

• 临床研究 •

奥拉西坦联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死的临床研究

崔 炜¹, 屈永才²

1. 新乡市中心医院 重症医学二区, 河南 新乡 453000

2. 延安大学附属医院 神经内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 研究奥拉西坦联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选择 2018 年 3 月—2019 年 10 月新乡市中心医院收治的急性脑梗死患者 104 例为研究对象, 采用随机信封法将患者分为替格瑞洛联合胞磷胆碱组(对照组)和奥拉西坦联合胞磷胆碱组(治疗组), 每组各 52 例。对照组患者静脉滴注胞磷胆碱注射液, 0.5 g 加入到 100 mL 5%葡萄糖注射液中, 1 次/d; 同时口服替格瑞洛片, 90 mg/次, 2 次/d。治疗组患者静脉滴注胞磷胆碱注射液, 0.5 g 加入到 100 mL 5%葡萄糖注射液中, 1 次/d; 同时静脉滴注奥拉西坦注射液, 5 g 加入到 250 mL 5%葡萄糖注射液中, 1 次/d。两组患者均连续治疗 3 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的神经功能缺损(NIHSS)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分, 并比较两组患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平、炎症因子水平。**结果** 治疗后, 两组患者总有效率比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分较治疗前明显降低, MoCA 评分明显升高($P<0.05$); 治疗后治疗组 MoCA 评分显著高于对照组($P<0.05$), 治疗后两组 NIHSS 评分比较无统计学意义。治疗后, 两组患者血清 VEGF 水平均较治疗前明显升高, NSE 水平明显降低($P<0.05$); 且治疗组患者血清 VEGF 水平明显高于对照组, NSE 水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平较治疗前明显降低($P<0.05$); 且治疗组患者 TNF- α 、IL-6 水平降低幅度高于对照组($P<0.05$)。**结论** 奥拉西坦联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死具有较好的疗效, 可改善认知功能, 降低血清炎症因子水平, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 奥拉西坦注射液; 胞磷胆碱注射液; 替格瑞洛片; 急性脑梗死; NIHSS 评分; MoCA 评分; 神经元特异性烯醇化酶; 血管内皮生长因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2332-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.008

Clinical study on oxiracetam combined with citicoline in treatment of acute cerebral infarction

CUI Wei¹, QU Yong-cai²

1. No.2 Department of Critical Medicine, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

2. Department of Neurology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To study the clinical effects of Oxiracetam Injection combined with Citicoline Sodium Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (104 cases) with acute cerebral infarction in Xinxiang Central Hospital from March 2018 to October 2019 were randomly divided into the ticagrelor combined with citicoline group (control group) and the oxiracetam combined with citicoline group (treatment group), and each group had 52 cases. Patients in the control group were iv administered with Citicoline Sodium Injection, 0.5 g added into 5% glucose solution 100 mL, once daily, and also po administered with Ticagrelor Tablets at the same time, 90 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Citicoline Sodium Injection, 0.5 g added into 5% glucose solution 100 mL, once daily, and also iv administered with Oxiracetam Injection at the same time, 0.5 g added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 3 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS score, MoCA score, the serum levels of VEGF, NSE, and inflammatory factors in two group were compared. **Results** After treatment, the total effective rates of two groups were not statistically significant.

收稿日期: 2020-07-31

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2011BAI08B02)

作者简介: 崔 炜(1976—), 男, 河南新乡人, 副主任医师, 硕士, 从事神经内科重症方向研究。E-mail: yongcai0920@163.com

After treatment, NIHSS score of two groups was significantly lower than that before treatment, but MOCA score of two groups was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, MOCA score of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), and NIHSS score of two groups was not statistically significant after treatment. After treatment, the serum level of VEGF in two groups was significantly higher than that before treatment, but the serum level of NSE was significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum level of VEGF the treatment group was significantly higher than that of the control group, but the serum level of NSE was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and IL-6 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of TNF- α and IL-6 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxiracetam Injection combined with Citicoline Sodium Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve cognitive function, and reduce the serum level of inflammatory factors.

