

曲克芦丁脑蛋白水解物联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

李祥欣¹, 刘义锋¹, 温昌明¹, 李平², 刘少哲¹, 余洋¹, 张保朝^{1*}

1. 南阳市中心医院 神经内科脑血管病介入病区, 河南 南阳 473000

2. 南阳市中心医院 手术室, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 观察曲克芦丁脑蛋白水解物联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选择 2019 年 12 月—2021 年 12 月南阳市中心医院接收的 106 例急性脑梗死患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 53 例。对照组予以注射用阿替普酶 0.9 mg/kg, 在超声引导下给药, 先静推 10%, 60 s 内结束, 剩余静脉滴注, 60 min 内结束, 依照超声监测结果可适当调整剂量, 治疗 1 次, 溶栓后继续予以常规治疗至 2 周。治疗组在对照组基础上静脉滴注曲克芦丁脑蛋白水解物注射液, 10 mL 融于 250 mL 生理盐水混匀, 1 次/d, 持续应用 2 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS) 和改良 Rankin 量表 (MRS) 评分, 脑血流动力学指标平均血流速度 (V_m)、舒张末期血流速度 (V_d) 和收缩期峰值血流速度 (V_p) 水平, 以及膜联蛋白 A2 (Annexin A2)、同型半胱氨酸 (Hcy) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率 (90.57%) 较对照组 (75.47%) 明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组 NIHSS 评分、MRS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组大脑中动脉 (MCA) 的 V_m 、 V_d 、 V_p 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Annexin A2、VEGF 水平均较治疗前明显升高, 而 Hcy 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 Hcy、Annexin A2、VEGF 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 曲克芦丁脑蛋白水解物联合阿替普酶治疗急性脑梗死可调节 Annexin A2、Hcy、VEGF 水平, 改善脑血流动力学, 发挥良好神经保护作用, 改善疗效及预后。

关键词: 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 神经功能; 脑血流动力学; 膜联蛋白 A2

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1822-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.025

Clinical study on troxerutin and cerebroprotein hydrolysate combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

LI Xiang-xin¹, LIU Yi-feng¹, WEN Chang-ming¹, LI Ping², LIU Shao-zhe¹, YU Yang¹, ZHANG Bao-chao¹

1. Neurology and Cerebrovascular Disease Intervention Ward, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

2. Operating Room, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To observe the effect of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (106 cases) with acute cerebral infarction in Nanyang Central Hospital from December 2019 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 53 cases. Patients in the control group were administered with Alteplase for injection, 0.9 mg/kg, 10% of the drug was injected intravenously within 60 s under the guidance of ultrasound, and the rest was iv administered with within 60 min, according to the results of ultrasound monitoring, the dosage could be adjusted appropriately, once treatment, and routine treatment continued to 2 weeks after thrombolysis. Patients in the treatment group were iv administered with Troxerutin and Cerebroprotein Hydrolysate Injection on the basis of the control group, 10 mL added into 250 mL normal saline, once daily, they were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the scores of NIHSS and MRS, the levels of cerebral hemodynamic indexes V_m , V_d and V_p , the Hcy, Annexin A2 and VEGF levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group (90.57%) was significantly higher than that of the control group (75.47%) ($P < 0.05$); After treatment, the NIHSS score and MRS score of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly

收稿日期: 2022-04-11

作者简介: 李祥欣, 女, 主要从事脑血管与重症方向研究。E-mail: zhishi1027@163.com

*通信作者: 张保朝

lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the V_m , V_d and V_p of MCA in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the increase in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of annexin A2 and VEGF in two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of Hcy were significantly lower ($P < 0.05$), and the levels of Hcy, annexin A2 and VEGF in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Troxerutin and cerebroprotein hydrolysate combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction can improve the levels of Annexin A2, Hcy and VEGF, cerebral hemodynamics, play a good neuroprotective effect, and improve the curative effect and prognosis.

