

苦碟子注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

张丽霞, 嵇朋

郑州市第三人民医院 神经内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨苦碟子注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死临床疗效。**方法** 选取 2020 年 7 月—2022 年 7 月郑州市第三人民医院收治的 112 例急性脑梗死患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组患者静脉注射注射用阿替普酶, 0.9 mg/kg, 最大剂量不超过 90 mg, 在 1 min 内静脉推注总药量的 10%, 剩下的 90% 在 1 h 内静脉泵入。在对照组基础上, 治疗组静脉滴注苦碟子注射液, 40 mL/次加入生理盐水 300 mL, 1 次/d。两组治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间、神经功能受损程度 (NIHSS) 评分、氧化应激水平, 血清炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、胱抑素 C (CysC)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率为 91.07%, 明显高于对照组 (71.43%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分指标均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (CSH-Px) 指标明显升高, 而丙二醛 (MDA) 指标明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组氧化应激水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-6、Cys-C、TNF- α 、Hcy 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应总发生率为 5.36%, 明显低于对照组 (10.71%, $P < 0.05$)。**结论** 阿替普酶联合苦碟子注射液治疗急性脑梗死疗效确切, 对脑神经功能损伤程度及氧化应激反应改善明显, 并能降低机体炎症因子水平, 且安全性良好。

关键词: 苦碟子注射液; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 神经功能受损程度; 氧化应激; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)03-0580-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.014

Clinical study on Kudiezi Injection combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke

ZHANG Li-xia, JI Peng

Department of Neurology, Zhengzhou Third People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical study of Kudiezi Injection combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke. **Methods** Patients (112 cases) with acute ischemic stroke in Zhengzhou Third People's Hospital from July 2020 to July 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 56 cases. Patients in the control group was iv administered with Alteplase for injection, 0.9 mg/kg, the maximum dose was no more than 90 mg, 10% of the total dose was injected intravenously within 1 min, and the remaining 90% was pumped intravenously within 1 h. Patients in the treatment group were iv administered with Kudiezi Injection on the basis of the control group, 40 mL/time added into normal saline 300 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, NIHSS scores, oxidative stress response level, the levels of serum inflammatory factor IL-6, Cys-C, TNF- α and Hcy, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 91.07%, which was significantly higher than that of the control group (71.43%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score index in two groups was significantly decreased, and which in the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of SOD and CSH-Px in two groups were significantly increased, while the index of MDA was significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of oxidative stress in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2022-09-07

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (182102310172)

作者简介: 张丽霞, 女, 副主任医师, 研究方向为治疗急性脑梗死。E-mail: zlx18037317263@163.com

0.05)。After treatment, the levels of serum inflammatory factors IL-6, Cys-C, TNF- α and Hcy in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total incidence of adverse reactions in the treatment group was 5.36%, which was significantly lower than that in the control group (10.71%, $P < 0.05$). **Conclusion** Ateplase combined with Kudiezi Injection is effective in the treatment of acute cerebral infarction, which can significantly improve the degree of brain nerve function injury and oxidative stress response, and can reduce the level of inflammatory factors, and the safety is good.

Key words: Kudiezi Injection; Alteplase for injection; acute ischemic stroke; oxidative stress response; CysC; Hcy

急性脑梗死是以脑组织缺血性损伤及一系列症状、体征为临床表现的一种急性脑血管疾病^[1]。该病发生后,急性期在中心坏死区和正常脑组织之间形成缺血半暗带,若缺血时间延长,半暗带脑细胞将走向凋亡,导致脑梗死面积扩大^[2],并且该病在脑血管疾病中较常见,具有极高的发生率、致残率、病死率,严重威胁患者健康^[3]。中医学对该病归属“中风”范畴,其病位在脑部,因饮食不节,脾运失司,痰湿内生,日久化热,痰热内蕴,腑气不通,风痰上蒙清窍,而成为中风痰热腑实之证^[4]。苦碟子注射液具有清热解毒、祛瘀止痛、消痈排脓的功效,可抑制自由基,清热去瘀、活血止痛,并能改善血液循环^[5]。阿替普酶注射液具有很强的纤维酶原亲和力,能激活体内纤溶酶原,促使血管内纤维蛋白特异性溶解,进而有效疏通梗死血管血流^[6]。本研究采用苦碟子注射液与阿替普酶联合治疗急性脑梗死。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 7 月—2022 年 7 月郑州市第三人民医院收治的 112 例脑梗死患者为研究对象,其中男 58 例,女 54 例;年龄 35~76 岁,平均年龄(55.5 ± 1.68)岁;病程 0.5~4.5 h,平均病程(12.01 ± 1.74)h;体质质量指数(BMI)为(23.6 ± 1.8)kg/m²。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国急性脑梗死诊治指南 2018》^[7]诊断标准;(2)经影像学 CT、MRI 诊断确诊;(3)发病至入院时间 ≤ 24 h;(4)经患者签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有严重肝、肾等疾病者;(2)药物过敏史;(3)近 1 个月接受抗感染、抗凝治疗者;(4)患有免疫性疾病者;(5)精神障碍性疾病。

