

马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床研究

宫大勇

沈阳市第四人民医院, 辽宁 沈阳 110031

摘要: **目的** 探讨马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 收集 2015 年 10 月—2016 年 10 月在沈阳市第四人民医院治疗的急性脑梗死患者 88 例, 根据治疗方案的不同分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例)。对照组患者静脉滴注注射用尤瑞克林 30 min, 0.15 PNA 单位加入 100 mL 生理盐水中, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液, 8 mL 加入 10% 葡萄糖注射液 500 mL 中, 1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。评价两组患者临床疗效, 分析比较两组治疗前后 ADL 评分、神经功能缺损评分、血清学指标和血液流变学指标变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.82%、97.73%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 ADL 评分显著升高, 神经功能缺损评分显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、N 末端 B 型脑钠肽原 (NT-proBNP) 和可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 水平均明显降低, 而白细胞介素-10 (IL-10) 水平明显增高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者纤维蛋白原、血浆黏度、全血低切黏度和全血高切黏度均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者比对照组降低更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床效果显著, 可明显改善患者神经功能和日常生活能力, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 马来酸桂哌齐特注射液; 注射用尤瑞克林; 急性脑梗死; 神经功能缺损评分; N 末端 B 型脑钠肽原; 可溶性细胞间黏附分子-1

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0394-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.008

Clinical study on cinepazide maleate combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction

GONG Da-yong

Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of cinepazide maleate combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (88 cases) with acute cerebral infarction in Shenyang the Fourth Hospital of People from October 2015 to October 2016 were divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Urinary Kallidinogenase for injection for 30 min, 0.15 PNA added into 100 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Cinepazide Maleate Injection on the basis of the control group, 8 mL added into 10% glucose injection 500 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and ADL and neurological deficit scores, serological indexes, and blood rheology indexes in two groups before and after treatment were analyzed and compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 97.73%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ADL score in two groups was significantly increased, while neurological deficit score was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The two scores in the treatment were improved more significantly than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , MCP-1, NT-proBNP, and sICAM-1 levels in two groups were significantly decreased, and IL-10 level was significantly increased, and there was difference in the same group ($P < 0.05$). And these serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, fibrinogen, plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, and whole blood

收稿日期: 2016-11-29

作者简介: 宫大勇 (1978—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向是脑血管病的早期治疗。Tel: 13840039066 E-mail: gdy110031@sina.com

high shear viscosity in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these blood rheology indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cinepazide maleate combined with urinary kallidinogenase has a significant effect in treatment of acute cerebral infarction, and can significantly improve the neurological function and activity of daily living, which has a certain clinical application value.

Key words: Cinepazide Maleate Injection; Urinary Kallidinogenase for injection; acute cerebral infarction; neurological deficit score; NT-proBNP; sICAM-1

急性脑梗死为神经内科常见的一种疾病,是脑组织急性缺血、缺氧导致神经元变性、坏死而引起的一种以相应神经功能障碍为表现的疾病,并具有较高的致残率和病死率,对患者生命安全具有严重危害^[1-2]。因此,采取积极有效的治疗措施对改善急性脑梗死患者生命质量极为重要。尤瑞克林具有舒张脑缺血部位血管,并使脑血液中蛋白含量增加,抑制脑梗死面积扩大,有效改善脑组织能量代谢等作用^[3]。桂哌齐特为钙离子通道阻滞剂,具有促进脑血管扩张,减低血管阻力及改善脑代谢等作用^[4]。本研究采用马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2015 年 10 月—2016 年 10 月在沈阳市第四人民医院治疗的 88 例急性脑梗死患者的临床资料,所有患者均符合急性脑梗死诊断标准^[5]。其中男 47 例,女 41 例;年龄 45~76 岁,平均年龄 (66.37 ± 5.42) 岁;发病至入院时间 3~16 h,平均时间 (10.65 ± 1.28) h。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)伴有严重精神疾病及认知障碍者;(3)凝血功能障碍者;(4)治疗前应用过对本次疗效评价具有影响的药物者;(5)对本研究药物过敏者;(6)伴有其他脑组织病变及恶性肿瘤者;(7)妊娠及哺乳期妇女;(8)未签署知情协议书者。

