

醒脑静注射液联合吡拉西坦治疗脑出血后认知功能障碍的临床研究

陈 斌, 金 林, 王元刚, 张冬子, 行治国, 闫志丰, 郝璞珩*

西安医学院第一附属医院 神经外科, 陕西 西安 710077

摘 要: **目的** 探讨醒脑静注射液联合吡拉西坦片治疗脑出血后认知功能障碍的临床疗效。**方法** 选取2013年6月—2015年12月西安医学院第一附属医院神经外科收治的脑出血后认知功能障碍患者573例,随机分成对照组(286例)和治疗组(287例)。对照组口服吡拉西坦片,4片/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注醒脑静注射液,20 mL加入到5%葡萄糖溶液250 mL中,1次/d。两组患者均连续治疗1个月。观察两组的临床疗效,比较两组的认知功能、日常生活能力和血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.97%、89.90%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组MMSE评分和ADL评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的上升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NSE水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NSE水平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($P < 0.05$)。**结论** 醒脑静注射液联合吡拉西坦片治疗脑出血后认知功能障碍具有较好的临床疗效,能改善认知功能和日常生活能力,提高NSE水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 醒脑静注射液; 吡拉西坦片; 认知功能障碍; 脑出血; 日常生活能力; 认知功能; NSE

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)04-0621-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.015

Clinical study on Xingnaojing Injection combined with piracetam in treatment of cognitive impairment after cerebral hemorrhage

CHEN Bin, JIN Lin, WANG Yuan-gang, ZHANG Dong-zi, XING Zhi-guo, YAN Zhi-feng, HAO Pu-yan

Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Xingnaojing Injection combined with Piracetam Tablets in treatment of cognitive impairment after cerebral hemorrhage. **Methods** Patients (573 cases) with cognitive impairment after cerebral hemorrhage in Department of Neurosurgery of the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College from June 2013 to December 2015 were randomly divided into the control group (286 cases) and the treatment group (287 cases). Patients in the control group were *po* administered with Piracetam Tablets, 4 tablets/ time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Xingnaojing Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for one month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cognitive function, daily living ability, and NSE levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.97% and 89.90%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores and ADL scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NSE levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NSE levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing Injection combined with Piracetam Tablets has clinical curative effect in treatment of cognitive impairment after cerebral hemorrhage, can improve cognitive function and daily living ability, and increase NSE level, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2017-01-17

基金项目: 陕西省教育厅科学研究项目计划项目(2013JK0787)

作者简介: 陈 斌(1979—),男,浙江省温岭市人,主治医师,研究方向为脑血管病及神经介入治疗。E-mail: zhoubin19810@163.com

*通信作者 郝璞珩(1985—),男,河北省邢台市人,主治医师,硕士研究生,研究方向为脑血管病的基础研究与临床。

Key words: Xingnaojing Injection; Piracetam Tablets; cognitive dysfunction; cerebral hemorrhage; daily living ability; cognitive function; NSE

脑出血是临床上较常见的心血管系统疾病之一,其发病后往往伴随有认知功能障碍的情况存在,对患者的预后和生存质量均造成了严重的威胁^[1]。吡拉西坦是临床上常用的促智类药物,对认知功能障碍患者能够起到显著改善的作用,另外还可以增强记忆,提高学习能力^[2]。醒脑静注射液具有清热泻火、凉血解毒、开窍醒脑的功效,对认知功能障碍患者有显著的改善作用^[3]。本研究选取了 2013 年 6 月—2015 年 12 月西安医学院第一附属医院神经外科收治的 573 例临床资料齐全的脑出血后认知功能障碍患者作为研究对象,探讨醒脑静注射液联合吡拉西坦片治疗脑出血后认知功能障碍的安全性

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 6 月—2015 年 12 月西安医学院第一附属医院神经外科收治的脑出血后认知功能障碍患者 573 例作为研究对象,其中男 321 例,女 252 例;年龄 67~88 岁,平均 (79.0 ± 5.5) 岁;平均发病时间为 (38.1 ± 3.4) h;其中合并高血压患者 255 例,合并糖尿病患者 318 例。

