

醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究

马红军¹, 孙红卫², 李永¹

1. 新郑市人民医院 神经外科, 河南 郑州 451100

2. 郑州大学第一附属医院 神经外科, 河南 郑州 450052

摘要: 目的 探讨醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 选取2020年2月—2021年2月新郑市人民医院收治的98例急性脑梗死患者,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各49例。对照组患者静脉滴注依达拉奉注射液,将30 mg加入到0.9%氯化钠注射液100 mL,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注醒脑静注射液,20 mL加入到5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组相关评分、血清学指标和血清炎症因子水平的变化情况。结果 治疗后,治疗组总有效率是98.0%,显著高于对照组的75.5% ($P < 0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分均显著降低,但GCS评分升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组NIHSS评分低于对照组,而GCS评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组神经特异性蛋白100 β (S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平均显著降低,但脑源性神经营养因子(BDNF)水平显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-1(IL-1 β)水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清炎症因子低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死效果明显,可有效降低机体炎症因子水平,改善脑血管功能,具有较高的安全性,值得临床推广应用。

关键词: 醒脑静注射液; 依达拉奉注射液; 急性脑梗死; NIHSS评分; 神经特异性蛋白100 β ; 神经元特异性烯醇化酶; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)09-1922-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.030

Clinical study on Xingnaojing Injection combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction

MA Hong-jun¹, SUN Hong-wei², LI Yong¹

1. Department of Neurosurgery, Xinzhen People's Hospital, Xinzhen 451100, China

2. Department of Neurosurgery, Zhengzhou University First Affiliated Hospital, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xingnaojing Injection combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 98 patients with acute cerebral infarction admitted to Xinzhen People's Hospital from February 2020 to February 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 49 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg was added to 0.9% sodium chloride injection 100 mL, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Xingnaojing Injection on the basis of the control group, 20 mL was added to 5% glucose injection 250 mL, once daily. Both groups were treated for 14 d. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the changes of related scores, serological indexes and serum inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.0%, significantly higher than that of the control group (75.5%) ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score was significantly decreased in both groups, but GCS score was increased ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score in the treatment group was lower than that in the control group, while GCS score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of neurospecific protein 100 β (S100 β) and neuron specific enolase (NSE) were significantly decreased, but the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, serological indexes in the treatment group were better than those

收稿日期: 2021-07-03

作者简介: 马红军, 研究方向是神经外科疾病的诊疗。E-mail: 2876137406@qq.com

in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hypersensitive C-reactive protein (HS-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 (IL-1 β) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum inflammatory factors in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing Injection combined with edaravone has obvious effect in treatment of acute cerebral infarction, and can effectively reduce the body inflammatory factor levels, and can improve cerebrovascular function with high safety, which is worthy of clinical application.

Key words: Xingnaojing Injection; Edaravone Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; S100 β ; NSE; BDNF

急性脑梗死是一种缺血性脑梗死,主要是脑组织发生血液供应障碍,使得脑组织出现局部缺血引起的一种脑神经功能受损疾病。该病具有起病急和发展快等特点,其死亡率和致残率均比较高。急性脑梗死作为损伤人们身体健康的严重疾病,形成的水肿在压迫患者脑组织的同时,还在一定程度上促使炎症细胞活化,从而释放大量的炎性因子,使得脑组织损伤加重。临床治疗该病的目的是为减轻水肿组织对脑组织产生的损伤,促进神经功能恢复,从而降低患者死亡率。以往临床采用保守治疗虽具有一定效果,但预后不佳。依达拉奉具有较强的自由基清除效果,能有效减轻继发性脑损伤,有利于促进脑细胞功能恢复^[1]。醒脑静注射液是一种中药制剂,能明显减轻患者脑水肿症状,促进脑受损屏障的修复,从而恢复其神经功能^[2]。因此本研究采用醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者,分析其联合治疗的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2020年2月—2021年2月新郑市人民医院收治的98例急性脑梗死患者,其中男53例,女45例,年龄42~71岁;平均(59.7 $\pm$ 3.1)岁;合并基础疾病:35例糖尿病史,33例冠心病病史,30例高血压病史;发病至入院时间2~12 h,平均(3.8 $\pm$ 0.6) h;脑梗死部位:28例丘脑,21例脑叶,49例基底节。

