

复方麝香注射液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究

董智强¹, 过 岚^{2*}, 洪 媛², 朱倍红²

1. 上海市第八人民医院 神经内科, 上海 200235

2. 上海市第八人民医院 老年护理科, 上海 200235

摘要: **目的** 探究复方麝香注射液联合注射用尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年12月于上海市第八人民医院收治的急性脑梗死患者150例作为研究对象,按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各75例。对照组患者静脉滴注注射用尤瑞克林,0.15 PNA加入到0.9%氯化钠注射液100 mL中,30 min滴注完毕,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注复方麝香注射液,20 mL加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者的临床疗效,比较治疗前后两组的美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)、ADL评分、血液流变学指标和炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、92.00%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分明显下降,ADL评分明显上升,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组NIHSS评分显著低于对照组,ADL评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血浆黏度(PV)、全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)和红细胞压积(HCT)水平均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组血液流变学指标均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和金属基质蛋白酶(MMP-9)水平均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组炎症因子水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复方麝香注射液联合注射用尤瑞克林治疗急性脑梗死疗效显著,可促进患者神经功能的恢复,改善血流动力学指标及炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方麝香注射液;注射用尤瑞克林;急性脑梗死;NIHSS评分;ADL评分;血液流变学指标;炎症因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3128-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.010

Clinical study on Compound Shexiang Injection combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction

DONG Zhi-qiang¹, GUO Lan², HONG Yuan², ZHU Bei-hong²

1. Department of Neurology, the Eighth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200235, China

2. Department of Geriatric Nursing, the Eighth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200235, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Compound Shexiang Injection combined with Urinary Kallidinogenase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (150 cases) with acute cerebral infarction in the Eighth People's Hospital of Shanghai from March 2016 to December 2017 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 75 cases. Patients in the control group were iv administered with Urinary Kallidinogenase for injection, 0.15 PNA added into 0.9% sodium chloride injection 100 mL, infusion was completed within 30 min, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Shexiang Injection, 20 mL added into 0.9% sodium chloride injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS scores, ADL scores, hemorheological indexes, and inflammatory factor levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.00% and 92.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS scores were significantly decreased in two groups, but the ADL scores were significantly increased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS score in the treatment

收稿日期: 2018-04-24

作者简介: 董智强(1975—),男,河北人,副主任医师,硕士,主要研究方向为脑血管病。E-mail: zhiqianggz@qq.com

*通信作者 过 岚(1975—),女,江苏无锡人,主治医师,本科,主要研究方向为老年神经病学。E-mail: putishu2048@sina.com

group were lower than those in the control group, but the ADL score were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SV, HBV, LBV, and HCT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the hemorheological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, and MMP-9 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the inflammatory factor levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Shexiang Injection combined with Urinary Kallidinogenase for injection has obvious curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can promote the recovery of neurological function, improve hemodynamic indexes and inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Shexiang Injection; Urinary Kallidinogenase for injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; ADL score; hemorheological index; inflammatory factor

急性脑梗死是由多种因素造成的局灶性脑组织供血不足、缺氧、坏死,继而引发神经功能障碍的脑血管疾病。随着人们生活质量的提高,急性脑梗死的发病危险因素也在不断增加,已成为我国第一大死因^[1]。尤瑞克林是从人尿液中提取获得的激肽原酶,具有舒张脑血管的作用,能促进缺血脑组织内血管内皮生长因子、降钙素基因相关肽和受体活性修饰蛋白1的表达,有助于损伤部位血管新生^[2]。复方麝香注射液具有行气活血、醒脑止惊等功效,可增加缺血半暗带的供血,减轻脑水肿,抑制白细胞游走,保护神经元细胞,改善神经功能^[3]。本研究选取上海市第八人民医院收治的150例急性脑梗死患者作为研究对象,采用复方麝香注射液联合注射用尤瑞克林对急性脑梗死患者进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年12月于上海市第八人民医院收治的150例急性脑梗死患者作为研究对象,其中男78例,女72例;年龄43~75岁,平均年龄(57.83 ± 9.12)岁;病程2~24 h,平均病程(10.08 ± 1.89) h。本研究经医院伦理委员会批准且患者均知情同意。

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]诊断标准,且由相关影像学证实;(2)首次发病;(3)发病时间小于24 h。

排除标准:(1)合并严重心、肾、肝功能异常者;(2)合并脑外伤、脑部肿瘤、精神疾病者;(3)凝血功能异常者;(4)短暂性脑缺血、可逆性缺血性神经功能受损者;(5)治疗前1周内使用过改善血液循环药物者;(6)对本研究药物过敏者。