Key words: Troxerutin and Cerebroprotein Hydrolysate Injection; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; neurological function; cerebral hemodynamics; Annexin A2

急性脑梗死是一种常见脑血管病, 约占全部脑血管病的70%, 具有起病急、病情重且进展快、致残率高、病死率高等特点, 是威胁人类身体健康主要疾病^[1]。阿替普酶是现阶段治疗急性脑梗死常用药物, 具有强大血栓溶解功效, 能快速疏通闭塞血管, 恢复脑部供血, 减轻缺血造成的脑部损伤^[2]。研究发现, 急性脑梗死患者通常伴有血小板活化、血小板聚集程度高的特点, 为临床治疗该疾病提供方向^[3]。曲克芦丁脑蛋白水解物具有抗血小板聚集、抑制血栓形成、促进受损神经修复等作用, 利于缩短急性脑梗死患者康复进程^[4]。但临床鲜有对静脉溶栓与曲克芦丁脑蛋白水解物联合应用于急性脑梗死效果的研究, 基于此, 本研究从神经功能、脑血流动力学、预后情况等方面探讨二者联用的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2019年12月—2021年12月南阳市中心医院接收的106例急性脑梗死患者作为研究对象, 本研究由南阳市中心医院医学伦理委员会审核通过。其中女38例, 男68例; 年龄45~75岁, 平均年龄(58.63 ± 6.55)岁; 病程1.0~4.5 h, 平均病程(2.42 ± 0.64) h; 梗死部位: 47例基底节, 25例枕叶, 13例额叶, 13例颞叶, 8例顶叶。

1.2 选例标准

纳入标准: 患者及其家属知晓、同意本研究; 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[5]中急性脑梗死诊断标准, 经脑CT、脑MRI等检查确诊; 初次发病; 病程 ≤ 4.5 h; 意识清醒; 无溶栓禁忌证; 病历资料完整。

排除标准: 脑出血; 对所用药物过敏; 近期使用过影响凝血功能的药物; 伴有血液系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤、心肝肾功能严重异常、严重精神疾病; 合并其他脑部器质性疾病; 有酗酒或药物滥用史; 近期有重大手术史; 依从性差。

1.3 药物

注射用阿替普酶由Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产, 规格20 mg/支, 产品批号902345; 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液由吉林四环制药有限公司生产, 规格2 mL/支, 产品批号190416。

1.4 分组和治疗方法

所有患者以随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各53例。对照组女21例, 男32例; 年龄45~75岁, 平均年龄(58.63 ± 6.55)岁; 病程1.0~4.5 h, 平均病程(2.42 ± 0.64) h; 梗死部位: 22例基底节, 12例枕叶, 8例额叶, 6例颞叶, 5例顶叶。治疗组女17例, 男36例; 年龄48~74岁, 平均年龄(60.49 ± 6.13)岁; 病程1.5~4.5 h, 平均病程(2.65 ± 0.51) h; 梗死部位: 25例基底节, 13例枕叶, 5例额叶, 7例颞叶, 3例顶叶。两组病程、梗死部位、年龄与性别等一般资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均予以营养神经、纠正酸碱与水电解质失衡、抗血小板聚集、抗感染、降颅内压、控制血压、血脂与血糖等常规治疗。对照组予以注射用阿替普酶0.9 mg/kg, 在超声引导下给药, 先静推10%, 60 s内结束, 剩余静脉滴注, 60 min内结束, 依照超声监测结果可适当调整剂量, 治疗1次, 溶栓后继续予以常规治疗至2周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注曲克芦丁脑蛋白水解物注射液, 10 mL融于250 mL生理盐水混匀, 1次/d, 持续应用2周。

1.5 疗效评价标准

用药2周后以美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)^[5]对两组疗效进行评估。临床治愈: NIHSS评分下降 $> 89\%$, 伤残等级为0级; 显效: NIHSS评分下降46%~89%, 伤残等级为1~3级; 有效: NIHSS评分下降19%~45%, 伤残等级为4~6级; 无效: NIHSS评分下降 $< 19\%$ 或上升。

总有效率 = (临床治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 神经功能、预后情况 以 NIHSS、改良 Rankin 量表 (MRS) 评估两组治疗前后神经功能, NIHSS 包括感觉、意识、凝视等 11 个项目, 总分 0~42 分, 得分与神经功能成反比; MRS 总分 0~6 分, 6 分代表死亡; 5 分代表严重残疾, 大小便失禁, 要求持续护理和关注; 4 分代表中重度残疾, 需他人照料生活, 不可独立行走; 3 分代表中度残疾, 需他人照料生活, 但可独立行走; 2 分代表轻度残疾, 不能完成病前所有活动, 但不需他人照料生活; 1 分代表症状轻微, 能完成所有日常活动; 0 分代表无症状^[6-7]。

1.6.2 脑血流动力学指标 脑血流动力学指标包括大脑中动脉 (MCA) 的平均血流速度 (V_m)、舒张末期血流速度 (V_d)、收缩期峰值血流速度 (V_p), 于治疗前和治疗 2 周后使用上海聚慕医疗器械有限公司提供的 CBS-IIB 型经颅多普勒血流分析仪检测。

