 7 月收治的烟雾病患者 121 例, 随机分为治疗组 (61 例) 和对照组 (60 例)。对照组在常规治疗的基础上口服阿司匹林肠溶片, 0.1 g/次, 1 次/d。治疗组给予曲克芦丁脑蛋白水解物注射液 10 mL 加入 250 mL 生理盐水后缓慢静脉点滴, 1 次/d。两组均连续治疗 30 d。评价两组的临床疗效, 同时比较两组神经功能缺损 (NIHSS) 评分、颅内供血、双侧平均肌力、凝血酶原时间和血小板计数的变化情况。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为 83.61%、56.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 10 d、治疗后, 两组 NIHSS 评分均较治疗前显著降低, 同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$); 且治疗 10 d、治疗后治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。治疗 10 d、治疗后, 两组颅内供血均较治疗前显著增加, 同时, 患者双侧平均肌力均显著升高, 同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。**结论** 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液联合阿司匹林肠溶片对烟雾病有较好的临床疗效, 能够促进患者神经功能缺损恢复, 且不良反应少, 值得临床推广。

关键词: 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液; 阿司匹林肠溶片; 烟雾病; 神经功能评分

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)11 - 1275 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.020

Clinical observation of Troxerutin Cerebroprotein Hydrolysate Injection combined with Aspirin Enteric-coated Tablets in treatment of moyamoya disease

LI Tao¹, MUYITI Abulimiti¹, LU Tong-de²

1. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China

2. Department of Surgery, Rizhao Maternal and Child Health Hospital, Rizhao 371100, China

Abstract: Objective To explore the effect of Troxerutin Cerebroprotein Hydrolysate Injection combined with Aspirin Enteric-coated Tablets in the treatment of moyamoya disease. **Methods** Patients (121 cases) with moyamoya disease who came to the First and Second Affiliated Hospitals of Xinjiang Medical University, and People's Hospital of Xinjiang Autonomous Region from September 2012 to July 2014 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. The patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets on the basis of conventional treatment, 0.1 g/time, once daily. The patients in the treatment group were *iv* administered with 250 mL Troxerutin Cerebroprotein Hydrolysate Injection (10 mL adding into 0.9% saline solution), once daily. The patients in the two groups were treated for 30 d. After treatment, the treatment efficacy was evaluated, while the changes of NIHSS score, intracranial blood flow, average strength on both sides, prothrombin time, and platelet count in two groups were compared. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 83.61% and 56.67%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After 10 d treatment, NIHSS scores in the two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05, 0.01$). NIHSS score in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05, 0.01$). After 10 d treatment, intracranial blood flow in two groups were significantly increased, while the average muscle was significantly higher, and

收稿日期: 2014-09-01

作者简介: 李涛 (1983—), 神经外科在读研究生。Tel: (0991)4609053 E-mail: kang86112232@163.com

*通信作者 木依提·阿不力米提 (1960—), 新疆医科大学神经外科研究生导师。Tel: (0991)4609053 E-mail: 65351760@qq.com

the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). These observational indexes in the treatment group improved more obviously than those in the control group in the same time of treatment, with the significant difference between two groups ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Troxerutin Cerebroprotein Hydrolysate Injection combined with Aspirin Enteric-coated Tablets has good clinical effect in the treatment of moyamoya disease, and can promote the neurologic deficits recovery with less adverse reaction, which is worthy of clinical application.

Key words: Troxerutin Cerebroprotein Hydrolysate Injection; Aspirin Enteric-coated Tablets; moyamoya disease; NHISS

烟雾病是以大脑 Willis 环动脉慢性进行性狭窄病变为主要特征的疾病, 病因尚不明确, 也无根治性措施。近些年手术治疗烟雾病取得较好疗效, 但是术后并发症的出现, 尤其是后循环供血区脑梗死的发生, 令广大患者尤其是老年患者对手术治疗望而却步。临床上常用激素类、抗炎类、抗血小板聚集类药物来改善患者脑部供血, 从而缓解临床症状。

曲克芦丁脑蛋白水解物注射液能对抗 5-羟色胺、缓激肽引起的血管损伤, 增加毛细血管抵抗力, 降低其通透性, 从而防止血管通透性升高引起的水肿。所含活性多肽、多种氨基酸等能透过血脑屏障, 以多种形式作用于中枢神经, 调整和改善神经元代谢, 并影响其呼吸链, 具有激活、改善脑内神经细胞缺氧状态, 对缺氧的脑组织有保护作用。同时曲克芦丁脑蛋白水解物注射液能与血小板膜上的腺苷载体蛋白可逆性结合, 增加血小板内 cAMP 水平, 从而具有抑制血小板聚集, 防止血栓形成的作用^[1]。

为进一步探讨烟雾病的治疗方法, 新疆医科大学第一附属医院、新疆医科大学第二附属医院、新疆维吾尔自治区人民医院对收治的患者采用曲克芦丁脑蛋白水解物注射液联合阿司匹林肠溶片治疗烟雾病取得了较明显的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料和方法