1.2 药物

注射用尤瑞克林由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格 0.15 PNA 单位/瓶,产品批号 150907;马来酸桂哌齐特注射液由北京四环制药有限公司生产,规格 2 mL:80 mg,产品批号 150905。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同分为对照组(44 例)和治疗组(44 例),其中对照组男 24 例,女 20 例;年龄 46~75 岁,平均年龄 (66.32 ± 5.39) 岁;发病至入院时间 5~16 h,平均时间 (10.63 ± 1.25) h。治疗组中男 23 例,女 21 例;年龄 45~76 岁,平均年

龄 (66.25 ± 5.37) 岁;发病至入院时间 3~16 h,平均时间 (10.58 ± 1.23) h。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入选患者均给予脱水降压、抗感染、调血脂、抗凝等基础治疗。对照组患者静脉滴注注射用尤瑞克林 30 min,0.15 PNA 单位加入 100 mL 生理盐水中,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液,8 mL 加入 10%葡萄糖注射液 500 mL 中,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[8]

基本治愈:91%≤神经功能缺损评分减少≤100%;显效:46%≤神经功能缺损评分减少≤90%;有效:18%≤神经功能缺损评分减少≤45%;无效:神经功能缺损评分减少≤17%。

总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

(1)比较两组治疗前后 ADL 评分^[6]及神经功能缺损程度评分^[7];(2)采用 ELISA 法检测两组患者治疗前后血清白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 水平,采用胶体金法检测 N 末端 B 型脑钠肽原 (NT-proBNP) 水平;(3)采用血液黏度计对两组治疗前后纤维蛋白原、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度等血液流变学指标进行比较。

1.6 观察指标

对治疗过程中可能出现的小血小板减少、皮疹、转氨酶升高、头晕、头痛、胃肠功能紊乱等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行分析,计量资料的比较采用 t 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本治愈 17 例,显效 14 例,有效 5 例,无效 8 例,总有效率为 81.82%;治疗组

基本治愈 20 例, 显效 17 例, 有效 6 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.73%, 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 ADL 评分及神经功能缺损评分比较

治疗后, 两组 ADL 评分显著升高, 神经功能缺损评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分改善更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、MCP-1、NT-proBNP

和 sICAM-1 水平均明显降低, 而 IL-10 水平明显增高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者纤维蛋白原、血浆黏度、全血低切黏度和全血高切黏度等均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组比对照组降低更显著, 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	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	17	14	5	8	81.82
治疗	44	20	17	6	1	97.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 ADL 评分及神经功能缺损评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	ADL 评分/分		神经功能缺损评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	12.28 $\pm$ 2.69	47.48 $\pm$ 7.27*	12.51 $\pm$ 3.27	7.86 $\pm$ 1.33*
治疗	44	12.25 $\pm$ 2.67	58.53 $\pm$ 7.42* [▲]	12.47 $\pm$ 3.24	4.45 $\pm$ 1.28* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

组别	观察时间	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)	sICAM-1/(ng·L ⁻¹)	NT-proBNP/(pmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	11.25 $\pm$ 2.34	17.24 $\pm$ 3.73	7.27 $\pm$ 1.25	87.34 $\pm$ 12.47	368.53 $\pm$ 63.85
	治疗后	14.76 $\pm$ 3.17*	13.74 $\pm$ 1.48*	5.67 $\pm$ 0.64*	45.53 $\pm$ 9.45*	236.72 $\pm$ 26.83*
治疗	治疗前	11.23 $\pm$ 2.31	17.26 $\pm$ 3.76	7.29 $\pm$ 1.23	87.36 $\pm$ 12.45	368.47 $\pm$ 63.82
	治疗后	18.47 $\pm$ 3.22* [▲]	7.65 $\pm$ 1.24* [▲]	4.12 $\pm$ 0.43* [▲]	32.65 $\pm$ 9.58* [▲]	172.38 $\pm$ 25.65* [▲]

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 两组血液流变学指标比较

Table 4 Comparison on blood rheology indexes between two groups

组别	观察时间	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	血浆黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	全血高切黏度/(mPa·s)
对照	治疗前	5.85 $\pm$ 0.41	2.14 $\pm$ 0.75	12.49 $\pm$ 1.57	7.34 $\pm$ 1.17
	治疗后	4.02 $\pm$ 0.17*	1.63 $\pm$ 0.21*	9.68 $\pm$ 1.04*	5.23 $\pm$ 0.45*
治疗	治疗前	5.83 $\pm$ 0.36	2.16 $\pm$ 0.73	12.47 $\pm$ 1.73	7.36 $\pm$ 1.12
	治疗后	2.13 $\pm$ 0.12* [▲]	1.26 $\pm$ 0.18* [▲]	6.47 $\pm$ 1.13* [▲]	3.15 $\pm$ 0.58* [▲]