1.6.3 膜联蛋白 A2 (Annexin A2)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平 采集两组患者治疗前后 3 mL 空腹静脉血, 离心 (3 000 r/min, 10 min) 后静置分离血清, 置于 EP 管, 保存在 -80 °C 冰箱内集中检测。以酶循环法测定 Hcy 水平, 以 ELISA 法测定 Annexin A2、VEGF 水平, 试剂盒购于德国罗氏公司, 仪器使用希森美康公司提供的 JCA-BM6010/C 型全自动生化分析仪。

1.7 不良反应观察

包括消化道出血、颅内出血、转氨酶升高、血管再闭塞。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 22.0 处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 计数资料用百分数表示, 行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 90.57%, 较对照组 (75.47%) 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经功能、预后情况比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分、MRS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组脑血流动力学指标比较

治疗后, 两组 MCA 的 V_m 、 V_d 、 V_p 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组升高更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 Hcy、Annexin A2、VEGF 水平比较

治疗后, 两组患者 Annexin A2、VEGF 水平均较治疗前明显升高, 而 Hcy 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 Hcy、Annexin A2、VEGF 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应总发生率无显著差异。

3 讨论

急性脑梗死患者动脉粥样硬化, 脑血管狭窄或

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	15	12	13	13	75.47
治疗	53	24	14	10	5	90.57*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经功能、预后情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on neurological function and prognosis between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		MRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	20.90 ± 2.09	14.38 ± 1.67*	4.17 ± 0.35	2.75 ± 0.18*
治疗	53	21.64 ± 2.33	7.11 ± 1.48*▲	4.28 ± 0.41	2.06 ± 0.10*▲

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 两组脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparisons on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Vm/(cm·s ⁻¹)		Vd/(cm·s ⁻¹)		Vp/(cm·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	31.75±4.78	35.01±5.14*	45.39±5.68	49.15±6.25*	57.36±5.89	66.15±6.22*
治疗	53	30.24±4.33	38.27±5.56*▲	44.22±5.35	53.34±6.71*▲	55.62±5.38	75.62±6.77*▲

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 Hcy、Annexin A2、VEGF 水平 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparisons on Hcy, annexin A2 and VEGF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		Annexin A2/(ng·mL ⁻¹)		VEGF/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	36.69±7.75	29.44±6.18*	16.58±3.84	19.21±4.35*	166.33±26.17	195.68±31.73*
治疗	53	39.45±8.45	24.26±5.03*▲	15.69±3.49	21.98±5.07*▲	159.26±24.89	270.45±35.61*▲

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

闭塞, 形成血栓, 脑部血流速度下降, 脑组织血液供应不足, 脑能量代谢减缓, 造成脑组织坏死, 最终致病^[8]。静脉溶栓是清除血栓有效手段, 阿替普酶是一种常用溶栓药物, 与纤维蛋白结合能使纤溶酶原变为纤溶酶, 从而发挥溶解血栓、疏通血管的作用^[9-10]。阿替普酶虽能一定程度减轻急性脑梗死患者临床症状, 但易受溶栓时间限制, 且有再次出血的风险^[11]。曲克芦丁脑蛋白水解物由曲克芦丁、脑蛋白水解物(提取自猪脑)复合而成, 作用机制如下: (1) 可与血小板上对应蛋白结合, 提高血小板环磷酸腺苷含量, 抑制血小板聚集, 起到抗血栓形成的作用; (2) 内含物核苷酸可改善神经元的核酸代谢与蛋白质合成, 利于突触形成, 促进神经元分化, 减轻神经损伤; (3) 可改善脑能量代谢, 提高脑细胞对葡萄糖利用率, 改善大脑缺氧状态^[12-14]。本研究显示, 治疗组临床总有效率、MCA 的 V_m 、 V_d 、 V_p 较对照组高, NIHSS 评分、MRS 评分较对照组低 ($P < 0.05$), 说明曲克芦丁脑蛋白水解物联合阿替普酶疗效明显, 可调节急性脑梗死患者脑血流动力学指标, 改善神经功能与预后, 与上述研究结果相似。究其原因, 治疗组治疗方案可有效溶解血栓, 疏通闭塞血管, 改善梗死区域血运, 恢复血液循环, 避免神经元细胞大范围死亡, 缓解神经缺损状况, 增强日常生活能力, 促进预后改善。

