

复方脑肽节苷脂注射液联合替罗非班治疗急性脑梗死的临床研究

马大伟¹, 李伟¹, 李春燕²

1. 安阳市第六人民医院 神经内科, 河南 安阳 455099

2. 郑州人民医院 神经内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨复方脑肽节苷脂注射液联合盐酸替罗非班注射液治疗急性脑梗死的临床治疗效果。**方法** 选取 2020 年 2 月—2021 年 10 月在安阳市第六人民医院治疗的 82 例急性脑梗死患者, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 各 41 例患者。对照组静脉滴注盐酸替罗非班注射液, 50 mL 加入 250 mL 生理盐水, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方脑肽节苷脂注射液, 12 mL 加入 250 mL 葡萄糖注射液充分稀释, 1 次/d。两组在治疗 14 d 后统计疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组的美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、弥散加权成像和 Alberta 卒中计划早期 CT 评分(DWI-ASPECTS)和基底动脉、椎动脉的血流速度的变化以及血清胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经特异性烯醇化酶 (NSE) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率 (90.24%) 明显高于对照组的总有效率 (73.17%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 NIHSS 评分显著降低, DWI-ASPECTS 评分显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 NIHSS 评分比对照组低, DWI-ASPECTS 评分比对照组高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的基底动脉、椎动脉的血流速度显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组的基底动脉、椎动脉的血流速度比对照组升高更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 GLP-1、BDNF 水平明显增多, 血清 NSE 水平明显减少 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 GLP-1、BDNF 水平明显高于对照组, NSE 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方脑肽节苷脂注射液联合盐酸替罗非班注射液可提高急性脑梗死的疗效, 改善神经功能、脑部血流和血清 GLP-1、BDNF、NSE 水平, 安全性较好。

关键词: 复方脑肽节苷脂注射液; 盐酸替罗非班注射液; 急性脑梗死; NIHSS 评分; DWI-ASPECTS 评分; 血流速度; 胰高血糖素样肽-1; 脑源性神经营养因子; 神经特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2022)07 - 1497 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.011

Clinical study on Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection combined with tirofiban in treatment of acute cerebral infarction

MA Da-wei¹, LI Wei¹, LI Chun-yan²

1. Department of Neurology, Anyang People's Hospital of No. 6, Anyang 455099, China

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

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection combined with Tirofiban Hydrochloride Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (82 cases) with acute cerebral infarction in Anyang People's Hospital of No. 6 from February 2020 to October 2015 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with Tirofiban Hydrochloride Injection, 50 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection on the basis of the control group, 12 mL added into glucose injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS score, DWI-ASPECTS score, the blood flow velocity of basilar artery and vertebral artery, and the levels of GLP-1, BDNF, and NSE in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (90.24%) was significantly higher than 73.17% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but DWI-ASPECTS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of the treatment group

收稿日期: 2021-12-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20190555)

作者简介: 马大伟 (1981—), 男, 河南安阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向为神经病学。E-mail: madawei0622@163.com

was lower than that of the control group, but the DWI-ASPECTS score was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood flow velocity of basilar artery and vertebral artery in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). The blood flow velocity of basilar artery and vertebral artery in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GLP-1 and BDNF in two groups were significantly increased, but the level of NSE in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of GLP-1 and BDNF in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but the level of NSE in the treatment group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection combined with Tirofiban Hydrochloride Injection can improve the therapeutic effect, neurological function, cerebral blood flow, and levels of GLP-1, BDNF, and NSE, with good safety.