1.2 药物

注射用尤瑞克林由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格0.15 PNA单位/瓶,产品批号20160125、20170810。复方麝香注射液由安徽金太阳生化药业有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20151207、20170223。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各75例。对照组男40例,女35例;年龄44~75岁,平均年龄(58.01 ± 8.93)岁;病程2~24 h,平均病程(9.71 ± 1.76) h。治疗组男38例,女37例;年龄43~75岁,平均年龄(57.65 ± 9.27)岁;病程2~24 h,平均病程(10.45 ± 1.97) h。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均接受常规治疗,包括调血糖、降血压,及时补液、营养支持等。对照组患者静脉滴注注射用尤瑞克林,0.15 PNA加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,30 min滴注完毕,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注复方麝香注射液,20 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 疗效评价标准^[5]

基本治愈:NIHSS评分减少 $>90\%$,病残程度0级;显效:45% $<$ NIHSS评分减少 $\leq 90\%$,病残程度1~3级;有效:17% $<$ NIHSS评分减少 $\leq 45\%$;无效:NIHSS评分减少 $\leq 17\%$ 或增加。

总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 治疗前后采用NIHSS评分评估所有患者神经

功能状况。NIHSS 评分包括意识、凝视、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、共济失调、失语、构音障碍、感觉、视野、忽视证。总得分越高说明神经功能缺损越严重^[6]。

1.5.2 日常生活活动能力 (ADL) 评分 采用改良 Barthel 指数量表评估日常生活活动能力。改良 Barthel 指数量表包括进食、穿衣、修饰、洗澡、用厕、控制大便、控制小便、上下楼梯、床椅转移、行走/轮椅。总得分越低日常生活活动能力越弱^[7]。

1.5.3 血液流变学指标 治疗前后使用全自动血液流变分析仪检测血浆黏度 (PV)、全血高切黏度 (HBV)、全血低切黏度 (LBV) 和红细胞压积 (HCT)。

1.5.4 炎症因子 治疗前后采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 及金属基质蛋白酶 (MMP-9) 水平。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间患者可能发生的恶心、头痛等不良反应。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 t 检验比较。计数资料以百分率表示, 采取 χ^2 检验比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 17 例, 显效 25 例, 有效 18 例, 总有效率为 80.00%; 治疗组基本治愈

22 例, 显效 31 例, 有效 16 例, 总有效率为 92.00%。两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分、ADL 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分明显下降, ADL 评分明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组, ADL 评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组 SV、HBV、LBV、HCT 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血液流变学指标均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-6、MMP-9 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清炎症因子水平显著低于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应观察

治疗期间, 对照组发生恶心 3 例, 头痛 2 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率为 8.00%; 治疗组发生恶心 4 例, 头痛 2 例, 牙龈出血 1 例, 不良反应发生率为 9.33%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	17	25	18	15	80.00
治疗	75	22	31	16	6	92.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 NIHSS、ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	12.38 $\pm$ 1.46	5.62 $\pm$ 0.85*	54.76 $\pm$ 9.25	68.51 $\pm$ 11.90*
治疗	75	12.51 $\pm$ 1.30	4.14 $\pm$ 0.72* [▲]	54.44 $\pm$ 10.12	73.29 $\pm$ 10.76* [▲]

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 两组患者血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on the hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PV/(mPa·s)	HBV/(mPa·s)	LBV/(mPa·s)	HCT/%
对照	75	治疗前	2.46±0.33	6.93±1.75	12.87±3.78	51.67±7.21
		治疗后	1.84±0.31*	5.27±1.32*	10.39±3.26*	43.39±5.85*
治疗	75	治疗前	2.41±0.36	6.86±1.81	12.90±4.01	52.47±7.58
		治疗后	1.46±0.35*▲	4.54±1.20*▲	8.15±3.37*▲	39.53±5.79*▲

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

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(μ g·L ⁻¹)
对照	75	治疗前	62.58±7.91	46.92±5.34	163.48±14.82
		治疗后	40.82±6.93*	31.49±4.15*	97.51±10.74*
治疗	75	治疗前	63.25±8.22	47.05±5.75	164.26±15.31
		治疗后	24.79±7.27*▲	24.87±3.90*▲	83.87±10.23*▲

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

急性脑梗死患者因血管闭塞、脑组织血液供应障碍引发局部脑组织内环境崩溃、细胞功能异常, 神经功能受损。中心坏死区与周围缺血半暗带共同组成梗死灶, 而缺血半暗带有侧支循环供应残留血流, 且其中含有大量存活神经元。因此尽快恢复缺血半暗带的灌注、抑制梗死范围扩大对挽救神经细胞功能, 减轻神经缺损, 改善预后有重要意义。