2012 年 9 月—2014 年 7 月新疆医科大学第一、第二附属医院、新疆维吾尔自治区人民医院收治的 121 例烟雾病患者, 符合 1997 年日本国立卫生署和福利社烟雾病研究委员会修订的烟雾病诊断指南标准^[2]。共收集病人 121 例, 其中男 56 例, 女 65 例, 年龄分布区域较大, 7~77 岁均有发生, 平均年龄 (49.0 ± 20.1) 岁, 病程 3~192 月, 平均病程 (131.3 ± 24.6) 月。

纳入标准: (1) 经 DSA 造影或头颅磁共振血管造影 (MRA) 检查明确诊断为烟雾病; (2) 双侧发病患者; (3) 心肝肾功能正常; (4) 意识清晰; (5) 对曲克芦丁片脑蛋白水解物注射液无过敏现象。

排除标准: (1) 严重感染、出血性疾病或出血倾向者; (2) 全身系统疾病 (如动脉硬化、镰状细

胞性贫血、放射治疗后等) 所引起的烟雾病现象; (3) 疑有出血倾向及消化道溃疡患者; (4) 短暂性脑缺血发作; (5) 颅内异常血管网形成; (6) 近期应用平衡氨基酸注射液者; (7) 孕妇及哺乳期妇女。研究开始前告知患者可能存在的风险及收益, 取得患者同意, 并签署知情同意书, 同时向新疆医科大学第一附属医院伦理委员会报备, 经伦理委员会批准后实施。

1.2 药物

曲克芦丁脑蛋白水解物注射液由吉林四环制药有限公司生产, 规格 5 mL/支, 产品批号 100429、100106; 阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 101108、101009。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为治疗组 (61 例) 和对照组 (60 例), 其中治疗组男 27 例, 女 34 例, 年龄 11~73 岁, 平均年龄 (50.28 ± 20.0) 岁, 病程 3~187 月, 平均病程为 (124.6 ± 25.2) 月; 对照组男 29 例, 女 31 例, 年龄 7~77 岁, 平均年龄 (47.73 ± 20.2) 岁, 病程 3~192 月, 平均病程为 (128.2 ± 19.3) 月。两组患者年龄、性别、病程差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均常规给予控制血压、血糖、血脂基础上给予改善周围循环、营养神经、抗免疫、抑制血小板聚集, 根据患者需要给予脱水降颅压、抗生素抗炎等对症治疗。对照组在常规治疗的基础上口服阿司匹林肠溶片, 0.1 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用曲克芦丁脑蛋白水解物注射液, 10 mL/次, 加入 250 mL 生理盐水后缓慢静脉点滴, 1 次/d。两组均连续治疗 30 d。

1.4 疗效判定标准^[3]

对两组患者进行美国国立卫生院神经功能缺损 (NIHSS) 评分, 并按照我国 1995 年全国第四次脑血管病会议制定标准进行评价。痊愈: NIHSS 评分减少 91%~100%; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~90%; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分减少低于 18%; 恶化: NIHSS 评分增加 17% 以上或患者死亡。

总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

在治疗前,治疗 5 d、10 d,治疗后,根据肌力六级分级法对两组患者分别进行肌力测评^[4];行头颅磁共振血管造影(MRA)检查,测定颅内供血改善状况;抽取静脉血进行凝血及出血指标检测,检测凝血酶原时间(INR)和血小板计数。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无寒战、发热、皮疹、胸闷气短、肝肾功受损等不良反应发生。

1.7 统计学分析

统计学处理采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用 *t* 检验进行分析,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,治疗组痊愈 18 例,显著进步 19 例,

进步 14 例,总有效率 83.61%;对照组痊愈 8 例,显著进步 12 例,进步 14 例,总有效率 56.67%,两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分比较

两组患者经过治疗后,NIHSS 评分均较治疗前有所下降,从治疗 10 d、治疗后,两组 NIHSS 评分均较治疗前显著降低,同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$);且治疗 10 d、治疗后治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$),见表 2。

2.3 两组观察指标比较

治疗 10 d、治疗后,两组患者 MRA 提示颅内供血均较治疗前显著增加,同时,患者双侧平均肌力均显著升高,同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
治疗	61	18	19	14	6	4	83.61*
对照	60	8	12	14	21	5	56.67