纳入标准:符合《中风病诊断及疗效评定标准(试行)》相关诊断标准者^[3];经CT检查后确诊者;发病时间未超过72 h;初次发病者;同意本次研究,并签订知情同意书。

排除标准:脑疝者;过敏体质者;沟通障碍者;凝血障碍者;外伤性血肿者;脑动脉瘤破裂出血;全身感染者。

1.2 药物

醒脑静注射液由河南天地药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20190305;依达拉奉

注射液由昆明积大制药股份有限公司生产,规格20 mL:30 mg,产品批号190214。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将98例患者随机分为对照组和治疗组,每组各49例。对照组男27例,女22例;年龄44~70岁,平均(59.6 $\pm$ 3.3)岁;从发病至入院2~12 h,平均(3.9 $\pm$ 0.7) h。治疗组男26例,女23例;年龄42~71岁,平均(59.5 $\pm$ 3.4)岁;从发病至入院2~11 h,平均(3.8 $\pm$ 0.6) h。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注依达拉奉注射液,将30 mg加入到0.9%氯化钠注射液100 mL,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注醒脑静注射液,20 mL加入到5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 临床疗效判断标准^[4]

显效:经治疗后,患者症状消失,且美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分下降超过90%;有效:患者的症状在一定程度上有所改善,且NIHSS评分下降为46%~90%;无效:患者的症状未改善,甚至有加重迹象,且NIHSS评分下降45%及其以下。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 NIHSS量表包括意识水平(0~7分)、凝视(0~2分)、视野(0~3分)、面瘫(0~3分)、上、下肢运动(左右侧0~4分)、肢体共济失调(0~2分)、语言(0~3分)、感觉(0~2分)、构音障碍(0~2分)、忽视(0~2分)共11个方面,总分为42分。0~1分:正常或者接近正常;2~4分:轻度卒中/小卒中;5~15分:中度卒中;16~20分:中-重度卒中;21~42分:重度卒中,分值与其呈反比。格拉斯哥昏迷评分(GCS)^[5]包括运动(1~6分)、语言(1~5分)、睁眼(1~4)分,总分为15分。15分:表示意识清楚;12~14分:轻度意识障碍;9~11分:为中度意识障碍;8分及其以下:昏

迷, 分值越高表示昏迷症状越轻。

1.5.2 血清学指标 抽取患者空腹静脉血, 离心后置于低温环境, 以备检测, 应用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测血清中枢神经特异性蛋白 100 β (S100 β)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 及脑源性神经营养因子 (BDNF)。

1.5.3 炎症因子 应用发光免疫分析仪 (Axceed 260, 北京中品创联科贸有限公司) 及其配套试剂盒测定超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 及白细胞介素-1 (IL-1 β)。

1.6 不良反应观察

记录治疗过程中恶心、腹痛及乏力的发生例数, 计算不良反应发生率。

1.7 统计学方法

数据应用 SPSS 18.0 进行分析, 其中计数资料进行 χ^2 检验, 用百分比表示; 计量资料进行 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.0%, 显著高于

对照组的 75.5% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分均显著降低, 但 GCS 评分升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NIHSS 评分低于对照组, 而 GCS 评分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 S100 β 、NSE 水平均显著降低, 但 BDNF 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后, 两组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心 2 例, 腹痛 3 例, 乏力 4 例, 不良反应发生率 18.4%; 治疗组发生腹痛 1 例, 乏力 1 例, 不良反应发生率是 4.1%, 治疗组不良反应发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

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	49	22	15	12	75.5
治疗	49	32	16	1	98.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		GCS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	23.29 $\pm$ 4.85	15.84 $\pm$ 3.76*	10.41 $\pm$ 3.14	12.57 $\pm$ 3.86*
治疗	49	23.31 $\pm$ 4.32	10.24 $\pm$ 3.43* Δ	10.36 $\pm$ 2.92	14.23 $\pm$ 3.32* Δ

