

尼麦角林联合降纤酶治疗短暂性脑缺血发作的临床研究

杨丽超, 李银萍, 杨蓉

四川大学华西医院 神经内科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探讨尼麦角林片联合降纤酶注射液治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。**方法** 选取2018年3月—2018年12月在四川大学华西医院治疗的短暂性脑缺血发作患者236例,根据用药的差别分为对照组和治疗组,每组各118例。对照组静脉滴注降纤酶注射液,2 mL/次加入生理盐水250 mL,1次/d;治疗组在对照组基础上口服尼麦角林片,5 mg/次,3次/d。两组患者经2周治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者ABCD2、ESRS和SPI-II评分,及基质金属蛋白酶9(MMP-9)、血管紧张素II(Ang-II)、同型半胱氨酸(Hcy)、趋化因子CXCL12、可溶性血管细胞黏附因子1(sVCAM-1)、血浆黏度(SV)、全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、纤维蛋白原(FIB)及血小板聚集率(PAR)、血小板膜糖蛋白CD63、血小板膜糖蛋白CD62P和血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体(PAC-1)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为84.75%,显著低于治疗组的97.46%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组ABCD2评分、ESRS评分、SPI-II评分均明显下降($P < 0.05$),且治疗组患者这些评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者MMP-9、Ang-II、Hcy、CXCL12、sVCAM-1、FIB、LBV、HBV、SV、PAR、CD63、CD62P、PAC-1水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者这些指标水平显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 尼麦角林片联合降纤酶注射液治疗短暂性脑缺血发作效果显著,可有效预防脑卒中的发生,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 尼麦角林片; 降纤酶注射液; 短暂性脑缺血发作; 血小板活化因子; 血管紧张素II; 基质金属蛋白酶9

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)01-0065-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.014

Clinical study on niergoline combined with defibrase in treatment of transient ischemic attack

YANG Li-chao, LI Yin-ping, YANG Rong

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of niergoline combined with defibrase in treatment of transient ischemic attack. **Methods** Patients (236 cases) with transient ischemic attack in West China Hospital, Sichuan University from March 2018 to December 2018 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 118 cases. Patients in the control group were iv administered with Defibrase Injection, 2 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Nicergoline Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the ABCD2、ESRS and SPI-II scores, the levels of MMP-9, Ang-II, Hcy, CXCL12, sVCAM-1, FIB, LBV, HBV, SV, PAR, CD63, CD62P and PAC-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 84.75%, which was significantly lower than 97.46% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ABCD2, ESRS, and SPI-II scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-9, Ang-II, Hcy, CXCL12, sVCAM-1, FIB, LBV, HBV, SV, PAR, CD63, CD62P, and PAC-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Niergoline combined with defibrase in treatment of transient ischemic attack has a significant effect, can effectively prevent the stroke, which has a certain clinical application value.

Key words: Nicergoline Tablets; Defibrase Injection; transient ischemic attack; platelet activating factor; Ang-II; MMP-9

收稿日期: 2019-04-10

作者简介: 杨丽超, 主要从事神经内科工作。E-mail: 595857129@qq.com

短暂性脑缺血发作是神经内科常见的一种疾病,临床以短暂性、脑局部血供不足而引发颅脑相应位置功能出现障碍,具有发病急、易复发等特点,若治疗不及时极易发展为脑梗死^[1]。因此,积极有效治疗措施极为重要。降纤酶具有溶解血栓、抑制血栓形成和改善微循环等作用^[2]。尼麦角林具有扩血管及 α -受体阻断作用,其可增加脑细胞能量新陈代谢,增加脑细胞对氧、葡萄糖的利用,促进多巴胺神经递质的转换,促使神经传导增加,促进脑部蛋白质合成,改善大脑功能^[3]。因此,本研究对短暂性脑缺血发作患者采用尼麦角林片联合降纤酶注射液进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 3 月—2018 年 12 月在四川大学华西医院治疗的 236 例短暂性脑缺血发作患者为研究对象,入组者均符合短暂性脑缺血发作诊断标准^[4]。其中男 142 例,女 94 例;年龄 36~72 岁,平均年龄(63.75±2.26)岁;病程 1~8 年,平均病程(5.34±0.27)年。