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 20200602003,20220501007。苦碟子注射液

由通化华夏药业有限责任公司生产,规格 20 mL/支,产品批号 202002026,202204021。

1.4 分组及治疗方法

采用随机数字法将患者分为对照组和治疗组,每组各 56 例。其中对照组患者男 27 例,女 29 例;年龄 35~73 岁,平均年龄(54.86 ± 1.73)岁;发病到溶栓时间 0.5~4.5 h,平均时间(2.66 ± 0.66)h;BMI (23.9 ± 2.1)kg/m²。治疗组患者男 31 例,女 25 例;年龄 36~74 岁,平均年龄(55.13 ± 1.59)岁;发病到溶栓时间 0.5~4.5 h,平均时间(2.68 ± 0.62)h;BMI (24.1 ± 1.2)kg/m²。两组患者性别、年龄、病程、BMI 相比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉注射注射用阿替普酶,0.9 mg/kg,最大剂量不超过 90 mg,在 1 min 内静脉推注总药量的 10%,剩下的 90%在 1 h 内静脉泵入。在对照组基础上,治疗组静脉滴注苦碟子注射液,40 mL/次加入生理盐水 300 mL,1 次/d。两组用药 14 d 观察治疗结果。

1.5 疗效评价标准^[8]

显效:口角歪斜、肢体麻木、言语含糊、肢体偏瘫症状基本消失,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分值下降 46%~90%;有效:口角歪斜、肢体麻木、言语含糊、肢体偏瘫症状有所缓解,NIHSS 分值下降 18%~45%;无效:生活完全不能自理,且症状未见改变,有甚者加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状改善时间 药物治疗过程患者自身出现的口角歪斜、肢体麻木、言语含糊、肢体偏瘫等症状改善情况,并记录相应缓解时间。

1.6.2 神经功能受损程度 NIHSS^[9]评估神经功能损伤程度,包括意识、眼球运动、视野、面瘫、肢体运动、感觉等项目,总得分最高为 42 分,轻度 1~7 分,中度 7~15 分,中重度 15~20 分,重度 20~42 分,分值越高,脑神经损伤越严重,一般>

16 分者预后较差。

1.6.3 氧化应激反应指标 在清晨采集患者上肢静脉血 3 mL, 使用全自动生化分析仪检测, 采用光化学扩增法测定超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (CSH-Px) 水平。采用硫代巴比妥法测定丙二醛 (MDA) 水平, 所有操作均严格按照试剂说明进行执行。

1.6.4 血清因子水平 采集治疗前后静脉血 5 mL, 置入含枸橼酸钠抗凝管中, 离心机分离出血清, 采用酶联免疫吸附测定法, 检测白细胞介素-6 (IL-6)、胱抑素 C (Cys-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 所有试验均严格按照操作说明书执行。

1.7 不良反应观察

比较患者治疗期间发生的不良反应发生率。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 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, 治疗组患者临床有效率 (91.07%), 明显高于对照组 (71.43%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组出现的口角歪斜、肢体麻木、言语含糊、肢体偏瘫等症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分指标均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分指标明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	56	28	12	16	71.43
治疗	56	36	15	5	91.07*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	口角歪斜改善时间/d	肢体麻木改善时间/d	言语含糊改善时间/d	肢体偏瘫改善时间/d
对照	56	12.61 $\pm$ 1.43	11.61 $\pm$ 1.72	12.84 $\pm$ 1.35	11.71 $\pm$ 1.29
治疗	56	10.87 $\pm$ 1.61*	9.52 $\pm$ 1.53*	9.43 $\pm$ 1.67*	10.14 $\pm$ 1.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	56	16.62 $\pm$ 2.07	11.52 $\pm$ 1.23*
治疗	56	16.58 $\pm$ 2.12	5.26 $\pm$ 0.66*▲