纳入标准:(1)所有入选患者均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 中脑卒中诊断标准^[4]以及患者认知功能障碍的标准^[5];(2)患者年龄 65~90 岁;(3)患者及其家属均知情同意,并自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)患者属于非脑出血引起的认知功能障碍;(2)患者具有严重的肝肾功能不全;(3)患者具有严重内分泌系统或造血系统原发性疾病;(4)患者或其家属不愿配合研究。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分成对照组(286 例)和治疗组(287 例)。对照组男 163 例,女 123 例;年龄 68~87 岁,平均 (79.2 ± 5.4) 岁;平均发病时间为 (37.4 ± 3.5) h;其中合并高血压患者 131 例,合并糖尿病患者 155 例。治疗组男 158 例,女 129 例;年龄 67~88 岁,平均 (78.8 ± 5.6) 岁;平均发病时间为 (38.8 ± 3.3) h;其中合并高血压患者 124 例,合并糖尿病患者 163 例。两组患者在性别、年龄、平均发病时间等一般资料方面比较差异无显著

性,有可比性。

两组患者入院后即使用药物进行脑部保护、抗血小板、改善脑循环等行常规治疗。对照组口服吡拉西坦片(宜昌人福药业有限责任公司生产,规格 0.4 g/片,产品批号 2150321),4 片/次,3 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注醒脑静注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 150413),20 mL 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL 中,1 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效:与治疗前比较,治疗后简易精神状态评价量表(MMSE)评分增加 ≥ 4 分;有效:与治疗前比较,治疗后 MMSE 评分增加 1~3 分;无效:与治疗前比较,治疗后 MMSE 评分增加 ≤ 1 分,甚至有所减少。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

采用 MMSE 评分评定认知功能、日常生活质量:此量表包括对患者定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力以及语言能力 5 个维度进行评价,最高得分为 30 分,27~30 分为正常,分数 < 27 为认知功能障碍^[7]。

采用日常生活活动能力量表(ADL)评分评定日常活动能力:此量表包括躯体生活自理量表和工具性日常生活活动量表两部分,得分范围为 14~56 分,分数越低则表明日常生活活动能力越佳^[8]。

采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前后的血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中出现的恶心呕吐、头晕目眩、过敏、腹泻等不良反应情况。

1.6 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件对相关数据进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,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,对照组显效 81 例,有效 142 例,总有效率为 77.97%;治疗组显效 105 例,有效 153 例,

总有效率为 89.90%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组认知功能和日常生活能力比较

治疗后，两组 MMSE 评分和 ADL 评分均显著

升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的升高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 2。

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	286	81	142	63	77.97
治疗	287	105	153	29	89.90*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组认知功能和日常生活能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cognitive function and daily living ability between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分/分		ADL 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	286	16.68 $\pm$ 3.09	20.87 $\pm$ 3.12	43.38 $\pm$ 6.02	57.89 $\pm$ 7.24
治疗	287	16.78 $\pm$ 3.12	27.12 $\pm$ 3.18* $\blacktriangle$	43.58 $\pm$ 5.85	68.20 $\pm$ 9.98* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组 NSE 水平比较

治疗后，两组 NSE 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组 NSE 水平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。

表 3 两组 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NSE/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	286	38.66 $\pm$ 3.97	19.69 $\pm$ 1.97*
治疗	287	38.13 $\pm$ 4.33	11.68 $\pm$ 2.37* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

对照组出现恶心呕吐 6 例，头晕目眩 7 例，过敏 2 例，腹泻 4 例，不良反应发生率为 6.64%；治疗组出现恶心呕吐 7 例，头晕目眩 8 例，过敏 4 例，腹泻 5 例，不良反应发生率为 8.36%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

脑出血是临床上常见的心血管系统疾病，在我国具有发病率高、致死率高的特点。据相关部门统

计，脑出血占脑梗死患者的 5%~30%，且其死亡率高达 30%~50%，但只有 20% 的患者治疗后有较好的预后，对患者的生命安全及生存质量均造成了严重的威胁^[9]。目前临床上对于认知功能障碍的治疗主要采取药物治疗手段，包括胆碱酯酶抑制剂、抗氧化剂、促智类药物以及一些活血化瘀的中成药。吡拉西坦是临床上常见的促智类药物之一，其结构特点为一种 γ -氨基丁酸的环状衍生物，主要用于治疗神经功能缺失、记忆与智能障碍等。该药激动乙酰胆碱系统，促进磷酸胆碱及磷酸乙醇胺的合成，并且激活腺苷激酶，提高脑中三磷酸腺苷 (ATP) 与二磷酸腺苷 (ADP) 比值以增加对氧、葡萄糖的摄取，改善大脑的学习记忆功能，并提高痴呆患者的认知能力^[10]。醒脑静注射液的主要组分为冰片、栀子、郁金和麝香等中药，能够透过血脑屏障，直接作用于中枢神经系统，起到调节中枢神经、保护大脑和改善微循环等作用^[11]。相关研究表明，醒脑静注射液在提高脑细胞耐缺氧能力方面具有重要作用，同时还具有抑制过氧化脂质形成、抑制血小板聚集以及改善脑缺氧等功能，在促进患者认知功能恢复方面具有重要作用^[12]。