排除标准:(1)对药品成分过敏者;(2)有出血疾病史者;(3)有出血倾向者;(4)伴有严重肝肾功能异常者;(5)伴多脏器功能衰竭者;(6)正在应用有抗凝作用及抑制血小板功能药物者;(7)正在使用具有抗纤溶制剂者;(8)近期发生心肌梗塞者;(9)有严重的心动过缓、直立性调节功能障碍者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

降纤酶注射液由北京赛升药业股份有限公司生产,规格 1 mL:5 单位,产品批号 180204;尼麦角林片由昆山龙灯瑞迪制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 180207。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组和治疗组,每组各 118 例。对照组男 72 例,女 46 例;年龄 36~70 岁,平均年龄(63.62±2.14)岁;病程 1~8 年,平均病程(5.23±0.16)年。治疗组男 70 例,女 48 例;年龄 36~72 岁,平均年龄(63.87±2.35)岁;病程 1~8 年,平均病程(5.47±0.38)年。两组患者一般资料间比较没有明显差别,具有可比性。

入组者均给以饮食调整、降压、降脂、降糖等常规处置。对照组静脉滴注降纤酶注射液,2 mL 加入生理盐水 250 mL,1 次/d;治疗组在对照组基础

上口服尼麦角林片,5 mg/次,3 次/d。两组患者经 2 周治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者头晕和神经功能障碍等相关症状均明显改善,短暂性脑缺血发作获得有效控制,疗程结束后经 2 月随访没有发作;有效:治疗后相关症状均有所改善,疗程结束后经 2 月随访短暂性脑缺血发作次数低于 2 次;无效:经治疗短暂性脑缺血发作病情没有被控制,短暂性脑缺血发作次数没有减少或增加,或病情恶化,或进展为脑梗死。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清学指标 抽取空腹肘静脉血,注入已预先加入 EDTA 和抑肽酶的试管中,立即放置冰上,3 000 r/min 离心 15 min,分离出血清,置于-70 °C 冰箱集中保存待检,避免反复冻融,采用 ELISA 法测定基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、血管紧张素 II (Ang-II)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血清中趋化因子 CXCL12、可溶性血管细胞黏附因子 1 (sVCAM-1) 水平,所有试剂均购于上海基免实业有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.2 血液流变学指标 采用全自动血液分析仪检测血浆黏度 (SV)、全血高切黏度 (HBV)、全血低切黏度 (LBV)、纤维蛋白原 (FIB) 及血小板聚集率 (PAR) 水平。

1.5.3 ABCD2 评分^[6] 0~3 分代表低危,4~5 分代表中危,6~7 分代表高危。

1.5.4 ESRS 评分^[7] 年龄 65~75 岁计 1 分、年龄 > 75 岁计 2 分、高血压计 1 分、糖尿病计 1 分、既往心肌梗死计 1 分、除外心肌梗死及心房颤动的其他心血管疾病计 1 分、周围血管疾病计 1 分、吸烟计 1 分、既往 TIA 或缺血性卒中计 1 分,ESRS≤2 分为低危风险组,ESRS>3 分为高危风险组。

1.5.5 SPI-II 评分^[8] 年龄 > 70 岁计 2 分、重度高血压计 1 分、糖尿病计 3 分、冠心病计 1 分、充血性心力衰竭计 3 分、既往卒中 3 分、非 TIA 卒中计 2 分, SPI-II 评分≤3 分为低危风险组,4~6 分为中危风险组,≥7 分为高危风险组。

1.5.6 血小板活化指标 采用流式细胞仪检测血小板膜糖蛋白 CD63、血小板膜糖蛋白 CD62P、血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体 (PAC-1) 水平,所有试剂均购于上海恒远生物科技有限公司,所有操作

均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

对药物相关的过敏、肌肉疼痛、头痛、胃肠道不适等药物相关反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。两组 ABCD2 评分、ESRS 评分、SPI-II 评分, 血清 MMP-9、Ang-II、Hcy、CXCL12、sVCAM-1 水平, FIB、LBV、HBV、SV、PAR 水平, CD63、CD62P、PAC-1 水平对比采用 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率对比采用 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 76 例, 有效 24 例, 无效 18 例, 总有效率为 84.75%; 治疗组显效 92 例, 有效 23 例, 无效 3 例, 总有效率为 97.46%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者 MMP-9、Ang-II、Hcy、CXCL12、sVCAM-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些血清学指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 ABCD2、ESRS 和 SPI-II 评分比较