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 两组不良反应情况比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

急性脑梗死是老年人阶段常见、多发的疾病,其发病率和致残率均较高,是严重威胁人类健康的主要疾病之一。其发病机制与血液黏度增高、组织缺氧、血管内皮细胞受损、自由基介导的脂质氧化损伤组织细胞、钙超载、免疫活性异常增高、兴奋性氨基酸及炎症因子等有关。

尤瑞克林是一种蛋白水解酶,具有促使损伤部位血管生成,抑制血小板聚集,扩张脑血管、并使脑血液中血红蛋白增加,抑制脑梗死面积扩大,有效改善脑组织能量代谢等作用^[3]。桂哌齐特具有弱钙拮抗作用,可扩张血管,促进细胞营养代谢,在早期对神经起到保护作用,在缺血区的作用效果更为显著。为了保护脑血管平滑肌细胞不受 Ca^{2+} 的影响,桂哌齐特选择性抑制 Ca^{2+} 跨膜进入,松弛平滑肌,扩张脑、冠血管,从而增加血流量且能够避免“盗血现象”的发生,增加大量的cAMP,加强了血管扩张的强度,从而具有早期脑保护的生理作用^[4]。

炎症反应在急性脑梗死发生与发展中有着重要作用。IL-10为抗炎因子,具有下调炎症反应,拮抗炎性介质等作用^[9]。TNF- α 是由单核巨噬细胞分泌产生的促炎症因子,可促进炎症细胞聚集和活化,加重炎症反应,进而加重脑组织损害^[10]。MCP-1为致炎因子,具有趋化、激活单核巨噬细胞在脑梗死部位聚集,进而加重脑组织损害^[11]。sICAM-1为内皮细胞、白细胞损害和激活的标志,在炎症细胞的渗出、定位中起着重要作用^[12]。脑梗死区因缺血、缺氧可直接刺激脑组织使NT-proBNP分泌增加,梗死面积越大提示脑水肿程度越重而脑损伤更重、NT-proBNP分泌也增多^[13]。

本研究中,治疗组有效率为97.68%,显著高于对照组的81.40%,两组差异比较具有统计学意义($P<0.05$)。ADL评分和神经功能缺损评分均显著改善,且治疗组改善更显著($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组血清TNF- α 、MCP-1、NT-proBNP和sICAM-1水平明显降低,而IL-10水平明显增高,且治疗组上述指标改善更明显($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组血液流变学指标均显著改善,

且治疗组改善更著($P<0.05$)。说明马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死效果确切。

综上所述,马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床效果显著,可明显改善患者神经功能,并有利于血清细胞因子及血液流变学的改善,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版:下册,2013:1496-1497.
- [2] 王维志.神经病学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2014:133-138.
- [3] 王虹,金莎,李骏峰.丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(5):640-644.
- [4] 姚波,孙玉敏,武学伟,等.疏血通注射液联合桂哌齐特治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(10):1595-1598.
- [5] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [6] 林晓萍,陈爱玲,陈炯,等.不同时间窗实施高压氧治疗对急性脑梗死患者NIHSS、ADL评分的影响[J].中国现代医生,2013,51(3):4-7.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议.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.
- [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] 周婷,丁美萍,闻树群.急性脑梗死患者血清脂联素与IL-10的关系及意义[J].心脑血管病防治,2010,10(1):17-19.
- [10] 史福平,邸卫英,王惠凌,等.血清VEGF和TNF- α 在急性脑梗死患者中的动态变化研究[J].中国急救医学,2013,33(s8):4-6.
- [11] Arakelyan A, Zakharyan R, Hambardzumyan M, et al. Functional genetic polymorphisms of monocyte chemoattractant protein 1 and C-C chemokine receptor type 2 in ischemic stroke[J]. Interferon Cytokine Res, 2014, 34(2): 100-105.
- [12] 刘尊敬,杨期东,刘运海,等.脑梗死患者血清IL-6和sICAM-1变化及临床意义[J].中南大学学报:医学版,2004,29(3):326-329.
- [13] 周蒙蒙,牟方波,肖萌,等.血浆B型钠尿肽前体水平与急性脑梗死的相关性研究[J].潍坊医学院学报,2015,37(5):11-13.