

前列地尔与法舒地尔治疗急性脑梗死的对比研究

刘 瑞, 朱 江, 赵 斌

榆林市第一医院 神经内科, 陕西 榆林 719000

摘 要: **目的** 比较前列地尔与法舒地尔治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2015年7月榆林市第一医院收治的急性脑梗死患者92例,随机分为对照组(44例)和治疗组(48例)。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中,1次/d。治疗组静脉滴注前列地尔注射液,20 μ g加入到生理盐水250 mL中,1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,比较两组NISS评分、正五聚体蛋白3(PTX-3)及颈动脉粥样斑块的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.3%、93.8%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组NISS评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NISS评分的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组PTX-3均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组PTX-3的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组斑块形成率显著下降,而稳定斑块比例上升,治疗组同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组斑块形成率分别为35.4%、56.8%,稳定斑块所占比例分别为52.0%、94.1%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低PTX-3,提高斑块稳定性,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 前列地尔注射液; 盐酸法舒地尔注射液; 急性脑梗死; NISS评分; 正五聚体蛋白3

中图分类号: R971

文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)10-1603-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.022

Comparative study on alprostadil and fasudil in treatment of acute cerebral infarction

LIU Rui, ZHU Jiang, ZHAO Bin

Department of Neurology, the First Hospital of Yulin City, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To compare clinical curative effect of alprostadil and fasudil in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (92 cases) with acute cerebral infarction in the First Hospital of Yulin City from January 2013 to July 2015 were randomly divided into control group (44 cases) and treatment group (48 cases). Patients in the control group were iv administered with Fasudil Hydrochloride Injection, 60 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Alprostadil Injection, 20 μ g added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of NISS scores, PTX-3, and carotid atherosclerotic plaque in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.3% and 93.8%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NISS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NISS score in the treatment group were significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PTX-3 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the PTX-3 in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the plaque formation rate in the control and treatment groups were 35.4% and 56.8%, respectively, and the proportion of stable plaques were 52.0% and 94.1%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, and improve clinical symptoms, decrease PTX-3, increase plaque stability, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Alprostadil Injection; Fasudil Hydrochloride Injection; acute cerebral infarction; NISS score; PTX-3

收稿日期: 2016-03-28

作者简介: 刘 瑞 (1981—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病。Tel: 18871159630 E-mail: fhj0135@163.com

急性脑梗死为常见脑血管疾病,具有“三高”特点,发病机制复杂,多由脑供血障碍引起脑组织缺氧缺血所致,短时间内即可造成神经损伤^[1]。对发病 6 h 内的患者,目前临床治疗主要采取溶栓治疗和介入治疗^[2],可有效恢复脑血管血流灌注、减轻缺血缺氧对神经细胞所造成损伤。但不少患者入院时已经错过溶栓或介入治疗时间窗,需采取包括抗凝、降脂、营养神经等常规综合治疗,如何最大限度恢复患者神经功能缺损成为主要问题。前列地尔为心脑血管疾病新型治疗药物,可抑制血小板激活、扩张血管平滑肌。盐酸法舒地尔是一种蛋白激酶抑制剂,可通过增加肌球蛋白轻链磷酸酶的活性扩张血管,降低内皮细胞的张力,改善脑组织微循环^[3]。有研究提出^[4],早期应用前列地尔治疗急性脑梗死利于疗效的强化,积极作用显著。本研究探讨早期应用前列地尔治疗急性脑梗死效果及对正五聚体蛋白 3 (PTX-3)、颈动脉斑块稳定性的影响。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2015 年 7 月榆林市第一医院收治的急性脑梗死患者 92 例为研究对象,所有患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[5]中急性脑梗死诊断标准。其中男 51 例,女 41 例,年龄 38~75 岁,病程 24~48 h。

纳入标准:(1)符合第 4 届全国脑血管病会议所制定急性脑梗死诊断标准,并经头颅计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)证实;(2)发病时间 24~48 h;(3)经医院伦理委员会批准,且患者对研究知情并同意。

排除标准:(1)既往出现脑外伤、脑出血、脑肿瘤者;(2)凝血功能异常者;(3)合并严重心、肺、肝、肾系统疾病者;(4)对相关药物过敏者;(5)未按规定用药者。

1.2 药物

盐酸法舒地尔注射液由山东罗欣药业集团股份有限公司生产,规格 2 mL:30 mg,产品批号 20120602;前列地尔注射液由西安力邦制药有限公司生产,规格 1 mL:5 μ g,产品批号 12337948。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将入选患者分为对照组(44 例)和治疗组(48 例)。对照组男 23 例,女 21 例;年龄 41~72 岁,平均(53.9 $\pm$ 6.6)岁;病程 28~48 h,平均(31.4 $\pm$ 3.2)h。治疗组男 28 例,女 20