Key words: Oxiracetam Injection; Citicoline Sodium Injection; Ticagrelor Tablets; acute cerebral infarction; NIHSS score; MoCA score; NSE; VEGF

流行病学调查显示,急性脑梗死发病率近年来呈现持续性上升趋势,存在明显的季节性差异,且临床发病患者中,高达75%的患者存在不同程度的残疾,除了影响病人身心健康外,还给家庭、社会带来巨大的经济负担^[1]。目前临床治疗主要通过溶栓、抗凝、降纤等以改善脑部血液供应和神经功能。奥拉西坦是常用的营养神经药物,可作为促脑代谢剂使用,对于脑损伤导致的神经功能缺失症状具有较好的治疗作用^[2]。替格瑞洛是一种新型的口服抗血小板药物,其临床疗效已经多项临床研究证实,被国内外多个指南列为一线推荐药物^[3]。胞磷胆碱是一种细胞代谢改善药物,具有改善大脑供血,促进脑细胞、神经功能恢复等作用,其与奥拉西坦、替格瑞洛联用均对急性脑梗死患者具有较好的临床疗效^[4-5]。因此,本研究选择新乡市中心医院收治的104例急性脑梗死患者为研究对象,比较了奥拉西坦联合胞磷胆碱、替格瑞洛联合胞磷胆碱对于急性脑梗死患者的疗效,旨在为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年3月—2019年10月新乡市中心医院收治的104例急性脑梗死患者为研究对象。男60例,女44例;年龄42~70岁,平均(55.93±5.78)岁;病灶部位:前循环81例,后循环23例;基础疾病:糖尿病23例,高血压18例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合急性脑梗死诊断标准^[6];患者病程短于14d;生存时间大于3个月;患者及其家属对本研究知情同意,且自愿服从被随机分配至任意治疗组;未参加其他临床试验。

排除标准:短暂的脑缺血发作等其他原因引起的急性脑梗死;合并心脏损伤者;过敏体质;妊娠

或哺乳期女性;病情不稳定,并危及生命者;大面积急性脑梗死出血者。

1.3 药物

胞磷胆碱钠注射液由黑龙江省格润药业有限责任公司生产,规格2 mL:0.1 g,产品批号20171223;奥拉西坦注射液由华北制药股份有限公司生产,规格为5 mL:1.0 g,产品批号20171019;替格瑞洛片由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格90 mg/片,产品批号20171206。

1.4 分组和治疗方法

采用随机信封法将患者分为替格瑞洛联合胞磷胆碱组(对照组)和奥拉西坦联合胞磷胆碱组(治疗组),每组各52例。其中对照组男31例,女21例;年龄45~70岁,平均(55.48±5.42)岁;病灶部位:前循环42例,后循环10例;基础疾病:糖尿病10例,高血压8例。治疗组男29例,女23例;年龄42~68岁,平均(56.31±5.64)岁;病灶部位:前循环39例,后循环13例;基础疾病:糖尿病13例,高血压10例。两组患者性别、年龄、病灶部位基础资料比较经统计学计算无显著差异,具有可比性。

两组患者均给予抗凝、溶栓、预防感染等常规基础治疗。对照组患者静脉滴注胞磷胆碱注射液,0.5 g加入到100 mL 5%葡萄糖注射液中,1次/d;同时口服替格瑞洛片,90 mg/次,2次/d。治疗组患者静脉滴注胞磷胆碱注射液,0.5 g加入到100 mL 5%葡萄糖注射液中,1次/d;同时静脉滴注奥拉西坦注射液,5 g加入到250 mL 5%葡萄糖注射液中,1次/d。两组患者均连续治疗3周。

1.5 临床疗效评估标准^[7]

临床疗效标准以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分变化情况为基础进行评估。基本痊愈:

NIHSS 评分减少 91%~100%; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~90%; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无效: NIHSS 评分减少不超过 17%, 甚至有所增加。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 NIHSS 评分 内容包括上下肢运动、面瘫、视野等 11 个项目, 总分为 0~45 分, 分值越高表示患者神经功能损伤越严重^[8]。

1.6.2 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分 包括视结构技能、命名、记忆等内容, 满分为 0~30 分, 分值越高表示患者认知功能越好^[9]。

1.6.3 血清血管内皮生长因子 (VEGF)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平 抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL, 1 500 r/min 离心分离 10 min 血清, 于 -20 °C 冰箱进行保存。使用美国 BioTek 公司 Synergy H1 全自动酶标仪、采用酶联免疫吸附法检测血清 VEGF、NSE 水平, 试剂均由上海通蔚实业有限公司提供。