尤瑞克林属于组织型激肽释放酶 1, 可将激肽原转化为有血管活性的激肽, 激肽与相应受体结合后刺激一氧化氮、前列腺素 E2 等物质的合成和分泌, 起到扩张血管、降低血管外周阻力, 增加血流量的作用。临床研究表明, 尤瑞克林可以显著增高脑血流量, 缩短平均通过时间、达峰时间^[8]; 尤瑞克林可选择性地提高患侧半球的脑血流调节功能, 避免脑梗死后进一步的缺血和再灌注损伤^[9]。复方麝香注射液为中药制剂, 由人工麝香、郁金、广藿香、石菖蒲、冰片、薄荷脑组成, 对急性脑梗死疗效明显, 可有效降低血黏度, 加速血栓溶解, 改善微循环^[10]。同时复方麝香注射液能显著提高红细胞免疫功能, 增强红细胞对循环免疫复合物的清除作用, 减少血管损害^[11]。本研究结果表明, 治疗组的总有效率为 92.00%, 明显高于对照组的 80.00% ($P<0.05$), 说明两药具有协同作用, 可提高临床疗效。两组不良反应发生率比较无明显差异, 提示两

药联合使用并未增加用药风险, 安全性良好。

脑梗死患者常伴有脂质代谢异常, 血脂水平高, 使得红细胞变形能力下降, HBV 升高, 同时红细胞膜带电性受到破坏, 加剧红细胞的聚集导致 LBV 增大。另外血浆中的高总胆固醇、高三酰甘油会刺激大量纤维蛋白原的合成, 增加血浆黏度, 减缓血液流速^[12]。本研究结果显示, 治疗后治疗组 SV、HBV、LBV、HCT 均明显下降, 且显著低于对照组 ($P<0.05$), 表明两药联合使用可以更好地缓解血液高凝状态, 改善脑组织血流。

急性脑梗死患者受损脑组织迅速分泌活性氧、TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子, 诱导血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子的表达, 导致中性粒细胞黏附、迁移、浸润至脑实质中。随后浸润的白细胞释放诱导型一氧化氮合酶、IL-6、MMPs 等促炎因子, 进一步加重炎症反应, 加剧神经元损伤^[13]。研究表明, TNF- α 、IL-6、MMP-9 水平与病情严重程度具有正相关性, 且与预后有关^[14-15]。本研究结果显示, 治疗后治疗组血清 TNF- α 、IL-6、MMP-9 水平均明显下降, 且显著低于对照组 ($P<0.05$), 表明两药联合使用可更有效改善炎症状态, 缓解病情恶化。

综上所述, 复方麝香注射液联合注射用尤瑞克林治疗急性脑梗死疗效显著, 可促进患者神经功能的恢复, 改善血流动力学指标及炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, *et al.* Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [2] 常坤鹏, 丁小灵, 王取南, 等. 激肽原酶对大鼠中动脉缺血大鼠 CGRP、RAMP1 及 VEGF 表达的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8): 1063-1067.
- [3] 常国良, 苗黔英, 石 雁. 复方麝香注射液治疗脑血管病药理及临床研究浅析 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(6): 16-17.
- [4] 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. 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.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议委员会. 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.
- [6] Brott T, Adams H P, Olinger C P, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [7] 闵 瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188.
- [8] Miao J, Deng F, Zhang Y, *et al.* Exogenous human urinary kallidinogenase increases cerebral blood flow in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurosciences*, 2016, 21(2): 126-130.
- [9] 马虹印, 吕 珊, 靳 航, 等. 尤瑞克林对急性缺血性卒中患者脑血流自动调节能力的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(2): 133-136.
- [10] 董艳红, 郭明东. 复方麝香注射液治疗老年急性脑卒中致意识障碍患者的临床应用观察及生活质量评估 [J]. 中国急救医学, 2015, 35(12): 159-160.
- [11] 常国良, 赵小平, 梁小乐, 等. 复方麝香注射液对老年脑梗死病人红细胞免疫功能调控的体外实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(2): 157-158.
- [12] 罗 超, 吴达军, 罗霄鹏. 脑梗死患者血液流变学指标与血脂的分析 [J]. 实用临床医学, 2013, 14(8): 24-25.
- [13] Tobin M K, Bonds J A, Minshall R D, *et al.* Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(10): 1573-1584.
- [14] 李进民. 血清 IL-6、MMP-9、SAA、hs-CRP 及 RBP4 与老年急性脑梗死患者预后的关系研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(18): 1519-1522.
- [15] 樊明鹤. TNF- α 和 TNF- β 在脑梗死患者中的检测意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 106-107.