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 两组氧化应激反应比较

治疗后, 两组患者 SOD 和 CSH-Px 指标明显升高, 而 MDA 指标明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组治

疗后 SOD、CSH-Px 和 MDA 指标明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清炎性因子水平比较

治疗后, 两组血清炎性因子 IL-6、Cys-C、TNF- α 、Hcy 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、CysC、TNF- α 和 Hcy 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应总发生率为 5.36%, 明显低于对照组 (10.71%, $P < 0.05$), 见表 6。

3 讨论

急性脑梗死一直都是医学研究的重点, 其主要原因是缺血性卒中患病率、致残率、致死率仍居高位^[10]。该病是多种危险因素的共同作用的结果,

表 4 两组氧化应激反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on oxidative stress response index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	CSH-Px/U
对照	56	治疗前	72.63±6.71	7.65±3.24	83.52±4.58
		治疗后	84.54±8.27*	5.48±2.19*	103.48±6.36*
治疗	56	治疗前	72.54±6.62	7.62±3.31	83.47±4.47
		治疗后	96.71±9.56*▲	2.49±1.17*▲	112.73±7.29*▲

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 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serum inflammatory factor level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	Cys-C/(pg·mL ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	54.73±8.46	97.81±15.34	23.41±5.04	67.54±9.08
		治疗后	41.05±6.25*	78.49±14.60*	17.46±2.28*	51.63±6.27*
治疗	56	治疗前	54.82±8.53	97.76±15.42	23.56±4.85	67.71±9.11
		治疗后	23.71±4.36*▲	57.49±12.53*▲	12.39±1.78*▲	30.51±4.28*▲

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 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	牙龈出血/例	头昏/例	困倦/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	56	2	2	1	1	10.71
治疗	56	1	0	1	1	5.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

特别是脑组织出现缺血缺氧时,过量的氧自由基主要通过蛋白质、脂质和核酸的过氧化作用^[11],增加血-脑屏障通透性,造成神经毒性损伤,线粒体损伤,氧化线粒体膜脂质等导致脑组织损伤^[12]。该病的发病机制极其复杂,与机体炎症反应有关,炎症反应是导致缺血性卒中发生发展的重要因素^[13]。该病发生后,由脑胶质细胞介导炎症反应,使炎症因子(Hcy、TNF-α、IL-6)水平的释放增加,并引起炎症反应的放大,从而加重脑神经组织的损害^[14]。传统中医学对该病认为属“中风病”范畴,其病因病机总属阴阳失调,气血逆乱而引起该病,其发生在于肝阳化风,气血并逆,直冲犯脑^[15]。因肝肾阴虚,水不涵木,则肝阳容易上亢,加上饮食起居不当或情志刺激,则气血上冲于脑,引发为中风诸症^[16]。

苦碟子注射液主要是由抱茎苦菜萃取而成的注射制剂,具有扩张冠状血管,增加心脑血管血流量,致使血管阻力降低,还能纤维蛋白溶解酶活性,从而达到抗血小板聚集、抑制血栓形成的作用^[17]。阿

替普酶可通过赖氨酸残基结合纤维蛋白,选择性激活纤溶酶原,溶化纤维蛋白凝固的血栓,并对患者缺血损伤脑组织半暗带有较强的修复作用^[18]。

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组出现的口角歪斜、肢体麻木、言语含糊、肢体偏瘫等症状改善时间更早。说明苦碟子注射液与阿替普酶联合治疗急性脑梗死,症状恢复较优,而且对脑神经功能损伤程度缓解提升增加,对卒中患者机体机能好转较为显著。与对照组治疗后比较,治疗组的NIHSS评分指标显著降低。另研究结果表明,治疗组治疗后的SOD、CSH-Px指标均高于对照组,治疗组治疗后的MDA指标低于对照组。治疗组治疗后的IL-6、Cys-C、TNF-α、Hcy水平均低于对照组。这就说明苦碟子注射液与阿替普酶一同治疗可直接作用于血小板活化因子,促进血栓溶解,阻断缺血再灌注炎症因子生成的途径,间接抑制局部炎症反应,并极大地发挥促神经功能修复及血管再生的能力^[19]。IL-6是前炎症细胞因子,急性脑梗死发展过