Key words: Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection; Tirofiban Hydrochloride Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; DWI-ASPECTS score; cerebral blood flow; GLP-1; BDNF; NSE

急性脑梗死是由于脑组织供血不足,引起脑组织缺血缺氧性坏死的临床综合征,好发于中老年人,具有发病率高、致残率高、致死率高等特点^[1]。抗血小板疗法是临床治疗急性脑梗死的重要治疗手段之一,常用的药物包括阿司匹林、替罗非班、尿激酶、氯吡格雷等^[2]。替罗非班属于高选择性糖蛋白 IIb/IIa 受体拮抗剂,具有抗血小板聚集作用,常用于急性脑梗死的治疗^[3]。复方脑肽节苷脂是由多肽、神经节苷脂、次黄嘌呤等多种活性成分组成,能促进神经元功能恢复,临床广泛用于脑梗死的治疗^[4]。本研究选取在安阳市第六人民医院治疗的 82 例急性脑梗死患者,使用复方脑肽节苷脂注射液联合盐酸替罗非班注射液治疗,以期获得更佳疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月—2021 年 10 月在安阳市第六人民医院治疗的 82 例急性脑梗死患者。其中男 50 例,女 32 例;年龄 47~71 岁,平均 (56.56 ± 7.63) 岁;病程 2~8 h,平均 (4.06 ± 1.15) h;梗死部位分为基底 38 例、小脑 25 例、脑叶 19 例;病情轻度 48 例、中度 34 例。

纳入标准:(1)经影像学确诊为急性脑梗死^[5];(2)病情稳定;(3)初诊患者;(4)患者或其家属已签订知情同意书。

排除标准:(1)脑出血、短暂性脑缺血、无症状脑梗死等其他病变;(2)有活动性出血、出血倾向;(3)近 14 d 内进行抗凝、溶栓、激素等相关治疗;(4)伴有溶栓禁忌症;(5)对本研究使用药物过敏;(6)伴有机体主要器官严重功能不全;(7)机体伴有其他急慢性感染病变。

1.2 药物

复方脑肽节苷脂注射液由吉林天成制药公司生产,规格 2 mL/支,产品批号 20200113、20200916、

20210309。盐酸替罗非班注射液由鲁南贝特制药有限公司生产,规格 50 mL:12.5 mg,产品批号 20200108、20201008、20210526。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,各 41 例患者。对照组中男 23 例,女 18 例;年龄 47~70 岁,平均 (56.12 ± 7.87) 岁;病程 2~8 h,平均 (4.10 ± 1.11) h;梗死部位分为基底 20 例、小脑 12 例、脑叶 9 例;病情轻度 25 例、中度 16 例。治疗组中男 27 例,女 14 例;年龄 48~71 岁,平均 (56.90 ± 7.39) 岁;病程 2~8 h,平均病程 (4.03 ± 1.19) h;梗死部位分为基底 18 例、小脑 13 例、脑叶 10 例;病情轻度 23 例、中度 18 例。两组患者的性别、年龄、病程等资料未见明显差异,存在可比性。

对照组静脉滴注盐酸替罗非班注射液,50 mL 加入 250 mL 生理盐水,1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方脑肽节苷脂注射液,12 mL 加入 250 mL 葡萄糖注射液充分稀释,1 次/d。两组在治疗 14 d 后统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

运用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)对患者的神经功能进行评估,包括意识、视野、面瘫、凝视、上下肢、感觉、语言、忽视症等,分值 42 分,分值越小代表神经缺损越轻。

基本痊愈:NIHSS 评分减少 91%~100%,0 度病残;显著进步:NIHSS 评分减少 46%~90%,1~3 度病残;进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;无变化:NIHSS 评分减少 18%以下。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 弥散加权成像和 Alberta 卒中计划早期 CT

评分 (DWI-ASPECTS) 在治疗前后, 运用 DWI-ASPECTS 对患者大脑中动脉供血区域评分。DWI-ASPECTS 包括 2 个层面 10 个区域, 包括核团层面 7 个、核团以上层面 3 个, 累及 1 个区域降低 1 分, 总分值 10 分, 正常颅脑记为 10 分, 大脑中动脉缺血改变记为 0 分^[7]。

1.5.2 脑部血流情况 使用经颅多普勒超声检测患者脑部的血流情况。使用 4 MHz 频率的探头获取清晰、稳定的彩色图像, 记录基底动脉、椎动脉的血流速度。

1.5.3 血清因子 取患者治疗前后晨起外周静脉血 3~6 mL, 离心处理后在酶标仪上采用酶联免疫法检测血清胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、脑源性神经