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

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

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	S100 β /(ng·L $^{-1}$)		NSE/(ng·L $^{-1}$)		BDNF/(ng·L $^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	1.74 $\pm$ 0.23	1.23 $\pm$ 0.21*	21.27 $\pm$ 2.16	15.47 $\pm$ 2.04*	1.61 $\pm$ 0.33	2.42 $\pm$ 0.43*
治疗	49	1.76 $\pm$ 0.22	0.79 $\pm$ 0.12* Δ	21.31 $\pm$ 2.12	12.06 $\pm$ 1.41* Δ	1.59 $\pm$ 0.31	3.51 $\pm$ 0.46* Δ

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

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

表4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	73.52 $\pm$ 10.28	1 206.14 $\pm$ 140.12	166.67 $\pm$ 18.15	54.13 $\pm$ 5.11
		治疗后	14.36 $\pm$ 2.23* [▲]	635.12 $\pm$ 93.36*	142.33 $\pm$ 28.83*	18.89 $\pm$ 2.36*
治疗	49	治疗前	73.47 $\pm$ 11.17	1 205.24 $\pm$ 141.27	166.53 $\pm$ 17.24	54.11 $\pm$ 5.14
		治疗后	10.81 $\pm$ 3.64* [▲]	523.25 $\pm$ 27.69* [▲]	129.27 $\pm$ 26.42* [▲]	13.32 $\pm$ 1.21* [▲]

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

急性脑梗死在中医上属于中风范畴,其病机主要为肾气不足、瘀血阻于经络。一旦发生急性脑梗死容易损伤脑部神经,还可与其他致病因素结合加重病情^[6]。患者预后也相对较差,在一定程度上引起脑缺氧,对神经功能产生严重损伤,留下严重后遗症,降低患者的生存质量。依达拉奉是一种脑保护剂,具有减轻氧化损伤、抑制炎症反应、清除脑组织中羟基基团等多种作用^[7]。临床研究表明,依达拉奉通过改善病灶位置的脑血流量,提升血脑屏障的通透性,抑制病情的发展^[8]。依达拉奉常用于急性脑梗死的临床治疗,但是临床单一用药效果不甚理想。

醒脑静注射液包括麝香等多种组分,具有醒神开窍和清热解毒的功效,临床研究表明,醒脑静注射液有利于减轻脑组织损伤,降低再出血风险^[9]。研究发现,醒脑静注射液在改善患者脑循环和脑细胞等方面具有显著效果,可以改善脑部微循环,有利于稳定机体血脑屏障,对改善意识障碍等方面也具有一定效果^[10-11]。依达拉奉可以在疾病出现后及时清除体内氧自由基,显著抑制活性氧分子对患者产生的损伤^[12]。醒脑静注射液和依达拉奉联合用药可增强抗炎、减轻神经功能损伤的作用,促进患者神经功能恢复。

S100 β 、BDNF是与神经细胞再生相关的蛋白,且前者可调控神经细胞活性,NSE是神经细胞损伤后修复相关的重要酶,三者被认为是神经元破坏的标记物^[13-14]。当急性脑梗死发生后,机体血清S100 β 及NSE水平均会异常上升,而BDNF水平则会出现明显降低,其中NSE水平的上升与神经元损伤数量存在密切联系。这是由于急性脑梗死的发生可损伤患者神经功能,其认知功能也会有一定损伤。步霄等^[15]研究表明,S100 β 、NSE、BDNF与急性缺血性脑梗死患者神经功能缺损程度关系密切,且可作

为急性缺血性脑梗死的早期诊断指标。炎症反应是急性脑梗死的重要病理过程,缺血、缺氧状态下,促炎因子大量释放,可加重和促进脑梗死病情转归。既往研究表明^[16],脑梗死急性期(1~3 d)外周血中IL-1 β 、IL-6水平升高,缓解期(20~30 d)IL-1 β 水平降至正常,表明IL-1 β 参与脑梗死病情转归。此外,IL-1 β 、IL-6等细胞因子大量分泌可进一步激活炎症细胞,如巨噬细胞及血管内皮细胞等,导致炎症“瀑布效应”^[17]。研究发现,致炎因子能够激活局部血管内皮细胞和白细胞,使细胞大量黏附,导致微血管出现阻塞,加重脑细胞损伤,因此炎症因子水平可以在一定程度上反映出患者疾病的严重程度^[18]。CRP与动脉粥样硬化的发生存在密切联系,能够预测心脑血管疾病的发生。TNF- α 作为一种炎症免疫调节因子,可引起动脉粥样硬化。