本次研究中，使用吡拉西坦治疗的对照组临床总有效率为 77.97%，而使用醒脑静注射液联合吡拉

西坦治疗的治疗组临床总有效率达 89.90%，两组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。这也就表明醒脑静注射液能够明显提高吡拉西坦单独治疗脑出血后认知功能障碍患者的治疗效果。治疗组患者治疗后 MMSE 评分、ADL 评分不仅明显高于治疗前，而且也明显高于治疗后的对照组，两两相比均具有显著性差异 ($P < 0.05$)。这也证实醒脑静注射液联合吡拉西坦治疗脑出血后认知功能障碍具有很强的协同作用，在患者认知功能、日常生活能力改善方面均要优于吡拉西坦单独治疗。另外本研究中治疗组患者的不良反应发生率与对照组比较无显著性差异。这也就说明醒脑静注射液联合吡拉西坦治疗脑出血后认知功能障碍无显著毒副作用，可以在临床上常规应用。

NSE 是一种特异存在于神经元细胞胞浆中的烯醇化酶，其在脑组织细胞中的活性最高，对神经细胞的发育有着重要作用^[13]。当患者存在神经损伤情况时，其神经元细胞内的 NSE 就会释放到血浆或者脑脊液中，因此可以通过检测其血浆中的 NSE 水平来判断患者神经损伤的严重程度^[14]。一些临床研究发现，NSE 水平诊断神经损伤的灵敏度高、准确度佳^[15]，故本次研究中对两组患者治疗前后的 NSE 水平进行了测定。两组患者治疗后的 NSE 水平均显著低于治疗前，这也就说明两种治疗方式对于脑出血后认知功能障碍患者的神经损伤均有一定的修复作用。治疗后治疗组患者的 NSE 水平也明显低于治疗后的对照组，显示醒脑静注射液联合吡拉西坦治疗脑出血后认知功能障碍患者效果更佳。

综上所述，醒脑静注射液联合吡拉西坦片治疗脑出血后认知功能障碍具有较好的临床疗效，能改善认知功能和日常生活能力，提高 NSE 水平，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 姜 容, 常履华. 脑出血后认知功能障碍的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(10): 1806-1808.
- [2] 齐 燕. 吡拉西坦治疗血管性痴呆的研究进展 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(24): 125, 144.
- [3] 张继翔. 醒脑静注射液在临床急症中的应用进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(17): 1937-1938.
- [4] 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]. 中国临床医生, 2011, 39(3): 67-78.
- [5] 陈生弟, 王 刚. 对认知功能障碍疾病诊断标准的认识与思考 [J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(4): 365-366.
- [6] 孙云闯, 秦 斌. 中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(2): 91-93, 97.
- [7] 高明月, 杨 珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效度评价 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2015, 47(3): 443-449.
- [8] 冯 锋, 韩学青, 陈 建, 等. 日常生活活动能力量表在痴呆筛查中的应用 [J]. 临床精神医学杂志, 2004, 14(4): 193-194.
- [9] 涂秋云, 杨 霞, 丁斌蓉, 等. 缺血性脑卒中后血管性认知障碍的流行病学调查 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(18): 3576-3579.
- [10] 周红宇, 郑国统, 张士善. 吡拉西坦促记忆作用原理的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(2): 123-125.
- [11] 徐元虎. 醒脑静注射液的药理药效学研究与应用现状 [J]. 现代中西医结合, 2010, 19(4): 507-510.
- [12] 涂 悦, 杨细平, 商崇智. 醒脑静对颅脑创伤的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(3): 230-232.
- [13] Mercier E, Boutin A, Shemilt M, et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ Open*, 2016, 4(3): e371-e382.
- [14] 赵国梁, 丁 明. 血清 NSE、S100 β 和 A β 蛋白与老年患者术后认知功能障碍关系的临床研究 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(10): 979-982.
- [15] 王相斌, 宋福聪, 郭 鹏, 等. 卒中后认知功能障碍与神经元特异性烯醇化酶相关性研究 [J]. 河北医药, 2010, 32(11): 1360-1361.