治疗后, 两组 ABCD2 评分、ESRS 评分、SPI-II 评分均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述评分显著低于对照组, 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 FIB、LBV、HBV、SV、PAR 均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血液流变学指标低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	118	76	24	18	84.75
治疗	118	92	23	3	97.46*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	MMP-9/(ng·L ⁻¹)	Ang-II/(ng·L ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)	CXCL12/(μ g·L ⁻¹)	sVCAM-1/(μ g·L ⁻¹)
对照	118	治疗前	216.57 ± 23.54	132.78 ± 16.24	19.65 ± 5.45	13.96 ± 2.29	854.38 ± 45.51
		治疗后	95.34 ± 12.27*	63.45 ± 9.38*	15.53 ± 3.27*	9.25 ± 1.67*	719.46 ± 33.18*
治疗	118	治疗前	216.54 ± 23.52	132.75 ± 16.27	19.63 ± 5.42	13.94 ± 2.25	854.32 ± 45.47
		治疗后	75.27 ± 12.14* [▲]	45.47 ± 9.26* [▲]	12.27 ± 3.15* [▲]	6.37 ± 1.53* [▲]	526.88 ± 32.75* [▲]

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 ABCD2、ESRS 和 SPI-II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons on ABCD2, ESRS, and SPI-II scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ABCD2 评分	ESRS 评分	SPI-II 评分
对照	118	治疗前	6.78 ± 1.36	5.88 ± 1.22	7.12 ± 1.57
		治疗后	5.35 ± 1.28*	3.76 ± 0.35*	5.12 ± 0.74*
治疗	118	治疗前	6.75 ± 1.34	5.85 ± 1.27	7.16 ± 1.54
		治疗后	3.12 ± 1.21* [▲]	2.24 ± 0.27* [▲]	3.68 ± 0.64* [▲]

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

2.5 两组血小板活化指标比较

治疗后, 两组患者 CD63、CD62P、PAC-1 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学

意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 CD63、CD62P、PAC-1 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FIB/(g·L ⁻¹)	LBV/(mPa·s)	HBV/(mPa·s)	SV/(mPa·s)	PAR/%
对照	118	治疗前	3.95±0.77	11.76±2.32	6.87±0.26	2.86±0.37	70.48±5.67
		治疗后	2.87±0.31*	9.35±1.18*	5.12±0.22*	2.13±0.18*	63.59±4.42*
治疗	118	治疗前	3.98±0.74	11.79±2.34	6.83±0.24	2.83±0.35	70.45±5.63
		治疗后	1.65±0.22*▲	7.03±1.12*▲	3.42±0.13*▲	1.14±0.12*▲	58.62±4.37*▲

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 5 两组血小板活化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on platelet activation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD63	CD62P	PAC-1
对照	118	治疗前	10.35±1.28	8.65±1.76	9.86±1.37
		治疗后	9.13±0.52*	6.82±0.45*	5.83±0.79*
治疗	118	治疗前	10.32±1.26	8.63±1.74	9.83±1.34
		治疗后	7.12±0.45*▲	5.14±0.37*▲	3.26±0.72*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

短暂性脑缺血发作与血流动力学、动脉硬化及微血栓等关系密切, 对患者的健康情况有着严重影响。研究显示, 短暂性脑缺血发作患者若得不到及时治疗, 则可有 33.3% 的几率发生脑梗死^[9]。降纤酶属于蛋白水解酶, 具有溶解血栓、抑制血栓形成和改善微循环等作用^[2]。尼麦角林是半合成麦角碱衍生物, 具有扩血管及 α -受体阻滞的作用, 其可增加脑细胞能量新陈代谢, 增加脑细胞对氧、葡萄糖的利用, 促进多巴胺神经递质的转换, 增加神经传导, 促进脑部蛋白质合成, 改善大脑功能^[3]。