营养因子 (BDNF)、神经特异性烯醇化酶 (NSE) 水平。

1.6 不良反应观察

观察患者在治疗期间药物不良反应 (发热、皮疹、恶心、头痛、出血) 的发生情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 分析, 利用 χ^2 检验比较组间的计数资料, 利用 t 检验比较组间计量资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率 (90.24%) 明显高于对照组的总有效率 (73.17%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	41	10	14	6	11	73.17
治疗	41	12	18	7	4	90.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组的神经功能和供血区域比较

治疗后, 两组的 NIHSS 评分显著降低, DWI-ASPECTS 评分显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 NIHSS 评分比对照组低, DWI-ASPECTS 评分比对照组高 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 NIHSS 评分、DWI-ASPECTS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and DWI-ASPECTS score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	NIHSS 评分	DWI-ASPECTS 评分
对照	治疗前	17.16 ± 3.32	6.45 ± 1.14
	治疗后	14.73 ± 2.81*	7.60 ± 1.52*
治疗	治疗前	17.38 ± 3.20	6.32 ± 1.09
	治疗后	12.54 ± 2.07*▲	8.51 ± 1.74*▲

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 两组的脑部血流比较

治疗后, 两组的基底动脉、椎动脉的血流速度显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组的基底动脉、椎动脉的血流速度比对照组升高更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组基底动脉、椎动脉的血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 3 Comparison on the blood flow velocity of basilar artery and vertebral artery between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	基底动脉血流速度/(cm s ⁻¹)	椎动脉血流速度/(cm s ⁻¹)
对照	治疗前	50.31 ± 9.04	72.03 ± 10.88
	治疗后	58.46 ± 9.57*	81.41 ± 12.93*
治疗	治疗前	49.72 ± 8.96	72.10 ± 10.24
	治疗后	67.80 ± 9.93*▲	93.26 ± 13.05*▲

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

2.4 两组的血清因子水平比较

治疗后, 两组的血清 GLP-1、BDNF 水平明显增多, NSE 水平明显减少 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 GLP-1、BDNF 水平明显高于对照组, NSE 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组和治疗组不良反应发生率分别为 12.20%、14.63%, 两组患者不良反应的发生率未见明显差异, 见表 5。

表 4 两组血清 GLP-1、BDNF、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of GLP-1, BDNF, and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GLP-1/(nmol L ⁻¹)	BDNF/(ng mL ⁻¹)	NSE/(ng dL ⁻¹)
对照	41	治疗前	338.01±95.06	5.07±1.36	70.21±18.06
		治疗后	420.36±108.13*	6.40±1.42*	49.76±14.53*
治疗	41	治疗前	336.28±94.27	5.29±1.30	70.38±17.92
		治疗后	605.94±132.50*▲	7.83±1.67*▲	38.09±11.57*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	发热/例	皮疹/例	恶心/例	出血/例	头痛/例	发生率/%
对照	41	1	0	1	1	2	12.20
治疗	41	2	1	1	1	1	14.63

3 讨论

急性脑梗死的发病机制复杂多变, 动脉粥样硬化基础上的血栓形成或斑块脱落是导致脑血管狭窄、闭塞的重要原因, 也是导致急性脑梗死病情加重的主要原因之一^[8]。急性脑梗死属于严重致残性脑血管病变, 对患者、家庭可造成较大影响^[9]。

尽早恢复梗死区域血液灌注、减轻患者神经功能损伤、预防并发症的发生是临床治疗急性脑梗死的治疗目的^[10]。替罗非班能竞争性抑制纤维蛋白原, 与血小板相关受体结合, 抑制血小板聚集和血栓形成, 延长出血时间, 从而促使脑血管再通, 缩小血栓大小和脑梗死病灶体积^[11]。复方脑肽节苷脂能增强脑组织新陈代谢, 促进神经元生长、分化和再生, 显著改善脑组织血液循环, 参与神经组织的修复和再生, 减轻细胞毒性和血管水肿^[12]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率显著高于对照组, NIHSS 评分比对照组低, DWI-ASPECTS 评分比对照组高, 提示复方脑肽节苷脂注射液联合替罗非班可提高急性脑梗死的临床疗效, 有助于降低神经功能缺损, 缩小脑梗死面积。

