

复方曲肽注射液联合降纤酶治疗急性脑梗死的临床研究

白金娟¹, 田 龙¹, 张红利²

1. 郑州人民医院 神经内科, 河南 郑州 450000

2. 郑州人民医院 康复科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨复方曲肽注射液联合注射用降纤酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2019年5月在郑州人民医院治疗的104例急性脑梗死患者,根据用药差别分为对照组(52例)和治疗组(52例)。对照组静脉滴注注射用降纤酶,10单位加入生理盐水250 mL,1次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注复方曲肽注射液,10 mL加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均经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ESRS、NIHSS、AD和mRS评分,血清和肽素(CPP)、血红素氧合酶1(HO1)、可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(sTRAIL)、新蝶呤(Npt)、CXC趋化因子配体12(CXCL12)和血小板激活因子(PAF)水平,红细胞压积(HCT)、全血黏度(WBV)、纤维蛋白原(FIB)和血浆黏度(PV)水平,及相对平均血流量(Q_{mean})、平均血流速度(V_{mean})、动态阻力(DR)、特性阻抗(ZCV)和脑血管周围阻力(R)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为80.77%,显著低于治疗组的96.15%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。经治疗,两组患者ESRS评分、NIHSS评分、mRS评分均明显降低($P<0.05$),而ADL评分明显升高($P<0.05$),且治疗组患者这些评分明显好于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组患者CPP、HO1、sTRAIL、Npt、CXCL12、PAF、HCT、WBV、FIB和PV水平明显降低($P<0.05$),且治疗组患者明显低于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组患者 Q_{mean} 和 V_{mean} 显著升高($P<0.05$),DR、ZCV和R显著降低($P<0.05$),且治疗组患者脑血流动力学明显好于对照组($P<0.05$)。**结论** 复方曲肽注射液联合注射用降纤酶治疗急性脑梗死有利于促进患者脑神经功能恢复,提高患者生活质量、日常活动能力和降低脑血管事件发生风险。

关键词: 注射用降纤酶; 复方曲肽注射液; 急性脑梗死; 血红素氧合酶1; 血小板激活因子; 纤维蛋白原; 平均血流速度

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)02-0247-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.011

Clinical study on Compound Troxerutin and Poreine Cerebroside Injection combined with defibrase in treatment of acute cerebral infarction

BAI Jin-juan¹, TIAN Long¹, ZHANG Hong-li²

1. Department of Neurology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Rehabilitation, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Troxerutin and Poreine Cerebroside Injection combined with Defibrase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (104 cases) with acute cerebral infarction in Zhengzhou People's Hospital from May 2017 to May 2019 were divided into control (52 cases) and treatment (52 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Defibrase for injection, 10 unit added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Troxerutin and Poreine Cerebroside Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the ESRS scores, NIHSS scores, ADL scores, mRS scores, the serum level of CPP, HO1, sTRAIL, Npt, CXCL12 and PAF, HCT, WBV, FIB, PV, Q_{mean} , V_{mean} , DR, ZCV, and R levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.77%, which was significantly lower than 96.15% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the ESRS, NIHSS, and mRS scores in two groups were significantly decreased, but the ADL scores were significantly increased ($P<0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of CPP,

收稿日期: 2019-07-03

作者简介: 白金娟, 研究方向为神经内科。E-mail: 240893358@qq.com

HO1, sTRAIL, Npt, CXCL12, PAF, HCT, WBV, FIB, PV in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Q_{mean} and V_{mean} in two groups were significantly increased, but the DR, ZCV and R were significantly decreased ($P < 0.05$), and the cerebral hemodynamic indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Troxerutin and Poreine Cerebroside Injection combined with Defibrase for injection in treatment of acute cerebral infarction is conducive to promoting the recovery of nerve function, improving the quality of life, daily activity ability and reducing the risk of cerebrovascular events.

Key words: Compound Troxerutin and Poreine Cerebroside Injection; Defibrase for injection; acute cerebral infarction; HO1; PAF; FIB; V_{mean}

急性脑梗死是因各种因素导致脑组织中血流量减少或者中断,引起局部脑组织急性缺血、缺氧而引发相关症状,多见于中老年人,具有很高的发病率与死亡率^[1]。降纤酶具有溶解血栓、抑制血栓形成、改善微循环等作用^[2]。复方曲肽注射液能够抑制血小板聚集,防止血栓形成,促进毛细血管抵抗力增加,使其通透性下降,进而防止血管通透性升高引起的水肿,同时可调整和改善神经元代谢,激活、改善脑内神经细胞缺氧状态,对缺氧的脑组织有保护作用^[3]。因此,本研究对急性脑梗死采用复方曲肽注射液联合注射用降纤酶进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2019年5月在郑州人民医院治疗的104例急性脑梗死患者为研究对象,入组者均符合急性脑梗死诊断标准^[4]。104例患者中男54例,女50例;年龄51~68岁,平均年龄(62.34 ± 1.28)岁;发病至入院时间3~14 h,平均时间(6.37 ± 1.53) h。