MMP-9 对细胞外基质具有降解作用, 可促进斑块性状改变, 严重者或脱落形成栓子, 增加血栓形成风险^[10]。Ang-II 为缩血管因子, 可促进脑内血管痉挛、收缩, 促使 TIA 发生^[11]。Hcy 水平的增高可引发神经毒性, 进而对神经系统网络调控进行干扰, 引发大脑功能异常^[12]。CXCL12 为趋化因子 CXC 亚家族的成员, 其在炎症反应、免疫细胞的发育等过程中具有重要作用^[13]。sVCAM-1 是一种炎性细

胞因子, 其水平增加可加重血管内皮功能损伤, 在缺血性脑血管疾病中具有重要作用^[14]。本研究中, 治疗后治疗组 MMP-9、Ang-II、Hcy、CXCL12、sVCAM-1 水平明显低于对照组, 说明尼麦角林片联合降纤酶注射液治疗短暂性脑缺血发作, 可有效改善机体细胞因子水平。CD62P 有介导 PLT 活化的功能, 在血管内皮或者 PLT 被一些因素刺激后, 细胞浆内就会释放 CD62P。CD63 的生物性能同 PLT 活化和信号传递有着密切关系。PAC-1 为 GP II b/IIIa 复合物纤维蛋白原受体, 为血小板早期活化指标^[15]。本研究中, 治疗后治疗组 CD63、CD62P、PAC-1 水平明显低于对照组, 说明尼麦角林片联合降纤酶注射液治疗短暂性脑缺血发作可有效改善机体血小板活化功能。此外, 经治疗, 对照组有效率为 84.75%, 显著低于治疗组的 97.46%。治疗后, 治疗组 ABCD2 评分、ESRS 评分、SPI-II 评分显著低于对照组, 治疗组 FIB、LBV、HBV、SV、PAR 同样明显低于对照组, 说明短暂性脑缺血发作患者采用尼麦角林片联合降纤酶注射液治疗效果显著。

综上所述, 尼麦角林片联合降纤酶注射液治疗短暂性脑缺血发作效果显著, 可有效降低机体细胞

因子水平,抑制血小板活化,降低机体血液流变学指标,可有效预防脑卒中的发生,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 祝惠民. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 476-478.
- [2] 徐桂平. 降纤酶注射液治疗急性脑梗死 [J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(1): 107.
- [3] 盛守权, 乔启家, 方 茹. 尼麦角林联合长春西汀治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 1884-1887.
- [4] 龚洁芹, 梁 辉. 英国急性卒中和短暂性脑缺血发作的诊断与初始治疗指南 [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(6): 502-518.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998, 48.
- [6] 许予明. 缺血性卒中一、二级预防风险评估工具 [J]. 中华医学信息导报, 2015, 30(13): 20.
- [7] 刘 敬, 刘俊艳. ESSEN 卒中风险量表和卒中预测工具 II 量表对小卒中和短暂性脑缺血发作后短期再发缺血事件的预测作用 [J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(3): 125-129.
- [8] 王莹莹, 郭 娜, 何金婷, 等. 不同评分模型对短暂性脑缺血发作后脑梗死的风险预测价值 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 4(5): 851-854.
- [9] 李春明. 短暂性脑缺血发作的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(11): 1740-1741.
- [10] 魏汝云, 王淑贞, 宋晓玲, 等. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 及外周血白细胞计数的变化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(1): 39-41.
- [11] 陶 黎, 李 花. 丁苯酞联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者血清 NSE、ANG II、Hcy、炎症因子及凝血功能指标水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21): 2609-2612.
- [12] 黄朝任, 邹光美, 陆日秋, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、同型半胱氨酸的相关性及危险因素分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(2): 202-205.
- [13] Schutt R C, Burdick M D, Strieter R M, *et al.* Plasma CXCL12 levels as a predictor of future stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3382-3386.
- [14] 王汉旻, 陈晓丽, 黄海波, 等. sICAM-1、sVCAM-1 在急性动脉硬化性脑梗死中的临床意义 [J]. 心脑血管病防治, 2009, 9(3): 170-171.
- [15] 王 彦. 氯吡格雷联合阿托伐他汀钙对短暂性脑缺血发作患者血小板功能的影响 [J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(6): 53-55.