急性脑梗早期血流动力学改变, 导致脑组织血液灌注量严重不足, 进而出现脑组织缺血缺氧性坏死, 加重神经功能损伤, 继而出现脑水肿, 继发瀑布样炎症反应, 加重病情发展^[13]。BDNF 是神经营养因子, 与急性脑梗死的发病密切相关, 在病变发生时, BDNF 会代偿性升高, 对神经功能具有保护作用, 其低水平提示预后较差^[14]。GLP-1 能降低脑

缺血再灌注损伤, 有助于降低炎症反应和抑制脑细胞凋亡, 其水平与急性脑梗死患者的神经损伤程度呈负相关^[15]。NSE 主要存在于神经中枢组织内, 当血脑屏障发生损伤后可直接流入血液, 引起血清 NSE 水平升高, 其水平与脑梗死病灶的大小呈正相关^[16]。本研究结果显示, 治疗组的血清 GLP-1、BDNF 水平和基底动脉、椎动脉的血流速度明显高于对照组, 血清 NSE 水平明显低于对照组, 提示复方脑肽节苷脂注射液联合替罗非班能改善急性脑梗死患者的血流速度, 有助于降低神经功能的损伤, 营养神经组织生长。两组的药物不良反应发生率无明显差异, 提示复方脑肽节苷脂注射液联合替罗非班治疗急性脑梗死的安全性良好。

综上所述, 复方脑肽节苷脂注射液联合盐酸替罗非班注射液可提高急性脑梗死的疗效, 改善神经功能、脑部血流和血清 GLP-1、BDNF、NSE 水平, 安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 825-829.
- [2] 孙小莉. 急性脑梗死药物治疗进展 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(35): 8582-8583.
- [3] 刘玲, 陶瑞明, 杨亚东, 等. 替罗非班治疗急性脑梗死患者的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(1): 39-41.
- [4] 翟明明, 邹俊杰, 李昭盈. 复方脑肽节苷脂联合依达拉

- 奉治疗急性脑梗死的疗效及其对血清 S100 β 、NSE、8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 和 MDA 水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1060-1065.
- [5] 中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]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] 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.
- [7] Barber P A, Demchuk A M, Zhang J, *et al.* Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. [J]. *Lancet*, 2000, 355(9216): 1670-1674.
- [8] 李兰晴, 钟维章, 陈渊, 等. 急性脑梗死患者脑动脉狭窄的分布及影响因素 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1139-1141.
- [9] 付文亭, 李清, 邵长娟, 等. 颅内动脉粥样硬化性狭窄与急性脑梗死进展发生的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(10): 1061-1064.
- [10] 马可夫, 褚晓凡. 急性脑梗死的溶栓治疗及并发症 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2001, 9(2): 104-106.
- [11] 李永, 刘彬, 王荣. 替罗非班对急性脑梗死患者炎症因子及免疫功能的影响研究 [J]. 重庆医学, 2021, 50(4): 630-633.
- [12] 王惠民, 杨云龙. 鼠神经生长因子联合复方脑肽节苷脂治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2016, 4(22): 45.
- [13] 李建英, 杨春水, 杨志刚, 等. 急性脑梗死患者多项血清炎症因子及血流动力学指标研究 [J]. 海南医学院学报, 2012, 18(11): 1571-1573.
- [14] 夏翠萍. 急性脑梗死患者监测 Ngf、BDNF 和 MBP 的临床意义 [J]. 临床误诊误治, 2016, 29(12): 81-84.
- [15] 张翔, 陈薪旭, 李夏婷, 等. 急性脑梗死患者血清 GLP-1 ICAM-1 水平与神经损伤程度的相关性分析 [J]. 河北医学, 2021, 27(8): 1294-1299.
- [16] 樊宁, 杨胜茹, 张强. 急性脑梗死患者血 NSE、hs-CRP 和 D-二聚体联合检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(1): 132-134.

[责任编辑 解学星]