1.6.4 血清炎症因子水平 使用瑞士罗氏公司 Cobase 411 全自动化学发光免疫分析仪、采用免疫分析法检测炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 试剂均由上海恒远生化试剂有限公司提供。

1.7 不良反应观察

统计两组患者治疗期间与药物相关不良反应如失眠、头痛、消化道反应、出血、呼吸困难、瘙痒发生情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计数资料以例数表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 两组患者的总有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 和 MoCA 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分较治疗前明显降低, MoCA 评分明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 MoCA 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后两组 NIHSS 评分比较无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组血清 VEGF、NSE 水平比较

治疗后, 两组患者血清 VEGF 水平均较治疗前明显升高, NSE 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清 VEGF 水平明显高于对照组, NSE 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- α 、IL-6 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 TNF- α 、IL-6 水平降低幅度高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

用药期间治疗组患者出现失眠 2 例、头痛 1 例、消化道反应 2 例, 对照组患者出现出血 4 例、呼吸困难 4 例、瘙痒 1 例。两组患者经对症处理后症状好转, 均可耐受。两组不良反应发生率对比无显著差异。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	2	23	23	4	92.31
治疗	52	3	25	22	2	96.15

表 2 两组 NIHSS 和 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	19.15 $\pm$ 3.37	15.02 $\pm$ 2.21*	14.72 $\pm$ 3.12	17.31 $\pm$ 5.42*
治疗	52	19.43 $\pm$ 3.20	14.35 $\pm$ 2.18*	15.23 $\pm$ 3.85	19.78 $\pm$ 5.24* [▲]

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 VEGF、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum levels of VEGF and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(ng·L ⁻¹)		NSE/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	151.58±31.76	174.24±37.13*	18.05±5.17	13.27±4.06*
治疗	52	163.15±32.34	184.21±38.64*▲	18.62±5.31	10.68±3.39*▲

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	2.08±0.92	0.98±0.36*	143.49±42.38	78.94±10.49*
治疗	52	1.94±0.89	1.20±0.43*▲	148.76±40.16	72.61±12.11*▲

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

急性脑梗死作为威胁人类生命安全的三大疾病之一,既往多项研究表明其致死原因主要与动脉粥样硬化血栓的形成或脱落、血流动力学异常有关,其中前者占70%左右^[10]。急性脑梗死的发生会对患者脑组织的血氧供应产生严重的负面影响,且具有进展迅速、预后不良等特点,若未给予积极有效的治疗,会导致患者运动、语言、神经、认知等功能障碍^[11],因此给予急性脑梗死患者合适的治疗方案十分关键。

目前临床治疗常以抗凝、溶栓等基础治疗为主。替格瑞洛是新型的抗血小板药物,可作为氯吡格雷的替代药物,且相比于后者可明显降低血小板聚集率,对于急性脑梗死患者的治疗效果更好^[12]。胞磷胆碱是一种激动剂,对人脑组织中的谷氨酸、腺苷三磷酸和乙酰胆碱神经递质水平产生影响,进而发挥其对神经元、记忆、认知功能的保护或促恢复作用^[13]。刘阳等^[5]将替格瑞洛联用胞磷胆碱治疗急性脑梗死发现可提高整体疗效,改善患者神经功能。奥拉西坦是一种新型的促智药,可选择性地作用于人体大脑皮质和海马区域,促进和保护神经功能的恢复,与胞磷胆碱联用治疗急性脑梗死也具有较好的疗效,其效果已经临床研究证实^[14]。本研究将两种方案进行比较分析,结果显示两种用药方案在整体疗效、NIHSS分值和不良反应发生率比较无显著差异,进一步证实了上述两种方案对于急性脑梗死的治疗效果。

