

葛根素注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死的临床研究

罗均林¹, 王彦莉², 李永强³

1. 广州市花都区花山镇卫生院 内科, 广东 广州 501880

2. 广州市第一人民医院 神经内科, 广东 广州 510180

3. 广州市第一人民医院 内科, 广东 广州 510180

摘要: **目的** 探究葛根素注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2014年6月—2015年6月广州市花都区花山镇卫生院收治的缺血性脑梗死患者84例,按照治疗方法的不同分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组静脉滴注盐酸法舒地尔注射液,60 mg加入到250 mL生理盐水中,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注葛根素注射液,400 mg加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后红细胞沉降率(ESR)、血细胞比容(HCT)、纤维蛋白原(FIB)、红细胞聚集指数(RF)、全血高切黏度(HS)、神经功能缺损(NIHSS)评分、血管内皮素-1(ET-1)的变化情况。比较两组不良反应发生情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.95%、95.24%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组ESR、HCT、FIB、RF、HS、NIHSS评分、ET-1均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为9.52%、7.14%;两组比较差异无统计学意义。**结论** 葛根素注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死具有较好的临床疗效,能够明显改善患者的血液流变学状态,并能显著降低ET-1的表达,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 葛根素注射液; 盐酸法舒地尔注射液; 缺血性脑梗死; NIHSS评分**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)04-0445-04**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.009

Clinical study on Puterarin Injection combined with fasudil hydrochloride in treatment of ischemic cerebral infarction

LUO Jun-lin¹, WANG Yan-li², LI Yong-qiang³

1. Department of Internal Medicine, Huashan Township Health Center of Huadu District in Guangzhou, Guangzhou 501880, China

2. Department of Neurology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China

3. Department of Internal Medicine, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Puterarin Injection combined with fasudil hydrochloride in treatment of ischemic cerebral infarction. **Methods** Patients (84 cases) with ischemic cerebral infarction in Huashan Township Health Center of Huadu District in Guangzhou from June 2014 to June 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group (42 cases) and treatment group (42 cases). The patients in the control group were iv administered with Fasudil Hydrochloride Injection, 60 mg added into normal saline 250 mL, once daily. The patients in the treatment group were iv administered with Puterarin Injection on the basis of control group, 400 mg added into normal saline 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of ESR, HCT, FIB, RF, HS, NIHSS scores, and ET-1 in two groups before and after treatment were compared. The adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 80.95 and 95.24%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ESR, HCT, FIB, RF, HS, NIHSS scores, and ET-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant

收稿日期: 2015-11-20

作者简介: 罗均林, 工作于广州市花都区花山镇卫生院。Tel: (020)86948333 E-mail: lj1909@163.com

difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control and treatment groups were 9.52% and 7.14%, respectively, and there was no difference between two groups. **Conclusion** Puterarin Injection combined with fasudil hydrochloride has clinical curative effect in treatment of ischemic cerebral infarction, and can significantly improve hemorheology status, and can significantly reduce the expression of ET-1, which has a certain clinical application value.

Key words: Puterarin Injection; Fasudil Hydrochloride Injection; ischemic cerebral infarction; NIHSS scores

缺血性脑梗死多发生于中老年人群,因脑组织血流量减少或中断而导致局部脑组织缺血、缺氧而引起一系列临床症状,其发病率和致死致残率均很高,在各类脑血管病中占60%以上^[1]。近年来,随着我国经济的不断发展,人们的生活水平不断提高,同时人口老龄化速度不断加快,缺血性脑梗死的发病率正在逐年上升^[2]。其发病主要与血栓栓塞、动脉粥样硬化以及血管炎等因素有关。临床上主要给予降纤、溶栓以及保护脑神经等方法进行治疗,但临床效果不是很理想。因此,及时有效地治疗缺血性脑梗死,对于缓解病情的进展以及促进患者康复有着重要的意义。盐酸法舒地尔是一种Rho激酶抑制剂,具有防止血管痉挛、扩张血管、抗炎、保护神经元等作用^[3-4]。葛根素注射液具有扩血管、改善缺血组织供血、保护血管内皮、抗凝等作用^[5-6]。基于上述药物作用,广州市花都区花山镇卫生院对缺血性脑梗死患者给予葛根素注射液联合盐酸法舒地尔进行治疗,取得了较满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月—2015年6月广州市花都区花山镇卫生院收治的缺血性脑梗死患者84例为研究对象,其中男性41例,女性43例;年龄50~75岁,平均年龄 (62.52 ± 5.49) 岁;神经功能缺损(NIHSS)评分为 (15.34 ± 3.38) 分。