本研究结果显示,与对照组相比,治疗组总有效率显著提高($P < 0.05$);且治疗组NIHSS评分显著降低,低,GCS评分高($P < 0.05$),表示醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死可以改善患者神经缺损程度,促进其恢复;且不良反应发生率,具有较高的安全性,效果理想。经治疗降低了患者S100 β 和NSE水平,提高BDNF水平,可以改善患者的脑血管功能。同时本研究还发现与对照组相比,治疗组Hs-CRP、TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平较对照组更低($P < 0.05$),表示联合治疗可以降低机体血清炎症水平。

综上所述,醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死效果明显,可有效降低机体炎症因子水平,提升脑血管功能,具有较高的安全性,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 樊新红,胡亚卓,李建瑞.依达拉奉治疗ACI患者的临

- 床效果及作用机理 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 16(5): 106-109.
- [2] 买丽克·伊明, 郑 茜. 醒脑静联合依达拉奉治疗高血压脑出血疗效及其可能的作用机制 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 126-129.
- [3] 李 平, 吴钟璇, 张云如, 等. 中风病诊断与疗效评定标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1981, 19(1): 55-56.
- [4] Dunning K. National Institutes of Health Stroke Scale [J]. *Encyc Clin Neuropsychol*, 2011, 9(1): 1714-1715.
- [5] 刘仁群. GCS 评分单的改良 [J]. 护理学杂志, 2010, 25(9): 7.
- [6] 高继英, 石代乐, 高晓玲, 等. 高血压脑出血术后应用高压氧治疗对患者血清 MMP-9、ICAM-1、NSE、hs-CRP 水平的影响 [J]. 山东医药, 2019, 59(14): 80-82.
- [7] Tanaka M, Sugimura N, Fujisawa A, *et al.* Stabilizers of edaravone aqueous solution and their action mechanisms. 1. Sodium bisulfite [J]. *J Clin Biochem Nutrit*, 2017, 61(3): 159-163.
- [8] Jin Q, Yu C, Li S, *et al.* Edaravone-encapsulated agonistic micelles rescue ischemic brain tissue by tuning blood-brain barrier permeability [J]. *Theranostics*, 2017, 7(4): 884-898.
- [9] 游 潮, 刘 鸣, 于学忠, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南 [J]. 中华神经外科杂志, 2020, 14(8): 757-770.
- [10] 石丹丹, 吕 健, 谢雁鸣, 等. 真实世界醒脑静注射液治疗脑出血临床应用特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3511-3517.
- [11] 王柳丁, 廖 星, 申 伟, 等. 醒脑静注射液治疗脑出血并发脑心综合征有效性和安全性的系统评价 [J]. 北京中医药, 2020, 39(11): 13-18.
- [12] Xu S, Du B, Shan A, *et al.* The risk factors for the postoperative pulmonary infection in patients with hypertensive cerebral hemorrhage: A retrospective analysis [J]. *Med*, 2020, 99(51): 23544-23544.
- [13] 彭 希, 廖宗峰, 尹 露, 等. 青年脑卒中抑郁患者神经递质、BDNF 及 NSE 与病情严重程度的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(12): 1981-1984.
- [14] 孙文霞, 彭 丹, 伍树芝. 急性脑梗死病人 S100 β 蛋白 NSE、Hcy 和 D-二聚体水平变化及其临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2773-2776.
- [15] 步 霄, 贾师捷, 周 叶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、HIF-1 α 、NSE、SAA 对神经功能损伤的诊断价值 [J]. 广东医学, 2021, 42(1): 90-95.
- [16] Zhang F, Zhu T, Li H, *et al.* Plasma Interleukin-37 is Elevated in acute ischemic stroke patients and probably associated with 3-month functional prognosis [J]. *Clin Interv Aging*, 2020(15): 1285-1294.
- [17] 韩 雪, 高燕军, 赵士娇. 血清正五聚蛋白 3、超敏 C 反应蛋白水平与急性脑梗死患者的病情严重程度及预后的关系 [J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(1): 22-26.
- [18] Hu S, Sheng W G, Hu Y, *et al.* A nomogram to predict early hematoma expansion of hypertensive cerebral hemorrhage [J]. *Medicine*, 2021, 100(7): 24737-24737.

[责任编辑 金玉洁]