排除标准:(1)具有出血疾病史者;(2)正在使用具有抗纤溶作用制剂者;(3)伴有严重肝肾功能不全者;(4)有出血倾向者;(5)对药物成分过敏者;(6)有消化道溃疡病史者;(7)年龄超过70岁者;(8)正在使用具有抗凝作用、抑制血小板功能药物者;(9)伴有精神疾病者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用降纤酶由昆明龙津药业股份有限公司生产,规格5单位/支,产品批号170402、180309、190208;复方曲肽注射液由吉林步长制药有限公司生产,规格5 mL/支,产品批号170402、180309、190208。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组(52例)和治疗组(52例),其中对照组男28例,女24例;年龄51~

67岁,平均年龄(62.15 ± 1.07)岁;发病至入院时间3~13 h,平均时间(6.12 ± 1.35) h。治疗组男26例,女26例;年龄51~68岁,平均年龄(62.58 ± 1.42)岁;发病至入院时间3~14 h,平均时间(6.63 ± 1.75) h。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,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。对照组静脉滴注注射用降纤酶,10单位加入生理盐水250 mL,1次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注复方曲肽注射液,10 mL加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均经2周治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈:治疗后相关症状全部消失,NIHSS评分较前减少90%以上;显效:治疗后相关症状较前显著改善,45%≤NIHSS评分较前减少<90%;有效:治疗后相关症状较前有所改善,18%≤NIHSS评分较前减少<45%;无效:治疗后相关症状没有改善甚至加重,NIHSS评分较前减少<18%。

有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 ESRS评分^[6] 年龄65~75岁者计1分、年龄>75岁者计2分、高血压者计1分、糖尿病者计1分、既往心肌梗死者计1分、除心肌梗死、心房颤动的其他心血管疾病者计1分、周围血管疾病者计1分、吸烟者计1分、既往急性脑梗死或缺血性卒中者计1分。ESRS≤2分为低危风险,ESRS>3分为高危风险。

1.5.2 NIHSS评分^[5] 包含有意识、凝视、面瘫、语言、上肢肌力、手肌力、下肢肌力和步行能力8个项目,评分0~15分为轻型,16~30分为中型,31~45分为重型。

1.5.3 ADL评分^[7] 采用日常生活能力评定量表对患者治疗前后的生活质量水平进行评价,总分0~100分,分数越高表明生活质量越高。

1.5.4 mRS 评分^[8] 0 分为完全没有症状, 尽管可能会有轻微症状, 但患者自脑卒中后, 没有察觉到任何新发生的功能受限和症状; 1 分为尽管有症状, 但未见明显残障, 能完成所有经常从事的职责和活动; 2 分为轻度残障, 不能完成所有以前能从事的活动, 但能处理个人事务而不需帮助; 3 分为中度残疾, 需部分帮助, 但可独立行走; 4 分为中重度残疾, 不能独立行走, 日常生活需要人帮助; 5 分为重度残疾, 卧床, 二便失禁, 日常生活完全依赖他人。

1.5.5 血清学指标 所有患者治疗前后抽取肘静脉血 5 mL, 采用 ELISA 法检测和肽素 (CPP, 湖北武汉优尔生公司)、血红素氧合酶 1 (HO1, 上海江莱生物科技有限公司)、可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (sTRAIL, 上海江莱生物科技有限公司)、新蝶呤 (Npt, 上海润裕生物科技有限公司)、CXC 趋化因子配体 12 (CXCL12, 湖北武汉优尔生公司)、血小板激活因子 (PAF, 上海基免生物科技有限公司) 水平, 所有操作均按说明书进行。使用 DV-S 型黏度计检测两组治疗前后红细胞压积 (HCT)、全血黏度 (WBV)、纤维蛋白原 (FIB) 及血浆黏度 (PV) 水平。

1.5.6 脑血流动力学指标 使用脑血管血流动力学分析仪测定相对平均血流量 (Q_{mean})、平均血流速度 (V_{mean})、动态阻力 (DR)、特性阻抗 (ZCV) 和