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前/分	治疗 5 d/分	治疗 10 d/分	治疗后/分
治疗	61	18.60±4.87	17.10±4.87	13.90±5.06** [▲]	4.67±3.12** ^{▲▲}
对照	60	18.29±5.85	17.30±6.35	16.05±4.85*	6.16±3.30**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	颅内供血较入院时增加/%	双侧平均肌力	INR	血小板计数/($\times 10^9$)
治疗	61	治疗前	12.50±7.58	2.05±0.67	0.98±0.43	155.90±71.8
		治疗 5 d	14.20±7.13	3.30±0.58**	1.01±0.33	154.07±77.75
		治疗 10 d	19.10±6.02** [▲]	4.10±0.66** ^{▲▲}	0.98±0.40	151.97±74.35
		治疗后	23.20±5.26** ^{▲▲}	5.00±0.56** ^{▲▲}	0.99±0.21	154.32±76.48
对照	60	治疗前	12.60±8.50	2.02±0.68	0.98±0.39	146.94±58.74
		治疗 5 d	13.91±6.50	3.22±0.47	1.03±0.10	154.73±76.84
		治疗 10 d	19.30±6.02**	3.51±0.64**	0.99±0.32	151.76±45.50
		治疗后	21.10±5.36**	4.02±0.32**	1.00±0.19	156.56±57.25

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment

2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中均无寒战、发热、皮疹、胸闷气短、肝肾功受损等不良反应发生。

3 讨论

烟雾病以大脑 Willis 环动脉慢性进行性狭窄病变为主要特征, 典型表现为颈内动脉远端和(或)大脑中动脉、大脑前动脉近端狭窄或闭塞, 同时伴脑底部和软脑膜烟雾状、细小血管网的生成^[5]。烟雾病影响患者的生存质量, 并给家庭和社会带来严重的经济负担。目前该疾病无根治性的措施, 临床以提高患者生存质量为主要目的。在治疗方面, 国内外学者一直有很大的争议, 总体趋势略偏向于手术治疗, 但手术以后一系列的并发症, 尤其是后循环供血区脑梗死的高发病率, 致使广大临床医生对治疗方式的选择产生疑问, 而且术后有相当一部分患者症状不能缓解, 有的甚至加重, 因此大多数症状较轻以及老年患者更倾向于保守治疗。

阿司匹林肠溶片通过抑制血小板血栓素 A₂ 的生成从而抑制血小板聚集, 机制为不可逆的抑制环氧合酶的形成, 抗凝作用明显^[6], 被广泛用于缺血性烟雾病的治疗, 临床应用广泛, 疗效确切, 因此阿司匹林肠溶片被广泛应用于预防及治疗该疾病^[7]。曲可芦丁脑蛋白水解物注射液虽然以神经营养作用为主, 能对抗 5-羟色胺、缓激肽引起的血管损伤, 增加毛细血管抵抗力, 降低毛细血管通透性, 改善血管通透性升高引起的水肿。此外, 曲可芦丁脑蛋白水解物注射液含有大量活性多肽、多种氨基酸等, 能透过血脑屏障, 以多种形式作用于中枢神经、调整和改善神经元的代谢, 并影响其呼吸链, 具有激活、改善脑内神经细胞缺氧状态, 保护神经细胞免受各种缺血和神经毒素的损伤。在迅速改善症状的同时可以清除炎症反应过程中的炎症因子和自由基, 改善病灶周围小血管痉挛, 降低患者缺血再灌注损伤风险, 为患者的恢复打下了良好的基础。有研究表明曲可芦丁脑蛋白水解物治疗烟雾病后白细

胞介素 6、13 等炎症指标明显下降, 同时超氧化物歧化酶活性及丙二醛水平也明显下降^[8-9]。

本组研究采用曲可芦丁脑蛋白水解物注射液联合阿司匹林肠溶片治疗烟雾病, 患者的症状得到明显改善, 提示两药联合应用对治疗烟雾病有较好的临床疗效, 可显著改善患者的神经功能。

综上所述, 曲可芦丁脑蛋白水解物注射液联合阿司匹林肠溶片能够改善烟雾病患者的症状, 增加脑供血量, 利于患者脑神经缺损的恢复, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 林伟巍, 何祥中. 曲可芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2012, 15(31): 98-100.
- [2] 高山. 烟雾病诊断标准 [J]. 中国卒中杂志, 2008, 27(3): 7.
- [3] 中华神经学会. 脑卒中患者神经功能缺损程度评分(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [4] 中华医学会全国第 4 届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [5] 刘兴炬, 张东, 王硕. 手术与保守治疗烟雾病患者的单中心长期随访观察 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(9): 604-607.
- [6] 陈海默, 张雅兰, 许文叹. 注射用纤溶酶联合阿司匹林治疗脑梗死的临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 359-361.
- [7] 薛军, 韩国林, 阿依努尔. 曲可芦丁脑蛋白水解物注射液治疗缺血性脑血管病疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(25): 2773-2775.
- [8] Riccioni C, Sarcinella R, Izzo A. Effectiveness of troxerutin in association with Pycnogenol in the treatment of venous insufficiency [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2004, 52(1): 43-48.
- [9] De Sanctis M T, Belcaro G, Incandela L, et al. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of centella asiatica: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial [J]. *Angiology*, 2001, 52(2): S55-S59.