本研究结果表明,胞磷胆碱联合奥拉西坦对急性脑梗死患者的认知功能、血清 VEGF、NSE 以及炎症因子水平的改善程度更好。分析其原因,患者发生急性脑梗死后短期内即会出现神经、认知功能障碍,而血清 VEGF、NSE 和炎症因子均是导致该障碍的危险因素^[15]。路小微等^[16]研究表明急性脑梗死患者通过激活体内的氧化应激、炎症反应等过程会上调体内的血清 VEGF、NSE 和炎症因子水平,而上述因子水平的升高反过来会加重脑组织的损伤,对神经元及其传导通路造成破坏,从而损害神经和认知功能。替格瑞洛的作用机制主要是抗血小板凝聚,相比之下,奥拉西坦一方面可通过促进磷脂合成对神经细胞膜的结构和机能起到一定程度的稳定作用,从而促进神经细胞功能恢复^[17];另一方面可通过激活糖酵解增加葡萄糖的利用,在机体脑部发生缺血时,促进脑能量的代谢,增加蛋白质和核酸的合成,发挥较好的抗血小板凝聚作用,增加脑血流量,从而促进认知功能的恢复^[18]。此外,还可以促进大脑皮质联络纤维突触的可塑性,调动未受损的脑组织进行功能重建,恢复神经功能^[19]。而胞磷胆碱可通过提高脑阻止线粒体吸氧活性改善脑细胞、组织的供养能力,同时还可改善脑循环,与奥拉西坦联用可更好地加速患者脑组织损伤的修复作用,促进神经、认知功能的恢复^[20]。

综上所述,奥拉西坦注射液联合胞磷胆碱钠注射液治疗急性脑梗死具有较好的疗效,可改善认知功能,降低血清炎症因子水平。

参考文献

- [1] 王德征, 薛晓丹, 张 辉, 等. 天津市 1999 至 2015 年脑梗死死亡率变化趋势分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 152-158.
- [2] 吉 智, 范秀博, 何 媛. 丁苯酞联合奥拉西坦对脑梗死后认知障碍患者神经功能、认知功能及生活质量的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(5): 43-46.
- [3] 林 彬, 生 娣. 替格瑞洛联合阿司匹林治疗急性脑梗死的效果及安全性 [J]. 中国医药, 2016, 11(4): 524-527.
- [4] 何 昕, 邓建中, 范仲鹏, 等. 胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 474-477.
- [5] 刘 阳, 潘永贵, 刘雅丽, 等. 胞二磷胆碱注射液联合替格瑞洛片治疗急性脑梗死昏迷的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(11): 1285-1287, 1305.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] 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.
- [8] Lyden P D, Lu M, Levine S R, et al. NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1310-1317.
- [9] 郁 可, 王庆松, 李从阳, 等. 蒙特利尔认知评估量表对脑梗死患者认知功能障碍评估的初步临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 826-828.
- [10] 徐耀铭, 齐晓飞, 王姝瑶, 等. 急性脑梗死早期进展相关危险因素的临床研究 [J]. 中风与神经疾病, 2018, 35(6): 548-549.
- [11] 冯勋刚, 张俊湖, 杨 君, 等. 急性期脑梗死患者弥散加权成像皮质层状坏死表现的临床意义 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(3): 255-257.
- [12] 魏雪梅, 朱庆华, 谷世奎, 等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用效果 [J]. 山东医药, 2015, 55(15): 46-47, 48.
- [13] 谭庆晶, 季 兴, 江志滨, 等. 依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1081-1084.
- [14] 魏 然. 2015-2017 年天津市津南区咸水沽医院抗脑血管病药的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1543-1549.
- [15] 张怀祥, 段晓宇, 倪健强, 等. 急性轻型脑梗死及短暂性脑缺血患者认知障碍的危险因素分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(10): 881-884.
- [16] 路小微. 急性脑梗死患者血清炎症因子及血流动力学变化及意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(1): 93-95.
- [17] 赵宗刚, 金 辉, 王胜男. 奥拉西坦对大鼠脑梗死的脑保护作用及机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(11): 944-949.
- [18] 周 璇, 薛艺东, 郭 杰. 奥拉西坦配合常规疗法治疗急性脑梗死患者的疗效及对认知功能的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(2): 103-106.
- [19] 陈雪明, 杨小华. 奥拉西坦对高血压脑梗死患者的临床疗效及神经功能缺损的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2237-2239.
- [20] 李晓杰, 李新辉, 袁利和, 等. 吡拉西坦联合胞磷胆碱对急性脑梗死认知功能和神经功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1142-1145.