例;年龄 38~75 岁,平均(53.7 $\pm$ 6.2)岁;病程 24~40 h,平均(31.2 $\pm$ 3.0)h。两组年龄、性别、发病时间等资料的差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均于入院时立即予以吸氧、甘露醇降颅压、对症处理等综合治疗措施。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 中,1 次/d。治疗组静脉滴注前列地尔注射液,20 μ g 加入到生理盐水 250 mL 中,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 临床疗效判定标准

参照新损伤严重程度评分(NISS 评分)^[6]的评分细则评估两组临床疗效,其将人体分为头颈部、面部、胸部、腹部及盆腔、四肢及骨盆、皮肤及软组织 6 个区域,选出以上部位中 3 个最严重损伤区的最大损伤定级(AIS)最高代码平方后相加即为总评分,NISS 得分范围在 1~75 分,评分越高病情越严重。治疗后 NISS 降低 60%以上,为显效;降低 30%~60%,为有效;降低不足 30%,为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 比较两组治疗前后 PTX-3 于患者治疗前后的早晨 8:00 采集血液 2 mL 置于抗凝血管中,经 3 000 r/min 离心 20 min,留取上清液置于-80 $^{\circ}$ C 保存待测。PTX-3 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒由深圳宝安康生物有限公司提供。

1.5.2 比较两组颈动脉粥样斑块稳定性 应用美国飞利浦公司所生产 ATL-HDI5000 彩色多普勒超声仪于患者治疗前后对椎动脉、颈内动脉、颈动脉分叉部、双侧颈总动脉进行检查,颈动脉内中膜厚度 ≥ 1.2 mm,局部隆起并向管内突出即可判定为颈动脉粥样斑块形成。在此基础上,局部呈低回声、等回声或混合回声软斑,则为不稳定斑块;出现高、强回声硬斑,则为稳定斑块。

斑块形成率=斑块个数/总例数

稳定斑块比例=稳定斑块个数/斑块总数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗期间不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用统计软件 SPSS19.0 处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验,计数资料 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 20 例,有效 14 例,总有

效率为 77.3%；治疗组显效 30 例，有效 15 例，总有效率为 93.8%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 两组颈动脉粥样斑块比较

治疗前，对照组共检出 30 个斑块，斑块形成率为 68.2%，其中 21 个为稳定斑块，所占比例为 70.0%；治疗组共检出 38 个斑块，斑块形成率为 79.2%，其中 24 个为稳定斑块，所占比例为 63.2%，两组比较差异均无统计学意义。治疗后，两组斑块形成率显著下降，而稳定斑块比例上升，治疗组同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，而对照组无统计学意义。治疗组斑块 25 个，斑块形成率为 56.8%，其中稳定斑块 13 个，所占比例为 52.0%；治疗组斑块 17 个，斑块形成率为 35.4%，其中稳定斑块 16 个，所占比例为 94.1%，两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

2.3 两组 NISS 评分比较

治疗后，两组 NISS 评分均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)；且治疗组 NISS 评分的下降程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组 PTX-3 比较

治疗后，两组 PTX-3 均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)；且治疗组 PTX-3 的下降程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 4。

2.5 不良反应的比较

治疗组出现 2 例头晕头痛，1 例注射部位发红，1 例腹泻，不良反应发生率为 8.3%；对照组出现 1 例低血压，1 例恶心呕吐，1 例头痛，1 例腹胀，不良反应发生率为 9.1%，两组比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	20	14	10	77.3
治疗	48	30	15	3	93.8*

与对照组比较：* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组颈动脉粥样斑块水平比较

Table 2 Comparison on carotid atherosclerotic plaque between two groups

组别	n/例	观察时间	斑块/个	稳定斑块/个	斑块形成率/%	稳定斑块比例/%
对照	44	治疗前	30	21	68.2	70.0
		治疗后	25	13	56.8	52.0
治疗	48	治疗前	38	24	79.2	63.2
		治疗后	17	16	35.4* [▲]	94.1* [▲]