Hcy 是引发急性脑梗死的一种重要因素, 可促进凝血酶分泌, 使血小板发生聚集, 其水平上升可诱发动脉粥样硬化, 从而出现急性脑梗死; Annexin

A2 是一类钙依赖性膜磷脂结合蛋白, 可介导纤溶酶原与组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)共域化, 催化纤维酶原蛋白降解, 达到抗血栓目的; VEGF 是改变急性脑梗死患者病理过程主要介质, 可加速血管内皮细胞裂解, 形成新生血管, 恢复受损神经功能^[15-18]。本研究发现, 两组治疗前 Hcy、Annexin A2、VEGF 水平无显著差异, 两组治疗 2 周后 3 者水平均得到明显改善, 且治疗组改善程度较对照组好 ($P < 0.05$), 提示应用曲克芦丁脑蛋白水解物、阿替普酶联合方案治疗急性脑梗死, 可很好调节 Annexin A2、Hcy、VEGF 水平。出现此种结果的原因可能在于通过阿替普酶静脉溶栓可疏通梗死部位血管, 恢复血流灌注, 联合曲克芦丁脑蛋白水解物可有效建立侧支循环, 增加血液供应, 利于改善神经功能。本研究关注用药安全性发现, 两组不良反应总发生率无显著差异, 说明联合用药安全性较高。

综上所述, 曲克芦丁脑蛋白水解物联合阿替普酶治疗急性脑梗死可调节 Annexin A2、Hcy、VEGF 水平, 改善脑血流动力学, 发挥神经保护作用, 改善疗效及预后, 且具有良好安全性。但该研究中病例数较少, 观察时间仅 2 周, 后续有待扩大样本量, 对长远效果进行分析, 以进一步证实实用药方案有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xue Q Z, Meng A G, Wang T, et al. Correlation between of small dense low-density lipoprotein cholesterol with

- acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque stability [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(6): e22891.
- [2] 李娜, 李晶, 肖敏, 等. 阿替普酶对急性脑梗死神经功能损伤及血清神经元特异性烯醇化酶、高敏 C 反应蛋白影响研究 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(4): 365-367.
- [3] 王方方, 刘飞飞, 郭再玉. 灯盏花素注射液联合曲克芦丁治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 763-768.
- [4] 沈杰, 王燕. 菖蒲醒神汤联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死并意识障碍患者的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(5): 76-80.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 黄文龙, 谢小华. 脑卒中特异性神经功能缺损程度评估量表的研究进展 [J]. 广东医学, 2018, 39(S1): 305-308.
- [7] 张磊, 刘建民. 改良 Rankin 量表 [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 512.
- [8] 张薇, 刘威, 王英, 等. 亚低温联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及对血清 hs-CRP、NSE、S100- β 蛋白水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 3029-3033.
- [9] 韩臻臻, 童燕娜, 段洪连, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效及预后的影响因素 [J]. 西部医学, 2019, 31(4): 526-530.
- [10] 魏丽萍, 耿建宝. 经颅多普勒辅助下静脉溶栓治疗急性脑梗死对血管再通率和神经功能的影响 [J]. 中国医学装备, 2019, 16(10): 78-81.
- [11] 黄文, 吴婕, 何秋月, 等. 丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床效果观察 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(31): 144-146.
- [12] 毋涛, 朱从健, 汤明磊. 曲克芦丁脑蛋白水解物治疗颅脑损伤疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(3): 285-287.
- [13] 刘利, 张桂香, 夏武, 等. 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗颅脑损伤患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3896-3899.
- [14] 李洪君, 张广丽. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 广西医学, 2021, 43(17): 2062-2066.
- [15] 赵曼, 赵雅, 王禹, 等. 血清 HCY, CysC 和 NT-proBNP 检测在急性脑梗死诊断及预后中的应用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 70-73.
- [16] 郝攀. Hcy、NT-proBNP、D-dimer 联合检测对急性脑梗死诊断的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 212-215.
- [17] 徐燕, 高阳. CTPI 参数、sdLDL-C、Annexin A2、Hcy 与急性脑梗死病情程度关联性及其评估阿替普酶静脉溶栓效果价值 [J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(5): 671-677.
- [18] 焦淑静. 联合检测脂蛋白相关磷脂酶 A₂、血管内皮生长因子和 D-二聚体在急性脑梗死中的应用研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(14): 1742-1743, 1747.

[责任编辑 金玉洁]