入选标准 (1)年龄大于18周岁者;(2)均于发病48 h内入院者;(3)均符合缺血性脑卒中诊断标准^[7];(4)患者或家属均签署知情同意书。

排除标准 (1)妊娠及哺乳期妇女;(2)伴有精神疾病者;(3)对本研究所用药物过敏者;(4)有严重肝肾功能不全者;(5)伴有免疫系统疾病或严重血液病者;(6)伴有脑肿瘤、脑出血及脑挫裂伤等脑部疾病者。

1.2 药物

葛根素注射液由广东新峰药业股份有限公司生产,规格2 mL:100 mg,产品批号140207;盐酸法舒地尔注射液由天津红日药业股份有限公司生

产,规格2 mL:30 mg,产品批号140516。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方法的不同将所有患者分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组男性21例,女性21例;年龄51~75岁,平均年龄为 (62.47 ± 5.51) 岁;NIHSS评分 (15.32 ± 3.35) 分。治疗组男性20例,女性22例;年龄50~71岁,平均年龄为 (62.45 ± 5.47) 岁;NIHSS评分为 (15.26 ± 3.37) 分。两组患者的一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予降低颅内压、营养神经、调节血脂等基础治疗。对照组静脉滴注盐酸法舒地尔注射液,60 mg加入到生理盐水250 mL,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注葛根素注射液,400 mg加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

基本痊愈:治疗后,NIHSS评分减少 $\geq 90\%$,致残程度为0级;显效:治疗后,46% $\leq$ NIHSS评分减少 $< 90\%$,致残程度为1~3级;有效:治疗后,18% $\leq$ NIHSS评分减少 $< 46\%$;无效:治疗后,NIHSS评分减少 $< 18\%$ 或者NIHSS评分增加超过18%,或者死亡。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数。

1.5 观察指标

于治疗前后抽取两组患者肘静脉血4 mL,采用全自动血液分析仪测定血液流变学指标,包括红细胞沉降率(ESR)、红细胞比容(HCT)、纤维蛋白原(FIB)、红细胞聚集指数(RF)、全血高切黏度(HS);采用夹心双抗酶联免疫法测定血管内皮素-1(ET-1)。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无恶心、腹泻、头晕等不良反应发生。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对研究数据进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采

用 t 检验, 总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 15 例, 显效 13 例, 有效 6 例, 总有效率 80.95%; 治疗组基本痊愈 18 例, 显效 17 例, 有效 5 例, 总有效率 95.24%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组 ESR、HCT、FIB、RF、HS 均较

治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 NIHSS 评分和 ET-1 比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分和 ET-1 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	15	13	6	8	80.95
治疗	42	18	17	5	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 2 Comparison on blood rheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	HCT/%	FIB/(g·mL ⁻¹)	RF	HS/(mPa·s)
对照	治疗前	28.77 ± 5.48	46.34 ± 4.37	5.26 ± 1.21	8.86 ± 1.27	7.38 ± 1.35
	治疗后	23.51 ± 4.35*	38.62 ± 3.52*	2.66 ± 0.53*	4.34 ± 0.64*	3.86 ± 0.56*
治疗	治疗前	28.76 ± 5.47	46.32 ± 4.35	5.27 ± 1.23	8.85 ± 1.25	7.37 ± 1.32
	治疗后	20.32 ± 4.63*▲	36.33 ± 3.43*▲	2.24 ± 0.51*▲	4.03 ± 0.61*▲	3.54 ± 0.55*▲

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 NIHSS 评分和 ET-1 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 3 Comparison on NIHSS score and ET-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	NIHSS 评分/分		ET-1/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	15.32 ± 3.35	8.62 ± 2.17*	83.55 ± 14.51	63.27 ± 16.47*
治疗	15.26 ± 3.37	6.13 ± 2.14*▲	83.52 ± 14.47	54.43 ± 16.38*▲

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

2.4 不良反应发生情况

治疗过程中, 对照组有 2 例出现恶心, 2 例腹泻, 不良反应发生率为 9.52%; 治疗组有 1 例出现头晕, 1 例恶心, 1 例腹泻, 不良反应发生率为 7.14%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