脑血管周围阻力 (R) 水平。

1.6 不良反应观察

对药物相关的寒颤、瘀斑、发热、皮疹、牙龈出血等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。两组 ESRS 评分、NIHSS 评分、ADL 评分、mRS 评分, 血清 CPP、HO1、sTRAIL、Npt、CXCL12、PAF 水平, 脑血流动力学指标, 血液流变学指标对比采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

治疗后, 对照组痊愈 21 例, 显效 12 例, 有效 9 例, 无效 10 例, 总有效率为 80.77%; 治疗组痊愈 32 例, 显效 14 例, 有效 4 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.15%, 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 ESRS、NIHSS、ADL 和 mRS 评分对比

经治疗, 两组患者 ESRS 评分、NIHSS 评分、mRS 评分均明显降低, 而 ADL 评分明显升高, 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 ESRS、NIHSS、ADL 和 mRS 评分明显好于对照组, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	21	12	9	10	80.77
治疗	52	32	14	4	2	96.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 ESRS、NIHSS、ADL 和 mRS 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on ESRS, NIHSS, ADL and mRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ESRS 评分	NIHSS 评分	ADL 评分	mRS 评分
对照	52	治疗前	5.98 ± 1.26	14.88 ± 1.35	18.76 ± 3.48	4.78 ± 1.49
		治疗后	3.72 ± 0.29*	6.36 ± 0.73*	38.36 ± 5.28*	3.45 ± 0.24*
治疗	52	治疗前	5.95 ± 1.23	14.84 ± 1.32	18.72 ± 3.46	4.75 ± 1.46
		治疗后	2.24 ± 0.22*▲	4.11 ± 0.65*▲	45.47 ± 5.38*▲	2.03 ± 0.12*▲

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

2.3 两组血清学指标对比

经治疗, 两组患者血清 CPP、HO1、sTRAIL、Npt、CXCL12、PAF 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些血清学指标明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血液流变学指标对比

经治疗, 两组患者 HCT、WBV、FIB、PV 水

平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 HCT、WBV、FIB 及 PV 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组脑血流动力学指标对比

经治疗, 两组患者 Q_{mean} 和 V_{mean} 均显著降升高 ($P < 0.05$), DR、ZCV 和 R 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者脑血流动力学明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

组别	观察时间	CPP/(pmol·L ⁻¹)	HO1/(μg·L ⁻¹)	sTRAIL/(ng·L ⁻¹)	Npt/(nmol·L ⁻¹)	CXCL12/(μg·L ⁻¹)	PAF/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	7.49 ± 1.28	9.95 ± 1.36	107.52 ± 21.58	18.67 ± 3.61	13.85 ± 2.46	213.74 ± 31.68
	治疗后	4.27 ± 0.32*	6.37 ± 0.19*	57.49 ± 8.74*	12.36 ± 1.83*	9.25 ± 1.51*	114.95 ± 16.65*
治疗	治疗前	7.47 ± 1.25	9.92 ± 1.32	107.48 ± 21.54	18.63 ± 3.58	13.83 ± 2.44	213.71 ± 31.62
	治疗后	1.36 ± 0.14* [▲]	2.35 ± 0.16* [▲]	42.37 ± 8.58* [▲]	6.25 ± 1.75* [▲]	6.13 ± 1.32* [▲]	93.42 ± 16.53* [▲]

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对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	HCT/%	WBV/(mPa·s)	FIB/(g·L ⁻¹)	PV/(mPa·s)
对照	52	治疗前	56.29 ± 7.18	7.85 ± 0.36	9.79 ± 1.27	5.87 ± 0.36
		治疗后	41.28 ± 5.24*	4.27 ± 0.18*	5.33 ± 0.14*	3.41 ± 0.17*
治疗	52	治疗前	56.27 ± 7.15	7.82 ± 0.37	9.76 ± 1.25	5.84 ± 0.32
		治疗后	30.04 ± 5.13* [▲]	2.01 ± 0.13* [▲]	3.01 ± 0.05* [▲]	1.02 ± 0.13* [▲]

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 两组脑血流动力学指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

Table 5 Comparison on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

组别	观察时间	$Q_{\text{mean}}/(\text{mL} \cdot \text{s}^{-1})$	$V_{\text{mean}}/(\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	DR/(kPa·s·m ⁻¹)	ZCV/(kPa·s·m ⁻¹)	R/(kPa·s·m ⁻¹)
对照	治疗前	4.49 ± 0.38	10.13 ± 1.15	42.59 ± 8.67	19.34 ± 2.61	98.76 ± 10.59
	治疗后	7.75 ± 1.12*	14.26 ± 2.34*	36.57 ± 5.49*	14.32 ± 1.27*	81.27 ± 8.54*
治疗	治疗前	4.47 ± 0.35	10.16 ± 1.12	42.57 ± 8.64	19.38 ± 2.65	98.72 ± 10.54
	治疗后	10.56 ± 1.25* [▲]	19.82 ± 2.47* [▲]	30.13 ± 5.42* [▲]	9.11 ± 1.14* [▲]	70.35 ± 8.43* [▲]