程中 IL-6 水平升高,并参与神经损伤恶化。Cys-C 在血管损伤时,发生炎症反应,使其水平升高引发脑梗死的发生^[20]。TNF- α 在创伤和感染等应激状态下水平升高,加重脑神经缺血缺氧状态。Hcy 水平升高与血管内皮损伤程度相关,可激活炎症细胞的增殖,从而促进血栓形成^[21]。

综上所述,阿替普酶与苦碟子注射液联合治疗疗效确切,对脑神经功能损伤程度及氧化应激反应有效改善,并能降低机体炎性因子水平,且安全性良好,值得推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曾瑞,李春芳,刘蕾,等.急性缺血性卒中患者血管性认知障碍及其亚型的相关因素分析[J].中国卒中杂志,2016,11(4):255-261.
- [2] 王蒙,周俊山,吴奥燕.急性脑梗死静脉溶栓及血管内治疗研究进展[J].中华神经科杂志,2017,50(5):1032-1037.
- [3] 邓一鸣,霍晓川,高峰,等.急性缺血性卒中血管内治疗的临床效果与效率评价[J].中国卒中杂志,2016,11(10):829-835.
- [4] 李慧敏,廖星,胡瑞学,等.中医药治疗急性缺血性脑卒中 RCT 结局指标的现状分析[J].中国中药杂志,2020,45(9):2210-2220.
- [5] 周莹,孟繁兴,周彦吉,等.苦碟子注射液联合常规西药治疗缺血性脑卒中的系统评价和 Meta 分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(23):3935-3944.
- [6] 崔颖,佟旭,王伊龙,等.急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的危险因素分析[J].中华神经科杂志,2016,49(12):925-931.
- [7] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性脑梗死诊治指南 2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):159-162.
- [8] 张虹,赵凯.心脑血管疾病[M].北京:华龄出版社,2012:664-670.

- [9] 张磊,刘建民.美国国立卫生研究院卒中量表[J].中华神经外科杂志,2014,30(1):79.
- [10] 杨乐天,闫福岭.急性脑梗死再灌注治疗后血管再闭塞[J].国际脑血管病杂志,2017,25(3):806-812.
- [11] 张小鹏.缺血性脑卒中患者血清 HMGB1、sTLT-1 含量与氧化应激反应、内皮损伤程度的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(21):3021-3024.
- [12] 施国文,林岩,金海峰,等.轻型急性缺血性卒中溶栓治疗的疗效及安全性研究[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(7):599-602.
- [13] 张作念,王志晔,倪梦园,等.急性缺血性卒中患者血清促炎性细胞因子水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性[J].实用临床医药杂志,2016,20(9):6-9.
- [14] 吴章薇,张通,赵军,等.急性缺血性卒中后炎症因子水平与神经功能恢复的关系研究[J].中国卒中杂志,2021,16(10):1023-1028.
- [15] 黄娟,彭熙炜,廖君,等.中医药治疗急性缺血性脑卒中的用药规律分析[J].湖南中医杂志,2017,33(1):115-116.
- [16] 王凯华,黄龙坚,郑光珊,等.急性缺血性脑卒中的临床研究进展[J].广西中医药大学学报,2016,19(4):72-76.
- [17] 马瑞雪,张慕慧.苦碟子注射液预处理对急性缺血性脑卒中后脑缺血再灌注损伤血瘀毒损证模型大鼠神经功能及海马神经元的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(12):67-72.
- [18] 张载潜,黄定良,张会香,等.阿替普酶溶栓治疗急性缺血性脑卒中时静脉溶栓和动脉溶栓的有效性和安全性的比较[J].北方药学,2015,12(7):108-109.
- [19] 刘冰,霍会永,赵聪慧,等.急性缺血性脑卒中患者血清 DKK1 水平与炎症反应及氧化应激的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2667-2671.
- [20] 侯帮发.Cys C、MMP-9、IL-6 与脑梗死的关系研究探讨[J].农垦医学,2019,41(1):41-43.
- [21] 贾二娟.血清 Hcy、hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平与急性脑梗死严重程度的关系[J].实验与检验医学,2017,35(3):382-384.

[责任编辑 金玉洁]