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 NISS 评分比较

Table 3 Comparison on NISS scores between two groups

组别	n/例	观察时间	NISS 评分/分
对照	44	治疗前	37.9±6.3
		治疗后	22.1±4.7*
治疗	48	治疗前	38.2±5.0
		治疗后	15.4±4.6* [▲]

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 PTX-3 水平比较

Table 4 Comparison on PTX-3 between two groups

组别	n/例	观察时间	PTX-3/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	44	治疗前	5.8±1.4
		治疗后	3.7±0.7*
治疗	48	治疗前	5.6±1.2
		治疗后	3.1±0.5* [▲]

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

3 讨论

脑梗死多为脑动脉粥样硬化、局部血栓形成、血管内膜损伤等多种因素所致动脉管腔狭窄或阻塞而引起神经功能障碍的脑血管疾病,目前死亡率居于各种神经系统疾病之首^[7]。脑梗死往往起病较急,治疗后神经功能缺损无法完全恢复,患者生活质量受到较大影响。

有研究提出^[8],前列地尔脂微球载体制剂可靶向扩张病变及痉挛血管,并对血小板进行抑制,以上药理作用利于急性脑梗死患者预后的改善。本研究以榆林市第一医院收治急性脑梗死患者为例,治疗组于早期应用前列地尔注射液,对照组应用法舒地尔注射液进行治疗。结果显示治疗组 PTX-3 下降幅度明显更大,治疗总有效率达 93.8%,高于对照组 77.3%,优势显著。PTX-3 蛋白的产生与急性炎症反应或免疫应答过程有关,如动脉粥样硬化^[9]。PTX-3 可由心肌细胞、内皮细胞等多种细胞分泌,具有免疫作用^[10],正常状态下 PTX-3 表达较低,发生急性炎症反应或相关疾病时水平就会大幅升高,且与病情严重程度直接相关,患者病情越严重,PTX-3 表达越高。此外,PTX-3 蛋白表达的增加会加重炎症反应,引起脑组织或血管壁进一步损伤,并使损伤修复受阻^[9],因而 PTX-3 表达的变化也可评估预后。本研究中,治疗组 PTX-3 经治疗后降低,且低于对照组治疗后,提示治疗组病情改善幅度更大,治疗总有效率因而获得提高,预后更佳。本研究还显示,前列地尔的应用在减少斑块形成、提高斑块稳定性方面也有较大价值,治疗组治疗后斑块形成率由 79.2%降低至 35.4%,且经治疗后稳定斑块所占比例明显提高,达 94.1%,效果优于对照组。颈动脉粥样硬化为急性脑梗死基础病变,不仅会导致颈动脉狭窄,脑供血随之减少,同时还可能由于斑块破裂引起继发性血栓形成^[11]。此外,两组治疗期间均未见严重药物不良反应,部分患者出现轻微

头晕、腹泻等症状,均自行缓解,治疗未受影响,说明前列地尔注射液药物的安全性较好。

综上所述,前列地尔治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低 PTX-3,提高斑块稳定性,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈军,孟琳,孙胜军. 脑动脉粥样硬化出血斑块与急性脑梗死的相关性分析 [J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(8): 1247-1249, 1254.
- [2] 邓丽,刘晓冬,张拥波,等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 825-829.
- [3] 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.
- [4] 夏圣梅,孙洪波,杨姗杉,等. 早期应用前列地尔治疗急性脑梗死临床疗效观察 [J]. 黑龙江医药, 2010, 23(2): 260-262.
- [5] 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]. 中国全科医学, 2011, 12(35): 4013-4017.
- [6] 张晖,张鹏. 新损伤严重程度评分相关文献统计与评价 [J]. 创伤外科杂志, 2009, 11(4): 340-344.
- [7] 郭建队,边莹. 前列地尔注射液治疗急性脑梗死 60 例 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(5): 563-564.
- [8] 李惠允,周华东. 前列地尔脂微球注射液对急性脑梗死患者肿瘤坏死因子- α 水平的影响及临床意义 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(27): 3151-3153.
- [9] 林芹,何杨莉,符秀虹,等. 血浆 PTX-3 与急性脑梗死患者病情程度及近期预后的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6781-6783.
- [10] 张波,戚利坤. 血浆五聚素 3 与老年急性脑梗死患者病情严重程度及近期预后的关系 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(1): 57-61.
- [11] 常娜,鲁广秀,张建磊,等. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(1): 69-70.