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 两组不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死的发病主要与血栓、高血压、动脉硬化、血小板功能异常、血液流变学异常等有关, 具有发病率高、死亡率高、致残率高等特点, 若不及时治疗, 严重脑梗卒中者可导致永久性神经损伤, 对患者生存健康有着严重危害。

降纤酶属于蛋白水解酶, 具有溶解血栓、抑制血栓形成及改善微循环等作用^[2]。复方曲肽注射液是由曲克芦丁、多种氨基酸活性多肽等制成, 其中曲克芦具有抑制血小板聚集, 防止血栓形成, 并可对抗 5-羟色胺和缓激肽导致的血管损伤, 促进毛细血管抵抗力增加, 使其通透性下降, 进而防止血管通透性升高引起的水肿; 多种氨基酸活性多肽可透过血脑屏障作用于中枢神经, 进而调整和改善神经

元的代谢,激活、改善脑内神经细胞缺氧状态,对缺氧的脑组织有保护作用^[3]。

CPP属于神经肽的一种,当发生脑卒中后,其在机体内水平可快速上升,并加重神经损害^[9]。HO1属于微粒体酶,对血红素有分解作用,其过高表达可促使胆红素聚集产生毒性,促使脑水肿加重^[10]。sTRAIL为多功能蛋白,在自身免疫系统疾病、炎症、感染及细胞凋亡中有着重要作用^[11]。Npt是嘧啶类复合物,是一种细胞介导的炎症标志物,在脑血管疾病发生发展中发挥重要的作用^[12]。CXCL12趋化因子是CXC亚家族的一个成员,在炎症反应、免疫细胞的发育等过程中有着重要作用^[13]。PAF是在炎症因子作用下所产生的一种磷脂类化合物,能够通过促水肿、促炎、促自由基生成、促血栓等作用来加重脑损害^[14]。本研究中,经治疗组血清CPP、HO1、sTRAIL、Npt、CXCL12、PAF水平明显低于对照组,说明急性脑梗死采用复方曲肽注射液联合注射用降纤酶治疗可有效降低机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组有效率为80.77%,显著低于治疗组的96.15%。经治疗,治疗组ESRS评分、NIHSS评分、ADL评分、mRS评分明显好于对照组,治疗组HCT、WBV、FIB、PV表达明显低于对照组,治疗组 Q_{mean} 、 V_{mean} 、DR、ZCV、R均明显好于对照组,说明急性脑梗死采用复方曲肽注射液联合注射用降纤酶治疗效果显著。

综上所述,复方曲肽注射液联合注射用降纤酶治疗急性脑梗死有利于促进患者脑神经功能恢复,改善机体细胞因子水平,促进机体血液流变学及脑血流动力学指标的改善,有利于提高患者生活质量、日常活动能力和降低脑血管事件发生风险,具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [2] 杨道阔.降纤酶治疗急性脑梗死的效果及对血浆纤维

蛋白原的影响分析[J].中外医学研究,2019,17(10):39-40.

- [3] 李军.复方曲肽注射液治疗颅脑术后脑水肿的临床观察[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(16):158-160.
- [4] 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].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 王瑞华.日常生活活动能力(ADL)的测定[J].中国医刊,1994,25(4):7.
- [8] 赵晓晶,李群喜,张丽,等.八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值[J].临床神经病学杂志,2014,27(3):172-175.
- [9] 张春野,王昆祥.CPP及VEGF与急性脑梗死的相关性[J].热带医学杂志,2017,17(10):1358-1361.
- [10] Wu G H, Kong F Z, Cheng Q Z, et al. Low T3 syndrome predicts severe neurological deficits of cerebral infarction inpatients with large artery atherosclerosis in internal carotid artery system[J]. *NeuroEndocrinol Lett*, 2014, 35(2): 149-153.
- [11] 王 晓,毕建忠,孙昭辉,等.脑梗死和脑出血患者急性期血清可溶性TRAIL的表达[J].山东大学学报:医学版,2009,47(1):79-81.
- [12] 程启慧.急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、GAL3、Npt水平变化及其意义[J].山东医药,2018,58(11):66-68.
- [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] Farbiszewski R, Dudek H, Skrzydlewska E, et al. The role of platelet activating factor (PAF) in physiology and pathology of the central nervous system[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 36(4): 801-808.