缺血性脑梗死多发生在中老年人, 是继肿瘤和心脏病之后导致患者死亡的常见原因之一。现实中缺血性脑梗死患者常因延误了最佳治疗时机而造成

神经功能的损伤, 造成全身多个器官和功能发生变化, 甚至大部分患者会留有后遗症, 对其日后的生活带来严重影响。目前对于缺血性脑梗死治疗的原则是恢复脑部血流的供给, 减轻脑组织缺血、缺氧状态。

盐酸法舒地尔属于 Rho 激酶的特异性抑制剂, 能够阻止 Rho 激酶被激活, 来发挥相应的药理作用, 具体包括以下几个方面^[3,9]: (1) 对肌球蛋白的磷酸化起到抑制作用, 扩张脑血管, 抵抗血管痉挛, 改

善脑组织的微循环;(2)可以抑制炎症细胞的表达,减低炎症介质的产生,减轻炎症反应,进而减轻脑水肿的发生;(3)对 Ca^{2+} 浓度的恢复具有促进作用,确保脑组织中的线粒体发挥正常功能,促进乳酸氧化,起到保护脑组织的作用;(4)可以保护脑神经,抑制神经死亡,促进还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸形成,对细胞骨架蛋白的消失具有抑制作用;(5)可抑制血浆中 ET-1 的表达,改善患者血液流变学,增加脑循环血量,促进脑组织恢复。葛根素注射液具有降低全血黏度、降低 HCT、改善血液流变状态,提高红细胞变性、抑制血小板聚集、促进纤溶酶活性、促进血管内皮组织功能恢复、扩张血管和改善缺血部位供血等作用。除此之外,还具有神经保护作用,其机制可能与阻断跨膜离子内流有关,并且可以降低脑缺血侧皮层钙磷酸酶和钙蛋白酶的活性,阻断神经元凋亡的启动,减轻脑缺血损伤^[4,10]。

本研究发现,治疗组与对照组治疗的总有效率分别为 95.24%、80.95%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中治疗组和对照组不良反应发生率分别为 7.14%、9.52%,组间比较差异没有统计学意义,说明葛根素注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死的临床疗效较好。与治疗前相比,两组患者 ESR、HCT、FIB、RF 以及 HS 均显著降低,但治疗组降低的程度较对照组更明显,说明葛根素注射液联合盐酸法舒地尔能够有效的改善患者脑血液流变状态,有利于脑循环的恢复。与治疗前相比,两组患者 NIHSS 评分、ET-1 表达均降低,但治疗组降低的程度更明显,说明葛根素注射液联合盐酸法舒地尔能够明显降低 ET-1 的表达,有利于脑血管的扩张,利于脑部有充足的血供,促进脑组

织恢复。

综上所述,葛根素注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死具有较好的临床疗效,能够明显改善患者的血液流变学状态,并能显著降低 ET-1 的表达,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈应柱,刘刚,杨璞,等.急性脑梗死患者临床分型特点与预后研究[J].中华全科医学,2010,8(10):1245-1286.
- [2] Na D G, Sohn C H, Kim E Y. Imaging-based management of acute ischemic stroke patients: current neuroradiological perspectives [J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(2): 372-390.
- [3] 孟祥军,齐杰,田莉.12 盐酸法舒地尔的合成、药理和临床研究进展[J].沈阳医学院学报,2010,12(1):45-50.
- [4] 牙韩华,覃保华.盐酸法舒地尔治疗缺血性脑卒中临床疗效分析[J].药物评价研究,2012,35(5):372-373.
- [5] 汪群红,章灵芝,徐文伟,等.葛根素的药理作用与不良反应分析[J].中华中医药学刊,2015,33(5):1185-1187.
- [6] 杨荣兵,周惠芬,张宇燕,等.葛根素与阿魏酸单用及联合应用在局灶性脑缺血模型大鼠体内药动学研究[J].中草药,2015,46(18):2759-2763.
- [7] 中华神经科学会.中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经外科杂志,1997,13(1):6-8.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [9] 黄琳,李琴,王维亭,等.盐酸法舒地尔对血管舒缩功能的调节作用[J].中国药理学通报,2007,23(2):251-256.
- [10] 历淑芬,刘海清,从晓东.葛根素注射液的药理作用研究进展[J].黑龙江医药,2010,23(4):587-589.